

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-512134

(P2011-512134A)

(43) 公表日 平成23年4月21日 (2011.4.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
<b>C O 7 K 19/00 (2006.01)</b>	C O 7 K 19/00	4 C O 8 4
<b>C O 7 K 14/705 (2006.01)</b>	C O 7 K 14/705	4 H O 4 5
<b>C O 7 K 14/52 (2006.01)</b>	C O 7 K 14/52	
<b>C O 7 K 14/475 (2006.01)</b>	C O 7 K 14/475	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-546400 (P2010-546400)	(71) 出願人	502452978
(86) (22) 出願日	平成21年2月18日 (2009.2.18)		アステリオン・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年10月18日 (2010.10.18)		イギリス国, エス 1 O 2 ティーエヌ シ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2009/000437		ェフィールド, ウェスタン・バンク, ファ
(87) 国際公開番号	W02009/103965		ース・コート
(87) 国際公開日	平成21年8月27日 (2009.8.27)	(74) 代理人	100149294
(31) 優先権主張番号	0802978.7		弁理士 内田 直人
(32) 優先日	平成20年2月19日 (2008.2.19)	(74) 代理人	100137512
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 奥原 康司
(31) 優先権主張番号	0821076.7	(72) 発明者	アーティミューク, ピーター
(32) 優先日	平成20年11月19日 (2008.11.19)		イギリス国, シェフィールド エス 1 O
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		2 ティーエヌ, ファース コート, ウェス
(31) 優先権主張番号	0900539.8		タンバンク, アステリオン・リミテッド
(32) 優先日	平成21年1月14日 (2009.1.14)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 修飾リンカー

## (57) 【要約】

我々は、少なくとも第 1 及び第 2 ポリペプチドを連結するべく機能する修飾ペプチドリンカーであって、糖成分を付加するためのモチーフを含むペプチドリンカーについて記載する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ペプチドリinkerによって間接的に連結された第 1 及び第 2 のポリペプチドからなり、前記ペプチドリinkerが少なくとも 1 つの糖成分を付加する為の少なくとも 1 つのモチーフを含むように修飾されていることを特徴とする融合ポリペプチド。

**【請求項 2】**

前記第 1 のポリペプチドがリガンドであり、前記第 2 のポリペプチドが該リガンドの結合しうる同族の受容体である請求項 1 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 3】**

前記第 2 のポリペプチドが前記の同族受容体細胞外ドメインよりなる請求項 2 に記載の融合ポリペプチド。

10

**【請求項 4】**

前記リガンドがサイトカインである請求項 1 から 3 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 5】**

前記リガンドが血管新生促進ポリペプチドである請求項 1 から 3 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 6】**

前記リガンドが成長ホルモンである請求項 1 から 3 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

20

**【請求項 7】**

前記リガンドがタイプ I インターフェロンである請求項 1 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 8】**

前記第 1 のポリペプチドがインターフェロン であり、前記第 2 のポリペプチドがインターフェロン受容体のインターフェロン 結合ドメインを有する、請求項 7 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 9】**

前記融合ポリペプチドが、図 27、28、29、30 又は 31 に表されているアミノ酸配列を有する、請求項 8 に記載の融合ポリペプチド

30

**【請求項 10】**

少なくともドメインの 1 つに成長ホルモンポリペプチドを有する、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 11】**

前記融合ポリペプチドが第 1 及び第 2 の成長ホルモンポリペプチドを有する、請求項 10 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 12】**

前記融合ポリペプチドが、図 23、24、25 又は 26 に示されたアミノ酸配列を有する、請求項 11 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 13】**

前記リガンドがペプチドホルモンである、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

40

**【請求項 14】**

前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 14 である、請求項 1 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 15】**

前記融合ポリペプチドが、図 32、33、34、35 又は 36 に示されたアミノ酸配列を有する、請求項 14 に記載の融合ポリペプチド。

**【請求項 16】**

前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 28 である、請求

50

項 1 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 17】

前記融合ポリペプチドが、図 38, 39, 40 又は 41 に示されたアミノ酸配列を有する、請求項 16 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 18】

前記第 1 のポリペプチドがソマトスタチン 14 であり、前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 28 である、請求項 1 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 19】

前記融合ポリペプチドが、図 42 又は 43 に示されたアミノ酸配列を有する、請求項 18 に記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項 20】

前記ペプチドリinker分子が、Asn - Xaa - Ser 又は Asm - Xaa - Thr (ここで X はプロリン以外のいずれかのアミノ酸) というグリコシル化モチーフの 1 つのコピーを有する又はより構成される、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 21】

前記ペプチドリinker分子が、Asn - Xaa - Ser 又は Asm - Xaa - Thr というグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ (Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5) の少なくとも 1 つのコピーを有する、請求項 20 に記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項 22】

前記ペプチドリinkerが、

Asn1 - Xaa2 - Ser3 Xaa4 Xaa5, ここで Xaa2 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Xaa1 Asn2 - Xaa3 - Ser4 Xaa5, ここで Xaa3 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Xaa1 Xaa2 Asn3 - Xaa4 - Ser5, ここで Xaa4 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Asn1 - Xaa2 - Thr3 Xaa4 Xaa5, ここで Xaa2 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

30

Xaa1 Asn2 - Xaa3 - Thr4 Xaa5, ここで Xaa3 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;そして

Xaa1 Xaa2 Asn3 - Xaa4 - Thr5, ここで Xaa4 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

より構成されるグループから選択されたアミノ酸モチーフの少なくとも 1 つのコピーを有する、請求項 21 に記載の融合ポリペプチド。

【請求項 23】

前記ペプチドリinkerが、

Asn1 - Xaa2 - Ser3 Gly4 Ser5, ここで Xaa2 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

40

Gly1 Asn2 - Xaa3 - Ser4 Ser5, ここで Xaa3 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Gly1 Gly2 Asn3 - Xaa4 - Ser5, ここで Xaa4 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Asn1 - Xaa2 - Thr3 Gly4 Ser5, ここで Xaa2 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

Gly1 Asn2 - Xaa3 - Thr4 Ser5, ここで Xaa3 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;そして

Gly1 Gly2 Asn3 - Xaa4 - Thr5, ここで Xaa4 はプロリン以外のいずれかのアミノ酸;

50

より構成されるグループから選択されたモチーフの少なくとも1つのコピーを有する、請求項21に記載の融合ポリペプチド。

【請求項24】

前記ペプチドリンカーが、

Asn1 - Xaa2 - Ser3 Ser4 Gly5 , ここでXaa2はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;

Gly1 Asn2 - Xaa3 - Ser4 Gly5 , ここでXaa3はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;

Ser1 Ser2 Asn3 - Xaa4 - Ser5 , ここでXaa4はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;

Asn1 - Xaa2 - Thr3 Ser4 Gly5 , ここでXaa2はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;

Ser1 Asn2 - Xaa3 - Thr4 Gly5 , ここでXaa3はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;そして

Ser1 Ser2 Asn3 - Xaa4 - Thr5 , ここでXaa4はプロリン以外のいずれかのアミノ酸 ;

より構成されるグループから選択されたモチーフの少なくとも1つのコピーを有する、請求項21に記載の融合ポリペプチド。

【請求項25】

前記ペプチドリンカー分子が、Asn - Xaa - Ser又はAsn - Xaa - Thrというグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ(Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5)の少なくとも1つのコピー及びモチーフ(Gly Gly Gly Gly Ser)の少なくとも1つのコピーを有し、該ペプチドリンカーが5 - 50アミノ酸であることを特徴とする、請求項21に記載の融合ポリペプチド。

【請求項26】

前記ペプチドリンカー分子が、Asn - Xaa - Ser又はAsn - Xaa - Thrというグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ(Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5)の少なくとも1つのコピー及びモチーフ(Ser Ser Ser Ser Gly)の1つのコピーを有し、該ペプチドリンカーが5 - 50アミノ酸であることを特徴とする、請求項21に記載の融合ポリペプチド。

【請求項27】

請求項1から6のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

【請求項28】

請求項27に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項29】

請求項27又は28に記載の核酸分子又はベクターにより形質移入又は形質転換された細胞。

【請求項30】

賦形剤又は担体を含み、請求項1から26のいずれかに記載のポリペプチドを含有する医薬品組成物。

【請求項31】

前記ポリペプチドが、図46a、46b、46c、46d、46e又は46fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項2から4のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項32】

前記ポリペプチドが、図47a、47b、47c、47d、47e又は47fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項2から4のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項33】

前記ポリペプチドが、図48a、48b、48c、48d、48e又は48fに示された

10

20

30

40

50

配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 3 4】

前記ポリペプチドが、図 4 9 a、4 9 b、4 9 c、4 9 d、4 9 e 又は 4 9 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 3 5】

前記ポリペプチドが、図 5 0 a、5 0 b、5 0 c、5 0 d、5 0 e、5 0 f 又は 5 0 h に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項 3 6】

前記ポリペプチドが、図 5 1 a、5 1 b、5 1 c、5 1 d、5 1 e、5 1 f 又は 5 1 h に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 3 7】

前記ポリペプチドが、図 5 2 a、5 2 b、5 2 c、5 2 d、5 2 e、5 2 f 又は 5 2 h に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 3 8】

前記ポリペプチドが、図 5 3 a、5 3 b、5 3 c、5 3 d、5 3 e、5 3 f 又は 5 3 h に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項 3 9】

前記ポリペプチドが、図 5 4 a 又は 5 4 b に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 4 0】

前記ポリペプチドが、図 5 5 a 又は 5 5 b に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

30

【請求項 4 1】

前記ポリペプチドが、図 5 6 a 又は 5 6 b に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 4 2】

前記ポリペプチドが、図 5 7 a 又は 5 7 b に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 4 3】

前記ポリペプチドが、図 5 8 a、5 8 b、5 8 c、5 8 d、5 8 e 又は 5 8 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

40

【請求項 4 4】

前記ポリペプチドが、図 5 9 a、5 9 b、5 9 c、5 d、5 9 e 又は 5 9 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項 4 5】

前記ポリペプチドが、図 6 0 a、6 0 b、6 0 c、6 0 d、6 0 e 又は 6 0 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

50

## 【請求項 46】

前記ポリペプチドが、図 61a、61b、61c、61d、61e 又は 61f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 47】

前記ポリペプチドが、図 62a、62b、62c、62d 又は 62e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 48】

前記ポリペプチドが、図 63a、63b、63c、63d 又は 63e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

10

## 【請求項 49】

前記ポリペプチドが、図 64a、64b、64c、64d 又は 64e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 50】

前記ポリペプチドが、図 65a、65b、65c、65d 又は 65e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

20

## 【請求項 51】

前記ポリペプチドが、図 66a、66b、66c、66d、66e 又は 66f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 52】

前記ポリペプチドが、図 67a、67b、67c、67d、67e 又は 67f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 53】

前記ポリペプチドが、図 68a、68b、68c、68d、68e 又は 68f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

30

## 【請求項 54】

前記ポリペプチドが、図 69a、69b、69c、69d、69e 又は 69f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 55】

前記ポリペプチドが、図 70a、70b、70c、70d、70e、70f、70g、70h、70i、70j、70k、70m、70n、70o 又は 70p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

40

## 【請求項 56】

前記ポリペプチドが、図 71a、71b、71c、71d、71e、71f、71g、71h、71i、71j、71k、71m、71n、71o 又は 71p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2 から 4 のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

## 【請求項 57】

前記ポリペプチドが、図 72a、72b、72c、72d、72e、72f、72g、72h、72i、72j、72k、72m、72n、72o 又は 72p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項 2

50

から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項５８】

前記ポリペプチドが、図７３ａ、７３ｂ、７３ｃ、７３ｄ、７３ｅ、７３ｆ、７３ｇ、７３ｈ、７３ｉ、７３ｊ、７３ｋ、７３ｍ、７３ｎ、７３ｏ又は７３ｐに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項５９】

前記ポリペプチドが、図７４ａ、７４ｂ、７４ｃ、７４ｄ、７４ｅ、７４ｆ、７４ｇ、７４ｈ、７４ｉ、７４ｊ、７４ｋ又は７４ｍに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

10

【請求項６０】

前記ポリペプチドが、図７５ａ、７５ｂ、７５ｃ、７５ｄ、７５ｅ、７５ｆ、７５ｇ、７５ｈ、７５ｉ、７５ｊ、７５ｋ又は７５ｍに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項６１】

前記ポリペプチドが、図７６ａ、７６ｂ、７６ｃ、７６ｄ、７６ｅ、７６ｆ、７６ｇ、７６ｈ、７６ｉ、７６ｊ、７６ｋ又は７６ｍに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

20

【請求項６２】

前記ポリペプチドが、図７７ａ、７７ｂ、７７ｃ、７７ｄ、７７ｅ、７７ｆ、７７ｇ、７７ｈ、７７ｉ、７７ｊ、７７ｋ又は７７ｍに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項６３】

前記ポリペプチドが、図７８ａ、７８ｂ又は７８ｃに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

30

【請求項６４】

前記ポリペプチドが、図７９ａ、７９ｂ又は７９ｃに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項６５】

前記ポリペプチドが、図８０ａ、８０ｂ又は８０ｃに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される、請求項２から４のいずれかに記載の融合ポリペプチド。

【請求項６６】

請求項３１－６５のいずれかに記載のポリペプチドをコードする核酸分子。

40

【請求項６７】

請求項６６に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項６８】

請求項６６又は６７に記載の核酸分子又はベクターにより形質移入又は形質転換された細胞。

【請求項６９】

賦形剤又は担体を含み、請求項３１から６５のいずれかに記載のポリペプチドを含有する医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【 0 0 0 1 】

本発明は、少なくとも第 1 及び第 2 ポリペプチドを連結するべく機能する修飾ペプチドリinkerであって、糖成分を付加するためのモチーフを含むペプチドリinkerに関する。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

グリコシル化とは、張り出した糖鎖基を蛋白、ポリペプチド又はペプチドに付加することであり、これにより該蛋白、ポリペプチド又はペプチドの活性及び/又はバイオアベイラビリティが変化する。このプロセスは、翻訳と同時又は翻訳後になされ、酵素を媒介として行われる。グリコシル化には 2 つのタイプが存在する；アスパラギン側鎖への N 結合型グリコシル化とセリン又はスレオニンアミノ酸側鎖への O 結合型グリコシル化である。N 結合型グリコシル化は最も一般的な翻訳後修飾であり、真核細胞の小胞体内にて行われる。N 結合型グリコシル化は 2 つの主要なタイプよりなる；2 つの N - アセチルグルコサミンを含む高マンノースオリゴサッカライド及びその他のタイプの糖グループを含む複合オリゴサッカライドである。グリコシル化ポリペプチドに含まれるペプチドモチーフは Asn - X - Ser 又は Asn - X - Thr であり、ここで X はプロリン以外のいかなるアミノ酸でもよい。これは酵素であるオリゴサッカリルトランスフェラーゼ (OT) によって触媒される；Yan & Lennarz J. Biol. Chem., Vol. 280 (5), 3121 - 3124 (2005) 参照のこと。OT はその触媒作用により、ドリコール結合ピロリン酸ドナーからオリゴサッカリル成分 (Glc3Man9GlcNAc2) をアスパラギン側鎖に転移させる。核となるペントサッカライドは全ての N 結合型オリゴサッカライドに共通しており、様々な N 結合型オリゴサッカライドにおいて、その土台としての役割を担っている。

10

20

## 【 0 0 0 3 】

O 結合型グリコシル化は一般的ではない。セリン又はスレオニン残基がこれらのアミノ酸側鎖にある酸素を介して糖とグリコシル結合により結合している。通常は、N - アセチルグルコサミンがこの結合様式により、細胞内蛋白質に結合している。

## 【 0 0 0 4 】

グリコシル化により、生物学的に活性のある蛋白の機能が変わることが知られている。例えば、WO 0 1 / 3 6 0 0 1 には、免疫原性を軽減し、薬物動態 (PK) を改善する目的で、N 結合型グリコシル化を含んでいる修飾インターフェロン γ 複合物についての記載がある。WO 2 0 0 4 / 0 2 0 5 7 8 は、IL - 2 0 受容体を介して優先的に情報伝達される、遺伝子工学により産生された IL - 2 0 変異体の N 結合型グリコシル化について開示している。WO 2 0 0 5 / 0 7 0 1 3 8 は、本来グリコシル化されない、例えば、G - CSF といった、治療用ペプチドを O 結合型グリコシル化することにより、免疫原性を軽減し、バイオアベイラビリティを改善することができることを記載している。グリコシル化 G - CSF の更なる例は WO 2 0 0 7 / 1 0 8 8 8 2 に開示されており、トランスジェニック細胞中で発現させ、G - CSF のグリコシル化パターンが変化していた。WO 2 0 0 7 / 0 2 2 7 9 9 は、天然のグリコシル化インターフェロン と比較した場合、それと異なるグリコシル化蛋白質を、より多量に生産し、供給する無血清条件下での組み換えグリコシル化インターフェロンの製造過程を記載している。WO 2 0 0 7 / 0 8 4 4 4 1 は、より多くのグリコシル化を伴うことで、PK の改善した卵胞刺激ホルモン変異体及びその受胎治療への利用について開示している。WO 2 0 0 7 / 1 3 6 7 5 2 は、4 本の炭化水素鎖；N 結合型グリコシル化部位 3 つと O 結合型部位 1 つを含む蛋白であるエリスロポエチンの均一なグリコシル化の過程について開示している。グリコシル化組み換え蛋白の産生に関連する問題としてグリコシル化の均一性がある。エリスロポエチンの PK を改善する試みの更なる例が、WO 0 0 / 3 2 7 7 2、WO 0 1 / 0 2 0 1 7 及び WO 0 3 / 0 2 9 2 9 1 に記載されている。

30

40

## 【 0 0 0 5 】

出願人の同時係属中の出願 WO 0 1 / 9 6 5 6 5 に、サイトカインとこれらの同族受容体の細胞外ドメインとの融合よりなる融合蛋白が、その PK 及びアゴニスト活性を改善す

50



ることについて記載されている。該サイトカイン及び細胞外ドメインは互いに柔軟なペプチドリッカーを介して連結されており、これによってそれぞれのドメインが互いのドメインと呼応して動くことを可能にしている。例としては成長ホルモン（GH）がある。

#### 【0006】

GHは2つの膜結合成長ホルモン受容体（GHR）と、GH上でサイト1及びサイト2と呼ばれる2つの別部位を介して、連なって結合する。サイト1は高親和性結合部位であり、サイト2は低親和性部位である。1つのGH分子は1つのGHRとサイト1を介して結合する。2つ目のGHRはサイト2を介して補充され、GHR：GH：GHR複合体を形成する。該複合体は内部移行して、遺伝子発現変動につながる情報伝達カスケードを活性化する。GHRの細胞外ドメインは2つの連結されたドメインより構成され、各ドメインはおよそ100アミノ酸よりなり（SD-100）、細胞表面に最も近接しているC端末側SD-100ドメイン（b）と、最も離れたN端末側SD-100ドメイン（a）である。これら2つのドメインの構造変化は、ホルモン結合により、3量体GHR-GH-HGRが形成される際に生じる。ラットに投与されたGHキメラ融合蛋白は、天然のGHに比べて300倍もその消失が減少し、その単回投与は、天然のGHで見られるよりも著しく10日間での成長を促進した。該成長ホルモン融合は相互に結合するヘッドトゥテール構造の2量体を形成し、これにより、天然においてはGHとその結合蛋白によって生じる様な不活性ホルモンの蓄積を生じさせている。更なる例は、出願人の同時係属中の出願WO03/070765において開示されており、それには、GH中のサイト1及びサイト2への修飾を含む修飾GH融合蛋白について及び該蛋白がGH受容体活性化に対するアンタゴニストとして作用することについて記載されている。

10

20

#### 【0007】

新規なキメラ融合蛋白についての更なる例は、以下に示す蛋白についての未公開の特許出願に記載されている：成長ホルモン（US60/951,122；0717985.6）；修飾成長ホルモン（UK0719818.7；US60/979,010）レプチン（UK0715216.8；US60/956,360）；エリスロポエチン（UK0715126.9；US60/956,319）；顆粒球コロニー刺激ホルモン（UK0715133.5；US60/956,303）；インターフェロン（UK0715383.6；US60/956,343）；インターロイキン（UK0715557.5；US60/956,372）；IGF-1（UK0715213.5；US60/956,333）とプロラクチン（UK0724654.9；UK0724656.4）；及びペプチドホルモンキメラ（UK0725201.8）。これらの内容は、そのまま参考文献に記載されている。

30

WO03/034275において、出願人は、例えば成長ホルモンやレプチンといった、受容体を介したシグナル伝達のアゴニストとして作用するサイトカインのオリゴマー（例としては2量体や3量体）よりなる融合蛋白について記載した。該サイトカイン部分はまた、互いに柔軟なペプチドリッカーを介して連結される。該オリゴマーは、活性を有するものの、キメラ融合蛋白と比較した場合、PKは改善されない。

#### 【0008】

ポリペプチドを連結するペプチドリッカー分子は当該技術分野において既知のものである。例えば、WO2006/010891には、硬直した及びやや硬直したペプチドリッカー分子について記載されており、該分子は、ヘリックス領域を有するその他の蛋白性成長ホルモン間を直列に連結することで、その屈曲性を制限している。EP0573551には、セリンを多く含有するペプチド連結分子（Ser Ser Ser Ser Gly） $\times$ （ここで $\times$ は1-10コピーの間であることを特徴とする）について記載されており、該分子は、溶解性や蛋白分解酵素による代謝に対する抵抗性を改善するために、融合蛋白中のドメインや単鎖抗体フラグメントを連結するのに有効である。WO88/09344においては、グリシンを多く含有し、抗体フラグメントの重鎖と軽鎖を連結する連結分子（Gly Gly Gly Gly Ser）について記載している。このようにペプチド連結分子はポリペプチドドメインを互いに連結し、活性及び/またはPKが改

40

50

善された機能的複合体を形成する手段として確立している。

【発明の概要】

【0009】

出願人は、糖成分を付加する為のモチーフを含むように修飾し、それによって少なくとも2つの活性のあるポリペプチド結合部分間をつなぐグリコシル化ペプチドリinkerを形成する修飾ペプチド連結分子を開示する。

【0010】

本発明の1つの態様においては、ペプチドリinkerによって間接的に連結された第1及び第2のポリペプチドからなり、前記ペプチドリinkerが少なくとも1つの糖成分を付加する為の少なくとも1つのモチーフを含むように修飾されていることを特徴とする融合ポリペプチドを提供する。

本発明のより好ましい実施例においては、前記第1のポリペプチドがリガンドであり、前記第2のポリペプチドが該リガンドの結合しうる同族の受容体であり、好ましくは、前記リガンドと結合するドメインを有する又はより構成される細胞外ドメインである。

本発明の別の好ましい実施例においては、前記リガンドがケモカインである。

【0011】

“ケモカイン”とは、分裂促進性、走化性又は炎症性活性を有する細胞により分泌される、構造的に関連性のある低分子量因子のグループを指す。これらは本来、4つの保存されたシステイン残基を共有する70から100残基からなる陽イオン性蛋白である。これらの蛋白は2つのN末端にあるシステインのスペーシングに基づき、2つのグループに分類することが出来る。第1のグループでは、この2つのシステインが1残基によって隔てられている(C-x-X)のに対し、第2のグループにおいては、これらは隣り合っている(C-C)。”C-x-C”ケモカインのメンバーの例として、血小板第4因子(PF4)、血小板塩基蛋白(PBP)、インターロイキン8(IL-8)、黒色腫成長刺激活性蛋白(MGSA)、マクロファージ炎症性蛋白2(MIP-2)、マウスMig(m119)、ニワトリ9E3(又はpCEF-4)、ブタ肺マクロファージ走化因子I及びII(AMCF-I及びII)、前B細胞刺激因子(PBSF)及びIP10が含まれるが、これらに限定されるものではない。”C-C”グループのメンバーの例として、単球走化性蛋白1(MCP-1)、単球走化性蛋白2(MCP-2)、単球走化性蛋白3(MCP-3)、単球走化性蛋白4(MCP-4)、マクロファージ炎症性蛋白1(MIP-1)、マクロファージ炎症性蛋白1(MIP-1)、マクロファージ炎症性蛋白3(MIP-3)、マクロファージ炎症性蛋白3(MIP-3)、ケモカイン(ELC)、マクロファージ炎症性蛋白4(MIP-4)、マクロファージ炎症性蛋白5(MIP-5)、LD78、RANTES、SIS-(p500)、胸腺及び活性化制御ケモカイン(TARC)、エオタキシン、I-309、ヒト蛋白HCC-1/NCC-2、ヒト蛋白HCC-3が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0012】

本発明の更に好ましい実施例としては、前記リガンドが血管新生促進ポリペプチドである。

【0013】

血管新生を生ずるべく、内皮細胞を促進/活性化するいくつかの成長因子が知られている。これらは血管内皮成長因子(VEGF A)、VEGF B、VEGF C及びVEGF D、形質転換成長因子(TGFb)、酸性及び塩基性繊維芽細胞増殖因子(aFGF及びbFGF)及び血小板由来成長因子(PDGF)を含む。VEGFは非常に特異的な活性部位を有する内皮細胞特異的な成長因子であり、即ち、内皮細胞の増殖、移動及び分化を促進する。VEGFは2つの同一の23kDポリペプチドよりなる複合体である。VEGFは違った分子量を有する4つの異なるポリペプチドとしても存在することが出来る。各のポリペプチドはオルタナティブスプライシングにより生じたmRNAに由来する。bFGFは繊維芽細胞や内皮細胞の増殖を刺激するべく機能する成長因子である。bF

G F は、分子量 16.5 kD の単鎖ポリペプチドである。b F G F にはいくつかの分子形が見いだされており、これらは N 末端領域の長さが異なっている。しかしながら、これら異なる分子形の生体に対する機能はどれも同一であるように見える。b F G F は分泌腺によって産生される。

【0014】

本発明の好ましい実施例としては、前記血管新生促進ポリペプチドが、V E G F A、V E G F B、V E G F C、V E G F D、T G F b、a F G F と b F G F 及び P D G F から構成されるグループより選択されたものである。

本発明の更に好ましい実施例としては、前記リガンドが成長因子であるものである。

【0015】

インシュリン様成長因子 1 ( I G F 1 ) 及びその同族の受容体 I G F 1 R は、ヒト G H と併存することで、正常な成長及び発達に必須である。これに加えて、I G F 1 R はまた、悪性形質転換にも関与している ( B a s e r g a e t a l . 1997 )。I G F 1、I G F 2 及びインシュリン受容体は、緊密に関係しており、I G F 1 R はまた、I G F 2 によっても活性化されうる。I G F 1 R は、およそ 740 残基の鎖が、細胞質側にチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通鎖 ( 90 k D a ) とジスルフィド基により連結した形で構成されている。2 つの鎖がジスルフィド基により連結されることにより、該受容体は細胞膜上で 2 : 2 からなる 4 量体を形成している ( H u b b a r d a n d T i l l , 2000 )。該鎖はいくつかのドメインから構成されており、2 つの L ドメイン、L 1 ( 1 - 150 残基 ) 及び L 2 ( 300 - 460 残基 )、は主としてホルモン結合に関与している。該 L ドメインはシステインを多く含むドメイン ( 151 - 299 ) 及びこれに続くフィブロネクチンタイプ I I I ドメイン ( 460 - 700 ) に区分される ( B a s e r g a R , H o n g o A , R u b i n i M , P r i s c o M & V a l e n t i s B ( 1997 ) “ T h e I G F - 1 r e c e p t o r i n c e l l g r o w t h , t r a n s f o r m a t i o n a n d a p o p t o s i s ” B i o c h e m B i o p h y s A c t a 1332 : F105 - F126 ) ; H u b b a r d S B & T i l l , J H ( 2000 ) “ P r o t e i n t y r o s i n e k i n a s e s t r u c t u r e a n d f u n c t i o n ” A n n u . R e v . B i o c h e m . 59 ; 373 - 398 )。

【0016】

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがインシュリン様成長因子 1 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがヒトインシュリン様成長因子 1 であり、図 1 のアミノ酸配列によって表されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 2 のアミノ酸配列によって表される I G F - 1 受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

【0017】

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがインシュリン様成長因子 2 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがヒトインシュリン様成長因子 2 であり、図 3 のアミノ酸配列によって表されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 4 a 又は 4 b のアミノ酸配列によって表される I G F - 2 受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

【0018】

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがサイトカインである。

サイトカインはいくつかの様々な細胞機能に関与している。これらには免疫系の調節、エネルギー代謝の制御及び成長及び発達のコントロールが含まれる。サイトカインはその効果を標的細胞の細胞表面に発現する受容体を介して媒介する。サイトカイン受容体は 3 つの別々のサブグループに分類することが出来る。タイプ 1 ( 成長ホルモン ( G H ) ファミリー ) 受容体は、細胞外ドメインの N 末端部分にある 4 つの保存されたシステイン残基と C 末端部分にある保存された T r p - S e r - X a a - T r p - S e r モチーフの存在

10

20

30

40

50

によって特徴づけられている。この C y s 繰り返しモチーフはまた、タイプ 2（インターフェロンファミリー）及びタイプ 3（腫瘍壊死因子ファミリー）にも存在する。

【0019】

本発明の好ましい実施例としては、前記サイトカインが、成長ホルモン、レプチン、エリスロポエチン、プロラクチン、インターロイキン（IL）、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12 の p35 サブユニット、IL-13、IL-15、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、毛様体神経栄養因子（CNTF）、カルジオトロピン（CT-1）、白血球阻害因子（LIF）、インターフェロンタイプ I、II 又は III より構成されるグループから選択されたものである。

10

【0020】

本発明の好ましい実施例としては、前記インターフェロンがタイプ I インターフェロンである。

好ましくは、前記タイプ I インターフェロンが、インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\beta$ 、インターフェロン $\gamma$ 、インターフェロン $\delta$ 、インターフェロン $\epsilon$ 、及び インターフェロン $\kappa$ より構成されるグループから選択されたものである。

本発明の好ましい実施例としては、インターフェロン $\alpha$  が、IFNA 1、IFNA 2、IFNA 4、IFNA 5、IFNA 6、IFNA 7、IFNA 8、IFNA 10、IFNA 13、IFNA 14、IFNA 16、IFNA 17、IFNA 21 より構成されるグループから選択されたものである。

20

本発明の別の好ましい実施例においては、前記第 1 のポリペプチドがインターフェロンであり、前記第 2 のポリペプチドがインターフェロン受容体のインターフェロン結合ドメインを有している。

【0021】

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 27、28、29、30 又は 31 に表されているアミノ酸配列を有している。

本発明の別の好ましい実施例においては、前記サイトカインが、成長ホルモン、レプチン、エリスロポエチン、プロラクチン及び G-CSF より構成されるグループから選択されたものである。

本発明の好ましい実施例としては、成長ホルモンがヒト成長ホルモンポリペプチドである。

30

好ましくは、前記ヒト成長ホルモンポリペプチドが図 5 に示されるアミノ酸配列によって表されるものである。

【0022】

本発明の好ましい実施例としては、前記ヒト成長ホルモンポリペプチドが、少なくとも 1 つの受容体結合ドメインを修飾した修飾ヒト成長ホルモンポリペプチドである。

本発明の好ましい実施例としては、成長ホルモンの前記受容体結合ドメインがサイト 1 結合ドメインである。

【0023】

本発明の別の好ましい実施例においては、成長ホルモンの前記受容体結合ドメインがサイト 2 結合ドメインである。

40

本発明の好ましい実施例においては、前記修飾ヒト成長ホルモンがサイト 1 及びサイト 2 の両方で修飾されている。

本発明の好ましい実施例としては、前記サイト 2 の修飾が、図 5 に表わされているアミノ酸配列のグリシン 120 になされているものである。

本発明の別の好ましい実施例においては、前記サイト 2 の修飾が、アルギニン、アラニン、リジン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン及びグルタミン酸より構成されるグループから選択されたアミノ酸とグリシンとの置換である。

【0024】

本発明の別の好ましい実施例においては、前記置換が、グリシン 120 をアルギニン又

50

はリジン又はアラニンとするものである。好ましくは、前記置換がグリシン 120 をアルギニンとするものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 6 のアミノ酸配列によって表される成長ホルモン受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、レプチンがヒトレプチンであり、図 7 に示されるアミノ酸配列によって表されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 8 のアミノ酸配列によって表されるレプチン受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

【0025】

本発明の好ましい実施例としては、エリスロポエチンがヒトエリスロポエチンであり、図 9 に示されるアミノ酸配列によって表されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 10 のアミノ酸配列によって表されるエリスロポエチン受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、プロラクチンがヒトプロラクチンであり、図 11 に示されるアミノ酸配列によって表されるものである。

【0026】

本発明の好ましい実施例としては、プロラクチンが少なくとも 1 つの受容体結合ドメインで修飾されていることを特徴とする修飾ヒトプロラクチンである。

本発明の好ましい実施例としては、前記修飾プロラクチンポリペプチドが、前記アミノ酸配列が図 11 に示されるヒトプロラクチンの 129 位で修飾されていることを特徴とするアミノ酸配列を有するものである。

本発明の別の好ましい実施例においては、前記修飾がアミノ酸置換である。好ましくは、前記置換がグリシンアミノ酸残基をアルギニンアミノ酸残基で置き換えるものである。

好ましくは、前記修飾が更に、図 11 に示されるアミノ酸配列の、少なくとも 9、10、11、12、13 又は 14 の N 末端アミノ酸残基を欠損するものである。

【0027】

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 12 のアミノ酸配列によって表されるプロラクチン受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、G-C S F がヒト G-C S F であり、図 13 に示されるアミノ酸配列によって表されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体ドメインが、図 14 のアミノ酸配列によって表される G-C S F 受容体ポリペプチドを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記リガンドがペプチドホルモンである。

【0028】

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドホルモンが、抗利尿ホルモン、オキシトシン、ゴナドトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン、カルシトニン、グルカゴン、アミリン、A 型ナトリウム排泄増加ホルモン、B 型ナトリウム排泄増加ホルモン、グレリン、ニューロペプチド Y、ニューロペプチド Y<sub>3-36</sub>、成長ホルモン放出ホルモン、ソマトスタチン又はこれらの相同物又は類縁体より構成されるグループから選択されたものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合蛋白が成長ホルモン放出ホルモンを有している。

【0029】

本発明の別の好ましい実施例としては、前記融合蛋白がソマトスタチン又はその相同物又は類縁体を有している。好ましくは、ソマトスタチンはソマトスタチン 14 であり、あるいは、ソマトスタチンはソマトスタチン 28 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合蛋白がアミノ酸配列 A G C K N F F W K T F T S C を有している。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記融合蛋白がアミノ酸配列 S A N S N P A M

10

20

30

40

50

A P R E R K A G C K N F F W K T F T S C を有している。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインが細胞外受容体結合ドメインである。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインがソマトスタチン 1 受容体のソマトスタチン結合ドメインを有している。

【 0 0 3 0 】

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインがソマトスタチン 2 受容体のソマトスタチン結合ドメインを有している。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインがソマトスタチン 3 受容体のソマトスタチン結合ドメインを有している。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインがソマトスタチン 4 受容体のソマトスタチン結合ドメインを有している。

本発明の好ましい実施例としては、前記受容体結合ドメインがソマトスタチン 5 受容体のソマトスタチン結合ドメインを有している。

本発明の好ましい実施例としては、前記細胞外受容体結合ドメインがソマトスタチン結合ドメインを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記細胞外受容体結合ドメインが、表 1 に関連する図 1 5 のアミノ酸配列によって示されたソマトスタチン結合ドメインを有する又はより構成されるものである。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の好ましい実施例としては、前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 1 4 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 3 2 , 3 3 , 3 4 , 3 5 又は 3 6 に示されたアミノ酸配列を有する。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記第 1 のポリペプチド及び前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 2 8 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 3 8 , 3 9 , 4 0 又は 4 1 に示されたアミノ酸配列を有する。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記第 1 のポリペプチドがソマトスタチン 1 4 であり、前記第 2 のポリペプチドがソマトスタチン 2 8 である。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 4 2 又は 4 3 に示されたアミノ酸配列を有する。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが卵胞刺激ホルモン ( F S H ) サブユニットを有する。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 1 6 のアミノ酸配列によって示された ( F S H ) サブユニットを有する又はより構成されるものである。

F S H サブユニットは黄体形成ホルモン ( L H ) 及び甲状腺刺激ホルモン ( T S H ) に共通する構造であることが知られており、それ故、F S H サブユニットに係る請求項は L H 及び F S H に係る請求項に相当する。それぞれのホルモンのサブユニットによって受容体特異性が生じているのである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが卵胞刺激ホルモン ( F S H ) サブユニットを有する。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 1 7 のアミノ酸配列によって示された ( F S H ) サブユニットを有する又はより構成されるものである。

【 0 0 3 3 】

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが卵胞刺激ホルモン受容体 ( F S H R ) の細胞外ドメインを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、表 2 に関連する図 1 8 のアミノ酸配列によって示された卵胞刺激ホルモン受容体 ( F S H R ) の細胞外ドメインを

10

20

30

40

50

有する又はより構成されるものである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが L H サブユニットを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 19 に示された L H サブユニットを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが L H 受容体の細胞外ドメインを有する又はより構成されるものである。

【0034】

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、表 3 に関連する図 20 に示された L H 受容体の細胞外ドメインを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが T S H サブユニットを有する又はより構成されるものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 21 に示されたアミノ酸を有する又はより構成されるものである。

本発明の更に好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが T S H 受容体の細胞外ドメインを有するものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、表 4 に関連する図 22 に示された T S H 受容体の細胞外ドメインを有する又はより構成されるものである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記第 1 のポリペプチド及び第 2 のポリペプチドが、受容体ポリペプチドと結合するリガンド結合ドメインであり、該ドメインが直列に連結していることを特徴とするリガンド結合ドメインである。

【0035】

本発明の更なる好ましい実施例としては、ポリペプチドの結合ドメインが互いに同一又は類似しているものである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記リガンド結合ドメインが異なるものである。

本発明の更なる好ましい実施例としては、少なくとも 1 つのドメインが成長ホルモン結合ドメインを有するものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが第 1 及び第 2 の成長ホルモンポリペプチドを有するものである。

【0036】

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドが、図 23、24、25 又は 26 に示されたアミノ酸配列を有する。

本発明の更なる好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、成長ホルモン又は成長ホルモン変異体の、少なくとも 2 つの結合ドメインを有するものである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、プロラクチン又はプロラクチン変異体の、少なくとも 2 つの結合ドメインを有するものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記プロラクチン変異体ポリペプチドが、ヒトプロラクチンの 129 位に修飾を受けることを特徴とするアミノ酸配列を有するものである。

本発明の好ましい実施例においては、前記修飾がアミノ酸置換である。好ましくは、前記置換がグリシンアミノ酸残基をアルギニンアミノ酸残基で置き換えるものである。好ましくは、前記修飾が更に、少なくとも 9、10、11、12、13 又は 14 の N 末端アミノ酸残基の欠損を含む。

本発明の別の好ましい実施例としては、ポリペプチドの結合ドメインが互いに異なるものである。

【0037】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、成長ホルモン結合ドメインである第 1 の結合ドメインと、プロラクチン結合ドメインである第 2 の結合ドメインを有する。

好ましくは、前記ポリペプチドは成長ホルモン結合ドメイン及びプロラクチン結合ドメ

10

20

30

40

50

インより構成される。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、修飾成長ホルモン結合ドメインである第1の結合ドメインと、修飾プロラクチン結合ドメインである第2の結合ドメインを有する。

好ましくは、前記ポリペプチドは修飾成長ホルモン結合ドメイン及び修飾プロラクチン結合ドメインより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記修飾成長ホルモン結合ドメインはアミノ酸位置グリシン120でのアミノ酸の置換を有するものである。

【0038】

好ましくは、前記修飾は、アルギニン、リジン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン及びグルタミン酸より構成されるグループから選択されたアミノ酸とグリシン120との置換である。

本発明の好ましい実施例としては、前記修飾は、アルギニンアミノ酸残基とグリシン120との置換である。

本発明の更に好ましい実施例としては、前記修飾プロラクチン結合ドメインがグリシン129の修飾を有している。好ましくは、前記修飾はアルギニンアミノ酸残基とグリシン129との置換である。好ましくは、前記修飾は更に、少なくとも9, 10, 11, 12, 13又は14のN末端アミノ酸残基の欠損を有するものである。

本発明の別の好ましい実施例としては、前記第1及び第2のポリペプチドが抗体可変領域結合ドメインを有するものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記抗体可変領域結合ドメインが同一又は類似のエピトープに結合する。

【0039】

本発明の別の好ましい実施例としては、前記抗体可変領域結合ドメインが異なるエピトープに結合し、二価である。

イムノグロブリン又は抗体の様々なフラグメントは当該技術分野において既知であり、例えば、Fab、Fab2、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、Fc、Fd、scFvs等がある。Fabフラグメントは多量体蛋白であり、イムノグロブリン重鎖可変領域及びイムノグロブリン軽鎖可変領域の免疫活性のある部分が互いに共有結合したもので構成され、抗原に特異的に結合することが出来る。Fabフラグメントは、無処置のイムノグロブリン分子を蛋白切断（例えば、パパインによる）することにより産生される。Fab2フラグメントは2つの連結したFabフラグメントからなる。これら2つのフラグメントがイムノグロブリンヒンジ領域によって連結されることにより、結果としてF(ab')<sub>2</sub>フラグメントが生じる。Fvフラグメントは多量体蛋白であり、イムノグロブリン重鎖可変領域及びイムノグロブリン軽鎖可変領域の免疫活性のある部分が互いに共有結合したもので構成され、抗原に特異的に結合することが出来る。フラグメントは又、1つの軽鎖可変領域のみを含む単鎖ポリペプチド、又は軽鎖可変領域の3つのCDRを含み、重鎖可変領域を伴わないフラグメント、もしくは重鎖可変領域の3つのCDRを含み、軽鎖部分を伴わないフラグメント、そして、例えば米国特許No 6,248,516に記載されている、抗体フラグメントから形成された多選択性を有する抗体であってもよい。Fvフラグメント又は単領域（ドメイン）フラグメントは、一般的には、関連する特定領域の宿主細胞株中で発現することにより産生される。これら及びその他のイムノグロブリン又は抗体フラグメントは、本発明の適用範囲内にあり、Paul, Fundamental Immunology や Janeway et al. Immunobiology（上部に引用）といった標準的な免疫学の教科書にも記載されている。今日、分子生物学により、これらのフラグメントの直接の合成（細胞での発現又は化学合成による）又はこれらの組み合わせによる合成が可能となっている。

【0040】

単一の可変領域、いわゆる単鎖抗体可変領域フラグメント（scFvs）を産生することは可能である。もし特定の単クローン抗体のハイブリドーマが存在するのであれば、R

10

20

30

40

50



T P C Rにより前記ハイブリドーマから抽出したm R N Aからs c F v sを単離することは当業者にとって周知の範囲内である。これに代わって、s c F v sを発現するクローンを同定するのにファージディスプレイスクリーニングを用いることが出来る。あるいは、該フラグメントは“ドメイン抗体フラグメント”である。ドメイン抗体は抗体の最も小さな結合部分である（およそ13 k D a）。この技術の事例はU S 6 , 2 4 8 , 5 1 6、U S 6 , 2 9 1 , 1 5 8、U S 6 , 1 2 7 , 1 9 7及びE P 0 3 6 8 6 8 4に開示されており、これらの内容は全て、そのまま参考文献に記載されている。

#### 【0041】

本発明の好ましい実施例としては、前記抗体フラグメントが単鎖抗体可変領域フラグメントである。

10

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図46a、46b、46c、46d、46e又は46fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図47a、47b、47c、47d、47e又は47fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図48a、48b、48c、48d、48e又は48fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【0042】

20

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図49a、49b、49c、49d、49e又は49fに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図50a、50b、50c、50d、50e、50f又は50hに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図51a、51b、51c、51d、51e、51f又は51hに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図52a、52b、52c、52d、52e、52f又は52hに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

30

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図53a、53b、53c、53d、53e、53f又は53hに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【0043】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図54a又は54bに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図55a又は55bに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

40

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図56a又は56bに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図57a又は57bに示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【0044】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図58a、58b、58c、

50

5 8 d , 5 8 e 又は 5 8 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 5 9 a 、 5 9 b , 5 9 c , 5 d , 5 9 e 又は 5 9 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 0 a 、 6 0 b , 6 0 c , 6 0 d , 6 0 e 又は 6 0 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 1 a 、 6 1 b , 6 1 c , 6 1 d , 6 1 e 又は 6 1 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

10

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 2 a 、 6 2 b , 6 2 c , 6 2 d 又は 6 2 e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【 0 0 4 5 】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 3 a 、 6 3 b , 6 3 c , 6 3 d 又は 6 3 e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 4 a 、 6 4 b , 6 4 c , 6 4 d 又は 6 4 e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

20

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 5 a 、 6 5 b , 6 5 c , 6 5 d 又は 6 5 e に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 6 a 、 6 6 b , 6 6 c , 6 6 d , 6 6 e 又は 6 6 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【 0 0 4 6 】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 7 a 、 6 7 b , 6 7 c , 6 7 d , 6 7 e 又は 6 7 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

30

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 8 a 、 6 8 b , 6 8 c , 6 8 d , 6 8 e 又は 6 8 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 6 9 a 、 6 9 b , 6 9 c , 6 9 d , 6 9 e 又は 6 9 f に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 0 a 、 7 0 b , 7 0 c , 7 0 d , 7 0 e , 7 0 f , 7 0 g , 7 0 h , 7 0 i , 7 0 j , 7 0 k , 7 0 m , 7 0 n , 7 0 o 又は 7 0 p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

40

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 1 a 、 7 1 b , 7 1 c , 7 1 d , 7 1 e , 7 1 f , 7 1 g , 7 1 h , 7 1 i , 7 1 j , 7 1 k , 7 1 m , 7 1 n , 7 1 o 又は 7 1 p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【 0 0 4 7 】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 2 a 、 7 2 b , 7 2 c , 7 2 d , 7 2 e , 7 2 f , 7 2 g , 7 2 h , 7 2 i , 7 2 j , 7 2 k , 7 2 m , 7 2 n , 7 2 o 又は 7 2 p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

50

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 3 a、7 3 b、7 3 c、7 3 d、7 3 e、7 3 f、7 3 g、7 3 h、7 3 i、7 3 j、7 3 k、7 3 m、7 3 n、7 3 o 又は 7 3 p に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 4 a、7 4 b、7 4 c、7 4 d、7 4 e、7 4 f、7 4 g、7 4 h、7 4 i、7 4 j、7 4 k 又は 7 4 m に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【0048】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 5 a、7 5 b、7 5 c、7 5 d、7 5 e、7 5 f、7 5 g、7 5 h、7 5 i、7 5 j、7 5 k 又は 7 5 m に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 6 a、7 6 b、7 6 c、7 6 d、7 6 e、7 6 f、7 6 g、7 6 h、7 6 i、7 6 j、7 6 k 又は 7 6 m に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 7 a、7 7 b、7 7 c、7 7 d、7 7 e、7 7 f、7 7 g、7 7 h、7 7 i、7 7 j、7 7 k 又は 7 7 m に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 8 a、7 8 b 又は 7 8 c に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

#### 【0049】

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 7 9 a、7 9 b 又は 7 9 c に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ポリペプチドが、図 8 0 a、8 0 b 又は 8 0 c に示された配列より構成されるグループから選択されたアミノ酸配列を有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinker分子が柔軟なペプチドリinkerである。

#### 【0050】

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinker分子が、A s n - X a a - S e r 又は A s m - X a a - T h r (ここでXはプロリン以外のいずれかのアミノ酸)というグリコシル化モチーフの1つのコピーを有する又はより構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinker分子が少なくとも5アミノ酸残基を有する。

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinkerが5 - 50アミノ酸残基を有する。

本発明のより好ましい実施例としては、前記ペプチドリinkerが5、10、15、20、25、30、35、40、45又は50アミノ酸残基より構成される。

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinker分子が、A s n - X a a - S e r 又は A s m - X a a - T h r というグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ(X a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4 X a a 5)の少なくとも1つのコピーを有する。

#### 【0051】

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリinkerが、

A s n 1 - X a a 2 - S e r 3 X a a 4 X a a 5, ここでX a a 2 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；

X a a 1 A s n 2 - X a a 3 - S e r 4 X a a 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；

X a a 1 X a a 2 A s n 3 - X a a 4 - S e r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；

A s n 1 - X a a 2 - T h r 3 X a a 4 X a a 5 , ここで X a a 2 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；

X a a 1 A s n 2 - X a a 3 - T h r 4 X a a 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；そして

X a a 1 X a a 2 A s n 3 - X a a 4 - T h r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の

いずれかのアミノ酸；

より構成されるグループから選択されたアミノ酸モチーフの少なくとも1つのコピーを有するものである。

#### 【0052】

好ましくは、前記ペプチドリンカーが、

A s n 1 - X a a 2 - S e r 3 G l y 4 S e r 5 , ここで X a a 2 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

G l y 1 A s n 2 - X a a 3 - S e r 4 S e r 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

G l y 1 G l y 2 A s n 3 - X a a 4 - S e r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

A s n 1 - X a a 2 - T h r 3 G l y 4 S e r 5 , ここで X a a 2 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

G l y 1 A s n 2 - X a a 3 - T h r 4 S e r 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；そして

G l y 1 G l y 2 A s n 3 - X a a 4 - T h r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

より構成されるグループから選択されたモチーフの少なくとも1つのコピーを有するものである。

#### 【0053】

本発明の別の好ましい実施例としては、前記ペプチドリンカーが、

A s n 1 - X a a 2 - S e r 3 S e r 4 G l y 5 , ここで X a a 2 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

G l y 1 A s n 2 - X a a 3 - S e r 4 G l y 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

S e r 1 S e r 2 A s n 3 - X a a 4 - S e r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

A s n 1 - X a a 2 - T h r 3 S e r 4 G l y 5 , ここで X a a 2 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

S e r 1 A s n 2 - X a a 3 - T h r 4 G l y 5 , ここで X a a 3 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；そして

S e r 1 S e r 2 A s n 3 - X a a 4 - T h r 5 , ここで X a a 4 はプロリン以外の  
いずれかのアミノ酸；

より構成されるグループから選択されたモチーフの少なくとも1つのコピーを有するものである。

#### 【0054】

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリンカー分子が、A s n - X a a - S e r 又は A s n - X a a - T h r というグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ ( X a a 1 X a a 2 X a a 3 X a a 4 X a a 5 ) の少なくとも1つのコピー及びモチーフ ( G l y G l y G l y G l y S e r ) の少なくとも1つのコピー

10

20

30

40

50

を有し、該ペプチドリンカーが5 - 50アミノ酸であることを特徴とするものである。

本発明の好ましい実施例としては、前記ペプチドリンカー分子が、Asn - Xaa - Ser又はAsn - Xaa - Thrというグリコシル化モチーフを含むことを特徴とするモチーフ(Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5)の少なくとも1つのコピー及びモチーフ(Ser Ser Ser Ser Gly)の1つのコピーを有し、該ペプチドリンカーが5 - 50アミノ酸であることを特徴とするものである。

#### 【0055】

本発明の好ましい実施例としては、前記融合ポリペプチドリンカーが、マンノース、ガラクトース、n - アセチルグルコサミン、n - アセチルノイラミン酸、n - グリコリルノイラミン酸、n - アセチルガラクトサミン、フコース、グルコース、ラムノース、キシロース又は、例としては、オリゴサッカライドにおけるこれらの糖の組み合わせより構成されるグループから選択された少なくとも1つの糖の付加によって修飾されたものである。

#### 【0056】

適当な糖質成分には単糖、オリゴ糖及び多糖が含まれ、天然で生じる糖蛋白又は生体系中に存在するいかなる糖質成分をも含む。例としては、選択的に保護されうるグリコシル又はグリコシド誘導体であり、例としては、選択的に保護されうるグルコシル、グルコシド、ガラクトシル又はガラクトシド誘導体がある。グリコシル及びグリコシドグループは及びグループを含む。適当な糖質成分には、グルコース、ガラクトース、フコース、N - アセチルグルコサミン、N - アセチルガラクトサミン、シアル酸及びマンノース、及び少なくとも1つのグルコース、ガラクトース、フコース、N - アセチルグルコサミン、N - アセチルガラクトサミン、シアル酸及び/又はマンノースを有するオリゴ糖又は多糖が含まれる。

#### 【0057】

糖成分のいかなる官能基も、当業者にとって周知の保護基を用いることにより、選択的に保護することが出来る(例えば、Greene et al, "Protecting groups in organic synthesis" 第2版、Wiley, New York, 1991, 参照。これらの明細は参考文献に記載されている。)糖成分の-OH基のための適当な保護基には、アセテート(Ac)、ベンジル(Bn)、シリル(例えば、tert - ブチルジメチルシリル(TBDMSi)及びtert - ブチルジフェニルシリル(TMDPSi)、アセタール、ケタール及びメトキシメチル(MOM)が含まれる。どの保護基もペプチドリンカーへの糖成分の付加前又は後に除去してもよい。

#### 【0058】

本発明の好ましい実施例としては、前記糖が無保護である。

特に好ましい糖成分には、Glc(Ac)4 - , Glc(Bn)4 - , Gal(Ac)4 - , Gal(Bn)4 - , Glc(Ac)4(1,4)Glc(Ac)3(1,4)Glc(Ac)4 - , - Glc, Gal, - Et - - Gal, - Et - - Glc, Et - - Glc, - Et - - Man, - Et - Lac, - - Glc(Ac)2, - - Glc(Ac)3, - Et - - Glc(Ac)2, - Et - - Glc(Ac)3, - Et - - Glc(Ac)4, - Et - - Glc(Ac)2, - Et - - Glc(Ac)3, - Et - - Glc(Ac)4, - Et - - Man(Ac)3, - Et - - Man(Ac)4, - Et - - Gal(Ac)3, - Et - - Gal(Ac)4, - Et - Lac(Ac)5, - Et - Lac(Ac)6, - Et - Lac(Ac)7及びこれらの無保護相当物が含まれる。

好ましくは、糖成分を構成している、天然に存在する糖由来のサッカライド単位はどれも、それぞれが天然に存在する光学異性体であり、D体(例えば、D - グルコース又はD - ガラクトース)又はL体(例えば、L - ラムノース又はL - フコース)のいずれかでありうる。アノマー性結合は - 又は - 結合でありうる。

#### 【0059】

本発明の更なる態様においては、グリコシル化されうるペプチドリンカーを含むポリペ

プチドをコードする核酸分子を提供する。

本発明の更なる態様においては、本発明に係る核酸分子を含むベクターを提供する。

本発明の好ましい実施例としては、前記ベクターは、本発明に係る核酸分子を発現するべく改造した発現ベクターである。

#### 【0060】

本発明に係る核酸を含むベクターは、特に、該ベクターが、安定なトランスフェクションのため、ゲノムへの組み換え用の細胞に核酸を導入するのに使用しているのであれば、プロモーターやその他の制御配列を含んでいる必要はない。好ましくは、宿主細胞での転写のために、ベクター中の核酸が適当なプロモーター又はその他の制御因子に実施可能な形で連結される。該ベクターは、複数の宿主で機能する二機能性の発現ベクターであってもよい。「プロモーター」とは、転写開始部位の上流に位置するヌクレオチド配列であり、転写に必要な全ての制御領域を含んでいる。適当なプロモーターには、常時発現型、組織特異型、誘導型、発生型又は真核又は原核細胞における発現用のその他のプロモーターが含まれる。「実施可能な形で連結」とは、プロモーターから開始される転写にとって適当な位置及び向きで、同一の核酸分子の一部として連結することである。プロモーターに実施可能な形で連結されたDNAはプロモーターの「転写開始制御下にある」。

10

#### 【0061】

好ましい実施例においては、プロモーターが常時発現型、誘導型又は調節可能型プロモーターである。

本発明の更なる態様においては、本発明に係る核酸分子又はベクターにより形質移入又は形質転換された細胞を提供する。

20

好ましくは、前記細胞は真核細胞である。あるいは、前記細胞は原核細胞である。

本発明の好ましい実施例としては、前記細胞が、真菌細胞（例えば、*Pichia* spp, *Saccharomyces* spp, *Neurospora* spp）、昆虫細胞（例えば、*Spodoptera* spp）、ほ乳類細胞（例えば、COS細胞、CHO細胞）、植物細胞より構成されるグループから選択されるものである。

#### 【0062】

本発明の更なる態様においては、賦形剤又は担体を含んだ、本発明に係るポリペプチドを有する医薬品組成物を提供する。

本発明の好ましい実施例としては、前記医薬品組成物が更なる治療剤と併用されるものである。

30

投与する際には、本発明に係る医薬品組成物は、調剤上容認できる調製をして投与される。該調製は、通常、調剤上容認できる濃度の塩、緩衝剤、防腐剤、適合性のある担体及びオプシオンとしてその他の治療剤を含んでいてもよい。

本発明に係る医薬品組成物は、注射を含む、従来のいかなる経路を介しても投与することが出来る。投与及び塗布は、例えば、経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、体腔内、関節内、皮下、外用（眼）、真皮（例えば、皮膚又は粘膜へのクリーム脂溶物挿入）、経皮または鼻腔内であってもよい。

#### 【0063】

本発明に係る医薬品組成物は、有効量にて投与される。“有効量”とは、単独、又は更なる用量又は相乗的に効果を発揮する剤と共に投与することで、望まれる反応を生ずる医薬品/組成物の用量である。これは、疾患の時間的進行の遅延に關与するだけでもよいが、疾患の進行を継続的に抑制することに関与する方がより好ましい。これは、従来の方法により監視することが出来、又は、診断方法によってもモニターすることが出来る。

40

対象への本医薬品組成物の投与量は、様々な限定要素に応じて、特に、使用される投与方法及び対象の状態（例えば、年齢、性別）に応じて、選択することが出来る。投与する際には、本発明に係る医薬品組成物は調剤上容認できる用量及び調剤上容認できる組成で投与される。薬に使用される場合には、塩は調剤上容認されるものでなければならないが、調剤上容認されない塩を、調剤上容認される塩を調製するために、便宜上使用してもよく、本発明の適用範囲から除外していない。こうした薬理上及び調剤上容認できる塩には

50

、以下に示す酸から調製される塩が含まれるが、これに限定されるものではない：塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、クエン酸、蟻酸、マロン酸、コハク酸及びこれらの類縁体。又、調剤上容認できる塩は、ナトリウム、カリウム又はカルシウム塩といったアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩として調製されることも可能である。

#### 【0064】

本医薬品組成物は、もし望まれるのであれば、調剤上容認できる担体とともに併用してもよい。ここで用いられる「調剤上容認できる担体」なる用語は、ヒトへの投与に適切な1つ又は複数の適合する固体又は液体の充填剤、希釈剤又は被包物質を意味する。「担体」なる用語は、天然又は合成の、有機又は無機成分であり、活性のある成分と組み合わせることで、投与を容易にするものを意味する。本医薬品組成物の成分はまた、本発明に係る分子及び成分間で、これらの相互作用により所望の薬剤効果を実質的に損なわないような形で、混在することが出来る。

本医薬品組成物は、塩の形で酢酸、塩の形でクエン酸、塩の形でホウ酸及び塩の形でリン酸を含む、適切な緩衝剤を含んでいてもよい。

本医薬品組成物はまた、オプションとして、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸エステル及びチメロサルといった適切な防腐剤を含んでいてもよい。

#### 【0065】

本医薬品組成物は、従来通り、単位剤形にて提供してもよく、製薬の技術分野において周知な、何らかの方法により調整してもよい。全ての方法は、活性物質を1つ又は複数の副成分を構成要素とする担体と会合させる段階を含む。一般に、該組成物は、活性化化合物を液状担体、微細に分割した固形担体、又はその両方と均一かつ密に会合させることによって調製され、その後必要であれば、成形される。

経口投与に適した組成物は、カプセル、錠剤、トローチ剤といった分離した単位として提供されてもよく、各は予定された用量の活性化化合物を含んでいる。その他の組成物には、水溶性の液体又はシロップ、エリキシル剤又は乳濁液といった非水溶性の液体による懸濁液が含まれる。

#### 【0066】

非経口投与に適した組成物は、通常、滅菌した水溶性又は非水溶性調製物を含み、受容者の血液と等張であることが好ましい。該調製物は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いた既知の方法に従って処方されてもよい。滅菌した注射可能な調製物は又、例えば1, 3-ブタンジオールといった、無害で非経口の条件を満たす希釈剤又は溶媒よりなる、滅菌した注射可能な溶液又は懸濁液であってもよい。水、リンガー液及び等張食塩水は、使用される可能性のある容認しうる溶媒に含まれる。これに加えて、滅菌した不揮発性油は、通常、溶媒又は懸濁用培地として用いられる。この目的のためには、合成モノ-又はジ-グリセリドを含む、いかなる混合不揮発性油も用いることが出来る。更に、オレイン酸といった脂肪酸も注射可能な調製物に使用することが出来る。経口、皮下、静脈内、筋肉内等の投与に適した担体処方 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PAに見いだすことが出来る。

#### 【0067】

本明細書の記載及び請求を通じて、「comprise」と「contain」及びこれらの単語のバリエーション、例えば「comprising」及び「comprises」、は「含まれるがこれに限定しない」ことを意味し、その他の成分、添加物、構成要素、整数又は段階を除外することは意図しておらず、又、実際のところ除外しない。

本明細書の記載及び請求を通じて、文脈が異なる内容を要求しない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、文脈が異なる内容を要求しない限り、明細書は単数形と同様に複数形を考慮するものと理解される。

本発明の特別な態様、実施例又は例示と関連して記載された特色、整数、特徴、化合物

10

20

30

40

50

、化学成分又はグループは、もし、両立しえないのでないのであれば、ここで記載された他のいかなる態様、実施例又は例示にも適用しうるものと理解される。

【0068】

本発明の実施例は例示及び以下に示す図を参照して説明される：

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】図1はヒトインシュリン様成長因子1のアミノ酸配列である。

【図2】図2はヒトIGF-1受容体ポリペプチド細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

【図3】図3はヒトIGF-2のアミノ酸配列である。

10

【図4】図4aはIGF-2受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列であり、図4bはIGF-2に対する結合ドメインである。

【図5】図5はヒト成長ホルモンのアミノ酸配列である。

【図6】図6はヒト成長ホルモン受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

【図7】図7はヒトレプチンのアミノ酸配列である。

【図8】図8はヒトレプチン受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

【図9】図9はヒトエリスロポエチンのアミノ酸配列である。

【図10】図10はヒトエリスロポエチン受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

【図11】図11はヒトプロラクチンのアミノ酸配列である。

【図12】図12はヒトプロラクチン受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

20

【図13】図13はヒトG-CSFのアミノ酸配列である。

【図14】図14はヒトG-CSF受容体細胞外ドメインのアミノ酸配列である。

【図15】図15はヒトソマトスタチン受容体1のアミノ酸配列である。

【図16】図16はヒトFSHサブユニットのアミノ酸配列である。

【図17】図17はヒトFSHサブユニットのアミノ酸配列である。

【図18】図18はヒトFSH受容体のアミノ酸配列である。

【図19】図19はヒトLHサブユニットのアミノ酸配列である。

【図20】図20はヒトLH受容体のアミノ酸配列である。

【図21】図21はヒトTSHのアミノ酸配列である。

【図22】図22はヒトTSH受容体のアミノ酸配列である。

30

【図23】図23は成長ホルモントンデムGHT-G1を図示する：ほ乳類細胞にて発現したGH-GHタンデム。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。GH分泌シグナルは太字かつ小文字で表記。

【図24】図24は成長ホルモントンデムGHT-G2を図示する：ほ乳類細胞にて発現したGH-GHタンデム。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。TはSと置き換わっている。GH分泌シグナルは太字かつ小文字で表記。

【図25】図25は成長ホルモントンデムGHT-G3を図示する：ほ乳類細胞にて発現したGH-GHタンデム。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。Nの前でWはGと置き換わっている。GH分泌シグナルは太字かつ小文字で表記。

【図26】図26は成長ホルモントンデムGHT-G4を図示する：ほ乳類細胞にて発現したGH-GHタンデム。グリコシル化シグナル(NAT)はG4Sユニット間に位置する。GH分泌シグナルは太字かつ小文字で表記。

40

【図27】図27はインターフェロンキメラ7B1-G1を図示する。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。

【図28】図28はインターフェロンキメラ7B1-G2を図示する。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。TはSと置き換わっている。

【図29】図29はインターフェロンキメラ7B1-G3を図示する。中央部のG4SにてNはGと置き換わっている。Nの前でWはGと置き換わっている。

【図30】図30はインターフェロンキメラ7B1-G4を図示する。これはNATグリコシル化モチーフを取り込んでいる。

50



【図 3 1】図 3 1 はインターフェロン キメラ 7 D 1 - G 0 を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。

【図 3 2】図 3 2 はソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 1 4 - G 1 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。

【図 3 3】図 3 3 はソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 1 4 - G 2 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。T は S と置き換わっている。

【図 3 4】図 3 4 はソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 1 4 - G 3 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。N の前で W は G と置き換わっている。

【図 3 5】図 3 5 はソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 1 4 - G 4 ] を図示する。グリコシル化シグナル ( N A T ) は G 4 S ユニット間に位置する。

【図 3 6】図 3 6 はソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 1 4 - G 6 ] を図示する。2 つの G 4 S リピートにて N は G と置き換わっている。

【図 3 7】図 3 7 はソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 2 8 - G 1 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。

【図 3 8】図 3 8 はソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 2 8 - G 2 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。T は S と置き換わっている。

【図 3 9】図 3 9 はソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 2 8 - G 3 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。N の前で W は G と置き換わっている。

【図 4 0】図 4 0 はソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 2 8 - G 4 ] を図示する。グリコシル化シグナル ( N A T ) は G 4 S ユニット間に位置する。

【図 4 1】図 4 1 はソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 2 8 - G 6 ] を図示する。2 つの G 4 S リピートにて N は G と置き換わっている。

【図 4 2】図 4 2 はソマトスタチン - 2 8 ; ソマトスタチン - 1 4 タンデム [ S M S 2 8 1 4 - G 1 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。

【図 4 3】図 4 3 はソマトスタチン - 1 4 ; ソマトスタチン - 2 8 タンデム [ S M S 1 4 2 8 - G 1 ] を図示する。中央部の G 4 S にて N は G と置き換わっている。

【図 4 4】図 4 4 は非還元条件下における C H O F l p - I n 発現 G H タンデム分子のウエスタンブロットを示す。レーン 1 ; G H T - 0 ( 野生型 )、レーン 2 ; G H T - 1、レーン 3 ; G H T - 2、レーン 4 ; G H T - 3、レーン 5 ; G H T - 4。

【図 4 5】図 4 5 野生型 G H タンデム ( G H T - 0 ) 又はリンカーによる変異 G H タンデム分子 ( G H T - 1 - 4 ) を発現した形質導入 C H O F l p - I n 細胞から採取した培地サンプルの生物活性。バイオアッセイは、完全長 G H R を発現した H e k 2 9 3 細胞を用い、ルシフェラーゼ発現とリンクさせた S T A T - 5 レポーター遺伝子アッセイに基づいた。全ての分子研究において該アッセイ中の G H 活性が示された。

【図 4 6 a】図 4 6 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 0 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 6 b】図 4 6 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 0 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 6 c】図 4 6 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 1 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 6 d】図 4 6 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 1 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 6 e】図 4 6 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 2 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 6 f】図 4 6 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 1 - V 2 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 7 a】図 4 7 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 0 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 7 b】図 4 7 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 0 処理済みのアミノ酸配列である。

10

20

30

40

50

【図 4 7 c】図 4 7 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 1 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 7 d】図 4 7 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 1 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 7 e】図 4 7 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 2 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 7 f】図 4 7 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 2 - V 2 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 8 a】図 4 8 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 0 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 8 b】図 4 8 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 0 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 8 c】図 4 8 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 1 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 8 d】図 4 8 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 1 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 8 e】図 4 8 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 2 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 8 f】図 4 8 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 3 - V 2 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 9 a】図 4 9 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 0 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 9 b】図 4 9 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 0 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 9 c】図 4 9 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 1 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 9 d】図 4 9 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 1 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 4 9 e】図 4 9 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 2 未処理のアミノ酸配列である。

【図 4 9 f】図 4 9 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 7 - G 4 - V 2 処理済みのアミノ酸配列である。

【図 5 0】図 5 0 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 1 - V 0 のアミノ酸配列である； 図 5 0 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 1 - V 1 のアミノ酸配列である； 図 5 0 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 1 - V 2 のアミノ酸配列である； 図 5 0 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 1 - V 3 のアミノ酸配列である； 図 5 0 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 1 - V 0 のアミノ酸配列である； 図 5 0 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 1 - V 1 のアミノ酸配列である； 図 5 0 g は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 1 - V 2 のアミノ酸配列である； 図 5 0 h は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 1 - V 3 のアミノ酸配列である。

【図 5 1】図 5 1 a は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 2 - V 0 のアミノ酸配列である； 図 5 1 b は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 2 - V 1 のアミノ酸配列である； 図 5 1 c は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 2 - V 2 のアミノ酸配列である； 図 5 1 d は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 8 - G 2 - V 3 のアミノ酸配列である； 図 5 1 e は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 2 - V 0 のアミノ酸配列である； 図 5 1 f は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 2 - V 1 のアミノ酸配列である； 図 5 1 g は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 2 - V 2 のアミノ酸配列である； 図 5 1 h は成長ホルモン融合ポリペプチド 1 B 9 - G 2 - V 3 のアミノ酸配列である。

10

20

30

40

50

【図52】図52aは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G3-V0のアミノ酸配列である；図52bは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G3-V1のアミノ酸配列である；図52cは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G3-V2のアミノ酸配列である；図52dは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G3-V3のアミノ酸配列である；図52eは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G3-V0のアミノ酸配列である；図52fは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G3-V1のアミノ酸配列である；図52gは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G3-V2のアミノ酸配列である；図52hは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G3-V3のアミノ酸配列である。

【図53】図53aは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G4-V0のアミノ酸配列である；図53bは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G4-V1のアミノ酸配列である；図53cは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G4-V2のアミノ酸配列である；図53dは成長ホルモン融合ポリペプチド1B8-G4-V3のアミノ酸配列である；図53eは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G4-V0のアミノ酸配列である；図53fは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G4-V1のアミノ酸配列である；図53gは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G4-V2のアミノ酸配列である；図53hは成長ホルモン融合ポリペプチド1B9-G4-V3のアミノ酸配列である。

【図54】図54a EPO-G1.1は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L1-EPOrEC(EPOrECに(G4S)4に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である(長さ=シグナル配列を除いて406アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記；図54b EPO-G1.2は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L2-EPOrEC(EPOrECに(G4S)3に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である。配列はほ乳類細胞株にて発現した、シグナル配列を伴う全配列を表す(長さ=シグナル配列を除いて401アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記。

【図55】図55a EPO-G2.1は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L1-EPOrEC(EPOrECに(G4S)4に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である(長さ=シグナル配列を除いて406アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記；図55b EPO-G2.2は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L2-EPOrEC(EPOrECに(G4S)3に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である。配列はほ乳類細胞株にて発現した、シグナル配列を伴う全配列を表す(長さ=シグナル配列を除いて401アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記。

【図56】図56a EPO-G3.1は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L1-EPOrEC(EPOrECに(G4S)4に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である(長さ=シグナル配列を除いて406アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記；図56b EPO-G3.2は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L2-EPOrEC(EPOrECに(G4S)3に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である。配列はほ乳類細胞株にて発現した、シグナル配列を伴う全配列を表す(長さ=シグナル配列を除いて401アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記。

【図57】図57a EPO-G4.1は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L1-EPOrEC(EPOrECに(G4S)4に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である(長さ=シグナル配列を除いて406アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記；図57b EPO-G4.2は、ほ乳類細胞にて発現したEPO-L2-EPOrEC(EPOrECに(G4S)3に基づく糖修飾リンカーを介して連結したEPO)のアミノ酸配列である。配列はほ乳類細胞株にて発現した、シグナル配列を伴う全配列を表す(長さ=シグナル配列を除いて401アミノ酸)。シグナル配列は太字で表記。

10

20

30

40

50

【図58】図58a GCSF-G1.1。GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図58b GCSF-G1.2。ほ乳類細胞株で発現した、GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx8に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L8-GCSFrEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; アミノ酸配列長=521アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図58c GCSF-G1.3。GCSF細胞外受容体ドメイン1-2(Ig及びBN)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(1-2)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=404アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図58d GCSF-G1.4。GCSF細胞外受容体ドメイン2-3(BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(2-3)をコードするアミノ酸配列。\*は停止コドンを示す。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; 図58e GCSF-G1.8bアミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図58e GCSF-G1.5。GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFrEC(ドメイン1-3)を含むGCSFrEC(1-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図58f GCSF-G1.6。ほ乳類細胞株で発現した、GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFrEC(ドメイン2-3)を含むGCSFrEC(2-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; アミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず)。

【図59】図59a GCSF-G2.1。GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図59b GCSF-G2.2。ほ乳類細胞株で発現した、GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx8に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L8-GCSFrEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; アミノ酸配列長=521アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図59c GCSF-G2.3。GCSF細胞外受容体ドメイン1-2(Ig及びBN)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(1-2)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=404アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図59d GCSF-G2.4。GCSF細胞外受容体ドメイン2-3(BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(2-3)をコードするアミノ酸配列。\*は停止コドンを示す。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; 図GCSF-G2.8bアミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図59e GCSF-G2.5。GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFrEC(ドメイン1-3)を含むGCSFrEC(1-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図59f GCSF-G2.6。ほ乳類細胞株で発現した、GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFrEC(ドメイン2-3)を含むGCSFrEC(2-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。シグナル配列は太字かつ小文字で表記; アミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず)。

【図60】図60a GCSF-G3.1。GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSFrEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図60b GCSF-G3.2。ほ乳

類細胞株で発現した、GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx8に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L8-GCSF rEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;アミノ酸配列長=521アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図60c GCSF-G3.3。GCSF細胞外受容体ドメイン1-2(Ig及びBN)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSF rEC(1-2)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=404アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図60d GCSF-G3.4。GCSF細胞外受容体ドメイン2-3(BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSF rEC(2-3)をコードするアミノ酸配列。\*は停止コドンを示す。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;図GCSF-G3.8bアミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図60e GCSF-G3.5。GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSF rEC(ドメイン1-3)を含むGCSF rEC(1-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図60f GCSF-G3.6。ほ乳類細胞株で発現した、GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSF rEC(ドメイン2-3)を含むGCSF rEC(2-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;アミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず)。

10

20

30

40

【図61】図61a GCSF-G4.1。GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSF rEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図61b GCSF-G4.2。ほ乳類細胞株で発現した、GCSF細胞外受容体ドメイン1-3(Ig, BN及びBC)にG4Sx8に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L8-GCSF rEC(1-3)をコードするアミノ酸配列。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;アミノ酸配列長=521アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図61c GCSF-G4.3。GCSF細胞外受容体ドメイン1-2(Ig及びBN)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSF rEC(1-2)をコードするアミノ酸配列。アミノ酸配列長=404アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図61d GCSF-G4.4。GCSF細胞外受容体ドメイン2-3(BN及びBC)にG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSFを含むGCSF-L6-GCSF rEC(2-3)をコードするアミノ酸配列。\*は停止コドンを示す。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;図GCSF-G4.8bアミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図61e GCSF-G4.5。GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSF rEC(ドメイン1-3)を含むGCSF rEC(1-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。アミノ酸配列長=511アミノ酸(シグナル配列を含まず); 図61f GCSF-G4.6。ほ乳類細胞株で発現した、GCSFにG4Sx6に基づく糖修飾リンカーを介して連結したGCSF rEC(ドメイン2-3)を含むGCSF rEC(2-3)-L6-GCSFをコードするアミノ酸。シグナル配列は太字かつ小文字で表記;アミノ酸配列長=416アミノ酸(シグナル配列を含まず)

【図62】図62a IFN-G1.1はLR 7A1のアミノ酸配列である; 図62b IFN-G1.2はLR 7B1のアミノ酸配列である; 図62c IFN-G1.3はLR 7C1のアミノ酸配列である; 図62d IFN-G1.4はLR 7D1のアミノ酸配列である; 図62e IFN-G1.5はLR a7B1のアミノ酸配列である。

【図63】図63a IFN-G2.1はLR 7A1のアミノ酸配列である; 図63b IFN-G2.2はLR 7B1のアミノ酸配列である; 図63c IFN-G2.3はLR 7C1のアミノ酸配列である; 図63d IFN-G2.4はLR 7D

50

1のアミノ酸配列である； 図63e IFN - G2 . 5はLR a7B1のアミノ酸配列である。

【図64】図64a IFN - G3 . 1はLR 7A1のアミノ酸配列である； 図64b IFN - G3 . 2はLR 7B1のアミノ酸配列である； 図64c IFN - G3 . 3はLR 7C1のアミノ酸配列である； 図64d IFN - G3 . 4はLR 7D1のアミノ酸配列である； 図64e IFN - G3 . 5はLR a7B1のアミノ酸配列である。

【図65】図65a IFN - G4 . 1はLR 7A1のアミノ酸配列である； 図65b IFN - G4 . 2はLR 7B1のアミノ酸配列である； 図65c IFN - G4 . 3はLR 7C1のアミノ酸配列である； 図65d IFN - G4 . 4はLR 7D1のアミノ酸配列である； 図65e IFN - G4 . 5はLR a7B1のアミノ酸配列である。

【図66】図66a IGF1 - G1 . 1はLR5A1のアミノ酸配列である； 図66b IGF1 - G1 . 2はLR5B1のアミノ酸配列である； 図66c IGF1 - G1 . 3はLR5C1のアミノ酸配列である； 図66d IGF1 - G1 . 4はLR5D1のアミノ酸配列である； 図66e IGF1 - G1 . 5はLR5E1のアミノ酸配列である； 図66f IGF1 - G1 . 6はLR5F1のアミノ酸配列である。

【図67】図67a IGF1 - G2 . 1はLR5A1のアミノ酸配列である； 図67b IGF1 - G2 . 2はLR5B1のアミノ酸配列である； 図67c IGF1 - G2 . 3はLR5C1のアミノ酸配列である； 図67d IGF1 - G2 . 4はLR5D1のアミノ酸配列である； 図67e IGF1 - G2 . 5はLR5E1のアミノ酸配列である； 図67f IGF1 - G2 . 6はLR5F1のアミノ酸配列である。

【図68】図68a IGF1 - G3 . 1はLR5A1のアミノ酸配列である； 図68b IGF1 - G3 . 2はLR5B1のアミノ酸配列である； 図68c IGF1 - G3 . 3はLR5C1のアミノ酸配列である； 図68d IGF1 - G3 . 4はLR5D1のアミノ酸配列である； 図68e IGF1 - G3 . 5はLR5E1のアミノ酸配列である； 図68f IGF1 - G3 . 6はLR5F1のアミノ酸配列である。

【図69】図69a IGF1 - G4 . 1はLR5A1のアミノ酸配列である； 図69b IGF1 - G4 . 2はLR5B1のアミノ酸配列である； 図69c IGF1 - G4 . 3はLR5C1のアミノ酸配列である； 図69d IGF1 - G4 . 4はLR5D1のアミノ酸配列である； 図69e IGF1 - G4 . 5はLR5E1のアミノ酸配列である； 図69f IGF1 - G4 . 6はLR5F1のアミノ酸配列である。

【図70】図70a IL2 - G1 . 1はLR6A1のアミノ酸配列である； 図70b IL2 - G1 . 2はLR6B1のアミノ酸配列である； 図70c IL2 - G1 . 3はLR6C1のアミノ酸配列である； 図70d IL2 - G1 . 4はLR6D1のアミノ酸配列である； 図70e IL2 - G1 . 5はLR6E1のアミノ酸配列である； 図70f IL2 - G1 . 6はLR6E2のアミノ酸配列である； 図70g IL2 - G1 . 7はLR6F1のアミノ酸配列である； 図70h IL2 - G1 . 8はLR融合IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7Rのアミノ酸配列である； 図70i IL2 - G1 . 9はLR融合IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2Rのアミノ酸配列である； 図70j IL2 - G1 . 10はLR融合IL7Rass - IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7のアミノ酸配列である； 図70k IL2 - G1 . 11はLR融合IL2gss - IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7のアミノ酸配列である； 図70l IL2 - G1 . 12はLR融合IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7Rのアミノ酸配列である； 図70m IL2 - G1 . 13はLR融合IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2Rのアミノ酸配列である； 図70n IL2 - G1 . 14はLR融合IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7のアミノ酸配列である； 図70o IL2 - G1 . 15はLR融合IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7のアミノ酸配列である； 図70p IL2 - G1 . 16はLRa7B1のアミノ酸配列である。

【図71】図71a IL2 - G2 . 1はLR6A1のアミノ酸配列である； 図71b

IL2 - G2 . 2 は LR6B1 のアミノ酸配列である； 図71c IL2 - G2 . 3 は LR6C1 のアミノ酸配列である； 図71d IL2 - G2 . 4 は LR6D1 のアミノ酸配列である； 図71e IL2 - G2 . 5 は LR6E1 のアミノ酸配列である； 図71f IL2 - G2 . 6 は LR6E2 のアミノ酸配列である； 図71g IL2 - G2 . 7 は LR6F1 のアミノ酸配列である； 図71h IL2 - G2 . 8 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図71i IL2 - G2 . 9 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図71j IL2 - G2 . 10 は LR 融合 IL7Rass - IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図71k IL2 - G2 . 11 は LR 融合 IL2gss - IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図71l IL2 - G2 . 12 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図71m IL2 - G2 . 13 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図71n IL2 - G2 . 14 は LR 融合 IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図71o IL2 - G2 . 15 は LR 融合 IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図71p IL2 - G2 . 16 は LRa7B1 のアミノ酸配列である；

10

【図72】図72a IL2 - G3 . 1 は LR6A1 のアミノ酸配列である； 図72b IL2 - G3 . 2 は LR6B1 のアミノ酸配列である； 図72c IL2 - G3 . 3 は LR6C1 のアミノ酸配列である； 図72d IL2 - G3 . 4 は LR6D1 のアミノ酸配列である； 図72e IL2 - G3 . 5 は LR6E1 のアミノ酸配列である； 図72f IL2 - G3 . 6 は LR6E2 のアミノ酸配列である； 図72g IL2 - G3 . 7 は LR6F1 のアミノ酸配列である； 図72h IL2 - G3 . 8 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図72i IL2 - G3 . 9 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図72j IL2 - G3 . 10 は LR 融合 IL7Rass - IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図72k IL2 - G3 . 11 は LR 融合 IL2gss - IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図72l IL2 - G3 . 12 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図72m IL2 - G3 . 13 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図72n IL2 - G3 . 14 は LR 融合 IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図72o IL2 - G3 . 15 は LR 融合 IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図72p IL2 - G3 . 16 は LRa7B1 のアミノ酸配列である；

20

30

【図73】図73a IL2 - G4 . 1 は LR6A1 のアミノ酸配列である； 図73b IL2 - G4 . 2 は LR6B1 のアミノ酸配列である； 図73c IL2 - G4 . 3 は LR6C1 のアミノ酸配列である； 図73d IL2 - G4 . 4 は LR6D1 のアミノ酸配列である； 図73e IL2 - G4 . 5 は LR6E1 のアミノ酸配列である； 図73f IL2 - G4 . 6 は LR6E2 のアミノ酸配列である； 図73g IL2 - G4 . 7 は LR6F1 のアミノ酸配列である； 図73h IL2 - G4 . 8 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図73i IL2 - G4 . 9 は LR 融合 IL7ss - IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図73j IL2 - G4 . 10 は LR 融合 IL7Rass - IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図73k IL2 - G4 . 11 は LR 融合 IL2gss - IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図73l IL2 - G4 . 12 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7R のアミノ酸配列である； 図73m IL2 - G4 . 13 は LR 融合 IL7 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL2R のアミノ酸配列である； 図73n IL2 - G4 . 14 は LR 融合 IL7R - (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図73o IL2 - G4 . 15 は LR 融合 IL2 - (G<sub>4</sub>S)<sub>5</sub> - IL7 のアミノ酸配列である； 図73p IL2 - G4 . 16 は LRa7B1 のアミノ酸配列である；

40

50

【図 7 4】図 7 4 a レプチン (LEPTIN) - G 1 . 1 は L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 b レプチン - G 1 . 2 はバクテリア発現の為に改変した L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 c レプチン - G 1 . 3 は L R 2 B 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 d レプチン - G 1 . 4 は L R 2 D 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 e レプチン - G 1 . 5 は L R 2 E 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 f レプチン - G 1 . 6 は L R 2 F 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 g レプチン - G 1 . 7 は L R 2 G 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 h レプチン - G 1 . 8 は L R 2 H 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 i レプチン - G 1 . 9 は L R 2 I 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 j レプチン - G 1 . 1 0 は L R 2 J 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 k レプチン - G 1 . 1 1 は L R 2 K 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 l レプチン - G 1 . 1 2 は L R 2 L 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 4 m レプチン - G 1 . 1 3 は L R 2 M 1 のアミノ酸配列である；

10

【図 7 5】図 7 5 a レプチン - G 2 . 1 は L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 b レプチン - G 2 . 2 はバクテリア発現の為に改変した L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 c レプチン - G 2 . 3 は L R 2 B 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 d レプチン - G 2 . 4 は L R 2 D 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 e レプチン - G 2 . 5 は L R 2 E 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 f レプチン - G 2 . 6 は L R 2 F 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 g レプチン - G 2 . 7 は L R 2 G 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 h レプチン - G 2 . 8 は L R 2 H 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 i レプチン - G 2 . 9 は L R 2 I 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 j レプチン - G 2 . 1 0 は L R 2 J 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 k レプチン - G 2 . 1 1 は L R 2 K 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 l レプチン - G 2 . 1 2 は L R 2 L 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 5 m レプチン - G 2 . 1 3 は L R 2 M 1 のアミノ酸配列である；

20

【図 7 6】図 7 6 a レプチン - G 3 . 1 は L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 b レプチン - G 3 . 2 はバクテリア発現の為に改変した L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 c レプチン - G 3 . 3 は L R 2 B 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 d レプチン - G 3 . 4 は L R 2 D 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 e レプチン - G 3 . 5 は L R 2 E 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 f レプチン - G 3 . 6 は L R 2 F 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 g レプチン - G 3 . 7 は L R 2 G 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 h レプチン - G 3 . 8 は L R 2 H 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 i レプチン - G 3 . 9 は L R 2 I 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 j レプチン - G 3 . 1 0 は L R 2 J 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 k レプチン - G 3 . 1 1 は L R 2 K 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 l レプチン - G 3 . 1 2 は L R 2 L 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 6 m レプチン - G 3 . 1 3 は L R 2 M 1 のアミノ酸配列である；

30

【図 7 7】図 7 7 a レプチン - G 4 . 1 は L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 b レプチン - G 4 . 2 はバクテリア発現の為に改変した L R 2 A 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 c レプチン - G 4 . 3 は L R 2 B 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 d レプチン - G 4 . 4 は L R 2 D 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 e レプチン - G 4 . 5 は L R 2 E 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 f レプチン - G 4 . 6 は L R 2 F 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 g レプチン - G 4 . 7 は L R 2 G 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 h レプチン - G 4 . 8 は L R 2 H 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 i レプチン - G 4 . 9 は L R 2 I 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 j レプチン - G 4 . 1 0 は L R 2 J 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 k レプチン - G 4 . 1 1 は L R 2 K 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 l レプチン - G 4 . 1 2 は L R 2 L 1 のアミノ酸配列である；  
 図 7 7 m レプチン - G 4 . 1 3 は L R 2 M 1 のアミノ酸配列である；

40

【図 7 8】図 7 8 a P R L - G 1 . 1 は 8 B 7 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t アミノ酸蛋白配列に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L である；  
 4 3 9 アミノ酸 (シグナル配列を含まず)；  
 図 7 8 b P R L - G 1 . 2 は 8 B 8 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( G 1 2 9 R 変異 ) である。シグナル配列は太字で表記。

50



G 1 2 9 R 変異は反転表示；( 4 3 9 アミノ酸はシグナル配列を含まず )； 図 7 8 c P R L - G 1 . 3 は 8 B 9 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( N 末端残基 1 - 9 欠損 / C 1 1 S / G 1 2 9 R 変異 ) より構成される。シグナル配列は太字で表記。C 1 1 S 及び G 1 2 9 R 変異は反転表示； 4 3 0 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )。

【図 7 9】図 7 9 a P R L - G 2 . 1 は 8 B 7 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t アミノ酸蛋白配列に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L である； 4 3 9 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )； 図 7 9 b P R L - G 2 . 2 は 8 B 8 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( G 1 2 9 R 変異 ) である。シグナル配列は太字で表記。G 1 2 9 R 変異は反転表示；( 4 3 9 アミノ酸はシグナル配列を含まず )； 図 7 9 c P R L - G 2 . 3 は 8 B 9 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( N 末端残基 1 - 9 欠損 / C 1 1 S / G 1 2 9 R 変異 ) より構成される。シグナル配列は太字で表記。C 1 1 S 及び G 1 2 9 R 変異は反転表示； 4 3 0 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )。

【図 8 0】図 8 0 a P R L - G 3 . 1 は 8 B 7 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t アミノ酸蛋白配列に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L である； 4 3 9 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )； 図 8 0 b P R L - G 3 . 2 は 8 B 8 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( G 1 2 9 R 変異 ) である。シグナル配列は太字で表記。G 1 2 9 R 変異は反転表示；( 4 3 9 アミノ酸はシグナル配列を含まず )； 図 8 0 c P R L - G 3 . 3 は 8 B 9 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( N 末端残基 1 - 9 欠損 / C 1 1 S / G 1 2 9 R 変異 ) より構成される。シグナル配列は太字で表記。C 1 1 S 及び G 1 2 9 R 変異は反転表示； 4 3 0 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )

【図 8 1】図 8 1 a P R L - G 4 . 1 は 8 B 7 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t アミノ酸蛋白配列に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L である； 4 3 9 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )； 図 8 1 b P R L - G 4 . 2 は 8 B 8 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( G 1 2 9 R 変異 ) である。シグナル配列は太字で表記。G 1 2 9 R 変異は反転表示；( 4 3 9 アミノ酸はシグナル配列を含まず )； 図 8 1 c P R L - G 4 . 3 は 8 B 9 v 2 のアミノ酸配列であり、これは P R L R e x t に G 4 S x 6 に基づく糖修飾リンカーを介して連結した P R L ( N 末端残基 1 - 9 欠損 / C 1 1 S / G 1 2 9 R 変異 ) より構成される。シグナル配列は太字で表記。C 1 1 S 及び G 1 2 9 R 変異は反転表示； 4 3 0 アミノ酸 ( シグナル配列を含まず )。

【図 8 2】表 1 は全長ソマトスタチン 1 受容体中のドメイン及び全長アミノ酸配列を示す。

【図 8 3】表 2 は全長 F S H 受容体中のドメイン及び全長アミノ酸配列を示す。

【図 8 4】表 3 は全長 L H 受容体中のドメイン及び全長アミノ酸配列を示す；

【図 8 5】表 4 は全長 T S H 受容体中のドメイン及び全長アミノ酸配列を示す；そして表 5 は例及び図に引用された成長ホルモンタンデム構造の命名を示す。

#### 【実施例】

#### 【0070】

#### 材料と方法

#### 免疫学的試験

融合蛋白又は受容体のポリクローナル及びモノクローナル抗体との結合を評価するイムノアッセイは当該技術分野において既知である。市販されている抗体は、サンプル中の融合蛋白又は受容体を検出するのに利用することが出来、また、競合阻害試験にも利用出来る。

#### 【0071】

10

20

30

40

50

## 融合蛋白の組み換え産生

融合蛋白の構成要素は、リガンド又は受容体にアニーリングし、ターゲットベクターへのクローニングに適した制限部位を導入するように設計されたプライマーを使用したPCR法により、産生される。本PCR法のテンプレートはターゲット遺伝子を含み、これはIMAGEクローン、cDNAライブラリ又は注文合成遺伝子から入手できる。適当な制限部位をフランキング領域に伴うリガンド及び受容体遺伝子を合成した後、これらをターゲットベクター中のリンカー領域のいずれかのサイドで連結する。本コンストラクトを以下に示す様な修飾をすることにより、誤りのないリンカーを含み、フランキング領域中の制限部位を除いたものとした；リンカー領域のいずれかのサイドにある唯一の制限部位間へのカスタム合成したDNA部分の挿入、ssDNA修飾技術によるリンカー領域の変異、適当な制限部位間へのプライマーデュプレックス/マルチプレックスの挿入又はPCRによる修飾。

10

別の方法としては、最初に、所望のリガンド又は受容体領域に連結すべくデザインされたフランキング領域に伴うリンカーを、オリゴヌクレオチドデュプレックス及び二重鎖DNAを形成すべく処理されたものを作成することにより、合成した。その後、本リンカー配列を“メガプライマー”として用いてPCRを行った。メガプライマーとは、リガンド及び受容体の逆のエンドに対してデザインされたプライマーであり、該メガプライマーは、鋳型としてのリガンド及び受容体に、及び、と共に、連結される。末端プライマーは、所望の発現ベクターへの連結の為に適切な制限部位を伴うべくデザインした。

20

### 【0072】

#### グリコシル化融合蛋白の発現及び精製

発現は適当な系（例えば、ほ乳類CHO細胞）において行われ、これはLR融合遺伝子を産生するベクターによって使い分けた。その後、SDS-PAGE、Native PAGE、ウエスタンブロット、ELISAの1つ又は複数を含みうる様々な方法を用いて発現を分析した。

適当なレベルの発現がなされた後、LR融合蛋白をより大規模に発現させ、精製及びその後の分析に十分な量の蛋白を産生した。

精製は、イオン交換クロマトグラフィー、疎水結合クロマトグラフィー、硫酸沈殿、ゲルろ過、分子篩クロマトグラフィー及び/又はアフィニティークロマトグラフィー（ニッケル/コバルトレジン、抗体不動態化レジン及び/又はリガンド/受容体不動態化レジン）といったクロマトグラフィー技術の1つ又は複数の適当な組み合わせを用いて行った。

30

精製蛋白は、ブラッドフォード法、SDS-PAGE、Native SDS、ウエスタンブロット、ELISAの1つ又は複数を含みうる様々な方法を用いて、分析した。

### 【0073】

#### グリコシル化融合蛋白の評価

融合蛋白を分析するのに、変性PAGE、native PAGEゲル及びウエスタンブロットを用い、ウエスタンブロットは該融合蛋白の高次構造に関係なく反応する抗体を用いて行われた。溶液中で未変性状態にある蛋白の分子量に関する情報は、スーパーコースG200分析カラムを用いたゲルろ過クロマトグラフィー及び分析用超遠心分離といった技術により取得することが出来た。

40

### 【0074】

#### 成長ホルモンタンデム分子の合成

本方法は、蛋白の分子量を増加するためにグリコシル化リンカー（Gly4Serの様々な繰り返しよりなる）を用いる。N結合型グリコシル化認識配列は、直列に連結したGH分子のリンカー領域（配列はAsn-X-Ser又はAsn-X-Thrのいずれかより構成され、ここでXはプロリン以外のいずれかのアミノ酸）に挿入する。

全ての分子は合成遺伝子であり、ほ乳類の発現ベクターpSecTag-linkに連結した。蛋白は分泌産物として、成長ホルモン分泌シグナルの制御の下、発現した。

### 【0075】

#### ほ乳類での安定発現

50

ほ乳類での発現系は、改変したインビトロゲンのベクター p S e c T a g - V 5 / F R T - H i s t を用いて確立されている。

#### 【0076】

##### インビトロゲンの F l p - I n システム

本システムは高発現可能な宿主ゲノム中の特定部位に挿入した安定なクローンを急速に産生することを可能とする。該システムは分泌型又は細胞質発現型蛋白のいずれにおいても利用しうる。F l p - I n 宿主細胞株 ( f l p - i n C H O ) は、転写活性のある遺伝子座に位置する F l p リコンビナーゼ標的 ( F R T ) 部位を1か所だけ有している。

安定細胞株はベクター ( F R T 標的部位を含む ) 及び p O G 4 4 ( f l p リコンビナーゼを一過的に発現するプラスミド ) を F l p - I n 細胞株に共導入することにより産生する。分泌にはハイグロマイシン B を用いた。DNA の挿入位置は指定されるので、クローン選択は不要である。F l p - I n 細胞株の培養：作成説明書に従い、基本的な細胞培養技術を用いた。

#### 【0077】

##### F u g e n e - 6 を用いた C H O F l p - I n 細胞の安定導入

導入前日、C H O F l p - I n 細胞を、10% ( v / v ) ウシ胎児血清、1% ペニシリン / ストレプトマイシン及び 4 m M L - グルタミンを含む H a m s F 1 2 培地 ( 全容量 10 m l ) 中に、100 m m ペトリ皿につき 6 × 10<sup>5</sup> ずつ播種した。翌日、570 μ l の無血清培地 ( 抗生物質不含 ) を 1.5 m l ポリプロピレンチューブに加えた。その後、30 μ l の F u g e n e - 6 を加え、穏やかに回転させることで混合した。2 μ g の所望のプラスミドを 18 μ g の p O G 4 4 ( プラスミドの宿主ゲノムへの正確な組み込みのために必要なリコンビナーゼ酵素を含むプラスミド ) と組み合わせたプラスミド混合物を、それぞれの導入ごとに別々に用意した。対照群はプラスミドを含めなかった。これを f u g e n e - 6 と、穏やかに回転させることで混合し、室温にて 15 分間静置後、F 1 2 培地 + 10% F C S 中の C H O F l p - I n 細胞を含む各ペトリ皿表面に滴下投与した。該皿を穏やかに回転させ、確実に混合した上で、37 / 5% C O<sub>2</sub> 条件下にて 24 時間維持した。翌日、培地を、600 μ g / m l ハイグロマイシン B を含む選択用培地に交換した。細胞は常に 60% 又はそれ以下の細胞密度に維持した。細胞は、対照群の細胞 ( 非導入細胞 ) が死滅するまで ( 即ち、ハイグロマイシン非耐性 ) 、600 μ g / m l ハイグロマイシン B 存在下で培養維持した。

#### 【0078】

##### 安定 C H O 細胞株からの発現評価

所望の蛋白を発現している C H O F l p - I n 細胞株を、コンフルエントな状態で、75 c m<sup>2</sup> フラスコ中で、無血清培地にておよそ 3 - 4 日間培養し、各サンプルを採取、25 m M D T T 存在下又は非存在下で同容量の L a e m m l i ローディング緩衝液と混合し、65 にて 15 分間加熱した。サンプルは S D S - P A G E により解析し、P V D F 膜に転写した。P B S - 0.05% ( v / v ) T w e e n 20 中の 5% ( w / v ) ミルク蛋白によりブロッキングした後、セイヨウワサビ ペルオキシダーゼ ( H R P ) 共役 2 次抗体と共に G H 特異的抗体を用いてサンプルの検出を行った。可視化は、H R P 検出キットを用いた写真用フィルム上への化学発光により行った。

#### 【0079】

##### 一過的導入からの発現評価

C H O F l p - I n 細胞は、6 穴プレートの各ウェルに、全容量 2 m l の培地 ( D M E M , F 1 2 , 10% F C S + P / S + L - グルタミン + ゼオシン ) 中で 0.25 × 10<sup>6</sup> 細胞ずつ播種した。細胞は一晩培養維持した。細胞に対して、表 1 に記載した指定の試薬比率にて、T r a n s I T - C H O 試薬 ( M i r u s ) 又は f u g e n e - 6 を用いて導入を行った。手短に記載すると、T r a n s I T 試薬を使用した場合、無血清培地 ( O P T I M E M ) 200 μ l を導入ごとに 1.5 m l e p p e n d o r f f チューブに加え、その後、2 μ l DNA を添加した。該チューブを室温にて 15 分間維持した。その後、1 μ l の C H O M o j o 試薬を加え、混合しさらに 15 分間維持した。

培地を無血清に替えてから、この導入用混合物を適切なウェルの表面にピペットにて滴下した。Fugene-6 試薬を使用した場合、手短に記載すると、無血清培地 (OPTI MEM) 94  $\mu$ l を導入ごとに 1.5 ml eppendorf チューブに加え、その後、2  $\mu$ l DNA を添加した。該チューブを室温にて 15 分間維持した。この導入用混合物を、無血清培地を含んだ、適切なウェルの表面にピペットにて滴下した。全てのプレートは 37 / 5 % CO<sub>2</sub> にて 2 - 3 日間培養維持した。必要な場合は、アセトン沈殿により、サンプルを濃縮した。

## 【図 1】

Figure 1

GPETLCGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRL  
EMYCAPLKPAKSA

## 【図 2】

Figure 2

EICGPGIDIRNDVQQLKRLNCTVIEGYLHLLISKAEDVRSYRFPKLTIVITEYLL  
FRVAGLESLGDLFPNLTIVIRGNKLFYNALVIFEMTNLKDGLYNLNRITRGAIRIE  
KNADLCYLSTVDWLSLIDAVSNMYIVGNKPEKCEGDLCPGTMEKPMCEKTTINNEY  
NYRCWTNRCQKNCPTCGKRACTENNECCPECLGCSAPNDTACVACRHHYYAG  
VCVPACFPNTYFRGWRVCVRDRCANILSAESSDSEGFVIHDEGCMQECFSGFIRNG  
SGSMYICPEGCPKVCCEKKTIDSVTSQAQIAGCTIFKGNLLINIRGNMIAS  
ELENFMGLIEVTVGYVKIRHSBALVSLKLNRLILGRELGSYFVLDWNLQ  
QLMDWDRNLTIKAGKMYFAFNPKLCVSEIYRMEVTVTKGRQSGKDINTRNGERA  
SCSDVLHFTSTTTSKNRIITWHRYRPPDYRDLISFTVYKAEAPFNTEYDQQA  
CGSMNMNVDDLPENKDVPEGLLHGLKFWTQYAVYKAVTLTMVENDHIRGAKE  
ILYIRTNASVPSIPLVDLSASMSQSLIVKWWPFSLPNGNLSYIIVWGRQFQDGYL  
YRHNVCSDKIPIRKYADGTIDIEVTENPKTEYVCGGKGPCACPKTEAEKQAEK  
EAEYRKVFENFLHNSIFVPERKRRDVMQVANTMSSRSRNTTAAATYVNTIDPEEL  
ETEPYFFFSRVNDKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAKLGCSASNFVFARTMFA  
EGADDIPGPVTVWEPRENSIFLKNFEPENPNGLILMYEIKYGGQVEDQRECVSRQRY  
RKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSGNSWTDVPVFFVYQAKTGYENFIH

## 【図 3】

Figure 3

AYRPSB TLCCGELVDT LQFVCGDRGF YSRPSARVS RRSRGIVBEC CFRSCDLALL  
ETVCATPAKS

## 【図 4 a】

Figure 4a

QAAPFFELCS YTWEAVDTKN  
NVLKYINICG SVDIVQCCPS SAVCMHDLKT RTHSVGDSV LRSATRSLLS FNTTVSCDQQ  
GTNHRVQSSI AFLCGKTLGT PEFVATECV HYFWRITAA CKKIDIFKANK EVPCVSEDER  
LRHDLNPLI LLSGAYLVDD SDPUSLFIN VCRDITLSD PQSOLRACPP GTAACLVGRH  
QAFDVQGRD GLKLVKDEL VLSVYREAG KLPDCDHSF AVITTFVCFB RRRGUTIPPL  
TAKENCKYEL EWITEYACER DYLESKTCSL SSGQDVSIID LTPLAOSQSS SVISDGKEYL  
FYLAVCOSTE IQFCNKQAA VQVKKSDTS QVKAAGRYHN QTLRYSDODL TLIFYGQDSC  
SSQFORMEVI NFECKNTAGN DGKGTVPVFTG EVDCTYFTW DTEVACVKEK EDLFCGATDG  
KKYDLSALV HBAEPQWNE AVDGSQTST KKHFFINICH RVLQBGKARO CPBDAAVCAV  
DMGSSNLGK FISSPMKNG NIGLVSQSD DCHGRKTKT NTLVCKRQD LSGAPVLKTS  
GBGKCPYEP WTAATAAVLS KTRGNCVTF DQAGFSFLL SPLTKRWAY KVETKDYDY  
INVCGPVSVS PQPDGSGACQ VAKSEKTNW LGLSNAKLSY YDGMQLMYR GFTYNNRSH  
TPRATLITFL CDRDAGVGF EYQEDNSTY NFRWYTSYAC PEBPLECVVT DPSTLEQYDL  
SSLAKSEGL GGNWYAMDNS GEHVTWRKY INVCRPLNP PGCNRYASAC QMKYKQDQS  
FHEVVISNL GNAKTGPVVE DSOGLLETV NOSACTTSDG KQTYTTRTH INVCRGLRMS  
HPIFSLWEC VVFLWATEA ACTTQTTT DQACSIRDN SGVVPWLPF NSQSYVSG  
IGKIPMFVC GTMPVCCITL GKPSGCEAE TQTEBLKWK PAREVGIKLS LGLTEGPIT  
LTYKPLSAK GTADAFIVRF VCNDDVYSGP LKFLHQDIDS QGIRNTYFE FETALACVPS  
PVDQVTDLA GNEYDLTGLS TVRKWPMTAV TSVDGRKTF YLSVCNPLPY IPCCQSSAVG  
SCLVSEGNW NLGVQMSQ AAANGSLIM YVNGDKCHQ RFETRITPEC AQISQSPAQ  
LQDCYVFI WRTVACPV VEGDCKVK DPHBNLYDL KPLGNDIV SAGITYYR  
VCKLSDVC PTDKSKVVS SCQKREPOG PHKVALITQ KLYRBNLLK MPTGDDTCH  
KYVQRTAIF FYCDRGTQRP VFLKETSCLS YLFEWRTQA CPPFDLTECS FKDGAGNSFD  
LSLSRYSIDN NEAITUTOD EHYLINVCS LAPAGTEPC PFEAACLLG GSKPVNLGRV  
EDGPQRDGI IYLYVDODL CPDQIRKST TIRFTCSBSQ VNSRPMFISA VEDCEYFAN  
PTATCPWKS NEHDCQVIN PSTGHLFDLS SLGSRAGFTA AYSEKLVYM SIOGNNENCP  
PVGACFOQT RISVOKANKR LRYVDQVLQ VYDQSPCS KSGLSYKSVI SFVCRPEAG  
TNRPMLISLD KQCTLFFSW HTPLACQAT ECSVNNGSSI VDLSP.IHRT GGYAYDESE  
DDASDTPDF YINICQPLNP MHGVPCPAGA ECSVNNGSSI PIDIGRVAGT PILNPIANBI  
YMFESSTPC LADKHPNYS LIAPHCKAGV SMGPKLLAT SECDFVFWB TPVVCDEVR  
MDCTLTDEQ LLYSFLSSS STTFKVVND SKTYSVQVCT FAVGPEQGC KDGVCLLGG  
TKDASPLQL SKMLQYRQD BAVLVYVWG DRCPWFDDG VCFVFPFYM GSYSECLIS  
SRALKCTTT ADYDRDHWG FCRHSNSYRT SIIIFKCDR EDIGRPQVS EVRGCDVTE  
WTKVVCPPK KLECKFQKH KTYDLRLSS LTOSNLVHN GSVYIHLQC KLYKPLACS  
BRASICRETT TDVQVGLV HTQKLQVIGD KVVVTSKGY PCGNNKASS VIELTCTKT  
GRAPKRPDI DCTTYPSKD SRACAVKQ RVQVNGTIT MPINGKSL GDIFYKLPFA  
SDMRNDOM YLYEQLSI TSSRPACS AMQCVKPD QHPSRVGTS DKTKYLGQ  
DLVVFASSS KCKDKTKSV SSTIFFHCDP LVBDGIFPS BETADQYLF SWTSAVCL  
GVGDSNNG DDQMHKLS ERSQ

## 【図 4 b】

Figure 4b

MKS NEHDCQVIN PSTGHLFDLS SLGSRAGFTA AYSEKLVYM SIOGNNENCP  
PVGACFOQT RISVOKANKR LRYVDQVLQ VYDQSPCS KSGLSYKSVI SFVCRPEAG  
TNRPMLISLD KQCTLFFSW HTPLACQAT

## 【図 16】

Figure 16

APDVQDCPBLTQENFFSQGAPILQCMGCCFSRAYPTPLRSKLTMLVQRNVTSEST  
CCVAKSYNRVTVMGGFVENHTACHSCSTCYHKS

## 【 図 1 7 】

Figure 17

CNSCELNTITIAIEKEECRCFISINTTICAGYCYTRDLVYKDPARPKIQKCTFKEL  
VYETVRVPGCAHADSLEYTPVATQCHQKCDSDTDCVTRGLGPSYCSFGEMKE

## 【 図 1 8 】

FIGURE 18

MALLVSLLA FLSLGSGCHH RICHCSNRVF LQCSKVTEI PSDLPNNAIE  
LRFLVTKLRV IQKGAFSGFP DLKTRISQN DVLEVIDADV FSNLPKLHRI  
RIEKANNLLY INPEAFQNLFP NLQYLLISNT GIKHLPDVHK IHSILQKVLDD  
IQDNIHITI ERNSFVGLSF BSVILMLNKN GIQBIHNCAP NQTDLDELNL  
SDNNLSELP NDVPHGASGP VILDISRTIR HSLPSYGLEH LKKLARSTY  
NLKCLPTELE LVALMEASLT YPHSCAFAN WRQISRLHP ICNKSTLRQE  
VDYMTQTRGQ RSLLAEDNES SYSGGFMTY TEFDYDLCHN VVDVCSPKP  
DAPNFCEDIM GYNLEVLWV FISILAKTEN IIVLVILTTS QKLTIVRRFL  
MCNLAADLC IGIYILLIAS VDIHTKSYH NYAIDWQTA OCAAGFFTV  
FASLSVYTL TAITLERKHT ITHAQDLCK VQLRHAASVM VMGWIFAFAA  
ALFPIGISS YMKVSLCLPM DIDSPLSQY VMSLVNLVNL APVVICQCTY  
HIYLTVRNPN IVSSSDTRI AKRNAMLIPT DPLCMAPISF PAISASLKVP  
LITVSKAKIL LVLFHPINSC ANPFLYAFT KNFRDRFFLL LSKGCGYEMQ  
AQIYRTETSS TVBHTHPRNG HCSSAPRVTN GSTYLVLPLS HLAQN

## 【 図 1 9 】

Figure 19

SREFLRPWCK PINAILAVCK BGCPVCIIVNTTICAGYCTP MNRVLQAVLP PLPQVVCYTR  
DVRFBISRLP GCPRGVDFVVSFPVALSCRC GPCRRTSDC GGPKDHLTC DHPOLGLPL  
L

## 【 図 2 0 】

Figure 20

MKQFSAIQL LKLLLLQPP LPRALREALC FEPNCVDFG ALRCPGPTAG  
LTRLSIAYLP VKVPSQAQF GLNEVLIKIE SQIDSLRIIE ANAPDNLLNL  
SBILIQNTKN LRIEPPGAFI NLPLKLYSI QNTGIRKFPD VTKVFSSESIN  
FILEICDNHL ITTIKGNAPQ GMMNESVTLK LYNGGFEEVQ SHAFNQTTLT  
SLELKENVHL EKMHNGAFRG ATGPKTLDIS STKLQALPSY GLESIQRLIA  
TSSYSKLKLP SRETFVNLLE ATLITYPSHCC AFRNLPTKEQ NFPSHISENF  
SKQCESTVRK VSNKTYSSM LABSELSGDW YEGFCLPKT PRCAPEPDAF  
NPCEIDIMYD FLRLVLMLIN ILAIGRMNTV LPVLLTSRYK LTVPRFLMCN  
LSPADFMSGL YLLLIASVDS QTKGQYINHA IDWQTSBGS TAGFTYFAS  
ELSVYTLTVI TLERHHTTY AIHLDKRL RHAILMLGQ WLPSLSIAML  
PLWGVNWK VSGICFMDVE TTLQSYQILT ILLINVAFF ITACQYIKIY  
FAVRNPELMA TNKDTKIAKK MAILPTDPT CMAPISFFAI SAAFKVPLIT  
VTNSKVLVL FYPINSCANP FLAYIAFTKF QRDFFLLSK FGCCRRRAEL  
YRRKDFSAIT SNCKNGFTGS NKPSQSTLKL STLHQCQDAL LDKRYTEC

## 【 図 2 3 】

Figure 23

atggctacaggctccgggaagctccotgctcctggcttttggootgetctgctgcoctg  
gottcaagagggaagtgc  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG  
TGCGGAGGTAGC **GCTGGCAATGGTCT**GCTGGCGGAGGTTCGGTGGCGGAGGTAGT  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG  
TGCGGAGGTAGC **GCTGGCAATGGT**TACCGGTGGCGGAGGTTCGGTGGCGGAGGTAGT  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPTSLCFSESIP  
TPSNREETQOKSNLELLRLISLLIQSWLEPVQFLRSVFANSILVYGASDSNVYDLKDL  
EGIQTLMRLEDGSPRTGQIFKQYTSKFTDINSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKVETFL  
RIVQCRSVEGSCGFGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG  
HQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRLIS  
LLLIQSWLEPVQFLRSVFANSILVYGASDSNVYDLKDLLEEGQTLMRLEDGSPRTGQI  
FKQYTSKFTDINSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF

## 【 図 2 1 】

Figure 21

FCIPTETMHIERRECAVCLTINTTICAGYCMTRDINGKFLPKYALSQDVCTYRDI  
YRTVEIPGCPLH VAPYPSYPVALSCCKCKCNTDYSDCINEAIKNTYCTKPK SYLV  
GFSV

## 【 図 2 2 】

Figure 22

MRPADLLQV LLLDLPRDLG GMGCSPPCK CHQEDFRVT CKDIQIRPSL  
PPSTQTLKLI ETLRLTIPSH AFNLPNISR IYVSIDVILQ QLESHFYNL  
SKVTHIEIRN TRNLTYIDPD ALKELPLKF LGIFNTGLM FPDLTXYVST  
DIPFILEITD NPYMTSIPVN APOGLCNSTL TLKLYNNGFT SVQGYAFNGT  
KLDVAVLNKI KYLTVIDKDA FGVYSGPSL LDVSQTSVTA LPSKGLEHL  
ELIARNWTIL KKLPLSLSPL HLTRADLSYP SHCCAFKNQK KIRGILESIL  
CNBSMQSLR QRKSVNALNS PLHQEYENL GDSIVGYEK SKFQDTHMNA  
HYVVFBEQ DEILIGFGSL KNPQETLQA FDSHDITIC GDSBHVCTP  
KSDBNPCED IMQTKELIV VWFVSLAIL QNVVILLILL TSHYKANVR  
FLMCLAFAD FCMQVYLLLI ASVDLYTSE YYNHAIHQW GPCCNTAGFP  
TVFASLSVY TLVTITLERN YAITFAMRL RYIRLHACA IMVGQWVCCF  
LLALLPLVGI SSYAKVSIOL PMDTETPLAL AYIVFVLTLN IVAFVIVCCC  
YKVIITVRN PQYNFGDKT KIAKRMAVLI FTFICMAPI SFYALSAILN  
KPLITVSNK ILLVLFPPLN SCANPFLYAI FTKAFQRDVF ILLSKFGIC  
RQAQYRQR VPPKNSTDIQ VQKVTHDMRQ GLHNMEDVYE LIENSHLTPK  
KQOQTSBYM QTVL

## 【 図 2 4 】

Figure 24

atggctacaggctccgggaagctccotgctcctggcttttggootgetctgctgcoctg  
gottcaagagggaagtgc  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG  
TGCGGAGGTAGC **GCTGGCAATGGT**TACCGGTGGCGGAGGTTCGGTGGCGGAGGTAGT  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG  
TGCGGAGGTAGC **GCTGGCAATGGT**TACCGGTGGCGGAGGTTCGGTGGCGGAGGTAGT  
TTCCCAACCATTCCTTATCCAGGCTTTTTCACACGCTATGCTCCGCGCCCATCGTCT  
GCACCAAGCTGGCCTTTGACACCTACCAAGGAGTTTGAAGAAGCTATATCCCAAGGAAC  
AGAAGTATTCTTCTGAGAACCCCAAGACCTCCCTCTGTTTCTCAGAGTCTATTCCG  
ACACCTCCCAACAGGAGGAGAACACACAGAAATCCAACTAGAGCTGCTCCGCATCTC  
CCTGCTGCTCATCCAGTCTGGCTGGAGCCGCTGCAAGTTCCTCAGGAGTGCTCTCGCCA  
ACAGCCTGGTGACGGCGCTCTGACAGCAAGCTATGACCTCCTAAAGGACCTAGAG  
GAAGGCATCCAAAGCTGATGGGAGGCTGGAAGATGGCAGCCGCCGAGCTGGGCAGAT  
CTTCAGCAGACCTACAGCAAGTTCGACCAAACTCAGCAAGATGACGCACTACTCA  
AGAAGTACGGCTGCTCTACTGCTTCAGGAGCAGTGGACAGTCTCGGACATCTCTG  
CGCATCTGTCAGTGGCCTCTGTCGAGGCGAGCTGTGCTCTGCTGGCGAGCTAGTGG

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPTSLCFSESIP  
TPSNREETQOKSNLELLRLISLLIQSWLEPVQFLRSVFANSILVYGASDSNVYDLKDL  
EGIQTLMRLEDGSPRTGQIFKQYTSKFTDINSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKVETFL  
RIVQCRSVEGSCGFGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG  
HQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRLIS  
LLLIQSWLEPVQFLRSVFANSILVYGASDSNVYDLKDLLEEGQTLMRLEDGSPRTGQI  
FKQYTSKFTDINSHNDALLKNYGLLYCFRKMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF

[illegible]

MYNKLQIQLIALCFSTTALS  
 MSYNLTLQQLQRSSNQKQLLQWNGRLCYCKDRNMDFIPPEEKQLQGFQKEDAAITYEMLQ  
 TPAIFRQDSSSHNTHETNETVENLJANVYQHNILKTHLEEKLEEDDTAGKLMSSGGKGGYR  
 HYLKARQYSHCAWNTVVEITLNFYNTNHYTLRNGGGGSGGGGSGSGSGGGGGGGYR  
 apdytdeactcfklsnrlnfslwelknsbhyptllydlmsmpkdvkvknctnactrfcd  
 tcdwrshtayvttlvefsgnttlfscfnshltdmsfeppelfvllnrvnvvkfspi  
 elqfslsllveeqsegvikkhpeikngmsngfityi:dklptntcysvylehsdeqaviksp  
 ktlcllpgosegaesajk

【 図 29 】

Figure 29

ATGACCAACAAGGTCTCTCCAAATTCCTCTCTGTTGTCCTCCACACAGCTCTTTC  
ATGAGCTACAACCTTGGATTCTCTACAGAAGACGCAATTTCACTGTCAAGCTCTCTGT  
GCAATTTGAATGGGAGGCTTGAATCTCTCTCAAGGACAGATTTGACATCCCTGAGGAGA  
TTAAGCAGCTGCAGAGTTCAGAGAAGGAGGACCGCATTTACCATCTATGAGATGCTCCAGAAC  
ATCTTTGCTATTTTCAGACAGATTTATCTACAGCTGCTGGCAATGAGACTATTTGTAGAGACT  
CTCGCTAATGTCTATCATCAGATAAACCATCTGAGACGAGTCTCTGAGAAACCTGAGAAAG  
AAGATTTACACGGGGAACCTCATGAGCAGTCTGCACCTGAAGAATATTATGGGAGGATCTG  
CATTACTGAAGGCCAAGGAGTACAGTCACTGTCTGACCATGATCAGAGTGGAAATCTTAAAG  
GAATCTTTACTTATTAACAGACTTACAGTTTACTCTCGAAACGGTGGCGAGGTAGTGGTGGCG  
GAGCTACGGTTCGAAAGGGTCTGCTGGCGAGGTTCTGGTGGCGAGGTTCTGGTGGCGAGGTTCT  
tcgatattgctgattacacagatgaaatttgcacatttcaagatattcattgggaatttccggtccattt  
atcatgggaatttaaaaaccactccattgttacaactcaactatacattctgtgtatacaatcatga  
gtaaacacagaagatttgaggtggttaagacgtgccaataaccacaagatcattttgtgacatc  
acagatgagtggaagacacacagaggtcattgtccacgtccatgaaggaattcagcgggaac  
aacgtgttccagtgtctccacacatttctgctggccatagacatgtcttttgaacacacagat  
ttgagattgtgtgttttacaacacacatttgaattgtgtggaatttccattctattgttgaggaa  
gaattacagtttgatttatctctctgctcattggaagacgtcagaggaattgttgaagacataa  
accgaaataaaaggaatacagtggaatttccattatcatcttgacaagatttaccacac  
cgaactactgttatctgtttatttagagcacagtgatgacacagatttaaaagctccctta  
aaatgcaacctcttccactggccaggaatacagatcagcagaattctgccaaataatga

MTNCLQIALLCFSTALS

HSYVNLGFLQSSNFQCKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDPETIKLQGFQKEDALTIYEMLQ  
IFATFRQDSSSTGWNETIVENLNVYHQINHLVLEEKLEDFTRGKLMSLHKRYGRIL  
HYLKAKEYSHCANTIVRVEILRNFFINRLTGYLNGGGSGGGSGGNSGGSGGGSGGGSGG  
spdydesctfkislnfrasilvelkhnshvphyllytimsapedikvknanttrsfcdl  
idewrthesayvtvlegfagnttlfscshnfwlaidmsfepfeivgtfnhinvvfkpsiveelqfdslvieeqsegivkhhkpeikgnmsgnftyiikli  
elqfdslvieeqsegivkhhkpeikgnmsgnftyiikli  
kctllppggesesaseak

【 図 31 】

Figure 31

ATGCTTTTGAGCCAGAATGCTTCATCTTCAGATCACTAAATTTGGTCTCATGGTGTATATCAG  
CTCTGTGTTTGGTATtccatattgattgctgattacacagatgaattctgcaatttcaagatatt  
cattggaaatttccggtccatatttccgggaatttaaaacacacatttccattgtacacacatcac  
tataattctgctgataccatgataccagaagatttgaaggtggttaagacgtgtgcaaa  
taccacaagatcattttgtgactccacagatgagtggaagacacacagaggtcattgtccacg  
tcctagaagattcagcgggaacacacacgttctcagttgtctccacaaatttctggtggccata  
gcaattctctttgaacacacacaggtttgaagattgtgtgttttacaacacacatttgaaggtggt  
gaaatttccatctattgttgaggaaattacagttgatttatctctgctcattgaagacaggt  
cagaggaattgttaagaagcataaaacccgaataaaaggaacatgagtggaatttccattat  
atcattgacaagtttaattcaaacacagacactctgttatctgttatttagagcacagttgag  
gcaacagtaataaagattctccctcaaatggacacctctctccactggccaggaatcagaatcag  
cagaattctgccaaagctggcgaggtatgctgctggcgaggttccgggcaatgggtctgctggc  
ggaggttccgggtggcgaggtatgtaggtctcaacttgccttggatttccacagaagacagcaaa  
TTTTCACTGTCCAGAGCTCTGTCGCAATTTGAATGGAGGCTTGAATCTGCTCAAGGACAGGA  
TGAATCTTGACATCTCTGAGGAGTAAAGCAGCTGCAGCAGTTCAGAGAAGAGACCGCATTTG  
ACATCTATGAGAGTCTCCAGACATTTCTTCATTTTCAGACAGATTTATCTAGCACATGCTG  
GAATGACACTATTGTTGAAGACCTCTGCTATCTATCATCAGATAAACCATCTGAAGACAG  
TCTTGAAGAAAACTGGAAGAAAGAAATCTACACGAGGGAACCTCATGACAGTCTGCACCTG  
AAAGATATTATGGGAGGATTTCTGATTAATCTGGAAGCCAGAGTACATCACTGTCTGGAC  
CATACTCAGCTGCAANTCTTANGAGATTTTTCATTAACAGACTTCMGGTTACCTCGAA  
Actaatga

MLSQNAPFISRLHVLNVYISLVFGIsydsptdydesctfkislnfrasilvelkhnshvph  
ytllytimsapedikvknanttrsfcdldewrthesayvtvlegfagnttlfscshnfwlaid  
msfepfeivgtfnhinvvfkpsiveelqfdslvieeqsegivkhhkpeikgnmsgnfty  
iikliipntnycvsvylehsdeqavikspkctllppggesesaseakgGGGGSGGGSGGGSGG  
GGSGGGSGSYVNLGFLQSSNFQCKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDPETIKLQGFQKEDAL  
TIYEMLQNIPIAFRQDSSSTGWNETIVENLNVYHQINHLVLEEKLEDFTRGKLMSLH  
KRYGRILHYLKAKEYSHCANTIVRVEILRNFFINRLTGYLNR

【 図 32 】

Figure 32

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgctgctgtccatgctcctggccctgg  
gctgtgtccacggcGCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT  
GGTGGCGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCAATGGTCTGGTGGCGGAGGTTC  
CGTGGCGGAGGTAGTCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\*

AGCKNFFWKFTTSCGGGSGGGGSGGNSGGGSGGGGSGGCKNFFWKFTTSC\*

【 図 33 】

Figure 33

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgctgctgtccatgctcctggccctgg  
gctgtgtccacggcGCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGT  
GGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCAATGGTCTGGTGGCGGAGGTTCGGG  
TGGCGGAGGTAGTCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\*

AGCKNFFWKFTTSCGGGSGGGGSGGNGTGGGSGGGGSGGCKNFFWKFTTSC\*

【 図 30 】

Figure 30

ATGACCAACAAGGTCTCTCCAAATTCCTCTCTGTTGTCCTCCACACAGCTCTTTC  
ATGAGCTACAACCTTGGATTCTCTACAGAAGACGCAATTTCACTGTCAAGCTCTCTGT  
GCAATTTGAATGGGAGGCTTGAATCTCTCTCAAGGACAGATTTGACATCCCTGAGGAGA  
TTAAGCAGCTGCAGAGTTCAGAGAAGGAGGACCGCATTTACCATCTATGAGATGCTCCAGAAC  
ATCTTTGCTATTTTCAGACAGATTTATCTACAGCTGCTGGCAATGAGACTATTTGTAGAGACT  
CTCGCTAATGTCTATCATCAGATAAACCATCTGAGACGAGTCTCTGAGAAACCTGAGAAAG  
AAGATTTACACGGGGAACCTCATGAGCAGTCTGCACCTGAAGAATATTATGGGAGGATCTG  
CATTACTGAAGGCCAAGGAGTACAGTCACTGTCTGACCATGATCAGAGTGGAAATCTTAAAG  
GAATCTTTACTTATTAACAGACTTACAGTTTACTCTCGAAACGGTGGCGAGGTAGTGGTGGCG  
GAGGTAGCAATGCCACCGGTGGCGGAGGTCTGGTGGCGGAGGTCTGGTGGCGAGGTTCT  
tcgatattgctgattacacagatgaaatttgcacatttcaagatattcattgggaatttccggtccattt  
gtccatttattcattgggaatttaaaaaccactccattgttacaactcaactatacattgctgtata  
caatcatgagtaaaacacagatttgaaggtggttaagaactgtgcaataccacaagatcattt  
tgtgaacctcagagatgagtggaagacacacagaggtcattgtccacgtccatgaagattcag  
cgggaacacacgttctccattgtccacacatttctggctggccatagacatgcttcttgaac  
cacacagatttgagattgtgtgttttacaacacacatttgaaggtggtgaatttccattctatt  
gttgaggaagaaatcacagttgatttatctctgctcattggaagacagtcagaggaattgttaa  
gaagcataaaccgaaataaaggaacatgagtggaatttccattatctcattggaagtaa  
ttccaaacacagactactgttatctgtttatttagagacagatgagcagaacagcagtaataaag  
tctcccttaaaatgcaacctcttccacctggccaggaatcagaatcagcagaattctgccaaata  
atga

MTNCLQIALLCFSTALSMSYVNLGFLQSSNFQCKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDPETI  
KQLQGFQKEDALTIYEMLQNIPIAFRQDSSSTGWNETIVENLNVYHQINHLVLEEKLEKE  
DFTRGKLMSLHKRYGRILHYLKAKEYSHCANTIVRVEILRNFFINRLTGYLNGGGSGGG  
GNSATGGGSGGGSGGGSGIsydsptdydesctfkislnfrasilvelkhnshvphyllyt  
imsapedikvknanttrsfcdldewrthesayvtvlegfagnttlfscshnfwlaidmsfep  
pfeivgtfnhinvvfkpsiveelqfdslvieeqsegivkhhkpeikgnmsgnftyiikli  
pntnycvsvylehsdeqavikspkctllppggesesaseak

【 図 34 】

Figure 34

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgctgctgtccatgctcctggccctgg  
gctgtgtccacggcGCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT  
GGTGGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCAATGGTCTGGTGGCGGAGGTTC  
CGTGGCGGAGGTAGTCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\*

AGCKNFFWKFTTSCGGGSGGGGSGGNSGGGSGGGGSGGCKNFFWKFTTSC\*

【 図 35 】

Figure 35

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgctgctgtccatgctcctggccctgg  
gctgtgtccacggcGCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGT  
GGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCAATGCCACCGGTGGCGGAGGTCTGGTGGCGG  
AGGTTCGGGTGGCGGAGGTAGTCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT  
CTGT\*

AGCKNFFWKFTTSCGGGSGGGGSGGNSATGGGSGGGGSGGGGSGGCKNFFWKFTTSC

【 図 36 】

Figure 36

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgctgctgtccatgctcctggccctgg  
gctgtgtccacggcGCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGT  
GGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCAATGCCACCGGTGGCGGAGGTCTGGTGGCGG  
AGGTTCGGGTGGCGGAGGTAGTCTGGCTGCAAGAATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\*

AGCKNFFWKFTTSCGGGSGGGGSGGNSGGGSGGGGSGGCKNFFWKFTTSC

【 3 7 】

Figure 37

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAGACTTTACATCTCTGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CGGAGGTAGCGGTGGCAATGTTCTGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTCTG**  
**CTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCTGGCTGCAAGAATTCTTC**  
**TGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GGNG**SGGGSGGGSSANSNP  
 AMAPRERKAGCKNFWKFTTSC\*

【 3 8 】

Figure 38

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAGACTTTACATCTCTGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CGGAGGTAGCGGTGGCAATGTTACCGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTCTG**  
**CTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCTGGCTGCAAGAATTCTTC**  
**TGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GGNG**TGGGSGGGSSANSNP  
 AMAPRERKAGCKNFWKFTTSC\*

【 3 9 】

Figure 39

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAGACTTTACATCTCTGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CGGAGGTAGCGGTGGCAATGTTACCGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGTCTG**  
**CTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCTGGCTGCAAGAATTCTTC**  
**TGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GWNG**SGGGSGGGSSANSNP  
 AMAPRERKAGCKNFWKFTTSC\*

【 4 3 】

Figure 43

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**GCTGGCTCAAGAAATTTCTTGAAGACTTTACATCTCTGTGGT**  
**GGCGGAGGTAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGTGGCAAGGTTCTGTGGCGGAGGTTCC**  
**GGTGGCGGAGGTAGTCTGCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAA**  
**GCTGGCTGCAAGAATTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\***

AGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GGNG**SGGGSGGGSSANSNPAMAPRERKAGCKNF  
 FWKFTTSC\*

【 4 4 】

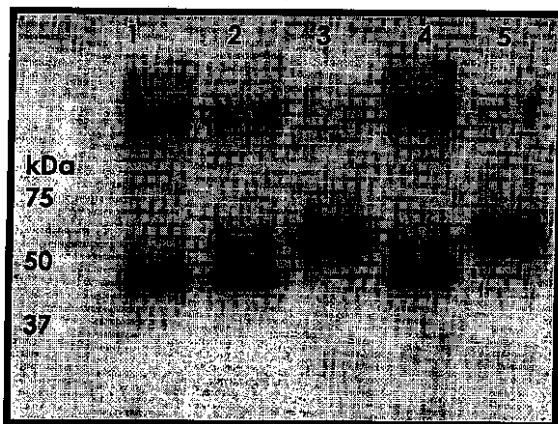


Figure 44

【 4 0 】

Figure 40

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CGGAGGTAGCAATGCCACCGGTGGCGGAGGTTCTGTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAG**  
**GTAGTCTGCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCTGGCTGCAAG**  
**AATTTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**NAT**GGGSGGGSGGGGS  
 SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSC

【 4 1 】

Figure 41

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CAATGTTCTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCAATGTTCTGTGGTGGCGGAGGTAGTCTG**  
**CTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCTGGCTGCAAGAATTCTTC**  
**TGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GGNG**SGGGSGGGSSANSNP  
 AMAPRERKAGCKNFWKFTTSC

【 4 2 】

Figure 42

atgctgtcctgcgcctccagtgccgctggctgcgctgtccatcgtcctggccctgg  
 gctgtgtcacccggc**TCTGCTAACTCAAACCCGGCTATGGCACCCCGAGAACGCAAGCT**  
**GGCTGCAAGAATTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGTGGTGGCGGAGGTAGTGGTGG**  
**CGGAGGTAGCGGTGGCAATGTTCTGTGGTGGCGGAGGTTCCGGTGGCGGAGGTAGT**  
**GCTGGCTGCAAGAATTCTTCTGGAAGACTTTACATCTCTGT\***

SANSNPAMAPRERKAGCKNFWKFTTSCGGGSGGGSG**GGNG**SGGGSGGGSSAGCKNF  
 FWKFTTSC\*

【 5 0 a 】

Figure 50a

1B8-G1-v0

**MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTPLSRFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFE**  
**EAYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL**  
**RSVFANSLVYGASDSNVYDLKDLLEIRIQLMGRLEDGSPRTGQIFKQIYSKFDNNSHN**  
**DDALLKNYGLLYCFRKDMQVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGSGGGSGGhG**  
**SGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH**  
**WDEVHVGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTEQWKECPDYVSAGENSIFYNSFTSIWIPY**  
**CIKLTSGNGTVDEKCFSDVENQDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQK**  
**GWIMVLEYLQYKEVNETKWKMMDPILTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE**  
**FSEVLVYTLPMQMSQ<sup>LF</sup>**

【 5 0 b 】

Figure 50b

1B8-G1-v1

**MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA**  
**FPTPLSRFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFE**  
**EAYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL**  
**RSVFANSLVYGASDSNVYDLKDLLEIRIQLMGRLEDGSPRTGQIFKQIYSKFDNNSHN**  
**DDALLKNYGLLYCFRKDMQVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGSGGGSGGhG**  
**SGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH**  
**WTEQWKECPDYVSAGENSIFYNSFTSIWIPYCIKLTSGNGTVDEKCFSDVENQDP**  
**PIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYLQYKEVNETKWKMMDP**  
**ILTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ<sup>Q</sup>**

【 5 0 c 】

Figure 50c

1B8-G1-v2

**MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTPLSRFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFE**  
**EAYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL**  
**RSVFANSLVYGASDSNVYDLKDLLEIRIQLMGRLEDGSPRTGQIFKQIYSKFDNNSHN**  
**DDALLKNYGLLYCFRKDMQVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGSGGGSGGhG**  
**SGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH**  
**WTEQWKECPDYVSAGENSIFYNSFTSIWIPYCIKLTSGNGTVDEKCFSDVENQDP**  
**PIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYLQYKEVNETKWKMMDP**  
**ILTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ<sup>Q</sup>**



## 【 図 5 0 d 】

Figure 50d

1B8-G1-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFRKDMQKVFETFLRVQCRSVEGSCGFFSGSEATAILSRAPWSLQ  
VNPGLKTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIAL  
NWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 0 e 】

Figure 50e

1B9-G1-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
SGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
WTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ~~KLFE~~\*

## 【 図 5 0 f 】

Figure 50f

1B9-G1-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
SGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
WTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 b 】

Figure 51b

1B8-G2-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA  
FPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
PSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLRSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLER  
IQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMQKVFETFLR  
VQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnGSGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQ  
SVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIAL  
NWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 c 】

Figure 51c

1B8-G2-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFRKDMQKVFETFLRVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
GGGGSGFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHW  
TDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
IKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 d 】

Figure 51d

1B8-G2-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFRKDMQKVFETFLRVQCRSVEGSCGFFSGSEATAILSRAPWSLQ  
VNPGLKTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIAL  
NWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 0 g 】

Figure 50g

1B9-G1-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGGSGGGSGGnGSGG  
GGSGGGSGFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
WTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 0 h 】

Figure 50h

1B9-G1-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAILSRAPWSLQ  
SVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIAL  
NWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 a 】

Figure 51a

1B8-G2-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFRKDMQKVFETFLRVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
GGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHW  
TDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ~~KLFE~~\*

## 【 図 5 1 e 】

Figure 51e

1B9-G2-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
GGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHW  
TDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ~~KLFE~~\*

## 【 図 5 1 f 】

Figure 51f

1B9-G2-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGSGGGSGGGSGGnG  
GGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCHW  
TDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 g 】

Figure 51g

1B9-G2-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDITYQEFE  
EAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQOKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFL  
RSVFANSILVYGASDSNVYDLLKDLERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHN  
DDALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFGGGSGGGSGGGSGGnG  
GGSGGGSGFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
WTDVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPY  
CIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQG  
GWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 1 h 】

Figure 51h  
1B9-G2-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
EAYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
RSVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQ  
SVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 a 】

Figure 52a  
1B8-G3-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLRIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQKLEF\*

## 【 図 5 2 b 】

Figure 52b  
1B8-G3-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA  
FPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEEAYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP  
TPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSVYGASDSNVYDLKDLLE  
ERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLR  
IVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFS  
CHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIP  
YCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDPPIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQ  
KGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 f 】

Figure 52f  
1B9-G3-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 g 】

Figure 52g  
1B9-G3-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 h 】

Figure 52h  
1B9-G3-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 c 】

Figure 52c  
1B8-G3-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLRIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 d 】

Figure 52d  
1B8-G3-v3

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLRIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 2 e 】

Figure 52e  
1B9-G3-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQKLEF\*

## 【 図 5 3 a 】

Figure 53a  
1B8-G4-v0

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLRIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQKLEF\*

## 【 図 5 3 b 】

Figure 53b  
1B8-G4-v1

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSA  
FPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEEAYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIP  
TPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSVYGASDSNVYDLKDLLE  
ERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLR  
IVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFS  
CHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIP  
YCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDPPIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQ  
KGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
FSEVLVYTLPMQMSQ\*

## 【 図 5 3 c 】

Figure 53c  
1B8-G4-v2

MATGSRSTSLLLAFGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRFLDNAMLRADRLNQLAFDFTYQEFEE  
AYPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLR  
SVFANSVYGASDSNVYDLKDLLEERIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
DALLKNYGLLYCFRKDMKDVETFLRIVQCRSVEGSCGFFSGSEATAAILSRAPWSLQSV  
NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDDEVHHGHTKNLGPQLFYTRRNTQEW  
QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFSDVEIVQDPDP  
PIALNWTLNVLSTGHIADQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILT  
TTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPMQMSQ\*

【 図 5 3 d 】

Figure 53d

1B8-G4-v3

MATGSRSTSLIAFGLLCLPWLQEGSAFFTPIPLSRFDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEE  
 AYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLR  
 SVFANSLVYGASDSNVYDCLKOLEERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
 DALLKNYGLLYCFRKMDDKVETFLRVQCRSVEGSCGFFSGSEATAILSRAPWSLQSV  
 NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPQLFYTRRNTQEWTO  
 EWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALN  
 WTLNVLSTGIHADIQVRWEAPRNADIKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTS  
 VPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPQMSQ\*

【 図 5 3 e 】

Figure 53e

1B9-G4-v0

MATGSRSTSLIAFGLLCLPWLQEGSAFFTPIPLSRFDNAMLRADRLNQLAFDTYQEFEE  
 AYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLR  
 SVFANSLVYGASDSNVYDCLKOLEERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
 DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGGGGGGGGGGGGGGGG  
 SnaIGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
 HWTDVHHGTKNLGPQLFYTRRNTQEWTOEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWI  
 PYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALNWTLNVLSTGIHADIQVRWEAPRNADI  
 QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY  
 GEFSEVLVYTLPQMSQKLE\*

【 図 5 3 f 】

Figure 53f

1B9-G4-v1

MATGSRSTSLIAFGLLCLPWLQEGSAFFTPIPLSRFDNAMLRADRLNQLAFDTYQEFEE  
 AYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLR  
 SVFANSLVYGASDSNVYDCLKOLEERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
 DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGGGGGGGGGGGGGGGG  
 SnaIGGGGSEFFSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
 HWTDVHHGTKNLGPQLFYTRRNTQEWTOEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWI  
 PYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALNWTLNVLSTGIHADIQVRWEAPRNADI  
 QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY  
 GEFSEVLVYTLPQMSQ\*

【 図 5 4 b 】

Figure 54b

EPO-G1. 2

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 APPRLICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEHCSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQ  
 AVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKE  
 AISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFRGLKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGG  
 GGGGSAAPPNLPDPKFESKAALLAARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGY  
 SFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHR  
 VHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQRVEI  
 LEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 5 a 】

Figure 55a

EPO-G2. 1

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 CSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWE  
 PLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFR  
 GKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GwGSAAPPNLPDPKFESKAALLAARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGY  
 SFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHR  
 VHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQR  
 VRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 5 b 】

Figure 55b

EPO-G2. 2

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 APPRLICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEHCSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQ  
 AVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKE  
 AISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFRGLKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGG  
 GGGAAPPNLPDPKFESKAALLAARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGY  
 SFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHR  
 VHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQR  
 VEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 3 g 】

Figure 53g

1B9-G4-v2

MATGSRSTSLIAFGLLCLPWLQEGSAFFTPIPLSRFDNAMLRADRLNQLAFDTYQEFEE  
 AYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLR  
 SVFANSLVYGASDSNVYDCLKOLEERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
 DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGGGGGGGGGGGGGGGG  
 SnaIGGGGSGGSGSEATAILSRAPWSLQSVNPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCH  
 HWTDVHHGTKNLGPQLFYTRRNTQEWTOEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWI  
 PYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALNWTLNVLSTGIHADIQVRWEAPRNADI  
 QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNY  
 GEFSEVLVYTLPQMSQ\*

【 図 5 3 h 】

Figure 53h

1B9-G4-v3

MATGSRSTSLIAFGLLCLPWLQEGSAFFTPIPLSRFDNAMLRADRLNQLAFDTYQEFEE  
 AYIPKEQKYSFLQNPOTSLCFSESIPTPSNREETOQKSNLELLRISLLIQSWLEPVQFLR  
 SVFANSLVYGASDSNVYDCLKOLEERIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHND  
 DALLKNYGLLYCFNADMSRVSTFLRTVQCRSVEGSCGFFSGSEATAILSRAPWSLQSV  
 NPGKLTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDVHHGTKNLGPQLFYTRRNTQEWTO  
 QEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIAL  
 NWTLNVLSTGIHADIQVRWEAPRNADIKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTT  
 SVPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLVYTLPQMSQ\*

【 図 5 4 a 】

Figure 54a

EPO-G1. 1

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 CSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWE  
 PLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFR  
 GKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 RGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGYFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARG  
 AVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHRVHINEVLLDAPVGLVARLADESG  
 HVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFA  
 VRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 6 a 】

Figure 56a

EPO-G3. 1

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 SLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWE  
 PLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFR  
 GKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GwGSAAPPNLPDPKFESKAALLAARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGY  
 SFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHR  
 VHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQRVEI  
 LEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 6 b 】

Figure 56b

EPO-G3. 2

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 APPRLICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEHCSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQ  
 AVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKE  
 AISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFRGLKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGG  
 GGwGSAAPPNLPDPKFESKAALLAARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGY  
 SFSYQLEDEFPWLRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHR  
 VHINEVLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQR  
 RVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 図 5 7 a 】

Figure 57a

EPO-G4. 1

MGVHECPAWLWLLSLSLPLGLPVLGAPPRICDSRVLELYLLEAKEAENITGCAEH  
 CSLNENITVPDTKVNFAWKRMVEVGGQAVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWE  
 PLQLHVDKAVSGLRSLTTLRALGAQKEAISPPDAASAAPLRTITADTRFKLFRVYSNFR  
 GKLYTGEACRTGDRGGGSGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG  
 AARGPEELLCTFERLEDVCFWEAASAGVGPNGYFSYQLEDEFPWLRLHQAPTA  
 RGAVRFWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRYHRVHINEVLLDAPVGLVARLADESG  
 HVLRWLPPEPTMTSHIRYEVDSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFA  
 VRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLT

【 5 7 b 】

Figure 57b

EPO-G4. 2

MGVHECPAWLWLLLSLPLGLPLVG  
 APPRLCDRSVRLERYLLEAKAENITTCGAHECSLNNITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQ  
 AVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLSRLTTLRLGAQKE  
 AISPPDAASAPLRTITADTRKLFRRVYNSFLRGKLLKLYTGEACRTGDRGGGGGGGGG  
 GCGGSHIAPPNNLPDPKTESKAAALLAARQPEELLCTTERLECLVCFWEEAASAGVDFG  
 NYSFSYQLEDEPWKLRLHJAPTAAGVRFVWCSLPTADTSSFPLELRVTAASGAPRY  
 HRVHIHNEVLLDAFVGLVARLADESGHVLRLVLPPEPTMTSHIRYEVDSVANGAGS  
 VQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFVARRMAREPSSFGGFWSAWSEPVSLLT

【 5 8 a 】

Figure 58a

GCSF-G1. 1

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 ELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQME  
 ELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 8 b 】

Figure 58b

GCSF-G1. 2

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 ELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQME  
 ELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 8 f 】

Figure 58f

GCSF-G1. 6

MARLGNCSLTWAAILLPGSLEGYPPIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQTQDGS  
 ILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAAPQA  
 GCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGHWS  
 WSPSLELRTTEGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTGLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQE  
 KLCATYKLCHEPEELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVAD  
 FATTIWQQMEELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPG

【 5 9 a 】

Figure 59a

GCSF-G2. 1

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 EELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQM  
 EELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 9 b 】

Figure 59b

GCSF-G2. 2

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 EELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQM  
 EELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 8 c 】

Figure 58c

GCSF-G1. 3

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 ELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQME  
 ELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDV

【 5 8 d 】

Figure 58d

GCSF-G1. 4

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 ELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQME  
 ELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 8 e 】

Figure 58e

GCSF-G1. 5

MARLGNCSLTWAAILLPGSLEGYPPIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQTQDGS  
 ILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAAPQA  
 GCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGHWS  
 WSPSLELRTTEGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTGLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQE  
 KLCATYKLCHEPEELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVAD  
 FATTIWQQMEELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPG

【 5 9 c 】

Figure 59c

GCSF-G2. 3

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 EELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQM  
 EELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDV

【 5 9 d 】

Figure 59d

GCSF-G2. 4

MAGPATQSPMKLMALQLLWHHSALWTVQEATPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQEKLCATYKLCHE  
 EELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVADFATTIWQQM  
 EELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPGGGGGGGGGGGGGGGG  
 GGGGGGGGGGCGHSIVSAPIVHLGDPITASCIKQNCSDLPEPQILWRLGAELQPGGRQRLSDGTQESIITPHL  
 NHTQAFISCLNWNHNSQLDQVLRAGYPAIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQT  
 QGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAA  
 PQAQGLCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTTE

【 5 9 e 】

Figure 59e

GCSF-G2. 5

MARLGNCSLTWAAILLPGSLEGYPPIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQTQDGS  
 ILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAAPQA  
 GCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGHWS  
 WSPSLELRTTEGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTGLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQE  
 KLCATYKLCHEPEELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVAD  
 FATTIWQQMEELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPG

【 5 9 f 】

Figure 59f

GCSF-G2. 6

MARLGNCSLTWAAILLPGSLEGYPPIPHNLSCMLNLTSSUCQWEPGETHLPTSFITKFSKRGNCQTQDGS  
 ILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAEALGTSMSPQLCDPMDVVKLEPMLRTMDPSPEAAPQA  
 GCLQCWEPWQPLGHINQKCELRHKPQGEASWALVGPLPEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIWPLPGHWS  
 WSPSLELRTTEGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTGLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQDGAALQE  
 KLCATYKLCHEPEELVLLGHSIGIPWAPLSSCPSQALQAGCLSQLHSGFLYQGLQALEGISPELGPDTLQDLQDVAD  
 FATTIWQQMEELGMAPALQPTQGAMPAPAFASAFQRRAGGVVASHLQSFLEVSRYRLHQAQPG

[illegible]

NALTFAILLVALVLSCSSCSVCGDLPQTHSISGRRTIMLLAQMRISISFSLCKDRHDFGFPQEEFGNQFQKASTIS  
 VLHEMIGIIVNLFITKSSAAWDETDLKFYTLQYQLNDLQYIGVGVVETPLPKGSSISLAVRKYFQSTITLYL  
 EKYSPCANVEFNRNRSFSLTSLQSLSSKGGGSSGGGSSGGGSSGGGSSISydsipdytdeactfclt  
 lrmrfsilsewelknhsvipthyltltimspkedlkvvkncanttrsfcdltedwrtstheayvtvlegfsgntltf  
 cshntvlaidmspepfefvgtfnhinvvktfsvieelgfdslvlsegsegivkhhkpeikngmngntfity  
 kllipntnycvsvylshsdeqavikspkcltppggesaeasak



## 【 図 6 7 e 】

Figure 67e

IGF1-G2. 5

MKQSSLPQTQFKCCFCDFLGPEPTLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRR  
APOTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGShfttt  
sknrltwhryrppdyrdlftvvykeapfknvteydgqdcagcsnwmvdpdpnkdvpegiilhglkpwqtqyavyk  
avltmvdhirkaseilyrt

## 【 図 6 7 f 】

Figure 67f

IGF1-G2. 6

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGhftsttsknriitwhryrppdyrdlftvvykeapfknv  
eydgqdcagcsnwmvdpdpnkdvpegiilhglkpwqtqyavykavltmvdhirkaseilyrtGGGGSGG  
GGGGnGnGGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIV  
DECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 8 a 】

Figure 68a

IGF1-G3. 1

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLK  
GPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPL  
PAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliskaedy  
rsyrfpkltviteyillfrvagsieslgdlfpnlvtirgwklfynyalvifemtnkdiglynln  
itrgalriecknadiyclstvdwslldavsnnyivgnkpkpkecy

## 【 図 6 8 b 】

Figure 68b

IGF1-G3. 2

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
kaedyrsyrfpkltviteyillfrvagsieslgdlfpnlvtirgwklfynyalvifemtnkdigl  
ynlnitrgalriecknadiyclstvdwslldavsnnyivgnkpkpkecyGGGGSGGGSGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYC  
APLPAKSA

## 【 図 6 8 c 】

Figure 68c

IGF1-G3. 3

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLKGPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIV  
DECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
kaedyrsyrfpkltviteyillfrvagsieslgdlfpnlvtirgwklfynyalvifemtnkdigl  
ynlnitrgalriecknadiyclstvdwslldavsnnyivgnkpkpkecyGGGGSGGGSGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYC  
APLPAKSA

## 【 図 6 9 c 】

Figure 69c

IGF1-G4. 3

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLKGPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIV  
DECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
kaedyrsyrfpkltviteyillfrvagsieslgdlfpnlvtirgwklfynyalvifemtnkdigl  
ynlnitrgalriecknadiyclstvdwslldavsnnyivgnkpkpkecyGGGGSGGGSGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYC  
APLPAKSA

## 【 図 6 9 d 】

Figure 69d

IGF1-G4. 4

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
cpnptyrfeqrcvdrdfcanilaesaesdssegfvihdgcmqecpsgfiingssqamyicpceppc  
pkvceekktktidsvtaagmlqgctifkgnllinirgnniaselefnfmglietvgyvkihs  
halvslfknrlilgeelegnysfyvldnqllqldwdhnrntikagmyfafnplkvse  
iyrmeevgtgkrgskgdintnngerassGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
LQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 9 e 】

Figure 69e

IGF1-G4. 5

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLKGPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIV  
DECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
cpnptyrfeqrcvdrdfcanilaesaesdssegfvihdgcmqecpsgfiingssqamyicpceppc  
pkvceekktktidsvtaagmlqgctifkgnllinirgnniaselefnfmglietvgyvkihs  
halvslfknrlilgeelegnysfyvldnqllqldwdhnrntikagmyfafnplkvse  
iyrmeevgtgkrgskgdintnngerassGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
LQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 9 f 】

Figure 69f IGF1-G4. 6

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGhftsttsknriitwhryrppdyrdlftvvyk  
eapfknvteydgqdcagcsnwmvdpdpnkdvpegiilhglkpwqtqyavykavltmvdh  
irkaseilyrtGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
GGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 7 0 a 】

Figure 70a IL2-G1. 1

MYRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLEL  
KGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
SGGGSGGGSGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliskaGGGGSGGGSGGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 8 d 】

Figure 68d

IGF1-G3. 4

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
cpnptyrfeqrcvdrdfcanilaesaesdssegfvihdgcmqecpsgfiingssqamyicpceppc  
pkvceekktktidsvtaagmlqgctifkgnllinirgnniaselefnfmglietvgyvkihs  
halvslfknrlilgeelegnysfyvldnqllqldwdhnrntikagmyfafnplkvse  
iyrmeevgtgkrgskgdintnngerassGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
LQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 8 e 】

Figure 68e

IGF1-G3. 5

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLKGPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIV  
DECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSAAGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
cpnptyrfeqrcvdrdfcanilaesaesdssegfvihdgcmqecpsgfiingssqamyicpceppc  
pkvceekktktidsvtaagmlqgctifkgnllinirgnniaselefnfmglietvgyvkihs  
halvslfknrlilgeelegnysfyvldnqllqldwdhnrntikagmyfafnplkvse  
iyrmeevgtgkrgskgdintnngerassGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
LQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 8 f 】

Figure 68f

IGF1-G3. 6

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGhftsttsknriitwhryrppdyrdlftvvyk  
eapfknvteydgqdcagcsnwmvdpdpnkdvpegiilhglkpwqtqyavykavltmvdh  
irkaseilyrtGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
GGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 9 a 】

Figure 69a

IGF1-G4. 1

MKISSSLPTQLFKCCCFDFLK  
GPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPL  
PAKSAAGGGSGGGSGGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
cpnptyrfeqrcvdrdfcanilaesaesdssegfvihdgcmqecpsgfiingssqamyicpceppc  
pkvceekktktidsvtaagmlqgctifkgnllinirgnniaselefnfmglietvgyvkihs  
halvslfknrlilgeelegnysfyvldnqllqldwdhnrntikagmyfafnplkvse  
iyrmeevgtgkrgskgdintnngerassGGGGSGGGSGGnGnGGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
LQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRLMYCAPLPAKSA

## 【 図 6 9 b 】

Figure 69b

IGF1-G4. 2

MKSGGGGSPSTSLWGLLFLSAALSLWPTSGeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliska  
kaedyrsyrfpkltviteyillfrvagsieslgdlfpnlvtirgwklfynyalvifemtnkdigl  
ynlnitrgalriecknadiyclstvdwslldavsnnyivgnkpkpkecyGGGGSGGGSGGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRL  
MYCAPLPAKSA

## 【 図 7 0 b 】

Figure 70b IL2-G1. 2

MYRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLEL  
KGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
SGGGSGGGSGGGSeicpggidirndyqqlkrlenctviegyihilliskaGGGGSGGGSGGGnGn  
GGGGSPETLQGAELVDALQFVCGDRGFYFNKPTGYGSSRRAPQTGIVDECCFRSCDLRLRL  
MYCAPLPAKSA

## 【 図 7 0 c 】

Figure 70c IL2-G1. 3

MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAAelcdddppeiphatkamayegtmnceckgrfmksgalymktg  
nshsawdnqccqssatmtkqvltpqpeeqkerktetmgsqmpqvdqasipghoreppwensaterihyv  
garmyycqvgyrhalrhaesvckmthgkwtqplcicGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
GGGGSGGGSGGGAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLELKGSETTF  
MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT

## 【 図 7 0 d 】

Figure 70d IL2-G1. 4

MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAAelcdddppeiphatkamayegtmnceckgrfmksgalymktg  
nshsawdnqccqssatmtkqvltpqpeeqkerktetmgsqmpqvdqasipghoreppwensaterihyv  
garmyycqvgyrhalrhaesvckmthgkwtqplcicGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
GGGGSGGGSGGGAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLELKGSETTF  
MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT

## 【 図 7 0 e 】

Figure 70e IL2-G1. 5

MYRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLEL  
KGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
SGGGSGGGSGGGAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLELKGSETTF  
MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT

## 【 図 7 0 f 】

Figure 70f IL2-G1. 6

MYRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLEL  
KGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGnGn  
SGGGSGGGSGGGAPTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLT  
RMLTFKFYMPKKAETELHQLCEEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDISINNVLELKGSETTF  
MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT



[illegible]

MFHVSFRYIFGLPFLDLVLVPASSDDIEGDKQKFMVMSVLDLLDSMKEIGS  
CLNNEFNFKKRKHGKQNMKMFRAARQLRQFKMNSVGDFFHQLKSVSGTTL  
NTQGVKGRKQKGLGEQFLSKLEENLKLQKGLKLDCLFRLKLOEIKTCWNKIL  
MCKTEKQKGGSGGSGGGGGGGGSGSGAQNGLDEALDVSFSCYSCVSL  
VNGSFGSLTCAKCPDPTNVLIEFCAIGLVEYKLFNRKFLQIEFYETIKFLFLLK  
ICQVGEKSLTCKKDLTTIVPEAPFDLSVYRGEANDFVFTNTSHLQKQVYVLA  
HDVAYRQEKDENKSTHVLNLSSTLTLQRKLQPAAMYKIVRSIPDHYFKGWSE  
WSPSYRFTPEINSSGMD

MFHVFSYFYGFLPLVLLVPASSDDICEKDQKQYESVMISDQLLMSKEIGSN  
CLNNEFFNFRIKIDCANKEGMLFFRAARKILRFLKMNSTGDFDLHLVSGEITLL  
NTQGVQKRPKPAALGEOAPTLEENKLKEQKILNDLFLKLLDEIKTCVWML  
MGTKEHGGGGSGSGSGGGGGSGGGSFSGDLEDAELDDYFSCYCSQLE  
VNGSGLTLCFEDPDVNTNITFEIGCALVEVKLFNRLKEIYFETIHKLIGKSN  
ICVKYGEKSLTKAGDITVTKPEAPFDLVSVYREGADVFTVNTNLSQKKYKVLV  
HDVAYRQKEKDEKWHVNLNSGKTLTLQRKLQPAAMEIKVRSIPDHYFKGFWSE  
WSPSYFRIPEININSSGMD

MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASSDCDIEGKQKQYESVLMSVDQLLDSMKEIGSN  
CLNNEFFHFRKRICDANKEGMLFRAARLRQLFMNSTGDFOHLHLCSWGTILL  
NCTGQVKGRKALGEAQPSTL EENKLEKEQKLLDLFLRKLQEIKTCEVNI  
MKTGEHGGGSGGGGGGGGGGSGatGGGGGGGGGGIntllipngnedttatllmpdyfss  
llpveqgdlfveymnctwnssespqppllhywnksndldkqkshyfeelszgaqkdeihlyfivqak  
preprqatqgdlfveymnctwipwepnlhikeseqlwnnrnlhchelvqyrdwdhswtsewqgdyrhkflpsvd  
pkrtfivrnrlcagshgsweshwihwtstentdnfiallea

[illegible]

[illegible][illegible]

[illegible][illegible]

[illegible]





## 【 図 5 】

Figure 5

ヒト成長ホルモン

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPT  
PSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEG  
IQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRI  
VQCRSVEGSCGF

## 【 図 6 】

Figure 6

ヒト成長ホルモン受容体細胞外ドメイン

FSGSEATAAILS RAPWSLQSVNPGLKTNS SKEPKFTKCRSPERETF SCHWTDDEVHHGT  
KNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGT  
VDEKCF SVDEIVQPDPIALNW TLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYEL  
QYKEVNETKWKMMDPILTT SVPVYSLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGEFSEVLYVTLP  
QMSQ\*

## 【 図 7 】

Figure 7

ヒト レプチン

VPIQKVQDDTKT LIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKV TGLDFIPGLHPILT LSKMDQTLAVYQ  
QILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLA FSKSCHLPWASGLETLDSLGGVLEASGYSTE  
WALSRLQGS LQDMLWQLDLSPGC

## 【 図 8 】

Figure 8

ヒト レプチン受容体細胞外ドメイン

FNLSYPITPWRFKLSCMPPNSTYDYFLLPAGLSKNTS NSNGHYETAVEPKFNSSGTHFS  
NLSKTTFHCCFRSEQDRNCSLCADNIEGKTFVSTVNSLVFQQIDANWNIQCWLKGDLK  
LFICYVESLFKNLFRNYNYKVHLLYVLPEVLEDSP LVPQKGSFQMVHCNCSVHECCECL  
VPVPTAKLNDTLLMCLKITSGGVIFQSPLMSVQPINMVKPD PPLGLHMEITDDGNLKISW  
SSPPLVPFPLQYQVKYSENSTTVIREADKIVSATSLLVDSILPGSSYEVQVRGKRLDGPG  
IWSDWSTPRVFTTQDVIYFPPKILT SVGSNVSFHCIYKKENKIVPSKEI VWWWNLAEKIP  
QSQYDVVSDHVS KVTFFNLNETKPRGKFTYDAVYCCNEHECHHRYAELYVIDVNINISC  
ETDGYLT KMTCRWSTSTIQSLAESTLQLRYHRSSLYCSDIPSIHP ISEPKDCYLQSDGFY  
ECIFQPIFLLSGYTMWIRINHSLGSLDSPPTCVLPDSVWKPLPPSSVKA EITINIGLLKISW  
EKPVPFENN LQFQIRYGLSGKEVQWKMYEVYDAKSKSVSLPVPDLC AVYAVQVRCKRL  
DGLGYWSNWSNPAYTVMDIKVPMRGPEFWRIINGDTMKKEKNVTLLWKPLMKND SL  
CSVQRYVINHHTSCNGTWSE DVGNH TKFTFLWTEQAHTVTVLAINSIGASVANFNLTFS  
WPMSKVNIVQSLSAYPLNSSCVIVSWILSPSDYKLMYFII EWKNLNEDGEIKWLRISSSV  
KKYYIHDHFIPIEKYQFSLYPIFMEGVGKPKIINSFTQDDIEKHQSD

【 図 9 】

**Figure 9** ヒトEPO

APPRLICDSRVLERYLLEAKEAENITTGCAEHCSLNENITVPDTKVNIFYAWKRMEVGQQ  
AVEVWQGLALLSEAVLRGQALLVNSSQPWEPLQLHVDKAVSGLRSLTTLRLALGAQKE  
AISPPDAASAAPLRTITADTFRKLFRVYSNFLRGKCLKLYTGEACRTGDR

【 図 1 0 】

**Figure 10** ヒトEPO受容体細胞外ドメイン

APPPNLDPKPFESKAALLAARGPEELLCFTERLEDLVCFWEEAASAGVGPGNYSFSYQ  
LEDEPWKLCRLHQAPTARGAVRFWCSLPTADTSSSFVPLELRVTAASGAPRYHRVIHINE  
VLLDAPVGLVARLADESGHVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDVSAGNGAGSVQRVEIL  
EGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRARMAEPSFGGFWSAWSEPVSLLT\*

【 図 1 1 】

**Figure 11** ヒト プロラクチン

LPICPGGAARCQVTLRDLFDRAVVLSHYIHNLSSSEMFSSEFDKRYTHGRGFITKAINSCHT  
SSLATPEDKEQAQMNQKDFLSLIVSILRSWNEPLYHLVTEVRGMQEAPEAILSKAIVEIE  
EQTKRLLGEMELIVSQVHPETKENEIYPWWSGLPSLQMADEESRLSAYYNLLHCLRRDS  
HKIDNYLKLLKCRHHNNNC

【 図 1 2 】

**Figure 12** ヒト プロラクチン細胞外ドメイン

QLPPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRP GTDGG LPTNYS LTYHREGETLMHECPDYITGG  
PNSCHF GKQY TSMWR TYIMMV NATNQMGSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVEVKQ  
PEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPG  
QKYL VQVRCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMND

【 図 1 3 】

**Figure 13** ヒト GCSF

TPLGPASSLPQSFLKCLEQVRKIQGDGAALQEKL CATYKLCHPEELVLLGHSLGIPWA  
PLSSCPSQALQLAGCLSQLHSGFLYQGLLQALEGISPELGPTLDTLQLDVADFATTIW  
QQMEELGMAPALQPTQGAMPAFASAFQRRAGGVLVASHLQSFLEVSYRVLRLHAQP\*

【 図 1 4 】

Figure 14 ヒト GCSF 受容体細胞外ドメイン

ECGHISVSAPIVHLGDPITASCIHKQNCSHLDPEPQILWRLGAELQPGGRQQRLSDGTQE  
 SIITLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQILDQVELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLICQW  
 EPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIW  
 VQAENALGTSMSPQLCLDPMDEVKLEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWEPWQP  
 GLHINQKCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGH  
 WSDWSPSLELRTE\*

【 図 1 5 】

Figure 15 ヒト ソマトスタチン受容体 1

MFPNGTASSP SSSPSPSPGS CGEGGGSRGP GAGAADMEE PGRNASQNGT  
 LSEGQGSAIL ISFIYSVCL VGLCGNSMVI YVILRYAKMK TATNIYILNL AIADELLMLS  
 VPFLVTSTLLRHWPFGALLCRLVLSVDAVNMTSIYCLTVLSVDYVAVVHPIKAARYRR  
 PTVAKVNLGVVLSLLVILPIVFSRTAANS DGTVACNMLMPEPAQRWLVGFLVLYTFL  
 MGFLLPVGAICLCYVLIIAKMRMVALKAGWQQRKRSEKITLMVMMVMVMFVICWMPF  
 YVQLVNVFAEQDDATVSQLSVILGYANSCANPILYGFLSDNFKRSFQRILCLSWMDNA  
 AEEP VDYATALKS RAYSVEDFQP ENLESGGVFR NGTCTSRITT L

【 図 4 5 】

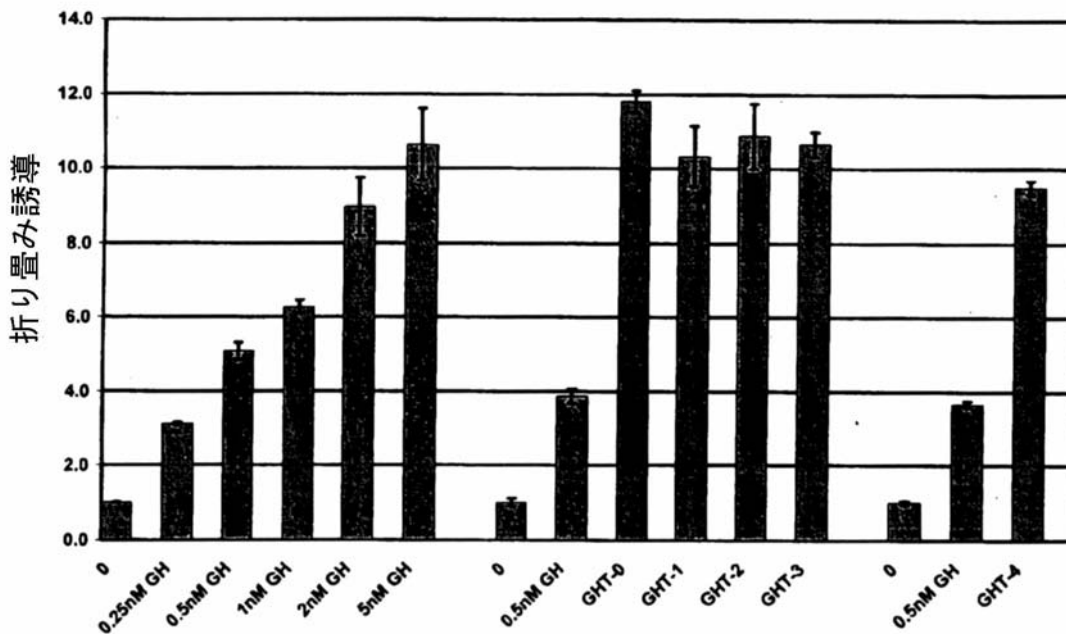


Figure 45

【図 4 6 a】

**Figure 46a****1B7-G1-V0** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGGSGGnGSGGGGSEFFSGSEATAAIL**  
**SRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDDEVHGGTKNLGPIQLFYTRRNT**  
**QEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIAL**  
**NWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY**  
**SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLFE\***

【図 4 6 b】

**Figure 46b****1B7-G1-V0** 処理済み

**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNRE**  
**ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDG**  
**SPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGG**  
**RGGGGSGGGGSGGnGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTK**  
**RSPERETFCHWTDDEVHGGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSS**  
**FTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADI**  
**QKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSE**  
**VLYVTLPQMSQKLFE\***

【図 4 6 c】

**Figure 46c****1B7-G1-V1** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGGSGGnGSGGGGSEFFSGSEATAAIL**  
**SRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDDEVHGGTKNLGPIQLFYTRRNT**  
**QEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTNSGGTVDEKCFVDEIVQDPPIAL**  
**NWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY**  
**SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\***

【図 4 6 d】

**Figure 46d****1B7-G1-V1** 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNRE  
 ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLED  
 GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF GG  
 RGGGGSGGGGSGGnGSGGGGSEFFSGSEATAAILS RAPWSLQSVNPGLKTNS SKEPKFTKC  
 RSPERETF SCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENS CYFNSS  
 FTSIWIPYCIKLT SNGGTVDKCF SVDEIVQDPPIALNW TLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADI  
 QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGEFSE  
 VLYVTLPQMSQ\*

【図 4 6 e】

**Figure 46e****1B7-G1-V2** 未処理

**MATGSRTSLLLA FGLLC LPWLQEGSA**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK  
 EQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY  
 GASDSNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCF  
 RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF **GGGGSGGGGSGGnGSGGGGSGGGGS**FSGSEATAAIL  
 SRAPWSLQSVNPGLKTNS SKEPKFTKCRSPERETF SCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNT  
 QEW TQEWKECPDYVSAGENS CYFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGTVDKCF SVDEIVQDPPIAL  
 NW TLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY  
 SLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\*

【図 4 6 f】

**Figure 46f****1B7-G1-V2** 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSES IPTPSNRE  
 ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLED  
 GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF **GG**  
**GGSGGGGSGGnGSGGGGSGGGGS**FSGSEATAAILS RAPWSLQSVNPGLKTNS SKEPKFTKC  
 RSPERETF SCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENS CYFNSS  
 FTSIWIPYCIKLT SNGGTVDKCF SVDEIVQDPPIALNW TLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADI  
 QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGEFSE  
 VLYVTLPQMSQ\*

【図 47 a】

Figure 47a

1B7-G2-V0 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGCLLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD**  
 TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISL  
 LLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGS  
 PRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRS  
 VEGSCGF**GGRGGGGSGGGSGG**GnGtGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSL  
 QSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYT  
 RRNTQEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVD  
 KCFVDEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIAHDIQVRWEAPRNADIQKGMVLE  
 YELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
 FSEVLYVTLPQMSQKLF\*

【図 47 b】

Figure 47b

1B7-G2-V0 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLC  
 FSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASD  
 SNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKN  
 YGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF**GGRGGGGSGGGSGG**GnGt  
 GGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERE  
 TFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTEWKECPDYVSAGENS  
 YFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIALNWTLLNVSLTG  
 IAHDIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY  
 SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLF\*

【図 47 c】

Figure 47c

1B7-G2-V1 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGCLLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD**  
 TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISL  
 LLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGS  
 PRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRS  
 VEGSCGF**GGRGGGGSGGGSGG**GnGtGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSL  
 QSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYT  
 RRNTQEWTEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVD  
 KCFVDEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIAHDIQVRWEAPRNADIQKGMVLE  
 YELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGE  
 FSEVLYVTLPQMSQ\*



【 図 4 7 d 】

**Figure 47d****1B7-G2-V1** 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTS LC  
 FSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASD  
 SNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKN  
 YGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF **GGRGGGGSGGGSGGnGt**  
**GGGGSEFFSGSEATAA**ILSRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERE  
 TFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENSC  
 YFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGTVDKCF SVDEIVQPDPIALNWTLLNVSLTGI  
 HADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVY  
 SLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\*

【 図 4 7 e 】

**Figure 47e****1B7-G2-V2** 未処理

**MATGSR**TSLLLA**FGLLCPLWLQEGSA**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD  
 TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTS LCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISL  
 LLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGS  
 PRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRS  
 VEGSCGF **GGGGSGGGSGGnGtGGGGSGGGGS**FSGSEATAAILSRAPWS  
 LQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYT  
 RRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGTVD  
 KCF SVDEIVQPDPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLE  
 YELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNYGE  
 FSEVLYVTLPQMSQ\*

【 図 4 7 f 】

**Figure 47f****1B7-G2-V2** 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFD TYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTS LC  
 FSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASD  
 SNVYDLLKDLEEGIQTL MGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKN  
 YGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF  
**GGGGSGGGSGGnGtGGGGSGGGGS**  
 FSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWT  
 DEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENSCYFNSSFTS  
 IWIPYCIKLT SNGGTVDKCF SVDEIVQPDPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVR  
 WEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVDKE  
 YEVRVR SKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\*

【図 48 a】

**Figure 48a****1B7-G3-V0** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGCLLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGGSGwnGSGGGGSEFFSGSEATAAIL**  
**SRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNT**  
**QEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIAL**  
**NWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY**  
**SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLFE\***

【図 48 b】

**Figure 48b****1B7-G3-V0** 処理済み

**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNRE**  
**ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD**  
**GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGG**  
**RGGGGSGGGGSGwnGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTK**  
**RSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSS**  
**FTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADI**  
**QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSE**  
**VLYVTLPQMSQKLFE\***

【図 48 c】

**Figure 48c****1B7-G3-V1** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGCLLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLDGSPTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGGRGGGGSGGGGSGwnGSGGGGSEFFSGSEATAAIL**  
**SRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNT**  
**QEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIAL**  
**NWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY**  
**SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\***

【図 48 d】

**Figure 48d****1B7-G3-V1** 処理済み

**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSCLFSESIPTPSNRE**  
**ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD**  
**GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGFGG**  
**RGGGGSGGGGSGwnGSGGGGSEFFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSEKPKFTK**  
**RSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENSICYFNSS**  
**FTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADI**  
**QKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSE**  
**VLYVTLPQMSQ\***



【図 48 e】

**Figure 48e****1B7-G3-V2** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF****GGGGSGGGGSGwnGSGGGGSGGGGGSFSGSEATAAIL**  
**SRAPWSLQSVNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNT**  
**QEWTEWKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIAL**  
**NWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVY**  
**SLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\***

【図 48 f】

**Figure 48f****1B7-G3-V2** 処理済み

**FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNRE**  
**ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLED**  
**GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF**  
**GGGGSGGGGSGwnGSGGGGSGGGGGSFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSKEPKFT**  
**KCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTEWKECPDYVSAGENSCYFN**  
**SSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPIALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNA**  
**DIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEF**  
**SEVLYVTLPQMSQ\***

【図 49 a】

**Figure 49a****1B7-G4-V0** 未処理

**MATGSRTSLLLAFLGLLCLPWLQEGSAFPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK**  
**EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY**  
**GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLEDGSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCF**  
**RKDMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF****GGRGGGGSGGGGSGGGGSSnatGGGGSEFFSGSEATA**  
**AILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRR**  
**NTQEWTEWKECPDYVSAGENSCYFNSSFTSIWIPYCIKLTSSNGGTVDKCFVDEIVQDPPI**  
**ALNWTLNLSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPV**  
**VYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQKLFE\***

【図 49 b】

Figure 49b

1B7-G4-V0 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNRE  
 ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD  
 GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF~~GG~~  
~~RG~~GGGSGGGGSGGGGSGGGG~~S~~natGGGGSEFFSGSEATAAAILSRAPWSLQSVNPGKLTN~~SS~~KEPKFT  
 KCRSPERETFCHWTDDEVHGTGNLGPQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENS~~CY~~FN  
 SSFTSIWIPYCIKLT~~SN~~GGTVDEKCF~~SV~~DEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNA  
 DIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWK~~MM~~DPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEF  
 SEVLYVTLPQMSQ~~KLFE~~\*

【図 49 c】

Figure 49c

1B7-G4-V1 未処理

~~MATGSRTSLLLA~~FGLLC~~LPWLQEGSA~~FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK  
 EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY  
 GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD~~G~~SPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCF  
 RKDMMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF~~GG~~RGGGGSGGGGSGGGG~~S~~natGGGGSEFFSGSEATA  
 AILSRAPWSLQSVNPGKLTN~~SS~~KEPKFTKCRSPERETFCHWTDDEVHGTGNLGPQLFYTRR  
 NTQEWQEWKECPDYVSAGENS~~CY~~FNSSFTSIWIPYCIKLT~~SN~~GGTVDEKCF~~SV~~DEIVQDPPI  
 ALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWK~~MM~~DPILTTSP  
 VYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\*

【図 49 d】

Figure 49d

1B7-G4-V1 処理済み

FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNRE  
 ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD  
 GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCFRKDMMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF~~GG~~  
~~RG~~GGGSGGGGSGGGGSGGGG~~S~~natGGGGSEFFSGSEATAAAILSRAPWSLQSVNPGKLTN~~SS~~KEPKFT  
 KCRSPERETFCHWTDDEVHGTGNLGPQLFYTRRNTQEWQEWKECPDYVSAGENS~~CY~~FN  
 SSFTSIWIPYCIKLT~~SN~~GGTVDEKCF~~SV~~DEIVQDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNA  
 DIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWK~~MM~~DPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEF  
 SEVLYVTLPQMSQ\*

【図 49 e】

Figure 49e

1B7-G4-V2 未処理

~~MATGSRTSLLLA~~FGLLC~~LPWLQEGSA~~FPTIPLSRLFDNAMLRAHRLHQLAFDITYQEFEEAYIPK  
 EQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNREETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVY  
 GASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLD~~G~~SPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDALLKNYGLLYCF  
 RKDMMDKVETFLRIVQCRSVEGSCGF~~GG~~GGGSGGGGSGGGG~~S~~natGGGGSGGGG~~S~~FSGSEAT  
 AILSRAPWSLQSVNPGKLTN~~SS~~KEPKFTKCRSPERETFCHWTDDEVHGTGNLGPQLFYTR  
 RNTQEWQEWKECPDYVSAGENS~~CY~~FNSSFTSIWIPYCIKLT~~SN~~GGTVDEKCF~~SV~~DEIVQDP  
 PIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWK~~MM~~DPILTTSP  
 VYSLKVDKEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQ\*

【 図 4 9 f 】

**Figure 49f**

**1B7-G4-V2** 処理済み

FPTIPLSRFLFDNAMLRAHRLHQLAFDTYQEFEEAYIPKEQKYSFLQNPQTSLCFSESIPTPSNRE  
ETQQKSNLELLRISLLLIQSWLEPVQFLRSVFANSLVYGASDSNVYDLLKDLEEGIQTLMGRLED  
GSPRTGQIFKQTYSKFDTNSHNDDALLKNYGLLYCFRKDMKVETFLRIVQCRSVEGSCGF  
**GGGGS****GGGGS****GGGGS****nat****GGGGS****GGGGS****FS**SGSEATAAILSRA PWSLQSVNPGLKTNSSKEP  
KFTKCRSPERETF SCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEW TQEWKECPDYVSAGENSC  
YFNSSFTSIWIPYCIKLT SNGGTVDEKCF SVDEIVQDPPIALNWTL LNVS LTGIHADIQVRWEAP  
RNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSPVYSLKVDKEYEVRVR SKQRNSGNY  
GEFSEVLYVTLPQMSQ\*

## 【図 8 2】

表 1

## ソマトスタチン受容体 1

タイプ	始点	終点	長さ	記述	特徴 ID	
CHAIN	1	391	391	ソマトスタチン 受容体タイプ 1	PRO_0000070116	
TOPO_DOM	1	56	56	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	57	84	28	1 (Potential).		
TOPO_DOM	85	94	10	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	95	120	26	2 (Potential).		
TOPO_DOM	121	131	11	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	132	153	22	3 (Potential).		
TOPO_DOM	154	175	22	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	176	196	21	4 (Potential).		
TOPO_DOM	197	219	23	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	220	244	25	5 (Potential).		
TOPO_DOM	245	270	26	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	271	296	26	6 (Potential).		
TOPO_DOM	297	303	7	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	304	327	24	7 (Potential).		
TOPO_DOM	328	391	64	細胞質 (Potential).		
LIPID	339	339		S-パルミトイル システイン (Potential).		
CARBOHYD	4	4		N-結合 (GlcNAc...) (Potential).		
CARBOHYD	44	44		N-結合 (GlcNAc...) (Potential).		

```

MFPNGTASSP SSSPSPSPGS CGEGGSGRGP GAGAADMEE PGRNASQNGT 50
LSEGGQSAIL ISFIYSVVCV VGLCGNSMVI YVILRYAKMK TATNIYILNL 100
AIADELLMLS VPFLVTSTLL RHWPFGALLC RLVLSDAVN MFTSIYCLTV 150
LSVDRYVAVV HPIKAARYRR PTVAKVNLG VWVLSLLVIL PIVVFSRTAA 200
NSDGTVACNM LMPEPAQRWL VGFVLYTFLM GFLLPVGAIC LCYVLIIAKM 250
RMVALKAGWQ QRKRSEKAIT LMVMVMVMVF VICWMPFYVQ QLVNVFAEQD 300
DATVSQLSVI LGYANSCANP ILYGFLSDNF KRSFQIRILCL SWMDNAAEEP 350
VDYYATALKS RAYSVEDFQP ENLESGGVFR NGTCTSRITT L 391

```

## 【図 8 3】

表 2 卵胞刺激ホルモン受容体前駆物質

タイプ	始点	終点	長さ	記述	特徴 ID	
SIGNAL	1	17	17	Potential.		
CHAIN	18	695	678	卵胞刺激ホルモン受容体	PRO_0000012771	
TOPO_DOM	18	366	349	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	367	387	21	1 (Potential).		
TOPO_DOM	388	398	11	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	399	421	23	2 (Potential).		
TOPO_DOM	422	443	22	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	444	465	22	3 (Potential).		
TOPO_DOM	466	485	20	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	486	508	23	4 (Potential).		
TOPO_DOM	509	528	20	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	529	550	22	5 (Potential).		
TOPO_DOM	551	573	23	細胞質 (Potential).		
TRANSMEM	574	597	24	6 (Potential).		
TOPO_DOM	598	608	11	細胞外 (Potential).		
TRANSMEM	609	630	22	7 (Potential).		
TOPO_DOM	631	695	65	細胞質 (Potential).		

MALLLVSLLA FLSLGSGCHH RICHCSNRVF LCQESKVTEI PSDLPRNAIE 50  
 LRFVLTKLRV IQKGAFSGFG DLEKIEISQN DVLEVEADV FSNLPKLHEI 100  
 RIEKANNLLY INPEAFQNLN NLQYLLISNT GIKHLPDVHK IHS LQKVLLD 150  
 IQDNINIHTI ERNSFVGLSF ESVILWLNKN GIQEIHNCAF NGTQLDELNL 200  
 SDNNNLEELP NDVFHSGSGP VILDISRTRI HSLPSYGLEN LKKLRARSTY 250  
 NLKKLPTEK LVALMEASLT YPSHCCAFAN WRRQISELHP ICNKSILRQE 300  
 VDYMTQTRGQ RSSLAEDNES SYSRGFDMTY TEFDYDLCNE VVDVTCSPKP 350  
 DAFNPCEIDIM GYNILRVLIW FISILAITGN IIVLVILTTS QYKLTVPFRL 400  
 MCNLAFAIDL IGIYLLIAS VDIHTKSQYH NYAIDWQTGA GCDAAGFTV 450  
 FASELSVYTL TAITLERWHT ITHAMQLDCK VQLRHAASVM VMGWIFAFAA 500  
 ALFPPIFGISS YMKVSICLPM DIDSPLSQLY VMSLLVLNVL AFVVICGCYI 550  
 HIYLTVRNPN IVSSSSDTRI AKRMAMLIPT DFLCMAPISF FAISASLKVP 600  
 LITVSKAKIL LVLPHFINSK ANPFLYAIFT KNFRDFFIL LSKCGCYEMQ 650  
 AQIYRTETSS TVHNTHPRNG HCSSAPRVTN GSTYILVPLS HLAQN 695

【図 8 4】

表3 ルトロピンー絨毛膜性腺刺激ホルモン受容体前駆物質  
(LHR)

タイプ	始点	終点	長さ	記述
SIGNAL	1	26	26	Potential.
CHAIN	27	699	673	ルトロピンー絨毛膜 性腺刺激ホルモン受容体
TOPO_DOM	27	363	337	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	364	385	22	1 (Potential).
TOPO_DOM	386	395	10	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	396	416	21	2 (Potential).
TOPO_DOM	417	439	23	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	440	462	23	3 (Potential).
TOPO_DOM	463	482	20	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	483	505	23	4 (Potential).
TOPO_DOM	506	525	20	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	526	549	24	5 (Potential).
TOPO_DOM	550	570	21	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	571	594	24	6 (Potential).
TOPO_DOM	595	605	11	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	606	627	22	7 (Potential).
TOPO_DOM	628	699	72	細胞質 (Potential).

```

MKQRFSAQL LKLLLLLQPP LPRALREALC PEPCNCVPDG ALRCPGPTAG 50
LTRLSLAYLP VKVIPSQAFR GLNEVIKIEI SQIDSLERIE ANAFDNLNL 100
SEILIQNTKN LRYIEPGAFI NLPRLKYSI CNTGIRKFPD VTKVFSSES 150
FILEICDNLH ITTIPGNAFQ GMNNEVTLK LYGNGFEEVQ SHAFNGTTLT 200
SLELKENVHL EKMHNAGAFR ATGPKTLDIS STKLQALPSY GLESIQRLIA 250
TSSYSLKKLP SRETFVNLE ATLTPSHCC AFRNLPTKEQ NFSHSISENF 300
SKQCESTVRK VSNKTYSSM LAEELSGWD YEYGFCLPKT PRCAPEDAF 350
NPCEDIMGYD FLRVLIWLIN ILAIMGNMTV LFVLLTSRYK LTVPRFLMCN 400
LSFADFCMGL YLLLIASVDS QTKGQYNNHA IDWQTSGGCS TAGFFTTFAS 450
ELSVYTLTVI TLERWHTITY AIHLDQKLRL RHAILIMLG WLFSSLIAML 500
PLVGVSNYMK VSICFPMDE TTLSQVYILT ILILNVVAFF IICACYIKIY 550
FAVRNPELMA TNKDTKIAKK MAILIFTDFT CMAPISFFAI SAAFKVPLIT 600
VTNSKVLLVL FYPINSCANP FLYAIFTKTF QRDFLLLSK FGCKKRAEL 650
YRRKDFSAYT SNCKNGFTGS NKPSQSTLKL STLHCQGTAL LDKTRYTEC 699

```

## 【図 8 5】

表 4 TSHR\_ヒト

タイプ	始点	終点	長さ	記述
SIGNAL	1	20	20	
	21	764	744	甲状腺刺激ホルモン受容体
TOPO_DOM	21	413	393	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	414	441	28	1 (Potential).
TOPO_DOM	442	450	9	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	451	473	23	2 (Potential).
TOPO_DOM	474	494	21	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	495	517	23	3 (Potential).
TOPO_DOM	518	537	20	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	538	560	23	4 (Potential).
TOPO_DOM	561	580	20	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	581	602	22	5 (Potential).
TOPO_DOM	603	625	23	細胞質 (Potential).
TRANSMEM	626	649	24	6 (Potential).
TOPO_DOM	650	660	11	細胞外 (Potential).
TRANSMEM	661	682	22	7 (Potential).
TOPO_DOM	683	764	82	細胞質 (Potential).

```

MRPADLLQLV LLLDLPRDLG GMGCSSPPCE CHQEEDFRVT CKDIQRIPSL 50
PPSTQTLKLI ETHLRTIPSH AFSNLPNISR IYVSIDVTLQ QLESHSFYNL 100
SKVTHIEIRN TRNLTYIDPD ALKELPLLKF LGIFNTGLKM FPDLTQVYST 150
DIFFILEITD NPYMTSIPVN AFQGLCNETL TLKLYNNGFT SVQGYAFNGT 200
KLDVYLNKN KYLTVIDKDA FGGVYSGPSL LDVTSQTSVTA LPSKGLEHLK 250
ELIARNTWTL KKLPLSLSFL HLTRADLSYP SHCCAFKNQK KIRGILESML 300
CNESSMQSLR QRKSVNALNS PLHQEYEENL GDSIVGYKEK SKFQDTHNNA 350
HYYVFFEEQE DEIIIGFQEL KNPQEETLQA FDSHYDYTIC GDSMDVCTP 400
KSDEFNPCED IMGYKFLRIV VWFVSLALL GNVFVLLILL TSHYKLVNPR 450
FLMCNLAFAD FCMGMYLLLI ASVDLYTHSE YYNHAIDWQT GPGCNTAGFF 500
TVFASELSVY TLTVITLERW YAITFAMRLD RKIRLRHACA IMVGGWVCCF 550
LLALLPLVGI SSYAKVSICL PMDTETPLAL AYIVFVLTIN IVAFVIVCCC 600
YVKIYITVRN PQYNPGDKDT KIAKRMVLI FTDVICMAPI SFYALSAILN 650
KPLITVSNK ILLVLFYPLN SCANPFLYAI FTKAFQRDVF ILLSKFGICK 700
RQAQAYRGQR VPPKNSTDIQ VQKVTHDMRQ GLHNMEDVYE LIENSHLTPK 750
KQGQISEEYM QTVL 764

```

## 【配列表】

2011512134000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2009/000437												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K47/48 C12N15/62 C07K14/52 C07K14/475														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C12N C07K														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>GUSTAVSSON MALIN ET AL: "Stable linker peptides for a cellulose-binding domain-lipase fusion protein expressed in <i>Pichia pastoris</i>" PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 14, no. 9, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 711-715, XP009118009 ISSN: 0269-2139</td> <td>1, 20-22, 27-29</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>paragraph bridging pages 714 and 715 abstract; table 1</td> <td>2-19, 23-26, 30-69</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	GUSTAVSSON MALIN ET AL: "Stable linker peptides for a cellulose-binding domain-lipase fusion protein expressed in <i>Pichia pastoris</i> " PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 14, no. 9, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 711-715, XP009118009 ISSN: 0269-2139	1, 20-22, 27-29	Y	paragraph bridging pages 714 and 715 abstract; table 1	2-19, 23-26, 30-69		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	GUSTAVSSON MALIN ET AL: "Stable linker peptides for a cellulose-binding domain-lipase fusion protein expressed in <i>Pichia pastoris</i> " PROTEIN ENGINEERING, OXFORD UNIVERSITY PRESS, SURREY, GB, vol. 14, no. 9, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 711-715, XP009118009 ISSN: 0269-2139	1, 20-22, 27-29												
Y	paragraph bridging pages 714 and 715 abstract; table 1	2-19, 23-26, 30-69												
	----- -/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.														
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search  15 July 2009		Date of mailing of the international search report  30/07/2009												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Moonen, Peter												



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2009/000437

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILKINSON IAN R ET AL: "A ligand-receptor fusion of growth hormone forms a dimer and is a potent long-acting agonist" NATURE MEDICINE, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 13, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 1108-1113, XP009089546 ISSN: 1078-8956 the whole document	2-19, 23-26, 30-69
A	STORK ROLAND ET AL: "N-glycosylation as novel strategy to improve pharmacokinetic properties of bispecific single-chain diabodies" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 283, no. 12, March 2008 (2008-03), pages 7804-7812, XP002537135 ISSN: 0021-9258 [retrieved on 2008-01-22] abstract; figure 1	1-69
A	WO 00/68269 A (SALK INST FOR BIOLOGICAL STUDI [US]; VALE WYLIE W [US]; NIELSEN SOREN) 16 November 2000 (2000-11-16) the whole document	1-69
A	WO 01/96565 A (ASTERION LTD [GB]; ROSS RICHARD [GB]; ARTYMIUK PETER [GB]; SAYERS JON) 20 December 2001 (2001-12-20) the whole document	
P,A	BIRZNIECE VITA ET AL: "Growth hormone receptor modulators." REVIEWS IN ENDOCRINE & METABOLIC DISORDERS JUN 2009, vol. 10, no. 2, June 2009 (2009-06), pages 145-156, XP002537136 ISSN: 1389-9155 the whole document	1-69

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

information on patent family members

international application No

PCT/GB2009/000437

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0068269 A	16-11-2000	AU 5000800 A	21-11-2000
		CA 2372807 A1	16-11-2000
		EP 1177215 A1	06-02-2002
WO 0196565 A	20-12-2001	AU 7423401 A	24-12-2001
		CA 2447632 A1	20-12-2001
		EP 1290170 A2	12-03-2003
		JP 2004503243 T	05-02-2004
		US 2009054336 A1	26-02-2009
		US 2004071655 A1	15-04-2004

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 K 14/555 (2006.01)</b>	C 0 7 K 14/555	
<b>C 0 7 K 14/61 (2006.01)</b>	C 0 7 K 14/61	
<b>A 6 1 K 38/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/02	
<b>A 6 1 K 38/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/24	
<b>A 6 1 K 38/27 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/36	
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/66	F
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/66	H
<b>A 6 1 P 5/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/10	
	A 6 1 P 31/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S K,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,K E,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロス, リチャード  
イギリス国, シェフィールド エス 1 0 2 ティーエヌ, ファース コート, ウェスタンバンク,  
アステリオン・リミテッド

(72)発明者 セイヤーズ, ジョン  
イギリス国, シェフィールド エス 1 0 2 ティーエヌ, ファース コート, ウェスタンバンク,  
アステリオン・リミテッド

F ターム(参考) 4B024 AA01 BA03 BA21 BA22 BA24 BA38 BA63 BA80 CA07 DA01  
DA02 DA05 DA11 EA04 GA11 HA03  
4C084 AA02 AA03 AA07 BA01 BA08 BA20 BA22 BA41 BA44 CA18  
DA01 DA21 DA23 DB11 DB22 MA02 MA16 MA22 MA35 MA37  
MA52 MA55 MA66 NA05 NA13 NA14 ZA361 ZA362 ZB331 ZB332  
ZC041 ZC042  
4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA41 BA53 CA40 DA01 DA15 DA17  
DA31 DA50 EA20 FA74 GA21