

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4837823号

(P4837823)

(45) 発行日 平成23年12月14日(2011.12.14)

(24) 登録日 平成23年10月7日(2011.10.7)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 39/21 (2006.01)

A 6 1 K 39/21

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/00

G

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04

請求項の数 11 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-520810 (P2000-520810)
 (86) (22) 出願日 平成10年11月17日(1998.11.17)
 (65) 公表番号 特表2001-524456 (P2001-524456A)
 (43) 公表日 平成13年12月4日(2001.12.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1998/002447
 (87) 国際公開番号 W01999/025377
 (87) 国際公開日 平成11年5月27日(1999.5.27)
 審査請求日 平成17年11月17日(2005.11.17)
 (31) 優先権主張番号 97/14387
 (32) 優先日 平成9年11月17日(1997.11.17)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 511094288
 ロマスター テクノロジーズ エスアエー
 ルエル
 スイス 1260 ニヨン アベニュー
 ルヴェルディル 14
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治
 (74) 代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レトロウイルス感染に関連する病原性効果を防止するためのワクチンを得る方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物またはヒト宿主の標的細胞に侵入できるレトロウイルスHIVによる動物またはヒト宿主の感染と関連した病原性効果に対するワクチンを探索または得る方法であって、前記標的細胞は前記宿主のタンパク質インターロイキン-2 (IL-2) に対する膜レセプターを保持しており、

a) 前記レトロウイルスHIV1の病原性株のエンベロープタンパク質gp41の少なくとも一部分を含むポリペプチドに基づくワクチン剤が調製され、前記ワクチン剤中に存在する前記ポリペプチドは改変形態として存在し、

—エンベロープタンパク質gp41の前記一部分がHIV 1 のgp41の領域545-682の少なくとも一つの断片を含み、前記断片は前記領域の保存アミノ酸であって前記病原性株中に存在する少なくとも1個のアミノ酸を含み、

—前記ポリペプチドはその未改変状態においては前記領域と宿主タンパク質IL-2の双方に向かう免疫応答を誘導し、

b) 前記改変ポリペプチドが前記エンベロープタンパク質gp41の前記領域に向かうが宿主タンパク質IL-2には向かわない免疫応答を誘導するものからワクチンとして選ばれる、前記方法。

【請求項 2】

ワクチン剤がレトロウイルスHIV1の膜貫通糖タンパク質gp41の領域545-682の少なくとも一部のオリゴマーの改変形態である、請求項1記載の方法。

10

20

【請求項 3】

改変ポリペプチドがミモトープの作製によって得られる、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の方法によって得られるワクチン剤。

【請求項 5】

レトロウイルスHIVによる動物またはヒト宿主の感染と関連した病原性効果に対するワクチン剤であって、

前記レトロウイルスは前記宿主のタンパク質インターロイキン-2 (IL-2) に対する膜レセプターを保持する標的細胞に侵入できるウイルスであり、

前記レトロウイルスはHIV1のエンベロープタンパク質gp41を保持し、前記エンベロープタンパク質gp41の領域545-682および前記宿主のタンパク質IL-2の両方に対する免疫応答を誘導し、

前記ワクチン剤は、前記gp41の前記領域に対する免疫応答を誘導することができるが前記タンパク質IL-2に対しては誘導できない、前記ワクチン剤。

【請求項 6】

gp41の領域545-682の少なくとも一部のミモトープである、請求項 5 記載のワクチン剤。

【請求項 7】

請求項 4 ～ 6 のいずれか一項記載のワクチンによる免疫感作によって得られる、エンベロープタンパク質gp41を認識するが宿主インターロイキン-2 (IL-2) を認識しない抗体。

【請求項 8】

請求項 7 記載の抗体を含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 3 のいずれか1項記載の方法によって得られる改変ポリペプチドの、動物またはヒト宿主の標的細胞に侵入できるレトロウイルスHIVによる動物またはヒト宿主の感染と関連した病原性効果を阻止するためのワクチン組成物の製造における使用であって、前記標的細胞が前記宿主のタンパク質インターロイキン-2(IL-2) に対する膜レセプターを保持しており前記レトロウイルスがHIV1のエンベロープタンパク質gp41を保持し、前記gp41の領域545-682および前記宿主のタンパク質IL-2の両方に対する免疫応答を誘導する、前記使用。

【請求項 10】

請求項 4 ～ 6 のいずれか1項記載のワクチン剤の、レトロウイルスHIVに対するワクチン組成物の調製における使用。

【請求項 11】

レトロウイルスHIV1の病原性株のエンベロープタンパク質gp41の少なくとも一部分を含むポリペプチドの改変形態である改変ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドまたは前記ポリヌクレオチドを含む発現ベクターであって、前記エンベロープタンパク質gp41の前記少なくとも一部分は未改変の場合に前記エンベロープタンパク質gp41の領域545-682および宿主のタンパク質IL-2の両方に対する免疫応答を誘導するが、前記改変ポリペプチドは前記エンベロープタンパク質gp41の前記領域に向かうが前記宿主タンパク質IL-2には向かわない免疫応答を誘導する、前記ポリヌクレオチドまたは発現ベクター。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明はヒトおよび脊椎動物において、レトロウイルス感染に関連する病原性効果を防止するためのワクチンを得る方法に関する。

レトロウイルス感染に関連する病原性効果は潜在的発癌性または免疫抑制効果を含む有害な効果であり、宿主（哺乳動物、トリ、あるいは魚）の身体へのレトロウイルスの侵入、およびそれに続くレトロウイルスの標的細胞である宿主細胞、すなわち、ウイルスが侵入

10

20

30

40

50

することのできる細胞内へのレトロウイルスの侵入とその中での複製によって引き起こされる。

生物においては遺伝情報は通常染色体のDNAからメッセンジャーRNAによってタンパク質へ渡ることに対して、レトロウイルスは逆転写酵素と呼ばれる酵素によってRNAをDNAに転写することからそのように呼ばれている。

レトロウイルスファミリーにおいては3つのサブファミリーが区別できる：オンコウイルス、レンチウイルス、およびスプマウイルスである。

【0002】

オンコウイルスは癌および悪性感染と関連し得るためそのように命名されているレトロウイルスである。例えば、(ニワトリ白血病ウイルス(ALV)、マウス白血病ウイルス(MULV) (モロニーウイルスとも呼ばれる)、ネコ白血病ウイルス(FELV)、HTLV1およびHTLV2のようなヒト白血病ウイルス、サル白血病ウイルスすなわちSTLV、ウシ白血病ウイルスすなわちBLVのような) 白血病ウイルス、霊長類D型オンコウイルス、乳癌のインデューサーであるB型オンコウイルス、または(ラウス肉腫ウイルスすなわちRSV) のような急成長癌を引き起こすオンコウイルスを挙げることができる。例えば、STEHELINら、J. Mol. Biol. 101:349-365 (1976)を参照せよ。

レンチウイルスは、非常にしばしばAIDSを含む免疫抑制現象を含む緩慢に進行する疾病状態に関与しているためそのように呼ばれている。

表1は、説明の意味でいくつかのレンチウイルスおよびそれらのレンチウイルスの主要標的細胞を示している。

スプマウイルスは細胞の型あるいは種に対して明らかにかなり低い特異性を示し、時には免疫抑制現象と関連している。例えば、サルフォーミーウイルス(simian foamy virus)(SFV)の場合がそうである。

【0003】

本発明の一つの目的は、レトロウイルスによる宿主生物の感染に伴う発癌性または免疫抑制効果を含む病原性効果を効果的に防止することを意図した方法およびワクチン製品の開発である。

感染に関連する免疫抑制は多数のレトロウイルスに関して観察されており、レトロウイルス感染の普遍的な疾病と考えられるかもしれない；特に、BENDINELLIら、Advances in Cancer Research 45: 125-181 (1985)を参照せよ。特にレンチウイルス感染についてはそうである。かなりの数のオンコウイルス感染においてもそうである；例えば、書籍「SIDA et infection par VIH(AIDSおよびHIV感染)」、MONTAGNIERら、(Medecine Science Flammarion), p113-122(1989)のP. SONIGOを参照せよ。

多数の人および動物用ワクチンがレトロウイルス感染の病原性効果を防止するためにテストされてきたが、一般的には、これらのワクチンはあまり効果的でないか効果がなかった。特にヒトまたは動物のAIDSの領域においてはHIVウイルスの発見(BARRE-SINOUSIら、Science 220:868-871, 1983) から14年後においてもいまだワクチン接種後のHIVまたはSIV感染を効果的に止めることのできるワクチンを発見できていない。例えば、LINHARTら、AIDS Research and Human Retroviruses 13:595-599 (1997); VOGTら、Vaccine 13:202-208 (1995);および、LETVINら、J. Virol. 69:4569-4571 (1995)を参照せよ。

【0004】

使用されているワクチン調製物の大部分はレトロウイルスエンベロープタンパク質を種々の形態で、例えば、不活性ウイルス、HIVのgp120およびgp160タンパク質のようなエンベロープタンパク質(特にGORSE, G.J., Vaccine 10: 383-388, 1992を参照せよ)、エンヴェロープタンパク質を有するウイルスコア、あるいは種々のベクターと結合したエンベロープタンパク質(キメラウイルス、バクテリア)を含む：Levy J.A., Trans. Med. Rev. 2:265-271, 1988 およびMicrobial. Rev. 57: 183-289, 1993,特に247頁を参照せよ。

他の調製物はレトロウイルスエンベロープまたはエンベロープ糖タンパク質に由来する免疫支配的ペプチドを使用し、それらのペプチドはそれらを免疫原性とするために種々の形態(リポポリペプチド、支持タンパク質に結合したペプチド)で提示される；特にEriksson

10

20

30

40

50

nら、Vaccine, 11: 859-865 (1993)。

【0005】

例えば、ヒト、サルまたはネコAIDSの分野で従来記載されているワクチンストラテジーは、エンベロープタンパク質の保存された、および免疫支配的エピトープを改変しないことを推奨しており、そのことは完全に論理的であるように見えるかもしれない。たしかに、一方でこれらの保存エピトープは種々のウイルス株で共通であり、そのことは大多数の株に対して向けられる免疫応答を誘導すべきワクチンの産生には好ましい。他方では、ワクチンまたは感染過程においてこれらの免疫支配的エピトープは細胞性または液性免疫システムによってよく認識され、さらに、それらはしばしば中和部位を表している；例えば、HOら、J. Virol. 61:2024-2028 (1987); JOHNSONら、J. Exp. Med. 175:961-971 (1992); SHAFERMANら、P.N.A.S U.S.A.88:7126-7130(1991);およびHAMMONDら、J. Immunol. 146:1470-1477 (1991)を参照せよ。

10

【0006】

これと反対に、本発明の方法は効果的なワクチンを得るためにウイルスエンベロープのいくつかのタンパク質の保存された免疫支配的エピトープを改変することにある。実際、本発明の発明者らはレトロウイルスエンベロープの保存された、および、免疫支配的領域は有害な自己免疫現象に関与しているかもしれないことを発見した。例として挙げると、ヒトAIDSの場合には、発明者らはHIVエンベロープのいくつかの保存された免疫支配的領域はヒト免疫系の少なくとも1つのタンパク質のある領域と3次元構造類似性を示し、および／またはそれと交叉反応性を示しており、その結果、ワクチンとして前述のインタクトな領域を投与するとワクチン不成功につながる有害な自己免疫反応の原因となる免疫応答を引き起こすことを観察している。

20

【0007】

本発明の根底には、一つには、ある種のレトロウイルスの保存された、免疫支配的な領域は、ワクチン調製物中に通常存在しているものだが、それらがウイルスに対する宿主のある種のタンパク質と3次元構造類似性および／または交叉反応類似性を示すため、非常に多くの場合にまさしく有害な自己免疫反応を引き起こす領域であるという上述の観察がある。また、本発明の根底には、もう一つには、前述の宿主タンパク質は前述のレトロウイルスと同じ標的細胞を利用するという観察がある。本発明の発明者らによってなされたこれらの全ての観察によって、本発明者らは3次元構造類似性および／または交叉反応性を示すレトロウイルスエンベロープタンパク質および宿主タンパク質は多くの場合に同じ標的細胞に結合し、それらの標的細胞上に共通の膜レセプターを持つと考えるに至った。

30

【0008】

タンパク質が、前記タンパク質の1つの助けによってin vivoまたはin vitro免疫感作によってもう一方のタンパク質に対する免疫応答をも得ることができる場合に他のタンパク質と交叉反応性を示すと言われる。例えば、この免疫感作がいわゆるB型液性応答を誘導し、もう一方のタンパク質を認識することのできる少なくとも1つのモノクローナル抗体を得ることおよび選択することを可能とする場合、または、例えばin vitro細胞障害性に関するテストのような、T型免疫応答を検出するための既知のテストによれば、タンパク質の1つによりin vitroで誘導された同じ細胞性免疫応答（すなわちT型）が2つのタンパク質を認識する場合である。用語「免疫感作」は、宿主の免疫適格細胞をin vivoまたはin vitroで抗原と接触させることにより、刺激に続く免疫応答を誘導するプロセスを行うことが知られており、かつ、ワクチン剤の投与の目的の一つはまさしくそのような免疫感作を得ることであることが知られている。

40

【0009】

従って、本発明の主題は、動物またはヒト宿主標的細胞へ侵入できるレトロウイルスによる前記宿主の感染に伴う病原性効果に対するワクチンを得る方法であって、前記標的細胞は前記宿主のタンパク質に対する膜レセプターを有し、前記レトロウイルスの病原性株のエンベロープタンパク質の少なくとも一部分を含むポリペプチドに基づくワクチン剤が調製され、かつ前記ポリペプチドが改変された形態で調製される方法であり、

50

ー前記エンベロープタンパク質の一部分は、前記エンベロープタンパク質の免疫支配的領域の少なくとも1つの断片を含み、前記断片が前記免疫支配的領域の保存アミノ酸であってかつ前記病原性株中に存在する少なくとも1個のアミノ酸を含むものから選ばれ、
ー前記ポリペプチドは未改変状態において前記免疫支配的領域および宿主のタンパク質の双方に対する免疫応答を誘導し、
ーかつ、前記改変ポリペプチドは前記エンベロープタンパク質の前記免疫支配的領域に対して向けられているが宿主のタンパク質には向けられない免疫応答を誘導するものから選ばれる。

【0010】

上記で定義した本発明の方法において、ワクチン剤は改変ポリペプチドに「基づいている」と言われる。これはワクチン剤がそのような改変ポリペプチドを含むことを意味するが、必ずしもワクチン剤がポリペプチド性であることを排他的に意味するわけではない。実際、このワクチン剤においては前記ポリペプチドは、それ自体既知の様式で、例えばポリマー、脂質、ペプチド（リボペプチド、グリコペプチド、タンパク質を含む）、核酸、オリゴ糖その他から選ばれてもよいどんな生体共存性分子に結合（特に共有結合）または会合していてもよい。前記生体共存性分子は特にポリペプチド免疫原物質の支持体として働くことがある。それはまたポリペプチドのコンフォメーションを改変するために働くことができ、後者の場合には、前記分子はそれが結合しているアミノ酸残基を改変する置換基と考えるべきであり、前記置換基は最終解析においてそのアミノ酸残基が一部をなしているポリペプチドの抗原性を改変する。

【0011】

本発明の方法は、少なくとも初期の研究フェーズにおいては、上で定義したように、レトロウイルス病原性株のウイルスエンベロープタンパク質の少なくとも一部を含む（未改変）ポリペプチドを選択するステップを含んでいてよい。このタンパク質部分は、免疫支配的領域の少なくとも1つの免疫原性断片を含むため、（未改変）ポリペプチドはウイルスタンパク（より正確には、前記部分に含まれる免疫支配領域の断片）および宿主のタンパク質の双方に向けられた免疫応答を誘導することができ、ウイルスエンベロープタンパク質および宿主のタンパク質に向けられたそのような免疫応答の存在が本出願においてはウイルス株の病原性特性を規定する。このように、そのような断片を含む（未改変）ポリペプチドを選択することが可能である。

【0012】

適切な（タンパク質、脂質またはポリペプチドのような）支持体に結合していてもよいポリペプチド断片によるin vitroまたはin vivoの宿主の免疫感作が（そのポリペプチド断片に対するB型および／またはT型の）免疫応答を得ることを可能とする場合にそのポリペプチド断片は免疫原性であるという。

本出願において、免疫応答に言及する場合、特に他の特別な情報が無いときには、in vitroまたはin vivo免疫感作に伴う、脊椎動物の免疫応答である。

本発明の方法はまた、選択されたポリペプチドを以下に示すやり方で改変することを含む少なくとも1つのステップ、および、それらの改変ポリペプチドの中からウイルスエンベロープタンパク質に向かうが宿主のタンパク質には向かわない免疫応答を誘導する少なくとも1つの改変ポリペプチドを選抜することを含む少なくとも1つのステップを含んでいてよい。

従って、上述したように先行技術はレトロウイルスエンベロープタンパク質の保存され、かつ免疫支配的であるエピトープを修飾しないよう教示するが、本発明の方法の目的は、その反対に、ウイルスエンベロープタンパク質と宿主のタンパク質に対して異なって免疫応答を得るためにそのようなエピトープの抗原性を改変することである。

【0013】

ポリペプチドの免疫原性断片の抗原性を改変するために、少なくとも1個のアミノ酸に影響を与える変異によって前記ポリペプチドを改変することが可能であることが知られている。ここでいう「変異」が何を意味すると解すべきかの定義は後述する。変異アミノ酸は

免疫原性断片中に存在することもあり、あるいは、前記断片の外側のポリペプチドの領域に存在することさえある。ある断片の外側に位置するアミノ酸の改変がその断片の立体構造、従ってその抗原性に影響を与えることができることが知られている；特に、ペプチド中のアミノ酸残基のコンフォメーションがそのアミノ酸残基の+8から-8にわたる位置のアミノ酸残基の性質によって影響を受け得ることが示されている；例えば、GARNIERら、J. Mol. Biol. 120: 97-120 (1978)。これ以外にも、アミノ酸残基の性質はさらに影響を与えるが、その影響は対称的ではなく、かつ考慮しているペプチド配列の知識のみからは定量できるものでもない。

【0014】

従って、改変アミノ酸は改変されるポリペプチド中で免疫原性断片の内部または外側に有り得る。免疫原性断片の外側にある場合は、一般にはポリペプチド鎖中で前記免疫原性断片の最も近い末端から、8アミノ酸残基より多くは（特に7アミノ酸残基より多くは）隔てられていない。特に、本発明によって改変される、免疫原性断片の外側に位置するアミノ酸は、未改変ポリペプチド中の、少なくとも1個の断片を含む免疫支配的領域に属する最も近い保存アミノ酸から8アミノ酸残基、特に7アミノ酸残基よりも遠く離れていない。

本発明の改変ポリペプチドは、例えば、上記で示した変異の少なくとも1つによって改変された病原性ウイルス株のエンベロープタンパク質全体であってもよい。改変ポリペプチドは上記で示した変異の少なくとも1つによって改変された病原性ウイルス株のエンベロープタンパク質の一部分であっても、前記一部分が上で定義した少なくとも1個の免疫原性断片を含むものであってもよい。改変ポリペプチドはエンベロープタンパク質の少なくとも一部分を含み、前記エンベロープタンパク質の一部分が上で定義したものであって、少なくとも1個の変異を有するキメラタンパク質であってもよい。

【0015】

本発明によって使用される改変ポリペプチドは例えば、レトロウイルスの膜貫通糖タンパク質あるいは膜貫通糖タンパク質の断片であってよく、特に、前記膜貫通糖タンパク質（改変されたもの）の外部領域、すなわち、ウイルス膜の外表面上に存在する領域を含んでいることがある。勿論、そのようなタンパク質断片は上述した免疫支配的領域の少なくとも一部分を含んでいる。タンパク質の「外部」領域という場合は、より正確には、LeeとRichards, J. Mol. Biol. 55:379-400, 1971によって記載されたアルゴリズムを用い、Xplor（以下を参照）のようなソフトウェアの助けを借りて明らかにし得る、溶媒によりアクセス可能なタンパク質表面をいう。前記ポリペプチドは前記膜貫通糖タンパク質の少なくとも一部分であるオリゴマーの形態で改変された状態であってもよい。

本発明の方法について上記で与えた定義は、使用されるポリペプチドがウイルスエンベロープタンパク質の免疫支配的および保存領域の少なくとも一部分を含むことを意味する。本発明の説明中、「保存領域」とは、ウイルスタンパク質の領域、場合によっては単一のアミノ酸まで小さくなくてもよい領域であって、与えられたウイルスの多数の株（例えば、およそ10株のうち少なくとも6株）に関して、ウイルス株の前記タンパク質のペプチド配列アラインメントにおいて同じ位置に1以上の同一または機能的に類似のアミノ酸が存在する領域を表す。そのような同一または機能的に類似のアミノ酸は保存アミノ酸と呼ばれる。機能的に類似のアミノ酸が保存されるという考えは既知のものであり、この考えを評価することを可能にする無数の置換マトリックスがある（Dayhoff, M.O.ら、Atlas of Protein Sequence and Structure, 1978, 第5巻、補遺3、第22章および23章）。

【0016】

調べるウイルスの種々の株のタンパク質のシーケンシングの後、得られた配列のマルチプルアラインメントの方法によって保存領域は容易に決定することができる。このために、例えば、Clustal-wプログラム(Thompson J.D.ら、Nucleic Acids Research 22:4673-4680, 1994)を利用することが可能である。さらに、種々のウイルス株のタンパク質配列はしばしばデータバンク上で入手可能である。例えば、Los Alamos HIV データベースのWebサーバーはHIV1、HIV2、SIVおよびFIV配列を有し、定期的に更新されている。インターネッ

ト上のこのサーバーのアドレスは以下の通りである：
<http://hiv-web.lanl.gov/HTML/sequences.html>

【0017】

表2a、2b、2cおよび2dは、HIV膜貫通糖タンパク質（エントリーSWISSPROT ENV_HV1 BR）の545-682領域と相同であるエンベロープ糖タンパク質に属する領域の配列アラインメントであり、それぞれHIV、HIV2、FIVおよびSIVについてのものである。表の最終行は、相同性の程度、従って、観察される保存性の程度を記号によって表してある。記号「*」はアラインメント中で同じ残基が全ての配列中に存在している位置を表し、記号「:」は、アラインメント中で種々の配列中に存在しているアミノ酸が非常に類似している位置を表し、記号「.」はアラインメント中で種々の配列中に存在するアミノ酸が類似している位置を表し、記号がないところはアラインメント中で種々の配列中に存在するアミノ酸があまり類似していない位置を表す。この記号体系はClustal W アラインメントプログラム (Version1.7)によって使用されているものである。

10

【0018】

本発明の説明中で、タンパク質の免疫支配的領域とは、前記配列を含むタンパク質または実質的に前記配列からなるペプチドで免疫した後、多くの場合に（例えば、およそ10例のうち少なくとも7例において）その領域に対して液性および／または細胞性免疫応答を誘導するペプチド配列をいう。

本発明の方法の定義ではウイルスが侵入することのできる細胞である標的細胞に言及する。レトロウイルスの標的細胞は一般に既知である。ウイルスは自身が感染できる細胞に結合する特性を有している。従って、場合により *in vitro* の日常的な実験を利用して研究対象のウイルスの標的細胞に関してテストを行うことができる。

20

本発明の方法の定義では宿主タンパク質に対する膜レセプターを有する宿主細胞にも言及する。前記宿主タンパク質に対するレセプターを有する宿主細胞もよく知られており、その反対のケースで、慣習的な実験を用いて与えられたタンパク質がある種の細胞に結合するかどうかを決定することができる。例えば、放射ラベルしたタンパク質を使用し、それが前記細胞タイプに結合するかを決定することができる。また、タンパク質が与えられた膜レセプターに結合するかを前記膜レセプターを発現する遺伝子でトランスフェクションされた細胞株を用いてテストすることもできる。

30

【0019】

ある種の宿主細胞が膜レセプターを有する宿主タンパク質は主として可溶性タンパク質メディエーターの範疇に属するタンパク質である。この範疇には、それぞれの場合に応じて、ホルモン、成長因子あるいはサイトカインと呼ばれるタンパク質が含まれるが、これらの種々のメディエータカテゴリー間に明確な境界はない；例えば、CAVAILLON J.M., *Les Cytokines* (Masson, Paris, 1996) 第1章、1-3頁および序文を参照せよ）。

本出願において、本発明の方法によって調製される改変ポリペプチドの助けによる免疫感作によって得られる免疫応答、例えば抗体応答は、次のような場合にはウイルスタンパク質に向けられるが宿主タンパク質には向かわないと考えられる。その場合とは、得られた抗体が宿主タンパク質およびレトロウイルスのエンベロープタンパク質に対して親和性を有しその親和性が本質的に異なり、特に、ELISAテストにおいて極めて重要であると考えられる反応性の相違、例えば、光学密度の比が約4（またはそれ以上）、これは前記抗体のウイルスタンパク質への結合後に観察される光学密度が前記抗体の宿主タンパク質への結合について観察される光学密度よりも少なくとも4倍高いことを意味するが、そのようなきわめて重要な相違を生じさせる場合である。

40

【0020】

同様に、候補ワクチンによる宿主の免疫適格細胞の *in vitro* 免疫感作がレトロウイルスエンベロープタンパク質を発現している細胞（トランスフェクション細胞株を含む）に対して、宿主のタンパク質を発現している細胞に対するよりも反応性が非常に高い活性化細胞の形成を誘導し、その応答スケールが、最終的な光学測定、または、最終的な放射活性計

50

測（特に標的細胞による ^{51}Cr 放射活性放出）において、または、誘導された細胞障害性細胞による細胞溶解の何らかの既知の評価手段によれば、約4（またはそれ以上）の比率である場合には、細胞性免疫応答はエンベロープタンパク質に向かうが、宿主のタンパク質には向かわないと考えられる。ここに示した基準は解析対象の改変ペプチドの中から少なくとも最初の選択をすることを可能とするが、最終解析においては、満足の行くワクチン剤を構成することができる改変ペプチドを選択するための基準となるであろうことは、宿主のタンパク質に対する（いずれかの適切な方法で証明される）免疫応答の抑制または低下によって病原性効果が存在しないことまたは減少していることである。

【0021】

本発明によってその抗原性を改変しようとする免疫支配的かつ保存領域はin vitroで上で定義した宿主タンパク質とB型および／またはT型交叉反応を与えるものから選択してよい。

そのような免疫支配的かつ保存領域を、前記宿主タンパク質との3次元構造類似性が予め決定されており、その構造類似性がin vitroおよび／またはin vivo交叉反応性と関連し得るものから選択することも可能である。2つのタンパク質のある領域間の3次元構造類似性とは、アミノ酸残基、特にその側鎖および／またはその類似官能基のゆえに類似しているアミノ酸残基の等価な空間的配列をいう。タンパク質の3次元構造は核磁気共鳴(NMR)スペクトルおよび／またはX線回折スペクトルの助けにより得ることができる。例えば、SIV gp41タンパク質の構造はNMRスペクトルの助けにより得られた(Caffrey M.ら、J. Mol. Biol. 271, 819-826, 1997)。加えて、ある場合には、分子モデリング技術の助けにより、既知の構造のタンパク質の原子座標から良いモデルを得ることもできる。このために、特に分子モデリングソフトウェアX-plorを利用することができる（参考文献："A system for X-ray crystallography and NMR, Version3.1", Axel T. Brunger, Yale University Press, 1992）が存在している。

【0022】

3次元構造類似性を調べるために、例えば、グラフィックスクリーン上で生物学的分子の3次元構造を視覚化および重ね合わせる既知の方法を利用することができる。分子の3次元構造を種々の表示モードで視覚化できるソフトウェア、（距離、角度その他のような）幾何学的パラメータの計算およびいくつかの分子構造をオブジェクティブかつ定量的重ね合わせを可能とするソフトウェア（特に、RSMOLソフトウェア：Sayle, R.A.およびMiller-White E.J., J. Mol. Biol., 247, 536-540 1995、および、ANTHEPROTソフトウェア：Geourjon C.およびDeleage G., J. Mol. Graph. 13, 209-212, 1995）および溶媒に対するアクセス容易性の評価を可能とするソフトウェア(X-plorソフトウェア、既述、およびCP4ソフトウェア：Collaborative Computational Project Number 4, Acta Cryst., D50, 760-763, 1994)。

【0023】

しかしながら、これらの構造類似性の詳細な評価を得るためには、比較する双方のタンパク質において類似の様式で配向している官能基を各アミノ酸レベルで考慮することが有用である。このために、本発明の共同発明者らは、アミノ酸全体ではなく、より個別的に各アミノ酸の官能基（例えば、アミド、カルボキシル、ヒドロキシル、スルヒドリルおよびアミン基その他）を考慮に入れるために、2つの3次元構造間の機能特性を比較する目的をもって分子表面領域を計算することを可能とする方法を用いた。このように、比較する構造中で、同一のアミノ酸だけでなく機能的に類似のアミノ酸を考慮に入れることが可能である。

従って、直前に述べた技術によって比較する二つの領域においていくつかの同一または機能的に類似したアミノ酸の類似の空間的構成を明らかにすることができた場合は、構成レトロウイルスタンパク質は宿主のタンパク質の与えられた領域と3次元構造類似性を示すと考えられる。

【0024】

機能的に類似し、空間的に類似の様相で集まっているアミノ酸は同一のペプチド鎖中で互

10

20

30

40

50

いにかなり離れていることがあるのは注意すべきである。しかしながら、タンパク質の一つがオリゴマー化しており、関連するアミノ酸残基がそのオリゴマーの異なる鎖上に存在し、一方この類似性に関与する他のタンパク質のアミノ酸残基がそのタンパク質の同じペプチド鎖上に位置し得る場合には、比較される2つのタンパク質間の3次元構造類似性は、同一または機能的に類似のアミノ酸の空間配置にも同じように関連し得る。

レセプターへの結合に関与する宿主タンパク質の領域との3次元構造類似性および／または交叉反応性を調べるのは特に賢明である。

本発明の方法の定義において述べる宿主タンパク質の中で、特に、上で定義した可溶性メディエーターを挙げることができる。免疫抑制効果が一般にはレトロウイルス感染と関連しているという上記記載を考慮すると、レトロウイルスの外部タンパク質と免疫系の可溶性タンパク質メディエーター間の構造類似性および／または交叉反応性を調べることは特に重要である。これらの免疫系メディエーターの中で、サイトカイン、特にインターロイキン-2、インターロイキン-10、インターロイキン-15およびインターロイキン-8およびケモカインを挙げることができる。

【0025】

本発明によって得られるワクチン剤を構成する改変ポリペプチドを調製するために、ペプチド合成または遺伝子操作技術の既知の方法を利用することができる。ウイルスのエンベロープタンパク質の少なくとも一部分をコードするポリヌクレオチド配列を調製することができ、所望であれば、改変ポリペプチドを構成する変異転写産物を得ることができる変異をこの段階でそのヌクレオチド配列に導入することも可能である。1以上の変異を含み、改変ポリヌクレオチドをコードする改変ポリヌクレオチド配列を直接合成することも可能である。このようにして得られた変異ポリヌクレオチド配列はそのポリペプチドの発現、場合によっては改変形態ポリペプチドの発現を可能とする適切なベクターに既知の方法で導入される。そのようなベクターは、例えば、E.coli、バキュロウイルスまたは動物細胞である。前述の方法の一つによって得られる未改変ポリペプチド上に変異を導入することもできる。

【0026】

本出願において、「変異」とは、ポリペプチドの領域（場合によっては、単一のアミノ酸残基にまで狭められる）の、物理的手段、化学的手段（共有結合的改変または非共有結合的改変）、および／または生物学的手段（1以上のアミノ酸の置換、欠失、および／または挿入）による、その領域（「変異領域」）の構成アミノ酸の機能の改変につながるいかなる改変をもう。例として、ジスルフィド架橋、水素結合、静電的相互作用および／または疎水相互作用の破壊、生成および／または特性の調節、タンパク質がヘテロ複合体を形成する能力の改変、あるいは、オリゴマータンパク質の場合はそのオリゴマー状態の改変またはオリゴマーの安定性の改変につながる変異を行なうことができる。

ポリペプチド鎖のアミノ酸aの改変（考慮しているポリペプチドの末端アミノ酸の改変を含む）は鎖の中で隣接するアミノ酸のコンフォメーションに影響を与えることが可能であり、上述のように、いくつかのアミノ酸残基（7個または8個ほどであってもよい）によってaから隔てられているアミノ酸bに影響を与えることが可能であり、アミノ酸bがエピトープの一部である場合には、アミノ酸aの改変（特に、いかなる置換基の追加または置換基の如何なる改変）も考慮しているエピトープの抗原性を改変することができる。

【0027】

本発明により改変ポリペプチドを探す段階において、変異すべきアミノ酸の選択および／または変異方法の選択はランダムな方法であっても論理的な方法であってもよい。特に、以下の改変方法の一つを利用することができる。

1) 疎水性側鎖を有する1以上のアミノ酸（例えば、Ala、Leu、Val、Ile、Phe、Trp、Met、Tyr、Cys）の、親水性側鎖を有する1以上のアミノ酸（例えば、Arg、Asp、Asn、Glu、Gln、Ser、Thr、His、Lys）あるいは中性的な側鎖を有する1以上のアミノ酸（例えば、Gly、Pro）による置換、およびその逆；

2) 正に荷電した側鎖を有する1以上のアミノ酸（例えば、Arg、Lys、His）の負に荷電し

10

20

30

40

50

た側鎖を有する1以上のアミノ酸（例えばAsp、Glu）または中性側鎖を有する1以上のアミノ酸による置換、およびその逆；

3) 1以上のジスルフィド架橋の生成、欠失、および／または改変；

4) ミモトープ(mimotope)、とくにレトロインバージョンによってえられるものの生成；

5) 水素結合のドナーまたはアクセプターとなりうる少なくとも1個のアミノ酸の置換、欠失、付加および／他の改変；

【0028】

6) イオン結合のドナーまたはアクセプターとなりうる少なくとも1個のアミノ酸の置換、欠失、付加および／他の改変；

7) 1以上のアミノ酸の置換、欠失、付加および／または他の改変による立体障害の改変；

8) タンパク質に天然には存在しないアミノ酸の使用；

9) グリコシル化の改変（グリコシル化部位、または結合している糖の形成、欠失または改変）

【0029】

勿論、そのようにして得られた改変ペプチドは、エンベロープタンパク質に向かうが宿主のタンパク質には向かわない免疫応答を誘導する改変ポリペプチドを選択するため、上に示したようにテストされる。

本発明の方法はワクチン、とくに、以下のウイルスに対するワクチンを得るために適用してよい：HIV、FIV、SIV、白血病オンコウイルス（トリ、マウス、ネコ、ヒト、サルおよびウシ白血病ウイルス、即ち、それぞれ、ALV、MULV、FELV、STLV、BLV）、サルD型レトロウイルス、乳癌誘導B型レトロウイルス、ラウス肉腫ウイルス、マエディービスナウイルス（ヒツジに感染）、ネコ肉腫ウイルス、トリ骨髄細胞腫ウイルスおよびトリ骨髄性白血病ウイルス。

本発明の主題はまた上に定義した改変ポリペプチドを宿主のレトロウイルス感染に関連した病原性効果を防止するためのワクチン組成物の調製における使用である。

【0030】

本発明はまた本発明の方法によって得られる、活性成分として上記の改変ポリペプチドを含むワクチン組成物にも関する。そのような組成物はレトロウイルス感染の病原性効果を防止するためのワクチン接種方法に使用されてよく、その方法は、ヒトを含む脊椎動物に、上で定義した改変ポリペプチドをワクチン効果を得るために十分な量で投与することから本質的になる。ワクチン組成物の剤形、および投与方法はそれ自体既知であり本明細書ではこれ以上記載しない。

【0031】

本発明の主題はまた、上で定義した改変ポリペプチドをコードする改変レトロウイルスポリヌクレオチドでもある。改変ポリヌクレオチドは上に記載したように得ることができる。本発明は、前記改変ポリヌクレオチドが挿入された発現ベクターにまで及び、前記発現ベクターは改変ポリヌクレオチドを発現し得るものである。

本発明により得られる改変ポリペプチドはまた、免疫感作により、特にレトロウイルス感染の治療に使用し得る抗体の形成を誘導するための免疫原性物質として機能することができ、従って、本発明はまた、動物（ヒトを含む）の上述の改変ポリペプチドを含むワクチン剤の助けによるin vivoまたはin vitro免疫感作に応答して得られる抗体に関する。本発明の抗体は特に、宿主のタンパク質を認識せずにレトロウイルスエンベロープタンパク質を認識するという特性を示す精製ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体である。ポリクローナル抗体の精製、およびモノクローナル抗体の選択を、ウイルスタンパク質および宿主のタンパク質の助けにより、ウイルスタンパク質を認識し、かつ宿主タンパク質を認識しない抗体のみを選択するために行なうことができる。本発明の抗体は、その抗体が向かうレトロウイルスによる前記宿主に生じた感染の初期治療に使用することができる。用量は抗体についての通常の用量である。そのような抗体を含む医薬組成物も本発明の主題を構成する。

10

20

30

40

50

以下の実施例は本発明を説明するものである。

【0032】

実施例 1

本発明者らが、ウイルスのエンベロープタンパク質、すなわちHIV1のgp41とサイトカイン、すなわちインターロイキン-2（略号：IL-2）との間の構造的および抗原性類似性を調べた方法を以下に示す。gp41とヒトIL-2のペプチド配列は相同でないことは注目される。実際、2つのタンパク質はそれらの間に全体として僅かに16.5%の相同性しか示さず、この相同性の限界は重要でない。そのことは、同じ組成を有するがアミノ酸の順番がランダムに改変されている配列上で行なうin silicoシミュレーションの助けにより容易に示すことができる。

10

従前の研究(Bostら、Immunology 65:611-615、1988)ではgp41およびIL-2タンパク質間の配列相同性が報告されている(配列LERILL)。このgp41のLERILL配列はこのタンパク質の免疫支配的領域を構成していない;LEVY J.A., Microbiol. Rev. 57:183-289 (1993)、特に232頁を参照せよ。配列LERILLは実際ウイルス粒子の内部に位置している;それはgp41のC-末端部分に対応する。

【0033】

IL-2およびAIDS-関連レトロウイルスが同じ標的細胞を有しているようであるのをみて、本発明者らはヒトインターロイキン-2のレセプターはIL-2とHIVのgp41タンパク質と共通で有り得るという仮説を立て、従って、この2つの可能な3次元構造類似性について調べた。

20

本出願において、インターロイキン-2およびgp41のペプチド配列のアミノ酸残基の番号付けはSWISSPROTバンク (Version34) で使用されているものである。

IL-2およびgp41タンパク質のペプチド配列は既知である。本出願において、以下の公表されている配列を参照する：

- －IL-2に関して：SWISSPROTエントリー (Version34)、コードIL2_HUMAN；
- －gp41に関して：SWISSPROTエントリー (Version34)、コードENV_HV1BR。

使用されている公表された構造は以下の通り：

- －IL-2に関して：PDBエントリー (Brookhavenデータバンク) 1IRL；
- －gp41に関して：PDBエントリー (Brookhavenデータバンク)
- －1AIK；
- －1ENV。

30

【0034】

さらに、NMRによって決定されたIL-2の3次元構造 (Mott, P.C.ら、J. Mol. Biol., 248: 979, 1995)、および、gp41タンパク質のいくつかの領域の構造 (X線回折スペクトルの助けによって得られた) は既知である (Chan, D.C. ら、Cell, 89, 263-273. 1997; Weissenhorn, W.ら、Nature, 387, 426-430, 1997)。さらに、gp41タンパク質 (3量体) の外部領域の一部、545-671領域において3次元モデルが本発明の共同発明者らによって分子モデリングによって得られた。この分子モデルはX-plorソフトウェアを用いて、NMR制約下の分子モデリングに類似したストラテジーによって得られた。3量体の分子モデリングに必要な制約は、「高次コイル(coiled coil)」型の3量体の形で結晶化されたGCN4タンパク質 (PDBコード：1GCM) の「ロイシンジッパー」領域のpII変異の3次元構造から推論された。

40

得られた構造を調べることにより、gp41タンパク質のいくつかの領域とインターロイキン-2の、そのレセプターへの結合に関与する領域との間に3次元構造類似性が見つかった。IL-2のそのレセプターへの結合様式、および、その結合に関与するIL-2の領域は実際既知である;BAZAN J.F., P.N.A.S. USA 87:6934-6938(1990); Bamborough P.ら、Structure 2:839-851 (1994); Gnarr J., Rら、P.N.A.S. USA 87: 3440-3444 (1990); Takeshita T.ら、Science 257: 379-382 (1992); および、CAVAILLON J.M., Les Cytokines (Masson, Paris, 1996), 119-125頁を参照せよ。

【0035】

50

これらの結果はgp41およびIL-2の構造の全体比較研究によって確認され、また、上記において既に示したように、それぞれの構造の類似官能基に関してより個別的に焦点をあてた局所的比較によって確認された。

特に、IL-2の領域53-61および88-93は α -ヘリックスを構成しており、gp41の中心3量体(central trimer)の3つのヘリックスのうちの2つと満足の行く様相で重ね合わされることが観察された。このことは、この2つのタンパク質において、異なるヘリックスに存在する基が匹敵するアクセス容易性および関連構造を有していることが有り得ることを意味する。

また、HIVのgp41糖タンパク質の高度に保存された免疫支配的領域（より詳しくは領域545-682）とヒトインターロイキン-2の間に局所的3次元構造類似性が見つかった。

HIV1のgp41タンパク質(SWISSPROTコード：ENV_HV1BR)の領域545-682のペプチド配列は表3に再現した。

表3-2中に、gp41のこの領域の4つの領域（555-577、572-601、590-620および628-663）を示してあり、IL-2との構造類似性および／または交叉反応性が見られる領域である。

【0036】

直前に述べた構造的類似性に関するIL-2の領域は、IL-2の領域27-47、45-69、99-121および131-153である。これらの領域のペプチド配列は表4に示した。IL-2の領域27-47はIL-2のIL-2レセプターの β 鎖への結合に関与する領域であることに注意することが重要である。確かに、領域27-47中のアミノ酸はIL-2レセプター（RIL-2）、より正確には β RIL-2への結合に関与するAヘリックスに属する。

領域45-69のアミノ酸は α RIL-2への結合に関与するIL-2の領域である。

領域92-121はRIL-2への結合に関与するEヘリックスに属する。

IL-2の領域131-153に属するアミノ酸は γ RIL-2への結合に関与するFヘリックスに属する。

【0037】

例として、gp41の領域572-601とヒトIL-2の領域27-47間の構造的類似性を表4-2に記載した。3次元構造類似性に関与する外部アミノ酸は表4-2において下線を引いた。

しかしながら、gp41の同じ領域がIL-2のいくつかの別々の領域と3次元構造類似性を示し得ることは述べておく必要がある。

加えて、本発明の発明者らはgp41の領域600-612において、gp41三量体の3本の鎖上の位置606にある3つのリジン(K)はコンフォメーションエピトープを形成することができ、gp41のそれらのリジンが空間的にIL-2のリジン52、96および55に対応する可能性があることを見いだした。

【0038】

本発明者らはIL-2およびgp41タンパク質の間の免疫学的交叉反応性を見いだした。特に、固定化ヒトIL-2を含むカラムで免疫精製したHIV+血清から得た抗体を使用したELISAおよびPEPSCAN技術を用い、本発明者らはこれらの抗体のいくつかはIL-2のIL-2レセプター α 、 β 、 γ 鎖への結合に関与するIL-2の領域、特に、Aヘリックスに属する領域(KTQLQLEHLLLTLQ)、Eヘリックス(RPRDLISNINVIVLELK)、Fヘリックス(TIVEFLNRWITFCQSIISTLT)、ABループおよびBヘリックスの始まり(NNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK)に属する領域を認識することを見いだした。

また、フィルタードットプロット技術およびウエスタンブロットタイプの免疫転写技術を用い、HIV+患者の血清から得、およびヒトIL-2上で免疫精製したポリクローナル抗体はgp41タンパク質のオリゴマーを認識することが示された。

【0039】

また、行なった研究によりHIVのgp41の免疫支配的保存領域に対するマウスおよびヒト抗gp41モノクローナル抗体はIL-2レセプターの α 、 β および γ 鎖へのIL-2の結合に関与するIL-2の領域を認識することが示された。

従って、本発明によって、特に、表3-2に記載したgp41の領域の少なくとも1つを含むポリペプチドを調製することによって、HIVウイルスに対するワクチンを得ることが可能で

ある。前記ポリペプチドは改変された形態、すなわち、上述したような少なくとも1個の変異を含むものである。領域545-682を複数の領域に分割することはいくつかの恣意的な性質を有し得るものであることは言うまでもなく、それゆえ示されたいくつかの領域はオーバーラップしているのである。

【0040】

実施例2=HIV1のgp41上の変異

変異gp41エンベロープ糖タンパク質を既知の方法によって調製した。これらの変異は表5に記載した。表5はgp41の変異に関連する配列を表したものでその下に変異配列を記載した。変異のレベルは関連するアミノ酸に下線を引くことによって示した。

それぞれ滅菌され、かつ発熱物質フリーの生理食塩水中に上で得られた変異gp41タンパク質の一つを含むワクチン組成物を調製した。。

得られた変異タンパク質でウサギまたはマウスを免疫し、これらの動物によって産生された抗体がヒトインターロイキン-2を認識するか否かを、例えばELISAまたはEPSCAN技術によって決定した。IL-2を認識しないがgp41タンパク質を認識する抗体の形成を誘導する変異タンパク質を選択した。

EPSCAN技術はPEPTIDE ANTIGENS-A practical approach(G.B. WISDOW編集)、Oxford University Press (1994)中でJ.WORTHINGTONおよびK.MORGAN、「合成ペプチドを用いたエピトープマッピング」に記載されている。

【0041】

実施例3=FIVのgp36上の変異

FIVのgp36タンパク質の配列は既知である（参照ENV_FIVPE）。

このタンパク質配列のいくつかは表3-2に記載したgp41の保存領域と相同であり、それらを変異の例と共に表6に示した。

【0042】

【表1】

表1

レンチウイルス	宿主	主要標的細胞	
EIAV	ウマ	マクロファージ	溶血性貧血
ビスナウイルス	ヒツジ	マクロファージ	マエディービスナ：脳炎－ 間質性肺炎
CAEV	ヤギ	マクロファージ	免疫不全－エンセファロパ シー－関節炎
BIV	ウシ	Tリンパ細胞	免疫不全－ウシリンパ球増 多症
FIV	ネコ＋ネコ科	Tリンパ細胞	免疫不全(AIDS)
SIV	霊長類 (サル)	Tリンパ細胞	免疫不全(AIDS)
HIV	ヒト	Tリンパ細胞	免疫不全(AIDS)

10

20

30

40

50

FIHAVはウマ伝染性貧血ウイルス(equine infectious anemia virus)の略である。CAEVはヤギ脳炎ウイルス(caprine encephalitis virus)の略である。

FIVはネコ免疫不全ウイルス(feline immunodeficiency virus)を意味する。

SIVはサル免疫不全ウイルス(simian immunodeficiency virus)を意味する。

HIVはヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus)を意味する。

【 0 0 4 3 】

表 2 a

GP41_HV1Z2	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIWGCS
GP41_HV1Z6	QARQLMSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIWGCS
GP41_HV1EL	QARQLMSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIWGCS
GP41_HV1ND	QARQLMSGIVHQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1MA	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGMWGCS
GP41_HV1Z8	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHMLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1C4	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIWGCS
GP41_HV1S1	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1BN	QARLLLSGIVQQQNNLLMAIEAQQHMLELTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1JR	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHMLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLMGIWGCS
GP41_HV1J3	QARLLLSGIVQQQNNLLRAIEGQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1SC	QARLLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1KB	QARQLLPGIVQQQNNLLRAIDAQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLMGIWGCS
GP41_HV1Y2	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1MN	QARLLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHMLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1A2	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV10Y	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1RH	QARHLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1S3	QARKLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1H2	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1H3	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1B1	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1PV	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1B8	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEGQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1MF	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1BR	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARILAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1W1	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS
GP41_HV1W2	QARQLLSGIVQQQNNLLRAIDAQHLLQLTVWGIKQLQARVLAVERYLRDQQLLGIWGCS

10

20

30

GP41_HV1ZH QARRLLSGIVQQNNLLRAIEAQQHLLKLTWVGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIWGCS
 *** *:.***:***** *.***:*****:***** **:*:***:*****

GP41_HV1Z2 GKLICTTTVPWNSSWSNRSLNDIWQNMWMEWEREIDNYTGLIYRLIEESQTQQEKNEQE
 GP41_HV1Z6 GKLICTTTVPWNSSWSNRSLNDIWQNMWMEWEREIDNYTGLIYRLIEESQTQQEKNEQE
 GP41_HV1EL GKHICTTNVPWNSSWSNRSLNEIWQNMWMEWEREIDNYTGLIYSLIEESQTQQEKNEKE
 GP41_HV1ND GRHICTTNVPWNSSWSNRSLDEIWQNMWMEWEREIDNYTGLIYSLIEESQIQQEKNEKE
 GP41_HV1MA GKHICTTFVPWNSSWSNRSLDDIWNNMTWMQWEKEISNYTGIYNLIEESQIQQEKNEKE
 GP41_HV1Z8 GKHICTTTVPWNSSWSNKSLEEIWNNMTWIEWEREIDNYTGVYISLIEESQIQQEKNEQD
 GP41_HV1C4 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDQIWNNMTWMEWDREIDNYTHLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1S1 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDQIWNNMTWMEWEREIDNYTNLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1BN GKLICTTAVPWNASWSNKSLSDIWNNMTWMEWEREIDNYTNLIYSLIEDSQIQQEKNEKE
 GP41_HV1JR GKLICTTAVPWNASWSNKSLDSIWNNMTWMEWEKEIENYTNLIYTLIEESQIQQEKNEQE
 GP41_HV1J3 GKLICTTAVPWNASWSNKSLEEIWNNMTWMEWEREIDNYTSLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1SC GKLICTTTVPWNASWSNKSLDKIWGNMTWMEWEREIDNYTSLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1KB GKFICTTAVPWNASWSNKSLEFIWNNMTWMEWEREIDNYTNLIYNLIEESQNQQEKNEQD
 GP41_HV1Y2 GKLICTTTVPWNASWSNKSLEFIWNNMTWMEWEREIDNYTHLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1MN GKLICTTTVPWNASWSNKSLDDIWNNMTWMQWEKEIDNYTSLIYSLLEKSQTQQEKNEQE
 GP41_HV1A2 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMQWEKEIDNYTNLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV10Y GKLICTTTVPWNASWSNKSLEFIWNNMTWMQWEKEIDNYTHLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1RH GKLICTTTVPWNASWSNKSLNMIWNNMTWMQWEKEIDNYTGIYNLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1S3 GKLICTTTVPWNASWSNKSLDKIWNNMTWMEWEREIDNYTSLIYTLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1H2 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1H3 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1B1 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1PV GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1B8 GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1MF GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIFWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE
 GP41_HV1BR GKLICTTAVPWNASWSNKSLDEIWNNMTWMEWDREIDNYTSLIYSLIEESQNQQEKNEQE

10

20

GP41_HV1W1 GKLICTTTVPWNASWSNKSMDQIWNMTWMEWEREIDNYTSLIYNLIBESQNQQEKEQE
 GP41_HV1W2 GKLICTTTVPWNASWSNKSMDQIWDNLTWMEWEREIDNYTSIIYSLIBESQNQQGKNEQE
 GP41_HV1ZH GKIICTPNVPWNSSWSNKSQSDIWDKMTWLEWDKEVSNYTQVIYNLIBESQTQQEINERD
 : :. * ****:****: . :* : ****:****:*** *: *:..** ** *:::

GP41_HV1Z2 LLELDKWASLWNNFNITQ
 GP41_HV1Z6 LLELDKWASLWNNFNITQ
 GP41_HV1EL LLELDKWASLWNNFSITQ
 GP41_HV1ND LLELDKWASLWNNFSITK
 GP41_HV1MA LLELDKWASLWNNFSISK
 GP41_HV1Z8 LLQLDKWASLWNNFSITK
 GP41_HV1C4 LLQLDKWASLWNNFSITK
 GP41_HV1S1 LLELDKWASLWNNFDISK
 GP41_HV1BN LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1JR LLELDKWASLWNNFGITK
 GP41_HV1J3 LLGLDKWASLWNNFTITN
 GP41_HV1SC LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1KB LLALDKWASLWNNFSITK
 GP41_HV1Y2 LLALDKWASLWNNFDTK
 GP41_HV1MN LLELDKWASLWNNFDITN
 GP41_HV1A2 LLELDKWASLWNNFSITN
 GP41_HV10Y LLELDKWAGLWSWFSITN
 GP41_HV1RH LLELDKWANLWNNFDTQ
 GP41_HV1S3 LLELDKWASLWNNFSITN
 GP41_HV1H2 LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1H3 LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1B1 LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1PV LLELDKWANLWNNLITN
 GP41_HV1B8 LLELDKWASLWNNFNITN

10

20

GP41_HV1MF LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1BR LLELDKWASLWNNFNITN
 GP41_HV1W1 LLELDKWASLWNNFSITN
 GP41_HV1W2 LLELDKWASLWNNFDTN
 GP41_HV1ZH LLALDKWANLWNNFDISN
 ** **** .**.* *:::

30

【 0 0 4 4 】

表 2 b

GP41_HV2D QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2G1 QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2BE QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2NZ QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2CA QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKILQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2R0 QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2S2 QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2ST QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2SB QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_HV2D2 QSR TLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQEMLRLTVWGTEKLNQARVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 **** : ***** :*****:***** ***** .**:

10

GP41_HV2D1 FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKRVHYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2G1 FRQVCHTTPVWVNDLSPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2BE FRQVCHTTPVWVNDLSPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2NZ FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2CA FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2R0 FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2S2 FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2ST FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2SB FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 GP41_HV2D2 FRQVCHTTPVWVNDLTPDWNMTWQEWKQVRYLEANI SQSLEQAQIQQEKMYELQKL
 *****:*** *:.*:.*.*:***:***::: *:***: **:*:*****:

20

GP41_HV2D1 NSWDVFGNWF DLTS
 GP41_HV2G1 NSWDVFGNWF DLTS
 GP41_HV2BE NSWDILGNWF DLTS
 GP41_HV2NZ NSWDVFTNWF DLTS

GP41_HV2CA NNWDVFTNWF DLTS
 GP41_HV2R0 NSWDIFGNWF DLTS
 GP41_HV2S2 NSWDVFSNWF DLTS
 GP41_HV2ST NSWDVFGNWF DLTS
 GP41_HV2SB NSWDVFGNWF DLTS
 GP41_HV2D2 NSWDVFGNWF DLTS
 *.**.: **:*:**

30

【 0 0 4 5 】

```

GP36_FIVPE  QYHQVLATHQEAIEKVTGALKINNRLVTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVU1  QYHQVLATQQEAIEKVTALKITNRLVTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVW0  QYQQVLATHQEAIEKVTALKINNRLVTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVU2  QYHQVLATHQETIEKITALKVNNRLVTLEHQVLVIGLKVEAIEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVU8  QYHQVLATHQETIEKVTALKINNRLVTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVSD  QYQQVLATHQEALDKITEALKINNRLVTLEHQMLVIGLKVEAIEKFLYTAFAHQELGCN
GP36_FIVT2  QYHQVLATHQQALEKITEALKINNRLITLEHQVLVIGLRVEAIEKFLYTAFAHQELGCN
**::***::*::*:***.***:*****:*****:***:*****

```

```

GP36_FIVPE  QNQQFFCKIPLLEWTRYNMTINQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQKKFYIEIMDIEQNNVQG
GP36_FIVU1  QNQQFFCKVPPELWRRYNMTINQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQKKFYIGIMDIEQNNVQG
GP36_FIVW0  QNQQFFCKVPSALWERYNMTINQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQQRFYIEIMDIEQNNVQG
GP36_FIVU2  QNQQFFCKVPPELWQRYNMTINQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQKKFYIEIMDMEQNNVQG
GP36_FIVU8  QNQQFFCKVPPELWKRYNMTINQTIWNHGNITLGEWYNQTKDLQKKFYIEMNIEQNNVQV
GP36_FIVSD  QNQQFFCEIPKELWLRYNMTLNQTIWNHGNITLGEWYNQTKYLQKKFYIEIMDIEQNNVQG
GP36_FIVT2  QNQQFFCKIPPSLWSMYNMTLNQTIWNHGNISLGNWYNQTRDLQNKFYIEIMDIEQNNVQG

*****:*  **  *****:*****:*****: *****:*****

```

GP36_FIVPE KTGIIQLQKQEDWVRWIGNIPQ
GP36_FIVU1 KKGLQQLQKQEDWVGWIGNIPQ
GP36_FIVW0 KKGLQQLQEWEDWVGWIGNIPQ
GP36_FIVU2 RKGLQQLQEWEDWVGWLGNIPIR
GP36_FIVU8 KKGLQQLQEWEDWVGWIGNIPQ
GP36_FIVSD KQGLQLKLQNWQDWMGWIGIKIPQ
GP36_FIVT2 KTGIIQLQKQENWVGWIGIKIPQ
: *:*:*:*:*: *:*:*:*:

【 0 0 4 6 】

表 2 d

GP41_SIVMK QSRLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTEKLTQTRVTAIEKYLEDQAQLNAWGCA
 GP41_SIVML QSRLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTEKLTQKVTAIEKYLEDQAQLNAWGCA
 GP41_SIVM1 QSRLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTEKLTQTRVSAIEKYLEDQAQLNAWGCA
 GP41_SIVS4 QSRLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGTEKLTQTRVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_SIVSP QSRLLAGIVQQQQQLLDVVKRQQELLRLTVWGAENLTQTRVTAIEKYLEDQAQLNSWGCA
 GP41_SIVAG QSQHLLAGILQQQKNLLAAVEAQQQMLKLTIWGVKNLNARVTAIEKYLEDQARLNAWGCA
 GP41_SIVAT QSRHLLAGILQQQKNLLAAVEAQQQMLKLTIWGVKNLNARVTAIEKYLEDQARLNSWGCA
 GP41_SIVA1 QSQHLLAGILQQQKNLLAAVGAQQQMLKLTIWGVKNLNARVTAIEKYLEDQARLNAWGCA
 GP41_SIVAI QSRHLLAGILQQQKNLLAAVEAQQQMLKLTIWGVKNLNARVTAIEKYLEDQARLNSWGCA
 GP41_SIVGB QSQSLVTGIVEQQQKLLKIEQQSELLKLTIWGVKNLQTRLTSLNENIKDQALLSQWGCS
 GP41_SIVCZ QARQLLSGIVQQQNNLLKATIEAQQHLLQLSIWGVKQLQARLLAVERYLQDQQILGLWGCS
 : :*::**:** : *. :*:**:**:**:: :*:*: ** *. ***:

10

GP41_SIVMK FRQVCHTTVPWPNASL-----TPDWNNDTWQEWKQVDFLEENITALLEEAQIQQEKMY
 GP41_SIVML FRQVCHITVPWPNASL-----TPDWNNDTWQEWKQVDFLEENITALLEEAQIQQEKMY
 GP41_SIVM1 FRQVCHTTVPWPNASL-----TPDWNNETWQEWKQVDFLEANITALLEEAQIQQEKMY
 GP41_SIVS4 FRQVCHTTVPWPNETL-----VPNWNMTWQEWKQVDFLEANITQLLEEAQIQQEKMY
 GP41_SIVSP FRQVCHTTVPRNDTL-----TPNWNMTWQEWKQVDFLEANITQSLEEAQIQQEKNTY
 GP41_SIVAG WKQVCHTTVPWQWNNR-----TPDWNMTWLEWERQISYLEGNITTQLEEARAQEENKLD
 GP41_SIVAT WKQVCHTTVEVPWTNR-----TPDWQNMWLEWERQIADLESNITGQLVKAREQEENKLD
 GP41_SIVA1 WKQVCHTTVPWTWNN-----TPEWNNMTWLEWERQIEGLEGNITKQLEQAREQEENKLD
 GP41_SIVAI WKQVCHTTVPWKYNN-----TPKWDNMWLEWERQINALEGNITQLLEEAQNQESKND
 GP41_SIVGB WAQVCHTSVEWTNTSI-----TPNWTSETWKEWETRTDYLQQNITEMLKQAYDREQNTY
 GP41_SIVCZ GKAVCYTTVPWNNSWPGSNSTDDIWGNLTWQQWDLKVSNTYTGKIFGLLEEAQSQQEKNER
 **: :* * . ** **: :* * :* :*:*

20

GP41_SIVMK ELQKLSWDVFGNWFDLAS
 GP41_SIVML KLQKLSWDVFGNWFDLAS

GP41_SIVM1 ELQKLSWDVFGNWFDLTS
 GP41_SIVS4 ELQKLSWDIFGNWFDLTS
 GP41_SIVSP ELQKLSWDIFGNWFDLTS
 GP41_SIVAG AYQKLSWSDFWFWDFSK
 GP41_SIVAT AYQKLSWSDFWFWDFSK
 GP41_SIVA1 AYQKLSWSSFWFWDFSK
 GP41_SIVAI LYQKLDWSGFWFWFSLST
 GP41_SIVGB ELQKLDLTSWASWFDFTW
 GP41_SIVCZ DLLELDQWASLWNWFDITK

30

*: * . **::

【 0 0 4 7 】

40

表 3

gp41 (領域 545-682)

545- QARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIK
 QLQARILAVERYLKDQQLGIWGCSEKLICTTAVP
 WNASWSNKSLEQIWNNMTWMEWDREINNYTSLIHS
 LIBESQNNQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITN - 682

【 0 0 4 8 】

表3-2

gp41の領域

領域555-577 QQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWG
 領域572-601 QLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIW
 領域590-620 RYLEDQQLLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 領域628-663 WNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIBESQNOQEKNEQ

【 0 0 4 9 】

表 4

IL-2

領域27-47 TKKTQLQLEHLLDLQMILNG
 領域45-69 LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKK
 領域99-121 HLRPRDLISNINVIVLELKGSET
 領域131-153 TATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

【 0 0 5 0 】

10

表4-2

gp41

IL-2

領域572-601

領域27-47

QLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIW

TKKTQLQLEHLLDLQMILNG

【 0 0 5 1 】

20

表 5

領域 555-577レベルの変異

領域555-577 QQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWG
 変異1: QQQNNLLAAIEAQQHLLQLTVWG
 変異2: QQQNNLLRAIERQQHLLQLTVWG
 変異3: QQQNNLLAAIERQQHLLQLTVWG
 変異4: QQQNNLLRAIEAQQELLQLTVWG
 変異5: QQQNNLLRAIEAQQQLLQLTVWG
 変異6: QQQNNLLRAIEAQQHLLRLTVWG
 変異7: QQQNNLLRAIEAQQHLLKLTWVG
 変異8: QQQNNLLRAIEAQQQLLKLTVWG

30

領域572-601レベルの変異

領域572-601 QLTVWGIKQLQARILAVERYLEDQQLLGIW
 変異1: QLTVWGIKQLQARILAVERYLEAQQQLLGIW
 変異2: QLTVWGIKQLQARILAVEAYLEDQQLLGIW
 変異3: QLTVWGIKQLQARILAVEAYLEAQQQLLGIW
 変異4: QLTVWGIKQLQARILAVEDYLKRQQLLGIW
 変異5: QLTVWGIKQLQARITAVERYLEDQQLLGIW

領域590-620レベルの変異

領域590-620 RYLEDQQLLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異1: KYLEDQQLLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異2: RYLEDQALLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異3: RYLEDQQQLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異4: RYLEDQAQLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異5: RYLEDQARLGIWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異6: RYLEDQQLLNSWGC SGKLICTTAVPWNASWS
 変異7: RYLEDQQLLGIWGC SQKLICTTAVPWNASWS

40

変異8: RYLDQQLLGIWGCSFKLICTTAVPWNASWS
 変異9: RYLDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNASS
 変異10: RYLDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNADTL
 変異11: RYLDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNATNR
 変異12: RYLDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNANTR
 変異13: RYLDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNANTS

領域628-663レベルの変異

領域628-663 WNNMTWMEWDREINNYTSLIHSLIBESQNNQKEKNEQ
 変異1: WNNMTWMEWDREINNYESLIHSLIBESQNNQKEKNEQ
 変異2: WNNMTWMEWDREINNYTSNIHSLIBESQNNQKEKNEQ

10

【 0 0 5 2 】

表 6

領域651-673 EAIEKVTGALKINNRLVTLHQ
 変異1 EAIEKVTRALKINNRLVTLHQ
 変異2 EAIEKVDALKINNRLVTLHQ
 変異3 EAIEKVTAAALKINNRLVTLHQ
 変異4 EAIEKVTQALKINNRLVTLHQ

領域668-697 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFAMQEL
 変異1 VTLEHQVLVIGLKVEAMEAFLYAFAMQEL
 変異2 VTLEHQVLVIGLKVEAMENFLYAFAMQEL
 変異3 VTLEHQVLVIGLKVEAMEYFLYAFAMQEL
 変異4 VTLEHQVLVIGLKVEAMERFLYAFAMQEL
 変異5 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLKTAFAAMQEL
 変異6 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLETAFAAMQEL
 変異7 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLQTAFAAMQEL
 変異8 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLRTAFAAMQEL
 変異9 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLATAFAAMQEL
 変異10 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFQMDEL
 変異11 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFKMQEL
 変異12 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFRMDEL
 変異13 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFAMQIL
 変異14 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFAMQAL
 変異15 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFAMQSL
 変異16 VTLEHQVLVIGLKVEAMEKFLYAFAMQFL

20

30

領域686-718 KFLYAFAMQELGCNQNGFFCKIPELWTRYNM
 変異1 KFLYAFAMQELGCNQNKFFCKIPELWTRYNM
 変異2 KFLYAFAMQELGCNQNRFFCKIPELWTRYNM
 変異3 KFLYAFAMQELGCNQNGFFCKIPELWTRYNM

40

変異4 KFLYTAFAMQELGCNQNAFFCKIPLELWTRYNM
 変異5 KFLYTAFAMQELGCNQQLFCKIPLELWTRYNM
 変異6 KFLYTAFAMQELGCNQNHFFCKIPLELWTRYNM
 変異7 KFLYTAFAMQELGCNQNIFFCKIPLELWTRYNM
 変異8 KFLYTAFAMQELGCNQNAFFCKIPLELWTRYNM
 変異9 KFLYTAFAMQELGCNQNFCKIPLELWTRYNM
 変異10 KFLYTAFAMQELGCNQRFCKIPLELWTRYNM

領域727-762 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異1 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQNKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異2 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQHKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異3 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQSKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異4 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQAKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異5 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQGKFFYE IIMDIEQNNVQGKT
 変異6 WNHGNI TLGEWYNQTKDLQEKFFYE IIMDIEQNNVQGKT

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 K 16/10	(2006.01)	C 0 7 K 16/10	
C 1 2 N 15/09	(2006.01)	C 1 2 N 15/00	Z N A A
C 0 7 K 16/22	(2006.01)	C 0 7 K 16/22	
C 0 7 K 16/24	(2006.01)	C 0 7 K 16/24	
C 0 7 K 16/26	(2006.01)	C 0 7 K 16/26	

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111501
弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 セルレ ピエール フランソワ
フランス エフー 6 9 2 3 0 サン ジェニ ラヴァル アンパッス ピエール モーロン 1

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 Bost,K.L. et al., Antibodies against a peptide sequence within the HIV envelope protein crossreacts with human interleukin-2, Immunol. Invest., 1988年, Vol.17, No.6-7, P.577-586
Reiher III,W.E. et al., Sequence homology between acquired immunodeficiency syndrome virus envelope protein and interleukin 2, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986年12月1日, Vol.83, No.23, P.9188-9192

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 39/21
A61K 39/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)