

【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 3 4 、配列番号 3 5 、配列番号 3 6 、配列番号 3 7 、配列番号 3 8 、配列番号 3 9 、配列番号 4 0 、配列番号 4 1 、配列番号 6 5 、配列番号 6 6 、配列番号 6 7 、配列番号 6 8 、配列番号 6 9 、または配列番号 7 0 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 1 4 、配列番号 1 5 、配列番号 1 6 、配列番号 1 7 、配列番号 1 9 、配列番号 2 0 、配列番号 2 1 、配列番号 2 2 、配列番号 2 4 、配列番号 2 5 、配列番号 2 6 、配列番号 2 7 、配列番号 2 8 、配列番号 2 9 、配列番号 5 8 、配列番号 5 9 、配列番号 6 0 、配列番号 6 1 、配列番号 6 2 、配列番号 6 3 、または配列番号 6 4 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 4 2 3 位のアミノ酸は Q もしくは S であるか、または前記 4 2 3 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 4 2 3 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 4 2 3 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 2 8 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 2 8 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 1 3 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 (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 1 3 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 1 5 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 1 5 に記載のポリペプチド。

【請求項 18】

請求項 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。

【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 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

経口用サケカルシトニン、 S D - 6 0 1 0 (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、 F G F 1 8 、 B M P 7 、酢酸ルサラチド、アボカドダイズ不けん化物 (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、請求項 1 8 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
3	<u>マウス</u> <u>ANGPTL3</u>	MHTIKLFLFVVPLVIASRVDPDLSFD SAPSEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSSLRTNEIKEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSVELNSKLESLLEEKTLAQHKVRALEEQLTNLILSPAGAQEHPETSLK SFVEQQDNSIRELLQSVEEQYKQLSQQHQMQIKEIEKQLRKTGIQEPESENSLSSKS RAPRTTPPLQLNETENTEQDDLADCSAVYNRGEHTSGVYTIKPRNSQGFNVYCD TQSGSPWTLI QHRKDGSQDFNETWENYEKGFGRLDGEFWLGLEKIYAIIVQQSNYI LRLELQDWKDSKHYVEYSFHLSHETNYTLHVAEIAGNIPGALPEHTDLMFSTWN HRAKGQLYCPESYSGGWWNDICGENNLNGKYNKPRTKSRPERRGIYWRPQSRK LYAIKSSKMLQPTT
4	<u>イヌ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKLFLLI IPLVISSKIDRDYSSYDSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSSLQTNEIKEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSLELNSKVESLLEEKILLQQKVRYLEKQLTSLIKQNQPEIQEHPETSLK TFVEQQDNSIKDLLQQTVEEQYRQLNQQHSQIKEIENQLRNVIQESTENSLSKPR APRTTPFLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDV KSGSSWTLI QHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYI RIELEDWNDNKHYIEYFFHGNHETNYTLHVEITGNILNALPEHKDLVFSTWDH KAKGHVNCPESYSGGWWWHNVCENNLNGKYNQRAKTKPERRRGICWKSQNGRL YSIKSTKMLIHPIDSESS
5	<u>ウマ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKLFLLIAPLVISSRIDQDYSSLDSSIPPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYALSQTNEIKEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLEEKSSLQQKVYLEEQLTKLIKQNQPEIQEHPETSLK TFVEQQDNSIKDLLQTMEEQYRQLNQQHSQIKEIENQLRRTGIQESTENSLSKPR RAPRTTPSFHLNETKDVHDDFPADCTTIYNRGEHTSGIYSIKPSNSQVFNVYCD VISGSSWILIQR RIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKRSNYI LRIELEDWKDNKHTIEYSFHGNHETNYTLHVEITGNVPNALPEHKDLVFSTWDH HKAKGQLNCLYESYSGGWWHDVCGGDNPNGKYNKPRTKPERRRGICWKSQNGRL YTIKSTKMLIHPIDSESFELRQIKKPMN
6	<u>ウシ</u> <u>ANGPTL3</u>	MYTIKLFLLIAPLVISSRTDQDYSLSISPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSSLQTNEIKEEKELRRTTSTLQVKN EEVKNMSLELDSKLESLLEEKILLQQKVRYLEDQLTDLIKQNQPEIQEYLEVTSLK TLVEQQDNSIKDLLQIVEEQYRQLNQQQSQIKEIENQLRRTGIKESTEISLSKPR RAPRTTPSFHSNETKNVEHDDIPADCTTIYNQGKHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCD VKSGSSWTLI QHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVMQSNYI LRIELEDWKDKYYTEYSFHLDHETNYTLHAEISGNGPKAFPEHKDLMFSTWDH KAKGHFNCPESNSGGWWYHDVCGENNLngKYNKPRTKPERKEGICWKSQDGRL YSIKATKMLIHPSENSE
7	<u>207-455WT</u>	IQEPEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLI QHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPPTD
8	<u>225-455WT</u>	TTPLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLI QHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPPTD
9	<u>228-455WT</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLI QHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPPTD

配列番号	構築物	配列
10	<u>233-455WT</u>	EIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKSKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPD
11	<u>241-455WT</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWH DECGENNLNGKYNKPRAKSKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPD
12	<u>ANGPTL3KQ</u>	MFTIKLLLFIIVPLVISSRIDQDNSSFDLSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLQLQTSEIKEEEKELRRTTYKLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLEEKILLQQKVYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLK TFVEKQDNSIKDLQLQTVEDQYKQLNQQHSQIKEIENQLRRTSIQEPETEISLSSKP RAPRTTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCD VISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYV LRRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWD HKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
13	<u>ANGPTL3KS</u>	MFTIKLLLFIIVPLVISSRIDQDNSSFDLSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGH GLKDFVHKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLQLQTSEIKEEEKELRRTTYKLQVKN EEVKNMSLELNSKLESLLEEKILLQQKVYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLK TFVEKQDNSIKDLQLQTVEDQYKQLNQQHSQIKEIENQLRRTSIQEPETEISLSSKP RAPRTTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCD VISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYV LRRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWD HKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASSKKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
14	<u>207KQ</u>	IQEPETEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
15	<u>207KS</u>	IQEPETEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASSKPEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
16	<u>225KQ</u>	TTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
17	<u>225KS</u>	TTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASSKKEPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE
18	<u>225ST</u>	TTPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKTPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPDSESFE

配列番号	構築物	配列
19	<u>226KQ</u>	TPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWDKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTDSESFE
20	<u>226KS</u>	TPFLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWDKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTDSESFE
21	<u>228KQ</u>	FLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTDSESFE
22	<u>228KS</u>	FLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTDSESFE
23	<u>228ST</u>	FLQLNEIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKST KMLIHPTDSESFE
24	<u>233KQ</u>	EIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIH PTDSESFE
25	<u>233KS</u>	EIRNVKHGDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIH PTDSESFE
26	<u>241KQ</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNKHYIEYSFY LGNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWH DECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
27	<u>241KS</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNKHYIEYSFY LGNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWH DECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
28	<u>242KQ</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNKHYIEYSFY GNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHD ECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
29	<u>242KS</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWDKDNKHYIEYSFY GNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHD ECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE

配列番号	構築物	配列
30	<u>225-455KQ</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
31	<u>225-455KS</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
32	<u>226-455KQ</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
33	<u>226-455KS</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
34	<u>228-455KQ</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
35	<u>228-455KS</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
36	<u>233-455KQ</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
37	<u>233-455KS</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
38	<u>241-455KQ</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
39	<u>241-455KS</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD
40	<u>242-455KQ</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTЛИQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHDECGENNLNGKYNKPRAQSKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTD

配列番号	構築物	配列
41	<u>242-455KS</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYLRLIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFCPEGYSGGWWHDCEGENNLNGKYNKPRASSKPERRRGLSWKSQNGLYSIKSTKMLIHPTD
42	<u>イヌ 227KQ</u>	FLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDVKSGSSWTLIQHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYILRLIELEDWNDKHYIEYFFHGLNHEHTNYTLHLVEITGNILNALPEHKDLVSTWDHKAKGHVNCPESYSGGWWWHNVCGENNLngkynkQRAQTKPERRRGLYWKSQNGLYSIKSTKMLIHPIDESSE
43	<u>イヌ 227KS</u>	FLHLNETKNVEHNDIPANCTTIYNRGEHTSGIYSIRPSNSQVFNVYCDVKSGSSWTLIQHRIDGSQNFNETWENYRYGFGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYILRLIELEDWNDKHYIEYFFHGLNHEHTNYTLHLVEITGNILNALPEHKDLVSTWDHKAKGHVNCPESYSGGWWWHNVCGENNLngkynkQRASTKPERRRGLYWKSQNGLYSIKSTKMLIHPIDESSE
44	<u>核酸配列 225WT</u>	ACTACTCCCTTCTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCATCTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCGGAAACAAAGATTGGTTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAACACCTAAATGGTAAATAACAAACCAAGAGCAAAATCTAACGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTATACTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
45	<u>核酸配列 225KQ</u>	ACTACTCCCTTCTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCATCTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCGGAAACAAAGATTGGTTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAACACCTAAATGGTAAATAACAAACCAAGAGCAAGCTCAAGGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTATACTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
46	<u>核酸配列 225KS</u>	ACTACTCCCTTCTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCATCTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAA CGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCGGAAACAAAGATTGGTTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAAACACCTAAATGGTAAATAACAAACCAAGAGCAAGCTCAAGGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTATACTCTATAAAATCAACCAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA

配列番号	構築物	配列
47	<u>核酸配列 226KQ</u>	ACTCCCTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTG CTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCAT CAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCAATGTCTACTGTGATGTTATACAGGTAGT CCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAACTTCATGAAACAGT GGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGCCT AGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTG GAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATC ACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTGCATTACTGGCAATGTCCCCATGC AATCCCGAAAACAAAGATTGGTGTTCACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGA CACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTG GAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAACAG GAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAA TCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
48	<u>核酸配列 226KS</u>	ACTCCCTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTG CTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCAT CAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCAATGTCTACTGTGATGTTATACAGGTAGT CCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAACTTCATGAAACAGT GGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGCCT AGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTG GAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATC ACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTGCATTACTGGCAATGTCCCCATGC AATCCCGAAAACAAAGATTGGTGTTCACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGA CACTTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTG GAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAACAG GAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAA TCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
49	<u>核酸配列 228KQ</u>	TTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAAT GTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACC CAGCAACTCTCAAGTTTCAATGTCTACTGTGATGTTATACAGGTAGTCCATGG ACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAACTTCATGAAACGTGGAGA ACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGCCTAGAGAA GATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTGGAGAC TGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATCACGAAA CCAACTATACGCTACATCTAGTGCATTACTGGCAATGTCCCCATGCAATCCC GGAAAACAAGATTGGTGTTCACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTC AACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAA ACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAACAG AAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAAATCAACC AAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
50	<u>核酸配列 228KS</u>	TTTCTTCAGTTGAATGAAATAAGAAATGTAAAACATGATGGCATTCTGCTGAAT GTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACC CAGCAACTCTCAAGTTTCAATGTCTACTGTGATGTTATACAGGTAGTCCATGG ACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAACTTCATGAAACGTGGAGA ACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTGGTTGGCCTAGAGAA GATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTGGAGAC TGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTGGGAAATCACGAAA CCAACTATACGCTACATCTAGTGCATTACTGGCAATGTCCCCATGCAATCCC GGAAAACAAGATTGGTGTTCACTTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTC AACTGTCCAGAGGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTGTGGAGAAA ACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAAGCTCTAACAG AAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAAATCAACC AAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA

配列番号	構築物	配列
51	<u>核酸配列 233KQ</u>	GAAATAAGAACATGATGGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATA ACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGT TTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACAT CGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTT TTGGGAGGCTTGTGGAGAATTGGTGGCCTAGAGAAAGATATACTCCATAGT GAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTGGAGACTGGAAAGACAACAAA CATTATATTGAATATTCTTTACTTGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTAC ATCTAGTTGCATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCCGAAAACAAAGATT GGTGTGTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAGGACACTCAACTGTCCAGAGGGT TATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTTGGAGAAAACAACCTAAATGGTA AATATAACAAACCAAGAGCACAATCTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTG GAAGTCTCAAAATGGAAGTTACTCTATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCAT CCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
52	<u>核酸配列 233KS</u>	GAAATAAGAACATGATGGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATA ACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGT TTTCATGTCTACTGTGATGTTATATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACAT CGAATAGATGGATCACAAAACCTCAATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTT TTGGGAGGCTTGTGGAGAATTGGTGGCCTAGAGAAAGATATACTCCATAGT GAAGCAATCTAATTATGTTACGAATTGAGTTGGAGACTGGAAAGACAACAAA CATTATATTGAATATTCTTTACTTGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTAC ATCTAGTTGCATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCCGAAAACAAAGATT GGTGTGTTCTACTTGGGATCACAAAGCAAAGGACACTCAACTGTCCAGAGGGT TATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGATGAGTTGGAGAAAACAACCTAAATGGTA AATATAACAAACCAAGAGCAGCTCTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTG GAAGTCTCAAAATGGAAGTTACTCTATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCAT CCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
53	<u>核酸配列 241KQ</u>	GGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCA TGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCTACTGTGATGTTAT ATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTC AATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGTGGAGAATT GGTGGGCCTAGAGAAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTACG AATTGAGTTGGAAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTAC TTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATG TCCCCAATGCAATCCCGAAAACAAGATTGGTGGTACTTGGGATCACAA AGCAAAGGACACTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATT GATGAGTTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAAT CTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAAGTCTCAAATGGAAGGTTATA CTCTATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA
54	<u>核酸配列 241KS</u>	GGCATTCTGCTGAATGTACCACCAATTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCA TGTATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCTACTGTGATGTTAT ATCAGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTC AATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGTGGAGAATT GGTGGGCCTAGAGAAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTACG AATTGAGTTGGAAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTAC TTGGGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATG TCCCCAATGCAATCCCGAAAACAAGATTGGTGGTACTTGGGATCACAA AGCAAAGGACACTCAACTGTCCAGAGGGTTATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATT GATGAGTTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAGCT CTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGGAAAGTCTCAAATGGAAGGTTATA CTCTATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAAGAAAGCTTGAA

配列番号	構築物	配列
55	<u>核酸配列 242kQ</u>	ATTCCTGCTGAATGTACCACCATTTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGCATGT ATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATC AGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAAT GAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTGGT TGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTACGAAT TGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTG GGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCC CCAATGCAATCCCGAAAACAAAGATTGGTGTTCATCTGGGATCACAAAGC AAAAGGACACTTCACACTGTCCAGAGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGAT GAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCACAATCTA AGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTC TATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTAGAAAGCTTGAA
56	<u>核酸配列 242KS</u>	ATTCCTGCTGAATGTACCACCATTTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGCATGT ATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTCATGTCTACTGTGATGTTATATC AGGTAGTCCATGGACATTAATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACCTCAAT GAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTGGGAGGCTTGATGGAGAATTTGGT TGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTACGAAT TGAGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTACTTG GGAAATCACGAAACCAACTATACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCC CCAATGCAATCCCGAAAACAAAGATTGGTGTTCATCTGGGATCACAAAGC AAAAGGACACTTCACACTGTCCAGAGGTTATTCAAGGAGGCTGGTGGCATGAT GAGTGTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAGCTCTA AGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTATCTTGAAGTCTCAAATGGAAGGTTATACTC TATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTAGAAAGCTTGAA
57	<u>核酸配列 c227kQ</u>	TTTTGCATCTAACGAAACGAAGAATGTCGAACACAAACGACATTCCGGCAAATT GCACAACTATCTACAATAGAGGCACACATACGTCGGTATCTACTCCATTAGACC TTCAAAACAGCCAGGTATTCAATGTGTACTGCGATGTAAGTCAGGATCGTCATGG ACACTGATCCAGCATAGGATCGACGGGCCCCAGAACCTAACGAGACATGGGAGA ACTACCGCTATGGATTGGAAGGCTGGATGGGAGTCTGGTGGACTTGAGAA AATCTACAGCATTGTGAAGCAGTCGAACACTACATTCTCCGGATTGAACGGAGGAC TGGAAATGACAACAAACACTACATCGAGTATTCTTCATCTCGGCAACCATGAAA CGAATTACACCTTGCACCTTGTGGAAATCACGGGCAACATTTGAACCGCGTGC AGAACACAAAGACTGGTGTTCGACATGGGATCACAAAGCAAAGGGCACGTG AACTGTCGGAAATCATATAGCGGGGATGGTGGCACAATGTCTGTGGTGAGA ACAATCTAACGGGAAATACAATAAGCAGCGAGCTCAGACGAAACCCGAGCGCG GAGAGGTCTGTATTGGAAGTCTCGAGAATGGACGCCGTATTGATCAAATCGACG AAAATGCTCATCCACCCATCGACTCCGAATCGTCGGAG
58	<u>207Kdel</u>	IQEPEISSLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAI RPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGL EKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGHNETNYTLHLVAITGNVPNA IPENKDLVFTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAASKPER RRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE
59	<u>225Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFTWDHKAKG GHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHPTDSESFE
60	<u>226Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFGRDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWKDNKHYIEYSFYLGHNETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVFTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAASKPERRRGLSWKSQNGRLYSIKS TKMLIHPTDSESFE

配列番号	構築物	配列
61	<u>228Kdel</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTK MLIHPTDSESFE
62	<u>233Kdel</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TDSESFE
63	<u>241Kdel</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWH DECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TDSESFE
64	<u>242Kdel</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY GNHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHD ECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TDSESFE
65	<u>225- 455Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISG SPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIE LEDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAK GHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIK STKMLIHP TD
66	<u>226- 455Kdel</u>	TPFLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGS PWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIEL EDWKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKG HFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKS TKMLIHP TD
67	<u>228- 455Kdel</u>	FLQLNEIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPW TLIQHRIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELED WKDNKHYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHF NCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTK MLIHPTD
68	<u>233- 455Kdel</u>	EIRNVKHDGIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQH RIDGSQNFNETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNK HYIEYSFYLGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEG YSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TD
69	<u>241- 455Kdel</u>	GIPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF NETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY LGHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWH DECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TD
70	<u>242- 455Kdel</u>	IPAECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNF ETWENYKYGFRGDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFY GNHNHETNYTLHLVAITGNVPNAIPENKDLVSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWHD ECGENNLNGKYNKPRASKPERRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHP TD

配列番号	構築物	配列
71	hANGPTL1 1-491	MKTFTWTLGVLFLLVDTGHCRRGGQFKIKKINQRYPRTADGKEAKCAYTFLVP EQRITGPICVNNTKGQDASTIKDMITRMDLENLKDVLSRQKREIDVLQLVVVDVGNIVNEVKLLRKESRNMSRVTQLYMQLLHEIIRKRDNSLELSQLENKILNVTEMLKMA TRYRELEVKYASLTDLVNNQSVMITLLEEQCLRIFSRQDTHSPPLVQVVPQHIP NSQQYTPGLLGNEIQRDPGYPRDLMPPLATSPTKSPFKIPPVTFINEGPKDC QQAKEAGHSVSGIYMIKPENSNPGPQLWCENSLDPGGWTVIQLKRTDGGSVNFNRNWE NYKKGFGNIDGEYWLGLDENIYMLSQNQDNYKLIELEDWSDKKVYAEYSSFRLEPES EFYRLRLGTYQGNAGDSMMWHNGKQFTTLDRDKDMYAGNCAHFHKGGWWYNACAHSNLNGVWYRGGHYRSKHQDGIFWAERYRGGSYSLRAVQMMIKPID
72	CT hANGPTL1 271-491	FINEGPFKDCQQAKEAGHSVSGIYMIKPENSNPGPQLWCENSLDPGGWTVIQLKRTD GSVNFFRNWENYKKGFGNIDGEYWLGLDENIYMLSQNQDNYKLIELEDWSDKKVYAE YSSFRLEPESEFYRLRLGTYQGNAGDSMMWHNGKQFTTLDRDKDMYAGNCAHFHKG GWYWNAKAHSNLNGVWYRGGHYRSKHQDGIFWAERYRGGSYSLRAVQMMIKPID
73	hANGPTL4 1-406	MSGAPTAGAALMLCAATAVLLSAQGGPVQSKSPRFASWDENMVLAHGLLQLGQGLREHAERTSQLSALEERRLSACGSACQGTGEGSTDPLAPESRVDPEVLHSLQTQLKAQ NSRIQQQLFHKVAAQQQRHLEKQHLRIQHQLQSQFGLLDHKHLDHEVAKPARRKRLPEMAQPVDPAHNVSRLHRLPRDCQELFQVGERQSGLFEIQPQGSPPFLVNCKMTSDGGW TVIQRRHDGSVDFNRPWEAYKAGFGDPHGEFWLGLEKVSITGDRNSRLAVQLRDWDGNAELLQFSVHLLGEDTAYSLQLTAPVAGQLGATTVPPSGLSVPFSTWDQDHDLR DGNAELLQFSVHLLGEDTAYSLQLTAPVAGQLGATTVPPSGLSVPFSTWDQDHDLRDKNCAKSLSGGWWFGTCSSHNLNGQYFRSIPQQRQKLKGIFWKTRGRYYPLQA TTMLIQPMAEAAS
74	CT hANGPTL4 179-406	SRLHRLPRDCQELFQVGERQSGLFEIQPQGSPPFLVNCKMTSDGGWTVIQRHDGS VDFNRPWEAYKAGFGDPHGEFWLGLEKVSITGDRNSRLAVQLRDWDGNAELLQFS VHLLGEDTAYSLQLTAPVAGQLGATTVPPSGLSVPFSTWDQDHDLRDKNCAKSLSGGWWFGTCSSHNLNGQYFRSIPQQRQKLKGIFWKTRGRYYPLQATTMLIQPMAAEAS

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 (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、S D - 6 0 1 0 (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、F G F 1 8 、B M P 7 、酢酸ルサラチド、アボカドダイズ不けん化物 (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、骨髓刺激、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 [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。

[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、骨髓刺激、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 [17] 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、骨髓刺激、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。