

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年4月13日 (2017.4.13)

【公表番号】特表2016-510763(P2016-510763A)

【公表日】平成28年4月11日 (2016.4.11)

【年通号数】公開・登録公報2016-022

【出願番号】特願2015-561740(P2015-561740)

【国際特許分類】

C 0 7 K 14/515 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/23 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/728 (2006.01)

A 6 1 K 31/593 (2006.01)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 36/54 (2006.01)

A 6 1 K 36/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/45 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/515 Z N A

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 19/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/30

A 6 1 K 37/12

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 31/728

A 6 1 K 31/593

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 36/54  
A 6 1 K 36/48  
A 6 1 K 37/18  
A 6 1 K 37/52  
A 6 1 K 39/395 Y

【手続補正書】

【提出日】平成29年3月3日(2017.3.3)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表 1 の配列の群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離ポリペプチドであって、前記ポリペプチドは、配列番号 1 を参照して決定される 423 位が K または R 以外の極性アミノ酸であるアミノ酸を含み、前記ポリペプチドは、軟骨形成活性がある、ポリペプチド。

【請求項 2】

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 3】

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 4】

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 5】

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが、表 1 の配列の群から選択されるアミノ酸配列からなる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配

列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列からなる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 8】

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つから選択されるアミノ酸配列からなる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 9】

前記 423 位のアミノ酸は Q もしくは S であるか、または前記 423 位のアミノ酸は欠失している、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 10】

前記 423 位のアミノ酸は Q である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 11】

前記 423 位のアミノ酸は S である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 12】

前記ポリペプチドが、配列番号 28 を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 13】

前記ポリペプチドが、配列番号 28 からなる、請求項 1 に記載のポリペプチド。

【請求項 14】

前記ポリペプチドがペグ化されている、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 15】

前記ポリペプチドが、ヒト血清アルブミン (HSA)、免疫グロブリン重鎖定常領域 (Fc)、ポリヒスチジン、グルタチオン S トランスフェラーゼ (GST)、チオレドキシン、プロテイン A、プロテイン G もしくはマルトース結合タンパク質 (MBP) またはそのフラグメントのいずれかから選択される異種ペプチドと融合している、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

【請求項 16】

前記異種ペプチドは、前記ポリペプチドのアミノ末端において融合している、請求項 15 に記載のポリペプチド。

【請求項 17】

前記異種ペプチドは、前記ポリペプチドのカルボキシ末端において融合している、請求項 15 に記載のポリペプチド。

【請求項 18】

請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む医薬組成物。

【請求項 19】

ヒアルロン酸またはその誘導体をさらに含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

経口用サケカルシトニン、SD-6010 (iNOS 阻害剤)、ビタミン D3 (コレカルシフェロール)、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、酢酸ルサラチド、アポカドダイズ不けん化物 (ASU)、カルトゲニン、ステロイドおよび非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) からなる群から選択される薬剤をさらに含む、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を誘導する方法であって、前記方法は、間葉系幹細胞

を有効量の請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載のポリペプチドと接触させて前記間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を誘導するステップを含む、方法。

【請求項 22】

前記組成物は、患者において関節炎または関節損傷を治療、改善または予防するためのものである、請求項 18 から 20 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記関節炎は、変形性関節症、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0134

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0134】

【表 7】

## 配 列

配列 番号	構築物	配列
1	<u>ヒト</u> <u>ANGPTL3</u>	MFTIKLLLFIVPLVISSRIDQDNSSFDLSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLOTSEIKEEEKELRRTTYKLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLLEEKILLQQKVYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLK TFVEKQDNSIKDLLQTVEDQYKQLNQHSQIKEIENQLRRTSIQEPTEISLSSKP RAPRTTFFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCD VISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLLEKIYSIVKQSNYV LRIELEDWKDNKHIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVNPNAIPENKDLVFSTWD HKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGR LYSIKSTKMLIHPTDSESE
2	<u>ヒト</u> <u>ANGPTL3</u> <u>参照配列</u> <u>(REFSEQ)</u>	ttccagaagaaaacagttccacgttgcttgaaattgaaaatcaagataaaaaatgt tcacaattaagctccttctttttattgttccctctagttatttccctccagaattga tcaagacaattcatcatttgattctctatctccagagccaaaatcaagatttgct atgttagacgatgtaaaaaatttagccaatggcctccttcagttgggacatggc ttaaagactttgtccataagacgaaggccaaattaatgacataatttcaaaaact caacataattgatcagtcctttttatgatctatcgctgcaaaccagtgaaatcaaa gaagaagaaaaggaactgagaagaactacataaaactacaagtcaaaaatgaag aggtaagaatatgtcacttgaactcaactcaaaacttgaaagcctcctagaga aaaaattctacttcaacaaaaagtgaatatatttagaagagcaactaactaactta attcaaaatcaacctgaaaactccagaacaccagaagtaacttcaacttaaaactt ttgtagaaaaacaagataatagcatcaaagaccttctccagaccgtggaagacca atataaacaattaaaccaacagcatagtc aaataaaaagaaatagaaaatcagctc agaaggactagttattcaagaaccacagaaaatttctctatcttccaagccaagag caccaagaactactccctttcttcagttgaatgaaataagaaatgtaaaacatga tggtattcctgctgaatgtaccaccattttataacagaggtgaacatacaagtggc atgtatgccatcagaccagcaactctcaagtttttcatgtctactgtgatgtta tatcaggtagtccatggacattaattcaacatcgaatagatggatcacaaaactt caatgaaacgtgggagaactacaaatatggttttgggaggcttgatggagaattt tggttgggcctagagaagataactccatagtgaaagcaatctaattatgttttac gaattgagttggaagactggaagacaacaaacattatattgaatattcttttta cttgggaaatcacgaaaccaactatacgctacatctagttgcgattactggcaat gtccccaatgcaatcccggaacaaaagatttggtgttttctacttgggatcaca aagcaaaaggacacttcaactgtccagaggggttattcaggaggctgggtgggca tgatgagtgaggagaaaacaacctaaatggtaaatataacaaaccaagagcaaaa tctaagccagagaggagaagaggattatcttgggaagtctcaaaatggaagggtat actctataaaatcaacaaaatgttgatccatccaacagattcagaaagctttga atgaactgaggcaaatttaaaaggcaataattttaaacattaacctcattccaagt taatgtggtctaataatctggtattaaatccttaagagaaagcttgagaaataga ttttttttatcttaaagtcactgtctatttaagattaaacatacaatcacataac cttaagaataaccgtttacatttctcaatcaaaattcttataataactatttgttt taaattttgtgatgtgggaatcaatttttagatggtcacaatctagattataatca ataggtgaacttattaaataacttttctaaataaaaaatttagagacttttattt taaaaggcatcatatgagctaatatcacaaactttcccagtttaaaaaactagtac tcttgttaaaactctaaacttgactaaatacagaggactggtaattgtacagttc ttaaatgttgtagtattaatttcaaaactaaaaatcgtcagcacagagtatgtgt aaaaatctgtaatacaaaatttttaaaactgatgcttcattttgctacaaaataatt tgagtaaatgtttgatatgatttatttatgaaacctaatgaagcagaattaaat actgtattaaaataagttcgctgtctttaacaaaatggagatgactactaagtc cattgactttaacatgaggtatcactataccttatt

配列 番号	構築物	配列
<u>3</u>	<u>マウス</u> <u>ANGPTL3</u>	MHTIKLFLFVPLVIASRVDPDLSSFDAPSEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLRTNEIKEEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSVELNSKLESLLLEEKALQHKVRALEEQLTNLILSPAGAEHPEVTSLK SFVEQQDNSIRELLQSVVEEQYKQLSQQHMQIKEIEKQLRKTGIQEPSENSLSSKS RAPRTTPPLQLNETENTEQDDLPADCSAVYNRGEHTSGVYTIKPRNSQGFNVYCD TQSGSPWTLIQHRKDGSQDFNETWENYKGFGRLDGEFWLGLEKIYAIVQSNYI LRLELQDWKDSKHYVEYSFHLGSHETNYTLHVAEIAIGNIPGALPEHTDLMFSTWN HRAKGQLYCPESSYSGGWWNDICGENNLNGKYNKPRTKSRPERRRGIYWRPQSRK LYAIKSSKMMLQPTT
<u>4</u>	<u>イヌ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKFLFIIPLVISSKIDRDYSSYSVSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTNEIKEEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSLELNSKVESLLEEKILLQQKVRYLEKQLTSLIKNQPEIQEHPEVTSLK TFVEQQDNSIKDLLQTVVEEQYRQLNQQHSQIKEIENQLRNVIQESTENSLSSKPR APRTTPFLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDV KSGSSWTLIQHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYIL RIELEDWNDKNHYIEYFFHLGNHETNYTLHLVEITGNILNALPEHKDLVFSTWDH KAKGHVNCPESSYSGGWWHNVCGENNLNGKYNKQRAKTKPERRRGLYKWSQNGRL YSIKSTKMLIHPIIDSESE
<u>5</u>	<u>ウマ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKFLVIAPLVISSRIDQDYSSLDSSIPPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYALSLQTNEIKEEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLLEEKSLQKVKYLEEQLTSLIKNQPEIQEHPEVTSLK TFVEQQDNSIKDLLQTMEEQYRQLNQQHSQIKEIENQLRRTGIQESTENSLSSKP RAPRTTPSFHLNETKDVEHDDFPADCTTIYNRGEHTSGIYSIKPSNSQVFNVYCD VISGSSWILIQRRIDGSQNFNETWQNYKYGFGRLDFEFWLGLEKIYSIVKRSNYI LRIELEDWKNKHTIEYSFHLGNHETNYTLHLVEITGNVPNALPEHKDLVFSTWD HKAKGQLNCLESYSGGWWHWDVCGDNPNGKYNKPRSKTKPERRRGICWKSQNGR LYTIKSTKMLIHPIIDSESFELRIKKPMN
<u>6</u>	<u>ウシ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKFLIIAPLVISSRTDQDYTSLDSISPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTNEIKEEEKELRRATSKLQVKN EEVKNMSLELDSKLESLLLEEKILLQQKVRYLEDQLTDLIKNQFPQIQEYLEVTSLK TLVEQQDNSIKDLLQIVVEEQYRQLNQQHSQIKEIENQLRRTGIKESTEISLSSKP RAPRTTPSFHSNETKNVEHDDIPADCTIIYNQGKHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCD VKSGSSWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVMQSNYI LRIELEDWKDKYYTEYSFHLGDHETNYTLHLAEISGNGPKAFPEHKDLVFSTWDH KAKGHFNCPESSNSGGWWYHDVCGENNLNGKYNKPKAKAKPERKEGICWKSQDGR YSIKATKMLIHPSDSENSE
<u>7</u>	<u>207-455WT</u>	IQEPTAISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAI RPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNA IPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKSKPE RRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>8</u>	<u>225-455WT</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTD
<u>9</u>	<u>228-455WT</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTD

配列 番号	構築物	配列
<u>10</u>	<u>233-455WT</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIH PTD
<u>11</u>	<u>241-455WT</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>12</u>	<u>ANGPTL3KQ</u>	MFTIKLLLFIVPLVISSRIDQDNSSFDSLSPPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQQLGH GLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTSEIKEEEKEELRRTTYKLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLLEEKILLQKVKYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLK TFVEKQDNSIKDLLQTVEDQYKQLNQHSQIKEIENQLRRTSIQEPTAISLSSKP RAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCD VISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYV LRIELEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWD HKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGR LYSIKSTKMLIHPTDSESFE
<u>13</u>	<u>ANGPTL3KS</u>	MFTIKLLLFIVPLVISSRIDQDNSSFDSLSPPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQQLGH GLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTSEIKEEEKEELRRTTYKLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLLEEKILLQKVKYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLK TFVEKQDNSIKDLLQTVEDQYKQLNQHSQIKEIENQLRRTSIQEPTAISLSSKP RAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCD VISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYV LRIELEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWD HKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGR LYSIKSTKMLIHPTDSESFE
<u>14</u>	<u>207KQ</u>	IQEPTAISLSSKPAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAI RPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNA IPENKDLVFASTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPE RRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
<u>15</u>	<u>207KS</u>	IQEPTAISLSSKPAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAI RPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNA IPENKDLVFASTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPE RRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
<u>16</u>	<u>225KQ</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTDSESFE
<u>17</u>	<u>225KS</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTDSESFE
<u>18</u>	<u>225ST</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFASTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAKTKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTDSESFE

配列 番号	構築物	配列
<u>19</u>	<u>226KQ</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>20</u>	<u>226KS</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>21</u>	<u>228KQ</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>22</u>	<u>228KS</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>23</u>	<u>228ST</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRAKTKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>24</u>	<u>233KQ</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>25</u>	<u>233KS</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>26</u>	<u>241KQ</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>27</u>	<u>241KS</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>28</u>	<u>242KQ</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE
<u>29</u>	<u>242KS</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESEFE



配列 番号	構築物	配列
<u>30</u>	<u>225-455KQ</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTD
<u>31</u>	<u>225-455KS</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSI KSTKMLIHPTD
<u>32</u>	<u>226-455KQ</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTD
<u>33</u>	<u>226-455KS</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTD
<u>34</u>	<u>228-455KQ</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTD
<u>35</u>	<u>228-455KS</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTD
<u>36</u>	<u>233-455KQ</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWHDECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIH PTD
<u>37</u>	<u>233-455KS</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIH PTD
<u>38</u>	<u>241-455KQ</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>39</u>	<u>241-455KS</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>40</u>	<u>242-455KQ</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFN ETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD

配列 番号	構築物	配列
<u>41</u>	<u>242-455KS</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFN ETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYYEYSFY GNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWVHD ECGENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>42</u>	<u>イヌ</u> <u>227KQ</u>	FLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDVKSGSSW TLIQHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYILRIELED WNDNKHYIEYFFHLGNHETNYTLHLVEITGNILNALPEHKDLVFSTWDHKAKGHV NCPESYSGGWVHNVCGENNLNGKYNKQRAQTKPERRRGLYWKSQNGRLYSIKST KMLIHPIDESSE
<u>43</u>	<u>イヌ</u> <u>227KS</u>	FLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDVKSGSSW TLIQHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYILRIELED WNDNKHYIEYFFHLGNHETNYTLHLVEITGNILNALPEHKDLVFSTWDHKAKGHV NCPESYSGGWVHNVCGENNLNGKYNKQRASTKPERRRGLYWKSQNGRLYSIKST KMLIHPIDESSE
<u>44</u>	<u>核酸配列</u> <u>225WT</u>	ACTACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAACATGATGGCATT CTGCTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGC CATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGT AGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGTTGGG CCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAG TTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAA ATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAA TGCAATCCCGGAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAA GGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGT GTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAAATCTAAGCC AGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTCTATA AAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>45</u>	<u>核酸配列</u> <u>225KQ</u>	ACTACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAACATGATGGCATT CTGCTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGC CATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGT AGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGTTGGG CCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAG TTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAA ATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAA TGCAATCCCGGAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAA GGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGT GTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAAGCC AGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTCTATA AAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>46</u>	<u>核酸配列</u> <u>225KS</u>	ACTACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAACATGATGGCATT CTGCTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGC CATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGT AGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGTTGGG CCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAG TTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAA ATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAA TGCAATCCCGGAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAA GGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGT GTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAGCTCTAAGCC AGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTCTATA AAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA

配列 番号	構築物	配列
<u>47</u>	<u>核酸配列</u> <u>226KQ</u>	ACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTG CTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCAT CAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGT CCATGGACATTAATTCACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGT GGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCT AGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTG GAAGACTGGAAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATC ACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGC AATCCCGGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGA CACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTG GAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAAGCCAGA GAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAA TCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGAAAGCTTTGAA
<u>48</u>	<u>核酸配列</u> <u>226KS</u>	ACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTG CTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCAT CAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGT CCATGGACATTAATTCACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGT GGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCT AGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTG GAAGACTGGAAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATC ACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGC AATCCCGGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGA CACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTG GAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAGCTCTAAGCCAGA GAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAA TCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGAAAGCTTTGAA
<u>49</u>	<u>核酸配列</u> <u>228KQ</u>	TTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAAT GTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACC CAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGG ACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGA ACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAA GATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTGGAAGAC TGGAAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAA CCAACCTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCC GGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTC AACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAA ACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAAGCCAGAGAGGAG AAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAACC AAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGAAAGCTTTGAA
<u>50</u>	<u>核酸配列</u> <u>228KS</u>	TTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAAT GTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACC CAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGG ACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGA ACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAA GATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTGGAAGAC TGGAAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAA CCAACCTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCC GGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTC AACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAA ACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAGCTCTAAGCCAGAGAGGAG AAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAACC AAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGAAAGCTTTGAA

配列 番号	構築物	配列
<u>51</u>	<u>核酸配列</u> <u>233kQ</u>	GAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCCCTGCTGAATGTACCACCATTTTATA ACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGT TTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACAT CGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTT TTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGT GAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAGACAACAAA CATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTAC ATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTT GGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGT TATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTA AATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTG GAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCAT CCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>52</u>	<u>核酸配列</u> <u>233KS</u>	GAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCCCTGCTGAATGTACCACCATTTTATA ACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGT TTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACAT CGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTT TTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGT GAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAGACAACAAA CATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTAC ATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTT GGTGTCTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGT TATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTA AATATAACAAACCAAGAGCAAGCTCTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTG GAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCAT CCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>53</u>	<u>核酸配列</u> <u>241kQ</u>	GGCATTCCCTGCTGAATGTACCACCATTTTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCA TGATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTAT ATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTC AATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTT GGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACG AATTGAGTTGGAAGACTGGAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTAC TTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATG TCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAA AGCAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTTCAGGAGGCTGGTGGTGGCAT GATGAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAAT CTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATA CTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>54</u>	<u>核酸配列</u> <u>241KS</u>	GGCATTCCCTGCTGAATGTACCACCATTTTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCA TGATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTAT ATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTC AATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTT GGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACG AATTGAGTTGGAAGACTGGAAGACAACAACATTATATTGAATATTCTTTTTAC TTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATG TCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTTGGTGTCTTCTACTTGGGATCACAA AGCAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTTCAGGAGGCTGGTGGTGGCAT GATGAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAGCT CTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATA CTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA

配列 番号	構築物	配列
<u>55</u>	<u>核酸配列</u> <u>242KQ</u>	ATTCCTGCTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGT ATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATC AGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTTCAAT GAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGT TGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAAT TGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTG GGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCC CCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTGGTGTTTTCTACTTGGGATCACAAAGC AAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGAT GAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAACTTA AGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTC TATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>56</u>	<u>核酸配列</u> <u>242KS</u>	ATTCCTGCTGAATGTACCACCATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGT ATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATC AGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTTCAAT GAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTTGGT TGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAAT TGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTG GGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCC CCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTGGTGTTTTCTACTTGGGATCACAAAGC AAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGAT GAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAGCTCTA AGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTC TATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTTCAGAAAGCTTTGAA
<u>57</u>	<u>核酸配列</u> <u>c227KQ</u>	TTTTTGCATCTCAACGAAACGAAGAATGTGCAACACAACGACATTCCGGCAAATT GCACAACTATCTACAATAGAGGCGAACATACGTCCGGTATCTACTCCATTAGACC TTCAAACAGCCAGGTATTCAATGTGTACTGCGATGTAAAGTCAGGATCGTCATGG ACACTGATCCAGCATAGGATCGACGGTCCCAGAACTTCAACGAGACATGGGAGA ACTACCGCTATGGATTTGGAAGGCTGGATGGGGAGTTCTGGTTGGGACTTGAGAA AATCTACAGCATTGTGAAGCAGTCGAACTACATTCTCCGGATTGAACTGGAGGAC TGGAATGACAACAAACACTACATCGAGTATTTCTTTTCATCTCGGCAACCATGAAA CGAATTACACCTTGACCTTGTGGAATCACGGGCAACATTTTGAACGCGCTGCC AGAACACAAAGACCTGGTGTTTTTCGACATGGGATCACAAAGCAAAGGGGCACGTG AACTGTCCCGAATCATATAGCGGGGGATGGTGGTGGCACAATGTCTGTGGTGAGA ACAACTCAACGGGAAATACAATAAGCAGCGAGCTCAGACGAAACCCGAGCGGCG GAGAGGTCTGTATTGGAAGTCGAGAATGGACGCCTGTATTGATCAAATCGACG AAAAATGCTCATCCACCCCATCGACTCCGAATCGTCGGAG
<u>58</u>	<u>207Kdel</u>	IQEPTEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAI RPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRILEDWKNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNA IPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPER RRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESE
<u>59</u>	<u>225Kdel</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTDSESE
<u>60</u>	<u>226Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKS TKMLIHPTDSESE



配列 番号	構築物	配列
<u>61</u>	<u>228Kdel</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTK MLIHPTDSESE
<u>62</u>	<u>233Kdel</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPT DSESE
<u>63</u>	<u>241Kdel</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHIEYSFY LGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESE
<u>64</u>	<u>242Kdel</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHIEYSFY LGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESE
<u>65</u>	<u>225- 455Kdel</u>	TTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTD
<u>66</u>	<u>226- 455Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWKDNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKS TKMLIHPTD
<u>67</u>	<u>228- 455Kdel</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTK MLIHPTD
<u>68</u>	<u>233- 455Kdel</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWHDECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPT D
<u>69</u>	<u>241- 455Kdel</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHIEYSFY LGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
<u>70</u>	<u>242- 455Kdel</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHIEYSFY LGNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWH DECENNLNGKYNKPRASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD

配列番号	構築物	配列
<u>71</u>	<b>hANGPTL1 1-491</b>	MKTFTWTLGVLFLLVDTGHCRCGGQFKIKKINQRRYPRATDGKEEAKKCAYTFLVP EQRITGPICVNTKGQDASTIKDMITRMDLENLKDVL SRQKREIDVLQLVVDVDGNI VNEVKLLRKE SRNMNSRV TQLYMQLLHEIIRKRDNSLELSQLENKILNVTTEMLKM ATRYRELEVKYASLTDLVNNQSVMITLLEEQLRIFSRQDTHVSPPLVQVVPQHIP NSQQYTPGLLGGNEIQRDPGYPRDLMPPPD LATSPTKSPFKIPPVTFINEGPFKDC QQAKEAGHSVSGIYMIKPENSN GPMQLWCENSLDPGGWTVIQKRTDGSVNFFRNWE NYKKGFNIDGEYWLGLENIYMLSNQDNYKLLIELEDWSDKKVYAEYSSFRLEPES EFYRLRLGTYQGNAGDSMMWHNGKQFTTLD RDKDMYAGNCAHFHKGGWWYNACAHS NLNGVWYRGGHYRSKHQDGI FWA EYRGGSYSLRAVQMMIKPID
<u>72</u>	<b>CT hANGPTL1 271-491</b>	FINEGPFKDCQQAKEAGHSVSGIYMIKPENSN GPMQLWCENSLDPGGWTVIQKRTD GSVNFFRNWENYKKGFNIDGEYWLGLENIYMLSNQDNYKLLIELEDWSDKKVYAE YSSFRLEPESEFYRLRLGTYQGNAGDSMMWHNGKQFTTLD RDKDMYAGNCAHFHKG GWWYNACAHSNLNGVWYRGGHYRSKHQDGI FWA EYRGGSYSLRAVQMMIKPID
<u>73</u>	<b>hANGPTL4 1-406</b>	MSGAPTAGAALMLCAATAVLLSAQGGPVQSKSPRFASWDEMNVLAHGLLQLGQGLR EHAERTRS QLSALERRLSACGSACQGTEGSTDLPLAPESRVDPEVLHSLQTQLKAQ NSRIQQLFHKVAQQQRHLEKQHLRIQHLSQFGLLDHKHLDHEVAKPARRKRLPEM AQPVDPAHNVSRHLRLPRDCQELFQVGERQSGLF EIQPGSPFFLVNCKMTSDGGW TVIQRRHDGSVDFNRPWEAYKAGFGDPHGEFWLGLEKVHSITGDRNSRLAVQLRDW DGNAELLQFSVHLGGEDTAYSLQLTAPVAGQLGATTVP PSLVPPFSTWDQDHDLR RDKNCAKSLSGGWFGTCSHSNLNGQYFRSIPQQRQKLKKGIFWKTWRGRYYPLQA TTMLIQPMAAEAAAS
<u>74</u>	<b>CT hANGPTL4 179-406</b>	SRLHRLPRDCQELFQVGERQSGLF EIQPGSPFFLVNCKMTSDGGWTVIQRRHDGS VDFNRPWEAYKAGFGDPHGEFWLGLEKVHSITGDRNSRLAVQLRDWDGNAELLQFS VHLGGEDTAYSLQLTAPVAGQLGATTVP PSLVPPFSTWDQDHDLRDKNCAKSL SGGWFGTCSHSNLNGQYFRSIPQQRQKLKKGIFWKTWRGRYYPLQATTMLIQPMAA EAAS

本発明は、以下の態様を包含し得る。

[ 1 ]

表 1 の配列の群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも 95 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含む単離ポリペプチドであって、前記ポリペプチドは、配列番号 1 を参照して決定される 423 位が K または R 以外の極性アミノ酸であるアミノ酸を含み、前記ポリペプチドは、軟骨形成活性がある、ポリペプチド。

[ 2 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記 [ 1 ] に記載のポリペプチド。

[ 3 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記 [ 2 ] に記載のポリペプチド。

[ 4 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、上記 [ 1 ] に記載のポリペプチド。

[ 5 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、上記 [ 4 ] に記載のポリペプチド。

[ 6 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、または配列番号 70 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有する、上記 [ 1 ] に記載のポリペプチド。

[ 7 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 23、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つのアミノ酸配列と少なくとも 95 % の配列同一性を有する、上記 [ 6 ] に記載のポリペプチド。

[ 8 ]

前記ポリペプチドが、表 1 の配列の群から選択されるアミノ酸配列である、上記 [ 1 ] に記載のポリペプチド。

[ 9 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 30、配列番号 31、配列番号 32、配列番号 33、配列番号 34、配列番号 35、配列番号 36、配列番号 37、配列番号 38、配列番号 39、配列番号 40、配列番号 41、配列番号 65、配列番号 66、配列番号 67、配列番号 68、配列番号 69、および配列番号 70 のいずれか 1 つである、上記 [ 8 ] に記載のポリペプチド。

[ 10 ]

前記ポリペプチドが、配列番号 14、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 20、配列番号 21、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 25、配列番号 26、配列番号 27、配列番号 28、配列番号 29、配列番号 58、配列番号 59、配列番号 60、配列番号 61、配列番号 62、配列番号 63、または配列番号 64 のいずれか 1 つである、上記 [ 9 ] に記載のポリペプチド。

[ 11 ]

前記 423 位のアミノ酸は Q もしくは S であるか、または前記 423 位のアミノ酸は欠失している、上記 [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[ 12 ]

前記 423 位のアミノ酸は Q である、上記 [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[ 13 ]

前記 423 位のアミノ酸は S である、上記 [ 1 ] ~ [ 10 ] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[ 14 ]

前記ポリペプチドがペグ化されている、上記 [ 1 ] から [ 11 ] のいずれか一項に記載のポリペプチド。

[ 15 ]

前記ポリペプチドが、ヒト血清アルブミン ( H S A )、免疫グロブリン重鎖定常領域 ( F c )、ポリヒスチジン、グルタチオン S トランスフェラーゼ ( G S T )、チオレドキシン、プロテイン A、プロテイン G もしくはマルトース結合タンパク質 ( M B P ) またはそのフラグメントのいずれかと融合している、上記 [ 1 ] から [ 14 ] のいずれか一項に記



載のポリペプチド。

[ 1 6 ]

前記異種ペプチドは、前記ポリペプチドのアミノ末端において融合している、上記 [ 1 5 ] に記載のポリペプチド。

[ 1 7 ]

前記異種ペプチドは、前記ポリペプチドのカルボキシ末端において融合している、上記 [ 1 5 ] に記載のポリペプチド。

[ 1 8 ]

上記 [ 1 ] から [ 1 7 ] のいずれか一項に記載のポリペプチドを含む医薬組成物。

[ 1 9 ]

ヒアルロン酸またはその誘導体をさらに含む、上記 [ 1 8 ] に記載の医薬組成物。

[ 2 0 ]

経口用サケカルシトニン、SD - 6010 ( i N O S 阻害剤 )、ビタミン D 3 ( コレカルシフェロール )、コラーゲン加水分解物、FGF 18、BMP 7、酢酸ルサラチド、アポカダイズ不けん化物 ( A S U )、カルトゲニン、ステロイドおよび非ステロイド系抗炎症剤 ( N S A I D ) からなる群から選択される薬剤をさらに含む、上記 [ 1 8 ] に記載の医薬組成物。

[ 2 1 ]

患者において関節炎または関節損傷を治療、改善または予防する方法であって、前記方法は、前記患者の関節に治療有効量の上記 [ 1 8 ] に記載の医薬組成物を投与するステップを含み、それにより、前記患者において関節炎または関節損傷を治療、改善または予防する、方法。

[ 2 2 ]

前記患者は、関節炎または関節損傷がある、上記 [ 2 1 ] に記載の方法。

[ 2 3 ]

前記患者は、関節炎または関節損傷のリスクがある、上記 [ 2 1 ] に記載の方法。

[ 2 4 ]

前記関節炎は、変形性関節症、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、上記 [ 2 2 ] または上記 [ 2 3 ] に記載の方法。

[ 2 5 ]

前記組成物は、ヒアルロン酸をさらに含む、上記 [ 2 1 ] から [ 2 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 6 ]

冒された関節への外科的手技をさらに含む、上記 [ 2 1 ] から [ 2 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 7 ]

前記医薬組成物を投与するステップは、外科的手技の間または後に行われる、上記 [ 2 1 ] から [ 2 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 8 ]

前記医薬組成物を投与するステップは、骨髄刺激、軟骨置換、自家軟骨細胞移植 ( A C I )、マトリックス誘導自家軟骨細胞移植 ( matrix-induced autologous chondrocyte implantation ) ( M A C I ) のいずれか 1 つと併せて行われる、上記 [ 2 6 ] に記載の方法。

[ 2 9 ]

前記医薬組成物を投与するステップは、1 つまたは複数の追加の軟骨形成因子と併せて行われる、上記 [ 2 1 ] ~ [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 0 ]

前記医薬組成物を投与するステップは、マトリックスまたは生体適合性の足場において行われる、上記 [ 2 1 ] ~ [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 1 ]

間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を誘導する方法であって、前記方法は、間葉系幹細胞を有効量の上記 [ 1 ] から [ 1 7 ] のいずれか一項に記載のポリペプチドと接触させて前記間葉系幹細胞の軟骨細胞への分化を誘導するステップを含む、方法。

[ 3 2 ]

前記方法はインビボにおいて行われ、前記幹細胞はヒト対象中に存在する、上記 [ 3 1 ] に記載の方法。

[ 3 3 ]

前記対象は、関節炎または関節損傷がある、上記 [ 3 2 ] に記載の方法。

[ 3 4 ]

前記対象は、関節炎または関節損傷のリスクがある、上記 [ 3 2 ] に記載の方法。

[ 3 5 ]

前記関節炎は、変形性関節症、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、上記 [ 3 3 ] または上記 [ 3 4 ] に記載の方法。

[ 3 6 ]

対象の冒された関節への外科的手技をさらに含む、上記 [ 3 2 ] から [ 3 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 7 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、外科的手技の間または後に行われる、上記 [ 3 2 ] から [ 3 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 8 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、1つまたは複数の追加の軟骨形成因子と併せて行われる、上記 [ 3 2 ] ~ [ 3 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 3 9 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、骨髄刺激、軟骨置換、自家軟骨細胞移植 ( A C I )、マトリックス誘導自家軟骨細胞移植 ( M A C I ) のいずれか1つと併せて行われる、上記 [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 4 0 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、マトリックスまたは生体適合性の足場において行われる、上記 [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 4 1 ]

対象を治療する方法であって、前記方法は、前記対象に治療有効量の上記 [ 1 ] から [ 1 7 ] のいずれか一項に記載のポリペプチドを投与するステップを含み、前記対象は関節損傷もしくは関節炎があるか、またはそのリスクがある、方法。

[ 4 2 ]

前記患者は、関節炎または関節損傷がある、上記 [ 4 1 ] に記載の方法。

[ 4 3 ]

前記患者は、関節炎または関節損傷のリスクがある、上記 [ 4 1 ] に記載の方法。

[ 4 4 ]

前記関節炎は、変形性関節症、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、上記 [ 4 2 ] または上記 [ 4 3 ] に記載の方法。

[ 4 5 ]

ヒアルロン酸を投与するステップをさらに含む、上記 [ 4 1 ] から [ 4 4 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 4 6 ]

冒された関節への外科的手技をさらに含む、上記 [ 4 1 ] から [ 4 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 4 7 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、外科的手技の間または後に行われる、上記 [ 4 1 ] から [ 4 5 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 4 8 ]

前記ポリペプチドを投与するステップは、骨髄刺激、軟骨置換、自家軟骨細胞移植（A C I）、マトリックス誘導自家軟骨細胞移植（M A C I）のいずれか１つと併せて行われる、上記〔４６〕に記載の方法。

〔４９〕

前記ポリペプチドを投与するステップは、１つまたは複数の追加の軟骨形成因子と併せて、またはそれに加えて行われる、上記〔４１〕～〔４６〕のいずれか一項に記載の方法

。

〔５０〕

前記ポリペプチドを投与するステップは、マトリックスもしくは生体適合性の足場とともに、またはそれに加えられる、上記〔４１〕～〔４６〕のいずれか一項に記載の方法。