

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6987749号
(P6987749)

(45) 発行日 令和4年1月5日 (2022. 1. 5)

(24) 登録日 令和3年12月3日 (2021. 12. 3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/16 (2006. 01)	A 6 1 K 38/16 Z N A
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 10 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2018-519450 (P2018-519450)	(73) 特許権者	514262417
(86) (22) 出願日	平成28年10月13日 (2016. 10. 13)		チルドレンズ ナショナル メディカル センター
(65) 公表番号	特表2018-534287 (P2018-534287A)		CHILDREN' S NATIONAL MEDICAL CENTER
(43) 公表日	平成30年11月22日 (2018. 11. 22)		アメリカ合衆国 20010 ワシントン
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/056835		ディ. シー. エヌ. ダブリュ. ミシ
(87) 国際公開番号	W02017/066444		ガン アヴェニュー 1 1 1
(87) 国際公開日	平成29年4月20日 (2017. 4. 20)	(74) 代理人	100108855
審査請求日	令和1年10月11日 (2019. 10. 11)		弁理士 蔵田 昌俊
(31) 優先権主張番号	62/240, 561	(74) 代理人	100103034
(32) 優先日	平成27年10月13日 (2015. 10. 13)		弁理士 野河 信久
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100179062
前置審査			弁理士 井上 正
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 S Kチャネル阻害剤による学習障害および他の神経障害の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胎児アルコール症候群と関連する学習障害の治療を必要とする対象に投与するための医薬組成物であって、当該医薬組成物は、有効成分として配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるタマピンまたは配列番号 2 ～ 5 9 0 のいずれか一つで表されるアミノ酸配列からなるタマピン類似体を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

前記対象が、認知機能障害、知的障害、統合運動障害および精神発達遅滞からなる群から選択される学習障害を有する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記対象が、胎児アルコール症候群と関連する、少なくとも一つの学習障害または神経疾患、障害もしくは状態、あるいは胎児性アルコールスペクトラム障害を有しているか、またはそれを発症するリスクがある請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記対象が、S K 2 (K C N N 2) チャネルまたは別の S K チャネルの発現または活性を増加させる薬剤または条件に曝露された胎児である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記対象が、アルコールに曝露された胎児である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記有効成分が、タマピンである請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記有効成分が、配列番号 2～590 のいずれか一つで表されるアミノ酸配列からなるタマピン類似体である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記対象が、アルコール、虚血または後述する少なくとも 1 種の薬剤に曝露されていない正常な対象と比較して、神経系の細胞における SK2 チャネルまたは別の SK チャネルの発現または活性を増加させる、アルコール、虚血、または少なくとも 1 種の薬剤もしくは条件に曝露されている胎児であり、前記医薬組成物が有効成分としてタマピンまたはタマピン類似体を含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記対象が胎児または妊婦であり、前記医薬組成物が有効成分としてタマピンまたはタマピン類似体をニューロンまたは他の神経系細胞を 24 pM～1 nM の範囲の濃度に曝露するのに十分な量で含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記対象が妊婦であり、前記医薬組成物が有効成分として配列番号 1 で表されるアミノ酸配列からなるタマピンまたは配列番号 2～590 のいずれか一つで表されるアミノ酸配列からなるタマピン類似体を含み、前記医薬組成物が経皮、皮内、皮下、静脈内または腹腔内に、またはデポーもしくは連続放出形態で投与されることを含む請求項 1 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2015 年 10 月 13 日に出願された米国仮特許出願第 62/240,561 号の優先権を主張し、それはその全体を参照によりここに組み込む。

連邦政府が後援する研究または開発に関する声明に関する陳述

本発明は、国立衛生研究所助成金番号 R00AA018387/AA/NIAAA の下で政府の支援によりなされた。政府は本発明に一定の権利を有し得る。

【発明の背景】

【0002】

技術分野

本発明は、SK2 チャネルまたは他の SK チャネル阻害剤を投与することによる、学習障害または他の神経障害もしくは疾患、例えば胎児アルコール症候群 (FAS) と関連するものの、予防、改善または治療を含む。脳、例えば発生中の胎児脳の、アルコールもしくは他の有害な薬剤または条件への曝露は、そのように曝露された個体において、持続し、かつ生涯にわたる課題を提示し得る学習障害を引き起こす。発明者らは、子宮内 (in utero) でのアルコール曝露のようなストレス要因に起因するそのような学習障害が、SK チャネルのブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤 (modifier)、例えば、サソリ毒において発見された短ペプチドである SK2 チャネルブロッカー、タマピン (tampin) を投与することによって治療できることを発見した。

関連技術の記載

CDC は、出生 1000 人当たり 0.2～1.5 人の乳児が、子宮内の胎児のアルコールへの曝露に起因する胎児アルコール症候群 (FAS) を有すると推定する。それは、FAS を有する一対体に対する生涯費用は 2 百万ドル、米国に対する総費用は年間 40 億ドルであると推定する。母親のアルコール摂取は、FAS と関連する精神発達遅滞または学習障害および脳への損傷の、最も一般的に同定可能な非遺伝的な要因である。エタノールは、脳の発達および行動に年齢依存的な影響を有することが知られる、一般的な環境毒素である。子宮内胎児の EtOH への曝露の基本的な特徴は、小頭症、異形の外観、知的障害、ならびに実行および行動の機能不全を含む。重要な結果と費用を考慮して、胎児の脳および神経系のエタノール関連損傷を改善する、ならびにそのような損傷が起きたときに

10

20

30

40

50

、例えば新生児または小児において損傷を治療する、予防薬剤を同定する必要性が存在する。

【0003】

この目的を念頭において、かつ米国仮特許出願第62／240,561号（参照によりここで組み込まれる）に記載される熱ショックタンパク質発現を含むこれまでの研究に基づいて、本発明者らは、胎児発生または若齢期において受けた脳傷害を調査しようとした。彼らは、傷害のメカニズム、特定の傷害が学習障害と相関するかどうか、ならびに、傷害を調節もしくは軽減する可能性があるか、または傷害後の治療介入または治療として作用する可能性がある特定の要因または薬剤について、調査した。

【0004】

タマピンは、インド赤さそり（メソブサス・タムルス（*Mesobuthus tamulus*））から単離された短ポリペプチド毒素であり、SK2チャネルの選択的ブロッカーとして知られる。SK2チャネルは、KCNN2または $K_{Ca2.2}$ チャネルとしても知られ、カリウム中間／小コンダクタンスカルシウム活性化チャネル、サブファミリーN、メンバー2である。SK2は、膜過分極の前に活性化され、シナプス後過分極（AHP）の遅い成分に寄与することによってニューロン興奮性を調整すると考えられているイオンチャネルタンパク質である；KCNN2、カリウムカルシウム活性化チャネルサブファミリーNメンバー2、遺伝子ID：3781を参照、完全なレポートは、2016年10月9日に更新され、<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=3781>（最後に2016年10月11日にアクセスされた）で入手でき、これは参照によりここに組み込まれる。

【0005】

SK2チャネルは、これまで、胎児のアルコールへの曝露に起因する学習障害と関連するとされていなかった。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は、出生前の段階においてEtOHに曝露されたマウスにおける運動技能学習不全を記載する。図1A：実験のタイムラインである。図1B：加速ロータロッド試験の実験パラダイムである。図1C：雄と雌の両方において、EtOH曝露マウスの学習速度がPBS曝露マウスのそれと比較して減少している。 $F(1, 185) = 16.37$ 、二元配置ANOVAによる $P < 0.0001$ 、事後チューキー検定による $P < 0.05$ 。性別（雄：Mまたは雌：F）と曝露タイプ（PBSまたはEtOH）との間の相互作用は観察されなかった。 $F(1, 185) = 0.014$ 、事後チューキー検定による $P = 0.9073$ （PBS M、PBS F、EtOH M、およびEtOH Fに対して、それぞれ $n = 50, 35, 50$ 、および 50 ）。図1D：最初の運動協調性（トライアル1における終了時速度（terminal speed））はEtOH曝露による影響を受けなかった。スチューデントのt検定による $P = 0.579$ （ $n = 20$ ：PBSおよび 44 ：EtOH）。図1E：EtOH曝露マウスは、複数のトライアルの後、より短い落下するまでの滞在時間を呈し、対照と比較して、運動学習不全を示す（ $n = 20$ ：PBSおよび 44 ：EtOH、反復測定ANOVAによる $P = 0.0001$ 、コルモゴロフスミルノフ検定による $P = 0.0001$ ）。図1F：灰色の線は、トライアル1および6における個々のマウスのロータロッド上の終了時速度を示す。実線は平均を示す。スチューデントのt検定による $***P < 0.0001$ （ $n = 20$ ：PBSおよび 26 ：EtOH）。図1G：体重はEtOH曝露によって影響を受けなかった。スチューデントのt検定による $P = 0.433$ （ $n = 12$ ：PBSおよび 12 ：EtOH）。

【図2】図2は、細胞の長期ラベリングのための熱ショックレポーターシステムは出生前アルコール曝露に応答することを示す。図2A：実験のタイムラインである。図2B：熱ショックシグナル伝達レポーターコンストラクトの略図である。図2C：出生前にPBSまたはEtOHに曝露されたマウスのM1皮質内の、GF P^+ をエレクトロポレーションされた細胞におけるRFPレポーター発現である。図2D：GF P^+ 細胞におけるRFP $^+$

10

20

30

40

50

細胞の百分率である。スチューデントの t 検定による $^{**}P < 0.0003$ ($n = 10$: PBS および 10 : EtOH)。

【図3】図3は、M1皮質におけるKCNN2発現錐体ニューロンの増加が、出生前にEtOHに曝露されたマウスにおける運動学習欠損の重篤度と相関することを記載する。図3A：P30マウス内のM1皮質内の層II/IIIにおけるKCNN2発現である。白色の矢印は、KCNN2⁺細胞を示す。図3B：PBSおよびEtOH曝露のマウス内のM1皮質内の層II/IIIにおけるKCNN2⁺細胞の定量である。EtOH曝露マウスにおいて、より多くのKCNN2⁺細胞が観察された。スチューデントの t 検定による $^{*}P = 0.006$ ($n = 16$: PBS および 16 : EtOH)。図3C：KCNN2発現は、EtOH曝露マウス内のM1皮質内の層II/IIIにおけるRFP⁺錐体ニューロンにおいて多かった（挿入図は、四角の領域のより高倍率の視野を示す）。図3D：PBS（黒色）またはEtOH（白色）曝露のマウス内のGFP⁺/RFP⁺細胞およびEtOH曝露（灰色）マウス内のGFP⁺/RFP⁺細胞における、KCNN2⁺ニューロンの百分率である。 $F(2, 34) = 3.8, 40$ 、事後テューキー検定による $^{**}P < 0.01$ 、 $^{*}P < 0.05$ 。図3E：ピアソンの相関分析は、学習指数とM1皮質内の層II/IIIにおけるKCNN2⁺細胞の数との間の負の相関を明らかにした。（ $R = 0.453$ 、 $P = 0.033$ ）。

10

【図4】図4は、KCNN2アンタゴニストが、M1内のレポーター陽性錐体ニューロンにおけるミディアム（medium）AHPに影響を及ぼすことを示す。図4A、4Bおよび4Cの各々は、a、b、c、およびdとサブラベルされた4つの垂直に配置されたパネルを含む。

20

【0007】

図4A～4C：示されるような、PBSまたはEtOH曝露の、GFP⁺/RFP⁺またはGFP⁺/RFP⁻のニューロンにおいて試験されたKCNN2アンタゴニスト（タマピン、 100 nM ）感受性の後過分極（mAHP）である。RFP⁺ニューロンにおけるEtOH誘導KCNN2過剰発現のタマピンによる遮断は、mAHPを低減させ（図4C、パネルc1）（スチューデントの t 検定による $^{*}P = 0.009$ ）、発火頻度を増加させた（図4C、パネルc2およびc3）。タマピンは、PBSまたはEtOH曝露の脳内のRFP⁻ニューロンに対して有意な影響を示さなかった（図4A～4B、パネルa1～b3）。図4A～4C、パネルa4～c4、左のグラフ：対照（黒色）およびタマピン（薄い灰色）で刺激されたニューロンから記録された活動電位の振幅の累積分布および活動電位の平均振幅（挿入図）である。図4A～4C、パネルa4～c4、右のグラフ：発火頻度であり、RFP⁺ニューロンにおいて、有意な増加を示す。スチューデントの t 検定による $^{*}P = 0.016$ 。

30

【図5】図5は、KCNN2アンタゴニストが、出生前にEtOHへと曝露されたマウスにおける運動技能学習を改善することを示す。図5A：実験のタイムラインである。図5B：マウスはタマピン注射（i.p.）の前後で運動学習について試験された。タマピンは、EtOH曝露マウスにおいて運動学習を改善した（トライアル7～12）。反復測定ANOVAによる $P = 0.0001$ 、コルモゴロフスミルノフ検定による $P = 0.0001$ 。注射が後に続く最初のトライアル（トライアル7）における落下するまでの滞在時間は、PBS曝露とEtOH曝露の群の両方において、ビヒクルとタマピンとの間で同様である（それぞれ、スチューデントの t 検定による $P = 0.302$ および 0.960 ）。図5C：最初の運動協調性は、EtOH曝露マウスにおいてタマピンによる影響を受けなかった。図5D：運動学習（トライアル7～12）は、タマピン注射EtOH曝露マウスにおいて救済された。スチューデントの t 検定による $^{*}P = 0.015$ 。図5E：開始時（トライアル7）とタマピン注射の終了時（トライアル12）における、ロータロッド上の個別のマウスの成績である（灰色の線）。実線は平均を示す。スチューデントの t 検定による $^{*}P = 0.015$ ($n = 12$: PBS および 7 : EtOH)。図5F：最初の運動協調性は、PBS曝露マウスにおいてタマピンによる影響を受けなかった。図5G：PBS曝露マウスにおいて、運動学習に対するタマリンの影響はまったく観察されなかった（

40

50

トリアル7～12)、スチューデントのt検定による $P = 0.596$ 。

【発明の詳細な説明】

【0008】

ここに実証されるように、本発明者らは、神経系においてSKレセプターの数またはSKレセプターの活性をブロック、アンタゴナイズ、阻害または調節する化合物、例えばタマピンが、対象、例えば、子宮内の胎児または新生児を、エタノールまたは他のストレス要因への曝露の負の影響から保護するかまたはそれらを治療することができることを発見した。これらの発見の非限定的な側面および適用は以下を含む。

【0009】

胎児発生の間に脳傷害を有するかまたは脳傷害を受けるリスクのある対象を治療するための方法であって、SK2チャンネルをブロック、アンタゴナイズ、阻害または調節する、少なくとも1種のSKチャンネルの阻害剤、例えばタマピンまたはタマピン類似体を投与することを含む、方法。対象は、脳または神経系に傷害を受けるリスクのある、胎児、例えば、子宮内の第一期、第二期、もしくは第三期の胎児、妊婦、未熟児、新生児、小児または成人、特にその脳が成長または発生しているため、対応する正常な個体と比較して、SKチャンネルの過剰発現または過剰活性に関連する成長または発生への混乱に感受性である、胎児、未熟児または小児であってよい。SKチャンネルブロッカーは、SKタンパク質を含むチャンネルを物理的にブロックでき、SKチャンネル阻害剤またはアンタゴニストは、チャンネルブロッカーであってもよく、SKチャンネルと関連する活性、例えばイオン輸送またはシグナル伝達を阻害またはアンタゴナイズし；SKチャンネル調節剤は、SKチャンネルの構造を、例えばアロステリック効果によって調節するか、またはSKチャンネルと関連する少なくとも1つの活性を調節する。これらの化合物は、1種のSKチャンネルを選択的にまたは優勢的にブロックしてもよい、またはそれに作用してもよく、あるいは異なるSKチャンネル、例えば、SK1(KCNN1)および/またはSK2(KCNN2)および/またはSK3(KCNN3)および/またはSK4(KCNN4)タンパク質を含むチャンネルをブロックしてもよい、またはそれらに作用してもよい。

【0010】

対象はまた、SKチャンネルタンパク質発現または活性を増加させる、アルコール、薬物または他の薬剤もしくは条件への曝露と関連する胎児アルコール症候群または脳もしくは神経系への損傷のリスクがあるか、そのようなリスクがあると診断されるか、またはそれらを有するものであってよい。対象はまた、治療の必要のある対象を身ごもっている妊婦を具体的に含む。対象は好ましくはヒトであり；しかしながら、本発明は、SKまたはSK様のチャンネルタンパク質を発現する他の哺乳動物または動物の対象、例えばイヌ、ネコ、ウマ、サルおよびその他の価値あるまたは商業的に育てられた動物の治療をも含む。

【0011】

有利にも、方法は、タマピンまたは別のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、任意で担体または賦形剤と共に対象に投与することを含む。他の活性成分を、SKチャンネル阻害剤の前に、同時に、またはその後、同時投与してもよい。1種以上のSK阻害剤を投与してもよく、または2種以上のタイプのSKチャンネルを阻害するSK阻害剤を選択してもよい。

【0012】

本発明は、胎児アルコール症候群と関連する学習障害を治療するため、または別の学習障害、神経疾患、障害もしくは状態を治療する方法であって、タマピンもしくはタマピン類似体または少なくとも1種の他のSKチャンネル阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法をも含む。対象は、学習障害、例えば認知機能障害、知的障害、統合運動障害または精神発達遅滞を有する対象であってもよい。対象は、胎児アルコール症候群と関連する別の疾患、障害または状態である、胎児性アルコールスペクトラム障害を有する対象であってもよく、薬物または他の毒性薬剤、例えば、少なくとも1つの熱ショックタンパク質の発現を誘導または誘発するものに子宮内で曝露されている対象であってもよい。一態様において、対象は、子宮内で、SK2(KCNN2)チャンネルまたは別のS

10

20

30

40

50

Kチャンネルタンパク質、例えば、SK1、SK3またはSK4の発現または活性を増加させる、アルコールまたは薬剤もしくは条件に曝露された胎児対象である。

【0013】

SKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤および調節剤は、タマピン、Leidab7、アパミン、スキラトキシン (scyllatoxin)、またはそれらの類似体を含む。他のSKチャンネルブロッカーは、デカリニウム、d-ツボクラリン、UC1-1684、UC1-1848、シプロヘプタジン、フルオキセチン、NS8593、スキラトキシン (リユーロトキシン (leiurotoxin) - I)、Lei-Dab7、N-メチル-ラウダノシン、N-Me-ビククリン、パンクロニウム、アトラクリウム、1-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) -オン、6, 7-ジクロロ-3- (ヒドロキシイミノ) インドリン-2-オン、N-シクロヘキシル-2- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-アミン、および (R) -N- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミンを含む。そのようなブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤は、可逆的または不可逆的に作用してもよい。

10

【0014】

一態様において、本発明による方法は、タマピンまたはタマピン類似体を、対象、例えば、子宮内の対象に、またはそれを必要とする別の対象に投与する。アルコール、虚血または後述する少なくとも1種の薬剤に曝露されていない正常な対象と比較して、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を増加させる、アルコール、虚血、または少なくとも1種の薬剤もしくは条件に曝露されている胎児に、タマピンまたはタマピン類似体を投与してもよい。特定の対象に対する好適な治療範囲内のタマピンまたはタマピン類似体の治療量は、当業者が選択してもよい。例えば、ニューロンまたは神経系の他の細胞におけるSKレセプターを、24 pM~1 nMの濃度のタマピンまたはタマピン類似体に曝露するのに十分な用量を投与してもよい。

20

【0015】

発明のある態様において、タマピン類似体は、それを必要とする対象に投与される。そのような類似体は、タマピン異性体2、天然のタマピン配列に対して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上の置換、欠失、または付加を有するペプチド、ならびに表1に記載されるような具体的な類似体を含む。好ましくは、タマピン誘導体または類似体は、天然のタマピンの少なくとも1つの機能特性、例えば、SKチャンネルまたはSKチャンネル活性をブロック、アンタゴナイズ、阻害または調節する能力、SK1チャンネルよりもSK2チャンネルに対する選択性を持って、SK2チャンネルを可逆的様式によってブロックする能力、SK3チャンネルおよびSK4チャンネルよりも高い親和性 (SK2チャンネルへの親和性 > SK3 > SK1 > SK4) でSK2チャンネルをブロックする能力、電位依存性ではない活性を示す能力、または、SKチャンネルの細胞取り込み、不活化、再循環もしくは破壊を誘導する能力を保持している。

30

【0016】

タマピン誘導体の例は、SK2タイプチャンネルへと結合し、それらのチャンネルクラスのイオンを輸送する能力に影響を及ぼす、例えばそれらのイオンを輸送する能力を減ずる50アミノ酸未満の長さのペプチドである。タマピン誘導体および類似体は、SK2タイプチャンネルのすべてのおよび/または特定のサブクラスへの、特異的および限定的な結合特性を示すものを含む。そのような類似体または誘導体はまた、その配列が、組換えDNA技術または化学合成 (例えばペプチド合成) を用いて以下に列挙するペプチドのサブ部分の任意の組合せを用いて生成できるペプチドを含む。

40

【0017】

天然のタマピンペプチド、タマピン異性体2、ならびにアミノ酸の改変が、表1に記載のアミノ酸配列のコンビナトリアル融合/シャフリング (shuffling) に基づいて操作することができるタマピン誘導体または類似体。例えば、シャフリングされた変異体は、表1より選択された第1の配列の残基 (1~n) と、表1より選択される第2の配列の残基

50

($n + 1 \sim 31$) とを含むことができ、 n は $2 \sim 30$ である。3 以上の変異体間での同様のシャフリングもまた、新規の変異体または新規の変異体を含むより長いペプチドコンストラクトを導くために使用してもよい。

【0018】

表1に記載される類似体ならびにそれらのコンビナトリアル変異体は、NまたはC端に追加のアミノ酸残基または他の部分、例えば、血中でのタマピンもしくはその類似体の安定性またはその他の薬物動態特性を改善する配列または部分、または、タマピンまたはその類似体の脳または神経系組織への通過を標的化するかまたはその通過を容易にする配列または部分を含んでいてもよい。これらの配列のコンビナトリアル融合は、標準的な分子生物学的技術または化学合成、例えばペプチド合成を用いて実施してもよい。タマピンまたはその誘導体もしくは類似体へのさらなる修飾は、リンカーペプチド、エフェクター部分、または他の共有結合的修飾の付加、例えば、非天然アミノ酸（例えばD-アミノ酸、または通常の20アミノ酸以外のD-もしくはL-アミノ酸）の挿入もしくは付加、修飾もしくは機能化アミノ酸の使用、または配列中のアミノ酸の他の化合物との置きかえを含む。

10

【0019】

本発明の別の側面は、神経疾患、障害または状態を治療するための方法であって、タマピンもしくはタマピン類似体または少なくとも1種の他のSKチャンネル阻害剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を含む。そのような方法は、学習障害を有するかまたは有するリスクのある対象に対して行ってもよいが、そうする必要はない。例えば、そのような方法は、SKチャンネルの異常な発現と関連する、アルツハイマー病または他の認知症、神経線維腫症、アンジェルマン症候群または別の神経疾患、障害または状態を有する対象において実施してもよい。ストレス、傷害、発作または虚血と関連する疾患、障害または状態は、神経系の細胞における少なくとも1種のSKチャンネルが、正常な個体と比較した過剰発現または過剰活性と関連するとき、言及してもよい。そのようなチャンネルは、SK1、SK2、SK3、およびSK4タイプチャンネルを含む。

20

【0020】

神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を正常な個体と比較して増加させる薬剤または条件に曝露された（または曝露のリスクのある）対象を、治療のために選択してもよい。神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を正常な個体と比較して増加させる、アルコール、薬物、毒素、毒物または他の化学薬剤に曝露された、胎児の対象または任意の年齢の対象を選択してもよい。神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を正常な個体と比較して増加させる、プリオン、ウイルス、細菌、酵母、真菌または他の微生物、免疫原、アレルゲン、または自己抗原に曝露された、胎児の対象または任意の年齢の対象を、選択してもよい。神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を正常または対照個体と比較して増加させる、手術、傷害、外傷または虚血を受けた対象を、選択してもよい。

30

【0021】

そのような対象に、SKチャンネルに対する1種以上のチャンネルブロッカー、阻害剤または調節剤、例えばSK1、SK2、SK3、および／またはSK4チャンネルに対するそれらを、有利には、SKチャンネルを発現する標的組織に到達する形態で投与してもよい。ある態様において、タマピン、タマピン類似体または1種以上のSK2チャンネルブロッカー、阻害剤もしくは調節剤が投与される。そのようなSK2チャンネルブロッカー、阻害剤、または調節剤は、SK2チャンネルに選択的であってもよいが、またはそれを優勢的にブロックしてもよい。あるいは、それらは、他の種類のSKチャンネルをもまたブロックしてもよい。

40

【0022】

本発明の態様において、対象は、胎児の対象、任意の年齢の対象、例えば、第一期、第二期、もしくは第三期のヒト胎児、新生児、幼児、小児、プレティーン、思春期の青少年

50

、青年期の青少年、または、発達中、成長中、再編成中もしくは再構築中の神経系を有する他の個体であってよい。S Kチャンネルタンパク質の過剰発現もしくは過剰活性または神経系へのエピジェネティックな変化に起因するか、それらによって特徴づけられるか、またはそうでなければそれらに関連する、疾患、障害または状態、例えば、肥満、アルコール、薬物もしくは他の物質乱用または中毒、循環器疾患、糖尿病、関節炎、および自己免疫疾患を有する対象は、S Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤の投与により恩恵を受けてもよい。

【0023】

脳または神経系におけるS Kチャンネルの発現または活性を増加させる、アルコール、薬物、吸入剤、化学薬剤、生物由来薬剤、抗原、アレルゲン、毒素、放射線、X線、UV、物理的要因、身体的、精神的もしくは心理的ストレス、心的外傷後ストレス、運動または職業的傷害またはストレス、戦場での負傷またはストレス、または他の状態のリスクがあるか、またはそれらに曝露されると予想される正常な対象もまた、前記曝露の影響を予防または改善するために、前記薬剤または条件への曝露に対し、予防的に（前に）、同時に、または後のいずれかにおいて、S Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤の投与により恩恵を受けてもよい。

【0024】

本発明は、他の有効成分または薬学的に許容される担体と混合してもよい少なくとも1種のS Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含む、医薬組成物を提供する。そのようなチャンネルは、S K1、S K2、S K3、および／またはS K4を含む。そのような組成物の成分、製剤および形態は、S Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、標的組織、例えば、中枢神経系、末梢神経系、感覚神経、運動神経、交感神経、副交感神経系、自律神経系、体性神経およびそれらの他の区分、例えば腸内神経系を含む、神経系のニューロンまたは細胞へと送達することを可能にするように選択される。有利には、S Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤、例えばタマピンを含む組成物は、それらの血流への取り込みおよび／または神経系への通過を可能にするように製剤化される。

【0025】

そのような医薬組成物は、様々な種類の経路、例えば、注射または注入による血管内送達経路、皮下、筋肉内、腹腔内、硬膜外または髄腔内経路を含むがそれらに限定されない送達経路による対象への投与のために構成されていてもよく、または経口、経腸、肺（例えば、吸入による）、鼻腔内、経粘膜（例えば、舌下投与による）、経皮または他の当技術分野に公知の送達経路および／または投与形態のために構成されていてもよい。

【0026】

医薬組成物は、液体形態で調製してもよい、または乾燥粉末形態、例えば凍結乾燥形態であってもよい。経口または経腸使用のために、医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性または油性懸濁液剤、分散性粉末剤または粒剤、エマルション剤、硬または軟カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤または腸溶性製剤として構成されていてもよい。

【0027】

少なくとも1種のS Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含む本発明の組成物は、液体形態で調製できるか、または乾燥粉末、例えば凍結乾燥形態とすることができる。経皮または経粘膜製剤としての移植可能な持続放出製剤もまた有用である。さらに、または、あるいは、本発明は、当業者に公知の様々な徐放または持続放出製剤または微粒子製剤、例えば、肺、鼻腔内、または皮下の送達経路を介して投与することができる持続放出微粒子製剤のいずれかに使用するための組成物を提供する。

【0028】

滅菌溶液または懸濁液である本発明の液体医薬組成物は、注射によって、例えば、筋肉内に、髄腔内に、硬膜外に、血管内に、静脈内に、動脈内に、腹腔内に、または皮下に、患者へと投与できる。滅菌溶液はまた、静脈内注入によって投与できる。S Kチャンネルブ

10

20

30

40

50

ロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、滅菌固体医薬組成物、例えば、凍結乾燥粉末に含めることができ、それは、患者に投与する前の都合のよい時間に、滅菌水、生理食塩水、緩衝食塩水または他の適切な滅菌注射用媒体を用いて溶解または懸濁させることができる。

【0029】

少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含む移植可能な持続放出製剤はまた、本発明の医薬組成物の有用な態様である。例えば、薬学的に許容される担体は、ヒトまたは非ヒト脊椎動物の生体内または皮下に移植される生分解性マトリックスであり、ハイドロゲルとすることができる。あるいは、それは、ポリ- α -アミノ酸成分より形成してもよい。薬物の送達のための移植片を作製するための他の技術もまた、公知であり、本発明において有用である。

10

【0030】

経鼻送達形態。本発明によると、少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含有する組成物の鼻腔内送達もまた有用である。この様式は、少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤の、鼻の内部への投与後の、直接的な血流への通過を可能にし、製品を肺に配置する必要はない。鼻腔内投与に好適な製剤は、デキストランまたはシクロデキストランを有するものを含み、鼻腔内送達デバイスは公知である。

【0031】

経口剤形。少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含有する経口剤形を使用してもよい。必要なら、経口送達が有効であるように組成物を化学的に修飾することができる。一般的に、企図される化学修飾は、少なくとも1つの部分の分子自身への付加であり、前記部分は、タンパク質分解の阻害；および胃または腸から血流への取り込みを可能にする。体内における化合物の全体的な安定性の増加、および循環時間の増加もまた望ましい。本発明における、共有結合する半減期延長部分として有用な部分もまた、この目的に使用できる。そのような部分の例は：PEG、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリプロリンを含む。使用できる他のポリマーは、ポリ-1,3-ジオキソラン、およびポリ-1,3,6-チオオキソカン (tioxocane) である。上述のように、医薬用途に好ましいのは、PEG部分である。

20

30

【0032】

粉末形態において、薬学的に許容される担体は、微粉化した固体であり、それは、微粉化した活性成分、例えば本発明の組成物と混合されている。例えば、ある態様において、粉末形態は、医薬組成物が吸入剤として構成されるとき有用である。

【0033】

肺送達形態。本発明の組成物の肺送達もまた有用である。少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤は、吸入中に哺乳動物の肺に送達し、肺上皮内層横切って血流に達する。ネブライザー、定量吸入器、および粉末吸入器を含むがこれらに限定されない治療薬の肺送達のために設計された広範囲の機械装置は、すべて当業者によく知られており、用いられてもよい。すべてのそのような装置は、本発明の化合物の投薬に好適な製剤の使用を必要とする。典型的には、各製剤は、用いられる装置のタイプに特異的であり、治療に有用な希釈剤、アジュバントおよび／または担体に加えて、適切な噴霧剤物質の使用を含むことができる。SKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、遠位の肺への効果的な送達のために、10ミクロン未満の、最も好ましくは0.5~5ミクロンの平均粒径を有する微粒子形態として調製してもよい。リポソーム、マイクロカプセルまたはマイクロスフェア、包接錯体、または他のタイプの担体の使用が企図される。ジェットまたは超音波のいずれかのネブライザーの使用に適した製剤は、典型的には、溶液1mL当たり約0.1~25mgの生物活性タンパク質の濃度で水に溶解された本発明の化合物を含む。製剤はまた、タンパク質安定化および浸

40

50

透圧の調整のための緩衝液および／または単糖を含むことができる。ネブライザー製剤はまた、エアロゾル形成中の溶液の噴霧化に起因するタンパク質の表面誘起凝集を低減または防止するための界面活性剤を含有してもよい。

【0034】

定量吸入器と共に用いるための製剤は、一般的に、界面活性剤の助けを借りて噴霧剤中に懸濁された少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含有する微粉化粉末剤を含む。噴霧剤は、この目的のために使用される任意の従来物質、例えば、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、または、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、および1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンを含む炭化水素、またはそれらの組合せとすることができる。好適な界面活性剤は、ソルビタントリオレートおよび大豆レシチンを含む。オレイン酸もまた、界面活性剤として使用することができる。粉末吸入器からの投薬のための製剤は、少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含む微粉化乾燥粉末剤を含み、充填剤、例えば、ラクトース、ソルビトール、スクロース、マンニトール、トレハロース、またはキシリトールを、装置からの粉末の分散を容易にする量、例えば製剤の50～90重量%で含むこともできる。

10

【0035】

経皮、経粘膜および口腔粘膜(buccal)送達。ある態様において、少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を含有する医薬組成物は、薬学的に許容される経皮または経粘膜パッチ剤またはトローチ剤の一部を構成する。経皮パッチ薬物送達システム、例えば、マトリックスタイプ経皮パッチ剤は公知であり、そして本発明の医薬組成物のある態様の実施に有用である。治療剤の経粘膜送達のための様々な薬学的に許容されるシステムは、当技術分野において公知であり、本発明の実施に適合する。任意に、経粘膜送達システムは、二層錠剤の形態とすることができ、内層はまた、追加の結合剤、香味剤、またはフィラーを含有する。ある有用なシステムは、透過促進剤と共に非イオン性界面活性剤を用いる。経粘膜送達デバイスは、自由な形態、例えばクリーム剤、ゲル剤、または軟膏剤であってもよく、あるいは明確な形態、例えば錠剤、パッチ剤またはトローチ剤を含んでいてもよい。例えば、本発明の組成物の送達は、例えば、接着層、バッキング層、本発明の組成物を含有するリザーバを画定する透過性膜、膜の下にある剥離シールドディスク、1つ以上のヒートシール、および取り外し可能な剥離ライナーの積層複合体を含む、経粘膜送達システムを介してすることができる。これらの例は、利用可能な経粘膜薬物送達技術の単なる例示であり、本発明を限定するものではない。

20

30

【0036】

口腔粘膜送達製剤は、ペプチド、例えばタマピンペプチドと共に使用するため、当技術分野において公知である。例えば、口腔粘膜を介して、例えば舌下粘膜を介する薬物送達のために構成される公知の錠剤またはパッチシステムは、薬物、透過促進剤、例えば、胆汁酸塩またはフシジン酸、および親水性ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、デキストラン、ペクチン、ポリビニルピロリドン、デンプン、ゼラチン、またはこの目的に有用であることが知られている他のポリマーを含有する内層を含む、いくつかの態様を含む。内層は、口腔の湿った粘膜組織と接触および付着するよう適合した一表面を有することができ、上部の非接着性の不活性な層に付着する対向する表面を有することができる。

40

【0037】

ここに記載される疾患、障害または状態を治療するための方法に含まれる投与計画は、主治医によって、薬物の活性を改変する様々な要因、例えば、患者の年齢、状態、体重、性別および食事、障害、疾患または状態の重篤度、投与時間および他の臨床的要因を考慮することによって決定される。用量は、少なくとも1種のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤の性質に依存するであろう。体重1キログラム当たり0.001～1,000マイクログラム、0.01～100または0.1～50マイクログ

50

ラムの範囲の用量を含む、代表的な用量を選択してもよい。いくつかのS Kチャンネルタンパク質ブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤のための非限定的な用量の範囲は：L e i - d a b 7（最小：3 nMおよび最大：1. 0 μM）、アパミン（最小0. 1 g / k gおよび最大2. 0 g / k g）または（最小5 0 nMおよび最大1. 0 μM）、スキラトキシシン（最小1 0 0 pMおよび最大1. 0 nM）、およびタマピン（最小2 4 pMおよび最大1. 0 nM）である。投与される用量は、作用する部位においてそれらの薬剤の上記モル濃度を提供するように選択してもよい。

【0038】

本発明による組成物の単回、定量、デポー、または連続投与に好適な医療装置が企図される。装置は、少なくとも1種のS Kチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤の正確な容量または量を制御、定量、測定するよう設計または適合されていてもよい。子宮内の対象に、アルコール、化学薬剤もしくは有害な条件に曝露されるリスクのある対象に、または傷病者もしくは外科手術を受けている対象に、S K阻害剤を投与するよう設計または適合されていてもよい。そのような装置または組成物は、包装材料または使用説明書を含む、キットに含まれていてもよい。

10

【0039】

[実施例]

以下の例は、本発明の特定の非限定的な特徴を記載する。

【0040】

例1

20

子宮内でE t O Hに曝露されたマウスにおける運動技能学習不全

C h a r l e s R i v e r C o m p a n yから購入し、明暗サイクル下一定温度で飼育した妊娠マウスのC D - 1マウスに、P B S（対照）またはエタノール（E t O H）のいずれかを2 g / k gで腹腔内注射し、結果として子宮内の胎児マウスをP B SまたはE t O Hに曝露した。対照およびE t O H処置群のマウス誕生後3 0日（P 3 0日）の運動技能が、ロータロッド試験を用いて比較された。マウスの処置のタイムラインを、図1 Aに示し、ロータロッド試験を図1 Bに描写する。

【0041】

運動学習行動の評価のために、マウス（P 3 0）は、加速ロータロッド [5] 装置（T S E I n s t r u m e n t s）を用いて、試験フェーズ前の2日連続で、3回繰り返すトライアル（トライアル当たり5分）／日を実施した。ロータロッド試験は、マウスを回転バー上に配置することと、回転速度が増加（最大8 0 r p m、5分間）しているときに、マウスがそれらのバランスを保ち得る時間の長さを決定することを含む。試験の日、マウスは、それらのホームケージに維持され、少なくとも1 5分間試験室に順化させた。試験フェーズの1回前に、2 r p mで2分間の順化セッションを実施した。試験フェーズは、2日連続で、それぞれ3 0分の間隔をあけて、1日当たり3回のトライアルからなる（全部で6回のトライアル）。各トライアルは、マウスが落下するか、または最大5分（最大速度）に到達するときに終了した。トライアルの間、1 8 0 °（回転と同一の方向）移動したマウスは、回転と反対の方向に対して前を向くように、静かに方向転換された。回転するロッドから落下するまでの滞在時間は、R o t a m e x 5 r o t a r o d（C o l u m b u s I n s t ; C o l u m b u , O h i o）内の赤外線センサーで自動的に採点された。

30

40

【0042】

ロータロッド試験に基づく対照およびE t O H処置の雄および雌の学習指数は図1 Cに示される。子宮内でE t O Hに曝露された雄（M）および雌（F）マウスの学習速度は、子宮内でP B Sが投与された対照マウスと比較して減少した。

【0043】

図1 Dおよび図1 Eのトライアル1に示されるように、P B SおよびE t O H処置マウスの最初の協調性はE t O H曝露による影響を受けなかった一方で、図1 Eに示されるように、子宮内でE t O Hに曝露されたマウスは、後に続くトライアル2、3、4、5およ

50

び6において、落下時までの有意により短い滞在時間を有した。

【0044】

ロータロッド終了時速度は、トライアル1と再びトライアル6で測定された。図1Fの黒色の線で示されるように、対照マウスにおける平均ロータロッド終了時速度は、EtOH処置マウスにおけるそれよりも有意に高い。これらの結果は、PBSおよびEtOH処置マウス間の体重の相違とは相関せず、それらは、図1Gに示されるように、同等であった。

【0045】

これらの結果は、子宮内での胎児マウスのEtOHへの曝露は、EtOHを与えられていない対照マウスと比較して、学習および運動技能に負の影響を及ぼすことを示す。

10

【0046】

例2

子宮内でストレスを受けた細胞の長期ラベリングのための熱ショックレポーターシステム

レポーターコンストラクトの子宮内エレクトロポレーション(IUE)および胎児CD-1マウスのPBS(対照)またはエタノール(EtOH)への子宮内曝露は、図2Aのタイムラインに記載されるように実施された。図2Bはレポーターコンストラクトの略図を示す。形質転換細胞がストレス(EtOH)に曝露されていないとき、レポーターコンストラクトは緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現する(図2B左側)。ストレスに曝露されたとき、レポーターコンストラクトはGFPと赤色蛍光タンパク質(RFP)の両方を発現する(図2B、右側)。赤色タンパク質は、図2Bの右側の中央のセクションにおいて円で描かれ、そしてGFPは、この図の最下部のセクションにおいて円で描かれる。

20

【0047】

子宮内エレクトロポレーションは記載されるように実施された[1~3]。要約すると、Flippase-FRTに基づく熱ショック因子1(Hsf1)活性化のレポーターのためのプラスミドは、EGFP-fプラスミドと共エレクトロポレーションされた(Addgene、それぞれ2 μ g/ μ l)。図2C左のパネルは、PBS処置対照マウスにおけるGFPの発現のみを示し、図2C右のパネルは、出生前にEtOHに曝露されたマウスのM1皮質内のGFP⁺のエレクトロポレーションされた細胞におけるGFPおよびRFPレポーター発現を示す(矢印は、元のカラー顕微鏡写真におけるレポーター発現の位置を示す)。図2Dは、PBS処置対照マウス由来の細胞のRFP⁺細胞の相対百分率と、EtOH処置マウス由来のそれとを示す。これらのデータは、出生前の段階における高レベルの熱ショックタンパク質活性化を経験した細胞の持続性のラベリングを示す。

30

【0048】

この方法を用いることによって、強い出生前Hsf1活性化を有する細胞がRFPレポーターによって標識された。これは、E16.5およびE17.5におけるPBS/エタノール(2.0mg/kg体重)の腹腔内(i.p.)注射によって、層II/IIIのニューロンが生成する胎生15.5日(E15.5)における一次運動皮質へのニューロンを可視化する。

【0049】

RFPレポーター発現は、GFP陽性ニューロンのサブセットにおいて、Hsf1活性化の際に誘導される。このアルコールレジメンは、脳構造に明白な影響をまったく誘発しなかった。エレクトロポレーションされたニューロンの約35%が、レポーター陽性細胞において現れた。しかしながら、レポーター発現率およびパターンは、Hsf1の確率的活性化に起因して胚間で変化した。出生後の日(P1)において、落射蛍光立体顕微鏡を用いて、一次運動皮質においてGFP陽性細胞を有する子をスクリーニングした。さらなる実験、すなわち、P30における単一細胞サンプリング、電気生理学的研究、免疫組織化学(IHC)およびニューロン形態学を、これらのマウスで実施した。図2Dは、GFP⁺細胞におけるRFP⁺細胞の百分率を示す。

40

【0050】

50

単一細胞サンプリング。以前に記載されるように〔4〕、脳組織からの生存単一ニューロンの細胞内容物は、以下の改変を伴って取得された。視覚誘導下で、運動皮質において GFP^+/RFP^+ 細胞および GFP^+/RFP^- 細胞を発現した前頭運動皮質層 II/III ニューロンが、パッチ電極によって標的化された。マイクロマニピュレーター (Sutter MP 285) に取り付けられ、視覚誘導下で標的ニューロンの上に配置されたパッチ電極 ($3 \sim 3.5 M\Omega$) が、細胞内容物を収集するために使用された。人工大脳脊髄液 (aCSF) に入れる前に、電極において正圧を印加して、全過程において内部空気が流れ出すようにした。視覚誘導下で電極をニューロンへと接近させた後に、細胞膜を破裂させるために $1 ml$ シリンジ吸引によって小さい陰圧を加えた。ニューロン内容物を収集するために、神経細胞体が完全に電極に抽出されるまで $1 ml$ シリンジによって強い陰圧が加えられた。神経細胞体内容物のパッチ電極への完全な吸引が、様々な Z 平面レベルへの焦点化により DIC 光学下で視覚化された。電極はバスから急速に引き出され、内容物は $2 \mu l$ 溶解緩衝液 ($10 U/\mu l$ の RNase OUT、 10% の IGEPAL および $40 U/\mu l$ スクレアーズフリー水) を含有する薄壁 RNA フリー PCR チューブ (Coring) へと排出された。次いで、収集された単一細胞内容物は、ドライアイス上で直ぐに凍結され、単一細胞 RNA シーケンシングのためのさらなる処理まで $-80^\circ C$ で貯蔵された。

【0051】

例 3

M1 皮質における KCNN2 発現錐体ニューロンの増加が、出生前に EtOH へと曝露されたマウスにおける運動学習欠損の重篤度と相関する。

【0052】

レポーター+およびレポーター-ニューロンの単一細胞 RNA シーケンシングにおいて、本発明者らは、レポーター+ニューロンにおける KCNN2 の特異的な発現を発見した。図 3A に示されるように、SK2 (KCNN2) タンパク質は、子宮内で EtOH 処置された P30 マウス内の M1 皮質内の層 II/III において、有意により高いレベルで発現し、図 3A 左 (PBS) と右 (EtOH) パネルを比較し、白色の矢印は KCNN2⁺ 細胞を示す。図 3B は、PBS と EtOH のサンプルとの間の、KCNN2 の統計的に有意な差異を示す。PBS および EtOH 曝露のマウス内の M1 皮質内の層 II/III における KCNN2⁺ 細胞の定量。EtOH 曝露マウスにおいて、より多くの KCNN2⁺ 細胞が観察された。スチューデントの t 検定による * $P = 0.006$ ($n = 16$: PBS および 16 : EtOH)。

【0053】

図 3C は、KCNN2 発現が、EtOH 曝露マウス内の M1 皮質内の層 II/III における RFP^+ 錐体ニューロンにおいて多いことを示す (挿入図は、四角の領域のより高倍率の視野を示す)。図 3D は、PBS (黒色) または EtOH (白色) 曝露のマウス内の GFP^+/RFP^- 細胞および EtOH 曝露 (灰色) マウス内の GFP^+/RFP^+ 細胞における、KCNN2⁺ ニューロンの百分率を示す。F (2, 34) = 38.40、事後テューキー検定による ** $P < 0.01$ 、* $P < 0.05$ 。図 3E は、学習指数と M1 皮質内の層 II/III における KCNN2⁺ 細胞の数との間の負の相関を明らかにするピアソンの相関分析を提供する。($R = 0.453$ 、 $P = 0.033$)。これらのデータは、子宮内で EtOH で処置されたマウスの脳における KCNN2⁺ 細胞のより高いレベルが学習障害と相関することを実証する。

【0054】

電気生理学：一次運動皮質を含有する冠状スライス ($300 \mu m$) を、振動刃マイクローム (Leica VT 1000S) を用いることによって、DNA (HSE-FLP0、CAG-GFP および RFP -FRT、それぞれ $2 \mu g/\mu l$) をエレクトロポレーションされたマウス (P30) 脳から上述のように、調製した。記録チャンバは、酸素化 ($95\% O_2/5\% CO_2$) された aCSF で、室温において $2 ml/分$ で灌流された。DNA をエレクトロポレーションされた一次運動皮質ニューロンを、赤外線電荷結合素子 (

CCD)カメラ(C2741-79; 浜松ホトニクス、浜松、日本)を介して可視化した。電極を、(mM単位で)130のKグルコース、10のKCl、10のHEPES、10のEGTA、2のMgCl₂、2のNa₂-ATP、および0.3のNa-GTPを含む内部溶液(pH7.3; 電極抵抗4~6MΩ)で満たした。パッチクランプ増幅器(700B; Molecular Devices、Sunnyvale、CA USA)を用いて-60mVの保持電位でホールセル電位または電流固定モードで細胞を記録した。シリーズ抵抗を補正した。増幅器の出力は、A/Dコンバータボード(Digidata 1322; Molecular Devices)を用いて10kHzのサンプリングレートでデジタル化され、データ収集ソフトウェア(pCLAMP10; Molecular Devices)によってハードディスクに記録した。mAHPに対して、電流固定モード下で細胞を-60mVに保持し、正の電流を注入することによって活動電位を誘発した。LTPを、単一の1秒のトレイン(100Hz、100μA、Isoflexm、A. M. P. I; CPI、Carl Pisaturo Standord University)を適用することにより、電圧固定モード下で電氣的に誘導した。100nMタマピン(Sigma-Aldrich)を、図の説明文に示されるように必要とされるときにはいつでも、通常のaCSFに溶解して、灌流した。

【0055】

免疫組織化学: 脳を取り出し、同一の固定液(4% PFA)中、4℃で一晩固定した後、PBS中10%および30%のスクロースがそれぞれ24時間ずつ続いた。その後、冠状/矢状切片(60μm)を、クリオスタット(Leica)で調製した。自由に浮遊しているマウスの脳切片を、100℃付近で30分間、target retrieval solution(Dako、California)に供し、その後メタノール(MeOH)と過酸化水素(H₂O₂)(4:1)の溶液中で60分間インキュベートして、内在性ペルオキシダーゼを減少させた。次いで、PBS-Tですすいだ(3回)後、非特異的結合部位を2%ウシ血清アルブミン(BSA)で室温(RT)30分間ブロックし、一次抗体{抗ヤギKCNN2(1:500、Abcam)、抗ニワトリGFP(1:700)、Abcam}および抗ウサギRFP(1:500、Abcam)}を4℃一晩適用した。二次抗体{抗ヤギHRP(1:500、Jackson Immunolab)、抗ニワトリcy2(1:200、Jackson Immunolab)およびビオチン化抗ウサギ(1:200、Jackson Immunolab)}とのRT3時間のインキュベーションの前にPBS-Tで3回すすいだ。KCNN2免疫反応性を、すすぎの(PBS-T、3回)後、室温で1時間、cy3:TSA(1:500)との反応によって可視化した。その後、それらの切片を、すすぎ(PBS-T、3回)の後、A:B:C(1:1:100)でのRT、1時間のインキュベーション前に、PBS:H₂O₂(30:1)でRT、1時間処理した。RFP染色を、すすぎの後(PBS-T、3回)RT、1時間のcy5:TSA(1:500)で可視化した。DAPI(1:10,000)溶液を用いて核を明確にした。切片をオリンパスデジタルカメラを備えたオリンパス共焦点顕微鏡(日本)を用いて分析した。Image JおよびPhotoshopを使用して画像の明るさを調整した。

【0056】

例4

KCNN2アンタゴニストであるタマピン(100nM)は、M1内のレポーター陽性錐体ニューロンにおける、ミディアムの持続時間の後過分極(mAHP)に影響を及ぼす。

【0057】

図4A、4Bおよび4Cは、示すように、PBSまたはEtOH曝露のGFP⁺/RFP⁺またはGFP⁺/RFP⁻ニューロンにおいて試験されたKCNN2アンタゴニスト(タマピン、100nM)感受性後過分極(mAHP)を示す。RFP⁺ニューロンにおけるEtOH誘導KCNN2過剰発現のタマピンによるブロックは、mAHPを低減させ(図4C、パネルc1)(スチューデントのt検定による*P=0.009)、発火頻度を

増加させた（図4C、パネルc2およびc3）。タマピンは、PBSまたはEtOH曝露の脳内のRFP⁺ニューロンに対して有意な影響を示さなかった（a1～b3）。（図4A～4C、パネルa4～c4）左パネル：対照（黒色）およびタマピン（赤色）刺激ニューロンから記録された活動電位の振幅の累積分布および活動電位の平均振幅（挿入図）。右パネル：発火頻度、RFP⁺ニューロンにおける有意な増加を示す。スチューデントのt検定による $^*P=0.016$ 。

【0058】

これらのデータは、KCNN2アンタゴニストの投与が、出生前EtOH曝露に起因する影響を補償または逆転させることができることを示唆する。

【0059】

例5

KCNN2アンタゴニストが、出生前にEtOHへと曝露されたマウスにおける運動技能学習を改善する。

【0060】

妊娠マウスのCD-1マウスに、PBS（対照）またはエタノール（EtOH）のいずれかを2g/kgで腹腔内注射し、結果として子宮内の胎児マウスをPBSまたはEtOHに曝露した。マウスを、図5Aのタイムラインに示すように出生後30日、31日、32日および33日に、上述のロータロッド試験を用いて試験した。P30～31およびP32のトライアルの後、図5Aにも示されるように、マウスにPBSまたはタマピンを腹腔内注射した。次いで、マウスをタマピン注射（i.p.）の前後での運動学習について試験した。

【0061】

図5Bに示されるように、子宮内でEtOHに曝露されたマウスのタマピンによる治療（黒色四角）は、落下するまでの滞在時間のスコアを、出生後のタマピン治療を受けなかった、子宮内でEtOHに曝露されたマウス（最下部の記録、三角）と比較して、有意に改善した。図5Dは、タマピン治療を受けた子宮内でEtOHに曝露されたマウスの、タマピンを受けていないこと以外は同一のEtOH処置マウスと比較して増大した学習速度を記載する。図5Cは、タマピン治療前の最初の協調性がほぼ同等であることを示す対照である。タマピンは、EtOH曝露マウスにおいて運動学習を改善した（トライアル7～12）。反復測定ANOVAによる $P=0.0001$ 、コルモゴロフスミルノフ検定による $P=0.0001$ 。注射が後に続く最初のトライアル（トライアル7）における落下するまでの滞在時間は、PBS曝露とEtOH曝露の群の両方において、ビヒクルとタマピンとの間で同様である（それぞれ、スチューデントのt検定による $P=0.302$ および 0.960 ）。図5C：最初の運動協調性は、EtOH曝露マウスにおいてタマピンによる影響を受けなかった。図5D：運動学習（トライアル7～12）は、タマピン注射EtOH曝露マウスにおいて救済された。スチューデントのt検定による $^*P=0.015$ 。

【0062】

図5E、5Fおよび5Gは、ロータロッド終了時速度試験に基づき、子宮内でEtOHに曝露され、かつタマピンを受けたマウスにおいて、PBSのみを受けたEtOH処置マウスと比較して、同様の改善を示した。図5E：開始時（トライアル7）とタマピン注射の終了時（トライアル12）における、ロータロッド上の個別のマウスの成績である（灰色の線）。実線は平均を示す。スチューデントのt検定による $^*P=0.015$ （ $n=12$ ：PBSおよび7：EtOH）。図5F：最初の運動協調性は、PBS曝露マウスにおいてタマピンによる影響を受けなかった。図5G：PBS曝露マウスにおいて、運動学習に対するタマピンの影響はまったく観察されなかった（トライアル7～12）、スチューデントのt検定による $P=0.596$ 。

【0063】

これらのデータは、KCNN2アンタゴニストであるタマピンによる治療は、胎児のEtOHへの曝露の影響を有意に逆転することを示す。

10

20

30

40

50

【0064】

上述の例において、すべての統計データを標準誤差を有する平均として表した。すべてのデータ比較（試験および対照）を同一の期間で収集し、統計分析を、二元配置分散分析（ANOVA）または一元配置ANOVAを用いて行い、続いて複数の手段にわたるチューキー多重範囲検定を行った。反復測定ANOVAは、試験と対照との間の複数の時点と比較するのに使用した。セット内のピアソンの相関係数（PCC）もまた、Microsoft Excelシートを使用して計算した。両側スチューデントの検定はペアワイズ比較のために使用された。95%信頼水準を使用し、統計学的有意性を示すとみなされた。

【0065】

前述の議論は、本開示による態様を開示する。当業者には理解されるように、ここで開示されるアプローチ、方法、技術、材料、デバイスなどは、当業者に理解されるように追加の態様で具体化されてもよく、そのようなバリエーションを包含および含むことは本出願の意図である。したがって、この開示は例示的なものであり、以下の特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

以下に、本願の実施態様を付記する。

〔1〕 胎児アルコール症候群と関連する学習障害を治療するため、または別の学習障害、神経疾患、障害もしくは状態を治療するための方法であって、タマピンもしくはタマピン類似体、または少なくとも1種の他のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤もしくは調節剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

〔2〕 前記対象が、認知機能障害、知的障害、統合運動障害および精神発達遅滞からなる群から選択される学習障害を有する〔1〕に記載の方法。

〔3〕 前記対象が、胎児アルコール症候群と関連する、少なくとも1つの学習障害または神経疾患、障害もしくは状態、あるいは胎児性アルコールスペクトラム障害を有しているか、またはそれを発症するリスクがある〔1〕に記載の方法。

〔4〕 前記対象が、SK2（KCNN2）チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を増加させる薬剤または条件に曝露された胎児である〔1〕に記載の方法。

〔5〕 前記対象が、アルコールに曝露された胎児である〔1〕に記載の方法。

〔6〕 少なくとも1種のSK1（KCNN1）、SK2（KCNN2）、SK3（KCNN3）、および／またはSK4（KCNN4）チャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、前記対象に投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔7〕 タマピン、Leidab7、アパミン、スキラトキシン、もしくはそれらの類似体、またはSK2チャンネルの、少なくとも1種の他のブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤もしくは調節剤を、前記対象に投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔8〕 タマピンまたはタマピン類似体を前記対象に投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔9〕 アルコール、虚血または後述する少なくとも1種の薬剤に曝露されていない正常な対象と比較して、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を増加させる、アルコール、虚血、または少なくとも1種の薬剤もしくは条件に曝露されている胎児に、タマピンまたはタマピン類似体を投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔10〕 タマピンまたはタマピン類似体を胎児または妊婦に、ニューロンまたは他の神経系細胞を24 pM～1 nMの範囲の濃度に曝露するのに十分な量で投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔11〕 タマピンまたはタマピン類似体を妊婦に、経皮、皮内、皮下、静脈内または腹腔内に、またはデポーもしくは連続放出形態で投与することを含む〔1〕に記載の方法。

〔12〕 神経疾患、障害もしくは状態を治療するための方法であって、タマピンもしくはタマピン類似体、または少なくとも1種の他のSKチャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、それを必要とする対象に投与することを含む方法。

〔13〕 前記対象が、アルツハイマー病または他の認知症を有する〔12〕に記載の方

10

20

30

40

50

法。

〔14〕 前記対象が、神経線維腫症、アンジェルマン症候群、または認知症以外の別の神経疾患、障害もしくは状態を有する〔12〕に記載の方法。

〔15〕 前記対象が、神経系の細胞におけるSK2（KCNN2）チャンネルまたは別のSKチャンネルの、正常な個体と比較した過剰発現または過剰活性によって特徴づけられる神経疾患、障害または状態を有する〔12〕に記載の方法。

〔16〕 前記対象が、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を、正常な曝露されていない個体と比較して増加させる薬剤または条件に曝露されている〔12〕に記載の方法。

〔17〕 前記対象が、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を、正常な曝露されていない個体と比較して増加させる、アルコール、薬物または他の化学薬剤に曝露されている〔12〕に記載の方法。

〔18〕 前記対象が、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を、正常な曝露されていない個体と比較して増加させる、細菌、免疫原、アレルゲンまたは自己抗原に曝露されている〔12〕に記載の方法。

〔19〕 前記対象が、神経系の細胞におけるSK2チャンネルまたは別のSKチャンネルの発現または活性を正常な個体と比較して増加させる、手術、外傷または虚血を受けている〔12〕に記載の方法。

〔20〕 SK1、SK2、SK3、および／またはSK4チャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、前記対象に投与することを含む〔12〕に記載の方法。

〔21〕 タマピン、Leiadab7、アパミン、スキラトキシン、もしくはそれらの類似体、またはSK2チャンネルの、少なくとも1種の他のブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤もしくは調節剤を、前記対象に投与することを含む〔12〕に記載の方法。

〔22〕 タマピンまたはタマピン類似体を前記対象に投与することを含む〔12〕に記載の方法。

〔23〕 前記対象が、第一期、第二期、もしくは第三期の胎児、新生児、幼児、小児、プレティーン、思春期の青少年、青年期の青少年、または、発達中の神経系を有する他の個体である〔12〕に記載の方法。

〔24〕 前記対象が成人である〔12〕に記載の方法。

〔25〕 少なくとも1種のSK1、SK2、SK3、および／またはSK4チャンネルブロッカー、アンタゴニスト、阻害剤または調節剤を、対象の脳または神経系への送達に好適な形態で含む組成物。

【0066】

参考文献

1. Hashimoto-Torii, K., et al., Interaction between Reelin and Notch signaling regulates neuronal migration in the cerebral cortex. *Neuron*, 2008. 60(2): p. 273-84.
2. Sarkisian, M.R., et al., MEKK4 signaling regulates filamin expression and neuronal migration. *Neuron*, 2006. 52(5): p. 789-801.
3. Torii, M. and P. Levitt, Dissociation of corticothalamic and thalamocortical axon targeting by an EphA7-mediated mechanism. *Neuron*, 2005. 48(4): p. 563-75.
4. Qiu, S., et al., Single-neuron RNA-Seq: technical feasibility and reproducibility. *Front Genet*, 2012. 3: p. 124.
5. Rothwell, P.E., et al., Autism-associated neuroligin-3 mutations commonly impair striatal circuits to boost repetitive behaviors. *Cell*, 2014. 158(1): p. 198-212.

【0067】

表1

アイテム 名称 配列

1	タマピン	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
2	タマピン A1C	CFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
3	タマピン A1D	DFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
4	タマピン A1E	EFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
5	タマピン A1F	FFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
6	タマピン A1G	GFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
7	タマピン A1H	HFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
8	タマピン A1I	IFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
9	タマピン A1K	KFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
10	タマピン A1L	LFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	10
11	タマピン A1M	MFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
12	タマピン A1N	NFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
13	タマピン A1P	PFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
14	タマピン A1Q	QFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
15	タマピン A1R	RFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
16	タマピン A1S	SFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
17	タマピン A1T	TFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
18	タマピン A1V	VFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
19	タマピン A1W	WFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
20	タマピン A1Y	YFCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	20
21	タマピン F2A	AACNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
22	タマピン F2C	ACCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
23	タマピン F2D	ADCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
24	タマピン F2E	AECNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
25	タマピン F2G	AGCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
26	タマピン F2H	AHCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
27	タマピン F2I	AICNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
28	タマピン F2K	AKCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
29	タマピン F2L	ALCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
30	タマピン F2M	AMCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	30
31	タマピン F2N	ANCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
32	タマピン F2P	APCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
33	タマピン F2Q	AQCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
34	タマピン F2R	ARCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
35	タマピン F2S	ASCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
36	タマピン F2T	ATCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
37	タマピン F2V	AVCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
38	タマピン F2W	AWCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
39	タマピン F2Y	AYCNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
40	タマピン C3A	AFANLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	40
41	タマピン C3D	AFDNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
42	タマピン C3E	AFENLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
43	タマピン C3F	AFFNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
44	タマピン C3G	AFGNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
45	タマピン C3H	AFHNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
46	タマピン C3I	AFINLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
47	タマピン C3K	AFKNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
48	タマピン C3L	AFLNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
49	タマピン C3M	AFMNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
50	タマピン C3N	AFNNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	50

51	タマピン C3P	AFPNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
52	タマピン C3Q	AFQNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
53	タマピン C3R	AFRNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
54	タマピン C3S	AFSNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
55	タマピン C3T	AFTNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
56	タマピン C3V	AFVNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
57	タマピン C3W	AFWNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
58	タマピン C3Y	AFYNLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
59	タマピン N4A	AFCALRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
60	タマピン N4C	AFCLLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	10
61	タマピン N4D	AFCDLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
62	タマピン N4E	AFCELRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
63	タマピン N4F	AFCFLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
64	タマピン N4G	AFCGLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
65	タマピン N4H	AFCHLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
66	タマピン N4I	AFCILRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
67	タマピン N4K	AFCKLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
68	タマピン N4L	AFCLLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
69	タマピン N4M	AFCMLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
70	タマピン N4P	AFCPLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	20
71	タマピン N4Q	AFCQLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
72	タマピン N4R	AFCRLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
73	タマピン N4S	AFCSLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
74	タマピン N4T	AFCTLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
75	タマピン N4V	AFCVLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
76	タマピン N4W	AFCWLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
77	タマピン N4Y	AFCYLRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
78	タマピン L5A	AFCNARRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
79	タマピン L5C	AFCNCRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
80	タマピン L5D	AFCNDRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	30
81	タマピン L5E	AFCNERRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
82	タマピン L5F	AFCNFRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
83	タマピン L5G	AFCNGRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
84	タマピン L5H	AFCNHRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
85	タマピン L5I	AFCNIRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
86	タマピン L5K	AFCNKRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
87	タマピン L5M	AFCNMRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
88	タマピン L5N	AFCNNRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
89	タマピン L5P	AFCNPRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
90	タマピン L5Q	AFCNQRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	40
91	タマピン L5R	AFCNRRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
92	タマピン L5S	AFCNSRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
93	タマピン L5T	AFCNTRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
94	タマピン L5V	AFCNVRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
95	タマピン L5W	AFCNWRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
96	タマピン L5Y	AFCNYRRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
97	タマピン R6A	AFCNLARCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
98	タマピン R6C	AFCNLCRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
99	タマピン R6D	AFCNLDRCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	
100	タマピン R6E	AFCNLERCELSRSLGLLGKCI GEECKVPY	50

101	タマピン R6F	AFCNLFRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
102	タマピン R6G	AFCNLGRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
103	タマピン R6H	AFCNLHRCCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
104	タマピン R6I	AFCNLIRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
105	タマピン R6K	AFCNLKRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
106	タマピン R6L	AFCNLLRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
107	タマピン R6M	AFCNLMRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
108	タマピン R6N	AFCNLNRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
109	タマピン R6P	AFCNLPRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
110	タマピン R6Q	AFCNLQRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	10
111	タマピン R6S	AFCNLSRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
112	タマピン R6T	AFCNLTRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
113	タマピン R6V	AFCNLVRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
114	タマピン R6W	AFCNLWRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
115	タマピン R6Y	AFCNLRYCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
116	タマピン R7A	AFCNLRACELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
117	タマピン R7C	AFCNLRCCCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
118	タマピン R7D	AFCNLRDCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
119	タマピン R7E	AFCNLRECELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
120	タマピン R7F	AFCNLRFCCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	20
121	タマピン R7G	AFCNLRGCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
122	タマピン R7H	AFCNLRHCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
123	タマピン R7I	AFCNLRICELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
124	タマピン R7K	AFCNLRKCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
125	タマピン R7L	AFCNLRLECELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
126	タマピン R7M	AFCNLRMCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
127	タマピン R7N	AFCNLRNCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
128	タマピン R7P	AFCNLRPCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
129	タマピン R7Q	AFCNLRQCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
130	タマピン R7S	AFCNLRSECELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	30
131	タマピン R7T	AFCNLRTECELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
132	タマピン R7V	AFCNLRVCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
133	タマピン R7W	AFCNLRWCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
134	タマピン R7Y	AFCNLRYCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
135	タマピン C8A	AFCNLRRAELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
136	タマピン C8D	AFCNLRRELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
137	タマピン C8E	AFCNLRREELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
138	タマピン C8F	AFCNLRRFELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
139	タマピン C8G	AFCNLRRGELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
140	タマピン C8H	AFCNLRRHESRSLGLLGKCIGEECKVPY	40
141	タマピン C8I	AFCNLRRIELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
142	タマピン C8K	AFCNLRRKELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
143	タマピン C8L	AFCNLRRLSELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
144	タマピン C8M	AFCNLRRMELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
145	タマピン C8N	AFCNLRRNELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
146	タマピン C8P	AFCNLRRPELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
147	タマピン C8Q	AFCNLRRQELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
148	タマピン C8R	AFCNLRRRELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
149	タマピン C8S	AFCNLRRSELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
150	タマピン C8T	AFCNLRRTELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	50

151	タマピン C8V	AFCNLRRVELSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
152	タマピン C8W	AFCNLRRWELSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
153	タマピン C8Y	AFCNLRRYELSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
154	タマピン E9A	AFCNLRRCALSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
155	タマピン E9C	AFCNLRRCCLS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
156	タマピン E9D	AFCNLRRCDLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
157	タマピン E9F	AFCNLRR CFLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
158	タマピン E9G	AFCNLRR CGLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
159	タマピン E9H	AFCNLRR CHLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
160	タマピン E9I	AFCNLRR CILSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	10
161	タマピン E9K	AFCNLRR CKLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
162	タマピン E9L	AFCNLRR CLLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
163	タマピン E9M	AFCNLRR CMLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
164	タマピン E9N	AFCNLRR CNLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
165	タマピン E9P	AFCNLRR CPLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
166	タマピン E9Q	AFCNLRR CQLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
167	タマピン E9R	AFCNLRR CRLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
168	タマピン E9S	AFCNLRR CSLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
169	タマピン E9T	AFCNLRR CTLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
170	タマピン E9V	AFCNLRR CVLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	20
171	タマピン E9W	AFCNLRR CWLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
172	タマピン E9Y	AFCNLRR CYLSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
173	タマピン L10A	AFCNLRR CEAS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
174	タマピン L10C	AFCNLRR CECS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
175	タマピン L10D	AFCNLRR CEDS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
176	タマピン L10E	AFCNLRR CEES CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
177	タマピン L10F	AFCNLRR CEFSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
178	タマピン L10G	AFCNLRR CEGS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
179	タマピン L10H	AFCNLRR CEHS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
180	タマピン L10I	AFCNLRR CEI SCRS LGLLGKCIGEECKVPY	30
181	タマピン L10K	AFCNLRR CEKSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
182	タマピン L10M	AFCNLRR CEMSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
183	タマピン L10N	AFCNLRR CENSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
184	タマピン L10P	AFCNLRR CEPSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
185	タマピン L10Q	AFCNLRR CEQSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
186	タマピン L10R	AFCNLRR CERS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
187	タマピン L10S	AFCNLRR CESS CRS LGLLGKCIGEECKVPY	
188	タマピン L10T	AFCNLRR CETSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
189	タマピン L10V	AFCNLRR CEVSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
190	タマピン L10W	AFCNLRR CEWSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	40
191	タマピン L10Y	AFCNLRR CEYSCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
192	タマピン S11A	AFCNLRR CELACRS LGLLGKCIGEECKVPY	
193	タマピン S11C	AFCNLRR CELCCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
194	タマピン S11D	AFCNLRR CELDCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
195	タマピン S11E	AFCNLRR CELECRS LGLLGKCIGEECKVPY	
196	タマピン S11F	AFCNLRR CELFCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
197	タマピン S11G	AFCNLRR CELGCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
198	タマピン S11H	AFCNLRR CELHCRS LGLLGKCIGEECKVPY	
199	タマピン S11I	AFCNLRR CELICRS LGLLGKCIGEECKVPY	
200	タマピン S11K	AFCNLRR CELKCRS LGLLGKCIGEECKVPY	50

201	タマピン S11L	AFCNLRRCELLCRSLGLLGKCIGEECKVPY	
202	タマピン S11M	AFCNLRRCELMCRSLGLLGKCIGEECKVPY	
203	タマピン S11N	AFCNLRRCELNCRSLGLLGKCIGEECKVPY	
204	タマピン S11P	AFCNLRRCELP CRSLGLLGKCIGEECKVPY	
205	タマピン S11Q	AFCNLRRCELQCRSLGLLGKCIGEECKVPY	
206	タマピン S11R	AFCNLRRCELR CRSLGLLGKCIGEECKVPY	
207	タマピン S11T	AFCNLRRCELT CRSLGLLGKCIGEECKVPY	
208	タマピン S11V	AFCNLRRCELV CRSLGLLGKCIGEECKVPY	
209	タマピン S11W	AFCNLRRCELW CRSLGLLGKCIGEECKVPY	
210	タマピン S11Y	AFCNLRRCELY CRSLGLLGKCIGEECKVPY	10
211	タマピン C12A	AFCNLRRCELSARSLGLLGKCIGEECKVPY	
212	タマピン C12D	AFCNLRRCELSDRSLGLLGKCIGEECKVPY	
213	タマピン C12E	AFCNLRRCELSERSLGLLGKCIGEECKVPY	
214	タマピン C12F	AFCNLRRCELSFRSLGLLGKCIGEECKVPY	
215	タマピン C12G	AFCNLRRCELSGRSLGLLGKCIGEECKVPY	
216	タマピン C12H	AFCNLRRCELSHRSLGLLGKCIGEECKVPY	
217	タマピン C12I	AFCNLRRCELSIRSLGLLGKCIGEECKVPY	
218	タマピン C12K	AFCNLRRCELSKRSLGLLGKCIGEECKVPY	
219	タマピン C12L	AFCNLRRCELSLRSLGLLGKCIGEECKVPY	
220	タマピン C12M	AFCNLRRCELSMRSLGLLGKCIGEECKVPY	20
221	タマピン C12N	AFCNLRRCELSNRSLGLLGKCIGEECKVPY	
222	タマピン C12P	AFCNLRRCELSPRSLGLLGKCIGEECKVPY	
223	タマピン C12Q	AFCNLRRCELSQRSLGLLGKCIGEECKVPY	
224	タマピン C12R	AFCNLRRCELSRRSLGLLGKCIGEECKVPY	
225	タマピン C12S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
226	タマピン C12T	AFCNLRRCELSSTRSLGLLGKCIGEECKVPY	
227	タマピン C12V	AFCNLRRCELSVRS LGLLGKCIGEECKVPY	
228	タマピン C12W	AFCNLRRCELSWRS LGLLGKCIGEECKVPY	
229	タマピン C12Y	AFCNLRRCELSYRS LGLLGKCIGEECKVPY	
230	タマピン R13A	AFCNLRRCELSCASLGLLGKCIGEECKVPY	30
231	タマピン R13C	AFCNLRRCELSCCSLGLLGKCIGEECKVPY	
232	タマピン R13D	AFCNLRRCELSCDSLGLLGKCIGEECKVPY	
233	タマピン R13E	AFCNLRRCELSCESLGLLGKCIGEECKVPY	
234	タマピン R13F	AFCNLRRCELSCFSLGLLGKCIGEECKVPY	
235	タマピン R13G	AFCNLRRCELSCGSLGLLGKCIGEECKVPY	
236	タマピン R13H	AFCNLRRCELSCHSLGLLGKCIGEECKVPY	
237	タマピン R13I	AFCNLRRCELSCSLGLLGKCIGEECKVPY	
238	タマピン R13K	AFCNLRRCELSCKSLGLLGKCIGEECKVPY	
239	タマピン R13L	AFCNLRRCELSCLSLGLLGKCIGEECKVPY	
240	タマピン R13M	AFCNLRRCELSCMSLGLLGKCIGEECKVPY	40
241	タマピン R13N	AFCNLRRCELSCN SLGLLGKCIGEECKVPY	
242	タマピン R13P	AFCNLRRCELSCPSLGLLGKCIGEECKVPY	
243	タマピン R13Q	AFCNLRRCELSCQSLGLLGKCIGEECKVPY	
244	タマピン R13S	AFCNLRRCELSCSSLGLLGKCIGEECKVPY	
245	タマピン R13T	AFCNLRRCELSCTSLGLLGKCIGEECKVPY	
246	タマピン R13V	AFCNLRRCELSCVSLGLLGKCIGEECKVPY	
247	タマピン R13W	AFCNLRRCELSCWSLGLLGKCIGEECKVPY	
248	タマピン R13Y	AFCNLRRCELSCYS LGLLGKCIGEECKVPY	
249	タマピン S14A	AFCNLRRCELSRALGLLGKCIGEECKVPY	
250	タマピン S14C	AFCNLRRCELSRC LGLLGKCIGEECKVPY	50

251	タマピン S14D	AFCNLRRCELSRDLGLLGKCI GEECKVPY	
252	タマピン S14E	AFCNLRRCELSCRELGLLGKCI GEECKVPY	
253	タマピン S14F	AFCNLRRCELSRFLGLLGKCI GEECKVPY	
254	タマピン S14G	AFCNLRRCELSRGLGLLGKCI GEECKVPY	
255	タマピン S14H	AFCNLRRCELSRHLGLLGKCI GEECKVPY	
256	タマピン S14I	AFCNLRRCELSRILGLLGKCI GEECKVPY	
257	タマピン S14K	AFCNLRRCELSRKLGLLGKCI GEECKVPY	
258	タマピン S14L	AFCNLRRCELSRLLGLLGKCI GEECKVPY	
259	タマピン S14M	AFCNLRRCELSRMLGLLGKCI GEECKVPY	
260	タマピン S14N	AFCNLRRCELSRNLGLLGKCI GEECKVPY	10
261	タマピン S14P	AFCNLRRCELSRPLGLLGKCI GEECKVPY	
262	タマピン S14Q	AFCNLRRCELSRQLGLLGKCI GEECKVPY	
263	タマピン S14R	AFCNLRRCELSRRLGLLGKCI GEECKVPY	
264	タマピン S14T	AFCNLRRCELSRRTLGLLGKCI GEECKVPY	
265	タマピン S14V	AFCNLRRCELSRVLGLLGKCI GEECKVPY	
266	タマピン S14W	AFCNLRRCELSRWLGLLGKCI GEECKVPY	
267	タマピン S14Y	AFCNLRRCELSRYLGLLGKCI GEECKVPY	
268	タマピン L15A	AFCNLRRCELSRSAGLLGKCI GEECKVPY	
269	タマピン L15C	AFCNLRRCELSRSCGLLGKCI GEECKVPY	
270	タマピン L15D	AFCNLRRCELSRSDGLLGKCI GEECKVPY	20
271	タマピン L15E	AFCNLRRCELSRSEGLLGKCI GEECKVPY	
272	タマピン L15F	AFCNLRRCELSRSFGLLGKCI GEECKVPY	
273	タマピン L15G	AFCNLRRCELSRSGGLLGKCI GEECKVPY	
274	タマピン L15H	AFCNLRRCELSRSHGLLGKCI GEECKVPY	
275	タマピン L15I	AFCNLRRCELSRSIGLLGKCI GEECKVPY	
276	タマピン L15K	AFCNLRRCELSRSKGLLGKCI GEECKVPY	
277	タマピン L15M	AFCNLRRCELSRSMGLLGKCI GEECKVPY	
278	タマピン L15N	AFCNLRRCELSRSNGLLGKCI GEECKVPY	
279	タマピン L15P	AFCNLRRCELSRSPGLLGKCI GEECKVPY	
280	タマピン L15Q	AFCNLRRCELSRSQGLLGKCI GEECKVPY	30
281	タマピン L15R	AFCNLRRCELSRSRGLLGKCI GEECKVPY	
282	タマピン L15S	AFCNLRRCELSRSSGLLGKCI GEECKVPY	
283	タマピン L15T	AFCNLRRCELSRSTGLLGKCI GEECKVPY	
284	タマピン L15V	AFCNLRRCELSRSVGLLGKCI GEECKVPY	
285	タマピン L15W	AFCNLRRCELSRSWGLLGKCI GEECKVPY	
286	タマピン L15Y	AFCNLRRCELSRSYGLLGKCI GEECKVPY	
287	タマピン G16A	AFCNLRRCELSRSLALLGKCI GEECKVPY	
288	タマピン G16C	AFCNLRRCELSRSLCLLGKCI GEECKVPY	
289	タマピン G16D	AFCNLRRCELSRSLDLLGKCI GEECKVPY	
290	タマピン G16E	AFCNLRRCELSRSLLELLGKCI GEECKVPY	40
291	タマピン G16F	AFCNLRRCELSRSLFLLGKCI GEECKVPY	
292	タマピン G16H	AFCNLRRCELSRSLHLLGKCI GEECKVPY	
293	タマピン G16I	AFCNLRRCELSRSLILLGKCI GEECKVPY	
294	タマピン G16K	AFCNLRRCELSRSLKLLGKCI GEECKVPY	
295	タマピン G16L	AFCNLRRCELSRSLLLLGLGKCI GEECKVPY	
296	タマピン G16M	AFCNLRRCELSRSLMLLGKCI GEECKVPY	
297	タマピン G16N	AFCNLRRCELSRSLNLLGKCI GEECKVPY	
298	タマピン G16P	AFCNLRRCELSRSLPLLGLGKCI GEECKVPY	
299	タマピン G16Q	AFCNLRRCELSRSLQLLGKCI GEECKVPY	
300	タマピン G16R	AFCNLRRCELSRSLRLLGKCI GEECKVPY	50

301	タマピン G16S	AFCNLRRCELSCRSLSLGKCI GEECKVPY	
302	タマピン G16T	AFCNLRRCELSCRSLTLLGKCI GEECKVPY	
303	タマピン G16V	AFCNLRRCELSCRSLVLLGKCI GEECKVPY	
304	タマピン G16W	AFCNLRRCELSCRSLWLLGKCI GEECKVPY	
305	タマピン G16Y	AFCNLRRCELSCRSLYLLGKCI GEECKVPY	
306	タマピン L17A	AFCNLRRCELSCRSLGALGKCI GEECKVPY	
307	タマピン L17C	AFCNLRRCELSCRSLGCLGKCI GEECKVPY	
308	タマピン L17D	AFCNLRRCELSCRSLGDLGKCI GEECKVPY	
309	タマピン L17E	AFCNLRRCELSCRSLGELGKCI GEECKVPY	
310	タマピン L17F	AFCNLRRCELSCRSLGFLGKCI GEECKVPY	10
311	タマピン L17G	AFCNLRRCELSCRSLGGLGKCI GEECKVPY	
312	タマピン L17H	AFCNLRRCELSCRSLGHLGKCI GEECKVPY	
313	タマピン L17I	AFCNLRRCELSCRSLGILGKCI GEECKVPY	
314	タマピン L17K	AFCNLRRCELSCRSLGKLGKCI GEECKVPY	
315	タマピン L17M	AFCNLRRCELSCRSLGMLGKCI GEECKVPY	
316	タマピン L17N	AFCNLRRCELSCRSLGNLGKCI GEECKVPY	
317	タマピン L17P	AFCNLRRCELSCRSLGPLGKCI GEECKVPY	
318	タマピン L17Q	AFCNLRRCELSCRSLGQLGKCI GEECKVPY	
319	タマピン L17R	AFCNLRRCELSCRSLGRLGKCI GEECKVPY	
320	タマピン L17S	AFCNLRRCELSCRSLGSLGKCI GEECKVPY	20
321	タマピン L17T	AFCNLRRCELSCRSLGTLGKCI GEECKVPY	
322	タマピン L17V	AFCNLRRCELSCRSLGVLGKCI GEECKVPY	
323	タマピン L17W	AFCNLRRCELSCRSLGWLGKCI GEECKVPY	
324	タマピン L17Y	AFCNLRRCELSCRSLGYLGKCI GEECKVPY	
325	タマピン L18A	AFCNLRRCELSCRSLGLAGKCI GEECKVPY	
326	タマピン L18C	AFCNLRRCELSCRSLGLCGKCI GEECKVPY	
327	タマピン L18D	AFCNLRRCELSCRSLGLDGKCI GEECKVPY	
328	タマピン L18E	AFCNLRRCELSCRSLGLEGKCI GEECKVPY	
329	タマピン L18F	AFCNLRRCELSCRSLGLFGKCI GEECKVPY	
330	タマピン L18G	AFCNLRRCELSCRSLGLGGKCI GEECKVPY	30
331	タマピン L18H	AFCNLRRCELSCRSLGLHGKCI GEECKVPY	
332	タマピン L18I	AFCNLRRCELSCRSLGLIGKCI GEECKVPY	
333	タマピン L18K	AFCNLRRCELSCRSLGLKGKCI GEECKVPY	
334	タマピン L18M	AFCNLRRCELSCRSLGLMGKCI GEECKVPY	
335	タマピン L18N	AFCNLRRCELSCRSLGLNGKCI GEECKVPY	
336	タマピン L18P	AFCNLRRCELSCRSLGLPGKCI GEECKVPY	
337	タマピン L18Q	AFCNLRRCELSCRSLGLQGKCI GEECKVPY	
338	タマピン L18R	AFCNLRRCELSCRSLGLRGKCI GEECKVPY	
339	タマピン L18S	AFCNLRRCELSCRSLGLSGKCI GEECKVPY	
340	タマピン L18T	AFCNLRRCELSCRSLGLTGKCI GEECKVPY	40
341	タマピン L18V	AFCNLRRCELSCRSLGLVGKCI GEECKVPY	
342	タマピン L18W	AFCNLRRCELSCRSLGLWGKCI GEECKVPY	
343	タマピン L18Y	AFCNLRRCELSCRSLGLYGKCI GEECKVPY	
344	タマピン G19A	AFCNLRRCELSCRSLGLLAKCI GEECKVPY	
345	タマピン G19C	AFCNLRRCELSCRSLGLLCKCI GEECKVPY	
346	タマピン G19D	AFCNLRRCELSCRSLGLLDKCI GEECKVPY	
347	タマピン G19E	AFCNLRRCELSCRSLGLLEKCI GEECKVPY	
348	タマピン G19F	AFCNLRRCELSCRSLGLLFKCI GEECKVPY	
349	タマピン G19H	AFCNLRRCELSCRSLGLLHKCI GEECKVPY	
350	タマピン G19I	AFCNLRRCELSCRSLGLLIKCI GEECKVPY	50

351	タマピン G19K	AFCNLRRCELSRSLGLLKKCIGEECKVPY	
352	タマピン G19L	AFCNLRRCELSRSLGLLKLCIGEECKVPY	
353	タマピン G19M	AFCNLRRCELSRSLGLLMKCIGEECKVPY	
354	タマピン G19N	AFCNLRRCELSRSLGLLNKCIGEECKVPY	
355	タマピン G19P	AFCNLRRCELSRSLGLLPKCIGEECKVPY	
356	タマピン G19Q	AFCNLRRCELSRSLGLLQKCIGEECKVPY	
357	タマピン G19R	AFCNLRRCELSRSLGLLRKCIGEECKVPY	
358	タマピン G19S	AFCNLRRCELSRSLGLLSKCIGEECKVPY	
359	タマピン G19T	AFCNLRRCELSRSLGLLTKCIGEECKVPY	
360	タマピン G19V	AFCNLRRCELSRSLGLLVKCIGEECKVPY	10
361	タマピン G19W	AFCNLRRCELSRSLGLLWKCIGEECKVPY	
362	タマピン G19Y	AFCNLRRCELSRSLGLLYKCIGEECKVPY	
363	タマピン K20A	AFCNLRRCELSRSLGLLGACIGEECKVPY	
364	タマピン K20C	AFCNLRRCELSRSLGLLGCCIGEECKVPY	
365	タマピン K20D	AFCNLRRCELSRSLGLLGDCIGEECKVPY	
366	タマピン K20E	AFCNLRRCELSRSLGLLGECIGEECKVPY	
367	タマピン K20F	AFCNLRRCELSRSLGLLGFCIGEECKVPY	
368	タマピン K20G	AFCNLRRCELSRSLGLLGGCIGEECKVPY	
369	タマピン K20H	AFCNLRRCELSRSLGLLGHCIGEECKVPY	
370	タマピン K20I	AFCNLRRCELSRSLGLLGICIGEECKVPY	20
371	タマピン K20L	AFCNLRRCELSRSLGLLGLCIGEECKVPY	
372	タマピン K20M	AFCNLRRCELSRSLGLLGMCIGEECKVPY	
373	タマピン K20N	AFCNLRRCELSRSLGLLGNCIGEECKVPY	
374	タマピン K20P	AFCNLRRCELSRSLGLLGPCIGEECKVPY	
375	タマピン K20Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGQCIGEECKVPY	
376	タマピン K20R	AFCNLRRCELSRSLGLLGRCIGEECKVPY	
377	タマピン K20S	AFCNLRRCELSRSLGLLGSCIGEECKVPY	
378	タマピン K20T	AFCNLRRCELSRSLGLLGTCIGEECKVPY	
379	タマピン K20V	AFCNLRRCELSRSLGLLGVCIGEECKVPY	
380	タマピン K20W	AFCNLRRCELSRSLGLLGWCIGEECKVPY	30
381	タマピン K20Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGYCIGEECKVPY	
382	タマピン C21A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKAIGEECKVPY	
383	タマピン C21D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKDIGEECKVPY	
384	タマピン C21E	AFCNLRRCELSRSLGLLGKEIGEECKVPY	
385	タマピン C21F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKFIGEECKVPY	
386	タマピン C21G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKGIGEECKVPY	
387	タマピン C21H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKHIGEECKVPY	
388	タマピン C21I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKIIGEECKVPY	
389	タマピン C21K	AFCNLRRCELSRSLGLLGKKIGEECKVPY	
390	タマピン C21L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKLIIGEECKVPY	40
391	タマピン C21M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKMIIGEECKVPY	
392	タマピン C21N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKNIIGEECKVPY	
393	タマピン C21P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKPIIGEECKVPY	
394	タマピン C21Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKQIGEECKVPY	
395	タマピン C21R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKRIIGEECKVPY	
396	タマピン C21S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKSIIGEECKVPY	
397	タマピン C21T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKTIIGEECKVPY	
398	タマピン C21V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKVIIGEECKVPY	
399	タマピン C21W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKWIIGEECKVPY	
400	タマピン C21Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKYIGEECKVPY	50

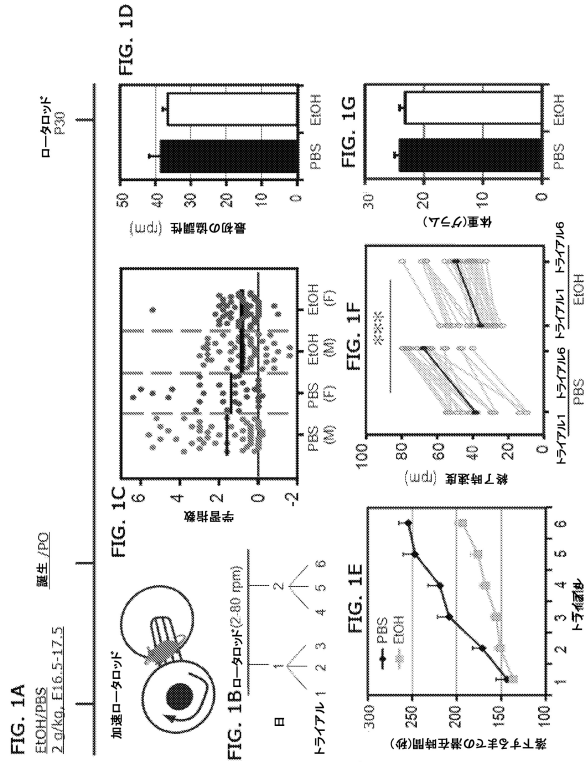
401	タマピン	I22A	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCCAGEECKVPY	
402	タマピン	I22C	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCCGEECKVPY	
403	タマピン	I22D	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCDGEECKVPY	
404	タマピン	I22E	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCEGEECKVPY	
405	タマピン	I22F	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCFGEECKVPY	
406	タマピン	I22G	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCGEECKVPY	
407	タマピン	I22H	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCHGEECKVPY	
408	タマピン	I22K	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCKGEECKVPY	
409	タマピン	I22L	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCLGEECKVPY	
410	タマピン	I22M	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCMGEECKVPY	10
411	タマピン	I22N	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCN GEECKVPY	
412	タマピン	I22P	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCPGEECKVPY	
413	タマピン	I22Q	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCQ GEECKVPY	
414	タマピン	I22R	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCRGEECKVPY	
415	タマピン	I22S	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCSGEECKVPY	
416	タマピン	I22T	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCTGEECKVPY	
417	タマピン	I22V	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCVGEECKVPY	
418	タマピン	I22W	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCWGEECKVPY	
419	タマピン	I22Y	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCYGEECKVPY	
420	タマピン	G23A	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIAEECKVPY	20
421	タマピン	G23C	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCICEECKVPY	
422	タマピン	G23D	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIDEECKVPY	
423	タマピン	G23E	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIIEECKVPY	
424	タマピン	G23F	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIFEECKVPY	
425	タマピン	G23H	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIHEECKVPY	
426	タマピン	G23I	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIIEECKVPY	
427	タマピン	G23K	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIKEECKVPY	
428	タマピン	G23L	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCILEECKVPY	
429	タマピン	G23M	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIMEECKVPY	
430	タマピン	G23N	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCINEECKVPY	30
431	タマピン	G23P	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIP EEECKVPY	
432	タマピン	G23Q	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIQEECKVPY	
433	タマピン	G23R	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIREECKVPY	
434	タマピン	G23S	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIS EEECKVPY	
435	タマピン	G23T	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCITEECKVPY	
436	タマピン	G23V	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIVEECKVPY	
437	タマピン	G23W	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIWEECKVPY	
438	タマピン	G23Y	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIYEECKVPY	
439	タマピン	E24A	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GAECKVPY	
440	タマピン	E24C	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GCECKVPY	40
441	タマピン	E24D	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GDECKVPY	
442	タマピン	E24F	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GFECKVPY	
443	タマピン	E24G	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GGECKVPY	
444	タマピン	E24H	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GHECKVPY	
445	タマピン	E24I	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GIECKVPY	
446	タマピン	E24K	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GKECKVPY	
447	タマピン	E24L	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GLECKVPY	
448	タマピン	E24M	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GMECKVPY	
449	タマピン	E24N	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GNECKVPY	
450	タマピン	E24P	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCI GPECKVPY	50

451	タマピン E24Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGQECKVPY	
452	タマピン E24R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGRECKVPY	
453	タマピン E24S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGSECKVPY	
454	タマピン E24T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGTECKVPY	
455	タマピン E24V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGVECKVPY	
456	タマピン E24W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGWECKVPY	
457	タマピン E24Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGYECKVPY	
458	タマピン E25A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEACKVPY	
459	タマピン E25C	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGECCKVPY	
460	タマピン E25D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEDCKVPY	10
461	タマピン E25F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEFCKVPY	
462	タマピン E25G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEGCKVPY	
463	タマピン E25H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEHCKVPY	
464	タマピン E25I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEICKVPY	
465	タマピン E25K	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEKCKVPY	
466	タマピン E25L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGELCKVPY	
467	タマピン E25M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEMCKVPY	
468	タマピン E25N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGENCKVPY	
469	タマピン E25P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEPCKVPY	
470	タマピン E25Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEQCKVPY	20
471	タマピン E25R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGERCKVPY	
472	タマピン E25S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGESCKVPY	
473	タマピン E25T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGETCKVPY	
474	タマピン E25V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEVCKVPY	
475	タマピン E25W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEWCKVPY	
476	タマピン E25Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEYCKVPY	
477	タマピン C26A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEACKVPY	
478	タマピン C26D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEDCKVPY	
479	タマピン C26E	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKVPY	
480	タマピン C26F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEFCKVPY	30
481	タマピン C26G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEGCKVPY	
482	タマピン C26H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEHCKVPY	
483	タマピン C26I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEICKVPY	
484	タマピン C26K	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEKCKVPY	
485	タマピン C26L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEELCKVPY	
486	タマピン C26M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEMCKVPY	
487	タマピン C26N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEENCKVPY	
488	タマピン C26P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEPCKVPY	
489	タマピン C26Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEQCKVPY	
490	タマピン C26R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEERCKVPY	40
491	タマピン C26S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEESCKVPY	
492	タマピン C26T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEETCKVPY	
493	タマピン C26V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEVCKVPY	
494	タマピン C26W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEWCKVPY	
495	タマピン C26Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEYCKVPY	
496	タマピン K27A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECAKVPY	
497	タマピン K27C	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECCKVPY	
498	タマピン K27D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECDKVPY	
499	タマピン K27E	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECEKVPY	
500	タマピン K27F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECFKVPY	50

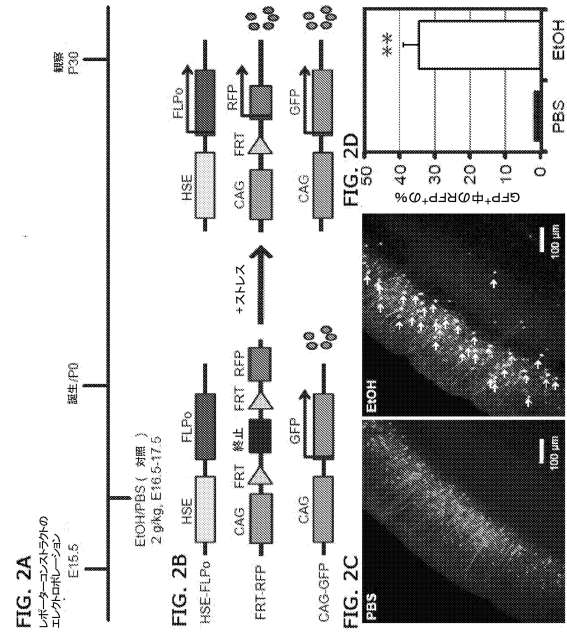
501	タマピン K27G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECGVPY	
502	タマピン K27H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECHVPY	
503	タマピン K27I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEICVPY	
504	タマピン K27L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECLVPY	
505	タマピン K27M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECMVPY	
506	タマピン K27N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECNVPY	
507	タマピン K27P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEEPCVPY	
508	タマピン K27Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECQVPY	
509	タマピン K27R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECRVPY	
510	タマピン K27S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECSVPY	10
511	タマピン K27T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECTVPY	
512	タマピン K27V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECVVPY	
513	タマピン K27W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECWVPY	
514	タマピン K27Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECYVPY	
515	タマピン C28A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKAVPY	
516	タマピン C28D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKDVPY	
517	タマピン C28E	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKEVPY	
518	タマピン C28F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKFVPY	
519	タマピン C28G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKGVPY	
520	タマピン C28H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKHVPY	20
521	タマピン C28I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKIVPY	
522	タマピン C28K	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKKVPY	
523	タマピン C28L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKLVPY	
524	タマピン C28M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKMVPY	
525	タマピン C28N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKNVPY	
526	タマピン C28P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKPVPY	
527	タマピン C28Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKQVPY	
528	タマピン C28R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKRVPY	
529	タマピン C28S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKSVPY	
530	タマピン C28T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKTVPY	30
531	タマピン C28V	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKVVPY	
532	タマピン C28W	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKWVPY	
533	タマピン C28Y	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKYVPY	
534	タマピン V29A	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCAPY	
535	タマピン V29C	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCCPY	
536	タマピン V29D	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCDPY	
537	タマピン V29E	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCEPY	
538	タマピン V29F	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCFPY	
539	タマピン V29G	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCGPY	
540	タマピン V29H	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCHPY	40
541	タマピン V29I	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCIPY	
542	タマピン V29K	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCKPY	
543	タマピン V29L	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCLPY	
544	タマピン V29M	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCMPY	
545	タマピン V29N	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCNPY	
546	タマピン V29P	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCPPY	
547	タマピン V29Q	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCQPY	
548	タマピン V29R	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCRPY	
549	タマピン V29S	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCSPY	
550	タマピン V29T	AFCNLRRCELSRSLGLLGKCIGEECKCTPY	50

551	タマピン	V29W	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKWPY	
552	タマピン	V29Y	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKCYPY	
553	タマピン	P30A	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKCVAY	
554	タマピン	P30C	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVCY	
555	タマピン	P30D	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVDY	
556	タマピン	P30E	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVEY	
557	タマピン	P30F	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVFY	
558	タマピン	P30G	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVGY	
559	タマピン	P30H	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVHY	
560	タマピン	P30I	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVIY	10
561	タマピン	P30K	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVKY	
562	タマピン	P30L	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVLY	
563	タマピン	P30M	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVMY	
564	タマピン	P30N	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVNY	
565	タマピン	P30Q	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVQY	
566	タマピン	P30R	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVRY	
567	タマピン	P30S	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVSY	
568	タマピン	P30T	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVTY	
569	タマピン	P30V	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVVY	
570	タマピン	P30W	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVWY	20
571	タマピン	P30Y	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVYY	
572	タマピン	Y31A	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPA	
573	タマピン	Y31C	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPC	
574	タマピン	Y31D	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPD	
575	タマピン	Y31E	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPE	
576	タマピン	Y31F	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPF	
577	タマピン	Y31G	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPG	
578	タマピン	Y31H	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPH	
579	タマピン	Y31I	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPI	
580	タマピン	Y31K	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPK	30
581	タマピン	Y31L	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPL	
582	タマピン	Y31M	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPM	
583	タマピン	Y31N	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPN	
584	タマピン	Y31P	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPP	
585	タマピン	Y31Q	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPQ	
586	タマピン	Y31R	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPR	
587	タマピン	Y31S	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPS	
588	タマピン	Y31T	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPT	
589	タマピン	Y31V	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPV	
590	タマピン	Y31W	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKVPW	40

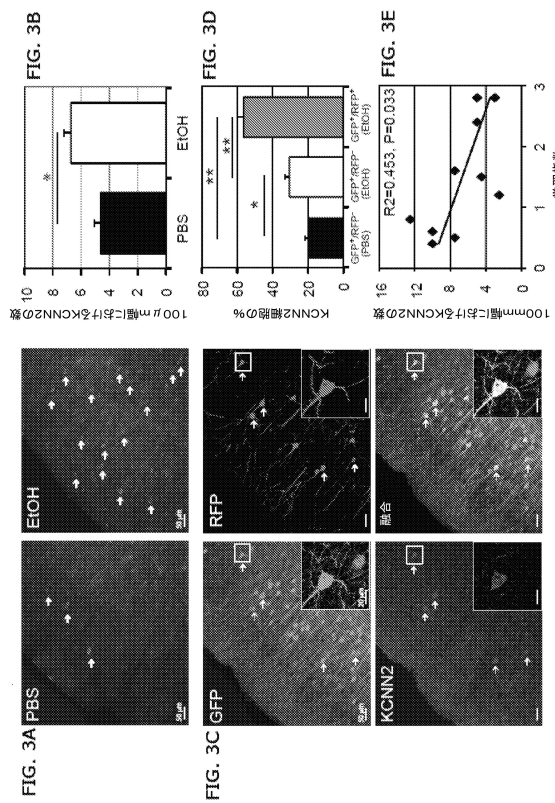
【図 1】



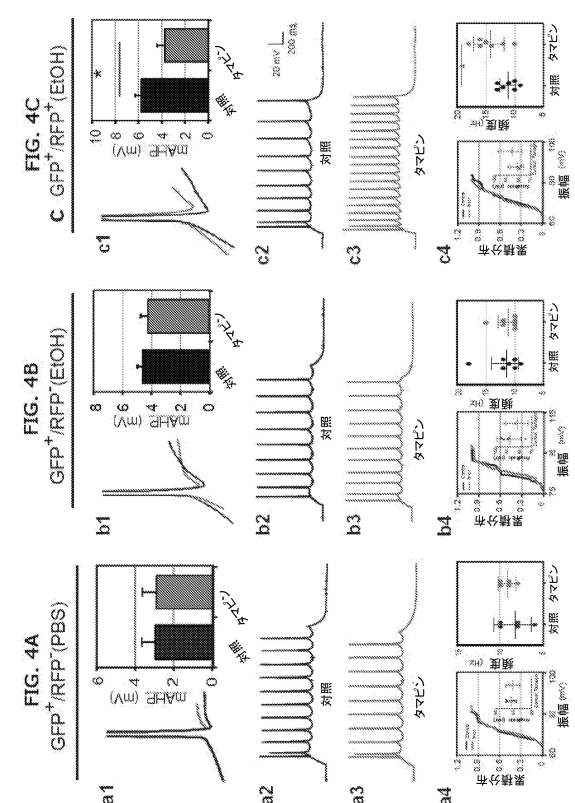
【図 2】



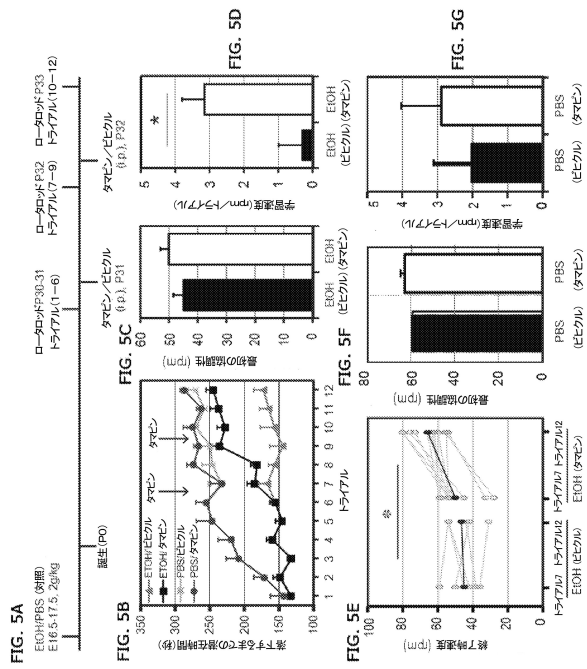
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【配列表】

0006987749000001.app

フロントページの続き

- (74)代理人 100199565
弁理士 飯野 茂
- (74)代理人 100153051
弁理士 河野 直樹
- (74)代理人 100162570
弁理士 金子 早苗
- (72)発明者 鳥居 和枝
アメリカ合衆国、メリーランド州 20814、ベセスダ、ローズデール・アベニュー 4621
- (72)発明者 鳥居 正昭
アメリカ合衆国、メリーランド州 20814、ベセスダ、ローズデール・アベニュー 4621
- (72)発明者 シャヒド、モハマド
アメリカ合衆国、ワシントン、ディーシー 20010、エヌ. ダブリュ. 、ミシガン・アベニュー 111、チルドレンズ・ナショナル・メディカル・センター気付
- (72)発明者 森園 宏樹
アメリカ合衆国、ワシントン、ディーシー 20010、エヌ. ダブリュ. 、ミシガン・アベニュー 111、チルドレンズ・ナショナル・メディカル・センター気付

審査官 佐々木 大輔

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0356343 (US, A1)
国際公開第2010/015037 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00-38/58
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)
UniProt/GeneSeq