(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2008-532516
(P2008-532516A)
(43)公表日　平成20年8月21日(2008.8.21)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| C12N 5/10 | (2006.01) | C12N | 5/00 | ZNAB | 2G045 |
| C12N 15/09 | (2006.01) | C12N | 15/00 | A | 4B024 |
| A61K 45/00 | (2006.01) | A61K | 45/00 | | 4B063 |
| A61K 39/395 | (2006.01) | A61K | 39/395 | D | 4B065 |
| A61P 25/00 | (2006.01) | A61K | 39/395 | N | 4C084 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 726 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-500763 (P2008-500763)
(86)(22)出願日　平成18年2月27日 (2006.2.27)
(85)翻訳文提出日　平成19年11月9日 (2007.11.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/007353
(87)国際公開番号　WO2006/098887
(87)国際公開日　平成18年9月21日 (2006.9.21)
(31)優先権主張番号　60/661,173
(32)優先日　平成17年3月11日 (2005.3.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/740,522
(32)優先日　平成17年11月29日 (2005.11.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　596168317
ジェネンテック・インコーポレーテッド
ＧＥＮＥＮＴＥＣＨ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国カリフオルニア・９４０８０－４９９０・サウス・サン・フランシスコ・ディーエヌエー・ウェイ・１
(71)出願人　506374476
レキシコン　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　テキサス　７７３８１，ザ　ウッドランズ，　テクノロジー　フォレスト　プレイス　８８００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】遺伝子破壊、組成物、およびそれに関連する方法

(57)【要約】
本発明はトランスジェニック動物並びに遺伝子機能の特性化に関する組成物及び方法に関する。特に本発明は本明細書中に記載されるような遺伝子における破壊を含むトランスジェニックマウスを提供する。そのようなインビボ試験及び特性化により、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常のような遺伝子の破壊に関連する疾患又は機能不全の予防、緩解又は補正において有用な治療薬及び／又は治療法の価値ある識別及び発見が可能となる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を同定する方法であって、該方法が下記工程：
（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；
（ｂ）非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；及び、
（ｃ）該測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること、
を含み、ここで該野生型動物の該生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の該生理学的特徴が、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される、方法。
【請求項２】
前記非ヒトトランスジェニック動物が、ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、

ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に対してヘテロ接合性である、請求項１記載の方法。

【請求項３】

性別一致野生型同腹仔と比較した場合の前記非ヒトトランスジェニック動物により示される表現型が、以下：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つである、請求項１記載の方法。

【請求項４】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項３記載の方法。

【請求項５】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項３記載の方法。

【請求項６】

前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項３記載の方法。

【請求項７】

前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項３記載の方法。

【請求項８】

前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項３記載の方法。

【請求項９】

前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項３記載の方法。

【請求項１０】

前記眼の異常が網膜の異常である、請求項３記載の方法。

【請求項１１】

前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、請求項３記載の方法。

【請求項１２】

前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、請求項１０記載の方法。

【請求項１３】

前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、請求項１０記載の方法。

【請求項１４】

前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル

症候群、アルベルス－シェーンベルク病（Ａｌｂｅｒｓ－Ｓｃｈｎｏｂｅｒｇ ｄｉｓｅａｓｅ）、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、請求項１０記載の方法。

【請求項１５】

前記眼の異常が白内障である、請求項３記載の方法。

【請求項１６】

前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患と関係している、請求項１５記載の方法。

【請求項１７】

前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、請求項３記載の方法。

【請求項１８】

前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、請求項３記載の方法。

【請求項１９】

前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、請求項３記載の方法。

【請求項２０】

前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、請求項３記載の方法。

【請求項２１】

前記非ヒトトランスジェニック動物が、性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験

中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞（ｂｌｏｗ　ｃｅｌｌｓ）；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭ

Ｃ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、請求項１記載の方法。

【請求項２２】

自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物から誘導した、単離細胞。

【請求項２３】

マウス細胞である、請求項２２記載の単離細胞。

【請求項２４】

前記マウス細胞が胚性幹細胞である請求項２３記載の単離細胞。

【請求項２５】

性別一致野生型同腹仔と比較した場合に前記非ヒトトランスジェニック動物が以下の表現型：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つを示す、請求項２２記載の単離細胞。

【請求項２６】

ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ

１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物の生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該試験薬剤が該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された表現型を調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

【請求項２７】

前記遺伝子の破壊に関連する表現型が、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を含む、請求項２６記載の方法。

【請求項２８】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項２７記載の方法。

【請求項２９】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項２７記載の方法。

【請求項３０】

前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項２７記載の方法。

【請求項３１】

前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項２７記載の方

法。
【請求項３２】
前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項２７記載の方法。
【請求項３３】
前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項２７記載の方法。
【請求項３４】
前記眼の異常が網膜の異常である、請求項２７記載の方法。
【請求項３５】
前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、請求項２７記載の方法。
【請求項３６】
前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、請求項３４記載の方法。
【請求項３７】
前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、請求項３４記載の方法。
【請求項３８】
前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、請求項３４記載の方法。
【請求項３９】
前記眼の異常が白内障である、請求項２７記載の方法。
【請求項４０】
前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患と関係している、請求項３９記載の方法。
【請求項４１】
前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、請求項２７記載の方法。
【請求項４２】
前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び

他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、請求項２７記載の方法。

【請求項４３】

前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、請求項２７記載の方法。

【請求項４４】

前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、請求項２７記載の方法。

【請求項４５】

前記非ヒトトランスジェニック動物が性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パー

センテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、請求項２６記載の方法。

【請求項４６】

請求項２６記載の方法により同定された、薬剤。

【請求項４７】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ

１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項４６記載の薬剤。

【請求項４８】

前記アゴニストが、抗－ＰＲＯ１７９，抗－ＰＲＯ１８１，抗－ＰＲＯ２４４，抗－ＰＲＯ２４７，抗－ＰＲＯ２６９，抗－ＰＲＯ２９３，抗－ＰＲＯ２９８，抗－ＰＲＯ３３９，抗－ＰＲＯ３４１，抗－ＰＲＯ３４７，抗－ＰＲＯ５３１，抗－ＰＲＯ５３７，抗－ＰＲＯ７１８，抗－ＰＲＯ７７３，抗－ＰＲＯ８６０，抗－ＰＲＯ８７１，抗－ＰＲＯ８７２，抗－ＰＲＯ８１３，抗－ＰＲＯ８２８，抗－ＰＲＯ１１００，抗－ＰＲＯ１１１４，抗－ＰＲＯ１１１５，抗－ＰＲＯ１１２６，抗－ＰＲＯ１１３３，抗－ＰＲＯ１１５４，抗－ＰＲＯ１１８５，抗－ＰＲＯ１１９４，抗－ＰＲＯ１２８７，抗－ＰＲＯ１２９１，抗－ＰＲＯ１２９３，抗－ＰＲＯ１３１０，抗－ＰＲＯ１３１２，抗－ＰＲＯ１３３５，抗－ＰＲＯ１３３９，抗－ＰＲＯ２１５５，抗－ＰＲＯ１３５６，抗－ＰＲＯ１３８５，抗－ＰＲＯ１４１２，抗－ＰＲＯ１４８７，抗－ＰＲＯ１７５８，抗－ＰＲＯ１７７９，抗－ＰＲＯ１７８５，抗－ＰＲＯ１８８９，抗－ＰＲＯ９０３１８，抗－ＰＲＯ３４３４，抗－ＰＲＯ３５７９，抗－ＰＲＯ４３２２，抗－ＰＲＯ４３４３，抗－ＰＲＯ４３４７，抗－ＰＲＯ４４０３，抗－ＰＲＯ４９７６，抗－ＰＲＯ２６０，抗－ＰＲＯ６０１４，抗－ＰＲＯ６０２７，抗－ＰＲＯ６１８１，抗－ＰＲＯ６７１４，抗－ＰＲＯ９９２２，抗－ＰＲＯ７１７９，抗－ＰＲＯ７４７６，抗－ＰＲＯ９８２４，抗－ＰＲＯ１９８１４，抗－ＰＲＯ１９８３６，抗－ＰＲＯ２００８８，抗－ＰＲＯ７０７８９，抗－ＰＲＯ５０２９８，抗－ＰＲＯ５１５９２，抗－ＰＲＯ１７５７，抗－ＰＲＯ４４２１，抗－ＰＲＯ９９０３，抗－ＰＲＯ１１０６，抗－ＰＲＯ１４１１，抗－ＰＲＯ１４８６，抗－ＰＲＯ１５６５，抗－ＰＲＯ４３９９または抗－ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項４７記載の薬剤。

【請求項４９】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項４７記載の薬剤。

【請求項５０】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特性を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：
（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；
（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴を測定すること；
（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物により示される生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴が、遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴として同定される）；
（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、
（ｅ）遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴が調節されているかどうか決定すること；
を含む、方法。
【請求項５１】
前記非ヒトトランスジェニック動物が性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例

えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減し

た総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、請求項５０記載の方法。

【請求項５２】

請求項５０記載の方法により同定された、薬剤。

【請求項５３】

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４

ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項５２記載の薬剤。

【請求項５４】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１

４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項５３記載の薬剤。

【請求項５５】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項５３記載の薬剤。

【請求項５６】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法は、下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，

ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される挙動を観察すること；

（ｃ）（ｂ）の観察された挙動を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物により示された観察された挙動とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物により示された観察された挙動は、遺伝子の破壊に関連する挙動として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該薬剤が遺伝子の破壊に関連する挙動を調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

【請求項５７】

前記挙動がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項５６記載の方法。

【請求項５８】

前記挙動がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項５６記載の方法。

【請求項５９】

前記挙動がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項５６記載の方法。

【請求項６０】

前記挙動が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項５６記載の方法。

【請求項６１】

前記挙動が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項５６記載の方法。

【請求項６２】

前記挙動が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項５６記載の方法。

【請求項６３】

請求項５６記載の方法により同定された、薬剤。

【請求項６４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストであ、る請求項６３記載の薬剤。

【請求項６５】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項６４記載の薬剤。

【請求項６６】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項６４記載の薬剤。

【請求項６７】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，Ｐ

ＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、該方法は、下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）試験薬剤を該非ヒトトランスジェニック動物に投与すること；及び、

（ｃ）該試験薬剤が非ヒトトランスジェニック動物における神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

【請求項６８】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項６７記載の方法。

【請求項６９】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項６７記載の方法。

【請求項７０】

前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項６７記載の方法。

【請求項７１】

前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項６７記載の方法。

【請求項７２】

前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項６７記載の方法。

【請求項７３】

前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項６７記載の方法。

【請求項７４】

前記眼の異常が網膜の異常である、請求項６７記載の方法。

【請求項７５】

前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、請求項６７記載の方法。

【請求項７６】
前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、請求項７４記載の方法。
【請求項７７】
前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、請求項７４記載の方法。
【請求項７８】
前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、請求項７４記載の方法。
【請求項７９】
前記眼の異常が白内障である、請求項６７記載の方法。
【請求項８０】
前記白内障がヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、請求項７９記載の方法。
【請求項８１】
前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、請求項６７記載の方法。
【請求項８２】
前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、請求項６７記載の方法。
【請求項８３】
前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例

えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、請求項６７記載の方法。

【請求項８４】

前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、請求項６７記載の方法。

【請求項８５】

前記非ヒトトランスジェニック動物が、性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した

赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、請求項６７記載の方法。

【請求項８６】

請求項６７記載の方法により同定された、薬剤。

【請求項８７】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項８６記載の薬剤。

【請求項８８】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項８７記載の薬剤。

【請求項８９】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項８７記載の薬剤。

【請求項９０】

請求項６７記載の方法により同定された、治療薬。

【請求項９１】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ

６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に試験薬剤を接触させること；及び、

（ｂ）該試験薬剤が、宿主細胞によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

【請求項９２】

請求項９１記載の方法により同定された、薬剤。

【請求項９３】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ

１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項９２記載の薬剤。

【請求項９４】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項９３記載の薬剤。

【請求項９５】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項９３記載の薬剤。

【請求項９６】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，Ｐ

ＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する状態に影響することができる治療薬を評価する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物の生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた状態として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された状態に対する、該試験薬剤の作用を評価すること；

を含む、方法。

【請求項９７】

前記状態が、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を含む、請求項９６記載の方法。

【請求項９８】

請求項９６記載の方法により同定された、治療薬。

【請求項９９】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，Ｐ

ＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項９８記載の治療薬。

【請求項１００】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項９９記載の治療薬。

【請求項１０１】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、

請求項９９記載の治療薬。
【請求項１０２】
請求項９８記載の治療薬を含む、医薬組成物。
【請求項１０３】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、該方法は、既に疾患を有し得る者、又は疾患を有する傾向にあり得る者、又は疾患を予防すべきであり得る者であるそのような治療を必要とする被験体に、請求項９４記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの治療有効量を投与することにより、該障害を効果的に治療又は予防又は緩解することを含む、方法。
【請求項１０４】
前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１０５】
前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１０６】
前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項１０３記載の方法。
【請求項１０７】
前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１０８】
前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１０９】
前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１１０】
前記眼の異常が網膜の異常である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１１１】
前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、請求項１０３記載の方法。
【請求項１１２】
前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、請求項１１０記載の方法。
【請求項１１３】

前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、請求項１１０記載の方法。
【請求項１１４】
前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、請求項１１０記載の方法。
【請求項１１５】
前記眼の異常が白内障である、請求項１０３記載の方法。
【請求項１１６】
前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、請求項１１５記載の方法。
【請求項１１７】
前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、請求項１０３記載の方法。
【請求項１１８】
前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である請求項１０３記載の方法。
【請求項１１９】
免疫不全が全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免

疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、請求項１０３記載の方法。

【請求項１２０】

前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、請求項１０３記載の方法。

【請求項１２１】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物を準備すること（ここで該培養物の各々の細胞は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいる）；

（ｂ）試験薬剤を該細胞培養物に投与すること；及び、

（ｃ）該試験薬剤が該細胞培養物における神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

【請求項１２２】

前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、請求項１

２１記載の方法。
【請求項１２３】
前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２４】
前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２５】
前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２６】
前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２７】
前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２８】
前記眼の異常が網膜の異常である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１２９】
前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、請求項１２１記載の方法。
【請求項１３０】
前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、請求項１２８記載の方法。
【請求項１３１】
前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、請求項１２８記載の方法。
【請求項１３２】
前記網膜の異常が網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、請求項１２８記載の方法。
【請求項１３３】
前記眼の異常が白内障である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１３４】
前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、請求項１３３記載の方法。
【請求項１３５】

前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、請求項１２１記載の方法。
【請求項１３６】
前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である請求項１２１記載の方法。
【請求項１３７】
免疫不全が全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１３８】
前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、請求項１２１記載の方法。
【請求項１３９】
請求項１２１記載の方法により同定された、薬剤。
【請求項１４０】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、請求項１３９記載の薬剤。
【請求項１４１】

前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項１４０記載の薬剤。

【請求項１４２】

前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、請求項１４０記載の薬剤。

【請求項１４３】

請求項１２１記載の方法により同定された、治療薬。

【請求項１４４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ

６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する方法であって、該方法が、既に表現型を有し得る被験体、又は表現型を有する傾向にあり得る被験体、又は表現型を予防すべきであり得る被験体に、請求項４６記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該表現型を効果的に調節することを含む、方法。

【請求項１４５】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴を調節する方法であって、該方法は、既に生理学的特徴を示し得る被験体、又は生理学的特徴を示す傾向にあり得る被験体、又は生理学的特徴を予防すべきであり得る被験体に、請求項５２記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該生理学的特徴を効果的に調節することを含む、方法。

【請求項１４６】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する方法であって、該方法は、既に挙動を示し得る被験体、又は挙動を示す傾向にあり得る被験体、又は示された挙動を予防すべきであり得る被験体に、請求項６３記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該挙動を効果的に調節することを含む、方法。

【請求項１４７】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する方法であって、該方法は、該ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に、請求項９２記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該ポリペプチドの発現を効果的に調節することを含む、方法。

【請求項１４８】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする

遺伝子の破壊に関連する状態を調節する方法であって、該方法は、既に状態を有し得る被験体、又は状態を有する傾向にあり得る被験体、又は状態を予防すべきであり得る被験体に、請求項９８記載の治療薬、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該状態を効果的に調節することを含む、方法。

【請求項１４９】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、該方法は、非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物に対して、請求項１３９記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該障害を効果的に治療又は予防又は緩解することを含み、ここで該培養物の各々の細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（発明の分野）

本発明は組成物、例えばトランスジェニック及びノックアウト動物及び疾患又は障害の診断及び治療のためにそのような組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

（発明の背景）

細胞外蛋白はとりわけ多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を果たしている。多くの個々の細胞の消長、例えば増殖、遊走、分化又は他の細胞との相互作用は典型的には他の細胞及び／又は直属の環境から受領される情報により統括されている。この情報はしばしば、分泌ポリペプチド（例えばマイトジェン因子、生存因子、細胞毒性因子、分化因子、神経ペプチド及びホルモン）により伝達され、これはその後多様な細胞受容体又は膜結合蛋白により受領され、解釈される。これ等の分泌ポリペプチド又はシグナリング分子は通常は細胞分泌経路を通過して細胞外環境におけるその作用部位に到達する。

【０００３】

分泌蛋白は医薬品、診断薬、バイオセンサー及びバイオリアクターを含む種々の産業上の用途を有している。血栓溶解剤、インターフェロン、インターロイキン、エリスロポエチン、コロニー刺激因子及び種々の他のサイトカインのような現在入手可能な蛋白薬剤の大部分は分泌蛋白である。膜蛋白であるそれらの受容体もまた治療薬又は診断薬としての潜在性を有する。産業界及び学術界の両方で新規な天然の分泌蛋白を同定するための努力がなされている。多くの努力は新規な分泌蛋白に関するコーディング配列を同定するための哺乳類組み換えＤＮＡライブラリのスクリーニングに着目している。スクリーニングの方法及び手法の例は文献に記載されている［例えば、非特許文献１；特許文献１参照］。

【０００４】

膜結合蛋白及び受容体はとりわけ多細胞生物の形成、分化及び維持において重要な役割を果たし得る。多くの個々の細胞の消長、例えば増殖、遊走、分化又は他の細胞との相互作用は典型的には他の細胞及び／又は直属の環境から受領される情報により統括されている。この情報はしばしば、分泌ポリペプチド（例えばマイトジェン因子、生存因子、細胞毒性因子、分化因子、神経ペプチド及びホルモン）により伝達され、これはその後多様な細胞受容体又は膜結合蛋白により受領され、解釈される。このような膜結合蛋白及び細胞受容体は、限定されないが、サイトカイン受容体、受容体キナーゼ、受容体ホスファターゼ、細胞－細胞相互作用に関与する受容体、及び、細胞接着分子、例えばセレクチン及びインテグリンを包含する。例えば、細胞の成育及び分化を調節するシグナルの伝達は一つには種々の細胞蛋白のホスホリル化により調節される。その過程を触媒する酵素である蛋白チロシンキナーゼは成長因子受容体としても機能できる。例としては線維芽細胞成長因子受容体及び神経成長因子受容体が挙げられる。

【０００５】

膜結合蛋白及び受容体分子は医薬品及び診断薬を含む種々の産業上の用途を有している。例えば受容体免疫接着は受容体－リガンド相互作用をブロックするための治療薬として使用できる。膜結合蛋白は、関連する受容体／リガンド相互作用の潜在的なペプチド又は小分子の阻害剤のスクリーニングの為にも使用できる。

【０００６】

産業界及び学術界の両方で新規な天然の受容体又は膜結合蛋白を同定するための努力がなされている。多くの努力は新規な受容体又は膜結合蛋白に関するコーディング配列を同定するための哺乳類組み換えＤＮＡライブラリのスクリーニングに着目している。

【０００７】

生物学及び疾患の過程における分泌及び膜結合の蛋白の重要性を鑑みれば、インビボの研究及び特性化は疾患又は機能不全の予防、緩解又は補正において有用な治療薬及び／又は治療法の価値ある識別及び道程を可能とし得る。この点に関し、遺伝子操作されたマウスは、免疫学、癌、神経生物学、心臓血管生物学、肥満及び他の多くを包含するヒトの疾患に関連する生物学的過程の機能的分析のための価値ある道具であることがわかっている。遺伝子ノックアウトは高度に特異的なアンタゴニストの活性をインビボで予測することにより薬剤作用の生物学的機序をモデル化しているものとして捉えることができる。ノックアウトマウスは薬剤の活性をモデル化していることがわかっており；特定の薬剤標的蛋白に関して欠損性であるマウスの表現型は相当する拮抗薬剤によって生じるヒト臨床表現型を模倣することができる。遺伝子ノックアウトは標的の作用機序、標的の主要な生理学的役割、及び、標的の抑制から生じると考えられる機序に基づいた副作用を哺乳類におい

て発見可能とする。この型の例はアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）［非特許文献２］及びシクロオキシゲナーゼ－１（ＣＯＸ１）遺伝子［非特許文献３］が欠損しているマウスを包含する。逆に、マウスにおいて遺伝子をノックアウトすることは相当する標的へのアゴニスト薬剤の投与後にヒトにおいて観察されるものとは逆の表現型作用を有する場合がある。その例としては突然変異の結果が赤血球生産不全であるエリスロポエチンノックアウト［非特許文献４］及び突然変異体マウスが活動亢進及び応答性亢進を示すＧＡＢＡ（Ａ）－Ｒ－β３ノックアウト［非特許文献５］が挙げられる。これ等の表現型は共にヒトにおけるエリスロポエチン及びベンゾジアゼピン投与の作用とは逆である。マウス遺伝子学を用いて有効化された標的の意外な例はＡＣＣ２遺伝子である。ヒトＡＣＣ２遺伝子は数年前に同定されているが、薬剤開発の標的としてのＡＣＣ２への関心はノックアウトマウスを用いたＡＣＣ２機能分析後の最近になってようやく喚起された。ＡＣＣ２突然変異マウスはその野生型同腹仔よりも大食であるが、より多くの脂肪を燃焼し、その脂肪細胞中への脂肪の貯留は低値であり、このことは、この酵素を肥満治療における化学的アンタゴニストに関する推定標的としている［非特許文献６］。

【０００８】

本出願においては、突然変異した遺伝子の破壊が、ＣＮＳ／神経学的撹乱又は障害、例えば不安；眼の異常；及び関連の疾患；心臓血管、内皮又は血管形成の障害、例えばアテローム性動脈硬化症；異常な代謝の障害、例えば糖尿病及び上昇した血清中のトリグリセリド及びコレステロールのレベルに伴う脂質代謝障害；免疫学的及び炎症性の障害；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害、例えば関節炎、骨粗鬆症及び大理石骨病；又は発達疾患、例えば胚性致死を包含する種々の疾患状態又は機能不全に関連する表現型の観察事項をもたらしている。

【特許文献１】米国特許第５，５３６，６３７号明細書

【非特許文献１】Ｋｌｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．９３：７１０８－７１１３（１９９６）

【非特許文献２】Ｅｓｔｈｅｒ，Ｃ．Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｌａｂ．Ｉｎｖｅｓｔ．，７４：９５３－９６５（１９９６）

【非特許文献３】Ｌａｎｇｅｎｂａｃｈ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，８３：４８３－４９２（１９９５）

【非特許文献４】Ｗｕ，Ｃ．Ｓ．ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ．，８３：５９－６７（１９９６）

【非特許文献５】ＤｅＬｏｒｅｙ，Ｔ．Ｍ．，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．，１８：８５０５－８５１４（１９９８）

【非特許文献６】Ａｂｕ－Ｅｌｈｅｉｇａ，Ｌ．ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２９１：２６１３－２６１６（２００１）

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

（発明の要旨）

Ａ．実施形態

本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６

０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子を提供する。

【００１０】

１つの局面において、単離された核酸分子は、（ａ）本明細書に開示する完全長のアミノ酸配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いたアミノ酸配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しない膜貫通蛋白の細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示した完全長アミノ酸配列の何れかの他の特に定義されるフラグメントを有するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は、（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補体に対して、少なくとも約８０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８８％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８９％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９８％の核酸配列同一性、及び、或いは少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。

【００１１】

別の局面において、単離された核酸分子は、（ａ）本明細書に開示する完全長のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１

４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドｃＤＮＡのコーディング配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのコーディング配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しない膜貫通ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメインのコーディング配列、又は、本明細書に開示する完全長アミノ酸配列の何れかの他の特に定義されるフラグメントのコーディング配列を含むＤＮＡ分子、又は、（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補体に対して、少なくとも約８０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８８％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８９％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９８％の核酸配列同一性、及び、或いは少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む。

【００１２】
更に別の局面において、本発明は、（ａ）本明細書に開示するＡＴＣＣにより寄託されたヒト蛋白ｃＤＮＡの何れかによりコードされる同様の成熟ポリペプチドをコードするＤＮＡ分子、又は、（ｂ）（ａ）のＤＮＡ分子の相補体に対して、少なくとも約８０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８８％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約８９％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９１％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９２％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９３％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９４％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９５％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９６％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９７％の核酸配列同一性、或いは少なくとも約９８％の核酸配列同一性、及び、或いは少なくとも約９９％の核酸配列同一性を有するヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子に関する。
【００１３】
本発明の別の局面は、膜貫通ドメイン欠失又は膜貫通ドメイン不活性化されているか、又は、そのようなコードしているヌクレオチド配列に相補的なＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む単離された核酸分子を提供し、ここでそのようなポリペプチドの膜貫通ドメインが本明細書において開示される。従って、本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの可溶性細胞外ドメインも意図される。

【００１４】
本発明は更に、例えば、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４抗体に対する結合部位を含むポリペプチドを場合によりコードしてよいＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのフラグメントをコードするためのハイブリダイゼーションプローブとして、又はアンチセンスオリゴヌクレオチドプローブとして使用してよい、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４ポリペプチ

ドコーディング配列又はその相補体のフラグメントを提供する。このような核酸フラグメントは通常は、約１０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１５ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約２０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約３０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約４０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約５０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約６０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約７０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約８０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約９０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１１０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１２０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１３０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１４０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１５０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１６０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１７０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１８０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約１９０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約２００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約２５０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約３００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約３５０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約４００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約４５０ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約５００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約６００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約７００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約８００ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約９００ヌクレオチド長又はそれ以上、及び、或いは約１０００ヌクレオチド長又はそれ以上であり、ここで、この文脈において、「約」という用語は言及したヌクレオチド配列長±その言及した長さの１０％を意味する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドコードヌクレオチド配列の新規なフラグメントは、多くのよく知られた配列アライメントプログラムの何れかを用いてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４

０４ポリペプチドコードヌクレオチド配列を他の既知ヌクレオチド配列とアラインすること、及び、どのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドコードヌクレオチド配列フラグメントが新規であるかを決定することにより日常的に決定してよい。このようなＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，

ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドコードヌクレオチド配列の全てを本明細書においては意図する。同様に意図されるものはこのようなヌクレオチド分子フラグメントによりコードされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ

６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドフラグメント、好ましくは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４抗体に対する結合部位を含む抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４ポリペプチドフラグメントである。

【００１５】

本発明は上記の通り同定された単離された核酸配列の何れかによりコードされる単離されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，Ｐ

ＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを提供する。

【００１６】

特定の局面において、本発明は本明細書に開示する完全長のアミノ酸配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いたアミノ酸配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しない膜貫通蛋白の細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示した完全長アミノ酸配列の何れかの他の特に定義されるフラグメントを有するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対して、少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８１％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８２％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８３％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８４％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８６％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８７％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８８％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８９％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９１％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９２％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９３％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９４％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９５％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９６％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９７％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９８％のアミノ酸配列同一性、及び、或いは少なくとも約９９％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されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９

０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに関する。

【００１７】

更に別の局面において、本発明は本明細書に開示するＡＴＣＣにより寄託されたヒト蛋白ｃＤＮＡの何れかによりコードされるアミノ酸配列に対して、少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８１％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８２％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８３％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８４％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８５％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８６％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８７％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８８％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約８９％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９０％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９１％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９２％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９３％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９４％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９５％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９６％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９７％のアミノ酸配列同一性、或いは少なくとも約９８％のアミノ酸配列同一性、及び、或いは少なくとも約９９％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されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに関する。

【００１８】

１つの局面において、本発明は約１０アミノ酸長又はそれ以上、或いは約２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、４００、４１０、４２０、４３０、４４０、４５０、４６０、４７０、４８０、４９０、５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０、５７０、５８０、５９０、６００アミノ酸長又はそれ以上のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲ

Ｏ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリペプチドに関する。場合により、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリペプチドはネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列と比較して１つ又はそれより多くない保存的アミノ酸置換を有し、或いは、ネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１

４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列と比較して２、３、４、５、６、７、８、９又は１０より多くない保存的アミノ酸置換を有する。

【００１９】

特定の局面において、本発明はＮ末端シグナル配列及び／又は開始メチオニンを有しない単離されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを提供し、前記したとおりそのようなアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列によりコードされる。これ等を製造するためのプロセスも本明細書に記載し、その場合、そのようなプロセスはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現に適する条件下に適切なコードしている核酸分子を含むベクターを含む宿主細胞を培養すること、及び、細胞培養物からＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，Ｐ

ＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを回収することを含む。

【００２０】

本発明の別の局面は膜貫通ドメイン欠失又は膜貫通ドメイン不活性化されている単離されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを提供する。これ等を製造するプロセスも本明細書に記載し、その場合、そのようなプロセスはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現に適する条件下に適切なコードしている核酸分子を含むベクターを含む宿主細胞を培養すること、及び、細胞培養物からＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，

ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを回収することを含む。

【００２１】

本発明は本明細書において定義されるネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト及びアンタゴニストを提供する。特に、アゴニスト又はアンタゴニストは抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体又は小分子である。

【００２２】

本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６

０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを候補分子と接触させること、及び、該ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドにより媒介される生物学的活性をモニタリングすることを含む、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対するアゴニスト又はアンタゴニストを同定する方法を提供する。好ましくは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２

１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドはネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドである。

【００２３】

本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、又は、本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４のアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３

９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を担体と組み合わせて含む組成物を提供する。場合により、担体は製薬上許容しうる担体である。

【００２４】

本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４抗体に対して応答する状態の治療において有用な医薬の製造のための抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗

ＰＲＯ４４０４ポリペプチド又は上記したそのアゴニスト又はアンタゴニスト、又は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体の使用を提供する。

【００２５】

本発明は本明細書に記載したポリペプチドの何れかをコードするＤＮＡを含むベクターを提供する。何れかのそのようなベクターを含む宿主細胞も提供される。例えば、宿主細胞はＣＨＯ細胞、Ｅ・コリ又は酵母であってよい。本明細書に記載したポリペプチドの何れかを製造するためのプロセスも更に提供され、それは所望のポリペプチドの発現の為に適する条件下において宿主細胞を培養すること及び細胞培養物から所望のポリペプチドを回収することを含む。

【００２６】

本発明は異種ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合させた本明細書に記載したポリペプチドの何れかを含むキメラ分子を提供する。そのようなキメラ分子の例はエピトープタグ配列又は免疫グロブリンのＦｃ領域に融合させた本明細書に記載したポリペプチドの何れかを含む。

【００２７】

本発明は前述又は後述のポリペプチドのいずれかに、好ましくは特異的に結合する抗体を提供する。場合により、抗体はモノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗体フラグメント又は一本鎖抗体である。

【００２８】

本発明はゲノム及びｃＤＮＡのヌクレオチド配列を単離するために、関連する遺伝子の発現を測定又は検出するために、又は、アンチセンスプローブとして有用な、オリゴヌクレオチドプローブを提供し、ここでこれ等のプローブは前述又は後述のヌクレオチド配列の何れかから誘導してよい。好ましいプローブ長は前述の通りである。

【００２９】

本発明はまた、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲ

Ｏ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；及び、

（ｃ）測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること、

を含み、ここで野生型動物の生理学的特徴とは異なる非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される上記方法を提供する。１つの局面において、非ヒトトランスジェニック動物は哺乳類である。別の局面において、哺乳類はげっ歯類である。更に別の局面において、哺乳類はラット又はマウスである。１つの局面において、非ヒトトランスジェニック動物はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に対してヘテロ接合性である。別の局面において、性別一致野生型同腹仔と比較した場合の非ヒトトランスジェニック動物により示される表現型は以下のもの、即ち：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つである。

【００３０】
更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、神経障害は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような神経障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００３１】
別の局面において、眼の異常は網膜の異常である。更に別の局面において、眼の異常は網膜の視覚問題又は失明と関係している。別の局面において、網膜の異常は色素性網膜炎と関係しているか、又は網膜の異常は網膜変性又は網膜の形成異常を特徴としている。

【００３２】
更に別の局面において、網膜の異常は網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β－リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している。

【００３３】
更に別の局面において、眼の異常は白内障である。又更に別の局面において、白内障は全身疾患、例えばヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群である。

【００３４】
更に別の局面において、発達異常は胚性致死又は生存性低下を含む。

【００３５】
更に又別の局面において、心臓血管、内皮又は血管形成障害は動脈疾患、例えば真性糖

尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である。

【００３６】

更に別の局面において、免疫不全は全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である。

【００３７】

更に別の局面において、骨代謝異常又は障害は関節炎、骨粗鬆症、骨減少症又は大理石骨病である。

【００３８】

別の局面において、非ヒトトランスジェニック動物は性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性、即ち：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均

血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す。

【００３９】

本発明は又、自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ

３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物から誘導した単離細胞を提供する。１つの局面において、単離細胞はマウス細胞である。別の局面において、マウス細胞は胚性幹細胞である。更に別の局面において、単離細胞は性別一致野生型同腹仔と比較した場合に以下の表現型、即ち：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つを示す非ヒトトランスジェニック動物から誘導される。本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲ

Ｏ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで野生型動物の生理学的特徴とは異なる非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）試験薬剤が非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された表現型を調節するかどうか決定すること；

を含む上記方法を提供する。

【００４０】

１つの局面において、遺伝子の破壊に関連する表現型は神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を含む。

【００４１】

更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、神経障害は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような神経障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００４２】

更に別の局面において、眼の異常は網膜の異常である。更に別の局面において、眼の異常は網膜の視覚問題又は失明と関係している。別の局面において、網膜の異常は色素性網膜炎と関係しているか、又は網膜の異常は網膜変性又は網膜の形成異常を特徴としている。

【００４３】

更に別の局面において、網膜の異常は網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バル

デーービードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリンーエアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルスーシェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセンーコルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している。

【００４４】

更に別の局面において、眼の異常は白内障である。又更に別の局面において、白内障は全身疾患、例えばヒトダウン症候群、ハレルマンーストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群である。

【００４５】

更に別の局面において、発達異常は胚性致死又は生存性低下を含む。

【００４６】

更に又別の局面において、心臓血管、内皮又は血管形成障害は動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である。

【００４７】

更に別の局面において、免疫不全は全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギランーバレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である。

【００４８】

更に別の局面において、骨代謝異常又は障害は関節炎、骨粗鬆症、骨減少症又は大理石骨病である。

【００４９】

別の局面において、非ヒトトランスジェニック動物は性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性、即ち：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オ

ープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）

；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す。

【００５０】

本発明は又遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４

７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００５１】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特性を調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備するこ

と；
（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴を測定すること；
（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで野生型動物により示される生理学的特徴とは異なる非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴は遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴として同定される）；
（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、
（ｅ）遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴が調節されているかどうか決定すること；
を含む上記方法を提供する。

【００５２】
１つの局面において、非ヒトトランスジェニック動物は性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性の少なくとも１つを示す。

【００５３】
別の局面において、非ヒトトランスジェニック動物は性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性、即ち：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血

清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び肺性致死の少なくとも１つを示す。

【００５４】

本発明はまた遺伝子の破壊に関連する生理学的特性を調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリ

ペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗Ｐ

ＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００５５】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される挙動を観察すること；

（ｃ）（ｂ）の観察された挙動を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで野生型動物により示された観察された挙動とは異なる非ヒトトランスジェニック動物により示された観察された挙動は遺伝子の破壊に関連する挙動として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）薬剤が遺伝子の破壊に関連する挙動を調節するかどうか決定すること；

を含む上記方法を提供する。

【００５６】

１つの局面において、観察される挙動はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、観察される挙動はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、観察される挙動はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。更に別の局面において、観察される挙動は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、観察される

挙動は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、観察される挙動は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害を包含する。このような障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００５７】

本発明は又、遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗Ｐ

ＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００５８】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；

眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）試験薬剤を該非ヒトトランスジェニック動物に投与すること；及び、

（ｃ）試験薬剤が非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；を含む上記方法を提供する。

【００５９】

更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、神経障害は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような神経障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００６０】

別の局面において、眼の異常は網膜の異常である。更に別の局面において、眼の異常は網膜の視覚問題又は失明と関係している。別の局面において、網膜の異常は色素性網膜炎と関係しているか、又は網膜の異常は網膜変性又は網膜の形成異常を特徴としている。

【００６１】

更に別の局面において、網膜の異常は網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜

血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している。

【００６２】

更に別の局面において、眼の異常は白内障である。又更に別の局面において、白内障は全身疾患、例えばヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群である。

【００６３】

更に別の局面において、発達異常は胚性致死又は生存性低下を含む。

【００６４】

更に又別の局面において、心臓血管、内皮又は血管形成障害は動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である。

【００６５】

更に別の局面において、免疫不全は全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である。

【００６６】

更に別の局面において、骨代謝異常又は障害は関節炎、骨粗鬆症、骨減少症又は大理石

骨病である。

【００６７】

別の局面において、非ヒトトランスジェニック動物は性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性、即ち：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に

対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す。

【００６８】

本発明は又、遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３

４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００６９】

本発明は又、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の治療のための治療薬を提供する。

【００７０】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１

１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に試験薬剤を接触させること；及び、

（ｂ）試験薬剤が宿主細胞によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節するかどうか決定すること；

を含む上記方法を提供する。

【００７１】

本発明は又ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１

１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，

抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００７２】

本発明はまた、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する状態に影響することができる治療薬を評価する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，

ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで野生型動物の生理学的特徴とは異なる非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた状態として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された状態に対する試験薬剤の作用を評価すること；

を含む上記方法を提供する。

【００７３】

１つの局面において、状態は神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常である。

【００７４】

本発明は又、遺伝子の破壊に関連する状態に影響することができる治療薬を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５

，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００７５】

本発明は又、遺伝子の破壊に関連する状態に影響することができる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【００７６】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ

５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、方法が既に疾患を有し得る者、又は疾患を有する傾向にあり得る者、又は疾患を予防すべきであり得る者であるそのような治療を必要とする被験体に治療薬、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの治療有効量を投与することにより、該障害又は疾患を効果的に治療又は予防又は緩解することを含む上記方法を提供する。

【００７７】

更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、神経障害は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような神経障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００７８】

別の局面において、眼の異常は網膜の異常である。更に別の局面において、眼の異常は網膜の視覚問題又は失明と関係している。別の局面において、網膜の異常は色素性網膜炎と関係しているか、又は網膜の異常は網膜変性又は網膜の形成異常を特徴としている。

【００７９】

更に別の局面において、網膜の異常は網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状

萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β－リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している。

【００８０】

更に別の局面において、眼の異常は白内障である。又更に別の局面において、白内障は全身疾患、例えばヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群である。

【００８１】

更に別の局面において、発達異常は胚性致死又は生存性低下を含む。

【００８２】

更に又別の局面において、心臓血管、内皮又は血管形成障害は動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である。

【００８３】

更に別の局面において、免疫不全は全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である。

【００８４】

更に別の局面において、骨代謝異常又は障害は関節炎、骨粗鬆症、骨減少症又は大理石骨病である。

【００８５】

別の局面において、治療薬はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，Ｐ

ＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２

，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００８６】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、方法が下記工程：

（ａ）非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物を準備すること（ここで該培養物の各々の細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいる）；

（ｂ）試験薬剤を該細胞培養物に投与すること；及び、
（ｃ）試験薬剤が該培養物における神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；
を含む上記方法を提供する。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である。更に別の局面において、神経障害はホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである。

【００８７】

更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の増強された運動共調である。更に別の局面において、神経障害は反転スクリーン試験中の減損した運動共調である。更に別の局面において、神経障害は抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような神経障害は「不安障害」と定義されるカテゴリーを包含し、これは例えば限定しないが軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【００８８】

別の局面において、眼の異常は網膜の異常である。更に別の局面において、眼の異常は視覚問題又は失明と関係している。別の局面において、網膜の異常は色素性網膜炎と関係しているか、又は網膜の異常は網膜変性又は網膜の形成異常を特徴としている。

【００８９】

更に別の局面において、網膜の異常は網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している。

【００９０】

更に別の局面において、眼の異常は白内障である。又更に別の局面において、白内障は全身疾患、例えばヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジ

ストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群である。

【００９１】

更に別の局面において、発達異常は胚性致死又は生存性低下を含む。

【００９２】

更に又別の局面において、心臓血管、内皮又は血管形成障害は動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である。

【００９３】

更に別の局面において、免疫不全は全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である。

【００９４】

更に別の局面において、骨代謝異常又は障害は関節炎、骨粗鬆症、骨減少症又は大理石骨病である。

【００９５】

本発明は又、上記培養物において遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を提供する。１つの局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８

６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型のアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、薬剤はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである。更に別の局面において、アゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。更に別の局面において、アンタゴニストの薬剤は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，

抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である。

【００９６】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する方法であって、方法が既に表現型を有し得る被験体、又は表現型を有する傾向にあり得る被験体、又は表現型を予防すべきであり得る被験体に、該表現型を調節するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、表現型を効果的に調節することを含む上記方法を提供する。

【００９７】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴を調節する方法であって、方法が既に生理学的特徴を示し得る被験体、又は生理学的特徴を示す傾向にあり得る被験体、又は生理学的特徴を予防すべきであり得る被験体に、該生理学的特徴を調節するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、生理学的特徴を効果的に調節することを含む上記方法を提供する。

【００９８】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１

１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する方法であって、方法が既に挙動を示し得る被験体、又は挙動を示す傾向にあり得る被験体、又は示された挙動を予防すべきであり得る被験体に、該挙動を調節するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、挙動を効果的に調節することを含む上記方法を提供する。

【００９９】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する方法であって、方法が該ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に、該発現を調節するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該ポリペプチドの発現を効果的に調節することを含む上記方法を提供する。

【０１００】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する状態を調節する方法であって、方法が既に状態を有し得る被験体、又は状態を有する傾向にあり得る被験体、又は状態を予防すべきであり得る被験体に、該状態を調節するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの治療有効量を投与することにより、状態を効果的に調節することを含む上記方法を提供する。

【０１０１】

本発明は又、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、方法が非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物、ただし該培養物の各々の細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２

２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいるものに対して、該障害を治療又は予防又は緩解するものとして同定された薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該障害を効果的に治療又は予防又は緩解することを含む上記方法を提供する。

【０１０２】

Ｂ．別の実施形態

更に別の実施形態において、本発明は本出願に係る潜在的請求項の以下のセットを指向している。

（１）　ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；及び、

（ｃ）該測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること、

を含み、ここで該野生型動物の該生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の該生理学的特徴が、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される、方法。

（２）　前記非ヒトトランスジェニック動物が、ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に対してヘテロ接合性である、１記載の方法。

（３）　性別一致野生型同腹仔と比較した場合の前記非ヒトトランスジェニック動物により示される表現型が、以下：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つである、１記載の方法。

（４）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、３記載の方法。

（５）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、３記載の方法。

（６）　前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、３記載の方法。

（７）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、３記載の方法。

（８）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、３記載の方法。

（９）　前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、３記載の方法。

（１０）　前記眼の異常が網膜の異常である、３記載の方法。

（１１）　前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、３記載の方法。

（１２）　前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、１０記載の方法。

（１３）　前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、１０記載の方法。

（１４）　前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病（Ａｌｂｅｒｓ－Ｓｃｈｎｏｂｅｒｇ

ｄｉｓｅａｓｅ）、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、１０記載の方法。

（１５） 前記眼の異常が白内障である、３記載の方法。

（１６） 前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患と関係している、１５記載の方法。

（１７） 前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、３記載の方法。

（１８） 前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、３記載の方法。

（１９） 前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、３記載の方法。

（２０） 前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、３記載の方法。

（２１） 前記非ヒトトランスジェニック動物が、性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験

における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞（ｂｌｏｗ　ｃｅｌｌｓ）；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における

骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、１記載の方法。

（２２）　自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物から誘導した、単離細胞。

（２３）　マウス細胞である、２２記載の単離細胞。

（２４）　前記マウス細胞が胚性幹細胞である２３記載の単離細胞。

（２５）　性別一致野生型同腹仔と比較した場合に前記非ヒトトランスジェニック動物が以下の表現型：神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常の少なくとも１つを示す、２２記載の単離細胞。

（２６）　ＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９、ＰＲＯ１８１、ＰＲＯ２４４、ＰＲＯ２４７、ＰＲＯ２６９、ＰＲＯ２９３、ＰＲＯ２９８、ＰＲＯ３３９、ＰＲＯ３４１、ＰＲＯ３４７、ＰＲＯ５３１、ＰＲＯ５３７、ＰＲＯ７１８、ＰＲＯ７７３、ＰＲＯ８６０、ＰＲＯ８

７１、ＰＲＯ８７２、ＰＲＯ８１３、ＰＲＯ８２８、ＰＲＯ１１００、ＰＲＯ１１１４、ＰＲＯ１１１５、ＰＲＯ１１２６、ＰＲＯ１１３３、ＰＲＯ１１５４、ＰＲＯ１１８５、ＰＲＯ１１９４、ＰＲＯ１２８７、ＰＲＯ１２９１、ＰＲＯ１２９３、ＰＲＯ１３１０、ＰＲＯ１３１２、ＰＲＯ１３３５、ＰＲＯ１３３９、ＰＲＯ２１５５、ＰＲＯ１３５６、ＰＲＯ１３８５、ＰＲＯ１４１２、ＰＲＯ１４８７、ＰＲＯ１７５８、ＰＲＯ１７７９、ＰＲＯ１７８５、ＰＲＯ１８８９、ＰＲＯ９０３１８、ＰＲＯ３４３４、ＰＲＯ３５７９、ＰＲＯ４３２２、ＰＲＯ４３４３、ＰＲＯ４３４７、ＰＲＯ４４０３、ＰＲＯ４９７６、ＰＲＯ２６０、ＰＲＯ６０１４、ＰＲＯ６０２７、ＰＲＯ６１８１、ＰＲＯ６７１４、ＰＲＯ９９２２、ＰＲＯ７１７９、ＰＲＯ７４７６、ＰＲＯ９８２４、ＰＲＯ１９８１４、ＰＲＯ１９８３６、ＰＲＯ２００８８、ＰＲＯ７０７８９、ＰＲＯ５０２９８、ＰＲＯ５１５９２、ＰＲＯ１７５７、ＰＲＯ４４２１、ＰＲＯ９９０３、ＰＲＯ１１０６、ＰＲＯ１４１１、ＰＲＯ１４８６、ＰＲＯ１５６５、ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物の生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた表現型として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該試験薬剤が該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された表現型を調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

（２７） 前記遺伝子の破壊に関連する表現型が、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を含む、２６記載の方法。

（２８） 前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、２７記載の方法。

（２９） 前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、２７記載の方法。

（３０） 前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、２７記載の方法。

（３１） 前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、２７記載の方法。

（３２） 前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、２７記載の方法。

（３３） 前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、２７記載の方法。

（３４） 前記眼の異常が網膜の異常である、２７記載の方法。

（３５） 前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、２７記載の方法。

（３６） 前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、３４記載の方法。

（３７） 前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、３４記載の方法。

（３８） 前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レ

ーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、３４記載の方法。

（３９） 前記眼の異常が白内障である、２７記載の方法。

（４０） 前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患と関係している、３９記載の方法。

（４１） 前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、２７記載の方法。

（４２） 前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、２７記載の方法。

（４３） 前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、２７記載の方法。

（４４） 前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、２７記載の方法。

（４５） 前記非ヒトトランスジェニック動物が性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴

った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中

無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、２６記載の方法。

（４６）　２６記載の方法により同定された、薬剤。

（４７）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ４９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、４６記載の薬剤。

（４８）　前記アゴニストが、抗－ＰＲＯ１７９，抗－ＰＲＯ１８１，抗－ＰＲＯ２４４，抗－ＰＲＯ２４７，抗－ＰＲＯ２６９，抗－ＰＲＯ２９３，抗－ＰＲＯ２９８，抗－ＰＲＯ３３９，抗－ＰＲＯ３４１，抗－ＰＲＯ３４７，抗－ＰＲＯ５３１，抗－ＰＲＯ５３７，抗－ＰＲＯ７１８，抗－ＰＲＯ７７３，抗－ＰＲＯ８６０，抗－ＰＲＯ８７１，抗－ＰＲＯ８７２，抗－ＰＲＯ８１３，抗－ＰＲＯ８２８，抗－ＰＲＯ１１００，抗－ＰＲＯ１１１４，抗－ＰＲＯ１１１５，抗－ＰＲＯ１１２６，抗－ＰＲＯ１１３３，抗－ＰＲＯ１１５４，抗－ＰＲＯ１１８５，抗－ＰＲＯ１１９４，抗－ＰＲＯ１２８７，抗－ＰＲＯ１２９１，抗－ＰＲＯ１２９３，抗－ＰＲＯ１３１０，抗－ＰＲＯ１３１２，抗－ＰＲＯ１３３５，抗－ＰＲＯ１３３９，抗－ＰＲＯ２１５５，抗－ＰＲＯ１３５６，抗－ＰＲＯ１３８５，抗－ＰＲＯ１４１２，抗－ＰＲＯ１４８７，抗－ＰＲＯ１７５８，抗－ＰＲＯ１７７９，抗－ＰＲＯ１７８５，抗－ＰＲＯ１８８９，抗－ＰＲＯ９０３１８，抗－ＰＲＯ３４３４，抗－ＰＲＯ３５７９，抗－ＰＲＯ４３２２，抗－ＰＲＯ４３４３，抗－ＰＲＯ４３４７，抗－ＰＲＯ４４０３，抗－ＰＲＯ４９７６，抗－ＰＲＯ２６０，抗－ＰＲＯ６０１４，抗－ＰＲＯ６０２７，抗－ＰＲＯ６１８１，抗－ＰＲＯ６７１４，抗－ＰＲＯ９９２２，抗－ＰＲＯ７１７９，抗－ＰＲＯ７４７６，抗－ＰＲＯ９８２４，抗－ＰＲＯ１９８１４，抗－ＰＲＯ１９８３６，抗－ＰＲＯ２００８８，抗－ＰＲＯ７０７８９，抗－ＰＲＯ５０２９８，抗－ＰＲＯ５１５９２，抗－ＰＲＯ１７５７，抗－ＰＲＯ４４２１，抗－ＰＲＯ９９０３，抗－ＰＲＯ１１０６，抗－ＰＲＯ１４１１，抗－ＰＲＯ１４８６，抗－ＰＲＯ１５６５，抗－ＰＲＯ４３９９または抗－ＰＲＯ４４０４抗体である、４７記載の薬剤。

（４９）　前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，

抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、４７記載の薬剤。

（５０）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特性を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物により示される生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物により示される生理学的特徴が、遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴が調節されているかどうか決定すること；を含む、方法。

（５１）　前記非ヒトトランスジェニック動物が性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大し

たパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、５０記載の方法。

（５２）　５０記載の方法により同定された、薬剤。

（５３）抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４

ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、５２記載の薬剤。

（５４）　前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２

６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、５３記載の薬剤。

（５５）　前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、５３記載の薬剤。

（５６）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法は、下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７

，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物により示される挙動を観察すること；

（ｃ）（ｂ）の観察された挙動を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物により示された観察された挙動とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物により示された観察された挙動は、遺伝子の破壊に関連する挙動として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該薬剤が遺伝子の破壊に関連する挙動を調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

（５７）　前記挙動がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、５６記載の方法。

（５８）　前記挙動がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、５６記載の方法。

（５９）　前記挙動がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、５６記載の方法。

（６０）　前記挙動が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、５６記載の方法。

（６１）　前記挙動が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、５６記載の方法。

（６２）　前記挙動が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、５６記載の方法。

（６３）　５６記載の方法により同定された、薬剤。

（６４）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，

ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストであ、る６３記載の薬剤。

（６５）　前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、６４記載の薬剤。

（６６）　前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、６４記載の薬剤。

（６７）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９

８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、該方法は、下記工程：

（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）試験薬剤を該非ヒトトランスジェニック動物に投与すること；及び、

（ｃ）該試験薬剤が非ヒトトランスジェニック動物における神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

（６８）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、６７記載の方法。

（６９）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、６７記載の方法。

（７０）　前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、６７記載の方法。

（７１）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、６７記載の方法。

（７２）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、６７記載の方法。

（７３）　前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、６７記載の方法。

（７４）　前記眼の異常が網膜の異常である、６７記載の方法。

（７５）　前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、６７記載の方法。

（７６）　前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、７４記載の方法。

（７７）　前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、７４記載の方法。

（７８）　前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜

動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β－リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、７４記載の方法。

（７９） 前記眼の異常が白内障である、６７記載の方法。

（８０） 前記白内障がヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、７９記載の方法。

（８１） 前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、６７記載の方法。

（８２） 前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばうっ血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である、６７記載の方法。

（８３） 前記免疫不全が、全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、６７記載の方法。

（８４） 前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、６７記載の方法。

（８５） 前記非ヒトトランスジェニック動物が、性別一致野生型同腹仔と比較して以下の生理学的特性：オープンフィールド試験中の増大した不安様応答；オープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答；オープンフィールド試験中の活動亢進とそれに伴った増大した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の低運動とそれに伴った低減した直立及び穴掘り活動；オープンフィールド試験中の増大した探索活動；オープンフィールド試験中の低減した探索活動；日周期リズムの顕著化；ホームケージ活動性試験中の

異常な日周期リズム、例えば低減した歩行回数；ホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズム、例えば増大した歩行回数；増強された日周期リズム；増大したストレス応答を伴った増大したストレス誘導性の高体温；ストレス誘導高体温に対する増大した抵抗性；ストレス誘導高体温に対する低減した抵抗性；反転スクリーン試験中の減損した運動共調；尾部懸垂試験の間の増大した抑鬱様応答；尾部懸垂試験の間の低減した抑鬱様応答；プレパルス抑制試験の間の低減した驚愕応答；難聴を示す無驚愕応答；ホットプレート試験における低減した応答潜時；ホットプレート試験における増大した疼痛知覚；ホットプレート試験における延長した応答潜時；ホットプレート試験における低減した疼痛知覚；機能観察バッテリー試験の間の挙尾；眼科学的異常；減衰した網膜動脈；視神経異常；網膜変性；網膜色素脱失；白内障；低減した心拍数；低減した平均収縮期血圧；増大した平均収縮期血圧；増大したインスリン感受性；増大した平均絶食時血清中グルコースレベル；低減した平均血清中グルコースレベル；増大した平均血清中コレステロールレベル；低減した平均血清中コレステロールレベル；増大した平均血清中トリグリセリドレベル；低減した平均血清中トリグリセリドレベル；増強されたグルコース耐性；減損したグルコース耐性；低減した平均血清中インスリンレベル；増大した尿酸レベル；ケトン血症；増大した平均血清中リンレベル；増大した平均血清中カリウムレベル；増大した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；低減した平均血清中アルカリホスファターゼレベル；尿中の血液；増大した亜硝酸塩尿症；ケトン尿症；低減した平均血清中アルブミン；ナチュラルキラー細胞の低減した平均パーセンテージ；異常な白血球数；ＣＤ４細胞の増大した平均パーセンテージ；ＣＤ４細胞の低減した平均パーセンテージ；末梢血液中のＢ細胞の増大した平均パーセンテージ；Ｂ細胞の低減を伴ったＣＤ４＋及びＣＤ８＋細胞の増大；腹腔内の低減したＢ細胞及びＣＤ１１血球細胞；脾臓、リンパ節及びパイアー斑における増大した平均パーセンテージＢ細胞；ＣＤ２５＋染色及びＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色による活性化／記憶Ｔ細胞の増大；脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増大；ＣＤ８＋細胞の低減した平均パーセンテージ；増大した総白血球（好中球、リンパ球、単球及び好塩基球の増大）；低減したリンパ球；増大した平均絶対単球数；増大した平均絶対好中球数；低減した平均絶対単球数；低減した平均血清中ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂ及びＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３レベル；低減した平均血清中ＩｇＭレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ２ａレベル；低減した平均血清中ＩｇＧ３及びＩｇＭレベル；平均血清中ＩｇＭレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ａレベルの増大；平均血清中ＩｇＧ２ｂレベルの増大；貧血；低減した赤血球数、低減したヘモグロビン及び低減したヘマトクリット；増大した平均赤血球容積；増大した平均赤血球ヘモグロビン；低減した平均赤血球容積；低減した平均赤血球ヘモグロビン；増大した赤血球分布幅及び平均血小板容量；低減した赤血球分布幅；腹腔洗浄後のＢ２２０ｍｅｄ／ＣＤ２３－及びＢ２２０＋／ＣＤ１１－低／ＣＤ２３－細胞の歪対照の比；リンパ節及び脾臓中の増大したＣＤ２５Ｔ細胞；パイヤー斑中の増大したＣＤ３８非リンパ様細胞；増大したＣＤ２３Ｂ細胞（腹腔）；胸腺中のＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞の低減したパーセンテージ及びＴＣＲＢ＋細胞の増大したパーセンテージ；パイヤー斑Ｂ細胞の低減；パイヤー斑中のＴＣＲＢ＋ＣＤ３８＋活性化Ｔ細胞の低減した数；増大した脾臓ＣＤ２５＋細胞及び腹腔内ＣＤ２３Ｂ細胞；増大した平均血小板数；低減した平均血小板数；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ１応答；卵白アルブミン攻撃に対する低減した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清中ＩｇＧ２ａ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＭＣＰ－１応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＴＮＦ－アルファ応答；ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清中ＩＬ－６応答；増大した皮膚線維芽細胞増殖；低減した皮膚線維芽細胞増殖；総体脂肪及び総脂肪マスの増大した平均パーセント；増大した平均体重；増大した平均身長；増大した総組織マス（ＴＴＭ）；増大した除脂肪体重（ＬＢＭ）；増大した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大したＢＭＣ／ＬＢＭ比；増大した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；増大した総身体容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；増大した骨塩量（ＢＭＣ）；増大した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；増大した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度

；総体脂肪及び総脂肪マスの低減した平均パーセント；低減した平均体重；低減した平均身長；低減した総組織マス（ＴＴＭ）；低減した除脂肪体重（ＬＢＭ）；低減した大腿骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減したＢＭＣ／ＬＢＭ比；低減した骨中無機質密度（ＢＭＤ）；低減した骨塩量（ＢＭＣ）；低減した容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）；低減した平均大腿骨中軸皮質厚み及び断面積；低減した平均脊椎骨梁骨容量、数量及び結合性密度；骨髄における骨髄様過形成；増大した骨石灰化を伴った大理石骨病；腹部脂肪貯留の増大；慢性活動性関節炎；増殖性軟骨疾患及び関節症；大腿脛骨関節における軟骨の増殖；十字靱帯及び軟骨膜結合組織の軟骨化生；慢性活動性皮膚炎；関節周囲組織の慢性活動性炎症；種々の組織における慢性炎症；関連する脾臓の赤血球過形成を伴う大腿及び胸骨の骨髄様過形成；増大した脾臓重量；減損した胃腸運動性；胸腺萎縮；胸腺Ｔ細胞リンパ腫；成長遅延；発達異常；全臓器サイズの全般的減少を伴った矮小成長；生存性低下を伴う成長遅延；及び胚性致死の少なくとも１つを示す、６７記載の方法。

（８６）　６７記載の方法により同定された、薬剤。

（８７）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、８６記載の薬剤。

（８８）　前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、８７記載の薬剤。

（８９）　前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，

抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、８７記載の薬剤。

（９０）　６７記載の方法により同定された、治療薬。

（９１）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に試験薬剤を接触させること；及び、

（ｂ）該試験薬剤が、宿主細胞によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，Ｐ

ＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節するかどうか決定すること；
を含む、方法。

（９２）　９１記載の方法により同定された、薬剤。

（９３）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、９２記載の薬剤。

（９４）　前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体で

ある、９３記載の薬剤。
（９５） 前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、９３記載の薬剤。
（９６） ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する状態に影響することができる治療薬を評価する方法であって、該方法が下記工程：
（ａ）自身のゲノムがＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲ

Ｏ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含む非ヒトトランスジェニック動物を準備すること；

（ｂ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴を測定すること；

（ｃ）（ｂ）の測定された生理学的特徴を性別一致野生型動物のものと比較すること（ただしここで該野生型動物の生理学的特徴とは異なる該非ヒトトランスジェニック動物の生理学的特徴は、該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊から生じた状態として同定される）；

（ｄ）（ａ）の非ヒトトランスジェニック動物に試験薬剤を投与すること；及び、

（ｅ）該非ヒトトランスジェニック動物における遺伝子の破壊に関連する同定された状態に対する、該試験薬剤の作用を評価すること；

を含む、方法。

（９７）　前記状態が、神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を含む、９６記載の方法。

（９８）　９６記載の方法により同定された、治療薬。

（９９）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、９８記載の治療薬。

（１００）　前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、９９記載の治療薬。

（１０１）　前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、９９記載の治療薬。

（１０２）　９８記載の治療薬を含む、医薬組成物。

（１０３）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、該方法は、既に疾患を有し得る者、又は疾患を有する傾向にあり得る者、又は疾患を予防すべきであり得る者であるそのような治療を必要とする被験体に、９４記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの治療有効量を投与することにより、該障害を効果的に治療又は予防又は緩解することを含む、方法。

（１０４）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、１０３記載の方法。

（１０５）　前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答である、１０３記載の方法。

（１０６）　前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、１０３記載の方法。

（１０７）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、１０３記載の方法。

（１０８）　前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、１０３記載の方法。

（１０９）　前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、１０３記載の方法。
（１１０）　前記眼の異常が網膜の異常である、１０３記載の方法。
（１１１）　前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、１０３記載の方法。
（１１２）　前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、１１０記載の方法。
（１１３）　前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、１１０記載の方法。
（１１４）　前記網膜の異常が、網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、１１０記載の方法。
（１１５）　前記眼の異常が白内障である、１０３記載の方法。
（１１６）　前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、１１５記載の方法。
（１１７）　前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、１０３記載の方法。
（１１８）　前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である１０３記載の方法。
（１１９）　免疫不全が全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎

症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、１０３記載の方法。

（１２０） 前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、１０３記載の方法。

（１２１） ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節する薬剤を同定する方法であって、該方法が下記工程：

（ａ）非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物を準備すること（ここで該培養物の各々の細胞は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいる）；

（ｂ）試験薬剤を該細胞培養物に投与すること；及び、

（ｃ）該試験薬剤が該細胞培養物における神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；眼の異常；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；脂質代謝障害；又は発達異常を緩解又は調節するかどうか決定すること；

を含む、方法。

（１２２） 前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の増大した不安様応答である、１２１記載の方法。

（１２３） 前記神経障害がオープンフィールド活動性試験中の低減した不安様応答であ

る、１２１記載の方法。
（１２４） 前記神経障害がホームケージ活動性試験中の異常な日周期リズムである、１２１記載の方法。
（１２５） 前記神経障害が反転スクリーン試験中の増強された運動共調である、１２１記載の方法。
（１２６） 前記神経障害が反転スクリーン試験中の減損した運動共調である、１２１記載の方法。
（１２７） 前記神経障害が、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である、１２１記載の方法。
（１２８） 前記眼の異常が網膜の異常である、１２１記載の方法。
（１２９） 前記眼の異常が視覚問題又は失明と関係している、１２１記載の方法。
（１３０） 前記網膜の異常が色素性網膜炎と関係している、１２８記載の方法。
（１３１） 前記網膜の異常が網膜変性又は網膜の形成異常を特徴とする、１２８記載の方法。
（１３２） 前記網膜の異常が網膜の形成異常、種々の網膜症、例えば未熟児網膜症、水晶体後線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、糖尿病性黄斑浮腫、角膜血管新生、角膜移植片血管新生、角膜移植片拒絶、網膜／脈絡膜血管新生、隅角血管新生（ルベオーシス）、眼の血管新生性疾患、血管再狭窄、動脈静脈奇形（ＡＶＭ）、髄膜腫、血管腫、血管線維腫、甲状腺肥大（グレーブス病を包含する）、角膜及び他の組織の移植、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスと関係している、１２８記載の方法。
（１３３） 前記眼の異常が白内障である、１２１記載の方法。
（１３４） 前記白内障が、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患である、１３３記載の方法。
（１３５） 前記発達異常が胚性致死又は生存性低下を含む、１２１記載の方法。
（１３６） 前記心臓血管、内皮又は血管形成障害が、動脈疾患、例えば真性糖尿病；乳頭浮腫；視神経萎縮；アテローム性動脈硬化症；アンギナ；心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えば鬱血性心不全；高血圧；炎症性血管炎；レイノー病及びレイノー現象；動脈瘤及び動脈再狭窄；静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫；末梢血管疾患；癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫；腫瘍血管形成；外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕；虚血再灌流傷害；関節リューマチ；脳血管疾患；腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症である１２１記載の方法。
（１３７） 免疫不全が全身エリテマトーデス；関節リューマチ；若年性慢性関節炎；脊椎関節症；全身硬化症（硬皮症）；特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）；シェーグレン症候群；全身性血管炎；サルコイドーシス；自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血

球減少症、発作性夜間血色素尿症）；自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）；甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）；真性糖尿病；免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）；中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー；肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎；炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎；クローン病）；グルテン感受性腸症及びホイップル病；自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬；アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹；肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎；又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病である、１２１記載の方法。

（１３８） 前記骨代謝異常又は障害が、関節炎、骨粗鬆症又は大理石骨病である、１２１記載の方法。

（１３９） １２１記載の方法により同定された、薬剤。

（１４０） ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストである、１３９記載の薬剤。

（１４１） 前記アゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、１４０記載の薬剤。

（１４２） 前記アンタゴニストが、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４

，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体である、１４０記載の薬剤。

（１４３）　１２１記載の方法により同定された、治療薬。

（１４４）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する表現型を調節する方法であって、該方法が、既に表現型を有し得る被験体、又は表現型を有する傾向にあり得る被験体、又は表現型を予防すべきであり得る被験体に、４６記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該表現型を効果的に調節することを含む、方法。

（１４５）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２

，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する生理学的特徴を調節する方法であって、該方法は、既に生理学的特徴を示し得る被験体、又は生理学的特徴を示す傾向にあり得る被験体、又は生理学的特徴を予防すべきであり得る被験体に、５２記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該生理学的特徴を効果的に調節することを含む、方法。

（１４６）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する挙動を調節する方法であって、該方法は、既に挙動を示し得る被験体、又は挙動を示す傾向にあり得る被験体、又は示された挙動を予防すべきであり得る被験体に、６３記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該挙動を効果的に調節することを含む、方法。

（１４７）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現を調節する方法であって、該方法は、該ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４

３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する宿主細胞に、９２記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該ポリペプチドの発現を効果的に調節することを含む、方法。

（１４８）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する状態を調節する方法であって、該方法は、既に状態を有し得る被験体、又は状態を有する傾向にあり得る被験体、又は状態を予防すべきであり得る被験体に、９８記載の治療薬、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該状態を効果的に調節することを含む、方法。

（１４９）　ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊に関連する神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；骨代謝異常又は障害；又は胚性致死を治療又は予防又は緩解する方法であって、該方法は、非ヒトトランスジェニック動物細胞培養物に対して、１３９記載の薬剤、又はそのアゴニスト又はアンタゴニストの有効量を投与することにより、該障害を効果的に治療又は予防又は緩解することを含み、ここで該培養物の各々の細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３

７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を含んでいる、方法。

【発明を実施するための最良の形態】

【０１０３】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

１．定義

「ＰＲＯポリペプチド」及び「ＰＲＯ」という用語は本明細書においては、そして数の表記が直後に来る場合は、種々のポリペプチドを指すものとし、ここで完全な表記（即ちＰＲＯ／数）は本明細書に記載する特定のポリペプチド配列を指す。「数」という用語が本明細書において使用される実際の数の表記として提示される場合の「ＰＲＯ／数ポリペプチド」及び「ＰＲＯ／数」という用語は、ネイティブの配列のポリペプチド及びポリペプチドの変異体（これは本明細書において更に定義する）を包含する。本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは種々の原料から、例えばヒト組織型から、又は他の原料から単離してよく、又は、組み換え又は合成の方法により製造してよい。「ＰＲＯポリペプチド」という用語は本明細書に開示した各々の個々のＰＲＯ／数ポリペプチドを指す。「ＰＲＯポリペプチド」に言及する本明細書中の全ての開示は、ポリペプチドを個別に、並びに、総括して指すものとする。例えば、その製造、精製、誘導、それに対する抗体の形成、その投与、それを含有する組成物、それを伴う疾患の治療に関する説明等は本発明のポリペプチドの各々個々に関するものである。「ＰＲＯポリペプチド」という用語はまた本明細書に開示したＰＲＯ／数ポリペプチドの変異体を包含する。

【０１０４】

「ネイティブ配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，

ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド」とは自然界より誘導される相当するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと同じアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。そのようなネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは自然界から単離することができ、又は、組み換え又は合成手段により製造できる。「ネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１

８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド」という用語は特に特定のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを提供する。開始及び終止コドンは図面中では太字で示し、下線を付した。しかしながら、添付図面において開示したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２

６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは図面中アミノ酸位置１として本明細書において表記したメチオニン残基で開始するように示されているが、図面中のアミノ酸位置１よりも上流又は下流に位置する他のメチオニン残基もＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ

４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのための開始アミノ酸残基として使用してよい。

【０１０５】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１

４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの「細胞外ドメイン」又は「ＥＣＤ」とは膜貫通及び細胞質ドメインを本質的に伴わないＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの形態を指す。通常は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのＥＣＤはそのような膜貫通及び／又は細胞質ドメイン１％未満を有し、好ましくはそのようなドメイン０．５％未満を有する。本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに関して同定される何れの膜貫通ドメインも疎水性ドメインのこのような型を同定するために当該分野で日常的に使用されている基準に従って同定される。

膜貫通ドメインの厳密な境界は変動してよいが、最もあり得るのは本明細書において最初に同定されたドメインの何れかの末端において約５アミノ酸を超えないものである。従って場合により、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメインは実施例又は明細書において同定される膜貫通ドメイン／細胞外ドメインの境界の何れかの側において約５以下のアミノ酸を含んでよく、付随シグナルペプチドを有するか有しないそのようなポリペプチド及びそれらをコードする核酸は本発明により意図される。

【０１０６】

本明細書に開示した種々のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの「シグナルペプチド」の大まかな位置は本明細書及び／又は添付図面に示す通りである。しかしながら、シグナルペプチドのＣ末端境界は変動してよいが、最もあり得るのは本明細書において最初に同定されたシグナルペプチドＣ末端境界の何れかの側において約５アミノ酸を超えないものであり、ここでシグナルペプチドのＣ末端境界を、アミノ酸配列エレメントのそのような型を同定するために当該分野で日常的に使用されている基準に従って同定してよい（例えばＮｉｅｌｓｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔ．Ｅｎｇ．１０：１－６（１９９７）及びｖｏｎ　Ｈｅｉｎｊｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．１４：４６８３－４６９０（１９８６）参照）。更に又、場合により分泌ポリペプチドからのシグナル配列の切断は完全に均一ではなく、１つより多い分泌種をもたらす。シグナルペプチドが本明細書において同定されたシグナルペプチドＣ末端境界の何れかの側の５以下のアミノ酸内において切断されているこれ等の成熟ポリペプチド及びそれらをコードするポリヌクレオチドは本発明により意図される。

【０１０７】

「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド変異体」とはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、好ましくは、完全長のネイティブの配列の、本明細書に開示するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に定義するシグナルペプチドを欠いたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５

，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列と少なくとも約８０％のアミノ酸配列同一性を有するものとして本明細書において定義される活性なＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しないＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示する完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５

，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列の何れかの他のフラグメント（例えば完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに関する完全なコーディング配列の一部分のみを示す核酸によりコードされるもの）を意味する。そのようなＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１

０００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド変異体は例えば完全長のネイティブのアミノ酸配列のＮ又はＣ末端においてアミノ酸残基１つ以上が付加又は欠失しているＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ

８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを包含する。通常は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド変異体は、本明細書に開示する完全長のネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，Ｐ

ＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しないＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示する完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列の何れかの他の特に定義されたフラグメントに対して約８０％又はそれ以上のアミノ酸配列同一性を有するか、或いは、約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％又はそれ以上のアミノ酸配列同一性を有する。通常はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，Ｐ

ＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリペプチドは約１０アミノ酸長又はそれ以上、或いは約２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、４００、４１０、４２０、４３

０、４４０、４５０、４６０、４７０、４８０、４９０、５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０、５７０、５８０、５９０、６００アミノ酸長又はそれ以上である。場合により、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリペプチドはネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４

０４ポリペプチド配列と比較して１つより多くない保存的アミノ酸置換を有するか、又は、ネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列と比較して２、３、４、５、６、７、８、９又は１０より多くない保存的アミノ酸置換を有する。

【０１０８】

本明細書において同定されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列に関して「パーセント（％）アミノ酸配列同一性」とは、最大パーセント配列同一性を達成するために必要に応じて配列をアラインし、ギャップを導入した後に、如何なる保存的置換も配列同一性の部分とはみなさない場合に、特定のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲ

Ｏ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列におけるアミノ酸残基と同一である候補配列におけるアミノ酸残基のパーセンテージとして定義される。パーセントアミノ酸配列同一性を決定する目的のためのアライメントは当業者の知る種々の方法、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウエアのような市販のコンピュータソフトウエアを用いて達成することができる。当業者は比較すべき配列の完全長に渡り最大アライメントを達成するために必要な何れかのアルゴリズムを含むアライメントを測定するための適切なパラメーターを決定することができる。しかしながら本明細書の目的のためには、％アミノ酸同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を用いて発生させ、ここでＡＬＩＧＮ－２プログラムに関する完全なソースコードは以下の表１に示す。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムはＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．により作成され、そして以下の表１に示すソースコードは合衆国著作権局Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９において合衆国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下にユーザードキュメンテーションと共に保存されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムはＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に入手するか、又は、以下の表１に示すソースコードからコンパイルしてよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムはＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ（登録商標）Ｖ４．０Ｄ上で使用するためにコンパイルしなければならない。全ての配列比較パラメーターはＡＬＩＧＮ－２プログラムにより設定され、変更されない。

【０１０９】

アミノ酸配列比較のためにＡＬＩＧＮ－２を使用する状況において、あるアミノ酸配列Ａのあるアミノ酸配列Ｂに対する％アミノ酸配列同一性（これは代替としてあるアミノ酸配列Ｂに対する特定の％アミノ酸配列同一性を有する又は含むあるアミノ酸配列Ａと表現できる）は下記式：

１００×分数Ｘ／Ｙ

［式中、ＸはＡ及びＢのアライメントをプログラムする配列アライメントプログラムＡＬＩＧＮ－２により同一マッチと採点されたアミノ酸残基の数であり、ＹはＢにおけるアミノ酸残基の総数である］により計算される。アミノ酸配列Ａの長さがアミノ酸配列Ｂの長さと等しくない場合は、Ｂに対するＡの％アミノ酸配列同一性はＡに対するＢの％アミノ酸配列同一性と等しくならない。この方法を用いた％アミノ酸配列同一性計算の例として、表２及び３は「ＰＲＯ」と表記したアミノ酸配列に対する「比較蛋白」と表記したアミノ酸配列の％アミノ酸配列同一性をどのように計算するかを示しており、ここで「ＰＲＯ」は目的の仮説的ＰＲＯポリペプチドのアミノ酸配列を示し、「比較蛋白」は目的の「ＰＲＯ」ポリペプチドを比較する相手であるポリペプチドのアミノ酸配列を示し、そして「Ｘ」、「Ｙ」及び「Ｚ」は各々異なる仮説的アミノ酸残基を示す。特段の記載が無い限り、本明細書で使用する全ての％アミノ酸配列同一性の値はＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを用いて直前のパラグラフにおいて記載した通りに得られる。

【０１１０】

「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，Ｐ

ＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリヌクレオチド」又は「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体核酸配列」とは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、好ましくは本明細書に定義する活性なＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードし、そして、本明細書に開示する完全長のネイティブの配

列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いた完全長のネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを有するか有しないＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示する完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，

ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列の何れかの他のフラグメント（例えば完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲ

ＯＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに関する完全なコーディング配列の一部分のみを示す核酸によりコードされるもの）に対して少なくとも約８０％の核酸配列同一性を有する核酸分子を意味する。通常は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリヌクレオチドは

本明細書に開示する完全長のネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列、本明細書に開示するシグナルペプチドを欠いた完全長のネイティブの配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの細胞外ドメイン、又は、本明細書に開示する完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，Ｐ

ＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド配列の何れかの他のフラグメントをコードする核酸配列に対して、約８０％又はそれ以上の核酸配列同一性を有するか、或いは、約８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％又は９９％又はそれ以上の核酸配列同一性を有する。変異体はネイティブヌクレオチド配列を包含しない。

【０１１１】

通常はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリヌクレオチドは約５ヌクレオチド長又はそれ以上、或いは約６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、１９５、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、２５０、２６０、２７０、２８０、２９０、３００、３１０、３２０、３３０、３４０、３５０、３６０、３７０、３８０、３９０、４００、４１０、４２０、４３０、４４０、４５０、４６０、４７０、４８０、４９０、５００、５１０、５２０、５３０、５４０、５５０、５６０、５７０、５８０、５９０、６００、６１０、６２０、６３０、６４０、６５０、６６０、６７０、６８０、６９０、７００、７１０、７２０、７３０、７４０、７５０、７６０、７７０、７８０、７９０、８００、８１０、８２０、８３０、８４０、８５０、８６０、８７０、８８０、８９０、９００、９１０、９２０、９３０、９４０、９５０、９６０、９７０、９８０、９９０又は１０００ヌクレオチド長又はそれ以上であり、ここで、この文脈において、「約」という用語は言及したヌクレオチド配列長土その言及した長さの１０％を意味する。

【０１１２】

本明細書において同定されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４コード核酸配列に関して「パーセント（％）核酸配列同一性」とは、最大パーセント配列同一性を達成するために必要に応じて配列をアラインし、ギャップを導入した後に、目的のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸配列におけるヌクレオチドと同一である候補配列におけるヌクレオチドのパーセンテージとして定義される。パーセント核酸配列同一性を決定する目的のためのアライメントは当業者の知る種々の方法、例えばＢＬＡＳＴ、ＢＬＡＳＴ－２、ＡＬＩＧＮ又はＭｅｇａｌｉｇｎ（ＤＮＡＳＴＡＲ）ソフトウエアのような市販のコンピュータソフトウエアを用いて達成することができる。しかしながら本明細書の目的のためには、％核酸配列同一性の値は、配列比較コンピュータプログラムＡＬＩＧＮ－２を用いて発生させ、ここでＡＬＩＧＮ－２プログラムに関する完全なソースコードは以下の表１に示す。ＡＬＩＧＮ－２配列比較コンピュータプログラムはＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．により作成され、そして以下の表１に示すソースコードは合衆国著作権局Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ　Ｄ．Ｃ．，２０５５９において合衆国著作権登録番号ＴＸＵ５１００８７の下にユーザードキュメンテーションと共に保存されている。ＡＬＩＧＮ－２プログラムはＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａから公的に入手するか、又は、以下の表１に示すソースコードからコンパイルしてよい。ＡＬＩＧＮ－２プログラムはＵＮＩＸ（登録商標）オペレーティングシステム、好ましくはデジタルＵＮＩＸ（登録商標）Ｖ４．０Ｄ上で使用するためにコンパイルしなければならない。全ての配列比較パラメーターはＡＬＩＧＮ－２プログラムにより設定され、変更されない。

【０１１３】

核酸配列比較のためにＡＬＩＧＮ－２を使用する状況において、ある核酸配列Ｃのある

核酸配列Ｄに対する％核酸配列同一性（これは代替としてある核酸配列Ｄに対する特定の％核酸配列同一性を有する又は含むある核酸配列Ｃと表現できる）は下記式：

１００×分数Ｗ／Ｚ

［式中、ＷはＣ及びＤのアライメントをプログラムする配列アライメントプログラムＡＬＩＧＮ－２により同一マッチと採点されたヌクレオチドの数であり、ＺはＤにおけるヌクレオチドの総数である］により計算される。核酸配列Ｃの長さが核酸配列Ｄの長さと等しくない場合は、Ｄに対するＣの％核酸配列同一性はＣに対するＤの％核酸配列同一性と等しくならない。％核酸配列同一性計算の例として、表４及び５は「ＰＲＯ－ＤＮＡ」と表記した核酸配列に対する「比較ＤＮＡ」と表記した核酸配列の％核酸配列同一性をどのように計算するかを示しており、ここで「ＰＲＯ－ＤＮＡ」は目的の仮説的ＰＲＯ－コード核酸配列を示し、「比較ＤＮＡ」は目的の「ＰＲＯ－ＤＮＡ」核酸分子を比較する相手である核酸分子のヌクレオチド配列を示し、そして「Ｎ」、「Ｌ」及び「Ｖ」は各々異なる仮説的ヌクレオチドを示す。特段の記載が無い限り、本明細書で使用する全ての％核酸配列同一性の値はＡＬＩＧＮ－２コンピュータプログラムを用いて直前のパラグラフにおいて記載した通りに得られる。

【０１１４】

本発明は又ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする核酸分子であり、そして、本明細書において定義した完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列に好ましくはストリンジェントなハイブリダイゼーション及び洗浄の条件の下にハイブリダイズすることができるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４

７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリヌクレオチドを提供する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリペプチドはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ポリヌクレオチドによりコードされるものであってよい。

【０１１５】

「完全長コーディング領域」という用語は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５

４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする核酸に言及して使用する場合は、本発明の完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチドの配列を指す（これは添付図面において開始～終止コドンに示される場合が多い）。「完全長コーディング領域」という用語は、ＡＴＣＣ寄託核酸に言及して使用する場合は、ＡＴＣＣに寄託されたベクター内に挿入されるｃＤＮＡのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドコード部分を指す（これは添付図面において開始～終止コドンに示される場合が多い）。

【０１１６】

「単離された」とは、本明細書において開示する種々のポリペプチドを説明するために用いる場合は、その天然の環境の成分中から同定及び分離及び／又は回収されたポリペプチドを意味する。その天然の環境の夾雑成分は、ポリペプチドの診断又は治療上の使用を典型的に妨害する物質であり、酵素、ホルモン及び他の蛋白性又は非蛋白性の溶質を包含

してよい。本発明は（１）スピニングカップシーケネーターを用いてＮ末端又は内部のアミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るために十分な程度まで、又は、（２）クーマシーブルー又は好ましくは銀染色を用いた非還元又は還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥによる均質性となるように、ポリペプチドが精製されることを可能とする。単離されたポリペプチドは組み換え細胞内のインサイチュのポリペプチドを包含するが、その理由はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの天然の環境の成分の少なくとも１つが存在しないためである。しかしながら通常は単離されたポリペプチドは少なくとも１つの精製工程により製造される。

【０１１７】

「単離された」ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドコード核酸又は他のポリペプチドコード核酸はポリペプチドコード核酸の天然の原料において通常それが付随している夾雑核酸分子少なくとも１つから識別され、分離される核酸分子である。単離されたポリペプチドコード核酸分子は自然界にそれが存在する形態又は状態以外のものである。従って単離されたポリペプチドコード核酸分子は天然の細胞内にそれが存在する場合の特定のポリペプチドコード核酸分子とは区別される。しかしながら、単離されたポリペプチドコード核酸分子は、例えば核酸分子が天然の細胞の場合とは異なる染色体位置にある場合に通常ポリペプチドを発現する細胞に含有されるポリペプチドコード核酸分子を包含する。

【０１１８】

「制御配列」という用語は特定の宿主生物中の作動可能に連結したコーディング配列の発現の為に必要なＤＮＡ配列を指す。例えば原核生物に適する制御配列はプロモーター、場合によりオペレーター配列及びリボソーム結合部位を包含する。真核生物の細胞はプロ

モーター、ポリアデニル化シグナル及びエンハンサーを利用することがわかっている。

【０１１９】

核酸はそれが別の核酸配列との機能的関連性の内部におかれる場合に「作動可能に連結」されている。例えばプレ配列又は分泌リーダーに関わるＤＮＡは、それがポリペプチドの分泌に関与するプレ蛋白として発現される場合にはポリペプチドに関するＤＮＡに作動可能に連結しており；プロモーター又はエンハンサーはそれが配列の転写に影響する場合にはコーディング配列に作動可能に連結しており；又は、リボソーム結合部位はそれが翻訳を促進するように位置付けられている場合にコーディング配列に作動可能に連結している。一般的に「作動可能に連結した」とは、連結されるＤＮＡ配列が隣接しており、そして、分泌リーダーの場合は隣接し、そして読み込み期にある。しかしながら、エンハンサーは隣接している必要はない。連結は好都合な制限部位におけるライゲーションにより達成される。そのような部位が存在しない場合は、合成オリゴヌクレオチドアダプター又はリンカーを従来の慣行に従って使用する。

【０１２０】

ハイブリダイゼーション反応の「ストリンジェンシー」とは当業者が容易に決定できるものであり、一般的にプローブ長、洗浄温度及び塩濃度に依存した実験的計算である。一般的により長いプローブほど適切なアニーリングのためにはより高温を必要とし、より短いプローブほどより低温を必要とする。ハイブリダイゼーションは一般的には、相補鎖が環境中にその融点より低温で存在する場合は変性したＤＮＡが再アニーリングする能力に依存している。プローブとハイブリダイズ可能な配列との間の所望の相同性の程度が高いほど、使用できる相対温度は高くなる。その結果、より高い相対温度は反応条件をよりストリンジェントとする傾向があり、より低い温度はその傾向が小さい。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーに関する追加的な詳細及び説明については、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，（１９９５）を参照のこと。

【０１２１】

「ストリンジェントな条件」又は「高ストリンジェンシー条件」とは、本明細書において定義する場合は、（１）低いイオン強度及び高い洗浄温度、例えば０．０１５Ｍ塩化ナトリウム／０．００１５Ｍクエン酸ナトリウム／０．１％ドデシル硫酸ナトリウムを５０℃において使用するか；（２）ハイブリダイゼーションの間は変性剤、例えばホルムアミド、例えば５０％（ｖ／ｖ）ホルムアミド＋０．１％ウシ血清アルブミン／０．１％Ｆｉｃｏｌｌ／０．１％ポリビニルピロリドン／５０ｍＭリン酸ナトリウム緩衝液ｐＨ６．５＋７５０ｍＭ塩化ナトリウム、７５ｍＭクエン酸ナトリウムを４２℃で用いるか；又は（３）５０％ホルミアミド、５ｘＳＳＣ（０．７５ＭＮａＣｌ、０．０７５Ｍクエン酸ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ６．８）、０．１％ピロリン酸ナトリウム、５ｘＤｅｎｈａｒｄｔ溶液、超音波処理サケ精子ＤＮＡ（５０μｇ／ｍｌ）、０．１％ＳＤＳ及び１０％デキストランスルフェートを４２℃で使用し、そして洗浄は４２℃において０．２ｘＳＳＣ（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）及び５０％ホルムアミド中５５℃、その後５５℃におけるＥＤＴＡ含有０．１ｘＳＳＣよりなる高ストリンジェンシー洗浄条件を用いるものとして特定してよい。

【０１２２】

「中等度にストリンジェントな条件」とは、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ；Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，１９８９による説明として特定してよく、そして、上記したものより低ストリンジェントな洗浄溶液及びハイブリダイゼーションの条件（例えば温度、イオン強度及び％ＳＤＳ）の使用を包含する。中等度にストリンジェントな条件の例は、２０％ホルムアミド、５ｘＳＳＣ（１５０ｍＭＮａＣｌ、１５ｍＭクエン酸３ナトリウム）、５０ｍＭリン酸ナトリウム（ｐＨ７．６）、５ｘＤｅｎｈａｒｄｔ溶液、１０％デキストランスルフェート及び２０ｍｇ／ｍｌ変性攪拌

サケ精子ＤＮＡを含む溶液中３７℃での一夜のインキュベーション及びその後の約３７～５０℃における１ｘＳＳＣ中フィルターの洗浄である。プローブ長等のようなファクターを適合させるために必要に応じて温度、イオン強度等を調節する方法は当業者の知る通りである。

【０１２３】

「エピトープタグ付けされた」という用語は本明細書においては、「タグポリペプチド」に融合されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含むキメラポリペプチドを指す。タグポリペプチドは対応する抗体が作成できるエピトープを提供するために十分な残基を有し、かつ、融合相手のポリペプチドの活性を妨害しないように十分短い。タグポリペプチドは好ましくは抗体が他のエピトープと実質的に交差反応しないほど高度にユニークなものである。適当なタグポリペプチドは一般的に少なくとも６アミノ酸残基、そして通常は約８～５０アミノ酸残基（好ましくは約１０～２０アミノ酸残基）を有する。

【０１２４】

「活性な」又は「活性」とは本明細書の目的のためにはネイティブ又は天然に存在するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの生物学的及び／又は免疫学的活性を保持しているＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲ

Ｏ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの形態を指し、ここで、「生物学的」活性とは、ネイティブ又は天然に存在するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドにより保有される抗原性エピトープに対する抗体の生産を誘導する能力以外のネイティブ又は天然に存在するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドにより誘発される生物学的機能（抑制性又は促進性の何れか）を指し、そして、「免疫学的」活性とは、ネイティブ又は天然に存在するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲ

Ｏ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドにより保有される抗原性エピトープに対する抗体の生産を誘導する能力を指す。

【０１２５】

「アンタゴニスト」という用語は［特段の記載が無い限り］最も広範な意味において使用され、そして本明細書に開示するネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの生物学的活性を部分的又は完全にブロック、抑制又は中和する何れかの分子を包含する。同様に、「アゴニスト」という用語は［特段の記載が無い限り］最も広範な意味において使用され、そして本明細書に開示するネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの生物学的活性を模倣する何れかの分子を包含する。適当なアゴニスト又はアンタゴニスト分子は特にネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１

９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ペプチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、小型有機分子等のアゴニスト又はアンタゴニスト抗体又は抗体フラグメント、フラグメント又はアミノ酸配列変異体を包含する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニスト又はアンタゴニストを同定するための方法はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを候補アゴニスト又はアンタゴニスト分子に接触させることと、及び、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８

５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに通常付随している１つ以上の生物学的活性における検出可能な変化を測定することを含んでよい。

【０１２６】

「治療する」又は「治療」又は「緩解」とは治療的な施療及び予防的又は予防的な手段の両方を指し、ここで目的は標的の病的状態又は障害を予防するか緩徐化（低減）することである。治療を必要とする被験体は既に疾患を有するか、又は、疾患に罹患し易いか、又は疾患を予防すべきものであってよい。

【０１２７】

「長期」投与とは長期間に渡り初期の治療効果（活性）を維持するために短期の様式とは逆の持続的な様式における薬剤の投与を指す。「間歇的」投与は中断無く連続的に行われるのではなく、むしろ周期的な性質を有する治療である。

【０１２８】

「哺乳類」とは治療の目的のためには、哺乳類に分類される何れかの動物、例えばヒト、げっ歯類、例えばラット又はマウス、家畜及び牧場動物及び動物園、競技用又は愛玩用の動物、例えばイヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ウサギ等を指す。好ましくは、哺乳類はヒトである。

【０１２９】

別の治療薬１つ以上と「組み合わせた」投与は同時（併用）及び何れかの順序の連続投与を包含する。

【０１３０】

「担体」とは本明細書においては、使用する用量及び濃度において曝露対象となる細胞又は哺乳類に対して非毒性である製薬上許容しうる担体、賦形剤又は安定化剤を包含する。生理学的に許容される担体は水性のｐＨ緩衝溶液である場合が多い。生理学的に許容される担体の例は緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；蛋白、例えば血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン；親水性重合体、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリジン；単糖類、２糖類及び他の炭水化物、例えばグルコース、マンノース又はデキストリン；キレート形成剤、例えばＥＤＴＡ；糖アルコール、例えばマンニトール及びソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；及び／又はノニオン系界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ$^{TM}$、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）及びＰＬＵＲＯＮＩＣＳ$^{TM}$を包含する。

【０１３１】

「固相」とは本発明の抗体が接着できる非水性のマトリックスを意味する。本明細書において包含される固相の例はガラス（例えば制御細孔ガラス）、多糖類（例えばアガロース）、ポリアクリルアミド、ポリスチレン、ポリビニルアルコール及びシリコーンから部分的又は完全に形成されているものを包含する。文脈に応じて、固相は試験プレートのウエルを包含でき；他の場合は精製カラムである（例えばアフィニティークロマトグラフィーカラム）。この用語は又、米国特許第４，２７５，１４９号に記載されているもののような個々の粒子の不連続の固相を包含する。

【０１３２】

「リポソーム」とは哺乳類への薬剤（例えばＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ

３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又はそれに対する抗体）の送達の為に有用な脂質、リン脂質及び／又は界面活性剤の種々の型よりなる小型小胞である。リポソームの成分は生物学的膜の脂質の配置と同様に、二層の形成において共通して配置される。

【０１３３】

「小分子」とは約５００ダルトン未満の分子量を有するものとして本明細書においては定義する。

【０１３４】

本明細書に開示するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４

４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子又はこれ等のアゴニスト又はアンタゴニストの「有効量」とは、特に記載した目的を実施するために十分な量である。「有効量」は記載した目的との関係において実験的、そして日常的に決定してよい。

【０１３５】

「治療有効量」という用語は、被験体又は哺乳類における疾患又は障害を「治療する」為に有効な抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ

７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子又は他の薬剤の量を指す。癌の場合は、薬剤の治療有効量は癌細胞の数を低減するか；腫瘍サイズを低減するか；末梢臓器への癌細胞の浸潤を抑制（即ちある程度まで緩徐化、好ましくは停止）するか；腫瘍の転移を抑制（即ち

ある程度まで緩徐化、好ましくは停止）するか；腫瘍の生育をある程度まで抑制するか；及び／又は癌に関わる症状１つ以上をある程度まで軽減し得る。「治療する」の本明細書における定義を参照のこと。薬剤が既存の癌細胞の成育を予防及び／又は殺傷する限り、それは細胞増殖抑制性及び／又は細胞毒性であってよい。

【０１３６】

「心臓血管、内皮及び血管形成の障害」、「心臓血管、内皮及び血管形成の機能不全」、「心臓血管、内皮又は血管形成の障害」及び「心臓血管、内皮又は血管形成の機能不全」という表現は互換的に使用され、一つには血管に影響する全身性の障害、例えば真性糖尿病、並びに、動脈、毛細管、静脈及び／又はリンパのような脈管自体の疾患を指す。これには血管形成及び／又は心臓血管形成を刺激する適応症、及び、血管形成及び／又は心臓血管形成を抑制するものが包含される。このような障害は、例えば動脈疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、高血圧、炎症性血管炎、レイノー病及びレイノー現象、動脈瘤及び動脈再狭窄、静脈及びリンパの障害、例えば血栓静脈炎、リンパ管炎及びリンパ浮腫、及び他の血管障害、例えば末梢血管疾患、癌、例えば血管腫瘍、例えば血管腫（毛細管及び海綿状）、グロムス腫瘍、毛細管拡張症、細菌性血管腫症、血管内皮腫、血管肉腫、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、リンパ管腫及びリンパ管肉腫、腫瘍血管形成、外傷、例えば創傷、熱傷及び他の傷害組織、移植物固定、瘢痕、虚血再灌流傷害、関節リューマチ、脳血管疾患、腎疾患、例えば急性腎不全又は骨粗鬆症を包含する。これ等にはまたアンギナ、心筋梗塞、例えば急性心筋梗塞、心臓肥大及び心不全、例えばＣＨＦが包含される。

【０１３７】

「肥大」とは本明細書においては、腫瘍形成の関与しない天然の成長とは無関係の臓器又は構造の嵩の増大として定義される。臓器又は組織の肥大は個々の細胞の嵩の増大（真の肥大）又は組織を構成している細胞の数の増大（過形成）の何れか、又は両方によるものである。心臓のような特定の臓器は出生後短期間で分裂する能力を失う。従って、「心臓肥大」とは成人において同時細胞分裂を伴わない心筋細胞のサイズ及び収縮性蛋白含有量の増大を特徴とする心臓の嵩の増大として定義される。肥大を刺激する原因となるストレスの特徴（例えば心筋梗塞の場合のような増大した前負荷、増大した後負荷、筋細胞の消失、又は収縮性の一次的減圧）が応答の性質を決定する場合に重要な役割を果たしていると考えられる。心臓肥大の早期の段階は通常は筋原線維の大きさ及びミトコンドリアの増大により、並びに、ミトコンドリア及び核の膨大により形態学的には特徴付けられる。この段階において、筋細胞は正常よりも大型となるが、細胞の組織は大半は温存されている。心臓肥大のより進行した段階においては特定の細胞内小器官、例えばミトコンドリアのサイズ又は数の優先的な増大が生じ、そして、新しい収縮エレメントが不規則に細胞の局所的領域に付加される。長時間持続する肥大に関与した細胞は細胞組織のより顕著な破壊を呈し、例えば高度に小葉化した膜を伴った顕著に膨大した核が隣接する筋原線維を排除し、正常なＺ線の表示の崩壊をもたらす。「心臓肥大」という用語は伏在する心臓障害とは無関係に心筋の構造的損傷の種々の程度を特徴とするこの状態の進行の全ての段階を包含するために使用される。従って、用語は又、上昇した血圧、大動脈の狭窄又は心筋梗塞のような心臓肥大の発生に寄与する生理学的状態を包含する。

【０１３８】

「心不全」とは代謝している組織の条件に対して必要とされる速度では心臓が血液を送液しない心臓機能の異常を指す。心不全は虚血性、先天性、リューマチ性又は特発性の形態を含む多くの要因により誘発され得る。

【０１３９】

「鬱血性心不全」（ＣＨＦ）は進行した病的状態であり、ここでは心臓が末梢組織に対し酸素付加された血液を送達するために十分な心拍出量（経時的に心臓により送液される血液の容量）を供給することがますます不可能になる。ＣＨＦが進行するに従い、構造的及び血行力学的な損傷が生じる。これ等の損傷は多様に顕在化するが、１つの特徴的症状は心室の肥大である。ＣＨＦは多くの種々の心臓障害の共通した最終結果である。

【０１４０】

「心筋梗塞」は一般的に冠動脈のアテローム性動脈硬化症から生じ、混合型の冠動脈血栓を伴う場合が多い。これは２つの主要な型、即ち、心筋の壊死に心室壁の全厚みが関与している経壁梗塞、及び、壊死に心内膜下、壁内心筋、又は両方が関与しており、心室壁から心外膜に至る全行程への伸長を伴わない心内膜下（非経壁）梗塞に分類される。心筋梗塞は血行力学的作用の変化及び心臓の損傷部及び健常部における構造の改変の両方をもたらすことがわかっている。即ち、例えば、心筋梗塞は心臓の最大心拍出量及び一回拍出量を低下させる。更に又、心筋梗塞に付随しているものは間質において生じるＤＮＡ合成の刺激並びに罹患していない心臓の領域におけるコラーゲンの形成の増大である。

【０１４１】

例えば増大した総末梢抵抗に起因する長期間の高血圧に付された心臓に対して与えられる増大したストレス又は緊張の結果として、心臓肥大には「高血圧」が長く関わっている。慢性的な圧力の過剰負荷の結果として肥大した心室の特徴は減損した拡張期の機能である。Ｆｏｕａｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，４：１５００－１５０６（１９８４）；Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，５：８６９－８７４（１９８５）。長期の左心室の弛緩は、正常又は過剰な収縮期機能にも関わらず、早期の本態性高血圧において検出されている。Ｈａｒｔｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ，６：３２９－３３８（１９８４）。しかしながら、血圧のレベルと心臓肥大の間には緊密な平行性は無い。抗高血圧療法に応答した左心室機能の改善がヒトにおいて報告されているが、利尿剤（ヒドロクロロチアジド）、β－ブロッカー（プロプラノロール）又はカルシウムチャンネルブロッカー（ジルチアゼム）で多様に治療されている患者は拡張期機能の改善を伴わない左心室肥大の病態逆転を示している。Ｉｎｏｕｙｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，５３：１５８３－７（１９８４）。

【０１４２】

心臓肥大に伴う別の複合的心臓疾患は「肥大性心筋症」である。この状態は非常に多様な形態学的、機能的及び臨床的な側面により特徴付けられ（Ｍａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３１６：７８０－７８９（１９８７）；Ｓｐｉｒｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２０：７４９－７５５（１９８９）；Ｌｏｕｉｅ ａｎｄ Ｅｄｗａｒｄｓ，Ｐｒｏｇ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｄｉｓ．，３６：２７５－３０８（１９９４）；Ｗｉｇｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９２：１６８０－１６９２（１９９５））、その不均質性はそれが全世代の患者に及んでいるという事実により強調されている。Ｓｐｉｒｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３３６：７７５－７８５（１９９７）。肥大性心筋症の原因もまた多様であり、殆ど解明されていない。一般的に筋節性の蛋白をコードする遺伝子における突然変異が肥大性心筋症に関連している。最近のデータによれば、β－ミオシンの重鎖の突然変異が家族性の肥大性心筋症の症例の約３０～４０パーセントを占めることが示唆されている。Ｗａｔｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３２６：１１０８－１１１４（１９９２）；Ｓｃｈｗａｒｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９１：５３２－５４０（１９９５）；Ｍａｒｉａｎ ａｎｄ Ｒｏｂｅｒｔｓ，Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ，９２：１３３６－１３４７（１９９５）；Ｔｈｉｅｒｆｅｌｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，７７：７０１－７１２（１９９４）；Ｗａｔｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎ．，１１：４３４－４３７（１９９５）。β－ミオシン重鎖以外に、遺伝子突然変異の他の位置には心臓トロポニンＴ、アルファトポミオシン、心臓ミオシン結合蛋白Ｃ、必須ミオシン軽鎖及び調節ミオシン軽鎖が包含される。Ｍａｌｉｋ ａｎｄ Ｗａｔｋｉｎｓ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃａｒｄｉｏｌ．，１２：２９５－３０２（１９９７）を参照のこと。

【０１４３】

弁上部「大動脈狭窄症」は上行大動脈の狭窄を特徴とするが、他の動脈、例えば肺動脈も罹患する場合がある遺伝性の血管障害である。未治療の大動脈狭窄は心筋の肥大及び最終的には心不全及び死亡の原因となる上昇した心内圧力をもたらす場合がある。この障害

の病因は完全には解明されていないが、内側平滑筋の肥大及び恐らくは過形成がこの障害の顕著な側面である。エラスチン遺伝子の分子変異体が大動脈狭窄の発症及び病因に関与していると報告されている。１９９７年７月２２日発行の米国特許第５，６５０，２８２号。

【０１４４】

「弁膜逆流」は心臓の弁の障害をもたらす心臓疾患の結果として生じる。種々の疾患、例えばリューマチ熱は弁のオリフィスの収縮又は引き離しをもたらす場合があるが、他の疾患は心内膜炎、心内膜又は房室オリフィスの内膜の炎症及び心臓手術の原因となる場合がある。弁狭窄部の狭小化および弁の閉鎖欠陥のような欠陥は心臓腔中の血液の蓄積又は弁を通過する血液の逆流をもたらす。是正しない場合、長期の弁の狭窄又は不全により心臓肥大及び関連する心筋の損傷がもたらされ、それにより最終的には弁の交換が必要となる場合がある。

【０１４５】

「免疫関連疾患」という用語は哺乳類の免疫系の要素が哺乳類における罹患に対し、誘発、媒介又は他の態様で寄与する疾患を意味する。同様に包含されるものは免疫応答の刺激又は介入が疾患の進行に対して緩解作用を有する疾患である。この用語に包含されるものは免疫媒介炎症性疾患、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成等である。

【０１４６】

「Ｔ細胞媒介疾患」という用語はＴ細胞が哺乳類における罹患を直接又は間接的に媒介するか、他の態様において寄与する疾患を意味する。Ｔ細胞媒介疾患は細胞媒介作用、リンホカイン媒介作用等に関連し得、そしてＢ細胞が例えばＴ細胞の分泌したリンホカインにより刺激される場合にはＢ細胞関連作用にも関連している。

【０１４７】

免疫関連及び一部は免疫又はＴ細胞媒介性である炎症性の疾患は、全身エリテマトーデス、関節リューマチ、若年性慢性関節炎、脊椎関節症、全身硬化症（硬皮症）、特発性炎症性筋障害（皮膚筋炎、多発性筋炎）、シェーグレン症候群、全身性血管炎、サルコイドーシス、自己免疫性溶血性貧血（免疫性汎血球減少症、発作性夜間血色素尿症）、自己免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病、免疫媒介血小板減少症）、甲状腺炎（グレーブス病、橋本甲状腺炎、若年性リンパ球性甲状腺炎、萎縮性甲状腺炎）、真性糖尿病、免疫媒介腎疾患（糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎）、中枢及び末梢神経系の脱髄疾患、例えば多発性硬化症、特発性脱髄性多発ニューロパシー又はギラン－バレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、肝胆疾患、例えば感染性肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ型及び他の非肝向性のウィルスによる肝炎）、自己免疫性慢性活動性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肉芽腫性肝炎及び硬化性胆管炎、炎症性腸疾患（潰瘍性結腸炎、クローン病）、グルテン感受性腸症及びホイップル病、自己免疫性又は免疫媒介性の皮膚疾患、例えば水疱性疾患、多形性紅斑及び接触性皮膚炎、乾癬、アレルギー性疾患、例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物過敏症及び蕁麻疹、肺の免疫学的疾患、例えば好酸球性肺炎、特発性肺線維症及び過敏性肺炎、又は移植関連疾患、例えば移植片拒絶及び移植片対宿主病を包含する。感染性疾患はウィルス疾患、例えばＡＩＤＳ（ＨＩＶ感染）、Ａ、Ｂ、Ｃ、Ｄ及びＥ型肝炎、ヘルペス等、細菌感染症、カビ感染症、原虫感染症及び寄生虫感染症を包含する。

【０１４８】

「自己免疫疾患」とは本明細書においては個体の自身の組織又は臓器又は同時分離物から生じるかそれを指向する疾患又は障害又はその顕在化又はそれより生じる状態である。これ等の自己免疫及び炎症性の障害の多くにおいて、多くの臨床上及び研究用のマーカーが存在し得、例えば限定しないが、高ガンマグロブリン血症、自己抗体高値、抗原－抗体複合体組織付着、コルチコステロイド又は免疫抑制剤治療の奏功、及び罹患組織におけるリンパ様細胞の凝集が挙げられる。Ｂ細胞媒介自己免疫疾患の何れの一理論にも制約されないが、Ｂ細胞は自己抗体生産、免疫複合体形成、樹状及びＴ細胞の活性化、サイトカイ

ン合成、直接のケモカイン放出及び異所性のリンパ球新生のための病巣の提供を含む多くの機構的経路を介してヒトの自己免疫疾患において病原性作用を呈すると考えられる。これ等の経路の各々が自己免疫疾患の病理において多用な程度で関与していると考えられる。

【０１４９】

「自己免疫疾患」は臓器特異的疾患であり得る（即ち、免疫応答が内分泌系、造血系、皮膚、心肺系、胃腸肝臓系、腎臓系、甲状腺、耳、神経筋系、中枢神経系のような臓器系に特異的に指向される）か、又は、複数の臓器系を罹患させることができる全身性の疾患（例えば全身エリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リューマチ、多発性筋炎等）であり得る。好ましいそのような疾患は自己免疫リウマチ学的障害（例えば慢性関節リューマチ、シェーグレン症候群、硬皮症、ＳＬＲ及びループス腎炎のような狼瘡、多発性筋炎／皮膚筋炎、クリオグロブリン血症、抗リン脂質抗体症候群及び乾癬性関節炎）、自己免疫性の胃腸及び肝臓の障害（例えば炎症性腸疾患（例えば潰瘍性結腸炎及びクローン病）、自己免疫性胃炎及び悪性貧血、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎及びセリアック病）、血管炎（例えばＡＮＣＡ関連血管炎、例えばチャーグ－ストラウス血管炎、ヴェーゲナー肉芽腫症及び多発性動脈炎）、自己免疫性神経障害（例えば多発性硬化症、眼球クローヌス筋クローヌス症候群、重症筋無力症、視神経脊髄炎、パーキンソン病、アルツハイマー病及び自己免疫性多発ニューロパシー）、腎障害（例えば糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群及びバージャー病）、自己免疫性皮膚障害（例えば乾癬、蕁麻疹、膨疹、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡及び皮膚エリテマトーデス）、血液学的障害（例えば血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、輸血後の紫斑病及び自己免疫性溶血性貧血）、アテローム性動脈硬化症、ブドウ膜炎、自己免疫性聴覚疾患（例えば内耳疾患及び聴覚消失）、ベーチェット病、レイノー症候群、臓器移植及び自己免疫内分泌障害（例えば糖尿病関連自己免疫性疾患、例えばインスリン依存性真性糖尿病（ＩＤＤＭ）、アジソン病及び自己免疫性甲状腺疾患（例えばグレーブス病及び甲状腺炎））を包含する。より好ましいこのような疾患は例えば関節リューマチ、潰瘍性結腸炎、ＡＮＣＡ関連血管炎、狼瘡、多発性硬化症、シェーグレン症候群、グレーブス病、ＩＤＤＭ、悪性貧血、甲状腺炎及び糸球体腎炎を包含する。場合により上記したものを包含する本明細書において定義する他の自己免疫疾患の特定の例は限定しないが、関節炎（急性及び慢性、関節リューマチ、例えば若年性発症型の関節リューマチ及びリューマチ様滑膜炎の段階、痛風又は痛風性関節炎、急性免疫学的関節炎、慢性炎症性関節炎、変性関節炎、ＩＩ型コラーゲン誘導関節炎、感染性関節炎、ライム関節炎、増殖性関節炎、乾癬性関節炎、スティル病、椎骨関節炎、骨関節炎、慢性進行性関節炎、変形性関節炎、原発性慢性多発性関節炎、反応性関節炎、閉経期関節炎、エストロゲン枯渇関節炎及び強直性脊椎炎／リウマチ様脊椎炎）、自己免疫性リンパ増殖性疾患、炎症性増殖亢進性皮膚疾患、乾癬、例えばプラーク乾癬、液状乾癬、膿疱性乾癬及び爪の乾癬、アトピー、例えばアトピー性疾患、例えば花粉症及びジョブ症候群、皮膚炎、例えば接触性皮膚炎、慢性接触性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、膨疹、疱疹状皮膚炎、貨幣状皮膚炎、脂漏性皮膚炎、非特異的皮膚炎、一次刺激性接触性皮膚炎及びアトピー性皮膚炎、Ｘ連鎖高ＩｇＭ症候群、アレルギー性眼内炎症性疾患、蕁麻疹、例えば慢性アレルギー性蕁麻疹及び慢性特発性蕁麻疹、例えば慢性自己免疫性蕁麻疹、筋炎、多発性筋炎／皮膚筋炎、若年性皮膚筋炎、毒性皮膚表皮壊死症、硬皮症（全身硬皮症を含む）、硬化症、例えば全身硬化症、多発性硬化症（ＭＳ）例えば脊髄視覚ＭＳ、一次性進行性ＭＳ（ＰＰＭＳ）及び回帰性弛張性ＭＳ（ＲＲＭＳ）、進行性全身硬化症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、播種性硬化症、失調性硬化症、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）（例えばクローン病、自己免疫媒介胃腸疾患、胃腸炎症、結腸炎、例えば潰瘍性結腸炎、結腸潰瘍、微視的結腸炎、コラーゲン蓄積大腸炎、結腸ポリポーシス、壊死性腸炎及び経壁結腸炎、及び自己免疫性炎症性腸疾患）、腸炎症、壊疽性膿皮症、結節性紅斑、原発性硬化性胆管炎、呼吸窮迫症候群、例えば成人又は急性の呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、髄膜炎、ブドウ膜の全体又は部分の炎症、虹彩炎、脈絡膜炎、自己免疫性血液学的障害、

移植片対宿主病、血管性水腫、例えば遺伝性の血管性水腫、髄膜炎の場合等の脳神経損傷、妊娠性ヘルペス、妊娠性類天疱瘡、陰嚢掻痒、自己免疫性早発性卵巣不全、自己免疫状態による突然難聴、ＩｇＥ媒介疾患、例えばアナフィラキシー及びアレルギー性及びアトピー性の鼻炎、脳炎、例えばラスムッセン脳炎及び辺縁及び／又は脳幹の脳炎、ブドウ膜炎、例えば前部ブドウ膜炎、急性前部ブドウ膜炎、肉芽腫性ブドウ膜炎、非肉芽腫性ブドウ膜炎、水晶体起因性ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎又は自己免疫性ブドウ膜炎、腎症の症候群を伴うか伴わない糸球体腎炎（ＧＮ）、例えば慢性又は急性の糸球体腎炎、例えば一次性ＧＮ、免疫媒介ＧＮ、膜性ＧＮ（膜性腎症）、特発性膜性ＧＮ又は特発性膜性腎症、膜性又は膜増殖性のＧＮ（ＭＰＧＮ）、例えばＩ型及びＩＩ型、及び急速進行性ＧＮ（ＲＰＧＮ）、増殖性腎炎、自己免疫性多内分泌腺不全、亀頭炎、例えば形質細胞亀頭炎、亀頭包皮炎、遠心性環状紅斑、色素異常性固定性紅斑、多形性紅斑、環状肉芽腫、光沢苔癬、硬化性萎縮性苔癬、慢性単純性苔癬、棘状性苔癬、扁平苔癬、葉状魚鱗癬、表皮剥離性角質増殖症、前悪性角化症、壊疽性膿皮症、アレルギー性の状態及び応答、食物アレルギー、薬剤アレルギー、昆虫アレルギー、稀少なアレルギー性障害、例えば肥満細胞症、アレルギー性反応、湿疹、例えばアレルギー性又はアトピー性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、発汗障害性湿疹及び水疱性掌蹠湿疹、喘息、例えば細気管支喘息、気管支喘息、及び自己免疫性喘息、Ｔ細胞の浸潤の関与する状態及び慢性の炎症応答、外来性抗原、例えば妊娠中の胎児Ａ－Ｂ－Ｏ血液群に対する免疫反応、慢性肺炎症性疾患、自己免疫性心筋炎、白血球接着不全、狼瘡、例えばループス腎炎、ループス脳炎、小児ループス、非腎性ループス、腎外ループス、円板状ループス及び円板状エリテマトーデス、脱毛性ループス、ＳＬＥ、例えば皮膚ＳＬＥ又は亜急性皮膚ＳＬＥ、新生児ループス症候群（ＮＬＥ）及び播種性エリテマトーデス、若年発症（Ｉ型）真性糖尿病、例えば小児ＩＤＤＭ、成人発症真性糖尿病（ＩＩ型）、自己免疫性糖尿病、特発性尿崩症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性腎症、糖尿病性結腸炎、糖尿病性大動脈障害、サイトカイン及びＴリンパ球により媒介される急性又は遅発型の過敏症に関連する免疫応答、結核、サルコイドーシス、肉芽腫症、例えばリンパ腫様肉芽腫症、ヴェーゲナー肉芽腫症、顆粒球減少症、血管炎類、例えば血管炎、大型血管の血管炎（例えばリウマチ性多発性筋炎及び巨細胞性（高安）動脈炎）、中型血管の血管炎（川崎病及び結節性多発性動脈炎／結節性動脈周囲炎）、微視的多発性血管炎、免疫血管炎、ＣＮＳ血管炎、皮膚血管炎、過敏症血管炎、壊死性血管炎、例えば全身性壊死性血管炎及びＡＮＣＡ関連血管炎、例えばチャーグ‐ストラウス血管炎又は症候群（ＣＳＳ）及びＡＮＣＡ関連の小型血管の血管炎、側頭動脈炎、再生不良性貧血、自己免疫性再生不良性貧血、クームズ陽性貧血、ダイアモンド‐ブラックファン貧血、溶血性貧血又は免疫溶血性貧血、例えば自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）、悪性貧血（悪性の貧血）、アジソン病、先天性低形成貧血又は形成不良（ＰＲＣＡ）、第ＶＩＩＩ因子欠損、Ａ型血友病、自己免疫性好中球減少症、血球減少症、例えば汎血球減少症、白血球減少症、白血球漏出が関与する疾患、ＣＮＳ炎症性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、多臓器傷害症候群、例えば敗血症、外傷又は出血に二次的なもの、抗原－抗体複合体媒介疾患、抗糸球体基底膜疾患、抗リン脂質抗体症候群、神経中膜炎、アレルギー性神経炎、ベーチェット病／症候群、キャッスルマン症候群、グッドパスチャー症候群、レイノー症候群、シェーグレン症候群、スティーブンス－ジョンソン症候群、類天疱瘡、例えば水疱性類天疱瘡及び皮膚類天疱瘡、天疱瘡（例えば尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、粘膜天疱瘡－膜類天疱瘡及び紅斑性天疱瘡）、自己免疫性多発性内分泌腺症、ライター病又は症候群、自己免疫性状態に起因する熱傷害、子癇前症、免疫複合体障害、例えば免疫複合体腎炎、抗体媒介腎炎、神経炎症性障害、多発性ニューロパシー、慢性ニューロパシー、例えばＩｇＭ多発性ニューロパシー又はＩｇＭ媒介ニューロパシー、血小板減少症（例えば心筋梗塞患者により発症）、例えば血栓性血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、輸血後の紫斑病（ＰＴＰ）ヘパリン誘導血小板減少症及び自己免疫性又は免疫媒介性の血小板減少症、例えば特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、例えば慢性又は急性のＩＴＰ、強膜炎、例えば特発性角膜強膜炎、上強膜炎、精巣及び卵巣の自己免疫性疾患、例えば自己免疫性精巣炎及び卵巣炎、一次性甲状腺機能低下症、上皮小体機能低下症、自己免疫性内分泌疾患、例えば甲

状腺炎、例えば自己免疫性甲状腺炎、橋本病、慢性甲状腺炎（橋本甲状腺炎）又は亜急性甲状腺炎、自己免疫性甲状腺疾患、特発性甲状腺機能低下症、グレーブス病、多腺症候群、例えば自己免疫性多腺症候群、例えばＩ型（又は多腺性内分泌障害症候群）、新生物随伴症候群、例えば神経学的新生物随伴症候群、例えばランバート－イートン筋無力症候群又はイートン－ランバート症候群、スティッフマン症候群、スティッフパーソン症候群、脳脊髄炎、例えばアレルギー性脳脊髄炎又はアレルギー性の脳脊髄炎および実験的アレルギー性脳脊髄炎（ＥＡＥ）、重症筋無力症、例えば胸腺腫関連重症筋無力症、小脳変性、神経筋緊張症、眼球クローヌス又は眼球クローヌス筋クローヌス症候群（ＯＭＳ）及び感覚神経障害、多病巣性運動神経障害、シーハン症候群、自己免疫性肝炎、慢性肝炎、ルポイド肝炎、巨細胞性肝炎、慢性活動性肝炎又は自己免疫性慢性活動性肝炎、肺炎、例えばリンパ様間質性肺炎（ＬＩＰ）、閉塞性細気管支炎（非移植）ｖｓＮＳＩＰ、ギラン‐バレー症候群、バージャー病（ＩｇＡ腎症）、特発性ＩｇＡ腎症、線状ＩｇＡ皮膚症、急性熱性好中球性皮膚症、角層下膿疱症、一過性棘細胞離開性皮膚症、硬変、例えば原発性胆汁性肝硬変及び肺硬変、自己免疫性腸症候群、セリアック病、セリアックスプルー（グルテン性腸症）、難治性スプルー、特発性スプルー、クリオグロブリン血症、例えば混合型クリオグロブリン血症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ；ルーゲーリック病）、冠動脈疾患、自己免疫性耳疾患、例えば自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性聴覚消失、多発性軟骨炎、例えば難治性又は回帰後又は回帰性の多発性軟骨炎、肺胞蛋白症、コーガン症候群／非梅毒性間質性角膜炎、ベル麻痺、スウィート病／症候群、しゅさ自己免疫症、帯状疱疹関連疼痛、アミロイド症、非癌性リンパ球増加症、原発性リンパ球増加症、例えばモノクローナルＢ細胞リンパ球増加症（例えば良性のモノクローナル高ガンマグロブリン血症及び重大性不明のモノクローナル高ガンマグロブリン血症、ＭＧＵＳ）、末梢ニューロパシー、新生物随伴症候群、チャンネル症、例えば癲癇、偏頭痛、不整脈、筋肉障害、聴覚消失、視力消失、周期的片麻痺及びＣＮＳのチャンネル症、自閉症、炎症性筋障害、巣状又は分節性又は巣状分節性の糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）、内分泌性眼症、ブドウ膜網膜炎、脈絡網膜炎、自己免疫性血液学的障害、線維筋肉痛、多発性内分泌不全、シュミット症候群、副腎炎、胃萎縮、初老期痴呆、脱髄性疾患、例えば自己免疫性脱髄性疾患及び慢性炎症性脱髄性多発性ニューロパシー、ドレスラー症候群、円形脱毛症、完全脱毛症、ＣＲＥＳＴ症候群（石灰沈着症、レイノー現象、食道運動不全、強指症及び毛細血管拡張症）、例えば抗精子抗体による男性及び女性の自己免疫性不妊、混合型結合組織疾患、シャーガス病、リューマチ熱、再発性流産、農夫肺、多形性紅斑、心術後症候群、クッシング症候群、鳥飼育者肺、アレルギー性肉芽腫性血管炎、良性リンパ球性血管炎、アルポート症候群、肺胞炎、例えばアレルギー性肺胞炎及び線維形成性肺胞炎、間質性肺疾患、輸

血反応、らい病、マラリア、寄生虫疾患、例えばリーシュマニア症、トリパノソーマ症（ｋｙｐａｎｏｓｏｍｉａｓｉｓ）、住血吸虫症、回虫症、アスペルギルス症、サンプター症候群、キャプラン症候群、デング熱、心内膜炎、心内膜心筋線維症、播種性間質性肺線維症、間質性肺線維症、線維形成性縦隔炎、肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、眼内炎、持久性隆起性紅斑、胎児赤芽球症、好酸球性筋膜炎、シャルマン症候群、フェルティ症候群、フィラリア症、毛様体炎、例えば慢性毛様体炎、異虹彩色性毛様体炎、虹彩毛様体炎（急性又は慢性）又はフックス毛様体炎、ヘノッホ‐シェーンライン紫斑病、ヒト免疫不全ウィルス（ＨＩＶ）感染症、ＳＣＩＤ、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）、エコーウィルス感染症、敗血症（全身炎症性応答症候群（ＳＩＲＳ））、内毒素血症、膵臓炎、サイロニン中毒、パルボウィルス感染症、風疹ウィルス感染症、ワクチン接種後症候群、先天性風疹感染症、エプスタイン・バーウィルス感染症、おたふくかぜ、エバンス

症候群、自己免疫性性腺機能不全、シドナム舞踏病、後連鎖球菌性腎炎、閉塞性血栓性血管炎、甲状腺中毒症、脊髄ろう、脈絡膜炎、巨細胞性多発性筋痛、慢性過敏性肺炎、結膜炎、例えば春季カタル、乾性角結膜炎及び流行性角結膜炎、特発性腎炎症候群、最小変化腎症、良性家族性及び虚血再灌流性の傷害、移植臓器再灌流、網膜自己免疫、関節の炎症、気管支炎、慢性閉塞性気道／肺疾患、珪肺症、アフタ、アフタ性口内炎、動脈硬化性障害（脳血管不全）、例えば動脈硬化性の脳症及び動脈硬化性の網膜症、精液形成欠如、自己免疫性溶血、ベック病、クリオグロブリン症、デュプュイトラン拘縮、水晶体過敏性眼内炎、アレルギー性腸炎、らい性結節性紅斑、特発性顔面神経麻痺、慢性疲労症候群、リューマチ熱、ハマン－リッチ病、脊髄末梢神経聴覚消失、発作性ヘモグロビン尿症、性機能低下症、限局性回腸炎、白血球減少症、感染性単核細胞症、横断脊髄炎、原発性特発性粘液水腫、ネフローゼ、癒着性眼炎、肉芽腫性精巣炎、膵臓炎、急性多発性神経根炎、壊疽性膿皮症、ド・ケルヴァン甲状腺炎、後天性脾臓萎縮、非悪性胸腺腫、リンパ小節胸腺炎、白斑、毒性ショック症候群、食物中毒、Ｔ細胞浸潤の関与する状態、白血球接着不全、サイトカイン及びＴリンパ球により媒介される急性又は遅発型の過敏症に関連する免疫応答、白血球漏出の関与する疾患、多臓器傷害症候群、抗原－抗体複合体媒介疾患、抗糸球体基底膜疾患、自己免疫性多発性内分泌腺症、卵巣炎、原発性粘液水腫、自己免疫性萎縮性胃炎、交感性眼炎、リウマチ病、混合型結合組織病、ネフローゼ症候群、インスリン炎、多内分泌腺不全、自己免疫性多腺症候群、例えばＩ型多腺症候群、成人発症性特発性上皮小体機能低下症（ＡＯＩＨ）、心筋症、例えば拡張性心筋症、後天性表皮水疱症（ＥＢＡ）、ヘモクロマトーシス、心筋炎、ネフローゼ症候群、原発性硬化性胆管炎、化膿性又は非化膿性の静脈洞炎、急性又は慢性の静脈洞炎、篩骨洞、前頭洞、上顎洞又は蝶形骨洞の洞炎、アレルギー性洞炎、好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、肺浸潤性好酸球増加症、好酸球増加症－筋痛症候群、レフラー症候群、慢性好酸球性肺炎、局所的肺好酸球増加症、気管支肺アスペルギルス症、アスペルギルス腫又は好酸球含有肉芽腫、アナフィラキシー、脊椎関節症、セロネガティブ脊椎関節症、多内分泌腺自己免疫疾患、硬化性胆管炎、強膜、上強膜、慢性の粘膜皮膚カンジダ症、バートン症候群、幼児の一過性低ガンマグロブリン血症、ヴィスコット‐オールドリッチ症候群、毛細血管拡張性運動失調症候群、血管拡張、コラーゲン疾患に関連する自己免疫性障害、リューマチ、例えば慢性関節リューマチ、リンパ節炎、血圧応答の低下、血管機能不全、組織傷害、心臓血管虚血、痛覚過敏、腎虚血、大脳虚血及び血管形成に伴う疾患、アレルギー性過敏障害、糸球体腎炎、再灌流傷害、虚血性再灌流障害、心筋又は他の組織の再灌流傷害、リンパ腫性気管気管支炎、炎症性皮膚病、急性の炎症性要素を有する皮膚病、多臓器不全、水疱性疾患、腎皮質壊死、急性化膿性髄膜炎又は他の中枢神経系の炎症性障害、眼及び眼窩の炎症性障害、顆粒球輸血関連症候群、サイトカイン誘導毒性、睡眠発作、急性重篤炎症、慢性難治性炎症、腎盂炎、動脈内膜過形成、消化性潰瘍、心弁膜炎および子宮内膜症を包含する。

【０１５０】

「不安関連障害」という表現は不安、気分及び薬物乱用の障害を指し、例えば限定しないが抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如障害、睡眠障害、多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏又は感覚障害である。このような障害は軽度から中等度の不安、全般的医学的状態による不安障害、特段に特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴ったパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、外傷後のストレス障害、社会恐怖症、社会不安、自閉症、特定の恐怖症、物質誘導性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、一極性障害、双極性障害Ｉ又はＩＩ、特段に特定されない双極性障害、循環病、抑鬱性障害、大鬱病、気分障害、物質誘導性気分障害、認知機能の増強、認知機能の消失とそれに伴った例えばアルツハイマー病、卒中、又は、脳の外傷、疾患又は傷害に起因する発作、例えば癲癇、学習障害／学習不能症、脳性まひを包含する。更に又、不安障害は人格障害、例えば限定されないが以下の型、即ち、偏執性、反社会性、回避行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己陶酔性、強迫性、分裂様及び分裂型に当てはまる。

【０１５１】

「脂質代謝障害」という用語はコレステロール及びトリグリセリドの異常な臨床化学水準を差し、その場合、これ等の脂質の上昇した水準がアテローム性動脈硬化症の指標となる。更に又、異常な血清中脂質水準は種々の心臓血管病、例えば高血圧、卒中、冠動脈疾患、糖尿病及び／又は肥満の指標となる。

【０１５２】

「眼の異常」という用語はアテローム性動脈硬化症又は種々の眼科学的異常に関連する眼の潜在的障害を指す。そのような障害は限定しないが以下のもの、即ち、網膜形成不全、種々の網膜症、再狭窄、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮をもたらす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症又はマンノシドーシスを包含する。白内障もまた眼の異常と考えられ、そしてヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、トリソミー１３－１５、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、上皮小体機能低下症又はコンラーディ症候群のような全身疾患と関連している。他の眼の発達異常は無虹彩、前部及び発育不全症候群を包含する。白内障は眼内感染又は炎症（ブドウ膜炎）の結果として生じる場合もある。

【０１５３】

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８

，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，

10

20

30

40

50

抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子の「生育抑制量」は実験的に

、そして日常的に決定してよい。

【０１５４】

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ

３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子の「細胞毒性量」とはインビトロ又はインビボのいずれかで細胞、特に腫瘍、例えば癌細胞の破壊をもたらすことができる量である。新生物細胞生育を抑制する目的のための抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，

ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子の「細胞毒性量」は実験的に、そして日常的に決定してよい。

【０１５５】

「抗体」という用語は最も広範な意味において使用され、そして特に、例えば単一の抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体モノクローナル抗体（アゴニスト、アンタゴニストおよび中和抗体を包含する）、多エピトープ性の特異性を有する抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ

５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体組成物、ポリクローナル抗体、一本鎖抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体のフラグメント（後述）を包含する。「免疫グロブリン」（Ｉｇ）という用語は本明細書においては抗体と

互換的に使用する。

【０１５６】

「単離された抗体」とは、その天然の環境の成分中から同定及び分離及び／又は回収されているものを意味する。その天然の環境の夾雑成分は、抗体の診断又は治療上の使用を妨害する物質であり、酵素、ホルモン及び他の蛋白性又は非蛋白性の溶質を包含してよい。本発明は（１）Ｌｏｗｒｙ法により測定した場合に抗体の９５重量％超まで、最も好ましくは９９重量％超まで、（２）スピニングカップシーケネーターを用いてＮ末端又は内部のアミノ酸配列の少なくとも１５残基を得るために十分な程度まで、又は、（３）クーマシーブルー又は好ましくは銀染色を用いた還元又は非還元条件下のＳＤＳ－ＰＡＧＥによる均質性となるように、抗体が精製されることを可能とする。単離された抗体は組み換え細胞内のインサイチュの抗体を包含するが、その理由は抗体の天然の環境の成分少なくとも１つが存在しないためである。しかしながら通常は単離された抗体は少なくとも１つの精製工程により製造される。

【０１５７】

基本的な４鎖抗体単位は２つの同一の軽（Ｌ）鎖及び２つの同一の重（Ｈ）鎖よりなるヘテロ４量体の糖蛋白である（ＩｇＭ抗体はＪ鎖と呼ばれる追加的ポリペプチドと共に基本的なヘテロ４量体単位５つよりなり、従って、１０抗原結合部位を含有するのに対し、分泌ＩｇＡ抗体は重合してＪ鎖と共に基本的４鎖単位２～５つを含む多価の組立物を形成することができる）。ＩｇＧの場合は、４鎖単位は一般的に約１５０，０００ダルトンである。各Ｌ鎖はジスルフィド共有結合１つによりＨ鎖に連結されているのに対し、２つのＨ鎖はＨ鎖のアイソタイプに応じてジスルフィド結合１つ以上により相互に連結されている。各Ｈ及びＬ鎖はまた規則的な間隔で鎖内ジスルフィド架橋を有する。各Ｈ鎖はＮ末端において可変ドメイン（$V_H$）とその後の３つの定常ドメイン（$C_H$）を各α及びγ鎖について、そして４つの$C_H$ドメインをμ及びεアイソタイプについて有している。各Ｌ鎖はＮ末端において可変ドメイン（$V_L$）とその後の定常ドメイン（$C_L$）をそのもう一端において有している。$V_L$は$V_H$とアラインされ、そして$C_L$は重鎖の最初の定常ドメイン（$C_H1$）とアラインされる。特定のアミノ酸残基が軽鎖及び重鎖の可変ドメインの間の界面を形成すると考えられている。$V_H$と$V_L$の対形成により単一の抗原結合部位が形成される。種々のクラスの抗体の構造及び特性については、例えばＢａｓｉｃ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，８ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｄａｎｉｅｌ Ｐ．Ｓｔｉｔｅｓ，Ａｂｂａ Ｉ．Ｔｅｒｒ ａｎｄ Ｔｒｉｓｔｒａｍ Ｇ．Ｐａｒｓｌｏｗ （ｅｄｓ．），Ａｐｐｌｅｔｏｎ&Ｌａｎｇｅ，Ｎｏｒｗａｌｋ，ＣＴ，１９９４，ｐ．７１，Ｃｈａｐｔｅｒ ６を参照のこと。

【０１５８】

何れかの脊椎動物種に由来するＬ鎖をその定常ドメインのアミノ酸配列に基づいてカッパ及びラムダと称される２つの明確に異なった型の１つに割り付けることができる。その重鎖の定常ドメイン（$C_H$）のアミノ酸配列に基づいて、免疫グロブリンは異なるクラス又はアイソタイプに割り付けることができる。免疫グロブリンには５クラス、即ちＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ及びＩｇＭがあり、それぞれα、δ、ε、γ及びμと表記される重鎖を有する。γ及びαのクラスは更に、$C_H$配列および機能の比較的小さい相違に基づいてサブクラスに分類され、例えばヒトは以下のサブクラス、即ち、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１及びＩｇＡ２を発現する。

【０１５９】

「可変」という用語は、可変ドメインの特定のセグメントは抗体の間で配列が広範に異なっているという事実を指す。Ｖドメインは抗原の結合を媒介し、そして、特定の抗体のその特定の抗原に対する特異性を決定する。しかしながら、可変性は可変ドメインの１１０アミノ酸スパンに渡って均一に分布していない。むしろ、Ｖ領域は各々が９～１２アミノ酸長の「超可変領域」と称される究極的な可変性のより短い領域によって分離された１５～３０アミノ酸のフレームワーク領域（ＦＲ）と称される比較的不変のストレッチよりなる。ネイティブの重鎖及び軽鎖の可変ドメインは各々、βシート構造を連結する、そし

て一部の場合においてはその部分を形成するループを形成する３つの超可変領域により連結されたβシート配置を大半が採用している４つのＦＲを含む。各鎖の超可変領域はＦＲにより近接して保持され、そして、他の鎖の超可変領域と共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している（Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１）参照）。定常ドメインは抗原に対する抗体の結合に直接関与していないが、種々のエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞内細胞毒性（ＡＤＣＣ）への抗体の参加を示す。

【０１６０】

「超可変領域」という用語は本明細書においては、抗原結合の原因となる抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は一般的に「相補性決定領域」即ち「ＣＤＲ」に由来するアミノ酸残基（例えば$Ｖ_{Ｌ}$内の概ね残基２４～３４（Ｌ１）、５０～５６（Ｌ２）及び８９～９７（Ｌ３）及び$Ｖ_{Ｈ}$内の概ね１～３５（Ｈ１）、５０～６５（Ｈ２）及び９５～１０２（Ｈ３）；Ｋａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ，Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，ＭＤ（１９９１））及び／又は「超可変ループ」に由来する残基（例えば$Ｖ_{Ｌ}$内の残基２６～３２（Ｌ１）、５０～５２（Ｌ２）及び９１～９６（Ｌ３）及び$Ｖ_{Ｈ}$内の２６～３２（Ｈ１）、５３～５５（Ｈ２）及び９６～１０１（Ｈ３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１～９１７（１９８７））からなる。

【０１６１】

「モノクローナル抗体」という用語は本明細書においては、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体を指し、即ち、集団を構成する個々の抗体は僅かな量において存在しえる可能な天然に存在する突然変異を除き同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に指向されている。更に又、さまざまな決定基（エピトープ）に対して指向されたさまざまな抗体を包含するポリクローナル抗体調製品とは対照的に、各モノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対して指向されている。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は他の抗体の混在を伴うことなく合成される点において好都合である。修飾語の「モノクローナル」とは何れかの特定の方法による抗体の製造を必要とするものとみなしてはならない。例えば、本発明において有用なモノクローナル抗体はＫｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）により最初に記載されたハイブリドーマ方法により製造するか、又は、細菌、真核生物又は植物の細胞において組み換えＤＮＡ法を用いて作成してもよい（例えば米国特許第４，８１６，５６７号参照）。「モノクローナル抗体」は例えばＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）及びＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７（１９９１）に記載の手法を用いてファージ抗体ライブラリから単離してもよい。

【０１６２】

本明細書におけるモノクローナル抗体は、重鎖及び／又は軽鎖の一部分は特定の種から誘導されるか又は特定の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の相当する配列と同一又は相同であるが、鎖の残余部分は別の種から誘導されるか又は別の抗体クラス又はサブクラスに属する抗体の相当する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体、並びに、所望の生物学的活性を示す限りにおいてそのような抗体のフラグメントを含む（米国特許第４，８１６，５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４）参照）。本明細書における目的のキメラ抗体は非ヒト霊長類（例えば旧世界ザル、類人猿）から誘導された可変ドメイン抗原結合配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体を包含する。

【０１６３】

「未損傷の」抗体とは、抗原結合部位並びに$C_L$及び少なくとも重鎖定常ドメイン$C_H1$、$C_H2$及び$C_H3$を含むものである。定常ドメインはネイティブの配列の定常ドメイン（例えばヒトネイティブ配列定常ドメイン）又はそのアミノ酸配列変異体であってよい。好ましくは未損傷の抗体は１つ以上のエフェクター機能を有する。

【０１６４】

「抗体フラグメント」は未損傷の抗体の一部分、好ましくは未損傷の抗体の抗原結合又は可変の領域を含む。抗体フラグメントの例はＦａｂ、Ｆａｂ’、$F(ab')_2$及びＦｖフラグメント；ダイアボディ；線状抗体（米国特許第５，６４１，８７０号、実施例２；Ｚａｐａｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（１０）：１０５７－１０６２［１９９５］参照）；一本鎖抗体分子；及び抗体フラグメントから形成された多重特異性の抗体を包含する。

【０１６５】

抗体のパパイン消化により「Ｆａｂ」フラグメントと称される２つの同一の抗原結合フラグメント、及び、容易に結晶化する能力を反映した表記である残余の「Ｆｃ」フラグメントが形成される。ＦａｂフラグメントはＨ鎖の可変領域（$V_H$）に沿った全Ｌ鎖及び１つの重鎖の第１の定常ドメイン（$C_H1$）よりなる。各Ｆａｂフラグメントは抗原結合に関しては１価であり、即ち、単一の抗原結合部位を有する。抗体のペプシン処理により単一の大型の$F(ab')_2$フラグメントが生じ、これは２価の抗原結合活性を有する２つのジスルフィド結合したＦａｂフラグメントに概ね相当し、そしてなお抗原に交差結合することができる。Ｆａｂ’フラグメントは抗体のヒンジ領域に由来するシステインを１つ以上包含する$C_H1$ドメインのカルボキシ末端の追加的な数残基を有することによりＦａｂフラグメントとは異なっている。Ｆａｂ’－ＳＨは本明細書においては定常ドメインのシステイン残基が遊離のチオール基を担持しているＦａｂ’に対する表記である。$F(ab')_2$抗体フラグメントは当初は間にヒンジシステインを有するＦａｂ’フラグメントの対として製造された。抗体フラグメントの他の化学的カップリングも知られている。

【０１６６】

Ｆｃフラグメントはジスルフィドで共に保持された両方のＨ鎖のカルボキシ末端部分を含む。抗体のエフェクター機能はＦｃ領域における配列により決定され、この領域は細胞の特定の型に存在するＦｃ受容体（ＦｃＲ）により認識される部分でもある。

【０１６７】

「Ｆｖ」は完全な抗原認識及び結合部位を含有する最小の抗体フラグメントである。このフラグメントは堅固な非共有結合の会合型としての１つの重鎖及び１つの軽鎖の可変領域ドメインの２量体よりなる。これ等の２ドメインの折り畳みにより、６つの超可変ループ（３ループは各々Ｈ及びＬ鎖由来）が生じ、これ等は抗原結合のためのアミノ酸残基を与え、そして抗体に抗原結合特異性をもたらす。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は抗原に対して特異的な僅か３つのＣＤＲのみを含むＦｖの半分）であっても、全結合部位よりも低親和性ではあるが、抗原を認識して結合する能力を有している。

【０１６８】

「ｓＦｖ」又は「ｓｃＦｖ」とも略記される「一本鎖Ｆｖ」は、連結されて単一のポリペプチド鎖となっている$V_H$及び$V_L$抗体ドメインを含む抗体フラグメントである。好ましくは、ｓＦｖポリペプチドは更に、抗原結合の為の望ましい構造をｓＦｖが形成できるようにする$V_H$及び$V_L$ドメインの間のポリペプチドリンカーを含む。ｓＦｖに関する考察はＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．２６９－３１５（１９９４）；Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ １９９９，後出を参照のこと。

【０１６９】

「ダイアボディ」という用語は、Ｖドメインの鎖内ではなく鎖間の対形成が達成されることにより２価のフラグメント、即ち２つの抗原結合部位を有するフラグメントが生じるように$V_H$と$V_L$の間により短いリンカー（約５～１０残基）と共にｓＦｖフラグメント

（前パラグラフ参照）を形成することにより製造される小型抗体フラグメントを指す。２重特異性のダイアボディは２つの「クロスオーバー」ｓＦｖフラグメントのヘテロ２量体であり、この場合、２つの抗体の$V_H$及び$V_L$ドメインは異なるポリペプチド鎖上に存在する。ダイアボディは例えばＥＰ４０４，０９７；ＷＯ９３／１１１６１；及びＨｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６４４４－６４４８（１９９３）により詳細に記載されている。

【０１７０】

非ヒト（例えばげっ歯類）抗体の「ヒト化」型は非ヒト抗体から誘導された最小の配列を含有するキメラ抗体である。大部分に関しては、ヒト化抗体はレシピエントの超可変領域に由来する残基が、所望の抗体の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ又は非ヒト霊長類のような非ヒト種（ドナー抗体）の超可変領域に由来する残基で置き換えられているヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の場合においては、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（ＦＲ）の残基が相当する非ヒト残基により置き換えられる。更に又、ヒト化抗体はレシピエント抗体又はドナー抗体に存在しない残基を含んでよい。これらの修飾は抗体の性能を更に精密化するために行われる。一般的に、ヒト化抗体は少なくとも１つ、そして典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含むことになり、その場合、超可変ループの全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに相当し、そしてＦＲの全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリン配列のものとなる。ヒト化抗体は場合によりまた、免疫グロブリン定常領域（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部分を含むことになる。更に詳細な説明は、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照のこと。

【０１７１】

「種依存性抗体」、例えば哺乳類非ヒトＩｇＥ抗体は、第１の哺乳類動物種由来の抗原に対して、第２の哺乳類動物種由来のその抗原の相同体に対するよりも、より強力な結合親和性を有する抗体である。通常は、種依存性の抗体はヒト抗原に対して「特異的に結合する」（即ち、約$1 \times 10^{-7}$Ｍ以下、好ましくは約$1 \times 10^{-8}$Ｍ以下、そして最も好ましくは約$1 \times 10^{-9}$Ｍ以下の結合親和性（Ｋｄ）値を有する）が、第２の非ヒト哺乳類種由来の抗原の相同体に対しては、ヒト抗原に対するその結合親和性よりも、少なくとも約５０倍、又は少なくとも約５００倍、又は少なくとも約１０００倍弱い結合親和性を有する。種依存性抗体は上記した抗体の種々の型の何れかであることができるが、好ましくはヒト化又はヒト抗体である。

【０１７２】

「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチド」

とは本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに好ましくは特異的に結合するオリゴペプチドである。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチドは知られたオリゴペプチド合成方法を用いて化学合成するか、又は、組み換え技術を用いて製造及び精製してよい。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチドは通常は約５アミノ酸長又はそれ以上、或いは約６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、４０、４

１、４２、４３、４４、４５、４６、４７、４８、４９、５０、５１、５２、５３、５４、５５、５６、５７、５８、５９、６０、６１、６２、６３、６４、６５、６６、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７３、７４、７５、７６、７７、７８、７９、８０、８１、８２、８３、８４、８５、８６、８７、８８、８９、９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９９又は１００アミノ酸長又はそれ以上、又はそれより長く、ここでこのようなオリゴペプチドは本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに好ましくは特異的に結合することができる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合オリゴペプチドはよく知られた手法を用いて予定外の実験を行うことなく同定してよい。この点に関し、ポリペプチド標的に特異的に結合することができるオリゴペプチドを得るためにオリゴペプチドライブラリをスクリーニングするための手法は当該分野で良く知られている（例えば米国特許第５，５５６，７６２号、第５，７５０，３７３号、第４，７０８，８７１号、第４，８３３，０９２号、第５，２２３，４０９号、第５，４０３，４８４号、第５，５７１，６８９号、第５，６６３，１４３号；ＰＣＴ公開ＷＯ８４／０３５０６及びＷＯ８４／０３５６４；Ｇｅｙｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．，８１：３９９８－４００２（１９８４）；Ｇｅｙｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．，８２：１７８－１８２（１９８５）；Ｇｅｙｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，ｉｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ ａｓ Ａｎｔｉｇｅｎｓ，１３０－１４９（１９８６）；Ｇｅｙｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．，１０２：２５９－２７４（１９８７）；Ｓｃｈｏｏｆｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４０：６１１－６１６（１９８８），Ｃｗｉｒｌａ，Ｓ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．

８７：６３７８；Ｌｏｗｍａｎ，Ｈ．Ｂ．ｅｔａｌ．，（１９９１）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３０：１０８３２；Ｃｌａｃｋｓｏｎ，Ｔ．ｅｔａｌ．，（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４；Ｍａｒｋｓ，Ｊ．Ｄ．ｅｔａｌ．，（１９９１），Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１；Ｋａｎｇ，Ａ．Ｓ．ｅｔａｌ．，（１９９１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８８：８３６３及びＳｍｉｔｈ，Ｇ．Ｐ．（１９９１）Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２：６６８参照）。

【０１７３】

「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子」とは本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに好ましくは特異的に結合する本明細書に定義するオリゴペプチド又は抗体以外の有機分子である。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９

９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子は知られた方法を用いて同定及び化学合成してよい（例えばＰＣＴ公開ＷＯ００／００８２３及びＷＯ００／３９５８５参照）。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４結合有機分子は通常は約２０００ダルトン未満の大きさであるか、或いは、約１５００、７５０、５００、２５０又は２００ダルトン未満の大きさであり、ここで本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに好ましくは特異的に結合することができるこのような有機分子はよく知られた手法を用いて予定外の実験を行うことなく同定してよい。この点に関し、ポリペプチド標的に結合できる分子を得るために有機分子ライブラリをスクリーニングする手法は当該分野で良く知られている（例えばＰＣＴ公開ＷＯ００／００８２３及びＷＯ００／３９５８５参照）。

【０１７４】

目的の抗原、例えば腫瘍関連ポリペプチド抗原標的に「結合する」抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子は、好ましくは、抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子が抗原を発現している細胞又は組織をターゲティングする場合の診断薬及び／又は治療薬として有用であり、そして他の蛋白とは有意な交差反応を起こさないような十分な親和性で抗原に結合するものである。「非標的」蛋白への抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子の結合の程度は、蛍光活性化細胞ソーティング（ＦＡＣＳ）分析又は放射免疫沈降（ＲＩＡ）により測定した場合に、抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子のその特定の標的蛋白への結

合の約１０％未満である。標的分子への抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子の結合に関しては、特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド標的上のエピトープに対して「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は「特異的である」という用語は、非特異的な相互作用とは測定可能な相違がある結合を意味する。特異的結合は例えば、一般的には結合活性を有しない同様の構造の分子である対照分子の結合と比較して分子の結合を決定することにより測定することができる。例えば特異的結合は、標的と同様の対照分子、例えば過剰量の非標識標的との競合により決定できる。この場合、プローブへの標識標的の結合が過剰な未標識標的により競合的に抑制された場合に、特異的結合が示されている。本明細書において使用される特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド標的上のエピトープに対して「特異的結合」又は「特異的に結合する」又は「特異的である」という用語は、例えば、少なくとも約$10^{-4}$M、又は、少なくとも約$10^{-5}$M、又は、少なくとも約$10^{-6}$M、又は、少なくとも約$10^{-7}$M、又は、少なくとも約$10^{-8}$M、又は、少なくとも約$10^{-9}$M、又は、少なくとも約$10^{-10}$M、又は、少なくとも約$10^{-11}$M、又は、少なくとも約$10^{-12}$M以上の標的に対するＫｄを有する分子により示される。「特異的結合」という用語は、分子が何れかの他のポリペプチド又はポリペプチドエピトープに実質的に結合することなく特定のポリペプチド又は特定のポリペプチド上のエピトープに結合する場合の結合を指す。

【０１７５】

「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４」を発現する腫瘍細胞の成育を「抑制する」抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子又は「成長抑制性の」抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子は適切なＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現又は過剰発現する癌細胞の測定可能な成育抑制をも

たらすものである。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは癌細胞の表面上に発現された膜貫通ポリペプチドであってよく、又は、癌細胞により生産及び分泌されるポリペプチドであってよい。好ましい成長抑制性の抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体、オリゴペプチド又は有機分子は、適切な対照と比較して２０％又はそれより高値、好ましくは約２０％～約５０％、更に好ましくは５０％又はそれより高値（例えば約５０％～約１００％）でＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ

５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－発現腫瘍細胞の成育を抑制し、ここで対照は典型的には試験すべき抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子で治療されない腫瘍細胞である。成長抑制は、細胞培養物中、約０．１～３０μｇ／ｍｌ又は約０．５ｎＭ～２００ｎＭの抗体濃度において測定することができ、ここで成長抑制は抗体への腫瘍細胞の曝露から１～１０日後に決定される。インビボの腫瘍細胞の成長抑制は種々の方法で決定できる。抗体は約１μｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ体重において抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を投与した場合に抗体の初回投与から約５日～３ヶ月以内、好ましくは約５～３０日以内に腫瘍の大きさ又は腫瘍細胞の増殖の低減がもたらされる場合にインビボで成長抑制性となる。

【０１７６】

「アポトーシスを誘導する」抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子は、アネキシンＶの結合、ＤＮＡのフラグメント化、細胞収縮、小胞体の拡張、細胞の断片化、及び／又は、膜小胞（アポトーシス体と称する）の形成により判断されるプログラムされた細胞死を誘導するものである。細胞は通常はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを過剰発現するものである。好ましくは、細胞は腫瘍細胞、例えば前立腺、乳房、卵巣、胃、子宮内膜、肺、腎臓、結腸、膀胱の細胞である。アポトーシスに関連する細胞事象を評価するために種々の方法が使用できる。例えば、ホスファチジルセリン（ＰＳ）転座は、アネキシン結合により測定でき；ＤＮＡフラグメント化はＤＮＡ

ラダー化を介して評価でき；そして、ＤＮＡフラグメント化に伴う核／クロマチン縮合は低二倍体細胞の何れかの増大により評価できる。好ましくは、アポトーシスを誘導する抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子はアネキシン結合試験において未投与の細胞と相対比較してアネキシン結合の約２～５０倍、好ましくは約５～５０倍、そして最も好ましくは約１０～５０倍の誘導をもたらすものである。

【０１７７】

抗体の「エフェクター機能」は抗体のＦｃ領域（ネイティブ配列のＦｃ領域又はアミノ酸配列変異体のＦｃ領域）に起因する生物学的活性を指し、そして、抗体アイソタイプと共に変動する。抗体エフェクター機能の例はＣ１ｑ結合及び補体依存性細胞毒性；Ｆｃ受容体結合；抗体依存性細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）；貪食作用；細胞表面受容体（例えばＢ細胞受容体）のダウンレギュレーション；及びＢ細胞活性化を包含する。

【０１７８】

「抗体依存性細胞媒介細胞毒性」即ち「ＡＤＣＣ」とは、特定の細胞毒性細胞（例えばナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、好中球及びマクロファージ）上に存在するＦｃ受容体（ＦｃＲ）に結合している分泌Ｉｇにより、これ等の細胞毒性エフェクター細胞が抗原担持標的細胞に特異的に結合し、そしてその後、細胞毒素により標的細胞を殺傷することができるようになるという細胞毒性の形態を指す。抗体は細胞毒性細胞を「武装」させ、そしてそのような殺傷のために絶対に必要なものである。ＡＤＣＣを媒介する主要な細胞であるＮＫ細胞はＦｃγＲＩＩＩのみを発現するのに対し、単球はＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ及びＦｃγＲＩＩＩを発現する。造血細胞上のＦｃＲの発現はＲａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－９２（１９９１）の４６４ページの表３に総括されている。目的の分子のＡＤＣＣ活性を試験するためには、米国特許第５，５００，３６２号又は第５，８２１，３３７号に記載されているようなインビトロのＡＤＣＣ試験を実施してよい。このような試験のための有用なエフェクター細胞は末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）及びナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を包含する。代替又は追加的に、目的の分子のＡＤＣＣ活性は例えばＣｌｙｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９５：６５２－６５６（１９９８）に開示されているような動物モデルにおいてインビボで試験してよい。

【０１７９】

「Ｆｃ受容体」即ち「ＦｃＲ」は、抗体のＦｃ領域に結合する受容体を説明する。好ましいＦｃＲはネイティブ配列のヒトＦｃＲである。更に又、好ましいＦｃＲはＩｇＧ抗体に結合するもの（γ受容体）であり、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ及びＦｃγＲＩＩＩのサブクラスの受容体を包含し、これ等の受容体のアレル変異体及びオルタナティブスプライス型も包含される。ＦｃγＲＩＩ受容体はＦｃγＲＩＩＡ（「活性化受容体」）及びＦｃγＲＩＩＢ（「抑制受容体」）を包含し、これ等はその細胞質ドメインにおいて主に異なっている同様のアミノ酸配列を有する。活性化受容体ＦｃγＲＩＩＡはその細胞質ドメインに免疫受容体チロシン系活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を含有している。抑制受容体ＦｃγＲＩＩＢはその細胞質ドメインに免疫受容体チロシン系抑制モチーフ（ＩＴＩＭ）を含有している（Ｄａｅｒｏｎ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５：２０３－２３４（１９９７）の考察M参照）。ＦｃＲはＲａｖｅｔｃｈ ａｎｄ Ｋｉｎｅｔ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．９：４５７－４９２（１９９１）；Ｃａｐｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ ４：２５－３４（１９９４）；及びｄｅ Ｈａａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌａｂ．Ｃｌｉｎ．Ｍｅｄ．１２６：３３０－４１（１９９５）において考察されている。将来同定されるものを含む他のＦｃＲは本明細書においては用語「ＦｃＲ」に包含される。用語は又胎児への母体ＩｇＧの移行の原因となる新生児受容体、ＦｃＲｎも包含する（Ｇｕｙｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１１７：５８７（１９７６）及びＫｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２４：２４９（１９９４））。

【０１８０】

「ヒトエフェクター細胞」は１つ以上のＦｃＲを発現し、エフェクター機能を示す白血

球である。好ましくは、細胞は少なくともＦｃγＲＩＩＩを発現し、そしてＡＤＣＣエフェクター機能を示す。ＡＤＣＣを媒介するヒト白血球の例は末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞、単球、細胞毒性Ｔ細胞及び好中球を包含し；ＰＢＭＣ及びＮＫ細胞が好ましい。エフェクター細胞は天然の原料から、例えば血液から単離される。

【０１８１】

「補体依存性細胞毒性」即ち「ＣＤＣ」は補体の存在下における標的細胞の溶解を指す。古典的な補体経路の活性化は同種抗原に結合している（適切なサブクラスの）抗体への補体系の第１成分（Ｃ１ｑ）の結合により開始される。補体活性化を試験するためには、例えばＧａｚｚａｎｏ－Ｓａｎｔｏｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ２０２：１６３（１９９６）に記載されているもののようなＣＤＣ試験を実施してよい。

【０１８２】

「癌」及び「癌性の」という用語は典型的には未調節の細胞の成長を特徴とする哺乳類における生理学的状態を指すか、それを説明するものである。癌の例は限定しないが癌腫、リンパ種、芽腫、肉腫及び白血病を包含する。このような癌のより特定的な例は、扁平上皮癌、肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌）、腹膜の癌、肝細胞癌、胃癌（胃腸癌を包含する）、膵臓癌、神経膠芽細胞癌、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞癌、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、肝癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌種及び種々の型の頭部及び頚部の癌並びにＢ細胞リンパ腫（例えば低等級／濾胞性非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）；小リンパ球性（ＳＬ）ＮＨＬ；中等級／濾胞性ＮＨＬ；中等級の播種性ＮＨＬ；高等級免疫芽球性ＮＨＬ；高等級リンパ芽球性ＮＨＬ；高等級小型非分割細胞ＮＨＬ；バルキー疾患ＮＨＬ；マントル細胞リンパ腫；ＡＩＤＳ関連リンパ腫；及びヴァルデンストレームマクログロブリン血症）；慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）；急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；ヘアリー細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病；及び移植後のリンパ増殖性障害（ＰＴＬＤ）を包含する。好ましくは、癌はＩＧＦ受容体を発現する腫瘍、より好ましくは乳癌、肺癌、結腸直腸癌又は前立腺癌、そして最も好ましくは乳癌又は前立腺癌を含む。

【０１８３】

「化学療法剤」とは癌の治療において有用な化合物である。化学療法剤の例はアルキル化剤、例えばチオテパ及びＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）シクロホスファミド；アルキルスルホネート、例えばブスルファン、イムプロスルファン及びピポスルファン；アジリジン、例えばベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ及びウレドパ；エチレンイミン及びメチラメラミン、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロールメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（例えば合成類似体トポテカン）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（例えばアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類似体）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（例えば合成類似体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；窒素マスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムブシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン及びラニムヌスチン；抗生物質、例えばエネジン抗生物質（例えばカリケミシン、特にカリケミシンガンマ１Ｉ及びカリケミシンオメガＩ１（例えばＡｇｎｅｗ，Ｃｈｅｍ Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．，３３：１８３－１８６（１９９４）参照）；ジネマイシン、例えばジネマイシンＡ；ビスホスホネート、例えばクロドロネート；エスペラミシン；並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連の色素蛋白エネジン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリ

ン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシニス、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（登録商標）ドキソルビシン（例えばモルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンＣ、マイコフェノール酸、ノガラマイシ、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質、例えばメトトレキセート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸類似体、例えばデノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトレキセート；プリン類似体、例えばフルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモファー、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフリジン、エノシタビン、フロクスイジン；アンドロゲン類、例えばカルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補給物、例えばフロリニック酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デホファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルホルニチン；エリプチニウムアセテート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニン；マイタンシノイド、例えばマイタンシン及びアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖類複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ及びアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えばＴＡＸＯＬ（登録商標）パクリタキセル（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ™クレモフォー非含有、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌｉｎｏｉｓ）及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）ドキセタキセル（Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ　Ｒｏｒｅｒ、Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロランブシル；ＧＥＭＺＡＲ（登録商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えばシスプラチン及びカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（登録商標）ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセロダ；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド、例えばレチン酸；カペシタビン；及び上記の何れかの製薬上許容しうる塩、酸又は誘導体を包含する。

【０１８４】

この定義に同様に包含されるものは、腫瘍に対するホルモンの作用を調節又は抑制する作用を有する抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）、例えばタモキシフェン（例えばＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）タモキシフェン）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン及びＦＡＲＥＳＴＯＮトレミフェン；副腎におけるエストロゲン生産を調節する酵素アロマターゼを阻害

するアロマターゼ阻害剤、例えば４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、ＭＥＧＡＳＥ（登録商標）メゲストロールアセテート、ＡＲＯＭＡＳＩＮ（登録商標）エキセメスタン、フォルメスタニー、ファドロゾール、ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標）ボロゾール、ＦＥＭＡＲＡ（登録商標）レトロゾール及びＡＲＩＭＩＤＥＸ（登録商標）アナストロゾール；及び抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に例えばＰＫＣ－アルファ、Ｒａｌｆ及びＨ－Ｒａｓのような異常な細胞増殖に関与するとされるシグナリング経路における遺伝子の発現を抑制するもの；リボザイム、例えばＶＥＧＦ発現阻害剤（例えばＡＮＧＩＯＺＹＭＥ（登録商標）リボザイム）及びＨＥＲ２発現阻害剤；ワクチン、例えば遺伝子療法ワクチン、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ＬＥＵＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン及びＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；ＰＲＯＬＥＵＫＩＮ（登録商標）ｒＩＬ－２；ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標）トポイソメラーゼ１阻害剤、ＡＢＡＲＥＬＩＸ（登録商標）ｒｍＲＨ；及び上記の何れかの製薬上許容しうる塩、酸又は誘導体である。

【０１８５】

「細胞増殖性障害」及び「増殖性障害」という用語はある程度の異常な細胞増殖に関連する障害を指す。本発明の１つの局面において、細胞増殖性障害は癌である。

【０１８６】

「腫瘍」とは本明細書においては、悪性良性に関わらず全ての新生物細胞の成長及び増殖、及び全ての前癌及び癌性の細胞及び組織を指す。

【０１８７】

「細胞死を誘導する」抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子は生存細胞を非生存性とするものである。細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現するもの、好ましくは同様の組織型の正常細胞と比較してＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，Ｐ

ＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを過剰発現する細胞である。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは癌細胞表面に発現される膜貫通ポリペプチドであってよく、又は、癌細胞により生産され分泌されるポリペプチドであってよい。好ましくは、細胞は癌細胞、例えば乳房、卵巣、胃、子宮内膜、唾液腺、肺、腎臓、結腸、甲状腺、膵臓又は膀胱の細胞である。インビトロの細胞死は抗体依存性細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）又は補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）により誘導された細胞死を識別するために補体及び免疫エフェクター細胞の非存在下において決定してよい。即ち、細胞死に関する試験は熱不活性化血清を用いながら（即ち補体非存在下において）、そして免疫エフェクター細胞の非存在下において実施してよい。抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子が細胞死を誘導することができるかどうかを決定するためには、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）、トリパンブルー（Ｍｏｏｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｙｔｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ１７：１－１１（１９９５）参照）又は７ＡＡＤの取り込みにより評価される膜一体性の消失を未投与細胞と相対比較しながら試験することができる。好ましい細胞死誘導性の抗体、オリゴペプチド又は他の有機分子はＢＴ４７４細胞におけるＰＩ取り込み試験においてＰＩ取り込みを誘導するものである。

【０１８８】

本明細書においては、「免疫接着（ｉｍｍｕｎｏａｄｈｅｓｉｏｎ）」という用語は免疫グロブリンの定常ドメインのエフェクター機能に非相同蛋白の結合特異性（「接着」）を組み合わせる抗体様分子を表す。構造的には、免疫接着は抗体の抗原認識結合部位以外（即ち「非相同」）の所望の結合特異性を有するアミノ酸配列及び免疫グロブリン定常ドメイン配列の融合を含む。免疫接着分子の接着部分は典型的には、受容体又はリガンドの結合部位を少なくとも含む隣接するアミノ酸配列である。免疫接着における免疫グロブリン定常ドメイン配列は何れかの免疫グロブリン、例えばＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３又はＩｇＧ－４サブタイプ、ＩｇＡ（ＩｇＡ－１及びＩｇＡ－２を包含する）、ＩｇＥ、ＩｇＤ又はＩｇＭから得てよい。

【０１８９】

「標識」という用語は本明細書においては、「標識された」抗体を作成するために抗体に直接又は間接的にコンジュゲートされた検出可能な化合物又は組成物を指す。標識はそれ自体が検出可能である（例えば放射性同位体標識又は蛍光標識）か、又は、酵素標識の場合は、検出され得る基質化合物又は組成物の化学的改変を触媒してよい。

【０１９０】

「複製予防剤」とは、アポトーシス、血管形成抑制、細胞増加、腫瘍殺傷、有糸分裂抑制、細胞周期進行遮断、細胞成長の停止、腫瘍への結合、細胞メディエーターとしての作

用等の機序に関わらず、細胞の複製、機能及び／又は成長が抑制又は予防されるか、又は細胞が破壊される薬剤である。そのような薬剤は化学療法剤、細胞毒性剤、サイトカイン、成長抑制剤、又は抗ホルモン剤、例えば抗エストロゲン化合物、例えばタモキシフェン、抗プロゲステロン、例えばオナプリストン（ＥＰ６１６８１２参照）；又は抗アンドロゲン、例えばフルタミド、並びにアロミダーゼ阻害剤、又はホルモン剤、例えばアンドロゲンを包含する。

【０１９１】

「細胞毒性剤」という用語は本明細書においては細胞の機能を抑制又は予防及び／又は細胞の破壊を誘発する物質を指す。用語は放射性同位体（例えば$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$及びＬｕの放射性同位体）、化学療法剤、例えばメトトレキセート、アドリアマイシン、ビンカアルカロイド（ビンクリスチン、ビンブラスチン、エトポシド）、ドキソルビシン、メルファラン、マイトマイシンＣ、クロラムブシル、ダウノルビシン又は他のインターカレーション剤、酵素及びそのフラグメント、例えば核溶解酵素、抗生物質及び毒素、例えば細菌、カビ、植物又は動物起源の小分子毒素又は酵素活性毒素、及びこれ等のフラグメント及び／又は変異体、及び、後述する種々の抗腫瘍又は抗癌剤を包含することを意図している。他の細胞毒性剤は後に記載する。腫瘍殺傷剤は腫瘍細胞の破壊をもたらす。

【０１９２】

本明細書においてアンタゴニストと組み合わせて使用するための特定の腫瘍型に対する好ましい細胞毒性剤は以下の通りである。

１．前立腺癌：アンドロゲン、ドセタキセル、パクリタキセル、エストラムスチン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、ＥｒｂＢ２の細胞外ドメイン（例えばＥｒｂＢ２の概ね残基２２～概ね残基５８４の領域における残基の何れかの１つ以上）の領域に結合する２Ｃ４のようなＥｒｂＢ２ドメインに対する抗体（ＷＯ０１／００２４５；ハイブリドーマＡＴＣＣＨＢ－１２６９７）、ＡＶＡＳＴＩＮ™抗血管内皮細胞成長因子（ＶＥＧＦ）、ＴＡＲＣＥＶＡ™ＯＳＩ－７７４（エルロチニブ）（Ｇｅｎｅｎｅｔｅｃｈ ａｎｄ ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）又は他の表皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（ＥＧＦＲＴＫＩ）。

２．胃癌：５－フルオロウラシル（５ＦＵ）、ＸＥＬＯＤＡ™カペシタビン、メトトレキセート、エトポシド、シスプラチン／カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、ドキソルビシン及びＣＰＴ－１１（カンプトテシン－１１；イリノテカン、合衆国商標：ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））。

３．膵臓癌：ゲムシタビン、５ＦＵ、ＸＥＬＯＤＡ™カペシタビン、ＣＰＴ－１１、ドセタキセル、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ＴＡＲＣＥＶＡ™エルロチニブ及び他のＥＧＦＲＴＫＩ。

４．結腸直腸癌：５ＦＵ、ＸＥＬＯＤＡ™カペシタビン、ＣＰＴ－１１、オキサリプラチン、ＡＶＡＳＴＩＮ™抗ＶＥＧＦ、ＴＡＲＣＥＶＡ™エルロチニブ及び他のＥＧＦＲＴＫＩ及びＥＧＦＲに結合し受容体活性化及び腫瘍へのシグナリングを開始するＥＧＦの能力をブロックするＥＲＢＩＴＵＸ™（旧称ＩＭＣ－Ｃ２２５）ヒト：マウス－キメラ化モノクローナル抗体。

５．腎臓癌：ＩＬ－２、インターフェロンアルファ、ＡＶＡＳＴＩＮ™抗ＶＥＧＦ、ＭＥＧＡＣＥ™（メゲストロールアセテート）プロゲスチン、ビンブラスチン、ＴＡＲＣＥＶＡ™エルロチニブ及び他のＥＧＦＲＴＫＩ。

【０１９３】

「成長抑制剤」とは本明細書においては細胞、特に、インビトロ又はインビボのＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５

４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－発現癌細胞の成長を抑制する化合物又は組成物を指す。即ち、成長抑制剤はＳ期におけるＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－発現細胞の比率を有意に低減するものであってよい。成長抑制剤の例は細胞周期の進行をブロックする（Ｓ期以外の位置において）薬剤、例えばＧ１停止及びＭ期停止を誘導する薬剤を包含する。伝統的なＭ期ブロッカーはビンカ（ビンクリスチン及びビンブラスチン）、タキサン、及びトポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えばドキソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、エトポシド及びブレオマイシンを包含する。Ｇ１を停止させる薬剤、例えばＤＮＡアルキル化剤、例えばタモキシフェン、プレドニソン、デカルバジン、メクロレタミン、シスプラチン、メトトレキセート、５－フルオロウラシル及びａｒａ－ＣはＳ期停止にまでスピルオーバーする。更に詳細な情報はＴｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ ａｎｄ Ｉｓｒａｅｌ，ｅｄｓ．，Ｃｈａｐｔｅｒ １，“Ｃｅｌｌ ｃｙｃｌｅ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ，ｏｎｃｏｇｅｎｅｓ， ａｎｄ ａｎｔｉｎｅｏｐｌａｓｔｉｃ ｄｒｕｇｓ”， Ｍｕｒａｋａｍｉ ｅｔ ａｌ．，（ＷＢ Ｓａｕｎｄｅｒｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９５）の特に１３ページに記載されている。タキサン類（パクリタキセル及びドセタキセル）は共にイチイの木から誘導された抗癌剤である。ヨーロッパイチイから誘導されたドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ）はパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）の半合成類似体である。パクリタキセル及びドセタキセルはチューブリン２量体からの微小管の組立を促進し、そして、細胞の有糸分裂の抑制をもたらす脱重合の予防により微小管を安定化させる。

【０１９４】

「ドキソルビシン」はアントラサイクリン抗生物質である。ドキソルビシンの完全な化

学名は（８Ｓ－シス）－１０－［（３－アミノ－２，３，６－トリデオキシ－α－Ｌ－リキソ－ヘキサピラノシル）オキシ］－７，８，９，１０－テトラヒドロ－６，８，１１－トリヒドロキシ－８－（ヒドロキシアセチル）－１－メトキシ－５，１２－ナフタセンジオンである。

【０１９５】

「サイトカイン」という用語はある細胞集団により放出され、細胞間メディエーターとして他の細胞に作用する蛋白に関する総称である。このようなサイトカインの例はリンホカイン、モノカイン及び伝統的なポリペプチドホルモンである。サイトカインに属するものとしては、成長ホルモン、例えばヒト成長ホルモン、Ｎ－メチオニルヒト成長ホルモン、及びウシ成長ホルモン；副甲状腺ホルモン；チロキシン；インスリン；プロインスリン；リラキシン；プロリラキシン；糖蛋白ホルモン、例えば卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）及び黄体形成ホルモン（ＬＨ）；肝成長因子；線維芽細胞成長因子；プロラクチン；胎盤ラクトーゲン；腫瘍壊死因子－α及び－β；ミューラー阻害物質；マウスゴナドトロピン関連ペプチド；インヒビン；アクチビン；血管内皮成長因子；インテグリン；トロンボポエチン（ＴＰＯ）；神経成長因子、例えばＮＧＦ－β；血小板成長因子；形質転換成長因子（ＴＧＦ）、例えばＴＧＦ－α及びＴＧＦ－β；インスリン様成長因子－Ｉ及び－ＩＩ；エリスロポエチン（ＥＰＯ）；骨誘導因子；インターフェロン、例えばインターフェロン－α、－β及び－γ；コロニー刺激因子（ＣＳＦ）、例えばマクロファージ－ＣＳＦ（Ｍ－ＣＳＦ）；顆粒球－マクロファージ－ＣＳＦ（ＧＭ－ＣＳＦ）；及び顆粒球－ＣＳＦ（Ｇ－ＣＳＦ）；インターロイキン（ＩＬ）、例えばＩＬ－１、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２；腫瘍壊死因子、例えばＴＮＦ－α又はＴＮＦ－β；及び他のポリペプチド因子、例えばＬＩＦ及びキットリガンド（ＫＬ）が挙げられる。本明細書においては、サイトカインという用語は天然原料由来又は組み換え細胞培養物由来の蛋白、及び、ネイティブ配列のサイトカインの生物学的活性同等物を包含する。

【０１９６】

「パッケージインサート」という用語は治療用製品の市販用パッケージ内に慣用的に包含される説明書を指すのに用いられ、そのような治療用製品の使用に関する適応症、使用法、用量、投与、禁忌及び／又は警告に関する情報を含んでいる。

【０１９７】

「遺伝子」という用語は（ａ）本明細書に開示したＤＮＡ配列の少なくとも１つを含有する遺伝子；（ｂ）本明細書に開示するＤＮＡ配列によりコードされるアミノ酸配列をコードする何れかのＤＮＡ配列、及び／又は、（ｃ）本明細書に開示するコーディング配列の補体にハイブリダイズする何れかのＤＮＡ配列を指す。好ましくは、用語はコーディング並びに非コーディング領域を包含し、好ましくは正常な遺伝子発現に必要な全ての配列を包含する。

【０１９８】

「遺伝子ターゲティング」という用語はゲノムＤＮＡフラグメントが哺乳類細胞内に導入され、そしてそのフラグメントが内因性の相同配列を特定して組み換えを起こす場合に生じる相同組み換えの型を指す。相同組み換えによる遺伝子ターゲティングは特定のデザインの外因性ＤＮＡで特定のゲノム配列を置き換えるために組み換えＤＮＡ技術を使用する。

【０１９９】

「相同組み換え」という用語は相同ヌクレオチド配列の部位における２つのＤＮＡ分子又は染色分体の間のＤＮＡフラグメントの交換を指す。

【０２００】

「標的遺伝子」（或いは「標的遺伝子配列」又は「標的ＤＮＡ配列」とも称する）という用語は、相同組み換えにより修飾すべき何れかの核酸分子、ポリヌクレオチド又は遺伝子を指す。標的配列は未損傷の遺伝子、エクソン又はイントロン、調節配列又は遺伝子間

の何れかの領域を包含する。標的遺伝子は個々のゲノムＤＮＡにおける特定の遺伝子又は遺伝子座の一部分を含んでよい。

【０２０１】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の「破壊」はゲノムＤＮＡフラグメントが内因性の相同配列を特定して組み換えを起こす場合に生じ、その場合、破壊とはネイティブの遺伝子又はその一部分の欠失であるか、又は、ネイティブの遺伝子の突然変異であるか、又は、破壊はネイティブの遺伝子の機能的不活性化である。或いは、配列の破壊は遺伝子トラップベクターを用いた非特異的な挿入性の不活性化により生じてもよい（即ちランダムに挿入されたトランスジーンを含有し、発現する非ヒトトランスジェニック動物；例えば２００２年８月２０日に発行された米国特許第６，４３６，７０７号参照）。これ等の配列の破壊又は修飾はＤＮＡ配列の挿入、ミスセンス、フレームシフト、欠失又は置換又は置き換え、又はそれらの何れかの組合せを包含してよい。挿入は動物、植物、カビ、昆虫、原生動物又はウィルス起源のものであってよい全遺伝子の挿入を包含する。破壊は、例えば正常な遺伝子産物を、その生産を部分的又は完全に抑制することにより、又は、正常な遺伝子産物の活性を増強することにより、改変することができる。好ましくは、破壊はヌル破壊であり、その場合、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の有意な発現はない。

【０２０２】

「ネイティブの発現」という用語は野生型マウスにおいて存在する発現水準におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲ

Ｏ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子によりコードされる完全長ポリペプチドの発現を指す。即ち、内因性ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の「ネイティブの発現が無い」破壊とは哺乳類の単一の細胞、選択された細胞又は全ての細胞の内因性ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子によりコードされるポリペプチドの少なくとも一部分の発現の部分的又は完全な低減を指す。

【０２０３】

「ノックアウト」という用語は、破壊によりネイティブの遺伝子の機能的不活性化；ネイティブ遺伝子又はその一部分の欠失；又はネイティブの遺伝子の突然変異がもたらされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲ

Ｏ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の破壊を指す。

【０２０４】

「ノックイン」という用語は特定のヒトＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４コード遺伝子又はその変異体の何れかをコードするヒトｃＤＮＡによるマウスオーソログ（又は他のマウス遺伝子）の置き換えを指す（即ち破壊はネイティブのマウス遺伝子のネイティブのヒト遺伝子による置き換えをもたらす）。

【０２０５】

「コンストラクト」又は「ターゲティングコンストラクト」という用語は標的組織、細胞系統又は動物内に転移されるべき人工的に組み立てられたＤＮＡセグメントを指す。典型的には、ターゲティングコンストラクトは特定の目的の遺伝子又は核酸配列、マーカー遺伝子及び適切な対照配列を包含することになる。本明細書においては、ターゲティングコンストラクトはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５

９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ターゲティングコンストラクトを含む。「ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ターゲティングコンストラクト」は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の少なくとも一部分に相同なＤＮＡ配列を包含し、そして、宿主細胞内でＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子における破壊を生じさせることができる。

【０２０６】

「トランスジェニック細胞」という用語は、そのゲノム内に、遺伝子ターゲティングの方法により完全に又は部分的に破壊、修飾、改変又は置き換えられているＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子を含有する細胞を指す。

【０２０７】

「トランスジェニック動物」という用語は本明細書に記載した方法又は当該分野で良く知られている他の方法により破壊又は他の態様で修飾又は突然変異されている特定の遺伝子をそのゲノム内に含有する動物を指す。好ましくは非ヒトトランスジェニック動物は哺乳類である。より好ましくは哺乳類はげっ歯類、例えばラット又はマウスである。更に又、「トランスジェニック動物」はヘテロ接合の動物（即ち１つの欠損対立遺伝子及び１つの野生型対立遺伝子）又はホモ接合の動物（即ち２つの欠損対立遺伝子）であってよい。胚は動物の定義内に属するとみなす。動物を準備することは子宮内に胚又は胎児を準備することを包含し、交配によるか、他の態様によるか、そして胚が在胎期満了するかどうかは問わない。

【０２０８】

本明細書においては、「選択マーカー」及び「位置選択マーカー」という用語は、ある遺伝子を担持している細胞のみを特定の条件下に生存及び／又は成長させることができるような、ある産物をコードする遺伝子を指す。例えば、導入されたネオマイシン耐性（Ｎｅｏ$^{r}$）遺伝子を発現する植物及び動物細胞は化合物Ｇ４１８に耐性である。Ｎｅｏ$^{r}$遺伝子マーカーを担持しない細胞はＧ４１８により殺傷される。他の陽性選択マーカーは当業者の知る、又は推測できるものである。

【０２０９】

「調節する」又は「調節」という用語は本明細書においては、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，

ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子の機能、発現、活性又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子に関連する表現型の減少、抑制、低減、軽減、増大又は増強を指す。

【０２１０】

「軽減する」又は「軽減」という用語は本明細書においては、状態、疾患、障害又は表現型、例えば異常又は症状の減少、低減又は排除を指す。

【０２１１】

「異常」という用語はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の関与が示唆される何れかの疾患、障害、状態又は表現型を指し、病的状態及び挙動観察事例を包含する。

【０２１２】

【表１－１】

**表１**

```
/*
 *
 * C-C increased from 12 to 15
 * Z is average of EQ
 * B is average of ND
 * match with stop is _M; stop-stop = 0; J (joker) match = 0
 */
#define  _M      -8      /* value of a match with a stop */

int      _day[26][26] = {
/*    A  B  C  D  E  F  G  H  I  J  K  L  M  N  O  P  Q  R  S  T  U  V  W  X  Y  Z */
/* A */  { 2, 0,-2, 0, 0,-4, 1,-1,-1, 0,-1,-2,-1, 0,_M, 1, 0,-2, 1, 1, 0, 0,-6, 0,-3, 0},
/* B */  { 0, 3,-4, 3, 2,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 2,_M,-1, 1, 0, 0, 0, 0,-2,-5, 0,-3, 1},
/* C */  {-2,-4,15,-5,-5,-4,-3,-3,-2, 0,-5,-6,-5,-4,_M,-3,-5,-4, 0,-2, 0,-2,-8, 0, 0,-5},
/* D */  { 0, 3,-5, 4, 3,-6, 1, 1,-2, 0, 0,-4,-3, 2,_M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 2},
/* E */  { 0, 2,-5, 3, 4,-5, 0, 1,-2, 0, 0,-3,-2, 1,_M,-1, 2,-1, 0, 0, 0,-2,-7, 0,-4, 3},
/* F */  {-4,-5,-4,-6,-5, 9,-5,-2, 1, 0,-5, 2, 0,-4,_M,-5,-5,-4,-3,-3, 0,-1, 0, 0, 7,-5},
/* G */  { 1, 0,-3, 1, 0,-5, 5,-2,-3, 0,-2,-4,-3, 0,_M,-1,-1,-3, 1, 0, 0,-1,-7, 0,-5, 0},
/* H */  {-1, 1,-3, 1, 1,-2,-2, 6,-2, 0, 0,-2,-2, 2,_M, 0, 3, 2,-1,-1, 0,-2,-3, 0, 0, 2},
/* I */  {-1,-2,-2,-2,-2, 1,-3,-2, 5, 0,-2, 2, 2,-2,_M,-2,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-5, 0,-1,-2},
/* J */  { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* K */  {-1, 0,-5, 0, 0,-5,-2, 0,-2, 0, 5,-3, 0, 1,_M,-1, 1, 3, 0, 0, 0,-2,-3, 0,-4, 0},
/* L */  {-2,-3,-6,-4,-3, 2,-4,-2, 2, 0,-3, 6, 4,-3,_M,-3,-2,-3,-3,-1, 0, 2,-2, 0,-1,-2},
/* M */  {-1,-2,-5,-3,-2, 0,-3,-2, 2, 0, 0, 4, 6,-2,_M,-2,-1, 0,-2,-1, 0, 2,-4, 0,-2,-1},
/* N */  { 0, 2,-4, 2, 1,-4, 0, 2,-2, 0, 1,-3,-2, 2,_M,-1, 1, 0, 1, 0, 0,-2,-4, 0,-2, 1},
/* O */  {_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M, 0,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M,_M},
/* P */  { 1,-1,-3,-1,-1,-5,-1, 0,-2, 0,-1,-3,-2,-1,_M, 6, 0, 0, 1, 0, 0,-1,-6, 0,-5, 0},
/* Q */  { 0, 1,-5, 2, 2,-5,-1, 3,-2, 0, 1,-2,-1, 1,_M, 0, 4, 1,-1,-1, 0,-2,-5, 0,-4, 3},
/* R */  {-2, 0,-4,-1,-1,-4,-3, 2,-2, 0, 3,-3, 0, 0,_M, 0, 1, 6, 0,-1, 0,-2, 2, 0,-4, 0},
/* S */  { 1, 0, 0, 0, 0,-3, 1,-1,-1, 0, 0,-3,-2, 1,_M, 1,-1, 0, 2, 1, 0,-1,-2, 0,-3, 0},
/* T */  { 1, 0,-2, 0, 0,-3, 0,-1, 0, 0, 0,-1,-1, 0,_M, 0,-1,-1, 1, 3, 0, 0,-5, 0,-3, 0},
/* U */  { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* V */  { 0,-2,-2,-2,-2,-1,-1,-2, 4, 0,-2, 2, 2,-2,_M,-1,-2,-2,-1, 0, 0, 4,-6, 0,-2,-2},
/* W */  {-6,-5,-8,-7,-7, 0,-7,-3,-5, 0,-3,-2,-4,-4,_M,-6,-5, 2,-2,-5, 0,-6,17, 0, 0,-6},
/* X */  { 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,_M, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0},
/* Y */  {-3,-3, 0,-4,-4, 7,-5, 0,-1, 0,-4,-1,-2,-2,_M,-5,-4,-4,-3,-3, 0,-2, 0, 0,10,-4},
/* Z */  { 0, 1,-5, 2, 3,-5, 0, 2,-2, 0, 0,-2,-1, 1,_M, 0, 3, 0, 0, 0, 0,-2,-6, 0,-4, 4}
 };
```

【０２１３】

【表１－２】

**表１（続き）**

```
/*
 */
#include <stdio.h>
#include <ctype.h>

#define  MAXJMP        16      /* max jumps in a diag */
#define  MAXGAP        24      /* don't continue to penalize gaps larger than this */
#define  JMPS          1024    /* max jmps in an path */
#define  MX            4       /* save if there's at least MX-1 bases since last jmp */

#define  DMAT          3       /* value of matching bases */
#define  DMIS          0       /* penalty for mismatched bases */
#define  DINS0         8       /* penalty for a gap */
#define  DINS1         1       /* penalty per base */
#define  PINS0         8       /* penalty for a gap */
#define  PINS1         4       /* penalty per residue */

struct jmp {
        short           n[MAXJMP];      /* size of jmp (neg for dely) */
        unsigned short  x[MAXJMP];      /* base no. of jmp in seq x */
};                                      /* limits seq to 2^16 -1 */

struct diag {
        int             score;          /* score at last jmp */
        long            offset;         /* offset of prev block */
        short           ijmp;           /* current jmp index */
        struct jmp      jp;             /* list of jmps */
};

struct path {
        int     spc;                    /* number of leading spaces */
        short   n[JMPS];/* size of jmp (gap) */
        int     x[JMPS];/* loc of jmp (last elem before gap) */
};

char            *ofile;                 /* output file name */
char            *namex[2];              /* seq names: getseqs() */
char            *prog;                  /* prog name for err msgs */
char            *seqx[2];               /* seqs: getseqs() */
int             dmax;                   /* best diag: nw() */
int             dmax0;                  /* final diag */
int             dna;                    /* set if dna: main() */
int             endgaps;                /* set if penalizing end gaps */
int             gapx, gapy;             /* total gaps in seqs */
int             len0, len1;             /* seq lens */
int             ngapx, ngapy;           /* total size of gaps */
int             smax;                   /* max score: nw() */
int             *xbm;                   /* bitmap for matching */
long            offset;                 /* current offset in jmp file */
struct  diag    *dx;                    /* holds diagonals */
struct  path    pp[2];                  /* holds path for seqs */

char            *calloc(), *malloc(), *index(), *strcpy();
char            *getseq(), *g_calloc();
```

【０２１４】

【表１－３】

**表１（続き）**

```
/* Needleman-Wunsch alignment program
 *
 * usage: progs file1 file2
 *   where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.
 *   The sequences can be in upper- or lower-case an may contain ambiguity
 *   Any lines beginning with ';', '>' or '<' are ignored
 *   Max file length is 65535 (limited by unsigned short x in the jmp struct)
 *   A sequence with 1/3 or more of its elements ACGTU is assumed to be DNA
 *   Output is in the file "align.out"
 *
 * The program may create a tmp file in /tmp to hold info about traceback.
 * Original version developed under BSD 4.3 on a vax 8650
 */
#include "nw.h"
#include "day.h"

static    _dbval[26] = {
        1,14,2,13,0,0,4,11,0,0,12,0,3,15,0,0,0,5,6,8,8,7,9,0,10,0
};

static    _pbval[26] = {
        1, 2|(1<<('D'-'A'))|(1<<('N'-'A')), 4, 8, 16, 32, 64,
        128, 256, 0xFFFFFFF, 1<<10, 1<<11, 1<<12, 1<<13, 1<<14,
        1<<15, 1<<16, 1<<17, 1<<18, 1<<19, 1<<20, 1<<21, 1<<22,
        1<<23, 1<<24, 1<<25|(1<<('E'-'A'))|(1<<('Q'-'A'))
};

main(ac, av)                                                          main
        int     ac;
        char    *av[];
{
        prog = av[0];
        if (ac != 3) {
                fprintf(stderr,"usage: %s file1 file2\n", prog);
                fprintf(stderr,"where file1 and file2 are two dna or two protein sequences.\n");
                fprintf(stderr,"The sequences can be in upper- or lower-case\n");
                fprintf(stderr,"Any lines beginning with ';' or '<' are ignored\n");
                fprintf(stderr,"Output is in the file \"align.out\"\n");
                exit(1);
        }
        namex[0] = av[1];
        namex[1] = av[2];
        seqx[0] = getseq(namex[0], &len0);
        seqx[1] = getseq(namex[1], &len1);
        xbm = (dna)? _dbval : _pbval;

        endgaps = 0;                /* 1 to penalize endgaps */
        ofile = "align.out";        /* output file */

        nw();                   /* fill in the matrix, get the possible jmps */
        readjmps();             /* get the actual jmps */
        print();                /* print stats, alignment */

        cleanup(0);             /* unlink any tmp files */}
```

【０２１５】

【表１－４】

**表１（続き）**

```
/* do the alignment, return best score: main()
 * dna: values in Fitch and Smith, PNAS, 80, 1382-1386, 1983
 * pro: PAM 250 values
 * When scores are equal, we prefer mismatches to any gap, prefer
 * a new gap to extending an ongoing gap, and prefer a gap in seqx
 * to a gap in seq y.
 */
nw()                                                                    nw
{
        char            *px, *py;       /* seqs and ptrs */
        int             *ndely, *dely;  /* keep track of dely */
        int             ndelx, delx;    /* keep track of delx */
        int             *tmp;           /* for swapping row0, row1 */
        int             mis;            /* score for each type */
        int             ins0, ins1;     /* insertion penalties */
        register        id;             /* diagonal index */
        register        ij;             /* jmp index */
        register        *col0, *col1;   /* score for curr, last row */
        register        xx, yy;         /* index into seqs */

        dx = (struct diag *)g_calloc("to get diags", len0+len1+1, sizeof(struct diag));
        ndely = (int *)g_calloc("to get ndely", len1+1, sizeof(int));
        dely = (int *)g_calloc("to get dely", len1+1, sizeof(int));
        col0 = (int *)g_calloc("to get col0", len1+1, sizeof(int));
        col1 = (int *)g_calloc("to get col1", len1+1, sizeof(int));
        ins0 = (dna)? DINS0 : PINS0;
        ins1 = (dna)? DINS1 : PINS1;
        smax = -10000;
        if (endgaps) {
                for (col0[0] = dely[0] = -ins0, yy = 1; yy <= len1; yy++) {
                        col0[yy] = dely[yy] = col0[yy-1] - ins1;
                        ndely[yy] = yy;
                }
                col0[0] = 0;            /* Waterman Bull Math Biol 84 */
        }
        else
                for (yy = 1; yy <= len1; yy++)
                        dely[yy] = -ins0;
        /* fill in match matrix
         */
        for (px = seqx[0], xx = 1; xx <= len0; px++, xx++) {
                /* initialize first entry in col
                 */
                if (endgaps) {
                        if (xx == 1)
                                col1[0] = delx = -(ins0+ins1);
                        else
                                col1[0] = delx = col0[0] - ins1;
                        ndelx = xx;
                }
                else {
                        col1[0] = 0;
                        delx = -ins0;
                        ndelx = 0;
                }
```

【０２１６】

【表１－５】

表１（続き）

...nw

```
for (py = seqx[1], yy = 1; yy <= len1; py++, yy++) {
        mis = col0[yy-1];
        if (dna)
                mis += (xbm[*px-'A']&xbm[*py-'A'])? DMAT : DMIS;
        else
                mis += _day[*px-'A'][*py-'A'];

        /* update penalty for del in x seq;
         * favor new del over ongong del
         * ignore MAXGAP if weighting endgaps
         */
        if (endgaps || ndely[yy] < MAXGAP) {
                if (col0[yy] - ins0 >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else {
                        dely[yy] -= ins1;
                        ndely[yy]++;
                }
        } else {
                if (col0[yy] - (ins0+ins1) >= dely[yy]) {
                        dely[yy] = col0[yy] - (ins0+ins1);
                        ndely[yy] = 1;
                } else
                        ndely[yy]++;
        }

        /* update penalty for del in y seq;
         * favor new del over ongong del
         */
        if (endgaps || ndelx < MAXGAP) {
                if (col1[yy-1] - ins0 >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else {
                        delx -= ins1;
                        ndelx++;
                }
        } else {
                if (col1[yy-1] - (ins0+ins1) >= delx) {
                        delx = col1[yy-1] - (ins0+ins1);
                        ndelx = 1;
                } else
                        ndelx++;
        }

        /* pick the maximum score; we're favoring
         * mis over any del and delx over dely
         */

...nw

        id = xx - yy + len1 - 1;
        if (mis >= delx && mis >= dely[yy])
                col1[yy] = mis;
```

【０２１７】

【表１－６】

**表１（続き）**

```
                else if (delx >= dely[yy]) {
                        col1[yy] = delx;
                        ij = dx[id].ijmp;
                        if (dx[id].jp.n[0] && (!dna || (ndelx >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = ndelx;
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = delx;
                }
                else {
                        col1[yy] = dely[yy];
                        ij = dx[id].ijmp;
if (dx[id].jp.n[0] && (!dna || (ndely[yy] >= MAXJMP
                        && xx > dx[id].jp.x[ij]+MX) || mis > dx[id].score+DINS0)) {
                                dx[id].ijmp++;
                                if (++ij >= MAXJMP) {
                                        writejmps(id);
                                        ij = dx[id].ijmp = 0;
                                        dx[id].offset = offset;
                                        offset += sizeof(struct jmp) + sizeof(offset);
                                }
                        }
                        dx[id].jp.n[ij] = -ndely[yy];
                        dx[id].jp.x[ij] = xx;
                        dx[id].score = dely[yy];
                }
                if (xx == len0 && yy < len1) {
                        /* last col
                         */
                        if (endgaps)
                                col1[yy] -= ins0+ins1*(len1-yy);
                        if (col1[yy] > smax) {
                                smax = col1[yy];
                                dmax = id;
                        }
                }
        }
        if (endgaps && xx < len0)
                col1[yy-1] -= ins0+ins1*(len0-xx);
        if (col1[yy-1] > smax) {
                smax = col1[yy-1];
                dmax = id;
        }
        tmp = col0; col0 = col1; col1 = tmp;                }
(void) free((char *)ndely);
(void) free((char *)dely);
(void) free((char *)col0);
(void) free((char *)col1);                              }
```

【０２１８】

【表１－７】

**表１（続き）**

```
/*
 *
 * print() -- only routine visible outside this module
 *
 * static:
 * getmat() -- trace back best path, count matches: print()
 * pr_align() -- print alignment of described in array p[]: print()
 * dumpblock() -- dump a block of lines with numbers, stars: pr_align()
 * nums() -- put out a number line: dumpblock()
 * putline() -- put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 * stars() - -put a line of stars: dumpblock()
 * stripname() -- strip any path and prefix from a seqname
 */

#include "nw.h"

#define SPC     3
#define P_LINE  256     /* maximum output line */
#define P_SPC   3       /* space between name or num and seq */

extern  _day[26][26];
int     olen;           /* set output line length */
FILE    *fx;            /* output file */

print()
{
        int     lx, ly, firstgap, lastgap;      /* overlap */

        if ((fx = fopen(ofile, "w")) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: can't write %s\n", prog, ofile);
                cleanup(1);
        }
        fprintf(fx, "<first sequence: %s (length = %d)\n", namex[0], len0);
        fprintf(fx, "<second sequence: %s (length = %d)\n", namex[1], len1);
        olen = 60;
        lx = len0;
        ly = len1;
        firstgap = lastgap = 0;
        if (dmax < len1 - 1) {          /* leading gap in x */
                pp[0].spc = firstgap = len1 - dmax - 1;
                ly -= pp[0].spc;
        }
        else if (dmax > len1 - 1) {     /* leading gap in y */
                pp[1].spc = firstgap = dmax - (len1 - 1);
                lx -= pp[1].spc;
        }
        if (dmax0 < len0 - 1) {         /* trailing gap in x */
                lastgap = len0 - dmax0 -1;
                lx -= lastgap;
        }
        else if (dmax0 > len0 - 1) {    /* trailing gap in y */
                lastgap = dmax0 - (len0 - 1);
                ly -= lastgap;
        }
        getmat(lx, ly, firstgap, lastgap);
        pr_align();             }
```

print

【０２１９】

【表１－８】

表１（続き）

```
/*
 * trace back the best path, count matches
 */
static
getmat(lx, ly, firstgap, lastgap)                                    getmat
        int     lx, ly;                 /* "core" (minus endgaps) */
        int     firstgap, lastgap;      /* leading trailing overlap */
{
        int             nm, i0, i1, siz0, siz1;
        char            outx[32];
        double          pct;
        register        n0, n1;
        register char   *p0, *p1;
        /* get total matches, score
         */
        i0 = i1 = siz0 = siz1 = 0;
        p0 = seqx[0] + pp[1].spc;
        p1 = seqx[1] + pp[0].spc;
        n0 = pp[1].spc + 1;
        n1 = pp[0].spc + 1;
        nm = 0;
        while ( *p0 && *p1 ) {
                if (siz0) {
                        p1++;
                        n1++;
                        siz0--;
                }
                else if (siz1) {
                        p0++;
                        n0++;
                        siz1--;
                }
                else {
                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A'])
                                nm++;
                        if (n0++ == pp[0].x[i0])
                                siz0 = pp[0].n[i0++];
                        if (n1++ == pp[1].x[i1])
                                siz1 = pp[1].n[i1++];
                        p0++;
                        p1++;
                }
        }

        /* pct homology:
         * if penalizing endgaps, base is the shorter seq
         * else, knock off overhangs and take shorter core
         */
        if (endgaps)
                lx = (len0 < len1)? len0 : len1;
        else
                lx = (lx < ly)? lx : ly;
        pct = 100.*(double)nm/(double)lx;
        fprintf(fx, "\n");
        fprintf(fx, "<%d match%s in an overlap of %d: %.2f percent similarity\n",
                nm, (nm == 1)? "" : "es", lx, pct);
```

【０２２０】

【表１－９】

表１（続き）

...getmat

```
        fprintf(fx, "<gaps in first sequence: %d", gapx);
        if (gapx) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapx, (dna)? "base":"residue", (ngapx == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);
        fprintf(fx, ", gaps in second sequence: %d", gapy);
        if (gapy) {
                (void) sprintf(outx, " (%d %s%s)",
                        ngapy, (dna)? "base":"residue", (ngapy == 1)? "":"s");
                fprintf(fx,"%s", outx);
        }
        if (dna)
                fprintf(fx,
                "\n<score: %d (match = %d, mismatch = %d, gap penalty = %d + %d per base)\n",
                smax, DMAT, DMIS, DINS0, DINS1);
        else
                fprintf(fx,
                "\n<score: %d (Dayhoff PAM 250 matrix, gap penalty = %d + %d per residue)\n",
                smax, PINS0, PINS1);
        if (endgaps)
                fprintf(fx,
                "<endgaps penalized. left endgap: %d %s%s, right endgap: %d %s%s\n",
                firstgap, (dna)? "base" : "residue", (firstgap == 1)? "" : "s",
                lastgap, (dna)? "base" : "residue", (lastgap == 1)? "" : "s");
        else
                fprintf(fx, "<endgaps not penalized\n");
}
static          nm;             /* matches in core -- for checking */
static          lmax;           /* lengths of stripped file names */
static          ij[2];          /* jmp index for a path */
static          nc[2];          /* number at start of current line */
static          ni[2];          /* current elem number -- for gapping */
static          siz[2];
static char     *ps[2];         /* ptr to current element */
static char     *po[2];         /* ptr to next output char slot */
static char     out[2][P_LINE]; /* output line */
static char     star[P_LINE];   /* set by stars() */
/*
 * print alignment of described in struct path pp[]
 */
static
```

pr_align

```
pr_align()
{
        int             nn;     /* char count */
        int             more;
        register        I;

        for (I = 0, lmax = 0; I < 2; I++) {
                nn = stripname(namex[i]);
                if (nn > lmax)
                        lmax = nn;
                nc[i] = 1;
                ni[i] = 1;
                siz[i] = ij[i] = 0;
                ps[i] = seqx[i];
                po[i] = out[i];
        }
```

【０２２１】

【表１－１０】

**表１（続き）**

```
        for (nn = nm = 0, more = 1; more; ) {                                   ...pr_align
                for (I = more = 0; I < 2; I++) {
                        /*
                         * do we have more of this sequence?
                         */
                        if (!*ps[i])
                                continue;
                        more++;
                        if (pp[i].spc) {        /* leading space */
                                *po[i]++ = ' ';
                                pp[i].spc--;
                        }
                        else if (siz[i]) {      /* in a gap */
                                *po[i]++ = '-';
                                siz[i]--;
                        }
                        else {                  /* we're putting a seq element
                                                 */
                                *po[i] = *ps[i];
                                if (islower(*ps[i]))
                                        *ps[i] = toupper(*ps[i]);
                                po[i]++;
                                ps[i]++;
                                /*
                                 * are we at next gap for this seq?
                                 */
                                if (ni[i] == pp[i].x[ij[i]]) {
                                        /*
                                         * we need to merge all gaps
                                         * at this location
                                         */
                                        siz[i] = pp[i].n[ij[i]++];
                                        while (ni[i] == pp[i].x[ij[i]])
                                                siz[i] += pp[i].n[ij[i]++];
                                }
                                ni[i]++;
                        }
                }
                if (++nn == olen || !more && nn) {
                        dumpblock();
                        for (I = 0; I < 2; I++)
                                po[i] = out[i];
                        nn = 0;
                }
        }
}
/*
 * dump a block of lines, including numbers, stars: pr_align()
 */
static
dumpblock()                                                                     dumpblock
{
        register  I;
        for (I = 0; I < 2; I++)
                *po[i]-- = '\0';
```

【０２２２】

【表１－１１】

表１（続き）

...dumpblock

```
        (void) putc('\n', fx);
        for (I = 0; I < 2; I++) {
                if (*out[i] && (*out[i] != ' ' || *(po[i]) != ' ')) {
                        if (I == 0)
                                nums(I);
                        if (I == 0 && *out[1])
                                stars();
                        putline(I);
                        if (I == 0 && *out[1])
                                fprintf(fx, star);
                        if (I == 1)
                                nums(I);
                }
        }
}
/*
 * put out a number line: dumpblock()
 */
static
```

nums

```
nums(ix)
        int     ix;     /* index in out[] holding seq line */
{
        char            nline[P_LINE];
        register        I, j;
        register char   *pn, *px, *py;
        for (pn = nline, I = 0; I < lmax+P_SPC; I++, pn++)
                *pn = ' ';
        for (I = nc[ix], py = out[ix]; *py; py++, pn++) {
                if (*py == ' ' || *py == '-')
                        *pn = ' ';
                else {
                        if (I%10 == 0 || (I == 1 && nc[ix] != 1)) {
                                j = (I < 0)? -I : I;
                                for (px = pn; j; j /= 10, px--)
                                        *px = j%10 + '0';
                                if (I < 0)
                                        *px = '-';
                        }
                        else
                                *pn = ' ';
                        I++;
                }
        }
        *pn = '\0';
        nc[ix] = I;
        for (pn = nline; *pn; pn++)
                (void) putc(*pn, fx);
        (void) putc('\n', fx);
}
/*
 * put out a line (name, [num], seq, [num]): dumpblock()
 */
static
```

putline

```
putline(ix)
        int     ix;                     {
```

【０２２３】

【表１－１２】

**表１（続き）**

**...putline**

```
        int             I;
        register char   *px;

        for (px = namex[ix], I = 0; *px && *px != ':'; px++, I++)
                (void) putc(*px, fx);
        for (; I < lmax+P_SPC; I++)
                (void) putc(' ', fx);

        /* these count from 1:
         * ni[] is current element (from 1)
         * nc[] is number at start of current line
         */
        for (px = out[ix]; *px; px++)
                (void) putc(*px&0x7F, fx);
        (void) putc('\n', fx);
}

/*
 * put a line of stars (seqs always in out[0], out[1]): dumpblock()
 */
static
```

**stars**

```
stars()
{
        int             I;
        register char   *p0, *p1, cx, *px;

        if (!*out[0] || (*out[0] == ' ' && *(po[0]) == ' ') ||
            !*out[1] || (*out[1] == ' ' && *(po[1]) == ' '))
                return;
        px = star;
        for (I = lmax+P_SPC; I; I--)
                *px++ = ' ';

        for (p0 = out[0], p1 = out[1]; *p0 && *p1; p0++, p1++) {
                if (isalpha(*p0) && isalpha(*p1)) {

                        if (xbm[*p0-'A']&xbm[*p1-'A']) {
                                cx = '*';
                                nm++;
                        }
                        else if (!dna && _day[*p0-'A'][*p1-'A'] > 0)
                                cx = '.';
                        else
                                cx = ' ';
                }
                else
                        cx = ' ';
                *px++ = cx;
        }
        *px++ = '\n';
        *px = '\0';
}
```

【０２２４】

【表１－１３】

表１（続き）

```
/*
 * strip path or prefix from pn, return len: pr_align()
 */
static
stripname(pn)                                                    stripname
        char    *pn;    /* file name (may be path) */
{
        register char   *px, *py;

        py = 0;
        for (px = pn; *px; px++)
                if (*px == '/')
                        py = px + 1;
        if (py)
                (void) strcpy(pn, py);
        return(strlen(pn));

}
```

【０２２５】

【表１－１４】

表１（続き）

```
/*
 * cleanup() -- cleanup any tmp file
 * getseq() -- read in seq, set dna, len, maxlen
 * g_calloc() -- calloc() with error checkin
 * readjmps() -- get the good jmps, from tmp file if necessary
 * writejmps() -- write a filled array of jmps to a tmp file: nw()
 */
#include "nw.h"
#include <sys/file.h>

char    *jname = "/tmp/homgXXXXXX";             /* tmp file for jmps */
FILE    *fj;
int     cleanup();                              /* cleanup tmp file */
long    lseek();
/*
 * remove any tmp file if we blow
 */
cleanup(I)                                                              cleanup
        int     I;
{
        if (fj)
                (void) unlink(jname);
        exit(I);
}
/*
 * read, return ptr to seq, set dna, len, maxlen
 * skip lines starting with ';', '<', or '>'
 * seq in upper or lower case
 */
char    *
getseq(file, len)                                                       getseq
        char    *file;  /* file name */
        int     *len;   /* seq len */
{
        char            line[1024], *pseq;
        register char   *px, *py;
        int             natgc, tlen;
        FILE            *fp;
        if ((fp = fopen(file,"r")) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: can't read %s\n", prog, file);
                exit(1);
        }
        tlen = natgc = 0;
        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '\n'; px++)
                        if (isupper(*px) || islower(*px))
                                tlen++;
        }
        if ((pseq = malloc((unsigned)(tlen+6))) == 0) {
                fprintf(stderr,"%s: malloc() failed to get %d bytes for %s\n", prog, tlen+6, file);
                exit(1);
        }
        pseq[0] = pseq[1] = pseq[2] = pseq[3] = '\0';
```

【０２２６】

【表１－１５】

表１（続き）

...getseq

```
        py = pseq + 4;
        *len = tlen;
        rewind(fp);
        while (fgets(line, 1024, fp)) {
                if (*line == ';' || *line == '<' || *line == '>')
                        continue;
                for (px = line; *px != '\n'; px++) {
                        if (isupper(*px))
                                *py++ = *px;
                        else if (islower(*px))
                                *py++ = toupper(*px);
                        if (index("ATGCU",*(py-1)))
                                natgc++;
                }
        }
        *py++ = '\0';
        *py = '\0';
        (void) fclose(fp);
        dna = natgc > (tlen/3);
        return(pseq+4);
}
char    *
```

g_calloc

```
g_calloc(msg, nx, sz)
        char    *msg;           /* program, calling routine */
        int     nx, sz;         /* number and size of elements */
{
        char            *px, *calloc();
        if ((px = calloc((unsigned)nx, (unsigned)sz)) == 0) {
                if (*msg) {
                        fprintf(stderr, "%s: g_calloc() failed %s (n=%d, sz=%d)\n", prog, msg, nx, sz);
                        exit(1);
                }
        }
        return(px);
}

/*
 * get final jmps from dx[] or tmp file, set pp[], reset dmax: main()
 */
```

readjmps

```
readjmps()
{
        int             fd = -1;
        int             siz, i0, i1;
        register        I, j, xx;
        if (fj) {
                (void) fclose(fj);
                if ((fd = open(jname, O_RDONLY, 0)) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't open() %s\n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
        }
        for (I = i0 = i1 = 0, dmax0 = dmax, xx = len0; ; I++) {
                while (1) {
                        for (j = dx[dmax].ijmp; j >= 0 && dx[dmax].jp.x[j] >= xx; j--)
                                ;
```

【０２２７】

【表１－１６】

表１（続き）

...readjmps

```
                if (j < 0 && dx[dmax].offset && fj) {
                        (void) lseek(fd, dx[dmax].offset, 0);
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].jp, sizeof(struct jmp));
                        (void) read(fd, (char *)&dx[dmax].offset, sizeof(dx[dmax].offset));
                        dx[dmax].ijmp = MAXJMP-1;                                    }
                else
                        break;                  }
        if (I >= JMPS) {
                fprintf(stderr, "%s: too many gaps in alignment\n", prog);
                cleanup(1);
        }
        if (j >= 0) {
                siz = dx[dmax].jp.n[j];
                xx = dx[dmax].jp.x[j];
                dmax += siz;
                if (siz < 0) {                  /* gap in second seq */
                        pp[1].n[i1] = -siz;
                        xx += siz;
                        /* id = xx - yy + len1 - 1                                   */
                        pp[1].x[i1] = xx - dmax + len1 - 1;
                        gapy++;
                        ngapy -= siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (-siz < MAXGAP || endgaps)? -siz : MAXGAP;
                        i1++;
                }
                else if (siz > 0) {     /* gap in first seq */
                        pp[0].n[i0] = siz;
                        pp[0].x[i0] = xx;
                        gapx++;
                        ngapx += siz;
/* ignore MAXGAP when doing endgaps */
                        siz = (siz < MAXGAP || endgaps)? siz : MAXGAP;
                        i0++;
                }
        }
        else
                break;
}
/* reverse the order of jmps    */
for (j = 0, i0--; j < i0; j++, i0--) {
        I = pp[0].n[j]; pp[0].n[j] = pp[0].n[i0]; pp[0].n[i0] = I;
        I = pp[0].x[j]; pp[0].x[j] = pp[0].x[i0]; pp[0].x[i0] = I;
}
for (j = 0, i1--; j < i1; j++, i1--) {
        I = pp[1].n[j]; pp[1].n[j] = pp[1].n[i1]; pp[1].n[i1] = I;
        I = pp[1].x[j]; pp[1].x[j] = pp[1].x[i1]; pp[1].x[i1] = I;
}
if (fd >= 0)
        (void) close(fd);
if (fj) {
        (void) unlink(jname);
        fj = 0;
        offset = 0;
}                                       }
```

【０２２８】

【表１－１７】

**表１（続き）**

```
/*
 * write a filled jmp struct offset of the prev one (if any): nw()
 */
writejmps(ix)                                                    writejmps
        int     ix;
{
        char    *mktemp();

        if (!fj) {
                if (mktemp(jname) < 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't mktemp() %s\n", prog, jname);
                        cleanup(1);
                }
                if ((fj = fopen(jname, "w")) == 0) {
                        fprintf(stderr, "%s: can't write %s\n", prog, jname);
                        exit(1);
                }
        }
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].jp, sizeof(struct jmp), 1, fj);
        (void) fwrite((char *)&dx[ix].offset, sizeof(dx[ix].offset), 1, fj);
}
```

【０２２９】

【表２】

**表２**

| | | |
|---|---|---|
| PRO | XXXXXXXXXXXXXXX | (長さ＝１５アミノ酸　) |
| 比較蛋白 | XXXXXYYYYYYY | (長さ＝１２アミノ酸　) |

％アミノ酸配列同一性＝ＡＬＩＧＮ－２により測定した場合の２ポリペプチド配列の間の同一的にマッチするアミノ酸残基の数）÷（ＰＲＯポリペプチドのアミノ酸残基の総数）
＝
５÷１５＝３３．３％

【０２３０】

【表３】

**Table 3**

| | | |
|---|---|---|
| PRO | XXXXXXXXXX | (長さ＝１０アミノ酸　) |
| 比較蛋白 | XXXXXYYYYYYZZYZ | (長さ＝１５アミノ酸　) |

％アミノ酸配列同一性＝ＡＬＩＧＮ－２により測定した場合の２ポリペプチド配列の間の同一的にマッチするアミノ酸残基の数）÷（ＰＲＯポリペプチドのアミノ酸残基の総数）
＝
５÷１０＝５０％

【０２３１】

【表４】

**表４**

| | | |
|---|---|---|
| PRO-DNA | NNNNNNNNNNNNN | (長さ＝14ヌクレオチド) |
| 比較蛋白 | NNNNNNLLLLLLLLL | (長さ＝16ヌクレオチド) |

％核酸配列同一性＝ＡＬＩＧＮ－２により測定した場合の２核酸配列の間の同一的にマッチするヌクレオチドの数）÷（ＰＲＯ－ＤＮＡ核酸配列のヌクレオチドの総数）＝
６÷１４＝４２．９％
【０２３２】
【表５】

**表５**

| | | |
|---|---|---|
| PRO-DNA | NNNNNNNNNNNN | (長さ＝12ヌクレオチド) |
| 比較ＤＮＡ | NNNNLLLVV | (長さ＝9ヌクレオチド) |

％核酸配列同一性＝ＡＬＩＧＮ－２により測定した場合の２核酸配列の間の同一的にマッチするヌクレオチドの数）÷（ＰＲＯ－ＤＮＡ核酸配列のヌクレオチドの総数）＝
４÷１２＝３３．３％

ＩＩ．組成物及び本発明の方法

Ａ．完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド

本発明は本出願においてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと称するポリペプチドをコードする新規に同定され単離されたヌクレオチド配列を提供する。特に、種々のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１

１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするｃＤＮＡが後述する実施例において更に詳細に開示する通り同定され、単離された。別個の発現ラウンドにおいて生産される蛋白に異なるＰＲＯ番号を付与してよいが、ＵＮＱ番号は何れかの所定のＤＮＡ及びコードされる蛋白に対してユニークのものであり、変化することは無い。しかしながら、簡便のため、本明細書においては、本明細書に開示する完全長のネイティブの核酸分子によりコードされる蛋白並びにＰＲＯの前記した定義に包含される全ての他のネイティブの相同体及び変異体は、その起源又は製造様式に関わらず、「ＰＲＯ／数」と称する。

【０２３３】

後述する実施例に開示する通り、種々のｃＤＮＡクローンがＡＴＣＣに寄託されている。当業者はこれ等のクローンの実際のヌクレオチド配列を当該分野の日常的方法を用いた寄託クローンの配列決定により容易に決定することができる。予測されるアミノ酸配列は日常的技術を用いてヌクレオチド配列から決定できる。本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド及びコードする核酸に関しては、出願人はその時点で使用可能な配列の情報を用いて最も同定可能であるリーディングフレームであると考えられるものを同定している。

Ｂ．ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，Ｐ

ＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド変異体

本明細書に記載した完全長のネイティブ配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに加えて、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，

ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡ内に適切なヌクレオチドの変化を導入することにより、及び／又は、所望のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの翻訳後の過程を改変する場合があることは当業者の知る通りである。

【０２３４】

ネイティブ完全長配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又は本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの種々のドメインの変異は、例えば米国特許第５，３６４，９３４号に記載されている保存的及び非保存的突然変異に関する手法及び指針の何れかを用いて形成することができる。変異はネイティブ配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと比較した場合にＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７

３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアミノ酸配列の変化をもたらすＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするコドン１つ以上の置換、欠失又は挿入であってよい。場合により、変異はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのドメイン１つ以上における何れかの他のアミノ酸による少なくとも１つのアミノ酸の置換によるものである。所望の活性に悪影響を与えることなくどのアミノ酸残基を挿入、置換又は欠失させてよいかを決定する場合の指針はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，Ｐ

ＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの配列を相同既知蛋白分子のものと比較すること、及び、高相同性の領域で起こるアミノ酸配列変化の数を最小限にすることにより、発見してよい。アミノ酸置換はあるアミノ酸を同様の構造的及び／又は化学的特性を有するアミノ酸と置き換えること、例えばロイシンをセリンで置き換えること、即ち保存的なアミノ酸の置き換えの結果であることができる。挿入及び欠失は場合により約１～５アミノ酸の範囲であってよい。許容される変異は配列におけるアミノ酸の挿入、欠失又は置換を系統的に行うこと、及び、得られた変異体に完全長又は成熟ネイティブ配列により示される活性があるかどうか試験することにより決定してよい。

【０２３５】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドフラグメントが本明細書において提供される。そのようなフラグメントは例えば完全長のネイティブの蛋白と比較した場合にＮ末端又はＣ末端でトランケーションされているか、又は、内部残基を欠いていてよい。特定のフラグメントはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲ

Ｏ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの所望の生物学的活性の為に必須ではないアミノ酸残基を欠いている。

【０２３６】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４フラグメントは多くの従来の手法の何れかにより製造してよい。所望のペプチドフラグメントは化学合成してよい。代替法においては、酵素消化により、例えば特定のアミノ酸残基により定義される部位において蛋白を切断することがわかっている酵素で蛋白を処理することにより、又は、適当な制限酵素でＤＮＡを消化し、そして所望のフラグメントを単離することにより、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４フラグメントを形成する。更に別の適当な手法では、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）により所望のポリペプチドフラグメントをコードするＤＮＡフラグメントを単離して増幅する。ＤＮＡフラグメントの所望の末端を定義するオリゴヌクレオチドをＰＣＲにおける５’及び３’プライマーとして使用する。好ましくは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，Ｐ

ＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドフラグメントは本明細書に開示するネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと、少なくとも１つの生物学的及び／又は免疫学的活性を共有する。

【０２３７】

目的の保存的置換は好ましい置換という見出しの下に表６に示す通りである。このような置換が生物学的活性における変化をもたらす場合、より実質的な変化、表６において例示される置換と称される置換、又はアミノ酸クラスに言及しながら後述において更に説明するものが好ましく導入され、生成物がスクリーニングされる。

【０２３８】

【表６】

表６

| 元の残基 | 例示される置換 | 好ましい置換 |
|---|---|---|
| Ala (A) | Val; Leu; Ile | Val |
| Arg (R) | Lys; Gln; Asn | Lys |
| Asn (N) | Gln; His; Asp, Lys; Arg | Gln |
| Asp (D) | Glu; Asn | Glu |
| Cys (C) | Ser; Ala | Ser |
| Gln (Q) | Asn; Glu | Asn |
| Glu (E) | Asp; Gln | Asp |
| Gly (G) | Ala | Ala |
| His (H) | Asn; Gln; Lys; Arg | Arg |
| Ile (I) | Leu; Val; Met; Ala;<br>Phe;ノルロイシン | Leu |
| Leu (L) | ノルロイシン; Ile; Val;<br>Met; Ala; Phe | Ile |
| Lys (K) | Arg; Gln; Asn | Arg |
| Met (M) | Leu; Phe; Ile | Leu |
| Phe (F) | Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr | Tyr |
| Pro (P) | Ala | Ala |
| Ser (S) | Thr | Thr |
| Thr (T) | Val; Ser | Ser |
| Trp (W) | Tyr; Phe | Tyr |
| Tyr (Y) | Trp; Phe; Thr; Ser | Phe |
| Val (V) | Ile; Leu; Met; Phe;<br>Ala;ノルロイシン | Leu |

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの機能又は免疫学的同一性における実質的な修飾は（ａ）例えばシート又は螺旋状のコンホーメーションとしての置換域におけるポリペプチド骨格の構造、（ｂ）標的部位における分子の電荷又は疎水性、又は（ｃ）側鎖の嵩を維持することに対するその作用において有意に異なる置換を選択することにより達成される。天然に存在する残基は共通の側鎖の特性に基づ

いて群分けされ：アミノ酸はその側鎖の特性における同様性（Ａ．Ｌ．Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２ｎｄ ｅｄ．，ｐｐ．７３－７５，Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９７５））に従って以下の通り、即ち：
（１）非極性；Ａｌａ（Ａ）、Ｖａｌ（Ｖ）、Ｌｅｕ（Ｌ）、Ｉｌｅ（Ｉ）、Ｐｒｏ（Ｐ）、Ｐｈｅ（Ｆ）、Ｔｒｐ（Ｗ）、Ｍｅｔ（Ｍ）
（２）未荷電極性：Ｇｌｙ（Ｇ）、Ｓｅｒ（Ｓ）、Ｔｈｒ（Ｔ）、Ｃｙｓ（Ｃ）、Ｔｙｒ（Ｙ）、Ａｓｎ（Ｎ）、Ｇｌｎ（Ｑ）
（３）酸性：Ａｓｐ（Ｄ）、Ｇｌｕ（Ｅ）
（４）塩基性：Ｌｙｓ（Ｋ）、Ａｒｇ（Ｒ）、Ｈｉｓ（Ｈ）
となるように群分けしてよい。
或いは、天然に存在する残基は共通の側鎖の特性に基づいて以下の通り、即ち：
（１）疎水性：ノルロイシン、Ｍｅｔ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ：
（２）中性親水性：Ｃｙｓ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ａｓｎ、Ｇｌｎ：
（３）酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ
（４）塩基性：Ｈｉｓ、Ｌｙｓ、Ａｒｇ
（５）鎖の方向に影響する残基：Ｇｌｙ、Ｐｒｏ
（６）芳香族：Ｔｒｐ、Ｔｙｒ、Ｐｈｅ
となるように群分けしてよい。

【０２３９】

非保存的置換はこれ等のクラスの１つのメンバーを他のクラスと交換することを包含する。そのような置換された残基はまた保存的置換部位内に、又はより好ましくは残余（非保存）の部位に導入されてよい。

【０２４０】

変異はオリゴヌクレオチド媒介（部位指向性）突然変異誘発、アラニンスキャニング及びＰＣＲ突然変異誘発のような当該分野で知られた方法を用いて行うことができる。部位指向性突然変異誘発［Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１３：４３３１（１９８６）；Ｚｏｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，１０：６４８７（１９８７）］、カセット突然変異誘発［Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，３４：３１５（１９８５）］、制限選択突然変異誘発［Ｗｅｌｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈｉｌｏｓ．Ｔｒａｎｓ．Ｒ．Ｓｏｃ．Ｌｏｎｄｏｎ ＳｅｒＡ，３１７：４１５（１９８６）］又は他の知られた手法をクローニングされたＤＮＡに対して実施することによりＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４変異体ＤＮＡを製造することができる。

【０２４１】

スキャニングアミノ酸分析もまた隣接する配列に沿ってアミノ酸１つ以上を同定するために使用できる。好ましいスキャニングアミノ酸には比較的小型の中性のアミノ酸が包含

される。このようなアミノ酸はアラニン、グリシン、セリン及びシステインを包含する。アラニンは典型的には、それがベータ炭素を超えた側鎖を排除し、変異体の主鎖のコンホーメーションを改変する可能性が低いため、この群の中では好ましいスキャニングアミノ酸である［Ｃｕｎｎｉｎｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｅｌｌｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４４：１０８１－１０８５（１９８９）］。アラニンはまた典型的には、それが最も一般的なアミノ酸であることから好ましい。更に又それは頻繁に埋没及び曝露の位置の両方において存在する［Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，（Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．，Ｎ．Ｙ．）；Ｃｈｏｔｈｉａ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，１５０：１（１９７６）］。アラニン置換が十分な量の変異体をもたらさない場合は、同配体アミノ酸を使用できる。

【０２４２】

Ｃ．ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの修飾

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの共有結合修飾は本発明の範囲に包含される。共有結合修飾の１つの型はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１

８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの選択された側鎖又はＮ又はＣ末端の残基と反応することができる有機誘導体形成剤とＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのターゲティングされたアミノ酸残基を反応させることを包含する。二官能性剤を用いた誘導体化は、例えば抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を精製するための方法において使用する水不溶性支持体マトリックス又は表面にＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３

２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを交差結合するため、又はその逆のために有用である。一般的に使用される交差結合剤は例えば１，１－ビス（ジアゾアセチル）－２－フェニルエタン、グルタルアルデヒド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、例えば４－アジドサリチル酸とのエステル、ホモ２官能性イミドエステル、例えばジスクシンイミジルエステル、例えば３，３’－ジチオビス（スクシンイミジルプロピオネート）、２官能性マレイミド、例えばビス－Ｎ－マレイミド－１，８－オクタン及びメチル－３－［（ｐ－アジドフェニル）ジチオ］プロピオイミデートのような物質を包含する。

【０２４３】

他の修飾にはグルタミニル及びアスパルギニル残基からそれぞれ相当するグルタミル及びアスパルチル残基への脱アミド化、プロリン及びリジンのヒドロキシル化、セリル又はスレオニル残基のヒドロキシル基のホスホリル化、リジン、アルギニン及びヒスチジン側鎖のα－アミノ基のメチル化［Ｔ．Ｅ．Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ＆Ｃｏ．，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ｐｐ．７９－８６（１９８３）］、Ｎ末端アミンのアセチル化及び何れかのＣ末端カルボキシル基のアミド化が包含される。

【０２４４】

本発明の範囲に包含されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの共有結合修飾の別の型はポリペプチドのネイティブのグリコシル化パターンを改変することを含む。「ネイティブのグリコシル化パターンを改変すること」とは、本明細書の目的のためには、ネイティブ配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８

１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド内に存在する炭水化物部分１つ以上を欠失させること（伏在するグリコシル化部位を除去することによるか、又は、化学的及び／又は酵素的手段によりグリコシル化を欠失させることによる）及び／又はネイティブ配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド内に存在しないグリコシル化部位１つ以上を付加させることを意味する。更に又、この文言には存在する種々の炭化水素部分の性質及び比率の変化を含む、ネイティブ蛋白のグリコシル化の定性的変化を包含する。

【０２４５】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドへのグリコシル化部位の付加はアミノ酸配列を改変することにより達成してよい。改変は、例えばネイティブ配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１

７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４へのセリン又はスレオニン残基１つ以上の付加又は置換により行ってよい（Ｏ連結グリコシル化部位の場合）。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４アミノ酸配列は場合により、特に、所望のアミノ酸に翻訳されることになるコドンが形成されるように予め選択された塩基においてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡを突然変異することにより、ＤＮＡレベルの変化を介して改変してよい。

【０２４６】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲ

Ｏ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド上の炭水化物部分の数を増大させる別の手段はポリペプチドへのグリコシドの化学的又は酵素的なカップリングによるものである。そのような方法は当該分野において、例えば、１９８７年９月１１日公開のＷＯ８７／０５３３０及びＡｐｌｉｎ ａｎｄ Ｗｒｉｓｔｏｎ，ＣＲＣ Ｃｒｉｔ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，ｐｐ．２５９－３０６（１９８１）に記載されている。

【０２４７】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド上に存在する炭水化物部分の除去は、化学的又は酵素的に、又は、グリコシル化のための標的として機能するアミノ酸残基についてコードしているコドンの突然変異的置換により達成してよい。化学的脱グリコシル化手法は当該分野で知られており、そして例えばＨａｋｉｍｕｄｄｉｎ，ｅｔ ａｌ．，Ａｒｃｈ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．，２５９：５２（１９８７）及びＥｄｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１１８：１３１（１９８１）に記載されている。ポリペプチド上の炭水化物部分の酵素的切断はＴｈｏｔａｋｕｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈ．Ｅｎｚｙｍｏｌ．１３８：３５０（１９８７）に記載されている種々のエンドグリコシダーゼ及びエキソグリコシダーゼの使用によって達成できる。

【０２４８】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，

ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの共有結合修飾の別の型は米国特許第４，６４０，８３５号；第４，４９６，６８９号；第４，３０１，１４４号；第４，６７０，４１７号；第４，７９１，１９２号又は第４，１７９，３３７号に記載されている態様における種々の非蛋白性の重合体、例えばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ポリプロピレングリコール又はポリオキシアルキレンの１つへのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの連結を含む。

【０２４９】

本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドはまた別の非相同ポリペプチド又はアミノ酸配列に融合したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，Ｐ

ＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含むキメラ分子を形成するための態様において修飾してもよい。

【０２５０】

このようなキメラ分子は抗タグ抗体が選択的に結合できる相手であるエピトープを与えるタグポリペプチドとのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの融合を含む。エピトープタグは一般的に、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアミノ又はカルボキシル末端に位置させる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，Ｐ

ＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのこのようなエピトープタグ付形態の存在は、タグポリペプチドに対する抗体を用いて検出できる。又、エピトープタグを準備することで、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは、抗タグ抗体又はエピトープタグに結合するアフィニティーマトリックスの別の型を用いたアフィニティー精製により容易に精製できるようになる。種々のタグポリペプチド及びその対応する抗体が当該分野で良く知られている。例としては、ポリヒスチジン（ｐｏｌｙ－ｈｉｓ）又はポリヒスチジン－グリシン（ｐｏｌｙ－ｈｉｓ－ｇｌｙ）タグ；インフルエンザＨＡタグポリペプチド及びその抗体１２ＣＡ５［Ｆｉｅｌｄ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．，８：２１５９－２１６５（１９８８）］；ｃ－ｍｙｃタグ及びそれに対する８Ｆ９、３Ｃ７、６Ｅ１０、Ｇ４、Ｂ７及び９Ｅ１０抗体［Ｅｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，５：３６１０－３６１６（１９８５）］；及び単純疱疹ウィルス糖蛋白Ｄ（ｇＤ）タグ及びその抗体［Ｐａｂｏｒｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，３（６）：５４７－５５３（１９９０）］が包含される。他のタグポリペプチドはＦｌａｇ－ペプチド［Ｈｏｐｐ ｅｔ ａｌ．，ＢｉｏＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，６：１２０４－１２１０（１９８８）］；ＫＴ３エピトープペプチド［Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５５：１９２－１９４（１９９２）］；α－チューブリンエピトープペプチド［Ｓｋｉｎｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２６６：１５１６３－１５１６６（１９９１）］；及びＴ７遺伝子１０蛋白ペプチドタグ［Ｌｕｔｚ－Ｆｒｅｙｅｒｍｕｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８７：６３９３－６３９７（１９９０）］を包含する。

【０２５１】

キメラ分子は免疫グロブリン又は免疫グロブリンの特定の領域とのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７

４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの融合を含んでよい。キメラ分子の２価の形態（「イムノアドヘシン」とも称する）については、このような融合はＩｇＧ分子のＦｃ領域に対するものであり得る。Ｉｇ融合は好ましくはＩｇ分子内の可変領域少なくとも１つの代替としてのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの可溶性（膜貫通ドメイン欠失又は不活性化）形態の置換を包含する。本発明の特に好ましい局面においては、免疫グロブリン融合はＩｇＧ１分子のヒンジ、ＣＨ２及びＣＨ３；又はヒンジ、ＣＨ１、ＣＨ２及びＣＨ３領域を包含する。免疫グロブリン融合の作成については、１９９５年６月２７日発行の米国特許第５，４２８，１３０号も参照のこと。

【０２５２】

Ｄ．ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの製造

以下の説明は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ

１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸を含有するベクターで形質転換又はトランスフェクトした細胞を培養することによるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの製造に主に関するものである。当然ながら当該分野で良く知られている代替法を用いてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを製造してもよいことを意図している。例えばＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２

２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の配列又はその部分は固相法を用いた直接ペプチド合成により製造してよい［例えばＳｔｅｗａｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｏｌｉｄ－Ｐｈａｓｅ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ Ｃｏ．，Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ（１９６９）；Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，８５：２１４９－２１５４（１９６３）を参照］。インビトロの蛋白合成を手動の手法又は自動により実施してよい。自動合成は例えばＡｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒ（Ｆｏｓｔｅｒ Ｃｉｔｙ，ＣＡ）を用いて製造元の説明書により行ってよい。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの種々の部分を別個に化学合成し、そして化学的又は酵素的な方法を用いて組み合わせることにより完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを製造してよい。

【０２５３】

１．ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，

ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡの単離

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ｍＲＮＡを保有し、そしてそれを検出可能なレベルで発現すると考えられる組織から調製したｃＤＮＡライブラリから得てよい。従ってヒトＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３

４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－ＤＮＡは実施例に記載するようなヒト組織から調製したｃＤＮＡライブラリから好都合に得ることができる。ＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－コード遺伝子もまた、ゲノムライブラリから、又は、知られた合成操作法（例えば自動核酸合成）により得てよい。

【０２５４】

ライブラリは目的の遺伝子又はそれによりコードされる蛋白を同定するように設計されたプローブ（例えばＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対する抗体又は少なくとも約２０～８０塩基のオリゴヌクレオチド）を用いてスクリーニングできる。選択されたプローブを用いたｃＤＮＡ又はゲノムライブラリのスクリーニングはＳａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ（Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，１９８９）に記載されているもののような標準的な操作法を用いて実施してよい。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２

４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４をコードする遺伝子を単離するための代替手段はＰＣＲ法を使用することである［Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，上出；Ｄｉｅｆｆｅｎｂａｃｈ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＣＲ　Ｐｒｉｍｅｒ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，１９９５）］。

【０２５５】

後述する実施例はｃＤＮＡライブラリをスクリーニングするための手法を説明するものである。プローブとして選択されたオリゴヌクレオチド配列は擬陽性を最小限とするために十分な長さのものであり、そして十分明白なもので無ければならない。オリゴヌクレオチドは好ましくは、スクリーニングされるライブラリのＤＮＡへのハイブリダイゼーション時にそれが検出できるように標識される。標識方法は当該分野で良く知られており、$^{32}$Ｐ標識ＡＴＰのような放射性標識、ビオチニル化又は酵素標識の使用を包含する。ハイブリダイゼーション条件、例えば中ストリンジェンシー及び高ストリンジェンシーは上出のＳａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．に記載されている。

【０２５６】

このようなライブラリスクリーニング法において同定された配列は、ＧｅｎＢａｎｋのような公的データベース又は他の私的配列データベースに寄託され入手可能である他の既知配列と比較し、アラインすることができる。分子の所定領域内又は完全長配列に渡る配列同一性（アミノ酸又はヌクレオチドレベルの何れか）は当該分野で知られた方法を用いて、そして、本明細書に記載する通り、決定することができる。

【０２５７】

蛋白コーディング配列を有する核酸は、本明細書において初めて開示された推定アミノ酸配列を用いて、そして、必要に応じて、上出のＳａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．に記載されている従来のプライマー伸長操作法を用いて、選択されたｃＤＮＡ又はゲノムライブラリをスクリーニングすることにより前駆体を検出すること、及び、ｃＤＮＡに逆転写されていないｍＲＮＡの中間体をプロセシングすることにより得てよい。

【０２５８】

２．宿主細胞の選択及び形質転換

宿主細胞はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４

３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの生産に関して本明細書に記載した発現又はクローニングベクターを用いてトランスフェクト又は形質転換し、そしてプロモーターの誘導、形質転換体の選択又は所望の配列をコードする遺伝子の増幅の為に適切であるように変性された従来の栄養培地中で培養する。培地、温度、ｐＨ等のような培養条件は予定外の実験を要することなく当業者が選択できる。一般的に、細胞培養の生産性を最大にするための原理、プロトコル及び実際の手法はＭａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｍ．Ｂｕｔｌｅｒ，ｅｄ．（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，１９９１）及び上出Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．に記載されている。

【０２５９】

真核生物細胞トランスフェクション及び原核生物細胞トランスフェクションの方法は、当業者に知られており、例えば$CaCl_2$、$CaPO_4$、リポソーム媒介及びエレクトロポレーションである。使用する宿主細胞に応じて、形質転換はその細胞に適切な標準的手法を用いて実施する。上出のＳａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，に記載されているもののような塩化カルシウムを使用するカルシウム処理、又は、エレクトロポレーションが原核生物に対して一般的に使用される。Ｓｈａｗ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，２３：３１５（１９８３）及び１９８９年６月２９日公開のＷＯ８９／０５８５９記載のような、特定の植物細胞の形質転換の為にアグロバクテリウム・ツメファシエンス感染が使用される。細胞壁を有しない哺乳類細胞に対してはＧｒａｈａｍ ａｎｄ ｖａｎ ｄｅｒ Ｅｂ，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，５２：４５６－４５７（１９７８）のリン酸カルシウム沈降法を使用できる。哺乳類細胞宿主系トランスフェクションの一般的側面は米国特許第４，３９９，２１６号に記載されている。酵母への形質転換は典型的には、Ｖａｎ Ｓｏｌｉｎｇｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂａｃｔ．１３０：９４６（１９７７）及びＨｓｉａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．（ＵＳＡ），７６：３８２９（１９７９）の方法に従って実施する。しかしながら、細胞にＤＮＡを導入する別の方法、例えば核マイクロインジェクション、エレクトロポレーション、未損傷細胞との細菌プロトプラスト融合又はポリカチオン、例えばポリブレン、ポリオルニチンも使用してよい。哺乳類細胞を形質転換するための種々の手法についてはＫｅｏｗｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１８５：５２７－５３７（１９９０）及びＭａｎｓｏｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３６：３４８－３５２（１９８８）を参照のこと。

【０２６０】

本明細書におけるベクター内のＤＮＡをクローニング又は発現するための適当な宿主細胞は原核生物、酵母又はより高等の真核生物の細胞を包含する。適当な原核生物は限定しないが、真正細菌目、例えばグラム陰性又はグラム陽性の生物、例えば腸内細菌科、例えばＥ・コリを包含する。種々のＥ・コリ菌株が公的に入手でき、例えばＥ・コリＫ１２菌株ＭＭ２９４（ＡＴＣＣ３１，４４６）；Ｅ・コリＸ１７７６（ＡＴＣＣ３１，５３７）；Ｅ・コリ菌株Ｗ３１１０（ＡＴＣＣ２７，３２５）及びＫ５７７２（ＡＴＣＣ５３，６３５）が挙げられる。他の適当な原核生物宿主細胞は腸内細菌科、例えばエシェリシア属、例えばＥ・コリ、エンテロバクター、エルウイニア、クレブシエラ、プロテウス、サルモネラ、例えばサルモネラ・チフィムリウム、セラチア、例えばセラチア・マルセサンス、及び、シゲラ並びにバチルス類、例えばＢ・サブチルス及びＢ・リシェニフォルミス（例えば１９８９年４月１２日公開のＤＤ２６６，７１０に開示されているＢ・リシェニフォルミス４１Ｐ）、シュードモナス、例えばＰ・アエルギノーサ及びストレプトマイセスを包含する。これ等の例は説明であって限定するものではない。菌株Ｗ３１１０は組み換えＤＮＡ産物の醗酵のための一般的な宿主菌株であることから１つの特に好ましい宿主又

は親宿主である。好ましくは、宿主細胞は最小量の蛋白分解酵素を分泌する。例えば菌株Ｗ３１１０は宿主に内因性である蛋白をコードする遺伝子における遺伝子突然変異を起こすように修飾してよく、そのような宿主の例には、完全な遺伝子型ｔｏｎＡを有するＥ・コリＷ３１１０菌株１Ａ２；完全な遺伝子型ｔｏｎＡｐｔｒ３を有するＥ・コリＷ３１１０菌株９Ｅ４；完全な遺伝子型ｔｏｎＡｐｔｒ３ｐｈｏＡＥ１５（ａｒｇＦ－ｌａｃ）１６９ｄｅｇＰｏｍｐＴｋａｎ$^{r}$を有するＥ・コリＷ３１１０菌株２７Ｃ７（ＡＴＣＣ５５，２４４）；完全な遺伝子型ｔｏｎＡｐｔｒ３ｐｈｏＡＥ１５（ａｒｇＦ－ｌａｃ）１６９ｄｅｇＰｏｍｐＴｒｂｓ７ｉｌｖＧｋａｎ$^{r}$を有するＥ・コリＷ３１１０菌株３７Ｄ６；非カナマイシン耐性ｄｅｇＰ欠失突然変異を有する菌株３７Ｄ６であるＥ・コリＷ３１１０菌株４０Ｂ４；及び、１９９０年８月７日に発行された米国特許第４，９４６，７８３号に開示されている突然変異体のペリプラズムプロテアーゼを有するＥ・コリ菌株が包含される。或いは、クローニングのインビトロの方法、例えばＰＣＲ又は他の核酸ポリメラーゼ反応が適当である。

【０２６１】

原核生物のほかに、真核生物の微生物、例えば線維状カビ又は酵母がＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－コードベクターのための適当なクローニング又は発現宿主である。サッカロマイセス・セレビシアエは一般的に使用されている下等な真核生物の宿主微生物である。他のものにはスキゾサッカロマイセス・ポンベ（Ｂｅａｃｈ ａｎｄ Ｎｕｒｓｅ，Ｎａｔｕｒｅ，２９０：１４０［１９８１］；１９８５年5月2日公開のＥＰ１３９，３８３）；クルイベロマイセス宿主（米国特許第４，９４３，５２９号；Ｆｌｅｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：９６８－９７５（１９９１））、例えばＫ・ラクチス（ＭＷ９８－８Ｃ，ＣＢＳ６８３、ＣＢＳ４５７４；Ｌｏｕｖｅｎｃｏｕｒｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂａｃｔｅｒｉｏｌ．，１５４（２）：７３７－７４２［１９８３］）、Ｋ・フラジリス（ＡＴＣＣ１２，４２４）、Ｋ・ブルガリクス（ＡＴＣＣ１６，０４５）、Ｋ・ウイケラミ（ＡＴＣＣ２４，１７８）、Ｋ・ワルチ（ＡＴＣＣ５６，５００）、Ｋ・ドロソフィラルム（ＡＴＣＣ３６，９０６；Ｖａｎ ｄｅｎ Ｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，８：１３５（１９９０））、Ｋ・サーモトレランス及びＫ・マルキシアヌス；ヤロウイア（ＥＰ４０２，２２６）；ピシア・パストリス（ＥＰ１８３，０７０；Ｓｒｅｅｋｒｉｓｈｎａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂａｓｉｃ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ．２８：２６５－２７８［１９８８］）；カンジダ；トリコデルマ・リエシア（ＥＰ２４４，２３４）；ニューロスポラ・クラッサ（Ｃａｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７６：５２５９－５２６３［１９７９］）；シュワニオマイセス、例えばシュワニオマイセス・オシデンタリス（１９９０年１０月３１日公開のＥＰ３９４，５３８）；及び線維状カビ、例えばニュー

ロスポラ、ペニシリウム、トリポクラジウム（１９９１年１月１０日公開のＷＯ９１／００３５７）及びアスペルギルス宿主、例えばＡ・ニズランス（Ｂａｌｌａｎｃｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，１１２：２８４－２８９［１９８３］；Ｔｉｌｂｕｒｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，２６：２０５－２２１［１９８３］；Ｙｅｌｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：１４７０－１４７４［１９８４］）及びＡ・ナイジャー（Ｋｅｌｌｙ ａｎｄ Ｈｙｎｅｓ，ＥＭＢＯＪ．，４：４７５－４７９［１９８５］）が包含される。メチル向性の酵母が本発明において適しており、そして限定しないが、ハンセヌラ、カンジダ、クロエケラ、ピシア、サッカロマイセス、トルロプシス及びロドトルラよりなる属から選択されるメタノール上で生育できる酵母を包含する。このクラスの酵母の例となる特定の種のリストはＣ．Ａｎｔｈｏｎｙ，Ｔｈｅ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｍｅｔｈｙｌｏｔｒｏｐｈｓ，２６９（１９８２）に記載されている。

【０２６２】

グリコシル化されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現のための適当な宿主細胞は多細胞生物から誘導される。無脊椎動物の細胞の例は、昆虫細胞、例えばショウジョウバエＳ２及びヨトウＳｆ９並びに植物細胞を包含する。有用な哺乳類宿主細胞系統の例はチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）及びＣＯＳ細胞を包含する。より特定した例は、ＳＶ４０で形質転換したサル腎臓ＣＶ１系統（ＣＯＳ－７、ＡＴＣＣＣＲＬ１６５１）；ヒト胚性腎系統（２９３又は懸濁培地中の生育の為にサブクローニングされた２９３細胞、Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｇｅｎ．Ｖｉｒｏｌ．，３６：５９（１９７７））；チャイニーズハムスター卵巣細胞／－ＤＨＦＲ（ＣＨＯ、Ｕｒｌａｕｂ ａｎｄ Ｃｈａｓｉｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６（１９８０））；マウスセルトーリ細胞（ＴＭ４、Ｍａｔｈｅｒ，Ｂｉｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ．，２３：２４３－２５１（１９８０））；ヒト肺細胞（Ｗ１３８、ＡＴＣＣＣＣＬ７５）；ヒト肝細胞（ＨｅｐＧ２，ＨＢ８０６５）；及びマウス乳癌（ＭＭＴ０６０５６２、ＡＴＣＣＣＣＬ５１）を包含する。適切な宿主細胞の選択は当業者の知る通りである。

【０２６３】

３．複製可能なベクターの選択及び使用

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲ

Ｏ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする核酸（例えばｃＤＮＡ又はゲノムＤＮＡ）をクローニング（ＤＮＡの増幅）のため、又は、発現の為に、複製可能なベクター内に挿入してよい。種々のベクターが公的に入手可能である。ベクターは例えばプラスミド、コスミド、ウィルス粒子、又はファージの形態であってよい。適切な核酸配列を種々の操作法でベクター内に挿入してよい。一般的に、ＤＮＡは当該分野で知られた手法を用いて適切な制限エンドヌクレアーゼ部位に挿入する。ベクター成分は一般的に限定しないが１つ以上のシグナル配列、複製起点、１つ以上のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーター及び転写終止配列を包含する。これ等の成分１つ以上を含有する適当なベクターの構築は当業者に知られた標準的なライゲーション手法を用いる。

【０２６４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは組み換えにより、直接のみならず、シグナル配列又は成熟蛋白又はポリペプチドのＮ末端に特定の切断部位を有する他のポリペプチドであってよい非相同ポリペプチドとの融合ポリペプチドとして製造してよい。一般的に、シグナル配列はベクターの成分であってよく、又は、それはベクターに挿入されたＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００

８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－コードＤＮＡの部分であってよい。シグナル配列は例えばアルカリホスファターゼ、ペニシリナーゼ、ｌｐｐ又は熱安定性エンテロトキシンＩＩリーダーの群から選択される原核生物のシグナル配列であってよい。酵母の分泌のためには、シグナル配列は例えば酵母インベルターゼリーダー、アルファ因子リーダー（サッカロマイセス及びクルイベロマイセスのα－因子リーダーを包含、後者は米国特許第５，０１０，１８２号に記載）又は酸ホスファターゼリーダー、Ｃ・アルビカンスグルコアミラーゼリーダー（１９９０年４月４日公開のＥＰ３６２，１７９）又は１９９０年１１月１５日公開のＷＯ９０／１３６４６に記載のシグナルであってよい。哺乳類細胞発現においては、同じか関連する種の分泌ポリペプチド由来のシグナル配列のような哺乳類シグナル配列を用いて蛋白の分泌を誘導してよく、ウィルスの分泌リーダーも使用される。

【０２６５】

発現及びクローニングベクターは両方とも１つ以上の選択された宿主細胞においてベクターを複製可能とする核酸配列を含有する。そのような配列は種々の細菌、酵母及びウィルスに関してよく知られている。プラスミドｐＢＲ３２２由来の複製起点が大部分のグラム陰性細菌に適しており、２μプラスミド起点は酵母に適しており、そして種々のウィルス起点（ＳＶ４０、ポリオーマ、アデノウィルス、ＶＳＶ又はＢＰＶ）は哺乳類細胞オにおけるクローニングベクターの為に有用である。

【０２６６】

発現及びクローニングベクターは典型的には選択可能なマーカーとも称される選択遺伝子を含有する。典型的な選択遺伝子は（ａ）抗生物質又は他の毒素、例えばアンピシリン、ネオマイシン、メトトレキセート又はテトラサイクリンに対する耐性を付与し、（ｂ）栄養要求性の欠損を補償し、又は（ｃ）複合培地から得られない重要な栄養を供給する蛋白をコードしており、例えばバチルスのためのＤ－アラニンラセマーゼをコードする遺伝子である。

【０２６７】

哺乳類細胞のための適当な選択可能なマーカーの例は、ＤＨＦＲ又はチミジンキナーゼのような、ＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－コード核酸の取り込み能力を有する細胞の同定を可能にするものである。野生型ＤＨＦＲを使用する場合の適切な宿主細胞はＵｒｌａｕｂ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：４２１６（１９８０）に記載の通り製造及び増殖させたＤＨＦＲ活性欠損のＣＨＯ細胞である。酵母で使用するための適当な選択遺伝子は酵母プラスミドＹＲｐ７中に存

在するｔｒｐ１遺伝子である［Ｓｔｉｎｃｈｃｏｍｂ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２８２：３９（１９７９）；Ｋｉｎｇｓｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，７：１４１（１９７９）；Ｔｓｃｈｅｍｐｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ，１０：１５７（１９８０）］。ｔｒｐ１遺伝子はトリプトファン中で生育する能力を欠いた酵母の突然変異株、例えばＡＴＣＣ４４０７６又はＰＥＰ４－１のための選択マーカーを与える［Ｊｏｎｅｓ，Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，８５：１２（１９７７）］。

【０２６８】

発現及びクローニングベクターは通常はｍＲＮＡ合成を誘導するためにＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－コード核酸配列に作動可能に連結したプロモーターを含有する。種々の潜在的宿主細胞により認識されるプロモーターはよく知られている。原核生物の宿主で使用するのに適するプロモーターはβ－ラクタマーゼ及びラクトースプロモーター系［Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２７５：６１５（１９７８）；Ｇｏｅｄｄｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２８１：５４４（１９７９）］、アルカリホスファターゼ、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター系［Ｇｏｅｄｄｅｌ，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，８：４０５７（１９８０）；ＥＰ３６，７７６］及びハイブリッドプロモーター、例えばｔａｃプロモーター［ｄｅＢｏｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８０：２１－２５（１９８３）］を包含する。細菌系における使用のためのプロモーターもまたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡに作動可能に連結したＳｈｉｎｅ－Ｄａｌｇａｒｎｏ（Ｓ．Ｄ．）配列を含有する。

【０２６９】
酵母宿主と共に使用するための適当なプロモーター配列の例は３－ホスホグリセレートキナーゼ［Ｈｉｔｚｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２５５：２０７３（１９８０）］又は他の糖分解酵素［Ｈｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇ．，７：１４９（１９６８）；Ｈｏｌｌａｎｄ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１７：４９００（１９７８）］、例えばエノラーゼ、グリセルアルデヒド－３－ホスフェートデヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルベートデカルボキシラーゼ、ホスホフラクトキナーゼ、グルコース－６－ホスフェートイソメラーゼ、３－ホスホグリセレートムターゼ、ピルベートキナーゼ、トリオースホスフェートイソメラーゼ、ホスホグルコースイソメラーゼ及びグルコキナーゼのためのプロモーターを包含する。

【０２７０】
生育条件により制御される転写の追加的利点を有する誘導プロモーターである他の酵母プロモーターはアルコールデヒドロゲナーゼ２、イソチトクロームＣ、酸ホスファターゼ、窒素代謝に関連する分解性酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド－３－ホスフェートデヒドロゲナーゼ及びマルトース及びガラクトースの利用を担う酵素のプロモーター領域である。酵母発現において使用するための適当なベクター及びプロモーターはＥＰ７３，６５７においても記載されている。

【０２７１】
哺乳類宿主細胞中におけるベクターからのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の転写は例えばポリオーマウィルス、鶏痘ウィルス（１９８９年７月５日公開のＵＫ２，２１１，５０４）、アデノウィルス（例えばアデノウィルス２）、ウシ乳頭腫ウィルス、トリ肉腫ウィルス、サイトメガロウィルス、レトロウィルス、Ｂ型肝炎ウィルス及びシミアンウィルス４０（ＳＶ４０）のようなウィルスのゲノムから、非相同哺乳類プロモーター、例えばアクチンプロモーター又は免疫グロブリンプロモーターから、そして、熱ショックプロモーターから得られたプロモーターにより制御されるが、このようなプロモーターは宿主細胞系と適合しなければならない。

【０２７２】
より高等な真核生物によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５

７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡの転写はベクター中にエンハンサー配列を挿入することにより増大させてよい。エンハンサーは通常は約１０～３００ｂｐのＤＮＡのシス作用性エレメントであり、これはプロモーターに対してその転写を増大させるように作用する。哺乳類遺伝子由来の多くのエンハンサー配列が現在知られている（グロビン、エラスターゼ、アルブミン、α－フェトプロテイン及びインスリン）。しかしながら典型的には、真核生物細胞ウィルス由来のエンハンサーを使用することになる。例としては複製起点の後期側上のＳＶ４０エンハンサー（ｂｐ１００－２７０）、サイトメガロウィルス早期プロモーターエンハンサー、複製起点の後期側上のポリオーマエンハンサー及びアデノウィルスエンハンサーが包含される。エンハンサーはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４コーディング配列に対して５’又は３’の位置においてベクター内にスプライスしてよいが、好ましくはプロモーターから５’側の部位に位置する。

【０２７３】

真核生物宿主細胞（酵母、カビ、昆虫、植物、動物、ヒト又は他の多細胞生物由来の有核細胞）中で使用する発現ベクターはまた転写の終止のため、及びｍＲＮＡの安定化のために必要な配列を含有する。そのような配列は真核生物又はウィルスのＤＮＡ又はｃＤＮＡの５’側、場合によっては３’側の未翻訳の領域から一般的に得られる。これ等の領域はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１

４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするｍＲＮＡの未翻訳部分内のポリアデニル化フラグメントとして転写されるヌクレオチドセグメントを含有する。

【０２７４】

組み換え脊椎動物細胞培養物中のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの合成に適合させるために適するさらに別の方法、ベクター及び宿主細胞はＧｅｔｈｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２９３：６２０－６２５（１９８１）；Ｍａｎｔｅｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２８１：４０－４６（１９７９）；ＥＰ１１７，０６０；及びＥＰ１１７，０５８に記載されている。

４．遺伝子の増幅／発現の検出

遺伝子の増幅及び／又は発現は例えばｍＲＮＡの転写を定量するための従来のサザンブロッティング、ノーザンブロッティング［Ｔｈｏｍａｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，７７：５２０１－５２０５（１９８０）］、ドットブロッティング（ＤＮＡ分析）、又はインサイチュハイブリダイゼーションにより、適切な標識プローブを用いて、本明細書において提供される配列に基づいて、直接試料中で測定してよい。或いは、ＤＮＡデュプレックス、ＲＮＡデュプレックス及びＤＮＡ－ＲＮＡハイブリッドデュプレックス又はＤＮＡ－蛋白デュプレックスを包含する特定のデュプレックスを認識できる抗体を使用してよい。そして抗体を標識し、表面上のデュプレックスの形成によりデュプレックスに結合した抗体の存在が検出できるようにデュプレックスが表面に結合した状態で試験を実施してよい。

【０２７５】

或いは遺伝子発現を細胞又は組織の切片の免疫組織化学的染色のような免疫学的方法及び細胞培養物又は体液の試験により測定することにより、遺伝子産物の発現を直接定量してよい。免疫学的染色及び／又は試料液体の試験の為に有用な抗体はモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体の何れかであってよく、そして何れかの哺乳類において製造してよい。好都合には、抗体はネイティブ配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，

ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対して、又は、本発明において提供されるＤＮＡ配列に基づいた合成ペプチドに対して、又は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡに融合され、そして特定の抗体エピトープをコードする外因性配列に対して作成してよい。

５．ポリペプチドの精製

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの形態は培地から、又は宿主細胞溶解物から回収してよい。膜結合の場合は、適当な洗浄液（例えばＴｒｉｔｏｎ－Ｘ１００）を用いるか、酵素的切断により、膜から遊離させることができる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，Ｐ

ＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの発現に使用される細胞は種々の物理的又は化学的手段、例えば凍結解凍の反復、超音波処理、機械的破壊又は細胞溶解剤等により破壊することができる。

【０２７６】

組み換え細胞の蛋白又はポリペプチドからＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを精製することが望ましい場合がある。以下の操作法、即ち、イオン交換カラム上の分画；エタノール沈降；逆相ＨＰＬＣ；シリカ上又はカチオン交換樹脂、例えばＤＥＡＥ上のクロマトグラフィー；クロマトフォーカシング；ＳＤＳ－ＰＡＧＥ；硫酸アンモニウム沈降法；例えばＳｅｐｈａｄｅｘＧ－７５を用いたゲル濾過；ＩｇＧのような夾雑物を除去するためのプロテインＡセファロースカラム；及びＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのエピトープタグ付型を結合させるための金属キレートカラムが適当な精製の操作法の例である。蛋白精製の種々の方法を使用してよく、そしてそのような方法は当該分野で知られており、そして例えばＤｅｕｔｓｃｈｅｒ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，１８２（１９９０）；Ｓｃｏｐｅｓ，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８２）に記載されている。選択される精製工程は、例えば使用される製造プロセスの性質及び製造される特定のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７

，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに依存する。

【０２７７】

Ｅ．ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの使用

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列（又はその相補体）はハイブリダイゼーションプローブとしての使用を包含する分子生物学において、染色体及び遺伝子のマッピングにおいて、及びアンチセンスＲＮＡ及びＤＮＡの生成において、種々の用途を有している。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，Ｐ

ＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸はまた本明細書に記載する組み換え手法によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの製造の為に有用である。

【０２７８】

完全長ネイティブ配列のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子又はその部分は完全長ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１

４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ｃＤＮＡを単離するため、又は本明細書に開示したネイティブＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４配列に対して所望の配列同一性を有する更に別のｃＤＮＡ（例えばＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの天然に存在する変異体又は他の種に由来するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７

５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするもの）を単離するためのｃＤＮＡライブラリのためのハイブリダイゼーションプローブとして使用してよい。場合により、プローブの長さは約２０～約５０塩基となる。ハイブリダイゼーションプローブは完全長ネイティブヌクレオチド配列の少なくとも部分的に新規な領域から誘導してよく、ここでそのような領域は予定外の実験をすることなく、又は、ネイティブ配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４のプロモーター、エンハンサーエレメント及びイントロンを包含するゲノム配列から決定してよい。例示すれば、スクリーニング方法は約４０塩基の選択されたプローブを合成するために既知のＤＮＡ配列を用いてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子のコーディング領域を単離することを包含する。ハイブリダイゼーションプローブは種々の標識、例えば放射性核種、例えば$^{32}$Ｐ又は$^{35}$Ｓ、又は酵素標識、例えばアビジン／ビオチンカップリング系を介してプローブにカップリングされたアルカリホスファターゼにより標識してよい。本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ

８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲ

Ｏ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子のものと相補的な配列を有する標識されたプローブを用いてヒトｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ又はｍＲＮＡのライブラリをスクリーニングすることによりそのようなライブラリのどのメンバーにプローブがハイブリダイズするかを決定することができる。ハイブリダイゼーションの手法は後述する実施例において更に詳細に説明する。

【０２７９】

本出願に開示する何れかのＥＳＴ配列を本明細書に開示する方法を用いてプローブとして同様に使用してよい。

【０２８０】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸の他の有用なフラグメントは標的のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ

２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ｍＲＮＡ（センス）又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡ（アンチセンス）配列への結合が可能な一本鎖核酸配列（ＲＮＡ又はＤＮＡの何れか）を含むアンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドを包含する。本発明によればアンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡのコーディング領域のフラグメントを含む。そのようなフラグメントは一般的に、少なくとも約１４ヌクレオチド、好ましくは約１４～３０ヌクレオチドを含む。所定の蛋白をコードするｃＤＮＡ配列に基づいてアンチセンス又はセンスのオリゴヌクレオチドを誘導する能力は例えばＳｔｅｉｎ ａｎｄ Ｃｏｈｅｎ（Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．４８：２６５９，１９８８）及びｖａｎ ｄｅｒ Ｋｒｏｌ ｅｔ ａｌ．（ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ６：９５８，１９８８）に記載されている。

【０２８１】

標的核酸配列へのアンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドの結合により、増強されたデュプレックス分解、転写又は翻訳の早期の終了を含む幾つかの手段の１つによる、又は他の手段による、標的配列の転写又は翻訳をブロックするデュプレックスの形成がもたらされる。即ちアンチセンスオリゴヌクレオチドはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３

，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現をブロックするために使用してよい。アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは更に修飾された糖ホスホジエステル骨格（又は他の糖連結部、例えばＷＯ９１／０６６２９に記載のもの）を有するオリゴヌクレオチドを含み、その場合、そのような糖連結部は内因性ヌクレアーゼに対して抵抗性である。抵抗性の糖連結物を有するそのようなオリゴヌクレオチドはインビボで安定である（即ち酵素による分解に抵抗することができる）が、標的ヌクレオチド配列に結合することができる配列特異性は保持している。

【０２８２】

センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドの他の例はＷＯ９０／１００４８記載のような有機部分又はポリ－（Ｌ－リジン）のような標的核酸配列に対するオリゴヌクレオチドの親和性を増大させる他の部分に共有結合したオリゴヌクレオチドを包含する。エリプチシンのような更に別のインターカレーション剤及びアルキル化剤又は金属錯体をセンス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドに結合させることにより標的核酸配列に対するアンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドの結合特異性を修飾することができる。

【０２８３】

アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドは何れかの遺伝子導入法、例えば$CaPO_4$媒介ＤＮＡトランスフェクション、エレクトロポレーションにより、又は、エプスタイン・バーウィルスのような遺伝子導入ベクターを使用することにより標的核酸配列を含有する細胞内に導入してよい。好ましい操作法においては、アンチセンス又はセンスオリゴヌクレオチドを適当なレトロウィルスベクターに挿入する。標的核酸配列を含有する細胞を組み換えレトロウィルスベクターにインビボ又はエクスビボのいずれかで接触させる。適当なレトロウィルスベクターは限定しないが、マウスレトロウィルスＭ－ＭｕＬＶ、Ｎ２（Ｍ－ＭｕＬＶから誘導されたレトロウィルス）から誘導されたもの、又は、ＤＣＴ５Ａ、ＤＣＴ５Ｂ及びＤＣＴ５Ｃと表記されるダブルコピーを包含する（ＷＯ９０／１３６４１参照）。

【０２８４】

センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドはまたＷＯ９１／０４７５３に記載の通りリガンド結合分子とのコンジュゲートの形成により標的ヌクレオチド配列を含有する細胞内に導入してよい。適当なリガンド結合分子は限定しないが細胞表面受容体、成長因子、他のサイトカイン又は細胞表面受容体に結合する他のリガンドを包含する。好ましくは、リガンド結合分子のコンジュゲーションはリガンド結合分子がその相当する分子又は受容体に結合する能力を大きく妨害したり、細胞内へのセンス又はアンチセンスオリゴヌクレオチド又はそのコンジュゲート型の進入をブロックしたりすることはない。

【０２８５】

或いは、センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチドはＷＯ９０／１０４４８に記載の通りオリゴヌクレオチド－脂質複合体の形成により標的核酸配列を含有する細胞内に導入してよい。センス又はアンチセンスオリゴヌクレオチド－脂質複合体は好ましくは内因性リパーゼにより細胞内で解離される。

【０２８６】
アンチセンス又はセンスＲＮＡ又はＤＮＡ分子は一般的に少なくとも約５塩基長、約１０塩基長、約１５塩基長、約２０塩基長、約２５塩基長、約３０塩基長、約３５塩基長、約４０塩基長、約４５塩基長、約５０塩基長、約５５塩基長、約６０塩基長、約６５塩基長、約７０塩基長、約７５塩基長、約８０塩基長、約８５塩基長、約９０塩基長、約９５塩基長、約１００塩基長又はそれより長い。
【０２８７】
プローブは又緊密に関連するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４コーディング配列の同定のための配列のプールを作成するためのＰＣＲ法において使用してよい。
【０２８８】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列はまたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７

６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子をマッピングするため、及び遺伝的疾患を有する個体の遺伝子的分析のためのハイブリダイゼーションプローブを構築するために使用できる。本明細書において提供されるヌクレオチド配列は既知の手法、例えばインサイチュハイブリダイゼーション、既知染色体マーカーに対するリンケージ分析及びライブラリを用いたハイブリダイゼーションスクリーニングを用いて染色体及び染色体の特定の領域にマッピングしてよい。

【０２８９】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４に関するコーディング配列が別の蛋白に結合する蛋白をコードする場合（例えばＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４が受容体である場合）は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲ

Ｏ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは結合の相互作用に関与する他の蛋白又は分子を同定するための試験において使用できる。そのような方法により、受容体／リガンド結合相互作用の抑制を同定できる。そのような結合相互作用に関与する蛋白はまた、結合相互作用のペプチド又は小分子の阻害剤又はアゴニストを得るためのスクリーニングにおいて使用できる。又、受容体ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４は相関するリガンドを単離するために使用できる。スクリーニング試験はネイティブのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，

ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対する受容体の生物学的活性を模倣する鉛化合物を発見するために設計できる。そのようなスクリーニング試験は化学物質ライブラリの高スループットのスクリーニングに適した試験を包含し、小分子薬剤候補の同定の為に特に適するものとなっている。意図される小分子は合成の有機又は無機の化合物を包含する。試験は種々のフォーマット、例えば蛋白－蛋白結合試験、生化学的スクリーニング試験、免疫試験及び細胞系試験において実施でき、これ等は当該分野で良く特徴付けられている。

【０２９０】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする核酸又はその修飾された形態はまた、治療上有用な試薬の開発及びスクリーニングにおいて有用となるトランスジェニック動物又は「ノックアウト」動物のいずれかを作成するためにも使用できる。トランスジェニック動物（例えばマウス又はラット）はトランスジーンを含有する細胞を有する動物であり、そのトランスジーンは出生前、例えば胚の段階において動物又は動物の先祖に導入されている。トランスジーンはトランスジェニック動物の発生の元となる細胞のゲノム内に組み込まれるＤＮＡである。本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡを発現

する細胞を含有するトランスジェニック動物を形成するために使用される確立された手法及びゲノム配列に従ってＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするゲノムＤＮＡをクローニングするために使用できるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするｃＤＮＡを提供する。当該分野で知られた何れかの手法を用いて標的遺伝子トランスジーンを動物に導入することによりトランスジェニック動物の始祖体を作成してよい。そのような手法は限定しないが前核マイクロインジェクション（米国特許第４，８７３，１９１号、第４，７３６，８６６号及び第４，８７０，００９号）；生殖細胞系統へのレトロウィルス媒介遺伝子導入（Ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｐｕｔｔｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８２：６１４８－６１５２（１９８５））；胚性幹細胞における遺伝子ターゲティング（Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ，５６：３１３－３２１（１９８９））；遺伝子トラップベクターを用いた非特異的挿入不活性化（米国特許第６，４３６，７０７号）；胚のエレクトロポレーション（Ｌｏ，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．３：１８０３－１８１４（１９８３））；及び精子媒介遺伝子導入（Ｌａｖｉｔｒａｎｏ，ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ，５７：７１７－７２３（１９８９）；等を包含する。典型的には、特定の細胞は組織特異的エンハンサーを用いてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，

ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４トランスジーン取り込みの為にターゲティングされる。胚の段階において動物の生殖細胞系統に導入されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡの増大した発現の作用を調べるために使用できる。そのような動物は、例えば過剰発現に関連する病的状態からの保護を付与すると考えられる試薬

ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡの増大した発現の作用を調べるために使用できる。そのような動物は、例えば過剰発現に関連する病的状態からの保護を付与すると考えられる試薬を得るための供試動物として使用できる。本発明のこの側面によれば、試薬を動物に投与し、そして病的状態の発生率がトランスジーンを担持する未投与の動物と比較して低減し

ていれば、病的状態に対する潜在的治療介入があったことを示す。或いは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする内因性遺伝子と動物の胚性幹細胞内に導入されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする改変されたゲノムＤＮＡとの間の相同組み換えの結果としてのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４蛋白をコードする欠損又は改変された遺伝子を有するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０

，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４「ノックアウト」動物を構築するためにＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの非ヒト相同体を用いルことができる。好ましくは、ノックアウト動物は哺乳類である。より好ましくは、哺乳類はげっ歯類、例えばラット又はマウスである。例えば、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするｃＤＮＡは確立された手法に従ってＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１

，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするゲノムＤＮＡをクローニングするために使用できる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするゲノムＤＮＡの一部分は、欠失させるか、又は、他の遺伝子、例えば組み込みをモニタリングするために使用できる選択可能なマーカーをコードする遺伝子と置き換えることができる。典型的には、未改変フランキングＤＮＡ（５’及び３’末端の両方）の数キロ塩基をベクター内に含める［相同組み換えベクターの説明については例えばＴｈｏｍａｓ　ａｎｄ　Ｃａｐｅｃｃｈｉ，Ｃｅｌｌ，５１：５０３（１９８７）参照］。ベクターは胚性幹細胞系統内に導入（例えばエレクトロポレーションによる）し、そして導入されたＤＮＡが内因性ＤＮＡと相同組み換えを起こしている細胞を選択する［例えばＬｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ，６９：９１５（１９９２）参照］。次に選択された細胞を動物（例えばマウス又はラット）の胚盤胞内に注入し、凝集キメラを形成する［例えばＢｒａｄｌｅｙ，Ｔｅｒａｔｏｃａｒｃｉｎｏｍａｓ　ａｎｄ　Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ：Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｅ．Ｊ．Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ，ｅｄ．（ＩＲＬ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９８７）ｐｐ．１１３－１５２参照］。次にキメラ胚を適当な擬似妊娠雌性里親動物内に移植し、胚を妊娠期間満了させ、「ノックアウト」動物を作成することができる。相同組み換えされたＤＮＡをその生殖細胞に保有する子孫を標準的な手法で同定し、動物の全細胞が相同組み換えＤＮＡを含有する動物を育種するために使用することができる。ノックアウト動物は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲ

Ｏ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の非存在に起因する、特定の病的状態に対するそれらの防御能力に関して、そして、病的状態のそれらの発症に関して、特徴付けることができる。

【０２９１】

更に又、ノックアウトマウスは遺伝子の機能及び薬剤標的に関する薬学的利用性の発見において、並びに、所定の標的に関連する潜在的な標的上の副作用の測定において、高度な情報源となる。遺伝子の機能及び生理学的特徴はマウスとヒトとの間で十分保存されているが、その理由はそれらが共に哺乳類であり、同様の数の遺伝子を含有しており、それらが種間で高度に保存されているためである。例えばマウス染色体１６上の遺伝子の９８％がヒトオーソログを有することが最近十分に裏付けられた（Ｍｕｒａｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２９６：１６６１－７１（２００２））。

【０２９２】

肺性幹（ＥＳ）細胞における遺伝子ターゲティングはヒト疾患に関連する多くの遺伝子におけるヌル突然変異を有するマウスの構築を可能にしているが、遺伝子疾患の全てがヌル突然変異に起因するわけではない。マウスの遺伝子座を破壊し、突然変異を有するヒト対応物を導入する遺伝子の置き換え（ノックイン）のための方法を確立することによりヒト疾患の価値あるマウスモデルを設計できる。その後、ヒト蛋白をターゲティングするインビボの薬剤試験を実施できる（Ｋｉｔａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２２２：７４２－４７（１９９６））。

【０２９３】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする核酸は又遺伝子療法において使用してよい。遺伝子療法用途においては、例えば欠損遺伝子の置き換えの為に治療上有効な遺伝子産物のインビボ合成を達成するために細胞内に遺伝子を導入する。「遺伝子療法」とは単回の投与により持続する作用が達成される従来

の遺伝子療法及び治療上有効なＤＮＡ又はｍＲＮＡの一回又は反復投与を行う遺伝子治療薬の投与の両方を包含する。アンチセンスＲＮＡ及びＤＮＡはインビボで特定の遺伝子の発現をブロックするための治療薬として使用できる。短いアンチセンスオリゴヌクレオチドは、細胞内に移入されてそこで細胞膜によるその限定された取り込みにより生じるその低値の細胞内濃度にも関わらず阻害剤として作用することができることが既に明らかになっている（Ｚａｍｅｃｎｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８３：４１４３－４１４６［１９８６］）。オリゴヌクレオチドは例えばその負荷電ホスホジエステル基を未荷電の基で置換することにより、その取り込みが増強されるように修飾できる。

【０２９４】

生存細胞に核酸を導入するために使用できる種々の手法が存在する。手法は核酸を培養細胞中にインビトロで、又は意図する宿主の細胞内にインビボで転移させるかにより、変動する。インビトロの哺乳類細胞への核酸の転移に適する手法はリポソームの使用、エレクトロポレーション、マイクロインジェクション、細胞融合、ＤＥＡＥデキストラン、リン酸カルシウム沈降法等を包含する。現時点で好ましいインビボの遺伝子導入の手法はウィルス（典型的にはレトロウィルス）ベクターによるトランスフェクション及びウィルス外皮蛋白－リポソーム媒介トランスフェクションを包含する（Ｄｚａｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｉｌｏｇｙ　１１，２０５－２１０［１９９３］）。一部の状況においては、核酸原料に対し、標的細胞をターゲティングする薬剤、例えば細胞表面膜蛋白又は標的細胞に対して特異的な抗体、標的細胞上の受容体に対するリガンド等を提供することが望ましい。リポソームを使用する場合は、エンドサイトーシスに関連する細胞表面膜蛋白に結合する蛋白をターゲティングのため及び／又は取り込みを促進するために使用してよく、そのようなものとしては例えば特定の細胞型に対して向性のキャプシド蛋白又はそのフラグメント、サイクリングにおいて内在化を起こす蛋白に対する抗体、細胞内局在化をターゲティングして細胞内半減期を増大させる蛋白が挙げられる。受容体媒介エンドサイトーシスの手法は例えばＷｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６２，４４２９－４４３２（１９８７）；及びＷａｇｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８７，３４１０－３４１４（１９９０）に記載されている。遺伝子の作成及び遺伝子療法のプロトコルについての考察は、Ａｎｄｅｒｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ２５６，８０８－８１３（１９９２）を参照のこと。

【０２９５】

本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドはまた蛋白電気泳動目的のための分子量マーカーとして使用してよく、そして、単離された核酸配列はこれ等のマーカーを組み換え発現するために使用してよい。

【０２９６】

本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又はそのフラグメントをコードする核酸分子は染色体の同定の為に有用である。この点に関し、実際の配列データに基づいた染色体マーカー試薬で現在使用できるものは比較的少ないため、新しい染色体マーカーを同定する必要性がなお存在している。本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸分子各々は染色体マーカーとして使用できる。

【０２９７】

本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド及

び核酸分子はまた、本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドが他のものと比較してある組織において、好ましくは同じ組織型の正常組織と比較して疾患組織において、示差的に発現される場合に、組織タイピングの為に診断的に使用してよい。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４核酸分子はＰＣＲ、ノーザン分析、サザン分析及びウエスタン分析のためのプローブの形成の為に使用される。

【０２９８】

本明細書に記載したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリ

ペプチドは又治療薬として使用してよい。本発明のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは薬学的に有用な組成物を製造するための既知の方法に従って製剤することができ、これによりそのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４製品は製薬上許容しうる担体ベヒクルとの混合物中に組み合わせられる。治療用製剤は、凍結乾燥製剤又は水溶液の形態において、任意の生理学的に許容される担体、賦形剤又は安定化剤（Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　１６ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｏｌ，Ａ．Ｅｄ．（１９８０））と共に所望の純度を有する活性成分を混合することにより保存用に製造される。許容される担体、賦形剤又は安定化剤は使用される用量及び濃度においてレシピエントにとって非毒性であり、そして、緩衝物質、例えばリン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸；低分子量（約１０残基未満）のポリペプチド；蛋白、例えば血清アルブミン、ゼラチン又は免疫グロブリン；親水性重合体、例えばポリビニルピロリドン、アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン又はリジン；単糖類、２糖類及び他の炭水化物、例えばグルコース、マンノース又はデキストロース；キレート形成剤、例えばＥＤＴＡ；糖アルコール、例えばマンニトール又はソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；及び／又はノニオン性界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ™、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ™又はＰＥＧを包含する。

【０２９９】

インビボ投与の為に使用される製剤は滅菌されていなければならない。これは凍結乾燥及び再構成の前後に滅菌濾過膜を通して濾過することにより容易に達成される。

【０３００】

本明細書においては治療用組成物は一般的に滅菌取出し口を有する容器、例えば皮下注

射用の針で穿刺可能である蓋を有する静脈用溶液バッグ又はバイアル内に投入する。

【０３０１】

投与経路は既知の方法によるものであり、例えば静脈内、腹腔内、脳内、筋肉内、眼内、動脈内又は患部内の経路により注射又は注入を行うか、局所投与を行うか、又は、除放性の系による。

【０３０２】

本発明の医薬組成物の用量及び所望の薬剤濃度は意図される特定の使用に応じて変動する。適切な用量又は投与経路の決定は通常の医師の技量の範囲内で十分に行える。動物実験はヒトの治療のための有効な用量の決定のための信頼できる指針を与える。有効用量の種間のスケーリングはＭｏｒｄｅｎｔｉ，Ｊ．ａｎｄ Ｃｈａｐｐｅｌｌ，Ｗ．“Ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｉｎｔｅｒｓｐｅｃｉｅｓ ｓｃａｌｉｎｇ ｉｎ ｔｏｘｉｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ”，Ｔｏｘｉｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｙａｃｏｂｉ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８９，ｐｐ．４２－９６に記載されている原則に従って実施できる。

【０３０３】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又はそのアゴニスト又はアンタゴニストのインビボ投与を用いる場合は、通常の用量は投与経路に応じて一日当たり約１０ｎｇ／ｋｇ～１００ｍｇ／ｋｇ哺乳類体重以上、好ましくは約１μｇ／ｋｇ／日～１０ｍｇ／ｋｇ／日であってよい。特定の用量及び送達方法に関する指針は文献に記載されており；例えば米国特許第４，６５７，７６０号；第５，２０６，３４４号；又は第５，２２５，２１２号に記載されている。異なる治療用化合物及び異なる障害に対しては異なる製剤が有効であることが予想され、ある臓器又は組織をターゲティングする投与は、例えば別の臓器又は組織の場合とは異なる態様の送達を必要とする場合がある。

【０３０４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲ

Ｏ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの投与を必要とする何れかの疾患又は障害の治療の為に適する放出特性を有する製剤においてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの除放性投与が望まれる場合は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのマイクロカプセル化が意図される。除放性放出のための組み換え蛋白のマイクロカプセル化はヒト成長ホルモン（ｒｈＧＨ）、インターフェロン（ｒｈＩＦＮ）、インターロイキン－２及びＭＮｒｇｐ１２０を用いて良好に行われている。Ｊｏｈｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．，２：７９５－７９９（１９９６）；Ｙａｓｕｄａ，Ｂｉｏｍｅｄ．Ｔｈｅｒ．，２７：１２２１－１２２３（１９９３）；Ｈｏｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，８：７５５－７５８（１９９０）；Ｃｌｅｌａｎｄ，“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｉｎｇｌｅ Ｉｍｍｕｎｉｚａｔｉｏｎ Ｖａｃｃｉｎｅｓ Ｕｓｉｎｇ Ｐｏｌｙｌａｃｔｉｄｅ Ｐｏｌｙｇｌｙｃｏｌｉｄｅ Ｍｉｃｒｏｓｐｈｅｒｅ Ｓｙｓｔｅｍｓ”，Ｖａｃｃｉｎｅ Ｄｅｓｉｇｎ：Ｔｈｅ Ｓｕｂｕｎｉｔ ａｎｄ Ａｄｊｕｖａｎｔ Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｐｏｗｅｌｌ ａｎｄ Ｎｅｗｍａｎ，ｅｄｓ，（Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９５），ｐｐ．４３９－４６２；ＷＯ９７／０３６９２，ＷＯ９６／４００７２，ＷＯ９６／０７３９９；及び米国特許第５，６５４，０１０号。

【０３０５】

これ等の蛋白の除放性製剤は生体適合性及び広範な生体分解性を有することからポリ乳酸グリコール酸（ＰＬＧＡ）重合体を用いて開発されている。ＰＬＧＡの分解生成物である乳酸及びグリコール酸はヒト身体内で迅速に浄化される。更に又、この重合体の分解性はその分子量及び組成に応じて数ヶ月～数年に調節できる。Ｌｅｗｉｓ，“Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｏｆ ｂｉｏａｃｔｉｖｅ ａｇｅｎｔｓ ｆｒｏｍ ｌａｃｔｉｄｅ／ｇｌｙｃｏｌｉｄｅ ｐｏｌｙｍｅｒ”，Ｍ．Ｃｈａｓｉｎ ａｎｄ Ｒ．Ｌａｎｇｅｒ（Ｅｄｓ．），Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ａｓ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９０），ｐｐ．１－４１。

【０３０６】

本発明はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを模倣（アゴニスト）又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの作用を予防（アンタゴニスト）するものを同定するための化合物のスクリーニング方法を包含する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９

，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを模倣するアゴニストはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子の破壊を自身のゲノムが含んでいる非ヒトトランスジェニック動物による所見に基づいて陰性表現型が観察される場合に特に治療上価値あるものとなる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの作用を予防するアンタゴニストは非ヒトトランスジェニックノックアウト動物による観察に基づいて陽性表現型が観察される場合に特に治療上価値あるものとなる。アンタゴニスト薬剤候補を得るためのスクリーニング試験は、本明細書において同定される遺伝子によりコードされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，

ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと結合又は複合体形成するか、又は、他の態様においてコードされたポリペプチドの他の細胞蛋白との相互作用を妨害する化合物を同定するために設計される。そのようなスクリーニング試験は化学物質ライブラリの高スループットのスクリーニングに適した試験を包含し、小分子薬剤候補の同定の為に特に適するものとなっている。

【０３０７】

試験は種々のフォーマット、例えば蛋白－蛋白結合試験、生化学的スクリーニング試験、免疫試験及び細胞系試験において実施でき、これ等は当該分野で良く特徴付けられている。

【０３０８】

アンタゴニストに関する全試験は、それらが、薬剤候補を本発明において同定される核酸によりコードされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと、これら２成分が相互作用できるような条件下において十分な時間に渡り、接触させることを要する点において、共通である。

【０３０９】

結合試験においては、相互作用は結合であり、そして形成される複合体を単離するか、又は反応混合物中で検出することができる。本発明において同定される遺伝子によりコードされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，Ｐ

ＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド又は薬剤候補を固相上、例えばマイクロタイタープレート上に、共有結合又は非共有結合により固定化する。非共有結合は一般的にＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの溶液で固対表面をコーティングし、そして乾燥することにより達成される。或いは、固定化すべきＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに特異的な固定化抗体、例えばモノクローナル抗体を用いて固体表面にそれをアンカリングすることができる。試験は検出可能な標識で標識されていてよい非固定化成分を固定化成分、例えばアンカリングされた成分を含有するコーティングされた表面に添加することにより行う。反応終了後、非反応成分を例えば洗浄により除去し、そして固体表面にアンカリングした複合体を検出する。元来非固定化の成分が検出可能な標識を担持する場合は、表面に固定化された標識の検出は複合体形成が起こったことを示す。元来非固定化の成分が標識を担持していない場合は、複合体形成は、例えば固定化された複合体に特異的に結合する標識された抗体を使用することにより検出できる。

【０３１０】

候補化合物が本発明において同定される遺伝子によりコードされる特定のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，Ｐ

ＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと相互作用するが結合しない場合、そのポリペプチドとの相互作用は蛋白－蛋白相互作用を検出するためのよく知られた方法により試験することができる。そのような試験は伝統的な方法、例えば交差結合、同時免疫沈降及び勾配又はクロマトグラフィーカラムを介した同時精製を包含する。更に又、蛋白－蛋白相互作用はＣｈｅｖｒａｙ ａｎｄ Ｎａｔｈａｎｓ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：５７８９－５７９３（１９９１）により開示されている通り、Ｆｉｅｌｄｓ等により記載された酵母系の遺伝子系（Ｆｉｅｌｄｓ ａｎｄ Ｓｏｎｇ、Ｎａｔｕｒｅ（Ｌｏｎｄｏｎ），３４０：２４５－２４６（１９８９）；Ｃｈｉｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８８：９５７８－９５８２（１９９１））を用いてモニタリングできる。多くの転写活性化物質、例えば酵母ＧＡＬ４は、２つの物理的に個別のモジュラードメイン、即ち１つはＤＮＡ結合ドメインに対して作用するもの、もう１つは転写活性化ドメインとして機能するものよりなる。上記文献に記載された酵母発現系（一般的に「ツーハイブリッド系」と称される）はこの性質を利用しており、そして、２つのハイブリッド蛋白を使用し、その１つにおいては標的蛋白がＧＡＬ４のＤＮＡ結合ドメインに融合しており、もう１つにおいては候補の活性化蛋白が活性化ドメインに融合している。ＧＡＬ４活性化プロモーターの制御下のＧＡＬ１－ｌａｃＺレポーター遺伝子の発現は蛋白－蛋白相互作用を介したＧＡＬ４活性の再構成に依存している。相互作用ポリペプチドを含有するコロニーはβ－ガラクトシダーゼに対する発色基質を用いて検出する。ツーハイブリッド手法を用いて２つの特定の蛋白の間の蛋白－蛋白相互作用を同定するための完全なキット（ＭＡＴＣＨＭＡＫＥＲ$^{TM}$）はＣｌｏｎｔｅｃｈから市販されている。この系はまた特定の蛋白相互作用に関与する蛋白ドメインをマッピングするため、並びに、これ等の相互作用に必須であるアミノ酸残基を限定するためにも応用できる。

【０３１１】

本発明において同定されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする遺伝子と他の細胞内又は細胞外の成分との相互作用を妨害する化合物の試験は以下の通り行い、即ち、通常は遺伝子産物と細胞内又は細部外成分を含有する反応混合物を、２生成物の相互作用と結合を可能にする条件下及び時間に渡り調製する。候補化合物が結合を抑制する能力を試験するためには反応を被験化合物の非存在下

及び存在下において実施する。更に、プラセボを第３の反応混合物に添加し、陽性対照として使用する。被験化合物と混合物中に存在する細胞内又は細胞外成分の間の結合（複合体形成）は上記した通りモニタリングする。対照反応においては複合体が形成されるが被験化合物を含有する反応混合物では形成しないことは、被験化合物が被験化合物とその反応相手の相互作用を妨害することを示す。

【０３１２】

アンタゴニストを試験するためには、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを特定の活性に関してスクリーニングすべき化合物と共に細胞に添加し、そして、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの存在下における目的の活性を抑制する化合物の能力は、その化合物がＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００

８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対するアンタゴニストであることを示している。或いは、アンタゴニストはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと膜結合ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド受容体又は組み換え受容体に対する潜在的アンタゴニストを競合的阻害試験のための適切な条件下に組み合わせることにより検出してよい。受容体に結合しているＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペ

プチド分子の数を用いて潜在的アンタゴニストの有効性を測定することができるように、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを例えば放射能により標識することができる。受容体をコードする遺伝子は、当業者の知る多くの方法、例えばリガンドパニング及びＦＡＣＳソーティングにより同定できる。Ｃｏｌｉｇａｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎ．，１（２）：Ｃｈａｐｔｅｒ５（１９９１）。好ましくは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９ま

たはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに応答する細胞からポリアデニル化ＲＮＡを調製し、そしてこのＲＮＡから作成したｃＤＮＡライブラリを幾つかのプールに分割し、ＣＯＳ細胞又はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，Ｐ

ＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに応答しない他の細胞をトランスフェクトするために使用する発現クローニングが使用される。スライドガラス上に生育したトランスフェクトした細胞を標識されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに曝露する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドはヨウ素化又は部位特異的蛋白キナーゼに対する認識部位を含ませることを包含する種々の手段により標識できる。固定化及びインキュベーションの後、スライドをオートラジオグラフ分析に付す。陽性のプールを同定し、サブプールを作成し、相互作用的なサブプール化及び再スクリーニングの過程を用いながら再トランスフェクトし、最終的に推定受容体をコードする単一のクローンを得る。

【０３１３】

受容体の同定のための代替法として、標識されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１

１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを受容体分子を発現する細胞膜又は抽出調製物に光親和性連結させることができる。交差結合した物質をＰＡＧＥで分割し、Ｘ線フィルムに曝露する。受容体を含有する標識された複合体を切り出し、ペプチドフラグメントに分割し、そして蛋白マイクロ配列決定に付すことができる。マイクロ配列決定から得られたアミノ酸配列を用いて、ｃＤＮＡライブラリをスクリーニングするための変性オリゴヌクレオチドプローブのセットを設計することにより、推定受容体をコードする遺伝子を同定する。

【０３１４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対するアンタゴニストの作用を試験する際の別の方法はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４アンタゴニストを野生型マウスに投与することにより既知のノックアウト表現型を模倣することである。即ち、先ず目的のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲ

Ｏ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子をノックアウトし、そしてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子のノックアウト又は破壊の結果として生じた表現型を観察する。その後、野生型マウスにＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対するアンタゴニストを投与することによりＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲ

Ｏ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対するアンタゴニストの有効性を試験することができる。有効なアンタゴニストはノックアウト動物で最初に観察された表現型の作用を模倣すると予測される。

【０３１５】

同様に、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニストの作用は、既知陰性ノックアウト表現型を軽減するために非ヒトトランスジェニックマウスにＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４アゴニストを投与することにより試験することができる。即ち、先ず目的のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３

3，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子をノックアウトし、そしてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４遺伝子のノックアウト又は破壊の結果として生じた表現型を観察する。その後、非ヒトトランスジェニックマウスにＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニストを投与することによりＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，Ｐ

ＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアゴニストの有効性を試験することができる。有効なアゴニストはノックアウト動物で最初に観察された陰性の表現型の作用を軽減すると予測される。

【０３１６】

アンタゴニストに関する別の試験では、受容体を発現する哺乳類細胞又は膜の調製品を候補化合物の存在下に標識ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと共にインキュベートする。次にこの相互作用を増強又はブロックする化合物の能力を測定する。

【０３１７】

潜在的アンタゴニストのより特定の例は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドとの免疫グロブリンの融合物に結合するオリゴヌクレオチド、そして特に、抗体、例えば限定しないが、ポリ及びモノクローナル抗体及び抗体フラグメント、一本鎖抗体、抗イデオタイプ抗体、及び、そのような抗体又はフラグメントのキメラ又はヒト化型、並びにヒト抗体及び抗体フラグメントを包含する。或いは潜在的アンタゴニストは緊密に関連する蛋白、例えば受容体を認識するが作用をもたらさないため、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２

９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの作用を競合的に阻害するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの突然変異した形態であってよい。

【０３１８】

別の潜在的ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドアンタゴニストは、例えばアンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡ分子が標的ｍＲＮＡにハイブリダイズし、蛋白翻訳を予防することによりｍＲＮＡの翻訳を直接ブロックする作用を示す、アンチセンス技術を用いて製造されたアンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡ構築物である。アンチセンス技術は三重螺旋形成又はアンチセンスＤＮＡ又はＲＮＡを介して遺伝子発現を

制御するために使用でき、これ等の方法は両方ともＤＮＡ又はＲＮＡへのポリヌクレオチドの結合に基づいている。例えば、本発明の成熟ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列の５’コーディング部分を用いて約１０～４０塩基対長のアンチセンスＲＮＡオリゴヌクレオチドを設計する。ＤＮＡオリゴヌクレオチドは転写に関与する遺伝子の領域に相補であるように設計（三重螺旋－Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，６：３０７３（１９７９）；Ｃｏｏｎｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２４１：４５６（１９８８）；Ｄｅｒｖａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５１：１３６０（１９９１））することによりＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの転写及び生産を予防することができる。アンチセンスＲＮＡオリゴヌクレオチドはインビボでｍＲＮＡにハイブリダイズし、そしてｍＲＮＡ分子のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，Ｐ

ＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドへの翻訳をブロックする（アンチセンス－Ｏｋａｎｏ，Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．，５６：５６０（１９９１）；Ｏｌｉｇｏｄｅｏｘｙｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅｓ　ａｓ　Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｏｆ　Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ（ＣＲＣ　Ｐｒｅｓｓ：Ｂｏｃａ　Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，１９８８））。上記したオリゴヌクレオチドは、アンチセンスＲＮＡ又はＤＮＡがインビボで発現され、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの生産を抑制するように、細胞に送達することもできる。アンチセンスＤＮＡを使用する場合は、例えば標的遺伝子ヌクレオチド配列の約－１０～＋１０位の間の翻訳開始部位から誘導されたオリゴデオキシリボヌクレオチドが好ましい。

【０３１９】

潜在的アンタゴニストはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの活性部位、受容体結合部位又は成長因子又は他の関連する結合部位に結合することによりＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１

３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの正常な生物学的活性をブロックする小分子を包含する。小分子の例は限定しないが小型のペプチド又はペプチド様分子、好ましくは可溶性ペプチド及び合成の非ペプチジル有機又は無機化合物を包含する。

【０３２０】

リボザイムはＲＮＡの特異的切断を触媒することができる酵素的ＲＮＡ分子である。リボザイムは相補標的ＲＮＡへの配列特異的ハイブリダイズとその後のエンドヌクレアーゼ的切断により作用する。潜在的ＲＮＡ標的内の特異的リボザイム切断部位は既知の手法により同定できる。更に詳細な説明については例えばＲｏｓｓｉ，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，４：４６９－４７１（１９９４）及びＰＣＴ公開ＷＯ９７／３３５５１（１９９７年９月１８日公開）を参照のこと。

【０３２１】

転写を抑制するために使用される三重螺旋形成における核酸分子は一本鎖でありデオキシヌクレオチドよりなるものでなければならない。これ等のオリゴヌクレオチドの塩基の組成は、Ｈｏｏｇｓｔｅｅｎの塩基対形成の規則を介して三重螺旋形成を促進するように設計され、それには一般的に二重らせんの一方の鎖の上にプリン又はピリミジンのかなりの大きさのストレッチが必要である。更に詳細な説明は上出のＰＣＴ公開ＷＯ９７／３３５５１を参照のこと。

【０３２２】

これ等の小分子は上記したスクリーニング試験の何れかの１つ以上により、及び／又は、当業者に良く知られている他のスクリーニング手法により、同定することができる。

【０３２３】

本明細書に開示した分子の診断及び治療上の使用はまた後に開示及び説明する正の機能の試験のヒットに基づいてもよい。

Ｆ．抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体

本発明は本発明において治療薬及び／又は診断薬として使用してよい抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，

抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を提供する。例示される抗体はポリクローナル、モノクローナル、ヒト化、二重特異性及びヘテロコンジュゲート抗体を包含する。

１．ポリクローナル抗体

ポリクローナル抗体は好ましくは関連する抗原及びアジュバントの多数回の皮下（ｓｃ）又は腹腔内（ｉｐ）注射により動物中で形成させる。関連する抗原は（特に合成ペプチドを使用する場合）免疫化すべき種において免疫原となる蛋白にコンジュゲートすることが有用である。例えば抗原は二官能性又は誘導体形成性の物質、例えばマレイミドベンゾイルスルホスクシンイミドエステル（システイン残基を介したコンジュゲーション）、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（リジン残基を介する）、グルタルアルデヒド、無水コハク酸、$SOCl_2$、又は、$R^1N=C=NR$（ただしＲ及び$R^1$は異なるアルキル基である）を用いて、キーホールリンペットヘモシアニン（ＫＬＨ）、血清アルブミン、ウシサイログロブリン又はダイズトリプシン阻害剤にコンジュゲートできる。

【０３２４】

例えば１００μｇ又は５μｇの蛋白又はコンジュゲート（それぞれウサギ又はマウスの場合）を３容量のフロイント完全アジュバントと混合し、溶液を複数部位に皮内注射することにより、抗原、免疫原性コンジュゲート又は誘導体に対して動物を免疫化する。一ヵ月後、複数部位への皮下注射によりフロイント完全アジュバント中ペプチド又はコンジュゲートの元の量の１／５～１／１０を用いて動物をブーストする。７～１４日後、動物から採血し、血清の抗体力価を試験する。力価が平衡に達するまで動物をブーストする。コンジュゲートは蛋白融合物として組み換え細胞培養物中に作成することもできる。更に又、ミョウバンのような凝集剤を適宜使用して免疫応答を増強する。

２．モノクローナル抗体

モノクローナル抗体はＫｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２５６：４９５（１９７５）によりはじめて記載されたハイブリドーマ法を用いて作成してよく、又は、組み換えＤＮＡ法（米国特許第４，８１６，５６７号）により作成してもよい。

【０３２５】

ハイブリドーマ法においては、マウス又は他の適切な宿主動物、例えばハムスターを上記した通り免疫化することにより、免疫化に使用する蛋白に特異的に結合する抗体を生産する又は生産可能であるリンパ球を発生させる。或いはリンパ球はインビトロで免疫化してよい。免疫化の後、リンパ球を単離し、次に適当な融合剤、例えばポリエチレングリコールを用いてミエローマ細胞系統に融合することによりハイブリドーマ細胞を形成する（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６））。

【０３２６】

このように製造されたハイブリドーマ細胞を適当な培地中に播種して成育させるが、その培地は好ましくは未融合の親ミエローマ細胞（融合相手とも称する）の生育又は生存を抑制する物質１つ以上を含有するものである。例えば親ミエローマ細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴ又はＨＰＲＴ）を欠失している場合は、ハイブリドーマに対する選択培地は典型的にはヒポキサンチン、アミノプテリン及びチミジンを含み（ＨＡＴ培地）、これらの物質はＨＧＰＲＴ欠損細胞の成育を予防する。

【０３２７】

好ましい融合相手のミエローマ細胞は効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定した高水準生産を支援し、そして未融合親細胞に対抗して選択する選択培地に対して感受性であるものである。好ましいミエローマ細胞系統は、マウスミエローマ系統、例えばＳａｌｋ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃｅｌｌ Ｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ＵＳＡより入手可能なＭＯＰＣ－２１及びＭＰＣ－１１マウス腫瘍より誘導されるもの、及び、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ，ＵＳＡより入手可能なＳＰ－２及び誘導体、例えばＸ６３－Ａｇ８－６５３細胞である。ヒトミエローマ及びマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞系統もまたヒトモノクローナル抗体の生産に関して記載されている（Ｋｏｚｂｏｒ，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３３：３００１（１９８４）；及びＢｒｏｄｅｕｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，ｐｐ．５１－６３（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８７））。

【０３２８】

ハイブリドーマ細胞を成育させる培地は抗原に対して指向されたモノクローナル抗体の生産に関して試験する。好ましくは、ハイブリドーマ細胞により生産されるモノクローナル抗体の結合特異性は免疫沈降により、又は、インビトロの結合試験、例えばラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）又は酵素結合免疫吸着試験（ＥＬＩＳＡ）により、測定する。

【０３２９】

モノクローナル抗体の結合親和性は例えばＭｕｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１０７：２２０（１９８０）に記載のスカッチャード分析により測定できる。

【０３３０】

所望の特異性、親和性及び／又は活性の抗体を生産するハイブリドーマ細胞が同定された後、限界希釈法によりクローンをサブクローニングし、標準的な方法により生育させる（Ｇｏｄｉｎｇ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ，ｐｐ．５９－１０３（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９８６））。この目的のための適当な培地は例えばＤ－ＭＥＭ又はＲＰＭＩ－１６４０培地を包含する。更に又、ハイブリドーマ細胞は例えばマウスへの細胞の腹腔内注射により、動物における腹水腫瘍としてインビボで生育させてよい。

【０３３１】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は従来の抗体精製操作法、例えばアフィニティークロマトグラフィー（例えばプロテインＡ又はプロテインＧ－セファロースを使用）又はイオン交換クロマトグラフィー、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析等により、培地、腹水又は血清から適宜分離する。

【０３３２】

モノクローナル抗体をコードするＤＮＡは従来の操作法を用いて（例えばマウス抗体の重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを用いることにより）容易に単離及び配列決定される。ハイブリドーマ細胞はそのようなＤＮＡの好ましい原料となる。単離後、ＤＮＡを発現ベクター内に入れ、これを次に他の態様では抗体蛋白を生産しないＥ・コリ細胞、サルＣＯＳ細胞、チャイニーズハム

スター卵巣（ＣＨＯ）細胞又はミエローマ細胞のような宿主細胞にトランスフェクトすることにより組み換え宿主細胞内でモノクローナル抗体の合成を行う。抗体をコードするＤＮＡの細菌における組み換え発現に関する考察はＳｋｅｒｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，５：２５６－２６２（１９９３）及びＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｒｅｖｓ．１３０：１５１－１８８（１９９２）を包含する。

【０３３３】

モノクローナル抗体又は抗体フラグメントはＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５４（１９９０）に記載の手法を用いて作成した抗体ファージライブラリから単離できる。Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）及びＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７（１９９１）はファージライブラリを用いたそれぞれマウス及びヒトの抗体の単離を記載している。その後の出版物は鎖シャフリングによる高親和性（ｎＭ範囲）のヒト抗体の生産（Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１０：７７９－７８３（１９９２））並びに極めて大型のファージライブラリを構築するための方策としてのコンビナトリアル感染及びインビボ組み換え（Ｗａｔｅｒｈｏｕｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．，２１：２２６５－２２６６（１９９３））を記載している。即ち、これ等の手法はモノクローナル抗体の単離のための伝統的なモノクローナル抗体ハイブリドーマ手法の実行可能な代替法である。

【０３３４】

抗体をコードするＤＮＡは例えば相同マウス配列に対してヒト重鎖及び軽鎖定常ドメイン（$C_H$及び$C_L$）配列を置換することにより（米国特許第４，８１６，５６７号；及びＭｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１（１９８４））、又は、非免疫グロブリンポリペプチド（非相同ポリペプチド）に対するコーディング配列の全て又は部分に免疫グロブリンコーディング配列を融合することにより、キメラ又は融合抗体のポリペプチドが生産されるように修飾してよい。非免疫グロブリンポリペプチド配列は抗体の定常ドメインに対して置換するか、又は、それらは抗体の１つの抗原複合化部位の可変ドメインに対して置換することにより、抗原に対する特異性を有する１つの抗原複合化部位及び異なる抗原に対する特異性を有する別の抗原複合化部位を含むキメラ２価抗体を生成する。

【０３３５】

３．ヒト及びヒト化抗体

本発明の抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体は更にヒト化抗体又はヒト抗体を含み得る。非ヒト（例えばマウス）抗体のヒト化型は非ヒト免疫グロブリンか

ら誘導された最小配列を含有するキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖又はそのフラグメント（例えばＦｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$又は抗体の他の抗原結合サブ配列）である。ヒト化抗体はヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）を包含し、これにおいては、レシピエントの相補性決定領域（ＣＤＲ）に由来する残基が所望の特異性、親和性及び能力を有するマウス、ラット又はウサギのような非ヒト種（ドナー抗体）のＣＤＲに由来する残基で置き換えられている。一部の場合においては、ヒト免疫グロブリンのＦｖフレームワーク残基が相当する非ヒト残基により置き換えられている。ヒト化抗体は又レシピエント抗体及び移入されたＣＤＲ又はフレームワーク配列の何れにも存在しない残基を含んでよい。一般的に、ヒト化抗体は、少なくとも１つ、そして典型的には２つの可変ドメインの実質的に全てを含み、これにおいてはＣＤＲ領域の全て又は実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに相当し、そしてＦＲ領域の全て又は実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体は場合により更に免疫グロブリン定常領域の少なくとも一部分（Ｆｃ）、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含む［Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２９（１９８８）；及びＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，２：５９３－５９６（１９９２）］。

【０３３６】

非ヒト抗体をヒト化するための方法は当該分野で良く知られている。一般的にヒト化抗体は非ヒトである原料からそれに導入されたアミノ酸残基１つ以上を有する。これ等の非ヒトアミノ酸残基はしばしば「移入」残基と称され、これ等は典型的には「移入」可変ドメインに由来する。ヒト化は本質的にはげっ歯類のＣＤＲ又はＣＤＲ配列とヒト抗体の相当する配列を置換することにより、Ｗｉｎｔｅｒ等の方法に従って実施することができる（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４－１５３６（１９８８））に従って実施することができる。従ってそのような「ヒト化」抗体は、未損傷のヒト可変ドメインより実質的に少ない部分が非ヒト種の相当する配列により置換されているキメラ抗体（米国特許第４，８１６，５６７号）である。実際、ヒト化抗体は典型的には、一部のＣＤＲ残基及び恐らくは一部のＦＲ残基がげっ歯類抗体における類似の部位に由来する残基により置換されているヒト抗体である。

【０３３７】

ヒト化抗体の作成において使用すべき軽鎖及び重鎖の両方のヒト可変ドメインの選択は抗原性及び抗体がヒトの治療上の使用を意図している場合はＨＡＭＡ応答（ヒト抗マウス抗体）を低減するために極めて重要である。いわゆる「ベストフィット」法に従えば、げっ歯類抗体の可変ドメインの配列を既知のヒト可変ドメイン配列の全ライブラリに対してスクリーニングする。げっ歯類のものに最も近似しているヒトＶドメイン配列を同定し、そして、その内部にあるヒトフレームワーク領域（ＦＲ）をヒト化抗体として許容する（Ｓｉｍｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１５１：２２９６（１９９３）；Ｃｈｏｔｈｉａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１（１９８７））。別の方法は軽鎖又は重鎖の特定のサブグループの全ヒト抗体のコンセンサス配列から誘導した特定のフレームワーク領域を使用する。同じフレームワークを数種の異なるヒト化抗体に対して使用してよい（Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８９：４２８５（１９９２）；Ｐｒｅｓｔａ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｉｍｕｎｏｌ．，１５１：２６２３（１９９３））。

【０３３８】

抗原に対する高い結合親和性及び他の望ましい生物学的特性を保持しながら抗体をヒト化させることが更に重要である。この目標を達成するためには、好ましい方法によれば、親配列及び種々の概念的ヒト化産物の分析の過程により、親及びヒト化配列の三次元モデルを用いながら、ヒト化抗体を製造する。三次元の免疫グロブリンモデルは一般に入手可

能であり、当業者のよく知るものである。選択された候補免疫グロブリン配列の推定三次元コンホーメーション構造を説明してディスプレイするコンピュータプログラムが使用できる。これらのディスプレイを精査することにより、候補免疫グロブリン配列の機能における残基の推定される役割の分析、即ち候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響する残基の分析が可能になる。このようにして、ＦＲ残基を選択肢、レシピエント及びインポート配列から、標的抗原に対する増大した親和性のような所望の抗体特性が達成されるように組み合わせることができる。一般的に超可変領域残基は、抗原結合への影響においては直接、そして最も大きく関与している。

【０３３９】

種々の形態のヒト化抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体が意図される。例えばヒト化抗体は抗体フラグメント、例えばＦａｂであってよく、これは場合によりイムノコンジュゲートを形成するために細胞毒性剤１つ以上にコンジュゲートされる。或いは、ヒト化抗体は未損傷の抗体、例えば未損傷のＩｇＧ１抗体であってよい。

【０３４０】

ヒト化の代替として、ヒト抗体を形成することができる。例えば免疫化により内因性免疫グロブリン生産の非存在下においてヒト抗体の完全なレパートリーを作成することができるトランスジェニック動物（例えばマウス）を作成することが現在可能である。例えばキメラ及び生殖細胞系統の突然変異体マウスにおける抗体重鎖連関領域（$J_H$）遺伝子のホモ接合性の欠失が内因性抗体生産の完全な抑制をもたらすことが報告されている。ヒト生殖細胞系統免疫グロブリン遺伝子アレイのそのような生殖細胞系統突然変異体マウスへの転移は抗原攻撃時のヒト抗体の生産をもたらすことになる。例えばＪａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：２５５１（１９９３）；Ｊａｋｏｂｏｖｉｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３６２：２５５－２５８（１９９３）；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｙｅａｒ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏ．７：３３（１９９３）；米国特許第５，５４５，８０６号、第５，５６９，８２５号、第５，５９１，６６９号（全てＧｅｎＰｈａｒｍ）；第５，５４５，８０７号；及びＷＯ９７／１７８５２を参照のこと。

【０３４１】

或いは、ファージディスプレイ技術（ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３４８：５５２－５５３［１９９０］）を用いることにより未免疫化ドナー由来の免疫グロブリン可変（Ｖ）ドメイン遺伝子レパートリーからヒト抗体及び抗体フラグメントをインビトロで製造することができる。この手法によれば、抗体Ｖドメイン遺伝子を糸状バクテリオファージ、例えばＭ１３又はｆｄの主要な又は副次的な外皮蛋白遺伝子の何れかにインフレームにクローニングし、ファージ粒子の表面上の機能的抗体フラグメント

としてディスプレイさせる。糸状粒子はファージゲノムの一本鎖ＤＮＡコピーを含有しているため、抗体の機能的特性に基づいた選択もまたこれ等の特性を示す抗体をコードする遺伝子の選択をもたらす。即ち、ファージはＢ細胞の特性の一部を模倣する。ファージディスプレイは例えばＪｏｈｎｓｏｎ，Ｋｅｖｉｎ Ｓ．ａｎｄ Ｃｈｉｓｗｅｌｌ，Ｄａｖｉｄ Ｊ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，３：５６４－５７１（１９９３）において考察されている種々のフォーマットで実施できる。Ｖ遺伝子セグメントの幾つかの原料をファージディスプレイの為に使用できる。Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１）は免疫化マウスの脾臓から誘導されたＶ遺伝子の小型の無作為のコンビナトリアルなライブラリから抗オキサゾロン抗体の多様なアレイを単離している。本質的にＭａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：５８１－５９７（１９９１）又はＧｒｉｆｆｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯＪ，１２：７２５－７３４（１９９３）により記載された手法に従って、未免疫化ヒトドナーのＶ遺伝子のレパートリーを構築することができ、そして抗原の多様なアレイ（自己抗原を包含）に対する抗体を単離することができる。米国特許第５，５６５，３３２号及び第５，５７３，９０５号も参照のこと。

【０３４２】

上記した通り、ヒト抗体は又、インビトロの活性化Ｂ細胞により形成してもよい（米国特許第５，５６７，６１０号及び第５，２２９，２７５号参照）。

【０３４３】

４．抗体フラグメント

特定の状況において、全抗体よりも抗体フラグメントを使用するほうが有利である。より小さいサイズのフラグメントは急速なクリアランスを可能にし、そして固形腫瘍への向上した接触をもたらすと考えられる。

【０３４４】

抗体フラグメントの製造のためには種々の手法が開発されている。伝統的には、これ等のフラグメントは未損傷の抗体の蛋白分解的消化を介して誘導されている（例えばＭｏｒｉｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４：１０７－１１７（１１９２）；及びＢｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２２９：８１（１９８５）参照）。しかしながら、これ等のフラグメントは現在組み換え宿主細胞により直接製造することができる。Ｆａｂ、Ｆｖ及びＳｃＦｖ抗体フラグメントは全てＥ・コリにおいて発現させ、これより分泌させることができ、これにより、これ等のフラグメントの大量を効率的に生産できる。抗体フラグメントは上記した抗体ファージライブラリから単離できる。或いは、Ｆａｂ’－ＳＨフラグメントを直接Ｅ・コリから回収し、化学的にカップリングしてＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントを形成することができる（Ｃａｒｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ １０：１６３－１６７（１９９２）。別の方法によれば、Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントは組み換え宿主細胞培養物から直接単離できる。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含むインビボ半減期の延長されたＦａｂ及びＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントは米国特許第５，８６９，０４６号に記載されている。抗体フラグメントの生産のための他の手法は当業者の知る通りである。選択された抗体は一重鎖Ｆｖフラグメント（ｓｃＦｖ）である。ＷＯ９３／１６１８５；米国特許第５，５７１，８９４号；及び米国特許第５，５８７，４５８号を参照のこと。Ｆｖ及びｓＦｖは定常領域を欠いた未損傷の複合化部位を有する限定的種であり；即ち、それらはインビボ使用時の低下した非特異的結合の為に適している。ｓＦｖ融合蛋白を構築することによりｓＦｖのアミノ又はカルボキシ末端の何れかにエフェクター蛋白を融合させてよい。Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，ｅｄ．Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ，上出を参照のこと。抗体フラグメントは又例えば米国特許第５，６４１，８７０号に記載の「線状抗体」であってもよい。そのような線状抗体フラグメントは単一特異性又は二重特異性であってよい。

【０３４５】

５．二重特異性抗体

二重特異性抗体は少なくとも２つの異なるエピトープに対して結合特異性を有する抗体である。例示される二重特異性抗体は本明細書に記載するＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４蛋白の２つの異なるエピトープに結合してよい。他のそのような抗体はＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の結合部位を他の蛋白に対する結合部位と組み合わせてよい。或いは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４アームを白血球上のトリガリング分子、例えばＴ細胞受容体分子（例えばＣＤ３）又はＩｇＧに対するＦｃ受容体（ＦｃγＲ）、例えばＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）、ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）及びＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）に結合するア

ームと組み合わせることにより、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４発現細胞に対して細胞防御機序を集中及び局在化させてよい。二重特異性抗体はまたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを発現する細胞に細胞毒性剤を局在化させるために使用してよい。これ等の抗体はＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－結合アーム及び細胞毒性剤（例えばサポリン、抗インターフェロン－α、ビンカアルカロイド、リシンＡ鎖、メトトレキセート又は放射性同位体

ハプテン）に結合するアームを保有している。二重特異性抗体は完全長抗体又は抗体フラグメント（例えばF（ａｂ’）$_2$二重特異性抗体）として製造できる。

【０３４６】

ＷＯ９６／１６６７３は二重特異性抗ＥｒｂＢ２／抗－ＦｃγＲＩＩＩ抗体を記載しており、そして米国特許第５，８３７，２３４号は二重特異性抗ＥｒｂＢ２／抗－ＦｃγＲＩ抗体を開示している。二重特異性抗ＥｒｂＢ２／Ｆｃα抗体はＷＯ９８／０２４６３に示されている。米国特許第５，８２１，３７７号は二重特異性抗ＥｒｂＢ２／抗－ＣＤ３抗体を教示している。

【０３４７】

二重特異性抗体を作成するための方法は当該分野で知られている。完全長に重篤異性抗体の伝統的製造は２つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖対の同時発現に基づいており、その場合、２つの鎖は異なる特異性を有する（Ｍｉｌｌｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３０５：５３７－５３９（１９８３））。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖の無作為の取合せのため、これ等のハイブリドーマ（クアドローマ）は１０種の異なる抗体分子の潜在的混合物を生成し、そのうち僅か１種のみが正しい二重特異性構造を有する。通常はアフィニティークロマトグラフィー工程により行われる正しい分子の精製は面倒であり、そして生成物収率は低値である。同様の操作法がＷＯ９３／０８８２９及びＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯＪ，１０：３６５５－３６５９（１９９１）に開示されている。

【０３４８】

異なる方法によれば、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体－抗原複合化部位）を免疫グロブリンの定常ドメイン配列に融合させる。好ましくは、融合は少なくとも一部のヒンジ、$C_H2$及び$C_H3$領域を含むＩｇ重鎖定常ドメインと行う。融合の少なくとも１つにおいて存在する軽鎖結合に必要な部位を含有する第１の重鎖定常領域（$C_H1$）を有することが望ましい。免疫グロブリン重鎖融合物及び所望により免疫グロブリン軽鎖をコードするＤＮＡを別個の発現ベクターに挿入し安定な宿主細胞に同時トランスフェクトする。これにより、構築において使用した３種のポリペプチド鎖の等しくない比率が所望の二重特異性抗体の最適な収率をもたらす場合の３種のポリペプチドフラグメントの相互の割合を調節する場合に大きい柔軟性をもたらす。しかしながら、等しい比率における少なくとも２つのポリペプチド鎖の発現が高収率をもたらす場合、又は、比率が所望の鎖の組合せの収率に有意に影響しない場合は、単一の発現ベクター内に２つ又は３つ全てのポリペプチド鎖に関するコーディング配列を挿入することが可能である。

【０３４９】

本発明は一方のアームにおける第１の結合特異性を有するハイブリッド免疫グロブリン重鎖及び他方のアームにおけるハイブリッド免疫グロブリン重鎖－軽鎖対（第２の結合特異性をもたらす）よりなる二重特異性抗体を提供する。この非対称の構造は、二重特異性分子の半片方にのみ免疫グロブリン軽鎖が存在することは分離の効率的方法となるため、望ましくない免疫グロブリン鎖の組合せからの所望の二重特異性化合物の分離を容易にすることがわかっている。この方法はＷＯ９４／０４６９０に開示されている。二重特異性抗体の形成の更に詳細な説明は例えばＳｕｒｅｓｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ１２１：２１０（１９８６）を参照のこと。

【０３５０】

米国特許第５，７３１，１６８号に記載の別の方法によれば、抗体分子対の間の界面を操作することにより組み換え細胞培養から回収されるヘテロ２量体の割合を最大限にすることができる。好ましい界面は$C_H3$ドメインの少なくとも部分を含む。この方法においては、第１の抗体分子の界面に由来する小型アミノ酸側鎖１つ以上をより大きい鎖（例えばチロシン又はトリプトファン）で置き換える。大型のアミノ酸側鎖をより小さいもの（例えばアラニン又はスレオニン）と置き換えることにより第２の抗体分子の界面上には同一又は同様のサイズと大型の側鎖との差を補償する「空洞」が第２の抗体分子の界面上に形成される。これはホモ２量体のような他の望ましくない最終生成物を超えてヘテロ２量

体の収率を増大させるための機序を与える。

【０３５１】

二重特異性抗体は交差結合又は「ヘテロコンジュゲート」抗体を包含する。例えば、ヘテロコンジュゲートにおける抗体の一方をアビジンに、そして他方をビオチンにカップリングすることができる。このような抗体は例えば望ましくない細胞に免疫系細胞をターゲティングすること（米国特許第４，６７６，９８０号）及びＨＩＶ感染の治療のため（ＷＯ９１／００３６０、ＷＯ９２／２００３７３及びＥＰ０３０８９）に提案されている。ヘテロコンジュゲート抗体は何れかの好都合な交差結合法を用いて作成してよい。適当な交差結合剤は当該分野で良く知られており、そして多くの交差結合の手法と共に米国特許第４，６７６，９８０号に開示されている。

【０３５２】

抗体フラグメントから二重特異性抗体を形成するための手法もまた文献に記載されている。例えば二重特異性抗体はキメラ連結を用いて製造できる。Ｂｒｅｎｎａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ２２９：８１（１９８５）はＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントを形成するために未損傷の抗体を蛋白分解的に切断する操作法を記載している。これ等のフラグメントをジチオール複合体形成剤、亜ヒ酸ナトリウムの存在下に還元することにより、隣接ジチオールを安定化させ、分子間ジスルフィドの形成を予防する。次に形成されたＦａｂ’フラグメントをチオニトロベンゾエート（ＴＮＢ）誘導体に変換する。Ｆａｂ’－ＴＮＢ誘導体の１つは次にメルカプトエチルアミンで還元することによりＦａｂ’－チオールに再変換し、等モル量の他のＦａｂ’－ＴＮＢ誘導体と混合することにより二重特異性抗体を形成する。生成した二重特異性抗体は酵素の選択的固定化のための試薬として使用できる。

【０３５３】

最近の進歩により、化学的にカップリングすることにより二重特異性抗体を形成できるＥ・コリからのＦａｂ’－ＳＨフラグメントの直接の回収が容易になった。Ｓｈａｌａｂｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１７５：２１７－２２５（１９９２）は完全にヒト化された二重特異性抗体Ｆ（ａｂ’）$_2$分子の製造を記載している。各Ｆａｂ’フラグメントを別個にＥ・コリから分泌させ、インビトロの指向性化学カップリングに付すことにより、二重特異性抗体を形成する。このようにして形成された二重特異性抗体はＥｒｂＢ２受容体を過剰発現する細胞及び正常ヒトＴ細胞に結合することができ、同時にヒト乳房腫瘍標的に対するヒト細胞毒性リンパ球の溶解活性をトリガーすることができる。組み換え細胞培養物より直接二重特異性抗体フラグメントを作成して単離する種々の手法も報告されている。例えば、二重特異性抗体はロイシンジッパーを用いて製造されている。Ｋｏｓｔｅｌｎｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８（５）：１５４７－１５５３（１９９２）。Ｆｏｓ及びＪｕｎ蛋白由来のロイシンジッパーペプチドを遺伝子融合により２種の異なる抗体のＦａｂ’部分に連結している。抗体のホモ２量体をヒンジ領域で還元することによりモノマーを形成し、次に、再酸化して抗体ヘテロ２量体を形成している。この方法は又抗体ホモ２量体の製造の為にも利用できる。Ｈｏｌｌｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９０：６４４４－６４４８（１９９３）に記載の「ダイアボディー」手法は二重特異性抗体フラグメントを作成するための代替機序を与えている。フラグメントは同じ鎖の２ドメイン間の対形成を可能とするには短すぎるリンカーにより$V_L$に連結された$V_H$を含む。従って、１つのフラグメントの$V_H$及び$V_L$ドメインが別のフラグメントの相補$V_L$及び$V_H$ドメインに強制的に対形成させられ、これにより２つの抗原結合部位が形成される。一本鎖Ｆｖ（ｓＦｖ）２量体の使用により二重特異性抗体フラグメントを作成するための別の方策も報告されている。Ｇｒｕｂｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１５２：５３６８（１９９４）を参照のこと。

【０３５４】

２価より多価の抗体も意図される。例えば３重特異性抗体を作成できる。Ｔｕｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４７：６０（１９９１）。

【０３５５】
６．ヘテロコンジュゲート抗体
ヘテロコンジュゲート抗体もまた本発明の範囲内に包含される。ヘテロコンジュゲート抗体は２つの共有結合した抗体よりなる。このような抗体は例えば望ましくない細胞に免疫系細胞をターゲティングすること［米国特許第４，６７６，９８０号］及びＨＩＶ感染の治療のため［ＷＯ９１／００３６０、ＷＯ９２／２００３７３及びＥＰ０３０８９］に提案されている。抗体は交差結合剤を用いる方法を包含する合成蛋白化学における既知の方法を用いてインビトロで製造してよいことを意図している。例えば、イムノトキシンは、ジスルフィド交換反応を用いて、又は、チオエーテル結合の形成により構築してよい。この目的のための適当な試薬の例はイミノチオレート及びメチル－４－メルカプトブチルイミデート及び例えば米国特許第４，６７６，９８０号に開示されているものを包含する。

【０３５６】
７．多価抗体
多価抗体は抗体が結合する相手の抗原を発現する細胞により、２価抗体より急速に内在化（及び／又は異化）される場合がある。本発明の抗体は３つ以上の抗原結合部位を有する多価抗体（ＩｇＭクラス以外である）（例えば４価抗体）であることができ、これは抗体のポリペプチド鎖をコードする核酸の組み換え発現により容易に製造できる。多価抗体は２量化ドメイン及び３つ以上の抗原結合部位を含むことができる。好ましい２量化ドメインはＦｃ領域又はヒンジ領域を含む（又はそれよりなる）。この設定においては、抗体はＦｃ領域及びＦｃ領域に対してアミノ末端側に３つ以上の抗原結合部位を含むことになる。好ましい多価抗体は本発明においては、３～約８個、好ましくは４個の抗原結合部位を含む（又はそれよりなる）。多価抗体は少なくとも１つのポリペプチド鎖（及び好ましくは２つのポリペプチド鎖）を含み、ここでポリペプチド鎖は２つ以上の可変ドメインを含む。例えば、ポリペプチド鎖はＶＤ１－（Ｘ１）$_n$－ＶＤ２－（Ｘ２）$_n$－Ｆｃを含んでよく、式中ＶＤ１は第１の可変ドメイン、ＶＤ２は第２の可変ドメイン、ＦｃはＦｃ領域の１つのポリペプチド鎖であり、Ｘ１およびＸ２はアミノ酸又はポリペプチドを示し、ｎは０又は１である。例えば、ポリペプチド鎖はＶＨ－ＣＨ１－フレキシブルリンカー－ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ領域鎖；又はＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１－Ｆｃ領域鎖を含んでよい。本発明の多価抗体は好ましくは更に少なくとも２つ（好ましくは４つ）の軽鎖可変ドメインポリペプチドを含む。本発明の多価抗体は例えば約２～約８つの軽鎖可変ドメインポリペプチドを含んでよい。本明細書において意図される軽鎖可変ドメインポリペプチドは軽鎖可変ドメインを含み、そして場合により更にＣＬドメインを含む。

【０３５７】
８．エフェクター機能操作
抗体の抗原依存性細胞媒介細胞毒性（ＡＤＣＣ）及び／又は補体依存性細胞毒性（ＣＤＣ）を増強するために、エフェクター機能に関して本発明の抗体を修飾することが望ましい場合がある。これは１つ以上アミノ酸置換を抗体のＦｃ領域に導入することにより達成してよい。代替又は追加として、システイン残基をＦｃ領域に導入することにより、この領域における鎖間のジスルフィド結合の形成を可能としてよい。このように形成されたホモ２量体抗体は向上した内在化能力及び／又は増大した補体媒介細胞殺傷及び抗体依存性細胞性細胞毒性（ＡＤＣＣ）を有する場合がある。Ｃａｒｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１７６：１１９１－１１９５（１９９２）及びＳｈｏｐｅｓ，Ｂ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：２９１８－２９２２（１９９２）を参照のこと。増強した抗腫瘍活性を有するホモ２量体抗体はまたＷｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５３：２５６０－２５６５（１９９３）に記載のヘテロ２官能性交差リンカーを用いて製造してもよい。或いは、二重にＦｃ領域を有するため増強した補体溶解及びＡＤＣＣ能力を有する抗体を製作することもできる。Ｓｔｅｖｅｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉ－Ｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ３：２１９－２３０（１９８９）を参照のこと。抗体の血清中半減期を延長するためには、例えば米国特許第５，７３９，２７７

号に記載の通り抗体（特に抗体フラグメント）中にサルベージ受容体結合エピトープを取り込んでよい。本明細書においては、「サルベージ受容体結合エピトープ」という用語はＩｇＧ分子のインビボの血清中半減期を延長する原因となるＩｇＧ分子（例えば$IgG_1$、$IgG_2$、$IgG_3$及び$IgG_4$）のＦｃ領域のエピトープを指す。

【０３５８】

９．イムノコンジュゲート

本発明はまた細胞毒性剤、例えば化学療法剤、成長抑制剤、毒素（例えば細菌、カビ、植物又は動物起源の酵素的に活性な毒素又はそのフラグメント）又は放射性同位体（例えば放射性コンジュゲート）にコンジュゲートした抗体を含む免疫コンジュゲートに関する。

【０３５９】

このような免疫コンジュゲートの形成において有用な化学療法剤は上記の通りである。使用できる酵素的に活性な毒素及びそのフラグメントはジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、エキソトキシンＡ鎖（シュードモナス・アエルギノーサ由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ Ｆｏｒｄｉｉ蛋白、ジアンシン蛋白、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ蛋白（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ及びＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコテセンを包含する。種々の放射性核種が放射性コンジュゲート抗体の製造のために使用できる。例は$^{212}$Ｂｉ、$^{131}$Ｉ、$^{131}$Ｉｎ、$^{90}$Ｙ及び$^{186}$Ｒｅを包含する。抗体及び細胞毒性剤のコンジュゲートは種々の２官能性蛋白カップリング剤、例えばＮ－スクシンイミジル３－（２－ピリジルチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの２官能性誘導体（例えばジメチルアジピミデートＨＣｌ）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルズベレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えばビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビスジアゾニウム誘導体（例えばビス（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えばトリエン２，６－ジイソシアネート）及びビス活性フッ素化合物（例えば１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）を用いて作成される。例えば、リシンイムノトキシンはＶｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３８：１０９８（１９８７）に記載の通り製造できる。炭素－１４－標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は抗体への放射性核種のコンジュゲーションのための例示されるキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照のこと。

【０３６０】

抗体及び１つ以上の小分子毒素、例えばカリケアマイシン、マイタンシノイド、トリコテセン及びＣＣ１０６５及び毒素活性を有するこれらの毒素の誘導体のコンジュゲートもまた本発明において意図している。

マイタンシン及びマイタンシノイド

本発明はマイタンシノイド分子１つ以上にコンジュゲートした抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３

４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体（完全長又はフラグメント）を提供する。

【０３６１】

マイタンシノイドはチュブリン重合を抑制することにより機能する有糸分裂抑制剤である。マイタンシンは東アフリカの潅木であるＭａｙｔｅｎｕｓ ｓｅｒｒａｔａから最初に単離された（米国特許第３，８９６，１１１号）。その後、特定の微生物もまたマイタンシノイド、例えばマイタンシノール及びＣ－３マイタンシノールエステルを生産することが発見された（米国特許第４，１５１，０４２号）。合成のマイタンシノール及びその誘導体及び類似体は例えば参照により本明細書に組み込まれる米国特許第４，１３７，２３０号；第４，２４８，８７０号；第４，２５６，７４６号；第４，２６０，６０８号；第４，２６５，８１４号；第４，２９４，７５７号；第４，３０７，０１６号；第４，３０８，２６８号；第４，３０８，２６９号；第４，３０９，４２８号；第４，３１３，９４６号；第４，３１５，９２９号；第４，３１７，８２１号；第４，３２２，３４８号；第４，３３１，５９８号；第４，３６１，６５０号；第４，３６４，８６６号；第４，４２４，２１９号；第４，４５０，２５４号；第４，３６２，６６３号；および第４，３７１，５３３号に開示されている。

【０３６２】

マイタンシノイド－抗体コンジュゲート

その治療指数を向上させる試みにおいて、マイタンシン及びマイタンシノイドは腫瘍細胞抗原に特異的に結合する抗体にコンジュゲートされている。マイタンシノイドを含有する免疫コンジュゲート及びその治療用途は例えば参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，２０８，０２０号、第５，４１６，０６４号及び欧州特許ＥＰ０４２５２３５Ｂ１に開示されている。Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ９３：８６１８－８６２３（１９９６）はヒト結腸直腸癌に対して指向されたモノクローナル抗体Ｃ２４２に連結したＤＭ１と指名されたマイタンシノイドを含む免疫コンジュゲートを記載している。コンジュゲートは培養された結腸癌細胞に対しては高度に細胞毒性であることがわかり、そしてインビボの腫瘍生育試験において抗腫瘍活性を示している。Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：１２７－１３１（１９９２）はヒト結腸癌細胞系統上の抗原に結合するマウス抗体Ａ７に、又は、ＨＥＲ－２／ｎｅｕ癌遺伝子に結合する別のマウスモノクローナル抗体ＴＡ．１にジスルフィドリンカーを介してマイタンシノイドをコンジュゲートしている免疫コンジュゲートを記載している。ＴＡ．１－マイタンシノイドコンジュゲートの細胞毒性は細胞当たり３ｘ１０$^{5}$ＨＥＲ－２表面抗原を発現するヒト乳癌細胞系統ＳＫ－ＢＲ－３に対してインビトロで試験されている。薬剤コンジュゲートは遊離のマイタンシノイド薬剤と同様の細胞毒性の程度を達成しており、これは抗体分子当たりのマイタンシノイド分子の数を増大させることにより増大させることができた。Ａ７－マイタンシノイドコンジュゲートはマウスにおいて低い全身細胞毒性を示した。

【０３６３】

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗

ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体－マイタンシノイドコンジュゲート（免疫コンジュゲート）

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体マイタンシノイドコンジュゲートは抗体又はマイタンシノイド分子の何れかの生物学的活性を有意に低下させること無くマイタンシノイド分子に抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を化学的に連結することにより製造する。抗体分子当たり平均３～４個のマイタンシノイド分子をコンジュゲートすると抗体の機能又は溶解性に悪影響を及ぼすことなく標的細胞の細胞毒性を増強する場合に有効であることがわかっているが、１分子毒素／抗体であっても抗体単独の使用よりも細胞毒性を増強できることが期待される。マイタンシノイドは当該分野

でよく知られており、そして既知の手法により合成するか、又は、天然原料から単離することができる。適当なマイタンシノイドは例えば米国特許第５，２０８，０２０号に、そして、上記した他の特許又は非特許の公開物に開示されている。好ましいマイタンシノイドはマイタンシノール及び芳香環において、又は、マインタンシノール分子の他の位置において修飾されているマインタンシノール類似体、例えば種々のマインタンシノールエステルである。

【０３６４】

抗体－マイタンシノイドコンジュゲートを作成するための当該分野で知られた連結基は多数存在し、例えば米国特許第５，２０８，０２０号又は欧州特許ＥＰ０４２５２３５Ｂ１及びＣｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：１２７－１３１（１９９２）に開示されているもの等が挙げられる。連結基は上記特許に開示されている通りジスルフィド基、チオエーテル基、酸不安定性基、光不安定性基、ペプチダーゼ不安定性基、又はエステラーゼ不安定性基を包含するが、ジスルフィド及びチオエーテル基が好ましい。

【０３６５】

抗体とマイタンシノイドのコンジュゲートは種々の２官能性蛋白カップリング剤、例えばＮ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの２官能性誘導体（例えばジメチルアジピミデートＨＣｌ）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルズベレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えばビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘキサンジアミン）、ビスジアゾニウム誘導体（例えばビス（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えばトルエン２，６－ジイソシアネート）及びビス活性フッ素化合物（例えば１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）を用いて作成してよい。特に好ましいカップリング剤は、ジスルフィド結合を与えるためのＮ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）（Ｃａｒｌｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．，１７３，７２３－７３７（１９７８））及びＮ－スクシンイミジル－４－（２－ピリジルジチオ）ペンタノエート（ＳＰＰ）を包含する。

【０３６６】

リンカーは連結部の型に応じて種々の位置においてマイタンシノイド分子に結合してよい。例えば、エステル結合は従来のカップリング手法を用いてヒドロキシル基との反応により形成してよい。反応はヒドロキシル基を有するＣ３位、ヒロドキシメチルで修飾されたＣ１４位、ヒドロキシル基で修飾されたＣ１５位及びヒドロキシル基を有するＣ２０位において起こってよい。連結はマイタンシノール又はマイタンシノール類似体のＣ３位において形成される。

カリケアマイシン

目的の免疫コンジュゲートの別のものはカリケアマイシン分子１つ以上にコンジュゲートした抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗

ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を含む。抗生物質のカリケアマイシンファミリーはピコモル未満の濃度にいおいて２本鎖ＤＮＡ切断をもたらすことができる。カリケアマイシンファミリーのコンジュゲートの製造に関しては米国特許第５，７１２，３７４号、第５，７１４，５８６号、第５，７３９，１１６号、第５，７６７，２８５号、第５，７７０，７０１号、第５，７７０，７１０号、第５，７７３，００１号、第５，８７７，２９６号を参照のこと（全てＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄ Ｃｏｍｐａｎｙ）。使用してよいカリケアマイシンの構造的類似体は例えば$\gamma_1^I$、$\alpha_2^I$、$\alpha_3^I$、Ｎ－アセチル－$\gamma_1^I$、ＰＳＡＧ及び$\theta^I_1$（Ｈｉｍｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５３：３３３６－３３４２（１９９３）、Ｌｏｄｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５８：２９２５－２９２８（１９９８）及び上記したＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｙａｎａｍｉｄへの米国特許）であるが、これらに限定されない。抗体をコンジュゲートできる別の抗腫瘍剤は抗葉酸エステルであるＱＦＡである。カリケアマイシン及びＱＦＡは両方とも細胞内作用部位を有し、原形質膜を容易に通過しない。従って、抗体媒介内在を介したこれらの薬剤の細胞内取り込みはその細胞毒性作用を大きく増大させる。

【０３６７】

他の細胞毒性剤

本発明の抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体にコンジュゲートできる他の抗腫瘍剤はＢＣＮＵ、ストレプトゾシン、ビンクリスチン及び５－フルオロウラシル、米国特許第５，０５３，３９４号、第５，７７０，７１０に号記載の総称ＬＬ－Ｅ３３２８８複合体として知られる薬剤ファミリー、並びに、エスペラマイシン（米国特許第５，８７７，２９６号）を包含する。

【０３６８】

使用できる酵素的に活性な毒素及びそのフラグメントは、ジフテリアＡ鎖、ジフテリア毒素の非結合活性フラグメント、エキソトキシンＡ鎖（シュードモナス・アエルギノーサ由来）、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデシンＡ鎖、アルファ－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ Ｆｏｒｄｉｉ蛋白、ジアンシン蛋白、Ｐｈｙｔｏｌａｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａ蛋白（ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ及びＰＡＰ－Ｓ）、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａ阻害剤、クルシン、クロチン、ｓａｐａｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ阻害剤、ゲロニン、ミトゲリン、レストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシン及びトリコ

テセンを包含する。例えば１９９３年１０月２８日に公開されたＷＯ９３／２１２３２を参照のこと。

【０３６９】

本発明は更に抗体と核溶解活性を有する化合物との間に形成される免疫コンジュゲートを意図している（例えばリボヌクレアーゼ又はＤＮＡエンドヌクレアーゼ、例えばデオキシリボヌクレアーゼ；ＤＮａｓｅ）。

【０３７０】

腫瘍の選択的破壊のためには、抗体は高度に放射性の原子を含んでよい。種々の放射性同位体が放射性コンジュゲート抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体の製造のために使用される。例示されるものは$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$、$Pb^{212}$及びＬｕの放射性同位体を包含する。検出のためにコンジュゲートを使用する場合は、それはシンチグラフィー試験のための放射性原子、例えば$tc^{99m}$又は$I^{123}$、又は核磁気共鳴（ＮＭＲ）画像化（磁気共鳴画像化ＭＲＩとしても知られている）のためのスピン標識、例えばヨウ素－１２３、更にヨウ素－１３１、インジウム－１１１、フッ素－１９、炭素－１３、窒素－１５、酸素－１７、ガドリニウム、マンガン又は鉄を含んでよい。

【０３７１】

放射標識又は他の標識を既知の方法でコンジュゲートに取り込ませてよい。例えば、水素の代わりにフッ素－１９を含む適当なアミノ酸前駆体を用いて、ペプチドを生合成するか、又はアミノ酸化学合成法により合成してよい。$tc^{99m}$又は$I^{123}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$及び$In^{111}$のような標識をペプチド内のシステイン残基を介して結合することができる。イットリウム－９０はリジン残基を介して結合できる。ＩＯＤＯＧＥＮ法（Ｆｒａｋｅｒ ｅｔ ａｌ（１９８７）Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．８０：４９－５７）を用いてヨウ素－１２３を取り込むことができる。Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｓｃｉｎｔｉｇｒａｐｈｙ（Ｃｈａｔａｌ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ １９８９）は他の方法を詳細に説明している。

【０３７２】

抗体と細胞毒性剤のコンジュゲートは種々の２官能性の蛋白カップリング剤、例えば、Ｎ－スクシンイミジル－３－（２－ピリジルチオ）プロピオネート（ＳＰＤＰ）、スクシンイミジル－４－（Ｎ－マレイミドメチル）シクロヘキサン－１－カルボキシレート、イミノチオラン（ＩＴ）、イミドエステルの２官能性誘導体（例えばジメチルアジピミデートＨＣｌ）、活性エステル（例えばジスクシンイミジルズベレート）、アルデヒド（例えばグルタルアルデヒド）、ビス－アジド化合物（例えばビス（ｐ－アジドベンゾイル）ヘ

キサンジアミン）、ビスジアゾニウム誘導体（例えばビス（ｐ－ジアゾニウムベンゾイル）エチレンジアミン）、ジイソシアネート（例えばトリエン２，６－ジイソシアネート）及びビス活性フッ素化合物（例えば１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼン）を用いて作成してよい。例えば、リシンイムノトキシンはＶｉｔｅｔｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３８：１０９８（１９８７）に記載の通り製造できる。炭素－１４－標識１－イソチオシアナトベンジル－３－メチルジエチレントリアミンペンタ酢酸（ＭＸ－ＤＴＰＡ）は抗体への放射性核種のコンジュゲーションのための例示されるキレート剤である。ＷＯ９４／１１０２６を参照のこと。リンカーは細胞内での細胞毒性剤の放出を容易にする「切断可能なリンカー」であってよい。例えば酸不安定性リンカー、ペプチダーゼ感受性リンカー、光不安定性リンカー、ジメチルリンカー又はジスルフィド含有リンカー（Ｃｈａｒｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ５２：１２７－１３１（１９９２）；米国特許第５，２０８，０２０号）を使用してよい。

【０３７３】

或いは、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体及び細胞毒性剤を含む融合蛋白は例えば組み換え手法又はペプチド合成により作成してよい。ＤＮＡの長さは相互に隣接するかコンジュゲートの所望の特性を損なわないリンカーペプチドをコードする領域により分離されているコンジュゲートの２つの部分をコードするそれぞれの領域を含んでよい。

【０３７４】

本発明によれば、抗体は、抗体－受容体コンジュゲートを患者に投与し、その後浄化剤を用いて循環系より未結合コンジュゲートを除去し、そして次に細胞毒性剤（例えば放射性ヌクレオチド）にコンジュゲートした「リガンド」（例えばアビジン）を投与する腫瘍の予備ターゲティングにおいて利用するための「受容体」（例えばストレプトアビジン）にコンジュゲートしてよい。

【０３７５】

１０．免疫リポソーム

本明細書に開示した抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１

３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体はまた免疫リポソームとして製剤してよい。「リポソーム」は哺乳類における薬剤の送達のために有用な脂質、リン脂質及び／又は界面活性剤の種々の型よりなる小型の小胞である。リポソームの成分は一般的には生物学的な膜の脂質の配置と同様に二層形態に配置している。抗体を含有するリポソームは例えばＥｐｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８２：３６８８（１９８５）；Ｈｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ７７：４０３０（１９８０）；米国特許第４，４８５，０４５号及び第４，５４４，５４５号；及び１９９７年１０月２３日に公開されたＷＯ９７／３８７３１に記載されているような当該分野で知られた方法により製造される。長期の循環時間を有するリポソームは米国特許第５，０１３，５５６号に開示されている。

【０３７６】

特に有用なリポソームはホスファチジルコリン、コレステロール及びＰＥＧ誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥＧ－ＰＥ）を含む脂質組成物を用いて逆相蒸発法により形成することができる。リポソームを所定の孔径のフィルターを通して押し出すことにより、所望の直径を有するリポソームが得られる。本発明の抗体のＦａｂ’フラグメントはジスルフィド相互交換反応によりＭａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２５７：２８６－２８８（１９８２）に記載の通りリポソームにコンジュゲートできる。化学療法剤を場合によりリポソーム内に含有させる。Ｇａｂｉｚｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８１（１９）：１４８４（１９８９）を参照のこと。

【０３７７】

１１．抗体の医薬組成物

本発明により同定されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド並びに前述したスクリーニング試験により同定される他の分子に特異的に結合する抗体を医薬組成物の形態において種々の障害の治療のために投与できる。

【０３７８】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２

９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドが細胞内にあり、全抗体を阻害剤として使用する場合は、内在化抗体が好ましい。しかしながら、リポフェクション又はリポソームはまた抗体又は抗体フラグメントを細胞に送達するためにも使用できる。抗体フラグメントを用いる場合は、標的蛋白の結合ドメインに特異的に結合する最も小さい阻害性フラグメントが好ましい。例えば、抗体の可変領域の配列に基づいて、標的蛋白配列に結合する能力を保持しているペプチド分子を設計できる。そのようなペプチドは化学合成及び／又は組み換えＤＮＡ技術による製造が可能である。例えばＭａｒａｓｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：７８８９－７８９３（１９９３）を参照のこと。本発明の製剤は又、治療すべき特定の適応症のために必要に応じて１つより多い活性化合物、好ましくは相互に悪影響を及ぼさない補足的な活性を有するものを含有してよい。代替として、又は追加的に、組成物はその機能を増強する薬剤、例えば細胞毒性剤、サイトカイン、化学療法剤又は成長抑制剤を含んでよい。このような分子は意図する目的のために有効である量における組み合わせにおいて適宜存在する。

【０３７９】

活性成分はまた例えばコアセルベーション法によるか、又は、界面重合により製造されたマイクロカプセル、例えばそれぞれヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル及びポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系（例えばリポソーム、アルブミン微小球、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中、又はマクロエマルジョン中に捕獲させてもよい。このような手法は上出のＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓに開示されている。

【０３８０】

インビボ投与のために使用されるべき製剤は滅菌されていなければならない。これは滅菌濾過メンブレンを通過する濾過により容易に達成される。

【０３８１】

持続放出製剤を製造してよい。持続放出製剤の適当な例は抗体を含有する固体疎水性重合体の半透過性マトリックスを包含し、そのようなマトリックスは形状付与された物品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えばポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第３，７７３，９１９号）、Ｌ－グルタミン酸及びγエチル－Ｌ－グルタメートの共重合体、非分解性エチレン－酢酸ビニル、分解性乳酸－グリコール酸共重合体、例えばＬＵＰＲＯＮ ＤＥＰＯＴ$^{TM}$（乳酸－グリコール酸共重合体及び酢酸ロイプロリドよりなる注射可能な微小球）及びポリ－Ｄ－（－）－３－ヒドロキシ酪酸を包含する。エチレン－酢酸ビニル及び乳酸－グリコール酸のような重合体は１００日間にわたる分子の放出を可能にするが、特定のヒドロゲルはより短い時間に蛋白を放出する。カプセル化抗体が身体内に長時間残存する場合、それらは、

３７℃の水分への曝露の結果として、変性するか凝集し、生物学的活性を消失するか、又は、免疫原性が変化する可能性がある。合理的な方策は関与する機序に応じて安定化のために考案することができる。例えば、凝集の機序がチオ－ジスルフィド交換を介した分子間Ｓ－Ｓ結合の形成であることが発見されれば、スルフィドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、水分含有量の制御、適切な添加物の使用、及び、特定の重合体マトリックス組成物の開発により安定化を達成してよい。

【０３８２】

Ｇ．抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体の使用

本発明の抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体は神経障害；心臓血管、内皮又は血管形成の障害；免疫不全；腫瘍学的障害；胚発生の障害又は致死性又は代謝異常に関する種々の治療上及び／又は診断上の有用性を有する。例えば、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，

抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体は抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４に関する診断試験、例えば特定の細胞、組織又は血清におけるその発現（及び一部の場合は示差的発現）を検出することにおいて使用してよい。当該分野で知られた種々の診断試験の手法、例えば競合的結合試験、直接又は間接のサンドイッチ試験及び不均質又は均質な相の何れかにおいて行う免疫沈降試験を使用してよい［Ｚｏｌａ，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｍａｎｕａｌ ｏｆ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．（１９８７）ｐｐ．１４７－１５８］。診断試験において使用される抗体は検出可能な部分で標識できる。検出可能な部分は直接又は間接的に検出可能なシグナルを生成することができるものでなければならない。例えば検出可能な部分は放射性同位体、例えば$^{3}$Ｈ、$^{14}$Ｃ、$^{32}$Ｐ、$^{35}$Ｓ又は$^{125}$Ｉ、蛍光又はケミルミネセント化合物、例えばフルオレセインイソチオシアネート、ローダミン又はルシフェリン、又は酵素、例えばアルカリホスファターゼ、ベータガラクトシダーゼ又はセイヨウワサビパーオキシダーゼであってよい。検出可能な部分に抗体をコンジュゲートするための当該分野で知られた何れかの知られた方法、例えばＨｕｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，１４４：９４５（１９６２）；Ｄａｖｉｄ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１３：１０１４（１９７４）；Ｐａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．，４０：２１９（１９８１）；及びＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．，３０：４０７（１９８２）に記載のものを使用してよい。

【０３８３】

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２

９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体は又組み換え細胞培養物又は天然原料からのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのアフィニティー精製の為にも有用である。この過程においてはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに対する抗体を当該分野で良く知られている方法を用いてセファデックス樹脂又は濾紙のような適当な支持体上に固定化する。次に固定化された抗体を精製すべきＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ

１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含有する試料と接触させ、その後、固定化抗体に結合しているＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを遊離させる別の適当な溶媒で支持体を洗浄する。

【０３８４】

以下の実施例は説明のみを目的としており、本発明の範囲を如何なる面でも限定する意図はない。

【０３８５】

本明細書において引用した全ての特許及び文献の参考資料は参照により全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【０３８６】

実施例において言及される市販の試薬は、他に指示がない限り、製造者の指示書に従っ

て使用した。以下の実施例において、また本明細書を通して、ＡＴＣＣアクセッション番号によって同定される細胞の起源は、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡである。

【０３８７】

（実施例１：新規のポリペプチドおよびそれらをコードするｃＤＮＡを同定するための細胞外ドメインホモロジースクリーニング）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的データベース（例えば、Ｄａｙｈｏｆｆ、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業のデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ™，Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ－２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上の比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０３８８】

この細胞外ドメインホモロジースクリーニングを使用して、コンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐを使用して他の同定されているＥＳＴ配列に対して構築した。さらに、得られたコンセンサスＤＮＡ配列を、しばしば（必ずしもそうではないが）ＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ－２およびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して、伸長することにより、上に記載したＥＳＴ配列の起源を使用してできる限りコンセンサス配列を伸長した。

【０３８９】

上に記載したように得られたコンセンサス配列に基づいて、次いでオリゴヌクレオチドを、目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよびＰＲＯポリペプチドについての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成し、使用した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙのように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０３９０】

ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理された（ｈｅｍｉｋｉｎａｓｅｄ）アダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０３９１】

（実施例２：アミラーゼスクリーニングによるｃＤＮＡクローンの単離）
（１．オリゴｄＴをプライマーとするｃＤＮＡライブラリの調製）
ｍＲＮＡを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ（Ｆａｓｔ Ｔｒａｃｋ２）の試薬およびプロトコルを使用して目的のヒト組織から単離した。このＲＮＡを使用し、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ（Ｓｕｐｅｒ Ｓｃｒｉｐｔ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｓｙｓｔｅｍ）の試薬およびプロトコルを使用して、ベクターｐＲＫ５Ｄに、オリゴｄＴをプライマーとするｃＤＮＡライブラリを生成した。この手順において、二本鎖ｃＤＮＡのうち、１０００ｂｐより大きいものを分離し、ＳａｌＩ／ＮｏｔＩリンカー付加されたｃＤＮＡを、ＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ切断されたベクターにクローニングした。ｐＲＫ５Ｄは、ＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ ｃＤＮＡクローニング部位の前に、ｓｐ６転写開始部位、ＳｆｉＩ制限酵素部位の順でそれらを有するクローニングベクターである。

【０３９２】

（２．ランダムプライマーをプライマーとするｃＤＮＡライブラリの調製）
１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に表すために、２次ｃＤＮＡライブラリを構築した。Ｓｐ６ＲＮＡを１次ライブラリ（上記）から生成し、このＲＮＡを使用し、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｓｕｐｅｒ Ｓｃｒｉｐｔ Ｐｌａｓｍｉｄ Ｓｙｓｔｅｍ，上を参照のこと）の試薬およびプロトコルを使用して、ランダムプライマーをプライマーとするｃＤＮＡライブラリをベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０に構築した。この手順において、二本鎖ｃＤＮＡを、５００～１０００ｂｐに分離し、ＮｏｔＩアダプターに平滑末端でリンカー付加し、ＳｆｉＩで切断し、そしてＳｆｉＩ／ＮｏｔＩで切断されたベクターにクローニングした。ｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０は、ｃＤＮＡクローニング部位およびマウスアミラーゼ配列の前に酵母アルコールデヒドロゲナーゼプロモーター（分泌シグナルなしの成熟配列）、続いて、クローニング部位の後に酵母アルコールデヒドロゲナーゼターミネーターを有するクローニングベクターである。このようにして、アミラーゼ配列とインフレームで融合されたこのベクターにクローニングされたｃＤＮＡは、適切にトランスフェクトされた酵母コロニーからアミラーゼを分泌するようになる。

【０３９３】

（３．形質転換および検出）
上の段落２に記載したライブラリ由来のＤＮＡを氷上で冷やし、エレクトロコンピテントＤＨ１０Ｂ細菌（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，２０ｍｌ）に加えた。次いで細菌およびベクター混合物を、製造者によって推奨されているように電気穿孔処理した。続いて、ＳＯＣ培地（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，１ｍｌ）を加えて、混合物を３７℃で３０分間インキュベートした。次いで、形質転換体をアンピシリンを含む標準的な１５０ｍｍＬＢプレート２０枚に播き、１６時間インキュベートした（３７℃）。陽性のコロニーをプレートから拾い、そのＤＮＡを標準的なプロトコル、例えば、ＣｓＣｌ勾配を使用して細菌のペレットから単離した。次いで、精製されたＤＮＡを以下の酵母プロトコルに用いた。

【０３９４】

酵母法は、３つのカテゴリーに分けられる：（１）プラスミド／ｃＤＮＡ結合ベクターによる酵母の形質転換；（２）アミラーゼを分泌する酵母クローンの検出および単離；ならびに（３）酵母コロニーからの直接の挿入断片のＰＣＲ増幅ならびに配列決定およびさらなる解析のためのそのＤＮＡの精製。

【０３９５】

使用した酵母株は、ＨＤ５６－５Ａ（ＡＴＣＣ－９０７８５）であった。この株は、以下の遺伝子型：ＭＡＴアルファ、ｕｒａ３－５２、ｌｅｕ２－３、ｌｅｕ２－１１２、ｈｉｓ３－１１、ｈｉｓ３－１５、ＭＡＬ$^{+}$、ＳＵＣ$^{+}$、ＧＡＬ$^{+}$を有する。好ましくは、翻訳後経路を欠く酵母変異体が、使用され得る。このような変異体は、ｓｅｃ７１、ｓｅｃ７２、ｓｅｃ６２において転座不全（ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ）対立遺伝子を有し得、切断されたｓｅｃ７１が最も好ましい。あるいは、これらの遺

伝子の正常な作用を干渉するアンタゴニスト（アンチセンスヌクレオチドおよび／またはリガンドを含む）、この翻訳後経路に関連する他のタンパク質（例えば、ＳＥＣ６１ｐ、ＳＥＣ７２ｐ、ＳＥＣ６２ｐ、ＳＥＣ６３ｐ、ＴＤＪ１ｐまたはＳＳＡ１ｐ－４ｐ）またはこれらのタンパク質の複合体形成物もまた、好ましくは、アミラーゼを発現する酵母と組み合わせて使用され得る。

【０３９６】

形質転換は、Ｇｉｅｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．，２０：１４２５（１９９２）によって概説されているプロトコルに基づいて行われた。次いで、形質転換された細胞を寒天からＹＥＰＤ複合培地ブロス（１００ｍｌ）に接種し、３０℃で一晩生育した。ＹＥＰＤブロスを、Ｋａｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｙｅａｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０７（１９９４）に記載されているように調製した。次いで、一晩培養したものを、新鮮ＹＥＰＤブロス（５００ｍｌ）に約２×１０$^{6}$細胞／ｍｌ（およそ$OD_{600}$＝０．１）に希釈し、１×１０$^{7}$細胞／ｍｌ（およそ$OD_{600}$＝０．４～０．５）まで再び生育した。

【０３９７】

次いで、細胞を回収し、形質転換に向けて調製し、ＧＳ３ローター瓶に移し、Ｓｏｒｖａｌ ＧＳ３ローターにて５，０００ｒｐｍで５分間、遠心分離し、上清を廃棄し、次いで、滅菌水に再懸濁し、Ｂｅｃｋｍａｎ ＧＳ－６ＫＲ遠心機において、５０ｍｌファルコンチューブにて３，５００ｒｐｍで再度遠心分離した。その上清を廃棄し、続いて細胞をＬｉＡｃ／ＴＥ（１０ｍｌ，１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ ＥＤＴＡ ｐＨ７．５，１００ｍＭ $Li_2OOCCH_3$）で洗浄し、ＬｉＡｃ／ＴＥ（２．５ｍｌ）に再懸濁した。

【０３９８】

微量遠心チューブ内で、調製した細胞（１００μｌ）と、新たに変性された一本鎖サケ精巣ＤＮＡ（Ｌｏｆｓｔｒａｎｄ Ｌａｂｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）と形質転換ＤＮＡ（１μｇ、１０μｌ未満の体積）とを混合することによって形質転換を起こした。混合物をボルテックスにより手短に混合し、次いで、４０％ＰＥＧ／ＴＥ（６００μｌ，４０％ポリエチレングリコール－４０００，１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ ＥＤＴＡ，１００ｍＭ $Li_2OOCCH_3$，ｐＨ７．５）を加えた。この混合物を穏やかに混合し、３０分間、撹拌しながら３０℃でインキュベートした。次いで、細胞を１５分間、４２℃の熱ショックにかけ、反応容器を１２，０００ｒｐｍで５～１０秒間微量遠心し、デカントし、そしてＴＥ（５００μｌ，１０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ ＥＤＴＡ ｐＨ７．５）に再懸濁した後、再度遠心分離した。次いで、細胞をＴＥ（１ｍｌ）に希釈し、アリコート（２００μｌ）を、１５０ｍｍ増殖プレート（ＶＷＲ）に予め調製された選択培地に播いた。

【０３９９】

あるいは、多数の少量反応の代わりに、形質転換を、単一の大規模反応を使用して実施し、ここで試薬の量は、それに合うようにスケールアップした。

【０４００】

使用した選択培地は、Ｋａｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｙｅａｓｔ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０８－２１０（１９９４）に記載されているように調製されたウラシルを欠く合成完全デキストロース寒天（ＳＣＤ－Ｕｒａ）であった。形質転換体を、３０℃にて２～３日間生育した。

【０４０１】

アミラーゼを分泌するコロニーの検出を、選択増殖培地中に赤デンプン（ｒｅｄ ｓｔａｒｃｈ）を含ませることによって行った。Ｂｉｅｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１７２：１７６－１７９（１９８８）によって報告されている手順により、デンプンを赤色色素（Ｒｅａｃｔｉｖｅ Ｒｅｄ－１２０，Ｓｉｇｍａ）に結合させ

た。結合したデンプンを、最終濃度０．１５％（ｗ／ｖ）でＳＣＤ－Ｕｒａ寒天プレートに取り込ませ、リン酸カリウムを用いてｐＨ７．０（５０～１００ｍＭの最終濃度）まで緩衝した。

【０４０２】

十分に分離し、同定可能な単一のコロニーを得るために、陽性のコロニーを拾い、新鮮選択培地（１５０ｍｍプレート上）に画線した。アミラーゼ分泌が陽性の十分に分離した単一のコロニーを、緩衝ＳＣＤ－Ｕｒａ寒天に赤デンプンを直接取り込むことによって検出した。陽性のコロニーを、デンプンを分解して、陽性のコロニーの周辺に直接可視化されるクリアなハローを生じる能力によって判定した。

【０４０３】

（４．ＰＣＲ増幅によるＤＮＡの単離）

陽性のコロニーを単離したら、その一部をつま楊枝で拾い、９６ウェルプレート内の滅菌水（３０μｌ）に希釈した。このとき、陽性のコロニーを、凍結して次の解析のために保存するか、またはすぐに増幅した。細胞のアリコート（５μｌ）を、２５μｌ容量中、以下：０．５μｌのＫｌｅｎｔａｑ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）；４．０μｌの１０ｍＭ ｄＮＴＰ’ｓ（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ－Ｃｅｔｕｓ）；２．５μｌのＫｅｎｔａｑ緩衝液（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）；０．２５μｌの順方向オリゴ１；０．２５μｌの逆方向オリゴ２；１２．５μｌの蒸留水を含むＰＣＲ反応用の鋳型として使用した。

順方向オリゴヌクレオチド１の配列は：

５’－ＴＧＴＡＡＡＡＣＧＡＣＧＧＣＣＡＧＴＴＡＡＡＴＡＧＡＣＣＴＧＣＡＡＴＴＡＴＴＡＡＴＣＴ－３’　（配列番号１５１）であった。

逆方向オリゴヌクレオチド２の配列は：

５’－ＣＡＧＧＡＡＡＣＡＧＣＴＡＴＧＡＣＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＣＣＡＴＴ－３’　（配列番号１５２）であった。

次いで、ＰＣＲを以下のとおりに行った：

【０４０４】

【化１】

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| a. | | 変性 | 92°C, | 5 分 |
| b. | 3 サイクルの： | 変性 | 92°C, | 30 秒 |
| | | アニーリング | 59°C, | 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, | 60 秒 |
| c. | 3 サイクルの： | 変性 | 92°C, | 30 秒 |
| | | アニーリング | 57°C, | 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, | 60 秒 |
| d. | 25 サイクルの： | 変性 | 92°C, | 30 秒 |
| | | アニーリング | 55°C, | 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, | 60 秒 |
| e. | | 保持 | 4°C | |

オリゴヌクレオチドの下線を引いた領域を、それぞれ、ＡＤＨプロモーター領域およびアミラーゼ領域にアニーリングさせ、挿入断片が存在しないとき、ベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０から３０７ｂｐの領域を増幅した。代表的には、これらのオリゴヌクレオチドの５’末端の最初の１８ヌクレオチドは、配列決定プライマー用のアニーリング部位を含んでいた。従って、空のベクターからのＰＣＲ反応の総産物は、３４３ｂｐであった。しかしながら、シグナル配列融合ｃＤＮＡは、かなり長いヌクレオチド配列を生じた。

【０４０５】

ＰＣＲの後、反応物（５μｌ）のアリコートを、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，前出に記載されているようなＴｒｉｓ－ホウ酸塩－ＥＤＴＡ（ＴＢＥ）緩衝液系を使用した

１％アガロースゲルのアガロースゲル電気泳動にかけた。４００ｂｐより長い単一の強力なＰＣＲ産物を生じたクローンを、９６Ｑｉａｑｕｉｃｋ　ＰＣＲ精製カラム（Ｑｉａｇｅｎ　Ｉｎｃ．，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，ＣＡ）で精製後、ＤＮＡ配列決定によってさらに解析した。

【０４０６】

（実施例３：シグナルアルゴリズム解析を使用したｃＤＮＡクローンの単離）

様々なポリペプチドをコードする核酸配列を、を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。アルゴリズムの使用により、数多くのポリペプチドをコードする核酸配列が同定された。

【０４０７】

上記の実施例１～３で説明されている技術を使用して、本明細書中に開示されるようなＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードする数多くの完全長ｃＤＮＡクローンを同定した。次いで、これらのｃＤＮＡを、以下の表７に示すように、ブダペスト条約に従ってＡｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，１０８０１　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｂｌｖｄ．，Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ２０１１０－２２０９，ＵＳＡ（ＡＴＣＣ）に寄託した。さらに、ＰＲＯ８６０ポリペプチドをコードするＤＮＡ６０６１４の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＦ３６１４７３から同定し；ＰＲＯ２１５５ポリペプチドをコードするＤＮＡ８８０６２の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ａ０６９７７から同定し；ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドをコードするＤＮＡ３３６１０９の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＦ４１７５８０から同定し；ＰＲＯ９９２２ポリペプチドをコードするＤＮＡ１４２５２４の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号Ｕ８８８７９から同定し；ＰＲＯ９８２４ポリペプチドをコードするＤＮＡ１１１０３０の配列を、ＧｅｎＢａｎ

ｋアクセッション番号ＡＦ３１６５９７から同定し；ＰＲＯ１９８３６ポリペプチドをコードするＤＮＡ１４４８３９の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＢＣ０２３５６７から同定し；ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドをコードするＤＮＡ２９５８０１の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＹ２６０７６３から同定し；ＰＲＯ５０２９８ポリペプチドをコードするＤＮＡ２５５２１９の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＫ０２６２２６から同定し；そしてＰＲＯ５１５９２ポリペプチドをコードするＤＮＡ２５６５６１の配列を、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＡＦ００１６２２から同定した。

【０４０８】

【表７－１】

表７

| 材料 | ATCC寄託番号 | 寄託日 |
|---|---|---|
| DNA16451-1078 | 209281 | 1997 年 9月18日 |
| DNA23330-1390 | 209775 | 1998 年 4月14日 |
| DNA35668-1171 | 209371 | 1997 年 10月16日 |
| DNA35673-1201 | 209418 | 1997 年 10月28日 |
| DNA38260-1180 | 209397 | 1997 年 10月17日 |
| DNA37151-1193 | 209393 | 1997 年 10月17日 |
| DNA39975-1210 | 209783 | 1998 年 4月21日 |
| DNA43466-1225 | 209490 | 1997 年 11月21日 |
| DNA26288-1239 | 209792 | 1998 年 4月21日 |
| DNA44176-1244 | 209532 | 1997 年 12月10日 |
| DNA48314-1320 | 209702 | 1998 年 3月26日 |
| DNA49141-1431 | 203003 | 1998 年 6月23日 |
| DNA49647-1398 | 209919 | 1998 年 6月2日 |
| DNA48303-2829 | PTA-1342 | 2000 年 2月8日 |
| DNA50919-1361 | 209848 | 1998 年 5月6日 |
| DNA49819-1439 | 209931 | 1998 年 6月2日 |
| DNA57834-1339 | 209954 | 1998 年 6月9日 |
| DNA57037-1444 | 209903 | 1998 年 5月27日 |
| DNA59619-1464 | 203041 | 1998 年 7月1日 |

【表７－２】

| | | |
|---|---|---|
| DNA57033-1403 | 209905 | 1998 年 5月27日 |
| DNA56868-1478 | 203024 | 1998 年 6月23日 |
| DNA60615-1483 | 209980 | 1998 年 6月16日 |
| DNA53913-1490 | 203162 | 1998 年 8月25日 |
| DNA59846-1503 | 209978 | 1998 年 6月16日 |
| DNA62881-1515 | 203096 | 1998 年 8月4日 |
| DNA57841-1522 | 203458 | 1998 年 11月3日 |
| DNA61755-1554 | 203112 | 1998 年 8月11日 |
| DNA59610-1556 | 209990 | 1998 年 6月16日 |
| DNA60618-1557 | 203292 | 1998 年 9月29日 |
| DNA47394-1572 | 203109 | 1998 年 8月11日 |
| DNA61873-1574 | 203132 | 1998 年 8月18日 |
| DNA62812-1594 | 203248 | 1998 年 9月9日 |
| DNA66669-1597 | 203272 | 1998 年 9月22日 |
| DNA64886-1601 | 203241 | 1998 年 9月9日 |
| DNA68869-1610 | 203164 | 1998 年 8月25日 |
| DNA64897-1628 | 203216 | 1998 年 9月15日 |
| DNA68836-1656 | 203455 | 1998 年 11月3日 |
| DNA76399-1700 | 203472 | 1998 年 11月17日 |
| DNA73775-1707 | PTA-128 | 1999 年 5月25日 |
| DNA80136-2503 | 203541 | 1998 年 12月15日 |
| DNA77623-2524 | 203546 | 1998 年 12月22日 |
| DNA77631-2537 | 203651 | 1999 年 2月9日 |
| DNA68862-2546 | 203652 | 1999 年 2月9日 |
| DNA92223-2567 | 203851 | 1999 年 3月16日 |
| DNA92255-2584 | 203866 | 1999 年 3月23日 |
| DNA92288-2588 | 203892 | 1999 年 3月30日 |
| DNA83509-2612 | 203965 | 1999 年 4月27日 |
| DNA100902-2646 | PTA-42 | 1999 年 5月11日 |
| DNA33470-1175 | 209398 | 1997 年 10月17日 |
| DNA92217-2697 | PTA-513 | 1999 年 8月10日 |
| DNA105838-2702 | PTA-476 | 1999 年 8月3日 |
| DNA107698-2715 | PTA-472 | 1999 年 8月3日 |
| DNA82358-2738 | PTA-510 | 1999 年 8月10日 |
| DNA108701-2749 | PTA-554 | 1999 年 8月17日 |
| DNA115253-2757 | PTA-612 | 1999 年 8月31日 |
| DNA148004-2882 | PTA-1779 | 2000 年 4月25日 |
| DNA150157-2898 | PTA-1777 | 2000 年 4月25日 |
| DNA76398-1699 | 203474 | 1998 年 11月17日 |

【表７－３】

| | | |
|---|---|---|
| DNA96879-2619 | 203967 | 1999年4月27日 |
| DNA119516-2797 | PTA-1083 | 1999年12月22日 |
| DNA59609-1470 | 209963 | 1998年6月9日 |
| DNA59212-1627 | 203245 | 1999年9月9日 |
| DNA71180-1655 | 203403 | 1999年10月27日 |
| DNA73727-1673 | 203459 | 1999年11月3日 |
| DNA89220-2608 | PTA-130 | 1999年5月25日 |
| DNA84142-2613 | PTA-22 | 1999年5月4日 |

特許手続上の微生物の寄託の国際承認に関するブダペスト条約（ブダペスト条約）の規定に基づいてこれらの寄託を行った。これは、寄託日から３０年間、寄託物の生存可能な培養物の維持を保証するものである。寄託物は、ブダペスト条約の規定に基づいてＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．とＡＴＣＣとの合意に従い、ＡＴＣＣから入手可能であり、これは、どれが最初であろうとも、関連の米国特許の発行時または任意の米国または外国の特許出願の公開時に、寄託培養物の子孫が永久かつ無制限に入手可能であることを保証し、米国特許法第１２２条およびそれに従う特許庁長官規則（特に参照番号８８６ＯＧ６３８の３７ＣＦＲ第１．１４条を含む）に従って権利を有すると米国商標特許庁長官が決定した者に子孫を入手可能とすることを保証するものである。

【０４０９】

本出願の譲受人は、適当な条件下で培養されていたときに、寄託された材料の培養物が、死滅または損失または破壊された場合、通知時に、その材料が迅速に同一の別のものに置き換えられることに同意する。寄託された材料の入手可能性は、特許法に従いあらゆる政府の権限下で認められた権利に違反して、本発明を実施するライセンスであるとみなされるものではない。

【０４１０】

（実施例４：ヒトＰＲＯ１７９ポリペプチド［ＵＮＱ１５３］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

天然のヒトＰＲＯ１７９ポリペプチドをコードするｃＤＮＡクローン（ＤＮＡ１６４５１－１０７８）を、１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に示すヒト胎児肝臓ライブラリにおいて酵母スクリーニングを使用して同定した。

【０４１１】

ＤＮＡ１６４５１－１０７８の同定に使用したプライマーは、以下のとおりである：

ＯＬＩ１１４：

５’－ＣＣＡＣＧＴＴＧＧＣＴＴＧＡＡＡＴＴＧＡ－３’　（配列番号１５３）

ＯＬＩ１１５：

５’－ＣＣＴＴＴＡＧＡＡＴＴＧＡＴＣＡＡＧＡＣＡＡＴＴＣＡＴＧＡＴＴＴＧＡＴＴＣＴＣＴＡＴＣＴＣＣＡＧＡＧ－３’　（配列番号１５４）

ＯＬＩ１１６：

５’－ＴＣＧＴＣＴＡＡＣＡＴＡＧＣＡＡＡＴＣ－３’　（配列番号１５５）。

【０４１２】

クローンＤＮＡ１６４５１－１０７８は、ヌクレオチド３７－３９位に明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１４１７－１４１９位に明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む（図１；配列番号１）。予測されるポリペプチド前駆体は、４６０アミノ酸長である。完全長ＰＲＯ１７９タンパク質を、図２（配列番号２）に示す。

【０４１３】

図２（配列番号２）に示した完全長ＰＲＯ１７９配列の解析から、図２に示されるような重要なポリペプチドドメインの存在が明らかにされ、ここで、その重要なポリペプチド

ドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよそのものである。完全長ＰＲＯ１７９配列（図２；配列番号２）の解析は、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１６のシグナルペプチド；アミノ酸約２３～アミノ酸約２７、アミノ酸約１１５～アミノ酸約１１９、アミノ酸約２９６～アミノ酸約３００およびアミノ酸約３５７～アミノ酸約３６１のＮ－グリコシル化部位；アミノ酸約１００～アミノ酸約１０４およびアミノ酸約２０４～アミノ酸約２０８のｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位；アミノ酸約３４２～アミノ酸約３５１のチロシンキナーゼリン酸化部位；アミノ酸約２７９～アミノ酸約２８５、アミノ酸約３５２～アミノ酸約３５８およびアミノ酸約３６７～アミノ酸約３７３のＮ－ミリストイル化部位；ならびにアミノ酸約１２０～アミノ酸約１４２およびアミノ酸約１２７～約アミノ１４９のロイシンジッパーパターンの存在を明らかにする。

【０４１４】

クローンＤＮＡ１６４５１－１０７８は、１９９７年９月１８日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９２８１が割り当てられている。図２に示される完全長ＰＲＯ１７９タンパク質は、約５３，６３７ダルトン推定分子量および約６．６１のｐＩを有する。

【０４１５】

図２（配列番号２）に示される完全長配列のＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＴＩＥ－２レセプター（ｈ－ＴＩＥ－２Ｌ１およびｈ－ＴＩＥ－２Ｌ２）という２種類の既知ヒトリガンドと高度な配列相同性を示すフィブリノゲン様ドメインの存在が明らかになった。省略形「ＴＩＥ」は、「ＩｇおよびＥＧＦ相同ドメインを含むチロシンキナーゼ」を表す頭文字であり、レセプターチロシンキナーゼの新規ファミリーを命名するために作られた。従って、ＰＲＯ１７９は、ＴＩＥリガンドファミリーの新規メンバーとして同定される。

【０４１６】

（実施例５：ヒトＰＲＯ１８１ポリペプチド［ＵＮＱ１５５］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例２に記載したアミラーゼスクリーニングにおいて単離されたｃＤＮＡ配列が、ＢＬＡＳＴおよびＦａｓｔＡ配列アラインメントによって見出され、コルニション（ｃｏｒｎｉｃｈｏｎ）タンパク質をコードするヌクレオチド配列に対する配列相同性を有した。このｃＤＮＡ配列は、本明細書中でＤＮＡ１３２４２と命名される。配列相同性に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを、ＤＮＡ１３２４２分子の配列から生成し、上の実施例２の段落１に記載されているように調製されたヒト胎盤（ＬＩＢ８９）ライブラリをスクリーニングするために使用した。クローニングベクターは、ｐＲＫ５Ｂであり（ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）、ｃＤＮＡを、２８００ｂｐ未満の大きさに切断した。

【０４１７】

使用したオリゴヌクレオチドプローブは、以下：

順方向ＰＣＲプライマー５’－ＧＴＧＣＡＧＣＡＧＡＧＴＧＧＣＴＴＡＣＡ－３’　（配列番号１５６）

逆方向ＰＣＲプライマー５’－ＡＣＴＧＧＡＣＣＡＡＴＴＣＴＴＣＴＧＴＧ－３’　（配列番号１５７）

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＧＡＴＡＴＴＣＴＡＧＣＡＴＡＴＴＧＴＣＡＧＡＡＧＧＡＡＧＧＡＴＧＧＴＧＣＡＡＡＴＴＡＧＣＴ－３’　（配列番号１５８）

を含んでいた。

【０４１８】

ヌクレオチド１４－１６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド４４６－４４８位に見られた終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む完

全長クローンを、同定した（図３；配列番号３）。予測されるポリペプチド前駆体は、１４４アミノ酸長であり、約１６，６９９ダルトンという算出された分子量および約５．６という推定ｐＩを有する。図４（配列番号４）に示される完全長ＰＲＯ１８１配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２０のシグナルペプチド、アミノ酸約１１～アミノ酸約３１の推定ＩＩ型膜貫通型ドメインならびにアミノ酸約５７～アミノ酸約７７およびアミノ酸約１２３～アミノ酸約１４３の他の膜貫通型ドメインの存在が明らかになった。クローンＵＮＱ１５５（ＤＮＡ２３３３０－１３９０）は、１９９８年４月１４日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９７７５が割り当てられている。

【０４１９】

完全長ＰＲＯ１８１ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、コルニションタンパク質との著しい配列類似性を有することが示唆され、それによって、ＰＲＯ１８１が新規コルニションホモログであり得ることが示唆される。より詳細には、Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１８１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列である、ＡＦ０２２８１１＿１、ＣＥＴ０９Ｅ８＿３、Ｓ６４０５８、ＹＧＦ４＿ＹＥＡＳＴ、ＹＢ６０＿ＹＥＡＳＴ、ＥＢＵ８９４５５＿１、ＳＩＵ３６３８３＿３およびＰＨ１３７１との間に著しい相同性が存在することが明らかになった。

【０４２０】

（実施例６：ヒトＰＲＯ２４４ポリペプチド［ＵＮＱ２１８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよびＰＲＯ２４４についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成し、使用した。

ＰＣＲプライマーの対（順方向および逆方向）を合成した：

５’－ＴＴＣＡＧＣＴＴＣＴＧＧＧＡＴＧＴＡＧＧＧ－３’　（３０９２３．ｆ１）　（配列番号１５９）

５’－ＴＡＴＴＣＣＴＡＣＣＡＴＴＴＣＡＣＡＡＡＴＣＣＧ－３’　（３０９２３．ｒ１）　（配列番号１６０）

プローブも合成した：

５’－ＧＧＡＧＧＡＣＴＧＴＧＣＣＡＣＣＡＴＧＡＧＡＧＡＣＴＣＴＴＣＡＡＡＣＣＣＡＡＧＧＣＡＡＡＡＴＴＧＧ－３’　（３０９２３．ｐ１）　（配列番号１６１）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ２４４遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０４２１】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓ライブラリから単離した。上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２４４の完全長ＤＮＡ配列および誘導タンパク質配列が得られた。

【０４２２】

ＰＲＯ２４４のヌクレオチド配列全体を、図５（配列番号５）に示す。クローンＤＮＡ３５６６８－１１７１は、ヌクレオチド１０６－１０８位で明らかな翻訳開始部位を有する単一のオープンリーディングフレームを含む（図５）。予測されるポリペプチド前駆体は、２１９アミノ酸長である（図６；配列番号６）。クローンＤＮＡ３５６６８－１１７１は、１９９７年１０月１６日にＡＴＣＣに寄託され（ＤＮＡ３５６６８－１１７１と命名）、ＡＴＣＣ寄託番号ＡＴＣＣ２０９３７１が割り当てられている。そのタンパク質は、細胞質ドメイン（ａａ１－２０）、膜貫通型ドメイン（ａａ２１－４６）および細胞外

ドメイン（ａａ４７－２１９）を有し、ａａ５５－２０６にＣ－レクチンドメインを含む。

【０４２３】

完全長配列のＢＬＡＳＴおよびＦａｓｔＡ配列アラインメント解析に基づいて、ＰＲＯ２４４は、ｇａｌｌｕｓ　ｇａｌｌｕｓの肝臓のレクチン（４３％）、ＨＩＣ　ｈｐ１２０結合Ｃ型レクチン（４２％）、マクロファージレクチン２（ＨＵＭＨＭＬ２－１，４１％）および配列ＰＲ３２１８８（４４％）に対して注目すべきアミノ酸配列同一性を示す。

【０４２４】

（実施例７：ヒトＰＲＯ２４７ポリペプチド［ＵＮＱ２１１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３３４８０と命名される。ＤＮＡ３３４８０コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ２４７についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０４２５】

ＰＣＲプライマーの対（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー５’－ＣＡＡＣＡＡＴＧＡＧＧＧＣＡＣＣＡＡＧＣ－３’　（配列番号１６２）

逆方向ＰＣＲプライマー５’－ＧＡＴＧＧＣＴＡＧＧＴＴＣＴＧＧＡＧＧＴＴＣＴＧ－３’　（配列番号１６３）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するＤＮＡ３３４８０発現配列タグから構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＣＡＡＣＣＴＧＣＡＧＧＡＧＡＴＴＧＡＣＣＴＣＡＡＧＧＡＣＡＡＣＡＡＣＣＴＣＡＡＧＡＣＣＡＴＣＧ－３’　（配列番号１６４）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ２４７遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０４２６】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児脳組織から単離した。

【０４２７】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２４７［本明細書中でＤＮＡ３５６７３－１２０１と命名］（配列番号７）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２４７の誘導タンパク質配列が得られた。

【０４２８】

ＤＮＡ３５６７３－１２０１のヌクレオチド配列全体を、図７（配列番号７）に示す。クローンＤＮＡ３５６７３－１２０１は、配列番号２４９のヌクレオチド８０－８２位に明らかな翻訳開始部位を有し、配列番号７（図７）のヌクレオチド１７１７位の後の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、５４６アミノ酸長である（図８；配列番号８）。クローンＤＮＡ３５６７３－１２０１は、１９９７年１０月２８日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９４１８が割り当てられている。

【０４２９】

完全長ＰＲＯ２４７ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、その一部が、デンシン（ｄｅｎｓｉｎ）分子およびＫＩＡＡ０２３１に対して著しい相同性を有することが示唆

され、それにより、ＰＲＯ２４７が新規のロイシンリッチ反復タンパク質であり得ることが示唆される。

【０４３０】

（実施例８：ヒトＰＲＯ２６９ポリペプチド［ＵＮＱ２３６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３５７０５と命名される。ＤＮＡ３５７０５コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ２６９についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０４３１】

順方向および逆方向ＰＣＲプライマーを合成した：

順方向ＰＣＲプライマー（．ｆ１）５’－ＴＧＧＡＡＧＧＡＧＡＴＧＣＧＡＴＧＣＣＡＣＣＴＧ　－３’　（配列番号１６５）

順方向ＰＣＲプライマー（．ｆ２）５’－ＴＧＡＣＣＡＧＴＧＧＧＧＡＡＧＧＡＣＡＧ－３’　（配列番号１６６）

順方向ＰＣＲプライマー（．ｆ３）５’－ＡＣＡＧＡＧＣＡＧＡＧＧＧＴＧＣＣＴＴＧ－３’　（配列番号１６７）

逆方向ＰＣＲプライマー（．ｒ１）５’－ＴＣＡＧＧＧＡＣＡＡＧＴＧＧＴＧＴＣＴＣＴＣＣＣ－３’　（配列番号１６８）

逆方向ＰＣＲプライマー（．ｒ２）５’－ＴＣＡＧＧＧＡＡＧＧＡＧＴＧＴＧＣＡＧＴＴＣＴＧ－３’　（配列番号１６９）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３５７０５配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＡＣＡＧＣＴＣＣＣＧＡＴＣＴＣＡＧＴＴＡＣＴＴＧＣＡＴＣＧＣＧＧＡＣＧＡＡＡＴＣＧＧＣＧＣＴＣＧＣＴ－３’　（配列番号１７０）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ２６９遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０４３２】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

【０４３３】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２６９［本明細書中でＤＮＡ３８２６０－１１８０と命名］（配列番号９）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２６９の誘導タンパク質配列が得られた。

【０４３４】

ＤＮＡ３８２６０－１１８０のヌクレオチド配列全体を、図９（配列番号９）に示す。クローンＤＮＡ３８２６０－１１８０は、ヌクレオチド３１４－３１６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１７８４－１７８６位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（配列番号９；図９）。予測されるポリペプチド前駆体は、４９０アミノ酸長である（図１０；配列番号１０）。クローンＤＮＡ３８２６０－１１８０は、１９９７年１０月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＡＴＣＣ２０９３９７が割り当てられている。

【０４３５】

完全長ＰＲＯ２６９のアミノ酸配列の解析により、その一部が、ヒトトロンボモジュリンタンパク質に対して著しい相同性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ２６９

が１個以上のトロンボモジュリン様ドメインを有し得ることが示唆される。
【０４３６】
（実施例９：ヒトＰＲＯ２９３ポリペプチド［ＵＮＱ２５６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的タンパク質データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。
【０４３７】
上記の解析で同定されたＴ０８２９４と本明細書中で命名される発現配列タグに基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ２９３についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。
【０４３８】
ＰＣＲプライマーの対（順方向および逆方向）を合成した：
順方向ＰＣＲプライマー５’－ＡＡＣＡＡＧＧＴＡＡＧＡＴＧＣＣＡＴＣＣＴＧ－３’（配列番号１７１）
逆方向ＰＣＲプライマー５’－ＡＡＡＣＴＴＧＴＣＧＡＴＧＧＡＧＡＣＣＡＧＣＴＣ－３’（配列番号１７２）
さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有する発現配列タグから構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ
５’－ＡＧＧＧＧＣＴＧＣＡＡＡＧＣＣＴＧＧＡＧＡＧＣＣＴＣＴＣＣＴＴＣＴＡＴＧＡＣＡＡＣＣＡＧＣ－３’（配列番号１７３）
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ２９３遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。
【０４３９】
ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児脳組織から単離した。
【０４４０】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２９３［本明細書中でＤＮＡ３７１５１－１１９３と命名］（配列番号１１）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２９３の誘導タンパク質配列が得られた。
【０４４１】
ＤＮＡ３７１５１－１１９３のヌクレオチド配列全体を、図１１（配列番号１１）に示す。クローンＤＮＡ３７１５１－１１９３は、ヌクレオチド８８１－８８３位に明らかな翻訳開始部位を有し、配列番号１１（図１１）のヌクレオチド３０１９位の後の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、７１３アミノ酸長である（図１２；配列番号１２）。クローンＤＮＡ３７１５

１－１１９３は、１９９７年１０月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＡＴＣＣ２０９３９３が割り当てられている。

【０４４２】

完全長ＰＲＯ２９３ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、その一部が、ＮＬＲＲタンパク質に対して著しい相同性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ２９３が新規のＮＬＲＲタンパク質であり得ることが示唆される。

【０４４３】

（実施例１０：ヒトＰＲＯ２９８ポリペプチド［ＵＮＱ２６１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上記の実施例２に記載したアミラーゼスクリーニングにおいて単離されたｃＤＮＡを、本明細書中でＤＮＡ２６８３２と命名する。次いで、ＤＮＡ２６８３２の配列を、発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して実施された。タンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０４４４】

コンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。コンセンサス配列を決定し、次いで、ＢＬＡＳＴおよびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長することにより、上に記載したＥＳＴ配列の起源を使用してできる限りコンセンサス配列を伸長した。伸長したアセンブリ配列をＤＮＡ３５８６１と命名した。ＤＮＡ３５８６１コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ２９８の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向プライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約１～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙのように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０４４５】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）およびハイブリダイゼーションプローブを合成した：

順方向ＰＣＲプライマー１　ＣＡＡＣＧＴＧＡＴＴＴＣＡＡＡＧＣＴＧＧＧＣＴＣ　（配列番号１７４）

順方向ＰＣＲプライマー２　ＧＣＣＴＣＧＴＡＴＣＡＡＧＡＡＴＴＴＣＣ　（配列番号１７５）

順方向ＰＣＲプライマー３　ＡＧＴＧＧＡＡＧＴＣＧＡＣＣＴＣＣＣ　（配列番号１７６）

逆方向ＰＣＲプライマー１　ＣＴＣＡＣＣＴＧＡＡＡＴＣＴＣＴＣＡＴＡＧＣＣＣ　（配列番号１７７）

ハイブリダイゼーションプローブ１　ＣＧＣＡＡＡＡＣＣＣＡＴＴＴＴＧＧＧＡＧＣＡＧ

ＧＡＡＴＴＣＣＡＡＴＣＡＴＧＴＣＴＧＴＧＡＴＧＧＴＧＧ　（配列番号１７８）。

【０４４６】

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ２９８遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０４４７】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児肺組織から単離した（ＬＩＢ２５）。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０４４８】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２９８（本明細書中でＵＮＱ２６１［ＤＮＡ３９９７５－１２１０］と命名）（配列番号１３）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２９８の誘導タンパク質配列（配列番号１４）が得られた。

【０４４９】

ＵＮＱ２６１（ＤＮＡ３９９７５－１２１０）のヌクレオチド配列全体を、図１３（配列番号１３）に示す。クローンＤＮＡ３９９７５－１２１０は、ヌクレオチド３７５－３７７位に明らかな翻訳開始部位を有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、３６４アミノ酸長である（図１４；配列番号１４）。そのタンパク質は、それぞれアミノ酸３６－５５位（ＩＩ型ＴＭ）、６５－８４位、１８８－２０８位および２２９－２４５位の４つの推定膜貫通型ドメインを含む。推定Ｎ結合型グリコシル化部位は、アミノ酸２５３位から開始する。さらに、以下の特徴が、このタンパク質配列において同定された：ｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位、８位から開始；それぞれ１７３および２６２位から開始するＮ－ミリストイル化部位；およびアミノ酸４５－６０位のＺＰドメイン。クローンＤＮＡ３９９７５－１２１０は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年４月２１日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０９７８３が割り当てられている。

【０４５０】

（実施例１１：ヒトＰＲＯ３３９ポリペプチド［ＵＮＱ２９９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

発現配列タグ（ＥＳＴ）ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を検索し、ＥＳＴを同定した。Ｉｎｃｙｔｅクローンのアセンブリおよびコンセンサス配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して、形成した。

【０４５１】

順方向および逆方向ＰＣＲプライマーを、アセンブリ形成コンセンサス配列に基づいて合成した：

順方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＧＧＧＡＴＧＣＡＧＧＴＧＧＴＧＴＣＴＣＡＴＧＧＧＧ－３’　（配列番号１７９）

順方向ＰＣＲプライマー２　５’－ＣＣＣＴＣＡＴＧＴＡＣＣＧＧＣＴＣＣ－３’　（配列番号１８０）

順方向ＰＣＲプライマー３　５’－ＧＴＧＴＧＡＣＡＣＡＧＣＧＴＧＧＧＣ－３’　（配

列番号１８１）
順方向ＰＣＲプライマー４　５’－ＧＡＣＣＧＧＣＡＧＧＣＴＴＣＴＧＣＧ－３’　（配列番号１８２）
逆方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＣＡＧＣＡＧＣＴＴＣＡＧＣＣＡＣＣＡＧＧＡＧＴＧＧ－３’　（配列番号１８３）
逆方向ＰＣＲプライマー２　５’－ＣＴＧＡＧＣＣＧＴＧＧＧＣＴＧＣＡＧＴＣＴＣＧＣ－３’　（配列番号１８４）
　さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサス配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ
５’－ＣＣＧＡＣＴＡＣＧＡＣＴＧＧＴＴＣＴＴＣＡＴＣＡＴＧＣＡＧＧＡＴＧＡＣＡＣＡＴＡＴＧＴＧＣ－３’　（配列番号１８５）
　完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ３３９遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。
【０４５２】
　ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児肝臓組織から単離した。
【０４５３】
　ｃＤＮＡクローンの全体を配列決定した。ＤＮＡ４３４６６－１２２５のヌクレオチド配列全体を、図１５（配列番号１５）に示す。クローンＤＮＡ４３４６６－１２２５は、ヌクレオチド３３３－３３５位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２６４９－２６５１位に見られた終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（配列番号１５；図１５）。予測されるポリペプチド前駆体は、７７２アミノ酸長であり、分子量が約８６，２２６ダルトンであると算出された（図１６；配列番号１６）。クローンＤＮＡ４３４６６－１２２５は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９７年１１月２１日）、ＡＴＣＣ寄託番号ＡＴＣＣ２０９４９０が割り当てられている。
【０４５４】
　完全長配列のＢＬＡＳＴおよびＦａｓｔＡ配列アラインメント解析（ＡＬＩＧＮコンピュータプログラムを使用した）に基づいて、ＰＲＯ３３９は、Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓタンパク質およびコラーゲン様ポリマー配列ならびにフリンジ（ｆｒｉｎｇｅ）に対する相同性を有し、それによって、ＰＲＯ３３９は、発生または組織増殖に関連し得ることが示唆される。
【０４５５】
　（実施例１２：ヒトＰＲＯ３４１ポリペプチド［ＵＮＱ３００］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
　本明細書中でＤＮＡ１２９２０と命名されたクローンを、上の実施例２に記載したようにヒト胎盤組織ライブラリから単離した。次いで、ＤＮＡ１２９２０配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む様々なＥＳＴデータベースと比較することにより、相同なＥＳＴ配列を同定した。比較は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。このコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ２５３１４と命名する。次いで、ＤＮＡ２５３１４配列に基づいて

オリゴヌクレオチドプライマーを合成し、ヒト胎盤ｃＤＮＡライブラリをスクリーニングするために使用し、図１７に示されるＤＮＡ２６２８８－１２３９クローンが同定された。クローニングベクターは、ｐＲＫ５Ｂ（ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）であり、ｃＤＮＡを２８００ｂｐ未満に切断した。

【０４５６】

ヌクレオチド３８０－３８２位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１７５４－１７５６位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含む完全長クローンを、同定した（図１７；配列番号１７）。予測されるポリペプチド前駆体は、４５８アミノ酸長であり、約５０，２６４ダルトンという算出された分子量および約８．１７という推定ｐＩを有する。図１８（配列番号１８）に示される完全長ＰＲＯ３４１配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１７のシグナルペプチド、アミノ酸約１７１～アミノ酸約１９０、アミノ酸約２２０～アミノ酸約２３９、アミノ酸約２５９～アミノ酸約２７５、アミノ酸約２８６～アミノ酸約３０５、アミノ酸約３１６～アミノ酸約３３５、アミノ酸約３５３～アミノ酸約３７８およびアミノ酸約３９６～アミノ酸約４１７の膜貫通型ドメインならびにアミノ酸約１４５～アミノ酸約１４７およびアミノ酸約１５５～アミノ酸約１５８の潜在的Ｎ－グリコシル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ２６２８８－１２３９は、１９９８年４月２１日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９７９２が割り当てられている。

【０４５７】

図１８（配列番号１８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ３４１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｓ７５６９６、Ｈ６９７８８、Ｄ６９８５２、Ａ６９８８８、Ｂ６４９１８、Ｆ６４７５２、ＬＰＵ８９２７６＿１、Ｇ６４９６２、Ｓ５２９７７およびＳ４４２５３との間の相同性が明らかになった。

【０４５８】

（実施例１３：ヒトＰＲＯ３４７ポリペプチド［ＵＮＱ３０６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したように他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３９４９９と命名される。ＤＮＡ３９４９９コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ３４７についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を以下のとおりに合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＡＧＧＡＡＣＴＴＣＴＧＧＡＴＣＧＧＧＣＴＣＡＣＣ－３’　（配列番号１８６）

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＧＧＧＴＣＴＧＧＧＣＣＡＧＧＴＧＧＡＡＧＡＧＡＧ－３’　（配列番号１８７）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３９４９９配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＧＣＣＡＡＧＧＡＣＴＣＣＴＴＣＣＧＣＴＧＧＧＣＣＡＣＡＧＧＧＧＡＧＣＡＣＣＡＧＧＣＣＴＴＣ－３’　（配列番号１８８）。

【０４５９】

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ３４７遺伝子をコードするクローンを単

離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した（ＬＩＢ２２８）。

【０４６０】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ３４７［本明細書中でＤＮＡ４４１７６－１２４４と命名］（配列番号１９）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ３４７の誘導タンパク質配列が得られた。

【０４６１】

ＤＮＡ４４１７６－１２４４のヌクレオチド配列全体を、図１９（配列番号１９）に示す。クローンＤＮＡ４４１７６－１２４４は、ヌクレオチド１２３－１２５位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１４８８－１４９０位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１９）。予測されるポリペプチド前駆体は、４５５アミノ酸長である（図２０；配列番号２０）。図２０に示される完全長ＰＲＯ３４７タンパク質は、推定分子量が約５０，４７８ダルトンであり、ｐＩが約８．４４である。クローンＤＮＡ４４１７６－１２４４は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９７年１２月１０日）、ＡＴＣＣ寄託番号ＡＴＣＣ２０９５３２が割り当てられている。

【０４６２】

完全長ＰＲＯ３４７ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、その一部が、様々なシステインリッチ分泌タンパク質に対して著しい相同性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ３４７が新規のシステインリッチ分泌タンパク質であり得ることが示唆される。

【０４６３】

（実施例１４：ヒトＰＲＯ５３１ポリペプチド［ＵＮＱ３３２］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＥＣＤデータベースを検索し、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡからのプロトカドヘリン３に対する相同性を示した発現配列タグ（ＥＳＴ）を同定した。この配列に基づいて、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０４６４】

コンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。得られたコンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ５３１についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０４６５】

ＰＣＲプライマーの対（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＴＧＡＧＡＡＣＧＣＧＣＣＴＧＡＡＡＣＴＧＴＧ－３’　（配列番号１８９）；

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＡＧＣＧＴＴＧＴＣＡＴＴＧＡＣＡＴＣＧＧＣＧ－３’　（配列番号１９０）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ配列から構築した：

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＴＴＡＧＴＴＧＣＴＣＣＡＴＴＣＡＧＧＡＧＧＡＴＣＴＡＣＣＣＴＴＣＣＴＣＣＴＧＡＡＡＴＣＣＧＣＧＧＡＡ－３’　（配列番号１９１）。

【０４６６】
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ５３１遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児脳組織から単離した（ＬＩＢ１５３）。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩへミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０４６７】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ５３１［本明細書中でＵＮＱ３３２（ＤＮＡ４８３１４－１３２０）と命名］（配列番号２１）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ５３１の誘導タンパク質配列が得られた。

【０４６８】
ＵＮＱ３３２（ＤＮＡ４８３１４－１３２０）の代表的なヌクレオチド配列全体を、図２１（配列番号２１）に示す。実際の配列が、ＤＮＡ４８３１４－１３２０としてＡＴＣＣに寄託されたクローン内の配列であることが理解される。クローンＵＮＱ３３２（ＤＮＡ４８３１４－１３２０）は、ヌクレオチド１７１－１７３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２５６５－２５６７位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図２１）。予測されるポリペプチド前駆体は、７８９アミノ酸長である（図２２；配列番号２２）。図２２に示される完全長ＰＲＯ５３１タンパク質は、推定分子量が約８７，５５２ダルトンであり、ｐＩが約４．８４である。クローンＵＮＱ３３２（ＤＮＡ４８３１４－１３２０）は、１９９８年3月２６日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９７０２が割り当てられている。

【０４６９】
完全長ＰＲＯ５３１ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、その一部が、プロトカドヘリン３に対して著しい相同性を有することが示唆される。さらに、ＰＲＯ５３１は、他のプロトカドヘリンと同様に、脳に見られることにより、ＰＲＯ５３１がカドヘリンスーパーファミリーの新規のメンバーであることが示唆される。

【０４７０】
配列番号２２のアミノ酸配列をさらに解析すると、カドヘリン細胞外反復ドメインシグネチャーが、配列番号２２のアミノ酸約１２２－１３２、２３１－２４１、３３６－３４６、４３９－４４９および５４９－５５９に見られる。ＡＴＰ／ＧＴＰ－結合部位モチーフＡ（Ｐ－ループ）が、配列番号２２のアミノ酸約２８５－２９２に見られる。Ｎ－グリコシル化部位が、配列番号２２の少なくともアミノ酸約５６７－５７０、７８６－７９０、４１８－４２１および３３６－３３９に見られる。シグナルペプチドは、アミノ酸約１－２６であり、膜貫通型ドメインは、配列番号２２のアミノ酸約６８５－７１２である。

【０４７１】
（実施例１５：ヒトＰＲＯ５３７ポリペプチド［ＵＮＱ３３８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載したシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクラスター番号２９６０５と命名される、ＩｎｃｙｔｅデータベースからのＥＳＴクラスター配列が同定された。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業のＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩ

ＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。相同性検索を、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４８３５０と命名する。

【０４７２】

ＤＮＡ４８３５０コンセンサス配列とＭｅｒｃｋ ＥＳＴクローン番号Ｒ６３４４３内に包含されるＥＳＴ配列との間で観察された配列相同性に鑑みて、Ｍｅｒｃｋ ＥＳＴクローンＲ６３４４３を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図２３に示し、本明細書中でＤＮＡ４９１４１－１４３１と命名する。

【０４７３】

クローンＤＮＡ４９１４１－１４３１は、ヌクレオチド９７－９９位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド４４２－４４４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図２３；配列番号２３）。予測されるポリペプチド前駆体は、１１５アミノ酸長である（図２４；配列番号２４）。図２４に示す完全長ＰＲＯ５３７タンパク質は、推定分子量が約１３，１８３ダルトンであり、ｐＩが約１２．１３である。図２４（配列番号２４）に示される完全長ＰＲＯ５３７配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約３１のシグナルペプチド、アミノ酸約４４～アミノ酸約４７の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約３～アミノ酸約８およびアミノ酸約１６～アミノ酸約２１の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位ならびにアミノ酸約９７～アミノ酸約１０５のマルチ銅オキシダーゼタンパク質に対する相同性を有するアミノ酸ブロックの存在が明らかになる。クローンＤＮＡ４９１４１－１４３１は、１９９８年6月２３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３００３が割り当てられている。

【０４７４】

図２４（配列番号２４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ５３７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ａ５４５２３、ＣＥＬＦ２２Ｈ１０＿２、ＦＫＨ４＿ＭＯＵＳＥ、ＯＴＸ１＿ＨＵＭＡＮ、ＵＲＢ１＿ＵＳＴＭＡ、ＫＮＯＢ＿ＰＬＡＦＮ、Ａ３２８９５＿１、ＡＦ０３６３３２＿１、ＨＲＧ＿ＨＵＭＡＮおよびＨＲＰ３＿ＰＬＡＦＳとの間の相同性が明らかになった。

【０４７５】

（実施例１６：ヒトＰＲＯ７１８ポリペプチド［ＵＮＱ３８６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例２（ヒト胎児肺ライブラリ）に記載したアミラーゼスクリーニングにおいて単離されたｃＤＮＡ配列を、本明細書中でＤＮＡ４３５１２と命名する。次いで、ＤＮＡ４３５１２配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業のＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。相同性検索を、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ

ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４５６２５と命名する。企業のＧｅｎｅｎｔｅｃｈ ＥＳＴ配列を、アセンブリに使用した。

【０４７６】

ＤＮＡ４５６２５配列に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを生成し、上の実施例２の段落１に記載したように調製されたヒト胎児肺ライブラリ（ＬＩＢ２５）をスクリーニングするために使用した。クローニングベクターは、ｐＲＫ５Ｂ（ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）であり、ｃＤＮＡを２８００ｂｐ未満に切断した。

【０４７７】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー ５’－ＧＧＧＴＧＧＡＴＧＧＴＡＣＴＧＣＴＧＣＡＴＣＣ－３’ （配列番号１９２）

逆方向ＰＣＲプライマー５’－ＴＧＴＴＧＴＧＣＴＧＴＧＧＧＡＡＡＴＣＡＧＡＴＧＴＧ－３’ （配列番号１９３）

さらに、合成オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するＤＮＡ４５６２５配列から構築した：

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＧＴＧＴＣＴＧＧＡＧＧＣＴＧＴＧＧＣＣＧＴＴＴＴＧＴＴＴＴＣＴＴＧＧＧＣＴＡＡＡＡＴＣＧＧＧ－３’ （配列番号１９４）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ７１８遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０４７８】

ヌクレオチド３６－３８位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド６０７－６０９位に見られた終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む完全長クローンを、同定した（図２５；配列番号２５）。予測されるポリペプチド前駆体は、１５７アミノ酸長であり、約１７，４００ダルトンという算出された分子量および約５．７８という推定ｐＩを有する。図２６（配列番号２６）に示される完全長ＰＲＯ７１８配列の解析により、以下：アミノ酸約２１～アミノ酸約４０のＩＩ型膜貫通型ドメインならびにアミノ酸約５８～アミノ酸約７８，アミノ酸約９５～アミノ酸約１１４およびアミノ酸約１２７～アミノ酸約１４７の他の膜貫通型ドメイン；アミノ酸約７９～アミノ酸約８１の細胞接着配列；ならびにアミノ酸約５３～アミノ酸約５６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位の存在が明らかになった。クローンＤＮＡ４９６４７－１３９８は、１９９８年６月２日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９１９が割り当てられている。

【０４７９】

完全長ＰＲＯ７１８ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、完全長ＰＲＯ７１８ポリペプチドが、任意の既知タンパク質との著しい配列類似性を有しないことが示唆される。しかしながら，Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ７１８アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０４５６０６＿１，ＡＦ０３９９０６＿１，ＳＰＢＣ８Ｄ２＿２，Ｓ６３４４１，Ｆ６４７２８，ＣＯＸ１＿ＴＲＹＢＢ，Ｆ６４３７５，Ｅ６４１７３，ＲＰＹＧＪＴ＿３，ＭＴＣＹ２６１＿２３との間でいくらかの程度の相同性が明らかになった。

【０４８０】

（実施例１７：ヒトＰＲＯ７７３ポリペプチド［ＵＮＱ４１１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、（１）企業ＥＳＴデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）および（２）Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈの企業ＥＳＴデータベースを含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０４８１】

コンセンサスＤＮＡ配列を、上に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。このコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４０７５１と命名する。いくつかの場合において、このコンセンサス配列は、ＢＬＡＳＴおよびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長することにより、上に記載したＥＳＴ配列の起源を使用してできる限り中間コンセンサス配列を伸長した中間コンセンサスＤＮＡ配列に由来する。

【０４８２】

ＤＮＡ４０７５１コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ７７３の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約１～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０４８３】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＣＴＧＧＧＣＴＣＴＧＧＣＴＣＴＴＣＴＴＴＣＡＧ－３’　（配列番号１９５）

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＣＡＣＴＣＡＧＡＧＧＣＣＴＣＡＧＣＴＴＴＴＣＣ－３’　（配列番号１９６）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４０７５１配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＴＴＴＣＧＧＣＣＡＣＣＣＡＧＧＣＡＣＧＧＡＡＡＧＧＣＴＴＣＴＧＧＧＡＣＴＡＣＴＴＣＡＧＣＣ－３’　（配列番号１９７）

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡをヒト胎児肝臓組織から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫ５ＢまたはｐＲＫ５

Ｄ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０４８４】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、完全長ＰＲＯ７７３ポリペプチド（本明細書中でＤＮＡ４８３０３－２８２９と命名［図２７，配列番号２７］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ７７３ポリペプチドの誘導タンパク質配列が得られた。

【０４８５】

上で同定された完全長クローンは、ヌクレオチド１２－１４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド８３４－８３６位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図２７；配列番号２７）。予測されるポリペプチド前駆体は、２７４アミノ酸長であり、約３０７５４ダルトンという算出された分子量および約７．７７という推定ｐＩを有する。図２８（配列番号２８）に示される完全長ＰＲＯ７７３配列の解析により、図２８に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになり、ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおおよそのものである。染色体マッピングにより、ＰＲＯ７７３をコードする核酸が、ヒトの染色体１１ｑ２３にマッピングされることが明らかになる。クローンＤＮＡ４８３０３－２８２９は、２０００年２月８日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３４２が割り当てられている。

【０４８６】

図２８（配列番号２８）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ７７３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＰＡ４＿ＰＩＧ、ＡＰＡ４＿ＭＡＣＦＡ、ＡＰＡ４＿ＨＵＭＡＮ、ＡＰＡ４＿ＰＡＰＡＮ、Ｐ＿Ｒ４５２４４、Ｐ＿Ｒ３９５０１、Ｐ＿Ｒ３９４９９、ＡＰＡ４＿ＲＡＴ、ＡＰＡ４＿ＭＯＵＳＥおよびＰ＿Ｒ３４０３２との間の配列同一性が明らかになった。

【０４８７】

（実施例１８：ヒトＰＲＯ８７１ポリペプチド［ＵＮＱ４３８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例１に記載したように種々のＥＳＴ配列に対するコンセンサス配列を得た。ここで、得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４０３２４と命名した。ＤＮＡ４０３２４コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ８７１の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０４８８】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＴＧＣＧＧＡＧＡＴＣＣＴＡＣＴＧＧＣＡＣＡＧＧＧ－３’　（配列番号１９８）

順方向ＰＣＲプライマー２　５’－ＣＧＡＧＴＴＡＧＴＣＡＧＡＧＣＡＴＧ－３’　（配列番号ＮＯ：１９９）

順方向ＰＣＲプライマー３　５’－ＣＡＧＡＴＧＧＴＧＣＴＧＴＴＧＣＣＧ－３’　（配列番号２００）

逆方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＣＡＡＣＴＧＧＡＡＣＡＧＧＡＡＣＴＧＡＧＡＴＧＴＧＧＡＴＣ－３’　（配列番号２０１）

逆方向ＰＣＲプライマー２　５’－ＣＴＧＧＴＴＣＡＧＣＡＧＴＧＣＡＡＧＧＧＴＣＴＧ－３’　（配列番号２０２）

逆方向ＰＣＲプライマー３　５’－ＣＣＴＣＴＣＣＧＡＴＴＡＡＡＡＣＧＣ－３’　（配列番号２０３）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレ

オチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４０３２４配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ５’－ＧＡＧＡＧＧＡＣＴＧＧＴＴＧＣＣＡＴＧＧＣＡＡＡＴＧＣＴＧＧＴＴＣＴＣＡＴＧＡＴＡＡＴＧＧ－３’　（配列番号２０４）
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対の一方を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ８７１遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した（ＬＩＢ２２７）。

【０４８９】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ８７１［本明細書中でＵＮＱ４３８（ＤＮＡ５０９１９－１３６１）と命名］（配列番号３１）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ８７１の誘導タンパク質配列が得られた。

【０４９０】
ＵＮＱ４３８（ＤＮＡ５０９１９－１３６１）のヌクレオチド配列全体を、図３１（配列番号３１）に示す。クローンＵＮＱ４３８（ＤＮＡ５０９１９－１３６１）は、ヌクレオチド１９１－１９３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１６０７－１６０９位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図３１）。予測されるポリペプチド前駆体は、４７２アミノ酸長である（図３２；配列番号３２）。図３２に示される完全長ＰＲＯ８７１タンパク質は、推定分子量が約５３，８４７ダルトンであり、ｐＩが約５．７５である。図３２（配列番号３２）に示される完全長ＰＲＯ８７１配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２１のシグナルペプチド、アミノ酸約１０９～アミノ酸約１１２およびアミノ酸約２０１～アミノ酸約２０４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約４９～アミノ酸約６６のシクロフィリン型ペプチジープロリルシス－トランスイソメラーゼシグネチャー配列ならびにアミノ酸約９６～アミノ酸約１４０、アミノ酸約４９～アミノ酸約８９およびアミノ酸約２２～アミノ酸約５１のシクロフィリン型ペプチジープロリルシス－トランスイソメラーゼに相同である領域の存在が明らかになる。クローンＵＮＱ４３８（ＤＮＡ５０９１９－１３６１）は、１９９８年５月６日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９８４８が割り当てられている。

【０４９１】
完全長ＰＲＯ８７１ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、その一部が、シクロフィリンファミリーのタンパク質に対して著しい配列同一性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ８７１が新規のシクロフィリンタンパク質ファミリーメンバーであり得ることが示唆される。より詳細には、Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ８７１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＳＰＢＣ１６Ｈ５＿５、Ｓ６４７０５、ＹＡＬ５＿ＳＣＨＰＯ、ＣＹＰ４＿ＣＡＥＥＬ、ＣＥＬＣ３４Ｄ４＿７、ＣＹＰＡ＿ＣＡＥＥＬ、ＨＵＭＯＲＦ００６＿１、ＣＹＰＩ＿ＭＹＣＴＵ、ＡＦ０４３６４２＿ｌおよびＨＳＳＲＣＹＰ＿１との間の著しい相同性が明らかになった。

【０４９２】
（実施例１９：ヒトＰＲＯ８７２ポリペプチド［ＵＮＱ４３９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、本明細書中でｃｌｕｌ２０７０９．ｉｎｉｔ．と命名される単一のＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ配列が同定できた。次いで、ｃｌｕｌ２０７０９．ｉｎｉｔ配列を、企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）と比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使

用して相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４８２５４と命名する。

【０４９３】

ＤＮＡ４８２５４コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号３４３８０６８内に包含されるＥＳＴ配列との間で観察された配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン３４３８０６８を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列は、図３３に示され、ＰＲＯ８７２の完全長ＤＮＡ配列である。クローンＤＮＡ４９８１９－１４３９は、１９９８年６月２日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９３１が割り当てられている。

【０４９４】

ＤＮＡ４９８１９－１４３９のヌクレオチド配列全体を、図３３（配列番号３３）に示す。クローンＤＮＡ４９８１９－１４３９は、ヌクレオチド１４－１６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１８４４－１８４６位の終止コドンで終結する単一のオープンリーディングフレームを含む（図３３）。予測されるポリペプチド前駆体は、６１０アミノ酸長である（図３４；配列番号３４）。図３４に示される完全長ＰＲＯ８７２タンパク質は、推定分子量が約６６，８２０ダルトンであり、ｐＩが約８．６５である。図３４（配列番号３４）に示される完全長ＰＲＯ８７２配列の解析により、以下：アミノ酸１～約　１８のシグナルペプチド、アミノ酸約７０－８７、２００－２２２および５６８－５８８の推定膜貫通型ドメイン；アミノ酸約７１－１０５の細菌型フィトエンデヒドロゲナーゼタンパク質との配列同一性；アミノ酸約２０１－２１１の染色体凝縮（ＲＣＣ１）シグネチャー２の制御因子との配列同一性；アミノ酸約２１４－２３５、２２１－２４２、２２８－２４９および３６４－３８５のロイシンジッパーパターン；アミノ酸約２７１－２７４の潜在的Ｎ－グリコシル化部位；ならびにアミノ酸約７５－７８のグリコサミノグリカン接着部位の存在が明らかになる。Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）を使用した完全長ＰＲＯ８７２ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、ＰＲＯ８７２アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＰＲＣＲＴＩ＿１、Ｓ７５９５１、Ｓ７４６８９、ＣＥＬＦ３７Ｃ４＿３、ＣＲＴＩ＿ＲＨＯＣＡ、Ｓ７６６１７、ＹＮＩ２＿ＭＥＴＴＬ、ＭＴＶ０１４＿１４、ＡＯＦＢ＿ＨＵＭＡＮおよびＭＭＵ７０４２９＿１との間の相同性が明らかになった。

【０４９５】

（実施例２０：ヒトＰＲＯ８１３ポリペプチド［ＵＮＱ４６５］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、単一のＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクラスター配列（Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクラスター配列番号４５５０１が同定できた。次いで、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクラスター配列番号４５５０１の配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構

築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６４００と命名する。

【０４９６】

ＤＮＡ５６４００コンセンサス配列とＭｅｒｃｋ　ＥＳＴクローン番号Ｔ９０５９２内に包含されるＥＳＴ配列との間で観察された配列相同性に鑑みて、Ｍｅｒｃｋ　ＥＳＴクローンＴ９０５９２を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図３５に示し、本明細書中でＤＮＡ５７８３４－１３３９と命名する。

【０４９７】

図３５に示される完全長クローンは、ヌクレオチド１０９－１１１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド６３７－６３９位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図３５；配列番号３５）。予測されるポリペプチド前駆体は、１７６アミノ酸長であり、約１９，６１６ダルトンという算出された分子量および約７．１１という推定ｐＩを有する。図３６（配列番号３６）に示される完全長ＰＲＯ８１３配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２６のシグナルペプチドおよびアミノ酸約４８～アミノ酸約５３、アミノ酸約１５３～アミノ酸約１５８、アミノ酸約１５６～アミノ酸約１６１およびアミノ酸約１６７～アミノ酸約１７２の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ５７８３４－１３３９は、１９９８年6月9日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９５４が割り当てられている。

【０４９８】

完全長ＰＲＯ８１３ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、完全長ＰＲＯ８１３ポリペプチドが肺サーファクタント関連タンパク質Ｃとの配列類似性を有することが示唆される。より詳細には、Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ８１３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列、ＰＳＰＣ－ＭＵＳＶＩ、Ｐ＿Ｐ９２０７１、Ｇ０２９６４、Ｐ＿Ｒ６５４８９、Ｐ＿Ｐ８２９７７、Ｐ＿Ｒ８４５５５、Ｓ５５５４２、ＭＵＳＩＧＨＡＪ＿１およびＰＨ１１５８との間のいくらかの程度の相同性が明らかになった。

【０４９９】

（実施例２１：ヒトＰＲＯ８２８ポリペプチド［ＵＮＱ４６９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載した方法を使用して同定した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３５７１７と命名される。ＤＮＡ３５７１７コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ８２８についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０５００】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＧＣＡＧＧＡＣＴＴＣＴＡＣＧＡＣＴＴＣＡＡＧＧＣ－３’　（配列番号２０５）；および

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＡＧＴＣＴＧＧＧＣＣＡＧＧＴＡＣＴＴＧＡＡＧＧＣ－３’　（配列番号２０６）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３５７１７配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＣＡＡＣＡＴＣＣＧＧＧＧＣＡＡＡＣＴＧＧＴＧＴＣＧＣＴＧＧＡＧＡＡＧＴＡＣＣＧＣＧＧＡＴＣＧＧＴＧＴ－３’　（配列番号２０７）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよ

びＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ８２８遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児肺組織から単離した（ＬＩＢ２５）。

【０５０１】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ８２８［本明細書中でＤＮＡ５７０３７－１４４４と命名］（配列番号３７）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ８２８の誘導タンパク質配列が得られた。

【０５０２】

ＤＮＡ５７０３７－１４４４のヌクレオチド配列全体を、図３７（配列番号３７）に示す。クローンＤＮＡ５７０３７－１４４４は、ヌクレオチド３４－３６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド５９５－５９７位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図３７）。予測されるポリペプチド前駆体は、１８７アミノ酸長である（図３８；配列番号３８）。図３８に示される完全長ＰＲＯ８２８タンパク質は、推定分子量が約２０，９９６ダルトンであり、ｐＩが約８．６２である。図３８（配列番号３８）に示される完全長ＰＲＯ８２８配列の解析により、以下：アミノ酸約１－２１のシグナルペプチド；アミノ酸約８２－８９のグルタチオンペルオキシダーゼシグネチャー２との配列同一性；アミノ酸約３５－６０、６３－１００、１０７－１３４および　１３８－１５９のグルタチオンペルオキシダーゼセレノシステインタンパク質との配列同一性の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ５７０３７－１４４４は、１９９８年５月２７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９０３が割り当てられている。

【０５０３】

完全長ＰＲＯ８２８ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、完全長ＰＲＯ８２８ポリペプチドが、グルタチオンペルオキシダーゼとの著しい配列類似性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ８２８が新規のペルオキシダーゼ酵素であり得ることが示唆される。より詳細には、Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ８２８アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０５３３１１＿１、ＣＥＬＴ０９Ａ１２＿２、ＡＣ００４１５１＿３、ＢＴＵＥ＿ＥＣＯＬＩ、ＣＥＲ０５Ｈ１０＿３、Ｐ＿Ｐ８０９１８、ＰＷＵ８８９０７＿１およびＰ＿Ｗ２２３０８との間の配列同一性が明らかになった。

【０５０４】

（実施例２２：ヒトＰＲＯ１１００ポリペプチド［ＵＮＱ５４６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースからｅｓｔクラスター配列が同定できた。次いで、このｅｓｔクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（Ｌｉｆｅｓｅｑ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０５０５】

得られたコンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号２３０５３７９内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン２３０５３７９を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が

、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図３９に示し、本明細書中でＤＮＡ５９６１９－１４６４と命名する。

【０５０６】

ＤＮＡ５９６１９－１４６４のヌクレオチド配列全体を図３９（配列番号３９）に示す。クローンＤＮＡ５９６１９－１４６４は、配列番号３９（図３９）のヌクレオチド３３－３５位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド９９３－９９５位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、３２０アミノ酸長である（図４０；配列番号４０）。図４０に示された完全長ＰＲＯ１１００タンパク質は、推定分子量が約３６，４７５ダルトンであり、ｐＩが約７．２９である。クローンＤＮＡ５９６１９－１４６４は、１９９８年７月１日にＡＴＣＣに寄託された（ＡＴＣＣ寄託番号２０３０４１）。寄託されたクローンが実際の核酸配列を有し、本明細書中で提供される配列は、公知の配列決定技術に基づくことが理解される。

【０５０７】

配列番号４０を解析するとき、シグナルペプチド、膜貫通型ドメイン、Ｎ－グリコシル化部位、Ｎ－ミリストイル化部位、ＣＵＢドメインおよびアミロライド感受性ナトリウムチャネルドメインのおよその位置が存在する。ＰＲＯ１１００は、チャネルとして機能し得ると考えられる。これらのアミノ酸に対応する核酸および他のものは、配列番号４０が与えられるとき、慣習的に決定され得る。

【０５０８】

（実施例２３：ヒトＰＲＯ１１１４ポリペプチド［ＵＮＱ５５７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

実施例２に記載されたアミラーゼスクリーニングにおいて単離されたｃＤＮＡ配列が、ＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメントコンピュータプログラムによって他の既知インターフェロンレセプターとの一定の配列同一性を有することが見出された。このｃＤＮＡ配列を、本明細書中でＤＮＡ４８４６６と命名する。その配列同一性に基づいて、プローブを、ＤＮＡ４８４６６分子の配列から生成し、上の実施例２の段落１に記載したように調製したヒト乳癌ライブラリ（ＬＩＢ１３５）をスクリーニングするために使用した。クローニングベクターは、ｐＲＫ５Ｂ（ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）であり、ｃＤＮＡを２８００ｂｐ未満に切断した。

【０５０９】

使用したオリゴヌクレオチドプローブは、以下のとおりであった：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＡＧＧＣＴＴＣＧＣＴＧＣＧＡＣＴＡＧＡＣＣＴＣ－３’　（配列番号２０８）

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＣＡＧＧＴＣＧＧＧＴＡＡＧＧＡＴＧＧＴＴＧＡＧ－３’　（配列番号２０９）

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＴＴＴＣＴＡＣＧＣＡＴＴＧＡＴＴＣＣＡＴＧＴＴＧＣＴＣＡＣＡＧＡＴＧＡＡＧＴＧＧＣＣＡＴＴＣＴＧＣ－３’　（配列番号２１０）

ヌクレオチド２５０－２５２位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１１８３－１１８５位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含む完全長クローンを、同定した（図４１；配列番号４１）。予測されるポリペプチド前駆体は、３１１アミノ酸長であり、約３５，０７６ダルトンという算出された分子量および約５．０４という推定ｐＩを有する。図４２（配列番号４２）に示される完全長ＰＲＯ１１１４インターフェロンレセプター配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２９のシグナルペプチド、アミノ酸約２３０～アミノ酸約２５５の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約４０～アミノ酸約４３およびアミノ酸約１３４～アミノ酸約１３７の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約９２～アミノ酸約１１９の組織因子タンパク質との相同性を有するアミノ酸配列ブロックならびにアミノ酸約２３２～アミノ酸約２６２のインテグリンアルファ鎖タンパク質との相同性を有するアミノ酸配列ブロックの存在が明らかになる。クロー

ンＵＮＱ５５７（ＤＮＡ５７０３３－１４０３）は、１９９８年５月２７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９０５が割り当てられている。

【０５１０】

図４２（配列番号４２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１１４インターフェロンレセプターアミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｇ０１４１８、ＩＮＲ１＿ＭＯＵＳＥ、Ｐ＿Ｒ７１０３５、ＩＮＧＳ＿ＨＵＭＡＮ、Ａ２６５９５＿１、Ａ２６５９３＿１、Ｉ５６２１５およびＴＦ＿ＨＵＭＡＮとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０５１１】

（実施例２４：ヒトＰＲＯ１１１５ポリペプチド［ＵＮＱ５５８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベースから、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクラスター配列番号１６５００８と命名される、ＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５５７２６と命名する。

【０５１２】

ＤＮＡ５５７２６コンセンサス配列とＭｅｒｃｋ　ＥＳＴクローン番号Ｒ７５７８４内に包含されるＥＳＴ配列との間で観察された配列相同性に鑑みて、Ｍｅｒｃｋ　ＥＳＴクローンＲ７５７８４を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図４３に示し、本明細書中でＤＮＡ５６８６８－１４７８と命名する。

【０５１３】

図４３に示される完全長クローンは、ヌクレオチド１８９－１９１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１５２４－１５２６位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図４３；配列番号４３）。予測されるポリペプチド前駆体（図４４，配列番号４４）は、４４５アミノ酸長である。ＰＲＯ１１１５は、約５０，５３３ダルトンという算出された分子量および約８．２６という推定ｐＩを有する。さらなる特徴としては、アミノ酸約１－２０のシグナルペプチド；アミノ酸約２０４－２０７、２９５－２９８および３１３－３１６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位；ならびにアミノ酸約３５－５４、７５－９７、１２６－１４６、１８５－２０４、３３３－３５０および３５３－３７１の推定膜貫通型ドメインが挙げられる。

【０５１４】

図４４（配列番号４４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１１５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０５３９４７＿７９、Ｓ７３６９８、ＣＥＣ４７Ａ１０＿４、ＣＣＯＭＴＮＤＳ５Ｇ＿１、ＨＳ４ＬＭＰ２ＡＣ＿１、ＬＭＰ２＿ＥＢＶ、ＰＡ２４＿ＭＯＵＳＥ、ＨＣＵ３３３３１＿７、Ｐ－Ｗ０５５０８、および　ＡＦ００２２７３＿１との間のいくらかのアミ

ノ酸配列同一性が明らかになった。

【０５１５】

クローンＤＮＡ５６８６８－１４７８は、１９９８年６月２３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３０２４が割り当てられている。

（実施例２５：ヒトＰＲＯ１１２６ポリペプチド［ＵＮＱ５６４］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから単一のＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６２５０と命名する。

【０５１６】

ＤＮＡ５６２５０コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号１４３７２５０内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン１４３７２５０を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図４５に示し、本明細書中でＤＮＡ６０６１５－１４８３と命名する。

【０５１７】

クローンＤＮＡ６０６１５－１４８３は、ヌクレオチド１１０－１１２位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１３１６－１３１８位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図４５；配列番号４５）。予測されるポリペプチド前駆体は、４０２アミノ酸長である（図４６；配列番号４６）。図４６に示された完全長ＰＲＯ１１２６タンパク質は、推定分子量が約４５，９２１ダルトンであり、ｐＩが約８．６０である。図４６（配列番号４６）に示される完全長ＰＲＯ１１２６配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２５のシグナルペプチドおよびアミノ酸約６６～アミノ酸約６９、アミノ酸約１３８～アミノ酸約１４１およびアミノ酸約１８３～アミノ酸約１８６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６０６１５－１４８３は、１９９８年６月１６日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９８０が割り当てられている。

【０５１８】

図４６（配列番号４６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１２６アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｉ７３６３６、ＮＯＭＲ＿ＨＵＭＡＮ、ＭＭＵＳＭＹＯＣ３＿１、ＨＳ４５４Ｇ６＿１、Ｐ＿Ｒ９８２２５、ＲＮＵ７８１０５＿１、ＲＮＵ７２４８７＿１、ＡＦ０３５３０１＿１、ＣＥＥＬＣ４８Ｅ７＿４およびＣＥＦ１１Ｃ３＿３との間の著しい相同性が明らかになった。

【０５１９】

（実施例２６：ヒトＰＲＯ１１３３ポリペプチド［ＵＮＱ５７１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他の

ＥＳＴ配列に関して構築した。この配列を、ｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長した。伸長されたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ３８１０２と命名する。ＤＮＡ３８１０２コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１１３３の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０５２０】

ＰＣＲプライマー（２つの順方向および１つの逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＴＣＧＡＴＴＡＴＧＧＡＣＧＡＡＣＡＴＧＧＣＡＧＣ－３’　（配列番号２１１）；

順方向ＰＣＲプライマー２５’－ＴＴＣＴＧＡＧＡＴＣＣＣＴＣＡＴＣＣＴＣ－３’　（配列番号２１２）；および

逆方向プライマー　５’－ＡＧＧＴＴＣＡＧＧＧＡＣＡＧＣＡＡＧＴＴＴＧＧＧ－３’（配列番号２１３）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３８１０２配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’ＴＴＴＧＣＴＧＧＡＣＣＴＣＧＧＣＴＡＣＧＧＡＡＴＴＧＧＣＴＴＣＣＣＴＣＴＡＣＧＧＡＣＡＧＣＴＧＧＡＴ３’　（配列番号２１４）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ１１３３遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

【０５２１】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１１３３の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１１３３の誘導タンパク質配列が得られた。

【０５２２】

ＰＲＯ１１３３のコード配列全体を、図４７（配列番号４７）に示す。クローンＤＮＡ５３９１３－１４９０は、配列番号４７のヌクレオチド２６６－２６８位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１５８０－１５８２位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、４３８アミノ酸長である（図４８；配列番号４８）。そのシグナルペプチドは、配列番号４８のアミノ酸１－１８である。ＥＧＦ様ドメインシステインパターンシグネチャーは、図４８の配列番号４８の３１５および３８５から開始する。クローンＤＮＡ５３９１３－１４９０は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年８月２５日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３１６２が割り当てられている。図４８に示される完全長ＰＲＯ１１３３タンパク質は、約４９，２６０ダルトンという推定分子量を有し、そのｐＩは、約６．１５である。

【０５２３】

図４８（配列番号４８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１３３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（本明細書中で援用されるデータベースからのデータ）：ＡＦ００２７１７＿１、ＬＭＧ１＿ＨＵＭＡＮ、Ｂ５４６６５、ＵＮＣ６＿ＣＡＥＥＬ、ＬＭＬ１＿ＣＡＥＥＬ、ＬＭＡ５＿ＭＯＵＳＥ、ＭＭＵ８８３５３＿１、ＬＭＡＩ＿ＨＵＭＡＮ、ＨＳＬＮ２Ｃ６４＿１およびＡＦ００５２５８＿１との間のいくらかの配列同一性が明らかになった。

【０５２４】

（実施例２７：ヒトＰＲＯ１１５４ポリペプチド［ＵＮＱ５８４］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙ

ｔｅデータベースから単一のＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上の比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６０２５と命名する。

【０５２５】

ＤＮＡ５６０２５コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２１６９３７５内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン２１６９３７５を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図４９に示し、本明細書中でＤＮＡ５９８４６－１５０３と命名する。

【０５２６】

図４９に示される完全長クローンは、ヌクレオチド８６－８８位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２９０９－２９１１位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図４９；配列番号４９）。予測されるポリペプチド前駆体（図５０，配列番号５０）は、９４１アミノ酸長である。ＰＲＯ１１５４は、約１０７，１４４ダルトンという算出された分子量および約６．２６という推定ｐＩを有する。クローンＤＮＡ５９８４６－１５０３は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年６月１６日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９７８が割り当てられている。

【０５２７】

完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析（ＡＬＩＧＮコンピュータプログラムを使用）に基づいて、ＰＲＯ１１５４は、少なくとも以下のＤａｙｈｏｆｆ名：ＡＢ０１１０９７＿１、ＡＭＰＮ＿ＨＵＭＡＮ、ＲＮＵ７６９９７＿１、１５９３３１、ＧＥＮ１４０４７、ＨＳＵ６２７６８＿１、Ｐ＿Ｒ５１２８１、ＣＥＴ０７Ｆ１０＿１、ＳＳＵ６６３７１＿１およびＡＭＰＲＥ＿ＨＵＭＡＮと配列同一性を示す。

【０５２８】

（実施例２８：ヒトＰＲＯ１１８５ポリペプチド［ＵＮＱ５９９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから単一のＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６４２６と命名する。

【０５２９】
ＤＮＡ５６４２６コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号３２８４４１１内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン３２８４４１１を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図５１に示し、本明細書中でＤＮＡ６２８８１－１５１５と命名する。
【０５３０】
図５１に示される完全長ＤＮＡ６２８８１－１５１５クローンは、ヌクレオチド４－６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド５９８－６００位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図５１；配列番号５１）。予測されるポリペプチド前駆体（図５２，配列番号５２）は、１９８アミノ酸長である。そのシグナルペプチドは、配列番号５２のアミノ酸約１－２１である。ＰＲＯ１１８５は、約２２，１０５ダルトンという算出された分子量および約７．７３という推定ｐＩを有する。クローンＤＮＡ６２８８１－１５１５は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年８月４日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３０９６が割り当てられている。
【０５３１】
図５２（配列番号５２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１８５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＴＵＰ１＿ＹＥＡＳＴ、ＡＦ０４１３８２＿１、ＭＡＯＭ＿ＳＯＬＴＵ、ＳＰＰＢＰＨＵ９＿１、Ｉ４１０２４、ＥＰＣＰＬＣＦＡＩＬ＿１、ＨＳＰＬＥＣ＿１、ＹＫＬ４＿ＣＡＥＥＬ、Ａ４４６４３、ＴＧＵ６５９２２＿１との間のいくらかの配列同一性が明らかになった。
【０５３２】
（実施例２９：ヒトＰＲＯ１１９４ポリペプチド［ＵＮＱ６０７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースからクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。そのＥＳＴの１個以上は、ヒト松果体ライブラリ由来であった。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６５１１と命名する。
【０５３３】
ＤＮＡ５６５１１配列とＭｅｒｃｋ ＥＳＴ ＡＡ０６９５６８内に包含されるＥＳＴとの間の配列相同性に鑑みて、クローン３８２７３６を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図５３に示し、本明細書中でＤＮＡ５７８４１－１５２２と命名する。
【０５３４】
図５３に示される完全長クローンは、ヌクレオチド９－１１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２５２－２５４位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図５３；配列番号５３）。予測されるポリペプチド前駆体（図５４，配列番号５４）は、８１アミノ酸長である。そのシグナルペプチド

は、配列番号５４のアミノ酸約１－２１である。ＰＲＯ１１９４は、約９，２２３ダルトンという算出された分子量および約１０．４７という推定ｐＩを有する。クローンＤＮＡ５７８４１－１５２２は、１９９８年１１月３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４５８が割り当てられている。

【０５３５】

図５４（配列番号５４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１９４アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＰＴ１７＿ＹＥＡＳＴ、ＲＲ２＿ＣＨＬＶＵ、ＣＥＫ１２Ｆ２＿１、Ｓ２２４５２、Ｓ７６７０５、ＡＦ０３１８９８＿７、Ａ４＿ＤＲＯＭＥ、ＡＦ０３８９３１＿１、Ｅ４９９０５およびＧＳＰＬ＿ＡＥＲＨＹとの間の配列同一性が明らかになった。

【０５３６】

（実施例３０：ヒトＰＲＯ１２８７ポリペプチド［ＵＮＱ６５６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

発現配列タグ（ＥＳＴ）ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を検索し、フリンジ（ｆｒｉｎｇｅ）タンパク質との相同性を示すＥＳＴを同定した。次いで、このＥＳＴ配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々のＥＳＴデータベースと比較することにより、相同なＥＳＴ配列を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、比較を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。このコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ４０５６８と命名する。

【０５３７】

ＤＮＡ４０５６８コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１２８７の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０５３８】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＴＣＧＧＧＧＡＡＡＧＧＧＡＣＴＴＧＡＴＧＴＴＧＧ－３’　（配列番号２１５）

逆方向ＰＣＲプライマー１　５’－ＧＣＧＡＡＧＧＴＧＡＧＣＣＴＣＴＡＴＣＴＣＧＴＧＣＣ－３’　（配列番号２１６）

逆方向ＰＣＲプライマー２　５’－ＣＡＧＣＣＴＡＣＡＣＧＴＡＴＴＧＡＧＧ－３’　（配列番号２１７）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４０５６８配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ
５’－ＣＡＧＴＣＡＧＴＡＣＡＡＴＣＣＴＧＧＣＡＴＡＡＴＡＴＡＣＧＧＣＣＡＣＣＡＴＧＡＴＧＣＡＧＴＣＣＣ－３’　（配列番号２１８）
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１２８７遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０５３９】
ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト骨髄組織から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０５４０】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１２８７（本明細書中でＤＮＡ６１７５５－１５５４と命名［図５５、配列番号５５］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１２８７の誘導タンパク質配列が得られた。

【０５４１】
ＤＮＡ６１７５５－１５５４のヌクレオチド配列全体を、図５５（配列番号５５）に示す。その完全長クローンは、ヌクレオチド６５５－６５７位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド２２５１－２２５３位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図５５、配列番号５５）。予測されるポリペプチド前駆体は、５３２アミノ酸長であり、約６１，３５１ダルトンという算出された分子量および約８．７７という推定ｐＩを有する。図５６（配列番号５６）に示される完全長ＰＲＯ１２８７配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２７のシグナルペプチドならびにアミノ酸約３１５～アミノ酸約３１８およびアミノ酸約３２４～アミノ酸約３２７の潜在的Ｎ－グリコシル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６１７５５－１５５４は、１９９８年８月１１日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３１１２が割り当てられている。

【０５４２】
図５６（配列番号５６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１２８７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＴ２４Ｄ１＿１、ＥＺＲＩ＿ＢＯＶＩＮ、ＧＧＵ１９８８９＿１、ＣＣ３＿ＹＥＡＳＴ、Ｓ７４２４４、ＮＡＬＳ＿ＭＯＵＳＥ、ＭＯＥＳ＿ＰＩＧ、Ｓ２８６６０、Ｓ４４８６０およびＹＮＡ４＿ＣＡＥＥＬとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０５４３】
（実施例３１：ヒトＰＲＯ１２９１ポリペプチド［ＵＮＱ６５９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから、１２０４８０と命名されるＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔ

ｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６４２５と命名する。

【０５４４】

ＤＮＡ５６４２５配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２７９８８０３内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン２７９８８０３を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図５７に示し、本明細書中でＤＮＡ５９６１０－１５５６と命名する。

【０５４５】

クローンＤＮＡ５９６１０－１５５６は、ヌクレオチド６１－６３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド９０７－９０９位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図５７；配列番号５７）。予測されるポリペプチド前駆体は、２８２アミノ酸長である（図５８；配列番号５８）。図５８に示される完全長ＰＲＯ１２９１タンパク質は、約３０，８７８ダルトンという推定分子量および約５．２７というｐＩを有する。図５８（配列番号５８）に示される完全長ＰＲＯ１２９１配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２８のシグナルペプチド、アミノ酸約２５８～アミノ酸約２８１の膜貫通型ドメインならびにアミノ酸約１１２～アミノ酸約１１５、アミノ酸約１６０～アミノ酸約１６３、アミノ酸約１９０～アミノ酸約１９３、アミノ酸約１９６～アミノ酸約１９９、アミノ酸約２０５～アミノ酸約２０８、アミノ酸約２１６～アミノ酸約２１９およびアミノ酸約２２０～アミノ酸約２２３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ５９６１０－１５５６は、１９９８年6月１６日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９９０が割り当てられている。

【０５４６】

図５８（配列番号５８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１２９１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＨＳＵ９０５５２＿１、ＨＳＵ９０１４４＿１、ＡＦ０３３１０７＿１、ＨＳＢ７３＿１、ＨＳＵ９０１４２＿１、ＧＧＣＤ８０＿１、Ｐ＿Ｗ３４４５２、ＭＯＧ＿ＭＯＵＳＥ、Ｂ３９３７１およびＰ＿Ｒ７１３６０との間の著しい相同性が明らかになった。

【０５４７】

（実施例３２：ヒトＰＲＯ１２９３ポリペプチド［ＵＮＱ６６２］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクラスター配列番号１１５２０４と命名されるＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（Ｌｉｆｅｓｅｑ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては

９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６５２２と命名する。

【０５４８】

ＤＮＡ５６５２２配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号２９６６１１９内に包含されるＥＳＴ配列との間の配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号２９６６１１９を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図５９に示し、本明細書中でＤＮＡ６０６１８－１５５７と命名する。

【０５４９】

クローンＤＮＡ６０６１８－１５５７は、ヌクレオチド３７－３９位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０６０－１０６２位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図５９；配列番号５９）。予測されるポリペプチド前駆体は、３４１アミノ酸長である（図６０；配列番号６０）。図６０に示される完全長ＰＲＯ１２９３タンパク質は、約３８，０７０ダルトンという推定分子量および約６．８８というｐＩを有する。図６０（配列番号６０）に示される完全長ＰＲＯ１２９３配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１９のシグナルペプチド、アミノ酸約２３７～アミノ酸約２６２の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約２０５～アミノ酸約２０８の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約１５１～アミノ酸約１５２の細胞接着配列およびアミノ酸約１１５～アミノ酸約１４０のコプロポルフィリノーゲンＩＩＩオキシダーゼタンパク質との相同性を有するアミノ酸配列ブロックの存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６０６１８－１５５７は、１９９８年９月２９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３２９２が割り当てられている。

【０５５０】

図６０（配列番号６０）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１２９３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＨＳＶＣＤ５４＿１、Ａ３３＿ＨＵＭＡＮ、ＡＦ００９２２０＿１、ＨＳＵ８２２７９＿１、ＡＦ００４２３０＿１、Ｐ＿Ｒ１３２７２、ＡＦ００４２３１＿１、ＡＦ０４３６４４＿１、Ｓ４４１２５およびＨＳＩＧＧＨＣ８５＿１との間の著しい相同性が明らかになった。

【０５５１】

（実施例３３：ヒトＰＲＯ１３１０ポリペプチド［ＵＮＱ６７６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３７１６４と命名される。ＤＮＡ３７１６４コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ１３１０についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０５５２】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー：　５’ＧＴＴＣＴＣＡＡＴＧＡＧＣＴＡＣＣＣＧＴＣＣＣＣ３’　（配列番号２１９）および

逆方向ＰＣＲプライマー：５’ＣＧＣＧＡＴＧＴＡＧＴＧＧＡＡＣＴＣＧＧＧＣＴＣ３’　（配列番号２２０）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４７３９４配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’ＡＴＣＣＧＣＡＴＡＡＡＣＣＣＴＣＡＧＴＣＣＴＧＧＴＴＴＧＡＴＡＡＴＧＧＧＡＧ

ＣＡＴＣＴＧＣＡＴＧＡＧ３’　（配列番号２２１）
　完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１３１０遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児肝臓組織から単離した。
【０５５３】
　上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１３１０の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１３１０の誘導タンパク質配列が得られた。
【０５５４】
　ＰＲＯ１３１０のコード配列全体を、図６１（配列番号６１）に示す。クローンＤＮＡ４７３９４－１５７２は、ヌクレオチド３２６－３２８位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド２５９４－２５９６位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む（配列番号６１）。予測されるポリペプチド前駆体は、７６５アミノ酸長である。そのシグナルペプチドは、配列番号６２のアミノ酸約１－２５である。クローンＤＮＡ４７３９４－１５７２は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年８月１１日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３１０９が割り当てられている。図６２に示される完全長ＰＲＯ１３１０タンパク質は、約８５，８９８ダルトンという推定分子量および約６．８７というｐＩを有する。
【０５５５】
　図６２（配列番号６２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１３１０アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０１７６３９＿１、Ｐ＿Ｗ３６８１７、ＪＣ５２５６、ＣＢＰＨ＿ＨＵＭＡＮ、ＭＭＵ２３１８４＿１、ＣＢＰＮ＿ＨＵＭＡＮ、ＨＳＵ８３４１１＿１、ＣＥＦ０１Ｄ４＿７、ＲＮＵ６２８９７＿１およびＰ＿Ｗ１１８５１との間の配列同一性が明らかになった。
【０５５６】
　（実施例３４：ヒトＰＲＯ１３１２ポリペプチド［ＵＮＱ６７８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
　ＤＮＡ５５７７３を、１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に示す酵母スクリーニングを使用してヒト胎児腎臓ｃＤＮＡライブラリにおいて同定した。そのＤＮＡ５５７７３配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、ＰＲＯ１３１２の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。
【０５５７】
　図６３（配列番号６３）に示される完全長ＤＮＡ６１８７３－１５７４クローンは、ヌクレオチド７－９位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド６４３－６４５位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた。予測されるポリペプチド前駆体は、２１２アミノ酸長である（図６４、配列番号６４）。ＰＲＯ１３１２は、約２４，０２４ダルトンという算出された分子量および約６．２６という推定ｐＩを有する。他の特徴としては、アミノ酸約１－１４のシグナルペプチド；アミノ酸約１４１－１６０の膜貫通型ドメインならびにアミノ酸約７６－７９および９３－９６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位が挙げられる。
【０５５８】
　図６４（配列番号６４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１３１２アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＧＣＩＮＴＡＬＰＨ＿１、ＧＩＢＭＵＣＩＡ＿１、Ｐ＿Ｒ９６２９８、ＡＦ００１４０６＿１、ＰＶＵ８８８７４＿１、Ｐ＿Ｒ８５１５１、ＡＦ０４１４０９＿１、ＣＥＬＣ５０Ｆ２＿７、Ｃ４５８７５およびＡＢ００９５１０＿２１との間のいくらかの相同性が明らか

になった。
【０５５９】
クローンＤＮＡ６１８７３－１５７４は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年８月１８日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３１３２が割り当てられている。
【０５６０】
（実施例３５：ヒトＰＲＯ１３３５ポリペプチド［ＵＮＱ６９０］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３５７２７と命名される。ＤＮＡ３５７２７コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１３３５についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。
【０５６１】
ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：
順方向ＰＣＲプライマー（３５７２７．ｆ１）５’－ＧＴＡＡＡＧＴＣＧＣＴＧＧＣＣＡＧＣ－３’　（配列番号２２２）
順方向ＰＣＲプライマー（３５７２７．ｆ２）５’－ＣＣＣＧＡＴＣＴＧＣＣＴＧＣＴＧＴＡ－３’　（配列番号２２３）
逆方向ＰＣＲプライマー（３５７２７．ｒ１）５’－ＣＴＧＣＡＣＴＧＴＡＴＧＧＣＣＡＴＴＡＴＴＧＴＧ－３’　（配列番号２２４）
さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３５７２７配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ（３５７２７．ｐ１）
５’－ＣＡＧＡＡＡＣＣＣＡＴＧＡＴＡＣＣＣＴＡＣＴＧＡＡＣＡＣＣＧＡＡＴＣＣＣＣＴＧＧＡＡＧＣＣ－３’　（配列番号２２５）
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１３３５遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト網膜組織から単離した。
【０５６２】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１３３５（本明細書中でＤＮＡ６２８１２－１５９４と命名［図６５，配列番号６５］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１３３５の誘導タンパク質配列が得られた。
【０５６３】
ＤＮＡ６２８１２－１５９４のヌクレオチド配列全体を、図６５（配列番号６５）に示す。クローンＤＮＡ６２８１２－１５９４は、ヌクレオチド２７１－２７３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１２８２－１２８４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図６５）。予測されるポリペプチド前駆体は、３３７アミノ酸長である（図６６；配列番号６６）。図６６に示される完全長ＰＲＯ１３３５タンパク質は、約３７，６６８ダルトンという推定分子量および約６．２７というｐＩを有する。図６６（配列番号６６）に示される完全長ＰＲＯ１３３５配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１５のシグナルペプチド、アミノ酸約２９１～アミノ酸約３１０の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約２１３～アミノ酸約２１６の潜在的Ｎ－グリコシル化部位ならびにアミノ酸約１９７～アミノ酸約２４５、アミノ酸約１０４～アミノ酸約１４０およびアミノ酸約２２～アミノ酸約６９の真核生物型炭酸脱水酵素タンパク質との相同性を有するアミノ酸配列ブロックの存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６２８１２－１５９４は、１９９８年９月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０

３２４８が割り当てられている。

【０５６４】

図６６（配列番号６６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１３３５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０３７３３５＿１、Ｉ３８０１３、ＰＴＰＧ＿ＭＯＵＳＥ、ＣＡＨ２＿ＨＵＭＡＮ、ＩＣＡＣ、ＣＡＨ７＿ＨＵＭＡＮ、ＣＡＨ３＿ＨＵＭＡＮ、ＣＡＨ１＿ＨＵＭＡＮ、ＣＡＨ５＿ＨＵＭＡＮおよびＰ＿Ｒ４１７４６との間の著しい相同性が明らかになった。

【０５６５】

（実施例３６：ヒトＰＲＯ１３３９ポリペプチド［ＵＮＱ６９４］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列を、本明細書中で「ＤＮＡ４０６５２」と命名する。コンセンサス配列内のアセンブリはＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ２４７９３９４であった。そのコンセンサス配列および他の発見ならびに本明細書中で提供される情報に基づいて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ２４７９３９４を含むクローンを購入し、すべて配列決定した。配列決定により、図６７に示す、ＰＲＯ１３３９をコードする配列を含む核酸配列が提供された。

【０５６６】

クローンＤＮＡ６６６６９－１５９７は、図６７（配列番号６７）のヌクレオチド９－１１位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１２７２－１２７４位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、４２１アミノ酸長である。そのシグナルペプチドは、図６８（配列番号６８）のアミノ酸約１－１６である。亜鉛カルボキシペプチダーゼおよびＮ－グリコシル化部位において保存されている領域を、図６８に示す。クローンＤＮＡ６６６６９－１５９７は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年９月２２日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３２７２が割り当てられている。図６８に示される完全長ＰＲＯ１３３９タンパク質は、約４７，３５１ダルトンという推定分子量および約６．６１というｐＩを有する。

【０５６７】

図６８（配列番号６８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１３３９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（本明細書中で援用されるデータ）：Ｐ＿Ｗ０１５０５、ＣＢＰ１＿ＨＵＭＡＮ、ＨＳＡ２２４８６６＿１、Ｐ＿Ｒ９０２９３、ＹＨＴ２＿ＹＥＡＳＴ、ＣＥＦ０２Ｄ８＿４、ＣＥＷ０１Ａ８＿６、Ｐ＿Ｗ３６８１５、ＨＳＵ８３４１１＿１およびＣＢＰＮ＿ＨＵＭＡＮとの間の配列同一性が明らかになった。

【０５６８】

（実施例３７：ヒトＰＲＯ１３５６ポリペプチド［ＵＮＱ７０５］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクラスター配列番号４４７２５と命名されるＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（Ｌｉｆｅｓｅｑ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上の比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（

Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６０２３と命名する。

【０５６９】

ＤＮＡ５６０２３配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号４０７１７４６内に包含されるＥＳＴ配列との間の配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号４０７１７４６を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図７１に示し、本明細書中でＤＮＡ６４８８６－１６０１と命名する。

【０５７０】

クローンＤＮＡ６４８８６－１６０１は、ヌクレオチド１２２－１２４位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド８１２－８１４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図７１；配列番号７１）。予測されるポリペプチド前駆体は、２３０アミノ酸長である（図７２；配列番号７２）。図７２に示される完全長ＰＲＯ１３５６タンパク質は、約２４，５４９ダルトンという推定分子量および約８．５６というｐＩを有する。図７２（配列番号７２）に示される完全長ＰＲＯ１３５６配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２４のシグナルペプチド、アミノ酸約８２～アミノ酸約１０２、アミノ酸約１１７～アミノ酸約１４０およびアミノ酸約１６３～アミノ酸約１８２の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約１９０～アミノ酸約１９３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位ならびにアミノ酸約４６～アミノ酸約５９のＰＭＰ－２２／ＥＭＰ／ＭＰ２０ファミリーのタンパク質との相同性を有するアミノ酸配列ブロックの存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６４８８６－１６０１は、１９９８年９月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３２４１が割り当てられている。

【０５７１】

図７２（配列番号７２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１３５６アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＢ０００１４＿１、ＡＢ０００７１２＿１、Ａ３９４８４、ＡＦ０００９５９＿１、ＡＦ０３５８１４＿１、ＨＳＵ８９９１６＿１、ＭＭＵ１９５８２＿１、Ｐ＿Ｒ３００５９、ＨＵＡＣ００４１２５＿１およびＰＭ２２＿ＲＡＴとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０５７２】

（実施例３８：ヒトＰＲＯ１３８５ポリペプチド［ＵＮＱ７２０］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから単一のＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５７９５２と命名する。

【０５７３】

ＤＮＡ５７９５２コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号３１２９６３０内に包含されるＥＳＴとの間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ

クローン３１２９６３０を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図７３に示し、本明細書中でＤＮＡ６８８６９－１６１０と命名する。

【０５７４】

クローンＤＮＡ６８８６９－１６１０は、ヌクレオチド２６－２８位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド４１０－４１２位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図７３；配列番号７３）。予測されるポリペプチド前駆体は、１２８アミノ酸長である（図７４；配列番号７４）。図７４に示される完全長ＰＲＯ１３８５タンパク質は、約１３，６６３ダルトンという推定分子量および約１０．９７というｐＩを有する。図７４（配列番号７４）に示される完全長ＰＲＯ１３８５配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２８のシグナルペプチドならびにアミノ酸約８２～アミノ酸約８５およびアミノ酸約９１～アミノ酸約９４のグリコシルアミノグリカン接着部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ６８８６９－１６１０は、１９９８年８月２５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３１６４が割り当てられている。

【０５７５】

図７４（配列番号７４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１８５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＬＴ１４Ａ８＿１，ＬＭＮＡＣＨＲＡ１＿１、ＨＸＤ９＿ＨＵＭＡＮ、ＣＨＫＣＭＬＦ＿１、ＨＳ５ＰＰ３４＿２、ＤＭＤＲＩＮＧ＿１、Ａ３７１０７＿１、ＭＭＬＵＮＧＥＮＥ＿１、ＰＵＭ＿ＤＲＯＭＥおよびＤＭＵ２５１１７＿１との間の低い相同性が明らかになった。

【０５７６】

（実施例３９：ヒトＰＲＯ１４１２ポリペプチド［ＵＮＱ７３０］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベースから、Ｉｎｃｙｔｅクラスター番号１０１３６８と命名され、本明細書中で「ＤＮＡ１０６４３」とも呼ばれるＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そのＥＳＴの１個以上は、雄性胎児から取り出された前立腺間質の線維芽細胞から単離されたＲＮＡ由来であった。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中で「ＤＮＡ５８７５４」と命名する。

【０５７７】

ＤＮＡ５８７５４配列とＥＳＴ番号３５９７３８５内に含まれるＥＳＴ配列との間の配列相同性に鑑みて、ＥＳＴクローン３５９７３８５を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、その全体を配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図７５に示し、本明細書中で「ＤＮＡ６４８９７－１６２８」と命名する。

【０５７８】

図７５に示される完全長クローンは、ヌクレオチド１４２～１４４位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０７５～１０７７位に見られる終止コドンで終結している

単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図７５；配列番号７５）。予測されるポリペプチド前駆体（図７６，配列番号７６）は、３１１アミノ酸長である。ＰＲＯ１４１２タンパク質の他の特徴としては：アミノ酸約１－２８のシグナル配列；アミノ酸約１９０－２１６の膜貫通ドメイン；アミノ酸約４９－５２、９１－９４、１０８－１１１、１２８－１３１、１３５－１３８および１９０－１９３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位；アミノ酸約６２－６９のチロシンキナーゼリン酸化部位；ならびにアミノ酸約１８３－２２４のリソソーム関連膜糖タンパク質重複ドメインが挙げられる。ＰＲＯ１４１２は、約３３，９０８ダルトンという算出された分子量および約６．８７という推定ｐＩを有する。クローンＤＮＡ６４８９７－１６２８は、１９９８年9月１５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３２１６が割り当てられている。

【０５７９】

図７６（配列番号７６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１４１２アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｉ５０１１６、ＡＦ０３５９６３＿１、ＮＣＡ２＿ＲＡＴ、Ｉ６１７８３、Ｐ＿Ｗ０７６８２、ＭＭＨＣ１３５Ｇ１５＿３、Ｓ２１４６１、ＭＭＩＧＬ２＿１、ＯＮＨＩＧＭＶ９Ａ＿１およびＭＭＵ７０４４８＿１との間のいくらかの相同性が明らかになった。

【０５８０】

（実施例４０：ヒトＰＲＯ１４８７ポリペプチド［ＵＮＱ７５６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

本明細書中で「ＤＮＡ８２０８」と呼ばれる単一のＭｅｒｃｋ　ＥＳＴのＨＳＣ２ＩＤ０１１を、上の実施例１において記載されたように既知タンパク質をコードしなかった７０またはそれ以上のＢＬＡＳＴスコアを有する目的のＥＳＴとして同定した。そのＤＮＡ８２０８配列を、ＢＬＡＳＴおよびプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）の繰り返しサイクルを使用して伸長することにより、上で記載したＥＳＴ配列の起源を使用してその配列をできる限り伸長した。得られたコンセンサス配列を本明細書中で「ＤＮＡ６８８３６」と命名する。ＤＮＡ６８８３６コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１４８７の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０５８１】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー：　ＧＴＧＣＣＡＣＴＡＣＧＧＧＧＴＧＴＧＧＡＣＧＡＣ　（５４２０９．ｆ１；配列番号２２６）　および

逆方向ＰＣＲプライマー　ＴＣＣＣＡＴＴＴＣＴＴＣＣＧＴＧＧＴＧＣＣＣＡＧ　（５４２０９．ｒ１；配列番号２２７）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ６８８３６配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ　ＣＣＡＧＡＡＧＡＡＧＴＣＣＴＴＣＡＴＧＡＴＧＣＴＣＡＡＧＴＡＣＡＴＧＣＡＣＧＡＣＣＡＣＴＡＣ　（５４２０９．ｐ１；配列番号２２８）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１４８７遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した。

【０５８２】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１４８７（本

明細書中でＤＮＡ６８８３６－１６５６と命名（図７７Ａ－７７Ｂ；配列番号７７））の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１４８７の誘導タンパク質配列（図７８；配列番号７８）が得られた。

【０５８３】

ＰＲＯ１４８７のコード配列全体を、図７７Ａ－７７Ｂ（配列番号７７）に示す。クローンＤＮＡ６８８３６－１６５６は、ヌクレオチド４８９－４９１位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド２８９５－２８９７位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、８０２アミノ酸長である。図７８に示される完全長ＰＲＯ１４８７タンパク質は、約９１，８１２ダルトンという推定分子量および約９．５２というｐＩを有する。さらなる特徴としては、アミノ酸約１－２３のシグナルペプチド；アミノ酸約１８９－１９２、６２３－６２６および７９６－７９９の潜在的Ｎ－グリコシル化部位；ならびにアミノ酸約６２－６４の細胞接着配列が挙げられる。

【０５８４】

図７８（配列番号７８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１４８７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＴ２４Ｄ１＿１、Ｓ４４８６０、ＣＥＬＣ０２Ｈ６＿１、ＣＥＣ３８Ｈ２＿３、ＣＥＬＣ１７Ａ２＿５、ＣＥＴ０９Ｅ１１＿１０、ＣＥＥ０３Ｈ４＿３、ＣＥＬＴ２２Ｂ１１＿３、ＧＧＵ８２０８８＿１およびＣＥＦ５６Ｈ６＿１との間の著しい相同性が明らかになった。

【０５８５】

クローンＤＮＡ６８８３６－１６５６は、１９９８年１１月３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４５５が割り当てられている。

【０５８６】

（実施例４１：ヒトＰＲＯ１７５８ポリペプチド［ＵＮＱ８３１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベースから、ＥＳＴクラスター番号２０９２６と命名されるＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、上述のデータベースからの種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）と比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６２６０と命名する。

【０５８７】

ＤＮＡ５６２６０配列とＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベースからのＥＳＴ番号２９３６３３０内に含まれる配列との間の配列相同性に鑑みて、無脳体で死亡した胎児の胸腺組織から構築されたライブラリから生じた、そのＥＳＴクローンを購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図７９に示し、本明細書中でＤＮＡ７６３９９－１７００と命名する。

【０５８８】

図７９に示される完全長クローンは、ヌクレオチド７８～８０位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド５４９－５５１位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図７９；配列番号７９）。予測されるポリペプチド前駆体（図８０，配列番号８０）は、１５７アミノ酸長である。ＰＲＯ１７５８は

、約１７，６８１ダルトンという算出された分子量および約７．６５という推定ｐＩを有する。さらなる特徴としては：アミノ酸約１－１５のシグナルペプチド；アミノ酸約２４－２７の潜在的Ｎ－グリコシル化部位；アミノ酸約２７－３０のｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位；アミノ酸約６０－６３のカゼインキナーゼＩＩリン酸化部位；アミノ酸約１７－２２、５０－５５、１２９－１３４および１３３－１３８の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位；アミノ酸約１５３－１５５の細胞接着配列；ならびにアミノ酸約１８－２３のシトクロムｃファミリーヘム結合部位シグネチャーが挙げられる。

【０５８９】

図８０（配列番号８０）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１７５８アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列番号ＡＣ００５３２８＿２との間の著しい相同性が明らかになった。相同性は、ＰＲＯ１７５８アミノ酸配列とＤａｙｈｏｆｆ配列番号ＣＥＬＣ４６Ｆ２＿１との間においても見られた。

【０５９０】

クローンＤＮＡ７６３９９－１７００は、１９９８年１１月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４７２が割り当てられている。

【０５９１】

（実施例４２：ヒトＰＲＯ１７７９ポリペプチド［ＵＮＱ８４１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

（１．オリゴｄＴをプライマーとするｃＤＮＡライブラリの調製）

ｍＲＮＡを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ（Ｆａｓｔ　Ｔｒａｃｋ２）の試薬およびプロトコルを使用してヒト乳癌組織から単離した。このＲＮＡを使用し、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ（Ｓｕｐｅｒ　Ｓｃｒｉｐｔ　Ｐｌａｓｍｉｄ　Ｓｙｓｔｅｍ）の試薬およびプロトコルを使用して、ベクターｐＲＫ５Ｄに、オリゴｄＴをプライマーとするｃＤＮＡライブラリを生成した。この手順において、二本鎖ｃＤＮＡのうち、１０００ｂｐより大きいものを分離し、ＳａｌＩ／ＮｏｔＩリンカー付加されたｃＤＮＡを、ＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ切断されたベクターにクローニングした。ｐＲＫ５Ｄは、ＸｈｏＩ／ＮｏｔＩ　ｃＤＮＡクローニング部位の前に、ｓｐ６転写開始部位、ＳｆｉＩ制限酵素部位の順でそれらを有するクローニングベクターである。

（２．ランダムプライマーをプライマーとするｃＤＮＡライブラリの調製）

１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に表すために、２次ｃＤＮＡライブラリを構築した。Ｓｐ６ＲＮＡを１次ライブラリ（上記）から生成し、このＲＮＡを使用し、Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（Ｓｕｐｅｒ　Ｓｃｒｉｐｔ　Ｐｌａｓｍｉｄ　Ｓｙｓｔｅｍ，上を参照のこと）の試薬およびプロトコルを使用して、ランダムプライマーをプライマーとするｃＤＮＡライブラリをベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０に構築した。この手順において、二本鎖ｃＤＮＡを、５００～１０００ｂｐに分離し、ＮｏｔＩアダプターに平滑末端でリンカー付加し、ＳｆｉＩで切断し、そしてＳｆｉＩ／ＮｏｔＩで切断されたベクターにクローニングした。ｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０は、ｃＤＮＡクローニング部位およびマウスアミラーゼ配列（分泌シグナルなしの成熟配列）の前に酵母アルコールデヒドロゲナーゼプロモーター、続いて、クローニング部位の後に酵母アルコールデヒドロゲナーゼターミネーターを有するクローニングベクターである。このようにして、アミラーゼ配列とインフレームで融合されたこのベクターにクローニングされたｃＤＮＡは、適切にトランスフェクトされた酵母コロニーからアミラーゼを分泌するようになる。

（３．形質転換および検出）

上の段落２に記載したライブラリ由来のＤＮＡを氷上で冷やし、エレクトロコンピテントＤＨ１０Ｂ細菌（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，２０ｍｌ）に加えた。次いで細菌およびベクター混合物を、製造者によって推奨されているように電気穿孔処理した。

続いて、ＳＯＣ培地（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，１ｍｌ）を加えて、混合物を３７℃で３０分間インキュベートした。次いで、形質転換体をアンピシリンを含む標準的な１５０ｍｍＬＢプレート２０枚に播き、１６時間インキュベートした（３７℃）。陽性のコロニーをプレートから拾い、そのＤＮＡを標準的なプロトコル、例えば、ＣｓＣｌ勾配を使用して細菌のペレットから単離した。次いで、精製されたＤＮＡを以下の酵母プロトコルに用いた。

【０５９２】

酵母法は、３つのカテゴリーに分けられる：（１）プラスミド／ｃＤＮＡ結合ベクターによる酵母の形質転換；（２）アミラーゼを分泌する酵母クローンの検出および単離；ならびに（３）酵母コロニーからの直接の挿入断片のＰＣＲ増幅ならびに配列決定およびさらなる解析のためのそのＤＮＡの精製。

【０５９３】

使用した酵母株は、ＨＤ５６－５Ａ（ＡＴＣＣ－９０７８５）であった。この株は、以下の遺伝子型：ＭＡＴアルファ、ｕｒａ３－５２、ｌｅｕ２－３、ｌｅｕ２－１１２、ｈｉｓ３－１１、ｈｉｓ３－１５、ＭＡＬ$^{+}$、ＳＵＣ$^{+}$、ＧＡＬ$^{+}$を有する。好ましくは、翻訳後経路を欠く酵母変異体が、使用され得る。このような変異体は、ｓｅｃ７１、ｓｅｃ７２、ｓｅｃ６２において転座不全対立遺伝子を有し得、切断されたｓｅｃ７１が最も好ましい。あるいは、これらの遺伝子の正常な作用を干渉するアンタゴニスト（アンチセンスヌクレオチドおよび／またはリガンドを含む）、この翻訳後経路に関連する他のタンパク質（例えば、ＳＥＣ６１ｐ、ＳＥＣ７２ｐ、ＳＥＣ６２ｐ、ＳＥＣ６３ｐ、ＴＤＪ１ｐまたはＳＳＡ１ｐ－４ｐ）またはこれらのタンパク質の複合体形成物もまた、好ましくは、アミラーゼを発現する酵母と組み合わせて使用され得る。

【０５９４】

形質転換は、Ｇｉｅｔｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄ．Ｒｅｓ．，２０：１４２５（１９９２）によって概説されているプロトコルに基づいて行われた。次いで、形質転換された細胞を寒天からＹＥＰＤ複合培地ブロス（１００ｍｌ）に接種し、３０℃で一晩生育した。ＹＥＰＤブロスを、Ｋａｉｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｙｅａｓｔ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０７（１９９４）に記載されているように調製した。次いで、一晩培養したものを、新鮮ＹＥＰＤブロス（５００ｍｌ）に約２×１０$^{6}$細胞／ｍｌ（およそ$OD_{600}$＝０．１）に希釈し、１×１０$^{7}$細胞／ｍｌ（およそ$OD_{600}$＝０．４～０．５）まで再び生育した。

【０５９５】

次いで、細胞を回収し、形質転換に向けて調製し、ＧＳ３ローター瓶に移し、Ｓｏｒｖａｌ　ＧＳ３ローターにて５，０００ｒｐｍで５分間、遠心分離し、上清を廃棄し、次いで、滅菌水に再懸濁し、Ｂｅｃｋｍａｎ　ＧＳ－６ＫＲ遠心機において、５０ｍｌファルコンチューブにて３，５００ｒｐｍで再度遠心分離した。その上清を廃棄し、続いて細胞をＬｉＡｃ／ＴＥ（１０ｍｌ，１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ　ＥＤＴＡ　ｐＨ７．５，１００ｍＭ　$Li_2OOCCH_3$）で洗浄し、ＬｉＡｃ／ＴＥ（２．５ｍｌ）に再懸濁した。

【０５９６】

微量遠心チューブ内で、調製した細胞（１００μｌ）と、新たに変性された一本鎖サケ精巣ＤＮＡ（Ｌｏｆｓｔｒａｎｄ　Ｌａｂｓ，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）と形質転換ＤＮＡ（１μｇ、１０μｌ未満の体積）とを混合することによって形質転換を起こした。混合物をボルテックスにより手短に混合し、次いで、４０％ＰＥＧ／ＴＥ（６００μｌ，４０％ポリエチレングリコール－４０００，１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ　ＥＤＴＡ，１００ｍＭ　$Li_2OOCCH_3$，ｐＨ７．５）を加えた。この混合物を穏やかに混合し、３０分間、撹拌しながら３０℃でインキュベートした。次いで、細胞を１５分間、４２℃の熱ショックにかけ、反応容器を１２，０００ｒｐｍで５～１０秒間微量遠心し、デカントし、そしてＴＥ（５００μｌ，１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，１ｍＭ　Ｅ

ＤＴＡ　ｐＨ７．５）に再懸濁した後、再度遠心分離した。次いで、細胞をＴＥ（１ｍｌ）に希釈し、アリコート（２００μｌ）を、１５０ｍｍ増殖プレート（ＶＷＲ）に予め調製された選択培地に播いた。

【０５９７】

あるいは、多数の少量反応の代わりに、形質転換を、単一の大規模反応を使用して実施し、ここで試薬の量は、それに合うようにスケールアップした。

【０５９８】

使用した選択培地は、Ｋａｉｓｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｙｅａｓｔ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，ｐ．２０８－２１０（１９９４）に記載されているように調製されたウラシルを欠く合成完全デキストロース寒天（ＳＣＤ－Ｕｒａ）であった。形質転換体を、３０℃にて２～３日間生育した。

【０５９９】

アミラーゼを分泌するコロニーの検出を、選択増殖培地中に赤デンプンを含ませることによって行った。Ｂｉｅｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ａｎａｌ．　Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１７２：１７６－１７９（１９８８）によって報告されている手順により、デンプンを赤色色素（Ｒｅａｃｔｉｖｅ　Ｒｅｄ－１２０，Ｓｉｇｍａ）に結合させた。結合したデンプンを、最終濃度０．１５％（ｗ／ｖ）でＳＣＤ－Ｕｒａ寒天プレートに取り込ませ、リン酸カリウムを用いてｐＨ７．０（５０～１００ｍＭの最終濃度）まで緩衝した。

【０６００】

十分に分離し、同定可能な単一のコロニーを得るために、陽性のコロニーを拾い、新鮮選択培地（１５０ｍｍプレート上）に画線した。アミラーゼ分泌が陽性の十分に分離した単一のコロニーを、緩衝ＳＣＤ－Ｕｒａ寒天に赤デンプンを直接取り込むことによって検出した。陽性のコロニーを、デンプンを分解して、陽性のコロニーの周辺に直接可視化されるクリアなハローを生じる能力によって判定した。

（４．ＰＣＲ増幅によるＤＮＡの単離）

陽性のコロニーを単離したら、その一部をつま楊枝で拾い、９６ウェルプレート内の滅菌水（３０μｌ）に希釈した。このとき、陽性のコロニーを、凍結して次の解析のために保存するか、またはすぐに増幅した。細胞のアリコート（５μｌ）を、２５μｌ容量中、以下：０．５μｌのＫｌｅｎｔａｑ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）；４．０μｌの１０ｍＭ　ｄＮＴＰ’ｓ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ－Ｃｅｔｕｓ）；２．５μｌのＫｅｎｔａｑ緩衝液（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）；０．２５μｌの順方向オリゴ１；０．２５μｌの逆方向オリゴ２；１２．５μｌの蒸留水を含むＰＣＲ反応用の鋳型として使用した。順方向オリゴヌクレオチド１の配列は：

５’－ＴＧＴＡＡＡＡＣＧＡＣＧＧＣＣＡＧＴＴＡＡＡＴＡＧＡＣＣＴＧＣＡＡＴＴＡＴＴＡＡＴＣＴ－３’　（配列番号１５１）であった。

逆方向オリゴヌクレオチド２の配列は：

５’－ＣＡＧＧＡＡＡＣＡＧＣＴＡＴＧＡＣＣＡＣＣＴＧＣＡＣＡＣＣＴＧＣＡＡＡＴＣＣＡＴＴ－３’　（配列番号１５２）であった。

【０６０１】

次いで、ＰＣＲを以下のとおりに行った：

【０６０２】

【化２】

| | | | |
|---|---|---|---|
| a. | | 変性 | 92°C, 5 分 |
| b. | 3サイクルの： | 変性 | 92°C, 30 秒 |
| | | アニーリング | 59°C, 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, 60 秒 |
| c. | 3サイクルの： | 変性 | 92°C, 30 秒 |
| | | アニーリング | 57°C, 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, 60 秒 |
| d. | 25サイクルの： | 変性 | 92°C, 30 秒 |
| | | アニーリング | 55°C, 30 秒 |
| | | 伸長 | 72°C, 60 秒 |
| e. | | 保持 | 4°C |

ａ．変性　　９２℃、５分
ｂ．変性　　９２℃、３０秒
　　アニーリング　５９℃、３０秒
　　伸長　　７２℃、６０秒を３サイクル
ｃ．変性　　９２℃、３０秒
　　アニーリング　５７℃、３０秒
　　伸長　　７２℃、６０秒を３サイクル
ｄ．変性　　９２℃，３０秒
　　アニーリング　５５℃，３０秒
　　伸長　　７２℃，６０秒を２５サイクル
ｅ．４℃保持

オリゴヌクレオチドの下線を引いた領域を、それぞれ、ＡＤＨプロモーター領域およびアミラーゼ領域にアニーリングさせ、挿入断片が存在しないとき、ベクターｐＳＳＴ－ＡＭＹ．０から３０７ｂｐの領域を増幅した。代表的には、これらのオリゴヌクレオチドの５’末端の最初の１８ヌクレオチドは、配列決定プライマー用のアニーリング部位を含んでいた。従って、空のベクターからのＰＣＲ反応の総産物は、３４３ｂｐであった。しかしながら、シグナル配列融合ｃＤＮＡは、かなり長いヌクレオチド配列を生じた。

【０６０３】

ＰＣＲの後、反応物（５μｌ）のアリコートを、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，前出に記載されているようなＴｒｉｓ－ホウ酸塩－ＥＤＴＡ（ＴＢＥ）緩衝液系を使用した１％アガロースゲルのアガロースゲル電気泳動にかけた。４００ｂｐより長い単一の強力なＰＣＲ産物を生じたクローンを、９６Ｑｉａｑｕｉｃｋ　ＰＣＲ精製カラム（Ｑｉａｇｅｎ　Ｉｎｃ．，Ｃｈａｔｓｗｏｒｔｈ，ＣＡ）で精製後、ＤＮＡ配列決定によってさらに解析した。

（５．完全長クローンの同定）

上記スクリーニングにおいて単離されたｃＤＮＡ配列を本明細書中でＤＮＡ６６０６５と命名する。次いで、そのＤＮＡ６６０６５配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）、企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）および企業Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ　ＥＳＴデータベースを含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上の比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。コンセンサス配列を、本明細

書中でＤＮＡ６７９７７と命名する。企業Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ　ＥＳＴ配列をアセンブリに使用し、本明細書中でＤＮＡ６６２１７と命名する。

【０６０４】

ＤＮＡ６７９７７コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドプローブを、上の段落１に記載したように調製されたヒト乳癌（ＬＩＢ１３５）ライブラリをスクリーニングするために生成し、使用した。クローニングベクターは、ｐＲＫ５Ｂであり（ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）、ｃＤＮＡを、２８００ｂｐ未満の大きさに切断した。

【０６０５】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー（６７９７７．ｆ１）５’－ＴＣＣＴＴＣＧＧＣＴＧＣＴＧＴＧＡＴＣＡＧＣＡＣ－３’　（配列番号２２９）

逆方向ＰＣＲプライマー（６７９７７．ｒ１）５’－ＣＣＣＡＧＧＴＧＧＣＧＧＴＴＧＡＧＡＴＡＧＴＣＧ－３’　（配列番号２３０）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ６７９７７配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ（６７９７７．ｐ１）

５’－ＣＧＣＴＧＣＣＣＧＧＴＡＣＴＧＧＧＡＣＡＴＣＡＴＧＧＡＡＴＡＴＴＴＴＧＡＴＣＴＧＡＡＧＡＧ－３’　（配列番号２３１）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ１７７９遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０６０６】

ヌクレオチド４１－４３位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド２２１３－２２１５位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含んでいる完全長クローンを、同定した（図８１；配列番号８１）。予測されるポリペプチド前駆体は、７２４アミノ酸長であり、約８０，７７９ダルトンという算出された分子量および約９．３４という推定ｐＩを有する。図８２Ａ－８２Ｂ（配列番号８２）に示される完全長ＰＲＯ１７７９配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約４１のシグナルペプチド、アミノ酸約１７～アミノ酸約３６の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約３７２～アミノ酸約３７５およびアミノ酸約４８０～アミノ酸約４８３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約６４５～アミノ酸約６４８およびアミノ酸約６９９～アミノ酸約７０２のｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位、アミノ酸約８１～アミノ酸約８８のチロシンキナーゼリン酸化部位、アミノ酸約１１～アミノ酸約１６、アミノ酸約３７～アミノ酸約４２、アミノ酸約１５６～アミノ酸約１６１、アミノ酸約１６５～アミノ酸約１７０、アミノ酸約３５７～アミノ酸約３６２、アミノ酸約３６５～アミノ酸約３７０、アミノ酸約３６８～アミノ酸約３７３、アミノ酸約４０８～アミノ酸約４１３、アミノ酸約４５９～アミノ酸約４６４、アミノ酸約５４８～アミノ酸約５５３およびアミノ酸約５５７～アミノ酸約５６２の潜在的Ｎ－ミリストイル化（ｍｙｒｉｓｔｏｌａｔｉｏｎ）部位、アミノ酸約３９１～アミノ酸約３９４およびアミノ酸約６９６～アミノ酸約６９９のアミド化部位、アミノ酸約４２８～アミノ酸約４３０の細胞接着配列ならびにアミノ酸約２５～アミノ酸約４６のロイシンジッパーパターン配列の存在が明らかになる。クローンＵＮＱ８４１（ＤＮＡ７３７７５－１７０７）は、１９９９年5月２５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１２８が割り当てられている。

【０６０７】

図８２Ａ－８２Ｂ（配列番号８２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列ア

ラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１７７９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＸＬＵ３７３７３＿１、Ｐ＿Ｗ５６５３８、Ｓ７４９８１、Ｅ６４８２１、Ｐ＿Ｗ５６５４０、ＡＦ０８３０７２＿２、ＶＴＡ２＿ＸＥＮＬＡ、Ｙ１１２＿ＨＵＭＡＮ、ＳＴＥ２＿ＹＥＡＳＴおよびＳＯＮ＿ＨＵＭＡＮとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０６０８】

（実施例４３：ヒトＰＲＯ１７８５ポリペプチド［ＵＮＱ８４７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中で「ＤＮＡ３５７１８」と命名する。ＤＮＡ３５７１８コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１７８５の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０６０９】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー：５’－ＡＴＣＣＴＣＣＡＡＣＡＴＧＧＡＧＣＣＴＣＴＴＧＣ－３’　（配列番号２３２）；

順方向ＰＣＲプライマー：５’－ＧＴＡＴＣＴＴＧＴＣＡＡＣＣＣＴＧＡＧＧ－３’　（配列番号２３３）；および

逆方向ＰＣＲプライマー：５’－ＴＡＡＣＣＡＧＡＧＣＴＧＣＴＡＴＧＴＣＡＧＧＣＣ－３’　（配列番号２３４）；

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３５７１８配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ：５’－ＡＧＧＣＡＡＡＧＴＴＴＣＡＣＴＡＧＴＴＧＴＡＡＡＣＧＴＧＧＣＣＡＧＴＧＡＣＴＧＣＣＡＡＣＴＣＡＣＡＧ－３’　（配列番号２３５）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１７８５遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト大動脈内皮細胞から単離した。

【０６１０】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１７８５（本明細書中でＤＮＡ８０１３６－２５０３と命名［図８３、配列番号８３］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１７８５の誘導タンパク質配列が得られた。

【０６１１】

ＰＲＯ１７８５のコード配列全体を、図８３（配列番号８３）に示す。クローンＤＮＡ８０１３６－２５０３は、配列番号８３のヌクレオチド２－４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド６２９－６３１位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、２０９アミノ酸長である。配列番号８４のアミノ酸約１－３１にシグナルペプチド、アミノ酸約１８－３７に膜貫通型ドメインおよびアミノ酸約１０４－１１１にグルタチオンペルオキシダーゼシグネチャーが存在する。クローンＤＮＡ８０１３６－２５０３は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９８年１２月１５日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３５４１が割り当てられている。図８４に示される完全長ＰＲＯ１７８５タンパク質は、約２３，９０９ダルトンという推定分子量および約９．６８というｐＩを有する。

【０６１２】

図８４（配列番号８４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１７８５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＧＳＨＣ＿ＳＣＨＭＡ、Ｐ＿Ｒ４４９８８、ＡＢ０１２３９５＿１、ＧＳＨＨ＿ＨＵＭＡＮ、ＡＣ００４１５１＿３、ＢＴＵＥ＿ＥＣＯＬＩ、ＧＳＨＣ＿ＨＵＭＡＮ、Ｐ＿Ｒ８９９１０、ＰＷＵ８８９０７＿１およびＤ３７９１６＿１との間の配列同一性が明らかになった。

【０６１３】

（実施例４４：ヒトＰＲＯ１８８９ポリペプチド［ＵＮＱ８７１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ４９３１０と命名する。ＤＮＡ４９３１０コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号２７７９４３６内に含まれるＥＳＴとの間に見られる相同性に基づいて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ　クローン番号２７７９４３６を購入し、その挿入断片を得て、配列決定した。挿入断片の配列を図８５に示し、本明細書中でＤＮＡ７７６２３－２５２４と命名する。

【０６１４】

ＤＮＡ７７６２３－２５２４のヌクレオチド配列全体を図８５（配列番号８５）に示す。クローンＤＮＡ７７６２３－２５２４は、ヌクレオチド３９－４１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド３３０－３３２位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図８５）。予測されるポリペプチド前駆体は、９７アミノ酸長である（図８６）。図８６に示される完全長ＰＲＯ１８８９タンパク質は、約１０，１６０ダルトンという推定分子量および約６．５６というｐＩを有する。図８６（配列番号８６）に示される完全長ＰＲＯ１８８９配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約２０のシグナルペプチド、アミノ酸約６～アミノ酸約１１およびアミノ酸約３３～アミノ酸約３８の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位ならびにアミノ酸約２４～アミノ酸約３４およびアミノ酸約７８～アミノ酸約８８の原核生物の膜リポタンパク質脂質接着部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ７７６２３－２５２４は、１９９８年１２月２２日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３５４６が割り当てられている。

【０６１５】

図８６（配列番号８６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１８８９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＨＳＥ４８ＡＴＧＮ＿１、Ｐ＿Ｗ０６２９２、ＡＢ０１２２９３＿１、ＴＨＹＢ＿ＭＯＵＳＥ、Ｐ＿Ｒ７０９８４、ＣＨＫＳＣＡ２Ａ＿１、Ｐ＿Ｗ６１６２８、Ｉ４８６３９、ＢＭＢＵＮＧＫＰ４＿１およびＵＰＡＲ＿ＨＵＭＡＮとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０６１６】

（実施例４５：ヒトＰＲＯ３４３４ポリペプチド［ＵＮＱ１８２１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例２に記載された企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって、ＤＮＡ７７６３１－２５３７を同定した。上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベースからＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬ

ＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６０９９と命名する。

【０６１７】

ＤＮＡ５６０９９配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号３３２７０８９との間の配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号３３２７０８９を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図８９Ａ－８９Ｂ（配列番号８９）に示し、本明細書中でＤＮＡ７７６３１－２５３７と命名する。

【０６１８】

クローンＤＮＡ７７６３１－２５３７は、ヌクレオチド４６－４８位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド３１３３－３１３５位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図８９Ａ－８９Ｂ）。予測されるポリペプチド前駆体は、１０２９アミノ酸長である（図９０；配列番号９０）。図９０に示される完全長ＰＲＯ３４３４タンパク質は、約１１４，２１３ダルトンという推定分子量および約６．４２というｐＩを有する。図９０（配列番号９０）に示される完全長ＰＲＯ３４３４配列の解析により、種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになり、ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。図９０に示される完全長ＰＲＯ３４３４配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１６のシグナルペプチド；アミノ酸約１５４～アミノ酸約１５８、アミノ酸約３３１～アミノ酸約３３５、アミノ酸約６１６～アミノ酸約６２０、アミノ酸約７８５～アミノ酸約７８９およびアミノ酸約８９１～アミノ酸約８９５のｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位；アミノ酸約９１～アミノ酸約９７、アミノ酸約１３６～アミノ酸約１４２、アミノ酸約２２４～アミノ酸約２３０、アミノ酸約４３５～アミノ酸約４４１、アミノ酸約４３９～アミノ酸約４４５、アミノ酸約４４３～アミノ酸約４４９、アミノ酸約６６５～アミノ酸約６７１およびアミノ酸約６９８～アミノ酸約７０４の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位；アミノ酸約３２９～アミノ酸約３３３およびアミノ酸約６３４～アミノ酸約６３８のアミド化部位；ならびにアミノ酸約９６～アミノ酸約１３５のオリゴアデニル合成酵素部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ７７６３１－２５３７は、１９９９年２月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３６５１が割り当てられている。

【０６１９】

図９０（配列番号９０）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ３４３４アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＶＡＴＸ＿ＹＥＡＳＴ，Ｐ＿Ｒ５１１７１，ＰＯＬＳ＿ＩＢＤＶＰ，ＩＢＤＶＯＲＦ＿２，ＪＣ５０４３，ＩＢＤＶＰＩＶ＿１，ＶＥ７＿ＨＰＶ１１，ＧＥＮ１４２２０，ＭＵＴＳ＿ＴＨＥＴＨおよびＣＯＡＣ＿ＣＨＩＣＫとの間の著しい配列同一性が明らかになった。

【０６２０】

（実施例４６：ヒトＰＲＯ３５７９ポリペプチド［ＵＮＱ１８４９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ６８８６２－２５４６を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）を適用することによって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを

計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０６２１】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴ クローン番号３０４０２４７と命名される、ＥＳＴ配列が同定できた。次いで、このＥＳＴ配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（Ｌｉｆｅｓｅｑ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そのコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５７７２３と命名する。ＤＮＡ５７７２３配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２３７７３２９との間の配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２３７７３２９を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図９１に示し、本明細書中でＤＮＡ６８８６２－２５４６と命名する。

【０６２２】

クローンＵＮＱ１８４９（ＤＮＡ６８８６２－２５４６）は、ヌクレオチド２１０－２１２位の明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１４５２－１４５４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図９１；配列番号９１）。予測されるポリペプチド前駆体は、４１４アミノ酸長である（図９２；配列番号９２）。図９２に示される完全長ＰＲＯ３５７９タンパク質は、約４８，９２０ダルトンという推定分子量および約８．９５というｐＩを有する。図９２（配列番号９２）に示される完全長ＰＲＯ３５７９配列の解析により、図９２に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。クローンＵＮＱ１８４９（ＤＮＡ６８８６２－２５４６）は、１９９９年２月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３６５２が割り当てられている。

【０６２３】

図９２（配列番号９２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ３５７９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＬＴ０５Ｈ４＿１５、ＣＥＬＺＫ４０＿１、Ａ３８８４０＿１、Ｓ５２６４５、Ｐ＿Ｒ９９２４９、ＹＢＰ２＿ＹＥＡＳＴ、Ｐ＿Ｒ５９７１３、ＢＮＡＧＰＡＴＲＦ＿１、Ｄ８６９６０＿１およびＹＩＨＧ＿ＥＣＯＬＩとの間の著しい相同性が明らかになった。

【０６２４】

（実施例４７：ヒトＰＲＯ４３２２ポリペプチド［ＵＮＱ１８７９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

本明細書中で（ＤＮＡ９２２２３－２５６７）と命名された、天然ヒトＰＲＯ４３２２ポリペプチドをコードするｃＤＮＡクローンを、１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に表すヒト組織ｃＤＮＡライブラリにおいて酵母スクリーニングによって同定した。

【０６２５】

図９３に示される完全長ＤＮＡ９２２２３－２５６７クローンは、ヌクレオチド１９９－２０１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１１２９－１１３１位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図９３；配列番号９３）。予測されるポリペプチド前駆体は、３１０アミノ酸長である（図９４；配列番号９４）。図９４に示される完全長ＰＲＯ４３２２タンパク質は、約３２，２８９ダルトンという推定分子量および約４．６２というｐＩを有する。図９４（配列番号９４）に示される完全長ＰＲＯ４３２２配列の解析により、図９４に示されるように種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。クローンＵＮＱ１８７９（ＤＮＡ９２２２３－２５６７）は、１９９９年３月１６日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３８５１が割り当てられている。

【０６２６】

図９４（配列番号９４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４３２２アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＭＹＨ＿ＹＥＡＡＳＴ、ＭＵＣ２＿ＨＵＭＡＮ、ＲＮＭＵＣＡＳＧＰ７＿１、Ｃ１１４＿ＭＯＵＳＥ、ＡＧＡ１＿ＹＥＡＳＴ、Ｄ８８７３４＿１、ＶＧＰ３＿ＥＢＶＡ８、Ｐ＿Ｐ９１９４１、Ａ３７２３２およびＦＩＧ２＿ＹＥＡＳＴとの間のいくらかの程度の相同性が明らかになった。

【０６２７】

（実施例４８：ヒトＰＲＯ４３４３ポリペプチド［ＵＮＱ１８９７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ９２２５５－２５８４を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０６２８】

上記シグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから ＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そのコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５９２２５と命名する。配列ＤＮＡ５９２２５

に照らして、配列ＤＮＡ９２２５５－２５８４を同定した。

【０６２９】

図９５に示される完全長クローンは、ヌクレオチド１２４－２２６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０２７－１０２９位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図９５；配列番号９５）。予測されるポリペプチド前駆体（図９６，配列番号９６）は、３０１アミノ酸長である。ＰＲＯ４３４３は、約３１６０７ダルトンという算出された分子量および約４．８９という推定ｐＩを有する。

【０６３０】

図９６（配列番号９６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４３４３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（本明細書中で援用される配列および関連文献）：ＹＫＡ４＿ＣＡＥＥＬ、ＧＧＡＲＢＰ＿１、ＴＰＭ５＿ＤＲＯＭＥ、ＤＲＯＴＲＯ１１＿１、Ｐ＿Ｒ６０１２６、ＣＨＵ４５９６３＿１、ＭＭＨＣ１８８Ａ７＿５、ＡＦ０８５８０９＿１、Ｐ＿Ｒ３７６８３およびＡＦ０９８５１１＿ｌとの間の相同性が明らかになった。

【０６３１】

ＤＮＡ９２２５５－２５８４と命名されるクローンＤＮＡ９２２５５－２５８４（ＵＮＱ１８９７）は、１９９９年３月２３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３８６６が割り当てられている。

【０６３２】

（実施例４９：ヒトＰＲＯ４３４７ポリペプチド［ＵＮＱ１９０１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０６３３】

ＰＲＯ４３４７をコードするコンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築し、繰り返しサイクルを使用して伸長した。このコンセンサス配列を、本明細書中で「ＤＮＡ７７４９８」と命名する。

【０６３４】

ＤＮＡ７７４９８コンセンサス配列に基づいて、クローンを同定し、配列決定した。

【０６３５】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ４３４７（本明細書中でＤＮＡ９２２８８－２５８８と命名［図９７，配列番号９７］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ４３４７の誘導タンパク質配列が得られた。

【０６３６】

ＰＲＯ４３４７のコード配列全体を、図９７（配列番号９７）に示す。クローンＤＮＡ９２２８８－２５８８は、ヌクレオチド１９１－１９３位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１２３８－１２４０位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーデ

ィングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、３４９アミノ酸長である。ＤＮＡ９２２８８－２５８８と命名されたクローンＤＮＡ９２２８８－２５８８（ＵＮＱ１９０１）は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９９年3月３０日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３８９２が割り当てられている。図９８に示される完全長ＰＲＯ４３４７タンパク質は、約４００２６ダルトンという推定分子量および約７．０というｐＩを有する。

【０６３７】

図９８（配列番号９８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４３４７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｆ２０Ｐ５＿１８、ＡＴＡＣ００５４９９１５、Ｙ２５８＿ＨＡＥＩＮ、Ｃ６４１４６、ＮＭＵ６５７８８＿３、ＡＦ０１９７４５＿６、ＡＢ０２０２１１＿２、ＧＳＰＡ＿ＢＡＣＳＵ、Ｐ＿Ｒ９１３１３およびＲＦＡＪ＿ＳＡＬＴＹとの間の相同性が明らかになった。

【０６３８】

（実施例５０：ヒトＰＲＯ４４０３ポリペプチド［ＵＮＱ１９２８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０６３９】

ＰＲＯ４４０３をコードするコンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。

【０６４０】

そのコンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ４４０３の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約１～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０６４１】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’ＧＣＴＴＴＣＡＴＴＧＣＣＡＣＧＴＧＧＡＧＴＡＴＧ３’（配列番号２３６）および

逆方向ＰＣＲプライマー　５’ＡＣＣＴＡＧＴＧＡＧＧＣＴＧＧＧＡＴＴＴＧＧＣ３’

（配列番号２３７）
さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するそのコンセンサス配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ　５’ＣＣＧＣＣＴＧＧＣＴＣＴＧＴＧＣＣＡＡＧＣＣＣＴＴＣＡＡＡＧＴＣＡＴＣＴＧＴＡＴ３’　（配列番号２３８）
完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ４４０３遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０６４２】
ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト腺癌細胞株から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０６４３】
上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ４４０３（本明細書中でＤＮＡ８３５０９－２６１２と命名［図９９，配列番号９９］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ４４０３の誘導タンパク質配列が得られた。

【０６４４】
ＰＲＯ４４０３のコード配列全体を、図９９（配列番号９９）に示す。クローンＤＮＡ８３５０９－２６１２は、ヌクレオチド１６７－１６９位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１０９０－１０９３位の明らかな終止コドンを有する単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、３０８アミノ酸長である。ＤＮＡ８３５０９－２６１２と命名されるクローンＤＮＡ８３５０９－２６１２（ＵＮＱ１９２８）は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９９年４月２７日）、ＡＴＣＣ寄託番号２０３９６５が割り当てられている。図１００に示される完全長ＰＲＯ４４０３タンパク質は、約３３０６５ダルトンという推定分子量および約１０．１３というｐＩを有する。

【０６４５】
図１００（配列番号１００）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４４０３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（本明細書中で援用される配列および関連文献）：ＡＦ０４２７１４＿１、ＡＣ００４６１３＿１、ＮＰＨ１＿ＲＡＴ、ＮＰＨ２＿ＢＯＶＩＮ、ＡＦ０４３４６７＿１、ＡＦ０４３４６９＿１、ＡＦ０４３４６８＿１、ＥＬＳ＿ＭＯＵＳＥ、ＡＦ０２９２４９＿１およびＫ２Ｃ３＿ＢＯＶＩＮとの間の相同性が明らかになった。

【０６４６】
（実施例５１：ヒトＰＲＯ４９７６ポリペプチド［ＵＮＱ２４１９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
最初のＤＮＡ配列（ＤＮＡ９０６５０）を、１次ｃＤＮＡクローンの５’末端を優先的に表す酵母スクリーニングを使用して同定した。この配列を、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ

）からのＥＳＴと比較した。そのＥＳＴをクラスター化し、コンピュータプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を使用してコンセンサスＤＮＡ配列に構築した。このコンセンサス配列を、本明細書中で「ＤＮＡ９４８４８」と命名する。ＤＮＡ９４８４８コンセンサス配列に基づいて、以下のオリゴヌクレオチドを、ヒトヒト胎児腎臓ｃＤＮＡライブラリからＰＲＯ１３７７の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した：
５’ＣＣＧＣＣＡＧＡＡＧＡＡＴＧＣＡＧＴＴＣＴＧ３’　（順方向，配列番号２３９）、
５’ＣＣＴＣＣＡＣＣＣＴＣＡＧＡＡＣＴＧＣＣＴＣ３’（逆方向，配列番号２４０），および
５’ＧＣＡＡＴＴＧＧＡＧＣＡＧＴＧＧＡＧＡＡＡＧＡＣＧＴＧＧＧＣＣＴＧＴＣＧＧＡＴＧ３’　（プラスミド，配列番号２４１）。

【０６４７】
図１０１に示される完全長ＤＮＡ１００９０２－２６４６クローンは、ヌクレオチド１４０－１４２位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２１７１－２１７３位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１０１；配列番号１０１）。予測されるポリペプチド前駆体（図１０２，配列番号１０２）は、６７７アミノ酸長である。ＰＲＯ４９７６は、約７５５９８ダルトンという算出された分子量および約６．８５という推定ｐＩを有する。

【０６４８】
図１０２（配列番号１０２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４９７６アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＴＡＣ００５９１７２０、ＭＧＮＭＡＧＡ＿１、Ｐ＿Ｗ２７４５４、Ｅ６４７７８、ＫＥＥＢ＿ＥＣＯＬＩ、Ｄ７１６４２、Ｇ６９８１９、Ｔ４Ｂ２１＿１６、ＭＸＵ３７００８＿２およびＦ７０５９１との間の相同性が明らかになった。

【０６４９】
ＤＮＡ１００９０２－２６４６と命名されるクローンＤＮＡ１００９０２－２６４６（ＵＮＱ２４１９）は、ＡＴＣＣに寄託され（１９９９年５月１１日）、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－４２が割り当てられている。

【０６５０】
（実施例５２：ヒトＰＲＯ２６０ポリペプチド［ＵＮＱ２２７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中でＤＮＡ３０８３４と命名される。ＤＮＡ３０８３４コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ２６０についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０６５１】
ＰＣＲプライマー（順方向および２つの逆方向）を合成した：
順方向ＰＣＲプライマー：５’－ＴＧＧＴＴＴＧＡＣＣＡＧＧＣＣＡＡＧＴＴＣＧＧ－３’　（配列番号２４２）；
逆方向ＰＣＲプライマーＡ：５’－ＧＧＡＴＴＣＡＴＣＣＴＣＡＡＧＧＡＡＧＡＧＣＧＧ－３’　（配列番号２４３）；および
逆方向ＰＣＲプライマーＢ：５’－ＡＡＣＴＴＧＣＡＧＣＡＴＣＡＧＣＣＡＣＴＣＴＧＣ－３’　（配列番号２４４）
さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ３０８３４配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ
５’－ＴＴＣＣＧＴＧＣＣＣＡＧＣＴＴＣＧＧＴＡＧＣＧＡＧＴＧＧＴＴＣＴＧＧＴＧＧＴＡＴＴＧＧＣＡ－３’　（配列番号２４５）
　完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ２６０遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。
【０６５２】
　ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した。
【０６５３】
　上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ２６０［本明細書中でＤＮＡ３３４７０－１１７５と命名］（配列番号１０３）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２６０の誘導タンパク質配列が得られた。
【０６５４】
　ＤＮＡ３３４７０－１１７５のヌクレオチド配列全体を、図１０３（配列番号１０３）に示す。クローンＤＮＡ３３４７０－１１７５は、ヌクレオチド６７－６９位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１４６８－１４７０位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１０３を参照のこと）。予測されるポリペプチド前駆体は、４６７アミノ酸長である（図１０４；配列番号１０４）。クローンＤＮＡ３３４７０－１１７５は、１９９７年１０月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９３９８が割り当てられている。
【０６５５】
　完全長ＰＲＯ２６０ポリペプチドのアミノ酸配列（図１０４；配列番号１０４）の解析により、その一部が、アルファ－１－フコシダーゼ前駆体に対して著しい相同性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ２６０が新規のフコシダーゼであり得ることが示唆される。
【０６５６】
　（実施例５３：ヒトＰＲＯ６０１４ポリペプチド［ＵＮＱ２５２１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
　ＤＮＡ９２２１７－２６９７を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。
【０６５７】
　上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベース，Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡからＥＳＴ配列が同定でき、本明細書中で３４０２７７４Ｈ１と命名する。次いで、このＥＳＴ配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ）および企業ＥＳＴ

ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ７９３３１と命名する。

【０６５８】

ＤＮＡ７９３３１配列とＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベース，Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡからのクローン番号３４０２７７４Ｈ１内に包含されるＥＳＴ配列との間で観察される配列相同性に鑑みて、クローン番号３４０２７７４Ｈ１を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図１０５Ａ－１０５Ｂ（配列番号１０５）に示し、本明細書中でＤＮＡ９２２１７－２６９７と命名する。

【０６５９】

クローンＤＮＡ９２２１７－２６９７は、ヌクレオチド９０－９２位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド２５９２－２５９４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１０５Ａ－１０５Ｂ）。予測されるポリペプチド前駆体は、８３４アミノ酸長である（図１０６Ａ－１０６Ｂ）。図１０６Ａ－１０６Ｂに示される完全長ＰＲＯ６０１４タンパク質は、約９１，９１１ダルトンという推定分子量および約６．１７というｐＩを有する。図１０６Ａ－１０６Ｂ（配列番号１０６）に示される完全長ＰＲＯ６０１４配列の解析により、図１０６Ａ－１０６Ｂに示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになり、ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ９２２１７－２６９７は、１９９９年８月１０日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－５１３が割り当てられている。

【０６６０】

図１０６Ａ－１０６Ｂ（配列番号１０６）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ６０１４アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ１２８１１３＿１；ＡＦ０２６２６９＿１；ＡＦ０３９６６３＿１；Ｐ＿Ｗ２６７６９；ＡＦ０２７２０８＿１；ＡＦ１２７９３５＿１；ＮＦＬ＿ＣＯＴＪＡ；ＧＣＭＹＯ２＿１；ＡＦ０１４２０４＿１；Ｐ＿Ｗ２３９９６との間の配列同一性が明らかになった。

【０６６１】

（実施例５４：ヒトＰＲＯ６０２７ポリペプチド［ＵＮＱ２５２８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ１０５８３８－２７０２を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコア

を計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０６６２】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）（Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）データベースからＥＳＴクラスター配列が同定でき、本明細書中でクラスター１７３０３２と命名する。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５９４６７と命名する。

【０６６３】

ＤＮＡ５９４６７配列とＩｎｃｙｔｅ（Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）データベースからのクローン番号３２７４２５９内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、クローン番号３２７４２５９を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、本明細書中で完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図１０７に示し、本明細書中でＤＮＡ１０５８３８－２７０２と命名する。

【０６６４】

クローンＤＮＡ１０５８３８－２７０２は、ヌクレオチド１９８－２００位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０５０－１０５２位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１０７；配列番号１０７）。予測されるポリペプチド前駆体は、２８４アミノ酸長である（図１０８；配列番号１０８）。図１０８に示される完全長ＰＲＯ６０２７タンパク質は、約３０１７６ダルトンという推定分子量および約９．０３というｐＩを有する。図１０８（配列番号１０８）に示される完全長ＰＲＯ６０２７配列の解析により、図１０８に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインについて与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１０５８３８－２７０２は、１９９９年８月３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－４７６が割り当てられている。

【０６６５】

図１０８（配列番号１０８）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ６０２７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＦ０９Ｂ１２＿２；ＹＢ３Ｆ＿ＳＣＨＰＯ；Ｓ５９３９２；ＹＯ４１＿ＣＡＥＥＬ；ＡＴＴ１２Ｈ１２＿１４；ＹＡ２Ａ＿ＳＣＨＰＯ；Ｓ６１９８１；ＣＡＲ０１２６８３＿１；ＨＳＵ９０６５３＿１；Ｓ５２６９１との間の配列同一性が明らかになった。

【０６６６】

（実施例５５：ヒトＰＲＯ６１８１ポリペプチド［ＵＮＱ２５５２］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、Ｍｅｒｃｋ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０６６７】

コンセンサスＤＮＡ配列を、上に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ８０１７９と命名する。いくつかの場合において、このＤＮＡ８０１７９コンセンサス配列は、ＢＬＡＳＴおよびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長された中間コンセンサスＤＮＡ配列から得ることにより、上記のＥＳＴ配列の起源を使用してその中間コンセンサス配列をできる限り伸長した。

【０６６８】

ＤＮＡ８０１７９コンセンサス配列に基づいてオリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ６１８１の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０６６９】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＣＡＧＣＡＴＴＴＧＡＧＡＣＴＴＧＴＧＣＡＧＣ－３’　（配列番号２４６）

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＧＡＣＴＧＴＡＧＧＡＧＧＣＡＡＴＧＧＡＣＡＣＴＣＣ－３’　（配列番号２４７）および

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ８０１７９配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ　５’－ＣＣＡＴＣＴＣＣＡＣＴＣＴＧＣＣＣＧＧＧＣＴＧＧＡＧＣＴＣＴＴＴＴＧＴＧＣＴＡＴＧ－３’　（配列番号２４８）

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト精巣組織から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩへミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適

切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０６７０】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、完全長ＰＲＯ６１８１ポリペプチド（本明細書中でＤＮＡ１０７６９８－２７１５と命名［図１０９，配列番号１０９］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ６１８１の誘導タンパク質配列が得られた。

【０６７１】

その完全長クローンは、ヌクレオチド９８６－９８８位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１７２４－１７２６位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含む（図１０９，配列番号１０９）。予測されるポリペプチド前駆体は、２４６アミノ酸長であり、約２６，７７３ダルトンという算出された分子量および約８．８２という推定ｐＩを有する。図１１０（配列番号１１０）に示される完全長ＰＲＯ６１８１配列の解析により、図１１０に示されるように種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１０７６９８－２７１５は、１９９９年８月３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－４７２が割り当てられている。

【０６７２】

図１１０（配列番号１１０）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ６１８１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｐ＿Ｗ６７７２２；Ｐ＿Ｗ７９０９０；ＡＣ００６２７６＿１；Ｐ＿Ｗ２６５７９；Ｐ＿Ｗ７９１４２；ＴＴＵ１５７９３＿１；ＹＮ９Ｂ＿ＹＥＡＳＴ；Ｓ５４０５６；ＡＣ００５３２７＿１；およびＴ０１８３７との間の配列同一性が明らかになった。

【０６７３】

（実施例５６：ヒトＰＲＯ６７１４ポリペプチド［ＵＮＱ２７５９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ８２３５８－２７３８を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０６７４】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡデータベースからＥＳＴクラスター配列が同定でき、本明細書中でクラスターＣＬＵ１５７００と命名する。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例え

ば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ７３８７８と命名する。

【０６７５】

ＤＮＡ７３８７８配列とＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標）データベース，Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡからのクローン番号３７４３６８９Ｈ１内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、クローン番号３７４３６８９Ｈ１を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、本明細書中で完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図１１１に示し、本明細書中でＤＮＡ８２３５８－２７３８と命名する。

【０６７６】

クローンＤＮＡ８２３５８－２７３８は、ヌクレオチド４３５－４３７位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１，１９７－１，１９９位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１１１；配列番号１１１）。予測されるポリペプチド前駆体は、２５４アミノ酸長である（図１１２；配列番号１１２）。図１１２に示される完全長ＰＲＯ６７１４タンパク質は、約２７，５７９ダルトンという推定分子量および約９．１４というｐＩを有する。図１１２（配列番号１１２）に示される完全長ＰＲＯ６７１４配列の解析により、図１１２に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインについて与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ８２３５８－２７３８は、１９９９年８月１０日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－５１０が割り当てられている。

【０６７７】

図１１２（配列番号１１２）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ６７１４アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＸＬＩＭＢ１＿１；ＣＥＬＭ７０＿３；ＣＥＬＣ０１Ｇ８＿８；ＣＥＹ４７Ｈ９Ｂ＿２；Ｐ＿Ｒ７０１２６；ＶＩＥ１＿ＭＣＭＶＳ；ＡＴＴ２３Ｊ７＿２０；ＥＶＵ２８１３４＿２；Ｔ０２７２９；およびＩ４８２０１との間の配列同一性が明らかになった。

【０６７８】

（実施例５７：ヒトＰＲＯ７１７９ポリペプチド［ＵＮＱ２７８９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ１０８７０１－２７４９を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、

少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０６７９】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡデータベースからＥＳＴクラスター配列が同定でき、本明細書中でＣＬＵ１９２０５０と命名する。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築する。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ９１９６４と命名する。

【０６８０】

ＤＮＡ９１９６４配列とＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡデータベースからのクローン番号４０４９４８８内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、クローン番号４０４９４８８を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、本明細書中で完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図１１５に示し、本明細書中でＤＮＡ１０８７０１－２７４９と命名する。

【０６８１】

クローンＤＮＡ１０８７０１－２７４９は、ヌクレオチド５９－６１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０３４－１０３６位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１１５；配列番号１１５）。予測されるポリペプチド前駆体は、３２５アミノ酸長である（図１１６；配列番号１１６）。図１１６に示される完全長ＰＲＯ７１７９タンパク質は、約３６２１２ダルトンという推定分子量および約８．６８というｐＩを有する。図１１６（配列番号１１６）に示される完全長ＰＲＯ７１７９配列の解析により、図１１６に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインについて与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１０８７０１－２７４９は、１９９９年８月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－５５４が割り当てられている。

【０６８２】

図１１６（配列番号１１６）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ７１７９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｐ＿Ｙ０２６５５；ＨＧＳ＿ＲＱ１５５；ＪＥ０３２８；ＸＬＵ８６６９９＿１；Ｓ４９５８９；ＨＧＳ＿ＲＱ３０７；Ｐ＿Ｙ０２８０７；ＦＩＢＡ＿ＰＡＲＰＡ；Ｐ＿Ｒ８２２４３；ＦＩＢＢ＿ＨＵＭＡＮとの間の配列同一性が明らかになった。

【０６８３】

（実施例５８：ヒトＰＲＯ７４７６ポリペプチド［ＵＮＱ２９７６］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２［Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，２６６：４６０－４８０（１９９６）］を使用して、サイトカイン／成長因子ホモログに対して検索を行った。成長因子ホモログをコードするエキソンを含む９４．５ＫＢの断片が見出されたが、しかしながら、この断片は、大きなイントロンによって分断されていた。このイントロンを、コンピュータアルゴリズムによって取り除いた。ＤＮＡ１０２８６３コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ７４７６の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０６８４】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー：５’－ＡＴＧＣＡＧＣＴＣＣＣＡＣＴＧＧＣＣＣＴＧ－３’（配列番号２４９）

逆方向ＰＣＲプライマー：５’－ＣＴＡＧＴＡＧＧＣＧＴＴＣＴＣＣＡＧＣＴＣＧＧＣＣＴＧ－３’（配列番号２５０）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ１０２８６３配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＣＴＴＣＣＧＣＴＧＣＡＴＣＣＣＣＧＡＣＣＧＣＴＡＣＣＧＣＧＣＧＣＡＧＣＧＣＧＴＧ－３’（配列番号２５１）

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、完全長ＰＲＯ７４７６ポリペプチド（本明細書中でＤＮＡ１１５２５３－２７５７と命名［図１１７，配列番号１１７］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ７４７６の誘導タンパク質配列が得られた。

【０６８５】

上で同定された完全長クローンは、ヌクレオチド６２－６４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド７０１－７０３位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１１７，配列番号１１７）。予測されるポリペプチド前駆体は、２１３アミノ酸長であり、約２４，０３１ダルトンという算出された分子量および約９．５９という推定ｐＩを有する。図１１８（配列番号１１８）に示される完全長ＰＲＯ７４７６配列の解析により、図１１８に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインについて与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１１５２５３－２７５７は、１９９９年８月３１日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－６１２が割り当てられている。

【０６８６】

図１１８（配列番号１１８）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ７４７６アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：Ｐ

＿Ｗ５８７０４；Ｐ＿Ｗ９５７１１；Ｐ＿Ｗ０９４０８；Ｐ＿Ｙ１２００９；Ｔ０８７１０；Ｐ＿Ｗ４４０９０；Ｐ＿Ｗ２７６５４；Ｐ＿Ｙ０３２２５；ＬＳＨＢ＿ＭＥＬＧＡ；ＡＢ０１１０３０＿１との間の配列同一性が明らかになった。

【０６８７】

（実施例５９：ヒトＰＲＯ１９８１４ポリペプチド［ＵＮＱ５９２３］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。これらのＥＳＴデータベースは、ＬＩＦＥＳＥＱ７，Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んでいた。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０６８８】

コンセンサスＤＮＡ配列を、上に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ４７４５７と命名する。いくつかの場合において、このＤＮＡ８０１７９コンセンサス配列は、ＢＬＡＳＴおよびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長された中間コンセンサスＤＮＡ配列から得ることにより、上記のＥＳＴ配列の起源を使用してその中間コンセンサス配列をできる限り伸長した。

【０６８９】

ＤＮＡ４７４５７コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ１９８１４の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＡＴＣＧＴＧＴＧＴＣＧＴＧＣＣＡＣＣＡＡＣ－３’（配列番号２５２）

逆方向ＰＣＲプライマー　５’－ＣＴＣＴＧＧＣＣＡＴＴＣＴＣＣＡＣＧＴＣＡＣＣ－３’（配列番号２５３）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４７４５７配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＧＧＡＡＡＧＧＡＧＡＣＧＴＣＧＧＴＣＡＣＣＡＴＴＧＡＣＡＴＣＣＡＧＣＡＣＣＣＴＣＣＡＣ－３’（配列番号２５４）

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、混合組織からヒトオリゴｄＴから単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒ

ｏｇｅｎ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩへミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０６９０】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、完全長ＰＲＯ１９８１４ポリペプチド（本明細書中でＤＮＡ１４８００４－２８８２と命名［図１２１，配列番号１２１］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１９８１４ポリペプチドの誘導タンパク質配列が得られた。

【０６９１】

上で同定された完全長クローンは、ヌクレオチド３０２－３０４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド２１０１－２１０３位の終止シグナルを有する単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１２１，配列番号１２１）。予測されるポリペプチド前駆体は、６００アミノ酸長であり、約６５，３０８ダルトンという算出された分子量および約８．３５という推定ｐＩを有する。図１２２（配列番号１２２）に示される完全長ＰＲＯ１９８１４配列の解析により、図１２２に示されるように種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１４８００４－２８８２は、２０００年４月２５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１７７９が割り当てられている。

【０６９２】

（実施例６０：ヒトＰＲＯ２００８８ポリペプチド［ＵＮＱ６０７７］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、企業ＥＳＴデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んでいた。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ－２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０６９３】

コンセンサスＤＮＡ配列を、上に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ９０８５９と命名する。いくつかの場合において、このＤＮＡ９０８５９コンセンサス配列は、ＢＬＡＳＴおよびｐｈｒａｐの繰り返しサイクルを使用して伸長された中間コンセンサスＤＮＡ配列から得ることにより、上記のＥＳＴ配列の起源を使用してその中間コンセンサス配列をできる限り伸長した。

【０６９４】

ＤＮＡ９０８５９コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ２００８８の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成し

た。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ｓｃｈａｎｋｅ ｅｔ ａｌ．，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ．１６：４１４－４１６（１９９４）のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＦｌｉｐ ＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０６９５】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー ５’－ＧＣＴＧＣＴＣＧＴＧＣＴＣＣＧＧＣＴＧ－３’ （配列番号２５５）

逆方向ＰＣＲプライマー ５’－ＣＡＣＡＡＡＡＣＧＡＣＡＡＴＣＣＧＧＧＣＣＴＧ－３’ （配列番号２５６）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ９０８５９配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’－ＧＣＡＣＡＡＡＣＴＣＴＧＣＧＣＧＧＡＣＧＡＣＧＡＡＴＧＣＡＧＣＡＴＧＴＴＡＡＴＧＴＡＣ－３’ （配列番号２５７）

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト組織から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩへミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ）；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０６９６】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、完全長ＰＲＯ２００８８ポリペプチド（本明細書中でＤＮＡ１５０１５７－２８９８と命名［図１２５，配列番号１２５］）の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ２００８８ポリペプチドの誘導タンパク質配列が得られた。

【０６９７】

上で同定された完全長クローンは、ヌクレオチド４－６位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１５０１－１５０３位の終止シグナルを含む単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１２５，配列番号１２５）。予測されるポリペプチド前駆体は、４９９アミノ酸長であり、約５６，４７１ダルトンという算出された分子量および約４．３１という推定ｐＩを有する。図１２６（配列番号１２６）に示される完全長ＰＲＯ２００８８配列の解析により、図１２６に示されるように種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインに与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１５０１５７－２８９８は、２０００年４月２５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１７７７が割り当てられている。

【０６９８】

図１２６（配列番号１２６）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ２００８８アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：

Ｐ＿Ｙ２４７８８；Ａ７１６２３；ＮＭ＿００６５３３＿１；ＭＩＡ＿ＨＵＭＡＮ；Ｐ＿Ｒ６９８１１；ＭＭＵ８５６１２＿１；ＧＥＮ１４１６４；Ｐ＿Ｗ０３６２７；ＡＦ１４８８０５＿６；およびＡＦ２０６６３２＿１との間の配列同一性が明らかになった。

【０６９９】

（実施例６１：ヒトＰＲＯ１７５７ポリペプチド［ＵＮＱ８３０］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙｔｅデータベースから３つのＥＳＴ配列が同定できた。それらを、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２００７９４７、２０１４９６２および１９１２０３４と命名する。次いで、これらのＥＳＴ配列をクラスター化し、プログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列に構築した。そこから得られたコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ５６０５４と命名する。

【０７００】

ＤＮＡ５６０５４配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２００７９４７内に含まれるＥＳＴ配列との間の配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ ＥＳＴクローン番号２００７９４７を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を、本明細書中でＤＮＡ７６３９８－１６９９と命名する。

【０７０１】

クローンＤＮＡ７６３９８－１６９９は、ヌクレオチド５９－６１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド４２２－４２４位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１３３；配列番号１３３）。予測されるポリペプチド前駆体は、１２１アミノ酸長である（図１３４；配列番号１３４）。図１３４に示される完全長ＰＲＯ１７５７タンパク質は、約１２，０７３ダルトンという推定分子量および約４．１１というｐＩを有する。図１３４（配列番号１３４）に示される完全長ＰＲＯ１７５７配列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約１９のシグナルペプチド、アミノ酸約９１～アミノ酸約１１０の膜貫通型ドメイン、アミノ酸約４４～アミノ酸約４７のグリコサミノグリカン接着部位、アミノ酸約１１６～アミノ酸約１１９のｃＡＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位およびｃＧＭＰ－依存性タンパク質キナーゼリン酸化部位ならびにアミノ酸約９１～アミノ酸約９６の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ７６３９８－１６９９は、１９９８年１１月１７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４７４が割り当てられている。

【０７０２】

図１３４（配列番号１３４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ Ｓｗｉｓｓ Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１７５７アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＪＱ０９６４、ＣＯＬＬ＿ＨＳＶＳ７、ＨＳＵ７０１３６＿１、ＡＦ００３４７３＿１、Ｄ８９７２８＿１、ＭＴＦ１＿ＭＯＵＳＥ、ＡＦ０２９７７７＿１、ＨＳＵ８８１５３＿１およびＰ＿Ｗ０５３２１との間の著しい相同性が明らかになった。

【０７０３】

（実施例６２：ヒトＰＲＯ４４２１ポリペプチド［ＵＮＱ１９３８］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ９６８７９－２６１９を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ Ｓａｎ Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを

計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０７０４】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＩｎｃｙｔｅデータベースからＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ８０１３３と命名する。そのアセンブリにおいて、ＧｅｎｅｎｔｅｃｈデータベースにおけるＥＳＴを同定した。この配列に照らして、ＤＮＡ９６８７９－２６１９を同定し、配列決定した。

【０７０５】

図１３５に示される完全長クローンは、ヌクレオチド８１－８３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド６７５－６７７位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１３５；配列番号１３５）。予測されるポリペプチド前駆体（図１３６，配列番号１３６）は、１９８アミノ酸長である。ＰＲＯ４４２１は、約２２５８４ダルトンという算出された分子量および約９．４という推定ｐＩを有する。

【０７０６】

図１３６（配列番号１３６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４４２１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（本明細書中で援用される配列および関連文献）：ＨＳＵ８２９８８＿１、ＨＧＳ＿Ｂ４７６、ＨＳＡＪ３３２４＿１、ＨＳＵ９６６２７＿１、ＨＵＭＬＹ９＿１、ＡＦ０４３４４５＿１、ＬＹ９＿ＭＯＵＳＥ、ＡＣ００５６２６＿１、Ｐ＿Ｒ７１４７８およびＣＤ８６＿ＨＵＭＡＮとの間の相同性が明らかになった。

【０７０７】

ＤＮＡ９６８７９－２６１９と命名されるクローンＤＮＡ９６８７９－２６１９（ＵＮＱ１９３８）は、１９９９年４月２７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３９６７が割り当てられている。

【０７０８】

（実施例６３：ヒトＰＲＯ９９０３ポリペプチド［ＵＮＱ３０７１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

ＤＮＡ１１９５９６－２７９７を、Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．（Ｓｏｕｔｈ　Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）によって開発された、ＥＳＴに基づく企業のシグナル配列探索アルゴリズムを適用することによって同定するだけでなく、クラスター化し、公的データベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および／または企業データベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．，Ｐａｌ

ｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）からＥＳＴフラグメントを構築した。シグナル配列アルゴリズムは、問題の配列または配列フラグメントの５’末端の第１および必要に応じて第２のメチオニンコドン（ＡＴＧ）の周辺のＤＮＡヌクレオチドの特徴に基づいて分泌シグナルスコアを計算する。第１のＡＴＧの後に続くヌクレオチドは、いかなる終止コドンも含まない、少なくとも３５個の明白なアミノ酸をコードしなければならない。第１のＡＴＧが、必要なアミノ酸を有する場合、第２のＡＴＧは、試験されない。どちらもが必要条件を満たさない場合、候補配列は、スコア付けされない。ＥＳＴ配列が確実なシグナル配列を含むか否かを判定するために、ＡＴＧコドンの周辺のＤＮＡおよび対応するアミノ酸配列を、分泌シグナルに関連することが知られている７つのセンサー（評価パラメータ）のセットを使用してスコア付けする。

【０７０９】

上記のシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、ＬＩＦＥＳＥＱデータベースからＥＳＴクラスター配列が同定でき、本明細書中でＣＬＵ６７１７５と命名する。次いで、このＥＳＴクラスター配列を公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ$^{TM}$，Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ１０５２６８と命名する。

【０７１０】

ＤＮＡ１０５２６８配列とＬＩＦＥＳＥＱデータベースからのクローン番号１６４８９１２Ｈ１内に包含されるＥＳＴ配列との間に観察される配列相同性に鑑みて、クローン番号１６４８９１２Ｈ１を購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。この挿入断片が、本明細書中で完全長タンパク質をコードしていることが見出された。このｃＤＮＡ挿入断片の配列を図１３７に示し、本明細書中でＤＮＡ１１９５９６－２７９７と命名する。クローンＤＮＡ１１９５９６－２７９７は、ヌクレオチド５１－５３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド５６６－５６８位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１３７；配列番号１３７）。予測されるポリペプチド前駆体は、１７２アミノ酸長である（図１３８；配列番号１３８）。図１３８に示される完全長ＰＲＯ９９０３タンパク質は、約１８４７０ダルトンという推定分子量および約５．４５というｐＩを有する。図１３８（配列番号１３８）に示される完全長ＰＲＯ９９０３配列の解析により、図１３８に示されるような種々の重要なポリペプチドドメインの存在が明らかになる。ここで、それらの重要なポリペプチドドメインについて与えられた位置は、上に記載したようにおよその位置である。クローンＤＮＡ１１９５９６－２７９７は、１９９９年１２月２２日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１０８３が割り当てられている。

【０７１１】

図１３８（配列番号１３８）に示される完全長配列のＡＬＩＧＮ－２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ９９０３アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＦ２０Ｄ１＿１、ＶＥＵ３４９９９＿２、ＰＯＬＳ＿ＥＥＶＶＭ、ＡＦ０７５２５２＿２、ＶＥＵ９６４０８＿１、ＡＦ００４４６４＿１、ＡＦ００４４５８＿２、ＡＦ００４４７２＿２、ＰＯＬＳ＿ＥＥＶＶ３、Ｓ６３６１５との間の配列同一性が明らかになった。

【０７１２】
（実施例６４：ヒトＰＲＯ１１０６ポリペプチド［ＵＮＱ５４９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、単一のＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ配列が同定できた。次いで、この配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ　ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱＴＭ，Ｉｎｃｙｔｅ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ　２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ　Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉ．ｏｆ　Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築する。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６４２３と命名する。

【０７１３】
ＤＮＡ５６４２３とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号１７１１２４７内に包含されるＥＳＴとの間に観察される配列相同性に鑑みて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号１７１１２４７を得て、その挿入断片を配列決定した。この挿入断片が、完全長タンパク質をコードしていることが見出された。図１３９に示され、ＰＲＯ１１０６の完全長ＤＮＡ配列であるその断片を本明細書中でＤＮＡ５９６０９－１４７０と命名する。クローンＤＮＡ５９６０９－１４７０は、１９９８年６月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０９９６３が割り当てられている。

【０７１４】
ＤＮＡ５９６０９－１４７０のヌクレオチド配列全体を、図１３９（配列番号１３９）に示す。クローンＤＮＡ５９６０９－１４７０は、配列番号１３９（図１３９）のヌクレオチド６１－６３位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１４６８－１４７０位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、４６９アミノ酸長である（図１４０；配列番号１４０）。図１４０に示される完全長ＰＲＯ１１０６タンパク質は、約５２，６８９ダルトンという推定分子量および約８．６８というｐＩを有する。当業者は、ポリペプチドまたはそれをコードする核酸を構築することにより、これらのドメインのすべての任意の１個以上を排除することができると理解される。例えば、膜貫通型ドメイン領域および／またはアミノ末端もしくはカルボキシル末端のいずれかが排除され得る。クローンＤＮＡ５９６０９－１４７０は、１９９８年６月９日にＡＴＣＣに寄託された（ＡＴＣＣ番号２０９９６３）。寄託されたクローンは、実際の核酸配列を有し、本明細書中で提供される配列は、公知の配列決定技術に基づくことが理解される。

【０７１５】
完全長ＰＲＯ１１０６ポリペプチドのアミノ酸配列の解析により、完全長ＰＲＯ１１０６ポリペプチドが、ペルオキシソームのｃａ－依存性溶質キャリアに対して著しい配列類似性を有することが示唆され、それにより、ＰＲＯ１１０６が新規のトランスポーターであり得ることが示唆される。より詳細には、Ｄａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　ＳｗｉｓｓＰｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１１０６アミノ酸配列と少なくとも以下のＤａｙｈｏｆｆ配列、ＡＦ００４１６１＿１、ＩＧ００２Ｎ０１＿２５、ＧＤＣ＿ＢＯＶＩＮおよびＢＴ１＿ＭＡＩＺＥとの間の配列同一性が明らかになった。

【０７１６】
（実施例６５：ヒトＰＲＯ１４１１ポリペプチド［ＵＮＱ７２９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
上の実施例３に記載されたシグナル配列アルゴリズムを使用することにより、Ｉｎｃｙ

ｔｅデータベースからＥＳＴクラスター配列が同定できた。次いで、このＥＳＴクラスター配列を、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴ ＤＮＡデータベース（ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含む種々の発現配列タグ（ＥＳＴ）データベースと比較することにより、存在する相同性を同定した。これらのＥＳＴの１つ以上は、甲状腺組織ライブラリ由来であった。コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ ２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、相同性検索を実施した。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築する。そこから得られたコンセンサス配列を、本明細書中でＤＮＡ５６０１３と命名する。

【０７１７】

ＤＮＡ５６０１３配列とＩｎｃｙｔｅ ＥＳＴ１４４４２２５内に含まれるＥＳＴ配列との間の配列相同性に鑑みて、このＥＳＴを含んでいるクローンを購入し、ｃＤＮＡ挿入断片を得て、配列決定した。このｃＤＮＡ挿入断片を図１４１に示し、本明細書中でＤＮＡ５９２１２－１６２７と命名する。

【０７１８】

図１４１に示される完全長クローンは、ヌクレオチド１８４－１８６位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１５０４－１５０６位に見られる終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含んでいた（図１４１；配列番号１４１）。予測されるポリペプチド前駆体（図１４２、配列番号１４２）は、４４０アミノ酸長である。そのシグナルペプチドは、アミノ酸約１－２１であり、細胞接着部位は、配列番号１４２のアミノ酸約３０１－３０３である。ＰＲＯ１４１１は、約４２，２０８ダルトンという算出された推定分子量および約６．３６という推定ｐＩを有する。クローンＤＮＡ５９２１２－１６２７は、１９９８年９月９日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３２４５が割り当てられている。

【０７１９】

図１４２（配列番号１４２）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ Ｓｗｉｓｓ Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１４１１アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列（データベースからのデータは本明細書中で援用される）：ＭＴＶ０２３＿１９、Ｐ＿Ｒ０５３０７、Ｐ＿Ｗ２６３４８、Ｐ＿Ｐ８２９６２、ＡＦ０００９４９＿１、ＥＢＮ１＿ＥＢＶ、Ｐ＿Ｒ９５１０７、ＧＲＰ２＿ＰＨＡＶＵ、Ｐ＿Ｒ８１３１８およびＳ７４４３９＿１との間の配列同一性が明らかになった。

【０７２０】

（実施例６６：ヒトＰＲＯ１４８６ポリペプチド［ＵＮＱ７５５］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列は、本明細書中で「ＤＮＡ４８８９７」と命名される。ＤＮＡ４８８９７コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するためおよび２）ＰＲＯ１４８６についての完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。

【０７２１】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー ５’ＡＧＧＣＡＧＣＣＡＣＣＡＧＣＴＣＴＧＴＧＣＴＡＣ３’（配列番号２５８）；および

逆方向ＰＣＲプライマー ５’ＣＡＧＡＧＡＧＧＧＡＡＧＡＴＧＡＧＧＡＡＧＣＣＡＧＡ

Ｇ３’　（配列番号２５９）
　さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ４８８９７配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ　５’ＣＴＧＴＧＣＴＡＣＴＧＣＣＣＴＴＧＧＡＣＣＣＴＧＧＧＧＡＣＣＧＡＧＴＧＴＣＴＣＴＧＣ３’　（配列番号２６０）
　完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ１４８６遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト腺癌細胞株から単離した。
【０７２２】
　上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ１４８６の完全長ＤＮＡ配列およびＰＲＯ１４８６の誘導タンパク質配列が得られた。
【０７２３】
　ＰＲＯ１４８６のコード配列全体を、図１４３（配列番号１４３）に示す。クローンＤＮＡ７１１８０－１６５５は、配列番号１４３のヌクレオチド４７２－４７４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１０８７－１０８９位の明らかな終止コドンを含む単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、２０５アミノ酸長である。そのシグナルペプチドは、配列番号１４４のアミノ酸約１－３２である。Ｃ１ｑおよびＮ－グリコシル化部位の領域に類似した領域は、図１４４に示されるように位置する。クローンＤＮＡ７１１８０－１６５５は、１９９８年１０月２７日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４０３が割り当てられている。図１４４に示される完全長ＰＲＯ１４８６タンパク質は、約２１，５２１ダルトンという推定分子量および約７．０７というｐＩを有する。
【０７２４】
　図１４４（配列番号１４４）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１４８６アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＥＲＢ＿ＨＵＭＡＮ、ＣＥＲＬ＿ＲＡＴ、ＧＥＮ１１８９３、Ｐ＿Ｒ２２２６３、ＣＡ１８＿ＨＵＭＡＮ、Ｃ１ＱＣ＿ＨＵＭＡＮ、ＡＦ０５４８９１＿１、Ａ５７１３１、ＨＵＭＣ１Ｑｂ２＿１、ＡＣＲ３＿ＭＯＵＳＥとの間の配列同一性が明らかになった。
【０７２５】
　（実施例６７：ヒトＰＲＯ１５６５ポリペプチド［ＵＮＱ７７１］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）
　コンセンサスＤＮＡ配列を、上の実施例１に記載したようにｐｈｒａｐを使用して他のＥＳＴ配列に関して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中でＤＮＡ６７１８３と命名する。ＤＮＡ６７１８３コンセンサス配列とＩｎｃｙｔｅ　ＥＳＴクローン番号２５１０３２０内に含まれるＥＳＴ配列との間に観察される相同性に基づいて、Ｉｎｃｙｔｅ　ＥＳＴ　クローン番号２５１０３２０を購入し、その挿入断片を得て、配列決定した。その挿入断片配列を図１４５に示し、本明細書中でＤＮＡ７３７２７－１６７３（配列番号１４５）と命名する。
【０７２６】
　ＤＮＡ７３７２７－１６７３のヌクレオチド配列全体を、図１４５（配列番号１４５）に示す。クローンＤＮＡ７３７２７－１６７３は、ヌクレオチド５９－６１位に明らかな翻訳開始部位を有し、ヌクレオチド１０１０－１０１２位の終止コドンで終結している単一のオープンリーディングフレームを含む（図１４５）。予測されるポリペプチド前駆体は、３１７アミノ酸長である（図１４６；配列番号１４６）。図１４６に示される完全長ＰＲＯ１５６５タンパク質は、約３７，１３０ダルトンという推定分子量および約５．１８というｐＩを有する。図１４６（配列番号１４６）に示される完全長ＰＲＯ１５６５配

列の解析により、以下：アミノ酸約１～アミノ酸約４０のシグナルペプチド、アミノ酸約２５～アミノ酸約４７の潜在的ＩＩ型膜貫通型ドメイン、アミノ酸約９４～アミノ酸約９７およびアミノ酸約１８０～アミノ酸約１８３の潜在的Ｎ－グリコシル化部位、アミノ酸約９２～アミノ酸約９５、アミノ酸約７０～アミノ酸約７３、アミノ酸約８５～アミノ酸約８８、アミノ酸約１３３～アミノ酸約１３６、アミノ酸約１４８～アミノ酸約１５１、アミノ酸約１９２～アミノ酸約１９５およびアミノ酸約２３９～アミノ酸約２４２のグリコサミノグリカン接着部位、アミノ酸約３３～アミノ酸約３８、アミノ酸約９５～アミノ酸約１００、アミノ酸約１１６～アミノ酸約１２１、アミノ酸約２１５～アミノ酸約２２０およびアミノ酸約２７２～アミノ酸約２７７の潜在的Ｎ－ミリストイル化部位、アミノ酸約３１５～アミノ酸約３１７のミクロボディＣ末端標的シグナル配列ならびにアミノ酸約９～アミノ酸約１４のシトクロムＣファミリーヘム結合部位シグネチャー配列の存在が明らかになる。クローンＤＮＡ７３７２７－１６７３は、１９９８年１１月３日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号２０３４５９が割り当てられている。

【０７２７】

図１４６（配列番号１４６）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ１５６５アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＡＦ０５１４２５＿１、Ｐ＿Ｒ６５４９０、Ｐ＿Ｒ６５４８８、ＧＲＰＥ＿ＳＴＡＡＵ、ＲＮＵ３１３３０＿１、ＡＣＣＤ＿ＢＲＡＮＡ、Ｄ５０５５８＿１、ＨＵＭＡＭＹＡＢ３＿１、Ｐ＿Ｗ３４４５２およびＰ＿Ｐ５０６２９との間の著しい相同性が明らかになった。

【０７２８】

（実施例６８：ヒトＰＲＯ４３９９ポリペプチド［ＵＮＱ１９２４］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｉｎｃｙｔｅ企業データベースを検索し、ＤＮＡ７９３４５を同定した。そのＤＮＡ７９３４５配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ４３９９の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０７２９】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：

順方向ＰＣＲプライマー５’ＣＧＧＣＡＧＡＴＴＧＡＡＧＡＴＧＡＴＣＧＡＡＡＧＡＣＡＣ３’（配列番号２６１）、および逆方向ＰＣＲプライマー５’ＧＴＣＴＴＧＴＴＴＣＣＡＡＧＣＴＣＡＧＣＡＣＴＣＴＴＴＧＧ３’（配列番号２６２）．

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ７９３４５配列から構築した。

ハイブリダイゼーションプローブ

５’ＴＣＡＧＧＡＧＴＴＧＡＡＡＧＡＧＡＡＡＡＴＧＧＡＣＧＡＧＣＴＣＣＴＧＣＣＴＴＴＧＡＴＣＣＣ３’　（配列番号２６３）．

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、上で同定されたＰＣＲプライマー対を用いたＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよ

びＰＣＲプライマーの一方を使用して、ＰＲＯ４３９９遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０７３０】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト胎児腎臓組織から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０７３１】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ４３９９（本明細書中でＤＮＡ８９２２０－２６０８と命名［図１４７，配列番号１４７］の完全長ＤＮＡ配列；およびＰＲＯ４３９９の誘導タンパク質配列が得られた。

【０７３２】

ＰＲＯ４３９９のコード配列全体を、図１４７（配列番号１４７）に示す。クローンＤＮＡ８９２２０－２６０８は、ヌクレオチド７２－７４位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１５０６－１５０８位の明らかな終止コドンを含む単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、４７８アミノ酸長である。ＤＮＡ８９２２０－２６０８と命名されるクローンＤＮＡ８９２２０－２６０８（ＵＮＱ１９２４）は、１９９９年５月２５日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－１３０が割り当てられている。図１４８に示される完全長ＰＲＯ４３９９タンパク質は、約５４９３０ダルトンという推定分子量および約８．４６というｐＩを有する。

【０７３３】

図１４８（配列番号１４８）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５ Ｓｗｉｓｓ Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４３９９アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＮＯＭＲ＿ＲＡＴ、１７３６３７、Ｄ７８２６２＿１、Ｉ７３６３６、ＡＦ０２８７４０＿１、ＮＯＭＲ＿ＨＵＭＡＮ、１７３６３５、Ｄ７８２６３＿１、ＪＥ００９６およびＰ＿Ｗ６０６７０との間の相同性が明らかになった。

【０７３４】

（実施例６９：ヒトＰＲＯ４４０４ポリペプチド［ＵＮＱ１９２９］をコードするｃＤＮＡクローンの単離）

Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ公的データベースからの約９５０個の既知の分泌タンパク質の細胞外ドメイン（ＥＣＤ）配列（もしあれば、分泌シグナル配列を含む）を、ＥＳＴデータベースを検索するために使用した。ＥＳＴデータベースは、公的ＥＳＴデータベース（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ）および企業ＥＳＴデータベース（例えば、ＬＩＦＥＳＥＱ（登録商標），Ｉｎｃｙｔｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡ）を含んだ。検索は、コンピュータプログラムＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ．２６６：４６０－４８０（１９９６））を使用して、ＥＣＤタンパク質配列の、ＥＳＴ配列の６フレーム翻訳との比較として実施された。既知のタンパク質をコードしなかった、ＢＬＡＳＴスコアが７０（またはいくつかの場合においては９０）またはそれ以上であった比較結果を、クラスター化し、そしてプログラム「ｐｈｒａｐ」（Ｐｈｉｌ Ｇｒｅｅｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｓｅａｔｔｌｅ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ）を用いてコンセンサスＤＮＡ配列を構築した。

【０７３５】

ＰＲＯ４４０４をコードするコンセンサスＤＮＡ配列を、ｐｈｒａｐの繰り返しサイク

ルを使用して他のＥＳＴ配列に対して構築した。このコンセンサス配列を本明細書中で「ＤＮＡ７７６０９」と命名する。

【０７３６】

ＤＮＡ７７６０９コンセンサス配列に基づいて、オリゴヌクレオチドを、１）目的の配列を含むｃＤＮＡライブラリをＰＣＲによって同定するため、および２）ＰＲＯ４４０４の完全長コード配列のクローンを単離するためのプローブとして使用するために合成した。順方向および逆方向ＰＣＲプライマーは、一般に２０～３０ヌクレオチドの範囲であり、約１００～１０００ｂｐ長のＰＣＲ産物が得られるように設計されることが多い。プローブ配列は、代表的には４０～５５ｂｐ長である。いくつかの場合において、コンセンサス配列が約ｌ～１．５ｋｂｐより大きいとき、さらなるオリゴヌクレオチドを合成する。完全長クローンについていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、前出のように、ＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを使用して、プローブオリゴヌクレオチドおよびプライマー対の一方を用いて目的の遺伝子をコードするクローンを単離した。

【０７３７】

ＰＣＲプライマー（順方向および逆方向）を合成した：
順方向ＰＣＲプライマー５’ＴＣＡＧＣＡＡＧＧＡＧＡＣＣＡＡＣＴＧＣＣＡＧＡＣ３’（配列番号２６４）、および逆方向ＰＣＲプライマー５’ＣＴＧＣＡＧＧＣＡＡＴＧＴＧＣＡＴＣＣＡＴＣＴＧ３’（配列番号２６５）

さらに、合成のオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーションプローブを、以下のヌクレオチド配列を有するコンセンサスＤＮＡ７７６０９配列から構築した。
ハイブリダイゼーションプローブ ５’ＣＣＴＣＡＧＧＧＣＴＡＣＣＧＣＴＴＣＣＡＧＡＡＧＴＴＡＡＧＣＣＧＡＧＴＧＴＴＧＡＡＴＣＡＧ３’（配列番号２６６）

完全長クローンの起源についていくつかのライブラリをスクリーニングするために、ライブラリ由来のＤＮＡを上で同定したＰＣＲプライマー対を用いてＰＣＲ増幅によってスクリーニングした。次いで、陽性のライブラリを、プローブオリゴヌクレオチドおよびＰＣＲプライマーの一方を使用してＰＲＯ４４０４遺伝子をコードするクローンを単離するために使用した。

【０７３８】

ｃＤＮＡライブラリを構築するためのＲＮＡを、ヒト大動脈細胞から単離した。ｃＤＮＡクローンを単離するために使用したｃＤＮＡライブラリを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡの試薬などの市販の試薬を使用して標準的な方法によって構築した。ｃＤＮＡを、ＮｏｔＩ部位を含むオリゴｄＴをプライマーとし、ＳａｌＩヘミキナーゼ処理されたアダプターに平滑末端で連結し、ＮｏｔＩで切断し、ゲル電気泳動によって適切にサイズ分離し、適当なクローニングベクター（例えば、ｐＲＫＢまたはｐＲＫＤ；ｐＲＫ５Ｂは、ＳｆｉＩ部位を含まないｐＲＫ５Ｄの前駆体である；Ｈｏｌｍｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：１２７８－１２８０（１９９１）を参照のこと）に所定の方向で独特のＸｈｏＩ部位およびＮｏｔＩ部位においてクローニングした。

【０７３９】

上に記載したように単離されたクローンのＤＮＡ配列決定により、ＰＲＯ４４０４（本明細書中でＤＮＡ８４１４２－２６１３と命名［図１４９，配列番号１４９］の完全長ＤＮＡ配列；およびＰＲＯ４４０４の誘導タンパク質配列が得られた。

【０７４０】

ＰＲＯ４４０４のコード配列全体を、図１４９（配列番号１４９）に示す。クローンＤＮＡ８４１４２－２６１３は、ヌクレオチド２３４－２３６位の明らかな翻訳開始部位およびヌクレオチド１７６１－１７６３位の明らかな終止コドンを含む単一のオープンリーディングフレームを含む。予測されるポリペプチド前駆体は、５０９アミノ酸長である。ＤＮＡ８４１４２－２６１３と命名されるクローンＤＮＡ８４１４２－２６１３（ＵＮＱ

１９２９）は、１９９９年５月４日にＡＴＣＣに寄託され、ＡＴＣＣ寄託番号ＰＴＡ－２２が割り当てられている。図１５０に示される完全長ＰＲＯ４４０４タンパク質は、約５８８７５ダルトンという推定分子量および約８．８６という推定分子量を有する。

【０７４１】

図１５０（配列番号１５０）に示される完全長配列のＷＵ－ＢＬＡＳＴ２配列アラインメント解析を使用したＤａｙｈｏｆｆデータベース（バージョン３５．４５　Ｓｗｉｓｓ　Ｐｒｏｔ３５）の解析により、ＰＲＯ４４０４アミノ酸配列と以下のＤａｙｈｏｆｆ配列：ＣＰ４４＿ＲＡＢＩＴ、ＣＰ４５＿ＲＡＢＩＴ、ＡＢ０１８４２１＿１、ＣＰ４１＿ＲＡＴ、ＣＰ４７＿ＲＡＢＩＴ、ＧＥＮ１１５６４、Ｓ４７５５３、ＡＣ００５３３６＿１、ＡＦ０５４８２１、ＡＦ０１７００２＿１との間の相同性が明らかになった。

【０７４２】

（実施例７０：抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４の遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析）

抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４のポリペプチドの役割を研究するために、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１

１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４の遺伝子の破壊を相同組換えまたはレトロウイルスによる挿入技術によって行った。詳細には、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４の遺伝子の破壊を含むトランスジェニックマウス（すなわち、ノックアウトマウス）を、遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングのいずれかによって作製した。サザンブロット解析によって変異を確認することにより、５’末端と３’末端の両方への正確なターゲティングを確認した。挿入部位に隣接するエキソンにアニーリングするプライマーを使用したＲＴ－ＰＣＲによって裏付けられるように、遺伝子特異的なジェノタイピングをゲノムＰＣＲによって行うことにより、内在性の天然の転写物が失われていることが確認された。ターゲティングベクターを１２９系統のＥＳ細胞に電気穿孔し、標的クローンを同定した。標的クローンを宿主胚盤胞に微量注入することにより、キメラを作製した。キメラをＣ５７動物と交雑し、Ｆ１ヘテロ接合体を作製した。ヘテロ接合体を交雑受精することにより、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体コホートを作製し、表現型解析に使用した。まれに、Ｆ１ヘテロ接合体が十分に作製されない場合に、そのＦ１ヘテロ接合体を野生型Ｃ５７マウスと交雑することにより、十分なヘテロ接合体を得て、表現型の解析用のコホートと交雑させた。すべての表現型解析を生後１２～１６週から実施した。

【０７４３】

表現型結果の全体的な概要：

７０．１．ＤＮＡ１６４５１－１０７８（ＵＮＱ１５３）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ１７９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ１６４５１－１０７８と命名）（ＵＮＱ１５３）を破壊した。これらの研究のため

の遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＢＣ０１９４９１ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＢＣ０１９４９１ ＮＩＤ：１８０４４５００ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ，アンジオポエチン様３、クローンＭＧＣ：２８５８４ ＩＭＡＧＥ：４２１１６８８；参照タンパク質：Ｑ９Ｒ１８２ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｒ１８２ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．アンジオポエチン関連タンパク質３（アンジオポエチン様３）．ＭＯＵＳＥＳＰＴＲＮＲＤＢ；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１４４９５ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１４４９５ ＮＩＤ：７６５６８８７ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓアンジオポエチン様３（ＡＮＧＰＴＬ３）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９Ｙ５Ｃ１ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｙ５Ｃ１ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）アンジオポエチン関連タンパク質３．ＨＵＭＡＮ ＳＰＴＲＮＲＤＢ。

【０７４４】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＡＮＧＰＴＬ３のオーソログであるＡｎｇｐｔｌ３（アンジオポエチン様３）である。別名としては、ｈｙｐｌ、低脂血症、ＡＮＧＰＴ５およびアンジオポエチン５が挙げられる。

【０７４５】

ＡＮＧＰＴＬ３は、脂肪細胞上のレセプターまたは内皮細胞上のインテグリンアルファｖベータ３におそらく結合する、肝臓に主に発現している分泌タンパク質である（Ｃｏｎｋｌｉｎ ｅｔ ａｌ，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ６２（３）：４７７－８２（１９９９）；Ｓｈｉｍａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ，Ｓｈｉｍａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３０１（２）：６０４－９（２００３）；Ｃａｍｅｎｉｓｃｈ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７（１９）：１７２８１－９０（２００２））。ＡＮＧＰＴＬ３は、脂質代謝の制御に関与する（Ｋｏｉｓｈｉ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３０（２）：１５１－７（２００２））。ＡＮＧＰＴＬ３は、脂肪分解を刺激することによって血漿遊離脂肪酸を増加させ、脂肪細胞リポタンパク質リパーゼを阻害することにより血漿トリグリセリドを増加させ、そしてその結果として、ＶＬＤＬクリアランスが起きる（Ｓｈｉｍａｍｕｒａ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３０１（２）：６０４－９（２００３）；Ｓｈｉｍｉｚｕｇａｗａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７（３７）：３３７４２－８（２００２））。このタンパク質は、Ｎ末端のコイルドコイルドメイン、リンカー領域およびＣ末端フィブリノゲン関連ドメインからなる。インビボにおいて、ＡＮＧＰＴＬ３のリンカー領域が切断されることにより、コイルドコイルドメインを含むフラグメントおよびフィブリノゲン関連ドメインを含むフラグメントが生じる。Ｎ末端のコイルドコイルドメインは、マウスにおいて血漿トリグリセリドレベルが上昇する際に最も活性であるようだ。このことから、ＡＮＧＰＴＬ３は、タンパク分解性切断によって活性化されると示唆される（Ｏｎｏ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（４３）：４１８０４－９（２００３））。

【０７４６】

ＡＮＧＰＴＬ３の発現は、コレステロールおよび合成アゴニストＴ０９０１３１７によって活性化される核ホルモンレセプターである、肝臓Ｘレセプターによって刺激され（Ｋａｐｌａｎ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｌｉｐｉｄ Ｒｅｓ ４４（１）：１３６－４３（２００３）；Ｉｎａｂａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（２４）：２１３４４－５１（２００３））、そしてインスリンによって抑制される（Ｉｎｕｋａｉ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ３１７（４）：１０７５－９（２００４））。さらに、マウスにおけるＡＮＧＰＴＬ３発現が、実験的なＩ型およびＩＩ型糖尿病を増加させることから、ＡＮＧＰＴＬ３は、糖尿病に関連する高脂血症に重要な役割を果たすことが示唆される（Ｉｎｕｋａｉ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３１７（４）：１０７５－９（２００４））。

【０７４７】

Ｋｏｉｓｈｉおよび共同研究者のＮａｔ　Ｇｅｎｅｔ　３０（２）：１５１－７（（２００２）では、マウス系統ＫＫ／ＳａｎのＡＮＧＰＴＬ３遺伝子が機能喪失変異すると、低脂血症が引き起こされことが示された。さらに、ＡＮＧＰＴＬ３タンパク質をこれらの変異マウスに投与することにより、血漿脂質レベルが上昇することが示され、このことから、ＡＮＧＰＴＬ３がおそらく脂質代謝を制御すると結論付けられる。

【０７４８】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０７４９】

【化３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 40 | 14 | 72 |
| 予測値 | 18.0 | 36 | 18.0 | 72 |

カイ二乗値＝１．４５　有意性＝０．４８４３２４５４（ホモ／ｎ）＝０．２３

平均産仔数＝７

変異型：相同組換え（標準）

説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０１９４９１．１）。

１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、腎臓；肝臓；胃、小腸および結腸；ならびに心臓の１３の成体組織サンプルから標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

（７０．１．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ１６４５１－１０７８（ＵＮＱ１５３）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトアンジオポエチン様３（ＡＮＧＰＴＬ３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおける血清コレステロールレベルおよび血清トリグリセリドレベルが減少した。雄および雌のホモ接合性変異マウスでは、性別一致野生型同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清コレステロールレベルおよび平均トリグリセリドレベルが著しく減少した。ホモ接合性変異マウスの一部は、血尿（尿中に血液が存在）および水腎症を示した。さらに、ホモ接合性変異体では、ＬＰＳ攻撃に対して、平均血清ＩＬ－６応答が増大した。（－／－）マウスではまた、骨関連測定値が低下した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０７５０】

（ｂ）病態／ＣＡＴスキャン

ＣＡＴスキャンプロトコル：

ＣＴ造影剤であるＯｍｎｉｐａｑｕｅ３００（Ｎｙｃｏｍｅｄ　Ａｍｅｒｓｈａｎ，３００ｍｇヨウ素／ｍｌ、０．２５ｍｌ／動物または２．５０～３．７５ｇヨウ素／ｋｇ体重）をマウスの腹腔内に注射した。約１０分間、ケージ内で安静にさせた後、Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）を腹腔内注射することによりそのマウスを鎮静させた。麻酔動物を試験台に腹臥位にして、ＭｉｃｒｏＣＡＴスキャナー（ＩｍＴｅｋ，Ｉｎｃ．）を使用してＣＡＴスキャンを行った。三次元像を、ＩｍＴｅｋ　３Ｄ　ＲＥＣＯＮソフトウェアを使用してワークステーションク

ラスターでＦｅｌｄｋａｍｐアルゴリズムによって再構成した。

【０７５１】

結果：

解析された３匹の（－／－）マウスのうち、２匹の雄（－／－）マウスは、右腎に中程度の水腎症を示した。

【０７５２】

（ｃ）免疫学的表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。

【０７５３】

これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。

【０７５４】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【０７５５】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【０７５６】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【０７５７】

以下の試験を実施した：

急性期反応：

試験の説明：細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）は、エンドトキシンであり、急性期反応および全身性炎症の強力な誘導物質である。レベルＩのＬＰＳマウスの腹腔内に（ｉ．ｐ．）、２００μＬ滅菌食塩水中の致死量未満の用量のＬＰＳを２６ゲージ針を使用して注射した。この用量は、試験マウスの平均体重に基づき、１μｇ／ｇ体重であった。注射の３時間後１００μｌの血液サンプルを採取し、ＴＮＦａ、ＭＣＰ－１およびＩＬ－６の存在をＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置で解析した。

【０７５８】

結果：

（－／－）マウスにおいて、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、ＬＰＳ攻撃に対して平均血清ＩＬ－６応答が増大した。

【０７５９】

要約すれば、ＬＰＳエンドトキシン攻撃により、ＰＲＯ１７９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスが、野生型同腹仔と比較して免疫学的異常を示すことが証明された。特に、変異マウスは、ＬＰＳエンドトキシンによる攻撃を受けたとき、免疫学的応答（ＩＬ－６産生）を誘発する能力が増大した。このことから、炎症促進性応答が示唆される。ＩＬ－６は、Ｂ細胞活性化の後半の段階に寄与する。さらに、ＩＬ－６は、急性期反応および全身性炎症を誘導する際に重要な役割を果たす。このことから、ＰＲＯ１７９ポリペプチドに対するインヒビターまたはアンタゴニストが、免疫系を刺激し得、この作用が、白血病および他のタイプの癌の場合の個体ならびにＡＩＤＳ罹患患者などの免疫低下患者にとって有益であり得る場合において有用性が見出され得ることが示唆される。従って、ＰＲＯ１７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答を阻害する際に役割を果たし得、有害な免疫応答、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主疾患の場合を抑制するための有用な候補であり得る。

【０７６０】

（ｄ）表現型解析：心臓病学

心臓血管生物学の分野において、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、様々な冠状動脈疾患、異脂肪血症（例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および高血清トリグリセリド（高トリグリセリド血症））、糖尿病および／または肥満症を処置するために標的を本明細書中で同定した。表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。

【０７６１】

血中脂質

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。高コレステロールレベルおよび高トリグリセリド血液レベルは、循環器疾患および／または糖尿病の発症の危険因子と認識されている。血中脂質を測定することにより、血中脂質レベルを制御する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、循環器疾患のリスクの低減に有用であり得る。これらの血液化学試験において、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。

【０７６２】

結果：

雄および雌（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、著しく低い平均血清コレステロールレベル（背景的平均よりも１～２標準偏差低い）および低い平均血清トリグリセリドレベル（背景的平均よりも＞２標準偏差低い）を示した。

【０７６３】

上で概要を述べたように、（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、コレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルが著しく低かった。従って、ＰＲＯ１７９遺伝子が欠損した変異マウスは、循環器疾患のモデルとして機能し得る。ＰＲＯ１７９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のインヒビターまたは

アンタゴニストは、トリグリセリドなどの血中脂質の制御に有用であり得る。従って、ＰＲＯ１７９ポリペプチドのアンタゴニストは、このような循環器疾患（例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、様々な冠状動脈疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病および／または肥満症）の処置に有用であり得る。

【０７６４】

尿検査

説明：

日常的な尿検査は、腎臓／泌尿器系の一般的な評価を提供するために実施されるスクリーニング検査である。尿が日常的に検査される特徴としては、タンパク質、グルコース、ケトン、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩および白血球エステラーゼならびにｐＨおよび比重についての検査が挙げられる。

【０７６５】

結果：

解析された８匹の（－／－）マウスのうち、４匹が、血尿（尿中に血液が存在）を示した。

【０７６６】

（ｅ）骨代謝および全身診断学：放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：

・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ

・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ

を含んだ。

【０７６７】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０７６８】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０７６９】

骨マイクロＣＴ解析：

手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。

【０７７０】

結果：

マイクロＣＴ：（－／－）ホモ接合性変異体は、（＋／＋）コントロール同腹仔と比較して骨関連測定値が低下しており、骨梁の骨容量、数および結合密度が低下していた。

【０７７１】

骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスは、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が低下しており、異常な骨障害が示唆された。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する異常な骨測定値または低い骨測定値を有するネガティブな骨表現型を示した。ネガティブな骨表現型は、ＰＲＯ１７９ポリペプチドまたはそのアゴニストが、骨ホメオスタシスを維持するために有用であり得ることを示唆する。さらに、ＰＲＯ１７９ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得る一方で、ＰＲＯ１７９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連する炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理学的骨障害を誘導し得る。

【０７７２】

７０．２．ＤＮＡ２３３３０－１３９０（ＵＮＱ１５５）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ１８１ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ２３３３０－１３９０と命名）（ＵＮＱ１５５）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿００９９１９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿００９９１９　ＮＩＤ：ｇｉ２７５４５４４４　ｒｅｆＮＭ＿００９９１９．１　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓコルニションホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（Ｃｎｉｈ）；参照タンパク質：Ｏ３５３７２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ３５３７２　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．コルニションホモログ．ＭＯＵＳＥＳＰＴＲＮＲＤＢ；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿００５７７６　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿００５７７６　ＮＩＤ：ｇｉ５０３１６３８　ｒｅｆＮＭ＿００５７７６．１　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓコルニションホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＣＮＩＨ）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｏ９５４０６ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ９５４０６　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．コルニションホモログ（ＴＧＡＭ７７）．ＨＵＭＡＮＳＰＴＲＮＲＤＢ。

【０７７３】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＣＮＩＨのオーソログであるＣｎｉｈ（コルニションホモログ［Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ］）である。別名としては、０６１００００７Ｊ１５、ＣＮＩＬ、ＴＧＡＭ７７およびコルニション様が挙げられる。

【０７７４】

ＣＮＩＨは、発生の間の上皮成長因子シグナル伝達に関与する、おそらく内在性原形質膜タンパク質である（Ｈｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ，Ｄｅｖ　Ｇｅｎｅｓ　Ｅｖｏｌ　２０９（２）：１２０－５（１９９９））。ＣＮＩＨの発現は、Ｔ細胞活性化の初期にアップレギュレートされる（Ｕｔｋｕ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｃｈｉｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ａｃｔａ　１４４９（３）：２０３－１０（１９９９））。このタンパク質の生化学的機能は、未知である。

【０７７５】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０７７６】

【化４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 15 | 25 | 7 | 47 |
| 予測値 | 11.75 | 23.5 | 11.75 | 47 |

カイ二乗値＝１３．９６　有意性＝９．３０３０３２Ｅ－４（ホモ／ｎ）＝０．１６
平均産仔数＝７
変異型：レトロウイルスによる挿入（ＯＳＴ）
説明：コーディングエキソン１と２との間のイントロンにレトロウイルスによって挿入した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿００９９１９．１）
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現が、ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３のすべての成体組織サンプルにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：転写物が、解析された（－／－）マウス（Ｆ－１０４）に存在しないことがＲＴ－ＰＣＲ解析によって明らかになった。標的遺伝子の破壊をインバースＰＣＲによって確認した。

【０７７７】

７０．２．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ２３３３０－１３９０（ＵＮＱ１５５）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトコルニションホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＣＮＩＨ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雌（－／－）マウスと雄（－／－）マウスの両方において生存性低下が生じた。雌（－／－）マウスおよび雄（－／－）マウスは、著しい体重減少、総組織マスおよび除脂肪体重の減少ならびに骨中無機質密度および骨塩量の減少を示した。雄ホモ接合性変異マウスにおいては、平均脊椎骨梁の骨容量、厚さおよび結合密度が減少し、大腿骨中軸の皮質の厚さの平均および断面積が減少していた。雄（－／－）変異体は、平均血清インスリンレベルも減少していた。雌（－／－）マウスでは、平均皮膚線維芽細胞増殖速度が上昇した。さらに、雄（－／－）マウスにおける不安関連応答の低下に注目した。ＲＴ－ＰＣＲ解析により、その転写物がホモ接合性変異マウスに存在しないことが明らかになった。

【０７７８】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の分野において、解析は、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害を含む神経性障害および精神医学的障害の処置のためのインビボにおける有効な標的の同定に本明細書中では注目した。神経障害は、「不安障害」として定義されるカテゴリーを含む。その「不安障害」としては、以下：軽度から中程度の不安、一般的な病状による不安障害、別段特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘導性不安障害、急性アルコール禁断、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害ＩまたはＩＩ、別段特定されない双極性障害、循環気質、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘導性気分障害が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、不安障害は、人格障害にあてはまることがあり、その人格障害としては、以下のタイプ：妄想性、反社会的、回避性行動、境界線人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂性および統合失調型が挙げられるがこれらに限定されない。

【０７７９】

手順：

行動スクリーニングを、４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートにおいて実施した。生存性低下のために、より早期の試験が必要とならない限り、すべての行動試験は、１２～１６週齢の間に実施した。これらの試験は、不安、活動レベルおよび探索を測定するオープンフィールドを含んでいた。

【０７８０】
オープンフィールド試験：
公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験において表現型を示した。これらとしては、セロトニン（ｓｅｒａｔｏｎｉｎ）トランスポーター、ドーパミントランスポーター（Ｇｉｒｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６ Ｆｅｂ １５；３７９（６５６６）：６０６－１２）およびＧＡＢＡレセプター（Ｈｏｍａｎｉｃｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９９７ Ａｐｒ １５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトを含む。自動化されたオープンフィールドアッセイを、カスタマイズして感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンを扱った。自動化されたオープンフィールドアッセイをカスタマイズして感情状態及び学習に関する探索パターンに関する変化を扱った。まず、フィールド（４０×４０ｃｍ）をマウスに対して比較的大きくなるように選択することによって探索に関連する自発運動の変化を取り上げるように設計した。さらに、探索に特に関連する活動である鼻を突っ込むことを可能にする４つの穴を床に設けた。この試験に関連した感情状態を高めるためにいくつかの因子を設計した。オープンフィールド試験はマウスが試験される最初の実験的手順であり、なされる測定は被験体のチャンバーとの最初の経験であった。さらに、オープンフィールドは明るく照らした。これらの因子の全てが新しく開放性空間に関連した天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンと程度および特に中心からの全移動距離比は、不安または抑鬱症に対する罹りやすさに関する変化を識別することができる。３つの異なったレベルでの赤外線ビームを用いた大きな活動領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃａｎ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動性モニターシステム）を用いて、直立、穴への突っ込みおよび自発運動を記録した。動物を中心に置き、その活動を２０分間測定した。この試験のデータを４分間隔で５回分析した。移動した全距離（ｃｍ）、垂直移動回数（直立）、穴突っ込み回数および中心からの全移動距離比を記録した。
【０７８１】
マウスが新しい環境に対して正常な馴化応答を示す傾向を、５回の間隔にわたるその水平自発運動の全変化を測定することにより評価する。経時的な活動性の変化のこの算定傾きは、絶対値ではなく正規化された全移動距離を使用して決定する。傾きは５回の間隔のそれぞれにおける正規化された活動を通しての回帰直線から決定する。正常な習慣性は負の傾きの値によって表される。
【０７８２】
結果：
雄（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、オープンフィールド試験の間に中心にいた合計時間が高い中央値を示した。このことから変異体の不安様応答が低いことが示唆される。
【０７８３】
注目すべき差がオープンフィールド活動性試験の間に観察された。雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、中心領域にいた合計時間の中央値が高かったことから、変異体において不安様応答が低下することが示唆される。よって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏および感覚障害ならびに／または双極性障害と一致する表現型を示した。従って、ＰＲＯ１８１ポリペプチドおよびそのアゴニストは、うつ病性障害に関連する症状の処置または回復に有用であり得る。
【０７８４】
（ｃ）成体皮膚細胞増殖：
手順：皮膚細胞を１６週齢の成体動物（２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合性マウス）から単離した。これらを、初代線維芽細胞培養物に発達させて、その線維芽細胞増殖速度を厳密に制御されたプロトコルにおいて測定した。このアッセイが過剰増殖性表現型および低増殖性表現型を検出する能力は、ｐ５３およびＫｕ８０で証明されている。Ｂｒｄｕ取り込みを使用して増殖を測定した。

【０７８５】
詳細には、これらの研究において、皮膚線維芽細胞増殖アッセイを使用した。標準化された培地中の細胞の数の増加を、相対的な増殖性能力の基準として使用した。初代線維芽細胞を野生型マウスおよび変異マウスから採取した皮膚バイオプシーから確立した。５万個の細胞の２重または３重の培養物を播種し、６日間生育させた。培養期間の終わりに、培養物中に存在する細胞の数を、電子粒子カウンターを使用して測定した。
【０７８６】
結果：
雌（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、平均皮膚線維芽細胞増殖速度が上昇した。
【０７８７】
したがって、ホモ接合性変異マウスは、過剰増殖性表現型を示した。これらの観察結果によって示唆されるように、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、腫瘍サプレッサーとして機能し得、そして異常な細胞増殖の増大に有用であり得る。
【０７８８】
（ｄ）骨代謝および全身診断学
（１）組織マスおよび除脂肪体重測定－Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して総組織マス（ＴＴＭ）の変化を同定した。
【０７８９】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎および両大腿骨）の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【０７９０】
身体測定（身長および体重）：
身体測定：身長および体重の測定を、約１６週齢で行った。
【０７９１】
結果：
雄（－／－）マウスおよび雌（－／－）マウスにおいて、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均体重が著しく減少していた。身長データは、ノックアウト（－／－）マウスと、ヘテロ接合性（＋／－）マウスと野生型（＋／＋）同腹仔コントロールとの間で差を示さなかった。
【０７９２】
（２）骨代謝：放射線学的表現型解析
骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。
【０７９３】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、

うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０７９４】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０７９５】

骨マイクロＣＴ解析：

手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。

【０７９６】

結果：

１．ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均総組織マスおよび除脂肪体重が減少していた。これらの変異体は、平均骨塩量および骨中無機質密度関連測定値が低かった。

２．マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均脊椎骨梁の骨容量、厚さおよび結合密度が低下しており、平均大腿骨中軸の皮質の厚さおよび断面積が減少していた。

【０７９７】

ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスは、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が減少しており、体重測定値が低下していたことから、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値の異常な減少を伴うネガティブな骨表現型を示した。そのネガティブな骨表現型は、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスを維持するために有用であることを示唆する。さらに、ＰＲＯ１８１ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用である一方で、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連する炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理的な骨障害に導き得る。

【０７９８】

（ｅ）血液化学

マウスにおける血液化学試験を実施するための臨床的な設定のＣＯＢＡＳ Ｉｎｔｅｇｒａ ４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して血液化学解析を行った。

【０７９９】

インスリンデータ：

試験の説明：Ｌｅｘｉｃｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓは、マウスにおける定量的インスリンアッセイを実施するための臨床的な設定のＣｏｂｒａＩＩシリーズ自動ガンマ計測システムを使用する。

【０８００】

結果：
雄（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清インスリンレベルが低下した。
【０８０１】
要約：
ＰＲＯ１８１ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異（－／－）マウスは、低い総組織マスおよび除脂肪体重を特徴とする組織消耗疾患に一致した表現型を示す。インスリンレベルは、異常に低く、糖尿病が示唆される。従って、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニストまたはインヒビターは、これらの代謝関連作用を模倣し得る。他方では、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような代謝性障害（例えば、糖尿病または他の組織消耗疾患）の予防および／または処置に有用であり得る。
【０８０２】
（ｆ）さらなる研究
Ｆ１ヘテロ接合性動物を交雑受精させて、Ｆ２野生型マウス（２９匹の雌＋／＋；３９匹の雄（＋／＋））、ヘテロ接合性マウス（６５匹の雌＋／－；６４匹の雄（＋／－））およびホモ接合性マウス（１１匹の雌（－／－）；１２匹の雄（－／－））子孫を作製した。雌（－／－）マウスと雄（－／－）マウスの両方において観察された生存率は、２分の１であった。さらに、雌と雄のＵＮＱ１５５ノックアウトマウスの両方が、野生型（＋／＋）とヘテロ接合性（＋／－）子孫の両方と比較して著しい体重減少を示した（クリップ（ｃｌｉｐ）時、離乳時、６週間および８週間で行った測定）。従って、ＵＮＱ１５５ノックアウトマウスは、生存性低下を示すだけでなく、著しい体重減少もまた示す。このネガティブな代謝性の表現型により、ＰＲＯ１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストが、正常な成長および発達に不可欠であることが示唆される。
【０８０３】
７０．３．ＤＮＡ３５６６８－１１７１（ＵＮＱ２１８）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ２４４ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３５６６８－１１７１と命名）（ＵＮＱ２１８）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０１９９４８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１９９４８　ＮＩＤ：９９１０１６１　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ　Ｃ型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー９（Ｃｌｅｃｓｆ９）；参照タンパク質：Ｑ９Ｒ０Ｑ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｒ０Ｑ８　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．マクロファージＣ型レクチンＭＩＮＣＬＥ（Ｃ型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー９）；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１４３５８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１４３５８　ＮＩＤ：７６５７３３２　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　Ｃ型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー９（ＣＬＥＣＳＦ９）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９ＵＬＹ５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＵＬＹ５　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．マクロファージＣ型レクチンＭＩＮＣＬＥ。
【０８０４】
目的のマウス遺伝子は、ヒトＣＬＥＣＳＦ９のオーソログである、Ｃｌｅｃｓｆ９（Ｃ型［カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン］レクチン、スーパーファミリーメンバー９）である。別名としては、ＭＩＮＣＬＥおよびマクロファージ誘導性Ｃ型レクチンが挙げられる。
【０８０５】
ＣＬＥＣＳＦ９は、Ｃ型レクチンスーパーファミリーに属するＩＩ型原形質膜タンパク質である。このタンパク質は、シグナルアンカーおよびＣ型レクチンドメインからなる。

このドメインを有するタンパク質は、代表的には、細胞接着、細胞－細胞シグナル伝達、炎症および免疫機能に関与する。ＣＬＥＣＳＦ９の発現は、ＬＰＳ、ＴＮＦ－アルファ、ＩＬ－６およびＩＦＮ－ガンマに応答して、マクロファージにおいて誘導される（Ｍａｔｓｕｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １６３（９）：５０３９－４８（１９９９）；Ｅｂｎｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ５３（１）：４４－５５（２００３））。

【０８０６】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０８０７】

【化５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 30 | 14 | 62 |
| 予測値 | 15.5 | 31 | 15.5 | 62 |

カイ二乗値＝３．３９　有意性＝０．１８３５９９２２（ホモ／ｎ）＝０．２２
平均産仔数＝４
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０１９９４８．１）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された１３の成体組織サンプルのうち、脊髄、眼、胸腺、脾臓、肺、肝臓および脂肪において、標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８０８】

７０．３．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３５６６８－１１７１（ＵＮＱ２１８）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトＣ型（カルシウム依存性、炭水化物認識ドメイン）レクチン、スーパーファミリーメンバー９（ＣＬＥＣＳＦ９）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスは、機能観察バッテリー試験の間、挙尾を示した。雄（－／－）マウスにおいては、平均全身脂肪パーセントおよび総脂肪マスが増加した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８０９】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の分野において、解析は、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害を含む神経性障害および精神医学的障害の処置のためのインビボにおける有効な標的の同定に本明細書中では注目した。神経障害は、「不安障害」として定義されるカテゴリーを含む。その「不安障害」としては、以下：軽度から中程度の不安、一般的な病状による不安障害、別段特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘導性不安障害、急性アルコール禁断、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害ＩまたはＩＩ、別段特定されない双極性障害、循環気質、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘導性気分障

害が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、不安障害は、人格障害にあてはまることがあり、その人格障害としては、以下のタイプ：妄想性、反社会的、回避性行動、境界線人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂性および統合失調型が挙げられるがこれらに限定されない。

【０８１０】

手順：

行動スクリーニングを、４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートにおいて実施した。生存性低下のために、より早期の試験が必要とならない限り、すべての行動試験は、１２～１６週齢の間に実施した。これらの試験は、不安、活動レベルおよび探索を測定するオープンフィールドを含んでいた。

【０８１１】

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験

ＦＯＢは、全体感覚および運動欠陥を測定するために動物に適用される一連の状態である。全身の神経学的機能を評価するＩｒｗｉｎ神経性のスクリーニングからの試験のサブセットを使用する。一般に、短期間、触覚、嗅覚および視覚の刺激を動物に適用することにより、それらが正常に検出および応答する能力を測定する。これらの簡単な試験は、約１０分を要し、マウスは、試験後、ホームケージに戻される。

【０８１２】

結果：

基本的な感覚および運動の観察結果：解析された８匹の（－／－）マウスのうち、４匹が、機能観察バッテリー試験の間に挙尾を示した。これらの観察結果は、変異（－／－）マウスにおける不安の増大を示唆し、その不安は、軽度から中程度の不安、一般的な病状による不安および／または双極性障害；活動亢進；感覚障害；強迫性障害、分裂病または妄想性人格に関連する。従って、ＰＲＯ２４４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の処置に有用であり得る。

【０８１３】

（ｃ）骨代謝および放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：

・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ

・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ

を含んだ。

【０８１４】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０８１５】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０８１６】

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均全身脂肪パーセントおよび全身脂肪マスが増加した。

【０８１７】

これらの研究から、変異（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が、肥満症に関連し得るネガティブな表現型を示すことが示唆される。従って、ＰＲＯ２４４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝プロセスに不可欠であり、特に肥満症の予防および／または処置に重要であり得る。

【０８１８】

７０．４．ＤＮＡ３５６７３－１２０１（ＵＮＱ２２１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ２４７ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３５６７３－１２０１と命名）（ＵＮＱ２２１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＢＣ０４８１５２ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓロイシンリッチ反復配列含有８、ｍＲＮＡ（ｃＤＮＡクローンＭＧＣ：６１２４２ＩＭＡＧＥ：５７０８８５０）；参照タンパク質：Ｑ８０ＷＧ５ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８０ＷＧ５ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．ロイシンリッチ反復配列含有８前駆体；参照ヒト遺伝子配列：ＢＣ０５１３２２Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ ロイシンリッチ反復配列含有８、ｍＲＮＡ（ｃＤＮＡクローンＭＧＣ：５９９７５ＩＭＡＧＥ：６２５０７１３）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ８ＩＷＴ６ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＩＷＴ６ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）ロイシンリッチ反復配列含有８前駆体。

【０８１９】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＬＲＲＣ８のオーソログである、Ｌｒｒｃ８（ロイシンリッチ反復配列含有８）である。別名としては、ＭＧＣ４９１４６、ＭＧＣ６１２４２、ｍＫＩＡＡ１４３７、ＦＬＪ１０３３７および Ｋ１ＡＡ１４３７が挙げられる。

【０８２０】

ＬＲＲＣ８は、レセプターまたは細胞接着分子としておそらく機能する内在性原形質膜タンパク質である。このタンパク質は、４回膜貫通型セグメントおよび８ロイシンリッチ反復配列の細胞外Ｃ末端ドメインからなる。ＬＲＲＣ８は、Ｔ細胞およびＢ系統細胞において発現し、Ｂ細胞の発達に重要である可能性がある。ＬＲＲＣ８遺伝子の変異は、無ガンマグロビン尿症（ａｇａｍｍａｇｌｏｂｉｎｕｒｉａ）を引き起こし得る（Ｓａｗａｄａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １１２（１１）：１７０７－１３（２００３）：Ｋｕｂｏｔａ ｅｔ ａｌ，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ５６４（１－２）：１４７－５２（２００４）：Ｃｏｎｌｅｙ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １１２（１１）：１６３６－８（２００３）；Ｓｍｉｔｓ ａｎｄ Ｋａｊａｖａ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４１（５）：５６１－２（２００４））。

【０８２１】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０８２２】

【化６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 32 | 17 | 68 |
| 予測値 | 17.0 | 34 | 17.0 | 68 |

カイ二乗値＝０．１９　有意性＝０．９０９３７２９（ホモ／ｎ）＝０．２４
平均産仔数＝１０
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０４８１５２．１）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および骨格筋および骨を除く１３の成体組織サンプルすべてにおいて標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８２３】

７０．４．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３５６７３－１２０１（ＵＮＱ２２１）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトロイシンリッチ反復配列含有８（ＬＲＲＣ８）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、耐糖能が上昇した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

【０８２４】

（ｂ）表現型解析：代謝－血液化学／耐糖能

代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。血液化学表現型解析は、血中グルコース測定を含む。マウスにおける血液化学試験を実施するためにＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用した。代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。血液化学表現型解析は、インスリン感度およびグルコース代謝の変化を測定する耐糖能試験を含む。異常な耐糖能試験結果は、以下の障害または状態：１型糖尿病および２型糖尿病、シンドロームＸ、様々な循環器疾患および／または肥満症を示唆し得るが、これらに限定されない。

【０８２５】

手順：２匹の野生型および４匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイに使用した。耐糖能試験は、哺乳動物における損傷したグルコースホメオスタシスを定義するための標準的な試験である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖測定器を使用して耐糖能試験を行った。２０％溶液として送達される２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースを動物にＩＰ注射し、血中グルコースレベルを注射の０、３０、６０および９０分後に測定した。

【０８２６】

結果：

耐糖能試験：試験された雄変異（－／－）マウスでは、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、耐糖能が上昇した。

【０８２７】

これらの研究において、変異（－／－）マウスは、試験された３つの間隔すべてにおいて、正常な空腹時のグルコースの存在下で、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、高いか、または促進された耐糖能を示した。従って、ノックアウトマウスは、高いインスリン感度または損傷したグルコースホメオスタシスの反対の表現型パターンを示し、ＰＲＯ２４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子に対するアンタゴニスト（インヒビター）は、損傷したグルコースホメオスタシスの処置に有用であり得る。

【０８２８】

７０．５．ＤＮＡ３８２６０－１１８０（ＵＮＱ２３６）遺伝子破壊を含むマウスの作

製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ２６９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３８２６０－１１８０と命名）（ＵＮＱ２３６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０２５８０９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２５８０９　ＮＩＤ：ｇｉ　１３３８５２７７　ｒｅｆＮＭ＿０２５８０９．１　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１２０００３Ｃ２３遺伝子（１２０００３Ｃ２３Ｒｉｋ）；参照タンパク質：Ｑ９ＣＸＡ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＣＸＡ８　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．１２０００３Ｃ２３ＲＩＫタンパク質；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿１７５０６０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿１７５０６０　ＮＩＤ：ｇｉ　２８２６９７０６　ｒｅｆ　ＮＭ＿１７５０６０．１　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　１４番染色体オープンリーディングフレーム２７（Ｃ１４ｏｒｆ２７）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ８６Ｔ１３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８６Ｔ１３　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．タンパク質Ｃ１４ｏｒｆ２７前駆体。

【０８２９】
目的のマウス遺伝子は、ヒトＣ１４ｏｒｆ２７（１４番染色体オープンリーディングフレーム２７）のオーソログである、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１２０００３Ｃ２３遺伝子である。
Ｃ１４ｏｒｆ２７は、仮想Ｉ型原形質膜タンパク質であり、シグナルペプチド、Ｃ型レクチン（ＣＴＬ）ドメイン（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ０００３４）、上皮成長因子様ドメイン（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ００１８１）、膜貫通型セグメントおよび細胞質のＣ末端からなる。このタンパク質は、糖タンパク質上の炭水化物残基と結合する可能性があり、リガンド、レセプターまたは細胞接着分子として機能し得る。

【０８３０】
遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０８３１】
【化７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 25 | 30 | 12 | 67 |
| 予測値 | 16.75 | 33.5 | 16.75 | 67 |

カイ二乗値＝６．６４　有意性＝０．０３６１５２８３６（ホモ／ｎ）＝０．１８
平均産仔数＝７
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッション（ＮＭ＿０２５８０９．３）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、脊髄、胸腺、骨格筋、骨および脂肪を除く１３の成体組織サンプルすべてにおいて標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８３２】

７０．５．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３８２６０－１１８０（ＵＮＱ２３６）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒト１４番染色体オープンリーディングフレーム２７（Ｃ１４ｏｒｆ２７）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおける骨中無機質密度測定値が減少した。遺伝子破壊をサザンブロットにより確認した。

【０８３３】

（ｂ）発現

ＵＮＱ２３６（単一の膜貫通タンパク質）は、マウスの胚における血管のサブセットにおいて発現される：特に、Ｅ９．７５頭部；Ｅ９．７５体幹（前腸内胚葉；心臓；中腸内胚葉）；Ｅ１０．５頭部；およびＥ９．７５腹側体幹（肝臓および膵臓の芽を含む前腸内胚葉）。

【０８３４】

ＵＮＱ２３６ヒト遺伝子のＧｅｎｅＬｏｇｉｃ発現プロファイルは、その発現が血管内皮の細胞株に限定されることを示す（大動脈ＥＣ；ＨＭＶＥＣ；肺性大動脈ＥＣおよびＨＵＶＥＣ）。

【０８３５】

（ｃ）骨代謝および放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：

・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ

・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ

を含んだ。

【０８３６】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０８３７】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０８３８】

骨マイクロＣＴ解析：

手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。

【０８３９】

結果：
１．ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、全身、大腿骨および脊椎において平均骨塩量、骨塩量指標（ＢＭＣ／ＬＢＭ）および骨中無機質密度が減少した。
２．マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均脊椎骨梁骨容量および結合密度が減少した。
【０８４０】
ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスは、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が減少したことから、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝性障害を反映する異常な骨測定値および低い骨測定値を含むネガティブな骨表現型を示した。ネガティブな骨表現型は、ＰＲＯ２６９ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であり得ることを示唆する。さらに、ＰＲＯ２６９ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得る一方、ＰＲＯ２６９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連する炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理的な骨障害をもたらし得る。
【０８４１】
７０．６．ＤＮＡ３７１５１－１１９３（ＵＮＱ２５６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ２９３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３７１５１－１１９３と命名）（ＵＮＱ２５６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０１０７３２ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ ロイシンリッチ反復配列タンパク質２、ニューロン（Ｌｒｒｎ２）；参照タンパク質：Ｑ６ＰＨＰ６ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＰＨＰ６ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．ロイシンリッチ反復配列タンパク質２、ニューロン；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿００６３３８ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿００６３３８ ＮＩＤ：５４５３６５５ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ１番染色体で増幅されるグリオーマタンパク質（ロイシンリッチ）（ＧＡＣ１）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｏ７５３２５ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ７５３２５ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．１番染色体で増幅されるグリオーマタンパク質前駆体。
【０８４２】
目的のマウス遺伝子は、ヒトＬＲＲＮ５（ロイシンリッチ反復配列ニューロン５）のオーソログである、Ｌｒｒｎ２（ロイシンリッチ反復タンパク質２、ニューロン）である。別名としては、ＮＬＲＲ－２、５７３０４０６Ｊ０９Ｒｉｋ、ＧＡＣ１、ＬＲＡＮＫ１、ロイシンリッチおよびアンキリン反復配列１、１番染色体で増幅されるグルオーマタンパク質が挙げられる。
【０８４３】
ＬＲＲＮ５は、細胞接着分子またはレセプターとしておそらく機能する、主に中枢神経系に発現する推定Ｉ型原形質膜である。そのタンパク質は、シグナルペプチド、ロイシンリッチ反復配列、膜貫通型セグメントおよび短い細胞質のＣ末端を含む。ＬＲＲＮ５は、神経系の発達および分化において役割を果たし得る。ＬＲＲＮ５ ｍＲＮＡの発現は、いくつかの悪性グリオーマにおいて過剰発現される（Ｔａｇｕｃｈｉ ｅｔ ａｌ，Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ Ｍｏｌ Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ ３５（ｌ－２）：３１－４０（１９９６）；Ａｌｍｅｉｄａ ｅｔ ａｌ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １６（２３）：２９９７－３００２（１９９８）；Ｒｉｅｍｅｎｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｉｎｔ Ｊ Ｃａｎｃｅｒ １０４（６）：７５２－７（２００３））。
【０８４４】
遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊア

ルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０８４５】

【化８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 14 | 36 | 17 | 67 |
| 予測値 | 16.75 | 33.5 | 16.75 | 67 |

カイ二乗値＝４．１８　有意性＝０．１２３６８７１５（ホモ／ｎ）＝０．２７
平均産仔数＝７
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０１０７３２．１）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３の成体組織サンプルのすべて（肺、骨格筋および骨を除く）において標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８４６】

７０．６．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３７１５１－１１９３（ＵＮＱ２５６）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトロイシンリッチ反復配列ニューロン５（ＬＲＲＮ５）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおける神経性の異常が生じた。野生型同腹仔と比較するとき、ホモ接合性変異マウスは、不安様応答の低下および疼痛に対する感度の低下を含む神経性の異常を示した。ホモ接合性変異マウスはまた、全身脂肪（パーセント％および質量（ｇ）の両方）が増加した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８４７】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の分野において、解析は、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害を含む神経性障害および精神医学的障害の処置のためのインビボにおける有効な標的の同定に本明細書中では注目した。神経障害は、「不安障害」として定義されるカテゴリーを含む。その「不安障害」としては、以下：軽度から中程度の不安、一般的な病状による不安障害、別段特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘導性不安障害、急性アルコール禁断、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害ＩまたはＩＩ、別段特定されない双極性障害、循環気質、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘導性気分障害が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、不安障害は、人格障害にあてはまることがあり、その人格障害としては、以下のタイプ：妄想性、反社会的、回避性行動、境界線人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂性および統合失調型が挙げられるがこれらに限定されない。

【０８４８】

手順：

行動スクリーニングを、４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹の

ホモ接合性マウスのコホートにおいて実施した。生存性低下のために、より早期の試験が必要とならない限り、すべての行動試験は、１２～１６週齢の間に実施した。これらの試験は、不安、活動レベルおよび探索を測定するオープンフィールドを含んでいた。

【０８４９】

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験－ストレス誘導性高体温：

ＦＯＢは、全体感覚および運動欠陥を測定するために動物に適用される一連の状態である。全身の神経学的機能を評価するＩｒｗｉｎ神経性のスクリーニングからの試験のサブセットを使用する。一般に、短期間、触覚、嗅覚および視覚の刺激を動物に適用することにより、それらを正常に検出および応答する能力を測定する。これらの簡単な試験は、約１０分を要し、マウスは、試験後、ホームケージに戻される。

【０８５０】

結果：

不安：雄（－／－）マウスにおいて、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、ストレス誘導性高体温に対する応答が低下したことから、変異体における不安様応答の低下が示唆される。従って、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏ならびに感覚障害および／または双極性障害に一致する表現型を示した。従って、ＰＲＯ２９３ポリペプチドおよびそのアゴニストは、うつ病性障害に関連する症状の処置または回復に有用であり得る。

【０８５１】

（ｃ）骨代謝および放射学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：

・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ

・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ

を含んだ。

【０８５２】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０８５３】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０８５４】

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスにおいて、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均全身脂肪パーセントおよび全身脂肪マスが増加した。

【０８５５】

これらの研究から、変異（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が、肥満症に関連し得るネガティブな表現型を示すことが示唆される。従って、ＰＲＯ２９３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝プロセスに不可欠であり、特に肥満症の予防および／または処置において重要であり得る。

【０８５６】
７０．７．ＤＮＡ３９９７５－１２１０（ＵＮＱ２６１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ２９８ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３９９７５－１２１０と命名）（ＵＮＱ２６１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿１７２４６５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿１７２４６５　ＮＩＤ：ｇｉ　２７３６９６３５　ｒｅｆＮＭ＿１７２４６５．１　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　９５３００９８Ｍ１２遺伝子（９５３００９８Ｍ１２Ｒｉｋ）；参照タンパク質：Ｐ５９２６８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｐ５９２６８　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．ジンクフィンガーＤＨＨＣドメイン含有タンパク質９；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１６０３２　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　ジンクフィンガー，ＤＨＨＣドメイン含有９（ＺＤＨＨＣ９）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９Ｙ３９７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｙ３９７　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．ジンクフィンガーＤＨＨＣドメイン含有タンパク質９（ジンクフィンガータンパク質３７９）（ＣＧＩ－８９）（ＵＮＱ２６１／ＰＲＯ２９８）。
【０８５７】
目的のマウス遺伝子は、ヒトＺＤＨＨＣ９のオーソログである、Ｚｄｈｈｃ９（ジンクフィンガー、ＤＨＨＣドメイン含有９）である。別名としては、６４３０５０８Ｇ２２、９５３００９８Ｍ１２Ｒｉｋ、ＣＧＩ－８９、ＺＮＦ３７９およびＣＧＩ－８９タンパク質が挙げられる。
【０８５８】
ＺＤＨＨＣ９は、推定膜タンパク質であり、２回膜貫通型セグメントによって各側に隣接しているＤＨＨＣジンクフィンガードメインからなる。このタンパク質の機能は未知である；しかしながら、ＤＨＨＣジンクフィンガードメインは、タンパク質－タンパク質相互作用、タンパク質－ＤＮＡ相互作用およびパルミトイルトランスフェラーゼ活性（Ｐｆａｍアクセッション ＰＦ０１５２９）に関連し得る。
【０８５９】
遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。
【０８６０】
【化９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 11 | 13 | 49 | 73 |
| 予測値 | 18.25 | 36.5 | 18.25 | 73 |

カイ二乗値＝６９．８２　有意性＝６．８９８８９７５Ｅ－１６（ホモ／ｎ）＝０．６７
平均産仔数＝８
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７２４６５．１）。
このプロジェクトは、Ｘ連鎖である。
性別および遺伝子型によるＸ連鎖遺伝子分配の概要

（雄キメラ由来のアグーチ子孫のみが含まれる）
【０８６１】
【化１０】

遺伝子型による性別についてのＸ連鎖遺伝子分配の概要

| 子孫 | アグーチＦ１（Mキメラ×野生型） | | 子孫 | F1a（Ｆヘテロ×野生型） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 野生型 | ヘテロ | 性別 | 野生型 | ヘテロ | ヘミ |
| 雄 | 10 | 0 | 雄 | 26 | n/a | 35 |
| 雌 | 1 | 18 | 雌 | 33 | 35 | n/a |

１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および骨を除く１３の成体組織サンプルすべてにおいて、標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０８６２】
７０．７．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３９９７５－１２１０（ＵＮＯ２６１）
（ａ）全体的な表現型の概要：
ヒトジンクフィンガーであるＤＨＨＣドメイン含有９（ＺＤＨＨＣ９）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（０／－）マウスにおける血小板数が増加した。この変異は、Ｘ連鎖遺伝子である。雄と雌の野生型マウスの両方を解析した一方で、雄ヘミ接合性変異マウスおよび雌ヘテロ接合性マウスのみを解析した。雄ヘミ接合性（野生型）マウスおよびヘミ接合性変異マウスを、それぞれ（＋／＋）および（－／－）と命名する。
【０８６３】
ヘミ接合性変異マウス（０／－）は、野生型同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血小板数の増加ならびに血清ＩｇＧ３レベルの減少を示した。ホットプレート試験において、雄（－／－）マウスにおける応答性が減少した。さらに、ノックアウトマウスは、マイクロＣＴ骨測定値の低下を示した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０８６４】
（ｂ）免疫学的表現型解析
免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。
【０８６５】
これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。
【０８６６】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識

した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【０８６７】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【０８６８】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【０８６９】

以下の試験を実施した：

（１）血液学解析：

試験の説明：血液試験を、自動血液分析器である、Ａｂｂｏｔｔ’ｓ Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ ３５００Ｒによって実施する。この特徴のいくつかは、５つに分かれたＷＢＣディファレンシャルを含む。「患者」レポートは、全部で２２のパラメータを網羅し得る。

【０８７０】

結果：

血液学：（０／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血小板数が増加した。

【０８７１】

従って、ＤＮＡ３９９７５－１２１０遺伝子が欠損した変異マウスは、凝固障害に関連する表現型を生じた。この点において、ＰＲＯ２９８ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、血友病などの異常な血液凝固に関連する障害の処置に有用であり得る。

【０８７２】

（２）血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイは、血球計算ビーズアレイ（ＣＢＡ）キットを使用して実施する。このアッセイは、単一サンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定するために使用される。表される値は、「相対的蛍光単位」であり、カッパー軽鎖の検出に基づく。６未満のいずれの値も有意ではない。

【０８７３】

結果：

（０／－）マウスにおいては、性別一致同腹仔コントロールと比較して、血清ＩｇＧ３が減少した。

【０８７４】

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイにより、ヘミ接合性変異成体が、血清ＩｇＧ３レベルの低下を示すことが明らかになった。従って、ヘミ接合体は、（＋／＋）同

腹仔と比較して、異常に低い血清免疫グロブリンを示した。ゆえに、ＰＲＯ２９８をコードする遺伝子は、免疫グロブリン（またはガンマグロブリン）を生成するために不可欠である。ＩｇＧ３免疫グロブリンは、中和作用を有し、それほどではないにせよ、補体系の活性化に重要である。これらの免疫学的異常により、ＰＲＯ２９８ポリペプチドまたはそのアゴニストが、免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激に有用であり得、この作用が、白血病および他のタイプの癌の場合の個体ならびにＡＩＤＳ罹患患者などの免疫低下患者に有益であり得る場合において有用性が見出され得ることが示唆される。従って、ＰＲＯ２９８ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）は、免疫応答を阻害し得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合の有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【０８７５】

（ｃ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の分野において、解析は、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害を含む神経性障害および精神医学的障害の処置のためのインビボにおける有効な標的の同定に本明細書中では注目した。神経障害は、「不安障害」として定義されるカテゴリーを含む。その「不安障害」としては、以下：軽度から中程度の不安、一般的な病状による不安障害、別段特定されない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘導性不安障害、急性アルコール禁断、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害ＩまたはＩＩ、別段特定されない双極性障害、循環気質、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘導性気分障害が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、不安障害は、人格障害にあてはまることがあり、その人格障害としては、以下のタイプ：妄想性、反社会的、回避性行動、境界線人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂性および統合失調型が挙げられるがこれらに限定されない。

【０８７６】

手順：

行動スクリーニングを、４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートにおいて実施した。生存性低下のために、より早期の試験が必要とならない限り、すべての行動試験は、１２～１６週齢の間に実施した。

【０８７７】

ホットプレート試験

試験の説明：侵害受容についてのホットプレート試験を、各マウスを小型の閉鎖系である５５℃のホットプレートに置くことによって実施する。ホットプレート上での最大時間を３０秒として、後肢応答（なめる、振るまたは跳ねる）までの時間を記録する。各動物は１回試験される。

【０８７８】

結果：

変異（－／－）マウスにおいては、この試験では、性別一致（＋／＋）同腹仔コントロールと比較するとき応答性が低下した。これらの結果から、侵害受容応答の低下が示唆される。

【０８７９】

（ｄ）骨代謝および全身診断学：放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。

【０８８０】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。
【０８８１】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【０８８２】
骨マイクロＣＴ解析：
手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。
【０８８３】
結果：
マイクロＣＴ：（－／－）変異体においては、（＋／＋）コントロール同腹仔と比較して、骨梁骨容量、数および結合密度の低下とともに骨関連測定値が低下した。さらに、大腿骨中軸の厚さもまた、（－／－）ノックアウトマウスにおいて減少した。
【０８８４】
骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が低下したことから、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、異常な骨測定値および低い骨測定値を伴うネガティブな骨表現型を示したことから、骨代謝障害が示唆される。ネガティブな骨表現型は、ＰＲＯ２９８ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であり得ることを示唆する。さらに、ＰＲＯ２９８ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得る一方で、ＰＲＯ２９８ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連した炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理学的な骨障害に導き得る。
【０８８５】
７０．８．ＤＮＡ４３４６６－１２２５（ＵＮＱ２９９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ３３９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４３４６６－１２２５と命名）（ＵＮＱ２９９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿１３３９１３ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ２０１０２０９Ｏ１２遺伝子（２０１０２０９Ｏ１２Ｒｉｋ）；参照タンパク質：Ｑ８０ＴＥ１ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８０ＴＥ１ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．ＭＫＩＡＡ１４０２タンパク質（フラグメント）；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１９０１５ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓコンドロイチン硫酸グルクロン酸

転移酵素（ＣＳＧｌｃＡ－Ｔ）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ６ＵＸＤ２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＸＤ２　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．ＲＬＳＳ２９９。

【０８８６】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＣＳＧｌｃＡ－Ｔ（コンドロイチン硫酸グルクロン酸転移酵素）のオーソログである、ｍＫＩＡＡ１４０２タンパク質である。別名としては、ＫＩＡＡ１４０２が挙げられる。

【０８８７】

ＣＳＧｌｃＡ－Ｔは、コンドロイチン硫酸においてグルクロン酸がＮ－アセチルガラクトサミンへ転移するのを触媒する酵素として機能するＩＩ型内在性膜タンパク質である。他の膜関連グリコシルトランスフェラーゼのように、ＣＳＧｌｃＡ－Ｔは、ゴルジ装置に局在する可能性がある。ＣＳＧｌｃＡ－Ｔは、細胞接着、シグナル伝達および組織の物理的強度に寄与する細胞表面および細胞外マトリックスプロテオグリカンである、コンドロイチン硫酸上におけるオリゴ糖鎖の伸長に重要な役割を果たし得る（Ｇｏｔｏｈ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７７（４１）：３８１７９－８８（２００２））。

【０８８８】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０８８９】

【化１１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 37 | 16 | 70 |
| 予測値 | 17.5 | 35 | 17.5 | 70 |

カイ二乗値＝０．８４　有意性＝０．６５７０４６８５（ホモ／ｎ）＝０．２４

平均産仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コーディングエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１３３９１３．１）。

１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および骨以外の１３のすべての成体組織サンプルから標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０８９０】

７０．８．１．表現型解析（破壊遺伝子；ＤＮＡ４３４６６－１２２５（ＵＮＱ２９９）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトコンドロイチン硫酸グルクロン酸転移酵素（ＣＳＧｌｃＡ－Ｔ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、ＩＬ６およびＴＮＦアルファのレベルの上昇；血清免疫グロブリンＩｇＧ２ａレベルの減少、脾臓、リンパ節およびパイアー斑におけるＢ細胞の増加ならびに活性化／記憶Ｔ細胞の増加を伴うＬＰＳ応答性の上昇を含むいくつかの免疫学的異常が生じた。ヘテロ接合体とホモ接合体の両方において、尿酸のレベルが上昇した。雄（－／－）マウスと雌（－／－）マウスの両方において、身長が小さくなった。骨関連

測定値の低下もまた（－／－）マウスにおいて観察された。雌ノックアウトは、総組織マス、脂肪（％）および脂肪マス（ｇ）の増加も示した。遺伝子破壊をサザンブロットによって確認した。

【０８９１】

（ｂ）免疫学的表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。

【０８９２】

これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。

【０８９３】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【０８９４】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【０８９５】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【０８９６】

以下の試験を実施した：

（１）蛍光（Ｆｌｏｕｒｅｓｃｅｎｃｅ）標識細胞分取（ＦＡＣＳ）解析

手順：

ＣＤ４、ＣＤ８およびＴ細胞レセプターを含む、末梢血由来の免疫細胞組成物のＦＡＣ

Ｓ解析を実施して、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球に対するＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５およびナチュラルキラー細胞に対するｐａｎ　ＮＫを評価した。ＦＡＣＳ解析は、２匹の野生型および６匹のホモ接合性マウスにおいて実施し、胸腺、脾臓、骨髄およびリンパ節由来の細胞を含んだ。

【０８９７】

これらの研究において、解析される細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄およびリンパ節から単離した。フローサイトメトリーは、単核細胞集団内のＣＤ４およびＣＤ８陽性のＴ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞および単球の相対的比率を決定するために設定した。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－レーザーＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この装置は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞および単球の数を記録する。６つの系統特異的抗体のパネル：ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥおよびＣＤ１９　ＦＩＴＣを用いて、各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルを染色することによって単核細胞プロファイルを得た。２種類のＦＩＴＣ標識抗体およびＰＥ標識抗体は、相互に排他的な細胞タイプを染色する。サンプルを、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して解析した。

【０８９８】

結果：

ＦＡＣＳ：ホモ接合（－／－）マウスにおいては、性別一致野生型（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較して、脾臓、リンパ節およびパイアー斑内のＢ細胞のパーセンテージが上昇した。パイアー斑は、小腸、特に回腸に沿ったリンパ球の集合体である。さらに、（－／－）マウスは、ＣＤ２５＋染色およびＣＤ６２Ｌ／ＣＤ４４染色によって活性化／記憶Ｔ細胞のレベルの上昇を示した。さらに、（－／－）マウスは、野生型（＋／＋）同腹仔と比較して、脾臓内のＮＫ細胞のレベルの減少を示した。

【０８９９】

要約すれば、免疫細胞組成物のＦＡＣＳ解析から、ノックアウト（－／－）マウスが、Ｂ細胞と活性化Ｔ細胞の両方に関して、免疫学的差異を示すと示唆される。ＰＲＯ３３９のインヒビターまたはアンタゴニストは、Ｂ細胞産生ならびに活性化／記憶Ｔ細胞の数の増加に有用であり得る一方で、ＰＲＯ３３９ポリペプチドは、その反対の作用に導くと考えられ得る。さらに、ＦＡＣＳ結果から、ホモ接合性変異マウスが、ナチュラルキラー細胞の平均パーセンテージの低下を示すことが示唆される。ナチュラルキラー細胞は、ウイルス免疫および腫瘍に対する防御に結び付けられてきたので、これらの細胞は、ウイルス感染の防御の第一線である。ナチュラルキラー細胞またはＮＫ細胞は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性におけるエフェクターとして作用し、事前の免疫または活性化の必要なしにインビトロにおいて特定のリンパ系腫瘍細胞株を殺滅する能力によって同定されてきた。

【０９００】

（２）急性期反応：

試験の説明：細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）は、エンドトキシンであり、急性期反応および全身性炎症の強力な誘導物質である。レベルＩのＬＰＳマウスの腹腔内に（ｉ．ｐ．）、２００μＬ滅菌食塩水中の致死量未満の用量のＬＰＳを２６ゲージ針を使用して注射した。この用量は、試験マウスの平均体重に基づき、１μｇ／ｇ体重であった。注射の３時間後１００μｌの血液サンプルを採取し、ＴＮＦａ、ＭＣＰ－１およびＩＬ－６の存在をＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置で解析した。

【０９０１】

結果：

（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、ＬＰＳ攻撃に対する平均血清ＩＬ６およびＴＮＦ－アルファ応答が増大した。

【０９０２】
要約すれば、ＬＰＳエンドトキシン攻撃から、ＰＲＯ３３９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスが、野生型同腹仔と比較するとき、免疫学的異常を示したことが証明された。特に、変異マウスは、ＬＰＳエンドトキシンによる攻撃を受けたとき、免疫学的応答（ＴＮＦ－アルファおよびＩＬ－６の産生）を誘発する能力が増大したことが示されたことから、炎症促進性応答が示唆される。ＩＬ－６およびＴＮＦ－アルファは、Ｂ細胞活性化の後期に寄与する。さらに、ＩＬ－６は、急性期反応および全身性炎症を誘導する際に重要な役割を果たす。このことから、ＰＲＯ３３９ポリペプチドに対するインヒビターまたはアンタゴニストが、免疫系を刺激し得、そしてこの効果が白血病および他のタイプの癌の場合などの個体およびＡＩＤＳ罹患患者などの免疫低下患者に有益であり得る場合に有用性が見出され得ることが示唆される。従って、ＰＲＯ３３９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり得、そして、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合などの有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【０９０３】
（３）血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイは、血球計算ビーズアレイ（ＣＢＡ）キットを使用して実施する。このアッセイは、単一サンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定するために使用される。表される値は、「相対的蛍光単位」であり、カッパー軽鎖の検出に基づく。６未満のいずれの値も有意ではない。

【０９０４】
結果：
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイにより、性別一致同腹仔（＋／＋）コントロールと比較して、ホモ接合体（－／－）マウスにおけるＩｇＧ２ａのレベルの低下または減少が示された。

【０９０５】
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイから、ホモ接合性成体における血清ＩｇＧ２ａレベルの減少が明らかになった。従って、ホモ接合体は、（＋／＋）同腹仔と比較して異常に低い血清免疫グロブリンを示した。従って、ＰＲＯ３３９をコードする遺伝子は、免疫グロブリン（またはガンマグロブリン）を生成するために不可欠である。同様に、ＩｇＧ２ａ免疫グロブリンは、中和作用を有し、それほどでないにせよ、補体系の活性化に重要である。

【０９０６】
（ｃ）骨代謝および全身診断学
（１）組織質量および除脂肪体重測定－Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して総組織マス（ＴＴＭ）の変化を同定した。

【０９０７】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎および両大腿骨）の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０９０８】
身体測定（身長および体重）：

身体測定：身長および体重の測定を約１６週齢で行った。
【０９０９】
結果：
身長：雄（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均身長の低下（１～２標準偏差未満）が見られたことから、成長遅延が示唆される。
【０９１０】
（２）骨代謝：放射線学的表現型解析
骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。
【０９１１】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。
【０９１２】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【０９１３】
骨マイクロＣＴ解析：
手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。
【０９１４】
結果：
１．ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、全身および脊椎における平均骨塩量、骨塩量指標および骨中無機質密度が減少した。さらに、雌（－／－）マウスは、総組織マス（ＴＴＭ）、脂肪（％）および脂肪（ｇ）の減少を示した。
２．マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均脊椎骨梁の骨容量、数および結合密度が減少し、平均大腿骨中軸の厚さが減少した。
【０９１５】
要約：

ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスは、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が減少したことから、異常な骨障害が示唆される。しかしながら、雌変異（－／－）マウスはまた、体脂肪の平均パーセンテージの上昇を示したことから、肥満症表現型が示唆される。これらの観察結果から、ＰＲＯ３３９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスは、脂肪の蓄積に関連する代謝障害だけでなく、肥満症に関連し得る一般的な代謝障害を反映する異常な骨測定値をもたらすことが示唆される。従って、ＰＲＯ３３９ポリペプチドまたはそのアゴニストが、このような障害（例えば、肥満症または他の代謝性疾患）の処置または予防に有用であり得る。しかしながら、ネガティブな骨表現型はまた、ＰＲＯ３３９ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であり得ることが示唆される。さらに、ＰＲＯ３３９ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用である一方で、ＰＲＯ３３９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連した炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理学的骨障害をもたらし得る。

【０９１６】

（ｄ）表現型解析：代謝－血液化学

代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。血液化学表現型解析は、血中グルコース測定を含む。マウスにおける血液化学試験を実施するためにＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用した。血中グルコースレベルの測定に加えて、以下の血液化学試験もまた慣習的に行った：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノ－トランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；亜リン酸；クレアチニン；ＢＵＮ＝血液尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；およびクロライド。代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。

【０９１７】

結果：

血液化学解析は、性別一致（＋／＋）同腹仔コントロールおよび背景的平均と比較するとき、ヘテロ接合性（＋／－）マウスとホモ接合性（－／－）マウスの両方において尿酸レベルの上昇（２標準偏差より大きい）を示した。従って、変異（－／－）マウスおよび（＋／－）マウスは、痛風（異常なプリン代謝）のタイプに共通である腎結石（および関連腎臓疾患）が示唆される血液中の尿酸の著しい上昇に関連したネガティブな表現型を示す。ＰＲＯ３３９ポリペプチドおよびそのアゴニストは、腎結石の形成および／または異常なプリン代謝に関連するこのような疾患の処置に有用であり得る。

【０９１８】

７０．９．ＤＮＡ２６２８８－１２３９（ＵＮＱ３００）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ３４１ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ２６２８８－１２３９と命名）（ＵＮＱ３００）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＡＫ００６０９６　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ雄成体精巣ｃＤＮＡ，ＲＩＫＥＮの完全長を多く含むライブラリ、クローン：１７０００１８Ｏ１８産物：仮想ＭｙＣ型、ヘリックス－ループ－ヘリックス二量体化ドメイン含有タンパク質、全長挿入断片配列；参照タンパク質：Ｑ９ＤＡ７５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＤＡ７５　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．１７０００１８Ｏ１８Ｒｉｋタンパク質；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０３２７９３　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　仮想タンパク質ＦＬＪ１４４９０（ＦＬＪ１４４９０）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９６Ｆ５９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９６Ｆ５９　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．仮想タンパク質ＦＬＪ９０７０２。

【０９１９】

目的のマウス遺伝子は、ヒト仮想タンパク質ＦＬＪ１４４９０のオーソログである、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ１７０００１８Ｏ１８遺伝子である。

【０９２０】
仮想タンパク質ＦＬＪ１４４９０は、１０回膜貫通型セグメントからなる内在性原形質膜タンパク質である。このタンパク質は、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉにおけるメリビオースキャリアに類似している（Ｙａｚｙｕ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２５９（７）：４３２０－６（１９８４））ことから、この仮想ヒトタンパク質が、トランスポーターとして機能することが示唆される。
【０９２１】
遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。
【０９２２】
【化１２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 15 | 46 | 19 | 80 |
| 予測値 | 20 | 40 | 20 | 80 |

カイ二乗値＝３．０９　有意性＝０．２１３３１１８８（ホモ／ｎ）＝０．２２
平均産仔数＝８
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＡＫ００６０９６．１）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３のすべての成体組織サンプル（骨格筋、骨、心臓および脂肪を除く）において標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０９２３】
７０．９．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ２６２８８－１２３９（ＵＮＱ３００）
（ａ）全体的な表現型の概要：
ヒト仮想タンパク質（ＦＬＪ１４４９０）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおいて総体脂肪が減少し、雄においてより顕著であった。（－／－）マウスにおいては、体重および身長が減少し、体脂肪が減少した。さらに、雌（－／－）マウスは、骨髄様過形成を示した。ＮＫ細胞数のレベルの低下もまた（－／－）マウスにおいて観察された。雄変異体においてはまた、平均血清インスリンが減少した。顕微鏡解析により、解析された２匹の雌変異体の大腿および胸骨の骨髄における骨髄様過形成が明らかになった。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０９２４】
（ｂ）病理学
顕微鏡観察：試験された４匹すべての雌マウスの骨髄において骨髄様過形成を観察したが、２匹の雄マウスには存在しなかった。骨髄様過形成は、胸骨と大腿の骨髄の両方に存在した。脾臓における赤血球過形成は、骨髄中に骨髄様過形成を有するマウスに通常見られる。雌マウスの皮膚、乳腺および肝臓における組織炎症のわずかな増加が見られた。遺伝

子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析によって組織のパネルに検出されなかった。

【０９２５】

（ｃ）免疫学的表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。

【０９２６】

これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。

【０９２７】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【０９２８】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【０９２９】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【０９３０】

以下の試験を実施した：

蛍光標示式細胞分取（ＦＡＣＳ）解析

手順：

ＣＤ４、ＣＤ８およびＴ細胞レセプターを含む、末梢血由来の免疫細胞組成物のＦＡＣＳ解析を実施して、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球に対するＣＤ１９、白血球マーカーとしての

ＣＤ４５およびナチュラルキラー細胞に対するｐａｎ　ＮＫを評価した。ＦＡＣＳ解析は、２匹の野生型および６匹のホモ接合性マウスにおいて実施し、胸腺、脾臓、骨髄およびリンパ節由来の細胞を含んだ。

【０９３１】

これらの研究において、解析される細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄およびリンパ節から単離した。フローサイトメトリーは、単核細胞集団内のＣＤ４およびＣＤ８陽性のＴ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞および単球の相対的比率を決定するために設定した。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－レーザーＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この装置は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞および単球の数を記録する。６つの系統特異的抗体のパネル：ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥおよびＣＤ１９　ＦＩＴＣを用いて、各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルを染色することによって単核細胞プロファイルを得た。２種類のＦＩＴＣ標識抗体およびＰＥ標識抗体は、相互に排他的な細胞タイプを染色する。サンプルを、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して解析した。

【０９３２】

結果：

ＦＡＣＳ：

（－／－）マウスにおいては、野生型同腹仔および背景的平均と比較するとき、末梢血中のナチュラルキラー細胞の平均パーセンテージの低下を特徴とする、様々な白血球サブセットの分布の変化を示した。

【０９３３】

要約すれば、ＦＡＣＳ結果は、特に、ＰＲＯ３４１ポリペプチドをコードするＤＮＡ２６２８８－１２３９遺伝子のノックアウトに関連したネガティブな表現型の指標であるナチュラルキラー細胞の平均パーセンテージの低下を考慮すると、ホモ接合性変異マウスの免疫系が減損することが示唆される。ナチュラルキラー細胞は、ウイルス免疫および腫瘍に対する防御に関係付けられているので、これらの細胞は、ウイルス感染の防御の第一線である。ナチュラルキラー細胞またはＮＫ細胞は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害性においてエフェクターとして作用し、事前の免疫または活性化の必要なしに一定のリンパ系腫瘍細胞株をインビトロにおいて殺滅する能力によって同定されてきた。しかしながら、宿主防御におけるそれらの既知の機能は、いくつかの細胞内の病原体、特にヘルペスウイルスの感染の初期においてである。従って、ＰＲＯ３４１ポリペプチドおよびそのアゴニストは、健康な免疫系に重要であり得、そして免疫系を刺激する際、特にウイルス感染の間において有用であり得る。

【０９３４】

（ｄ）骨代謝および全身診断学

（１）組織質量および除脂肪体重測定－Ｄｅｘａ

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して総組織マス（ＴＴＭ）の変化を同定した。

【０９３５】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎および両大腿骨）の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定し

た。
【０９３６】
身体測定（身長および体重）：
身体測定：身長および体重の測定を約１６週齢で行った。
【０９３７】
結果：
一般的な観察結果：（－／－）マウスは、（＋／＋）と比較するとき、震え行動を示した。
【０９３８】
（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均体重の減少（背景的平均より１～２標準偏差低い）および平均身長の低下（背景的平均よりも＞２標準偏差低い）を示した。
【０９３９】
（２）骨代謝：放射線学的表現型解析
骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。
【０９４０】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。
【０９４１】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【０９４２】
結果：
１．ＤＥＸＡ：（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均全身脂肪パーセントおよび総脂肪マスが低下した。その差は、雄においてより顕著であった。
【０９４３】
変異（－／－）マウスは、組織消耗疾患を示唆する総体脂肪および脂肪マスの枯渇を示した。（－／－）マウスの体重および身体測定値の低下は、成長遅延表現型を実証している。従って、ＰＲＯ３４１ポリペプチドのアンタゴニスト（またはインヒビター）は、このネガティブな表現型を模倣すると考えられ得る。ＰＲＯ３４１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な脂肪代謝および関連の成長関連代謝の維持に有用であり得る。
【０９４４】
（ｅ）血液化学
マウスにおける血液化学試験を実施するための臨床的な設定のＣＯＢＡＳ Ｉｎｔｅｇｒａ ４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して血液化学解析を行った。

【０９４５】
インスリンデータ：
試験の説明：Ｌｅｘｉｃｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓは、マウスにおける定量的インスリンアッセイを実施するための臨床的な設定のＣｏｂｒａ ＩＩシリーズ自動ガンマ計測システムを使用する。
【０９４６】
結果：
雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清インスリンレベルが低下した。
【０９４７】
ＰＲＯ３４１ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異体（－／－）マウスは、体重および身長の減少ならびに組織消耗疾患（総体脂肪（％）および脂肪マス（ｇ）の減少）によって特徴付けられる成長遅延に一致した表現型を示す。インスリンレベルもまた、異常に低いことから、糖尿病が示唆され得る。従って、ＰＲＯ３４１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニストまたはインヒビターは、これらの代謝性作用および成長関連作用を模倣し得る。他方では、ＰＲＯ３４１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような代謝性障害（例えば、糖尿病または他の組織消耗疾患）の予防および／または処置に有用であり得る。
【０９４８】
７０．１０．ＤＮＡ４４１７６－１２４４（ＵＮＱ３０６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ３４７ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４４１７６－１２４４と命名）（ＵＮＱ３０６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿１８１５４９ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓマンノースレセプター様前駆体（Ｍｒｃｌ）；参照タンパク質：Ｑ７ＴＳＱ７ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ７ＴＳＱ７ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．マンノースレセプター様；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿１８２６１９ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ分泌タンパク質ＬＯＣ３４８１７４（ＬＯＣ３４８１７４）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ８ＮＣＦ０ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＮＣＦ０ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．仮想タンパク質ＦＬＪ９０２９２。
【０９４９】
目的のマウス遺伝子は、ヒト分泌タンパク質ＬＯＣ３４８１７４のオーソログである、Ｍｒｃｌ（マンノースレセプター様前駆体）である。
【０９５０】
Ｍｒｃｌは、おそらく分泌タンパク質であり、シグナルペプチド、ＳＣＰ様細胞外タンパク質ドメイン（ＰｆａｍアクセッションＰＦ００１８８）、２つの上皮成長因子様ドメインおよびＣ型レクチンドメイン（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０００５９）からなる。このタンパク質の機能は未知である。
【０９５１】
遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。
【０９５２】

【化１３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 38 | 28 | 86 |
| 予測値 | 21.5 | 43 | 21.5 | 86 |

カイ二乗値＝０．８　有意性＝０．６７０３２００３（ホモ／ｎ）＝０．２７
平均産仔数＝９
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１８１５４９．２）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３の成体組織サンプルのうち、脳、脊髄、眼、胸腺、腎臓、骨格筋および心臓において、標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０９５３】
７０．１０．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ４４１７６－１２４４（ＵＮＱ３０６）
（ａ）全体的な表現型の概要：
ヒト分泌タンパク質（ＬＯＣ３４８１７４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおける血清グルコースレベルおよび総体脂肪が増加した。雄と雌のホモ接合性変異体マウスの両方では、性別一致野生型同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清グルコースレベルおよび総体脂肪が増加した。（－／－）マウスではまた、ＤＥＸＡおよびマイクロＣＴ測定によって示される骨関連測定値が低下した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０９５４】
（ｂ）表現型解析：代謝－血液化学
代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。血液化学表現型解析は、血中グルコース測定を含む。マウスにおける血液化学試験を実施するためにＣＯＢＡＳ Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用した。代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。
【０９５５】
結果：
血液化学：雄および雌（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清グルコースレベルが上昇した。しかしながら、耐糖能試験は正常であった。
【０９５６】
上で概要を述べたように、（－／－）マウスにおいては、平均血清グルコースレベルが上昇したことから、異常なグルコース代謝または前糖尿病状態が示唆される。さらに、変異（－／－）マウスはまた、総体脂肪および脂肪マスの増加を示したことから、異脂肪血症が示唆される。従って、ＰＲＯ３４７遺伝子が欠損した変異マウスは、脂肪および血中グルコースのレベルの上昇に関連した循環器疾患に対するモデルとしての機能を果たし得る。ＰＲＯ３４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、正常な血中脂質レベル（トリグリセリドなど）の制御に有用であり得る。従って、ＰＲＯ３４７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような循環器疾患（例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、様々な冠状動脈疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病および／または肥満症）の処置に有用であり得る。
【０９５７】
（ｃ）骨代謝および放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。

【０９５８】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【０９５９】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【０９６０】

骨マイクロＣＴ解析：

手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。

【０９６１】

結果：

１．ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスと雌（－／－）マウスの両方においては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均全身脂肪パーセントおよび総脂肪マスが増加した。さらに、雄（－／－）マウスはまた、平均骨塩量および骨塩量指標（ＢＭＣ／ＬＢＭ指標）が減少した。

２．マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、大腿骨中軸の平均断面積が減少した。

【０９６２】

ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ解析によって解析された（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔と比較するとき、骨測定値が減少したことから、異常な骨障害が示唆される。しかしながら、変異（－／－）マウスはまた、体脂肪の平均パーセンテージの上昇を示したことから、肥満症表現型が示唆される。これらの観察結果から、ＰＲＯ３４７ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスは、脂肪の蓄積に関連する代謝性障害だけでなく、肥満症に関連し得る一般的な代謝性障害を反映する異常な骨測定値をもたらすことが示唆される。従って、ＰＲＯ３４７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような障害（例えば、肥満症または他の代謝性疾患）の処置または予防に有用であり得る。しかしながら、ネガティブな骨表現型はまた、ＰＲＯ３４７ポリペプチドまたはそのアゴニストが、骨ホメオスタシスの維持に有用であり得ることを示唆し得る。さらに、Ｐ

ＲＯ３４７ポリペプチドは、骨の治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得る一方で、ＰＲＯ３４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）は、関節炎、骨粗鬆症および骨減少症を含む異常な骨代謝に関連する炎症性疾患を含む、異常な骨障害または病理学的な骨障害をもたらし得る。

【０９６３】

７０．１１．ＤＮＡ４８３１４－１３２０（ＵＮＱ３３２）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ５３１ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４８３１４－１３２０と命名）（ＵＮＱ３３２）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０５３１４１ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓプロトカドヘリンベータ１６（Ｐｃｄｈｂ１６）；参照タンパク質：Ｑ９１Ｙ０３ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９１ Ｙ０３ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．プロトカドヘリンベータ１６；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１９１２０ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１９１２０ ＮＩＤ：１４１９５６１４ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ プロトカドヘリンベータ８（ＰＣＤＨＢ８）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９ＵＮ６６ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＵＮ６６ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．プロトカドヘリンベータ８前駆体（ＰＣＤＨ－ＢＥＴＡ８）（プロトカドヘリン３１）。

【０９６４】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＰＣＤＨＢ８（プロトカドヘリンベータ８）のオーソログである、Ｐｃｄｈｂ１６（プロトカドヘリンベータ１６）である。別名としては、Ｐｃｄｈｂ８、ＰｃｄｈｂＰ、ＰＣＤＨ３Ｉ、ＰＣＤＨ－ＢＥＴＡ８およびプロトカドヘリン－３ｉが挙げられる。

【０９６５】

ＰＣＤＨＢ８は、細胞接着分子として機能する、主に神経組織に発現するＩ型原形質膜タンパク質である。このタンパク質は、細胞－細胞相互作用において役割を果たす可能性がある（Ｖａｎｈａｌｓｔ ｅｔ ａｌ，ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ４９５（１－２）：１２０－５（２００１）；Ｙａｇｉ ａｎｄ Ｔａｋｅｉｃｈｉ，Ｇｅｎｅ Ｄｅｖ １４（１０）：１１６９－８０（２０００））。

【０９６６】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０９６７】

【化１４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 45 | 19 | 77 |
| 予測値 | 19.25 | 38.5 | 19.25 | 77 |

カイ二乗値＝５．２８ 有意性＝０．０７１３６１２６（ホモ／ｎ）＝０．２４

平均産仔数＝７

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０５３１４

１．２）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３のすべての成体組織サンプル（肺；骨格筋；骨；ならびに胃、小腸および結腸を除く）において標的遺伝子の発現を検出した
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【０９６８】
７０．１１．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ４８３１４－１３２０（ＵＮＱ３３２）
（ａ）全体的な表現型の概要：
ヒトプロトカドヘリンベータ８（ＰＣＤＨＢ８）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、ホモ接合性（－／－）マウスの脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞が増加した。（－／－）マウスはまた、ＬＢＭ、ＢＭＣおよびＢＭＣ／ＬＢＭ指標の増加を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【０９６９】
（ｂ）骨代謝および放射学的表現型解析
骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。
【０９７０】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。
【０９７１】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【０９７２】
結果：
１．ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均除脂肪体重が増加した。これらの変異体はまた、ＢＭＣ／ＬＢＭ指標の増加を含む、骨塩量および骨中無機質密度関連測定値の増加を示した。
【０９７３】
要約すれば、（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、平均除脂肪体重、骨塩量および骨中無機質密度が増加した。これらの結果から、ノックアウト変異体表現型が、大理石骨病などのこのような骨異常に関連していることが示唆される。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。同様に、ＰＲＯ５３１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方では、ＰＲＯ５３１ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨の治癒に有用であり得る。

【０９７４】
（ｃ）免疫学的表現型解析
免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。
【０９７５】
これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。
【０９７６】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。
【０９７７】
多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。
【０９７８】
免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。
【０９７９】
以下の試験を実施した：
蛍光標示式細胞分取（ＦＡＣＳ）解析
手順：
ＣＤ４、ＣＤ８およびＴ細胞レセプターを含む、末梢血由来の免疫細胞組成物のＦＡＣＳ解析を実施して、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球に対するＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５およびナチュラルキラー細胞に対するｐａｎ ＮＫを評価した。ＦＡＣＳ解析は、２匹の野生型および６匹のホモ接合性マウスにおいて実施し、胸腺、脾臓、骨髄および

リンパ節由来の細胞を含んだ。

【０９８０】

これらの研究において、解析される細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄およびリンパ節から単離した。フローサイトメトリーは、単核細胞集団内のＣＤ４およびＣＤ８陽性のＴ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞および単球の相対的比率を決定するために設定した。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－レーザーＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この装置は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞および単球の数を記録する。６つの系統特異的抗体のパネル：ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥおよびＣＤ１９　ＦＩＴＣを用いて、各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルを染色することによって単核細胞プロファイルを得た。２種類のＦＩＴＣ標識抗体およびＰＥ標識抗体は、相互に排他的な細胞タイプを染色する。サンプルを、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して解析した。

【０９８１】

結果：

ＦＡＣＳ：変異（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較して、脾臓における活性化／記憶Ｔ細胞の増加を示した。

【０９８２】

要約すれば、免疫細胞組成物のＦＡＣＳ解析により、ノックアウトマウス（－／－）が、活性化／記憶Ｔ細胞に関する免疫学的差異を示すことが示唆される。これらの観察結果から、ＰＲＯ５３１ポリペプチドまたはＰＲＯ５３１をコードする遺伝子が、Ｔ細胞増殖の負の制御因子として作用するようだ。従って、ＰＲＯ５３１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、関節リューマチ患者において生じるように明白なＴ細胞増殖が見られる場合に、Ｔ細胞増殖の負の制御因子として有益であり得る。ＰＲＯ５３１のインヒビターまたはアンタゴニストは、活性化／記憶Ｔ細胞の数を増加させるのに有用であり得る一方で、ＰＲＯ５３１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、その反対の作用をもたらすと考えられ得る。

【０９８３】

７０．１２．ＤＮＡ４９１４１－１４３１（ＵＮＱ３３８）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ５３７ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４９１４１－１４３１と命名）（ＵＮＱ３３８）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＡＫ０１４４２５　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ　妊娠１８日の成体雌胎盤および胚体外組織ｃＤＮＡ，ＲＩＫＥＮの完全長を多く含むライブラリ、クローン：３８３０４０８Ｄ２４産物：仮想ヒスチジンリッチ領域含有タンパク質、全挿入断片配列；参照タンパク質：Ｑ９Ｄ６Ｂ９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｄ６Ｂ９ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．３８３０４０８Ｄ２４Ｒｉｋタンパク質；参照ヒト遺伝子配列：ＡＹ３５８４０８　Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ　クローンＤＮＡ４９１４１　ＬＧＬＬ３３８（ＵＮＱ３３８）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：ＡＡＱ８８７７４ＬＧＬＬ３３８［Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ］。

【０９８４】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＵＮＱ３３８（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓクローンＤＮＡ４９１４１　ＬＧＬＬ３３８［ＵＮＱ３３８］ｍＲＮＡ）のオーソログである、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ３８３０４０８Ｄ２４遺伝子である。

【０９８５】

ＵＮＱ３３８は、推定分泌タンパク質またはＩＩ型原形質膜タンパク質である。１１５アミノ酸タンパク質は、シグナルペプチドまたはシグナルアンカーおよびグリシンリッチ

タンパク質（ＧＲＰ）ドメインと予測され得る部分を含む。このドメインは、ストレスに応答して誘導される植物タンパク質に見られる（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０７１７２）。

【０９８６】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【０９８７】

【化１５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 24 | 43 | 18 | 85 |
| 予測値 | 21.25 | 42.5 | 21.25 | 85 |

カイ二乗値＝２．６１　有意性＝０．２７１１７２５５（ホモ／ｎ）＝０．２１

平均産仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コーディングエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＡＫ０１４４２５）。

１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、胚性幹（ＥＳ）細胞および１３のすべての成体組織サンプルにおいて標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０９８８】

７０．１２．１．表現型解析（破壊遺伝子；ＤＮＡ４９１４１－１４３１（ＵＮＱ３３８１）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒトＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓクローンＤＮＡ４９１４１　ＬＧＬＬ３３８（ＵＮＱ３３８）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおいて免疫学的異常および胃腸運動性の減損が生じた。変異（－／－）マウスは、単球数の減少、Ｂ細胞の平均パーセンテージの上昇ならびにＣＤ４およびＣＤ８細胞のパーセンテージの低下を伴う数多くの免疫学的異常を示した。変異（－／－）マウスにおいてはまた、骨関連測定値が上昇した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【０９８９】

（ｂ）免疫学的表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。

【０９９０】

これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連する

ことが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。

【０９９１】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【０９９２】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【０９９３】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【０９９４】

以下の試験を実施した：

血液学解析：

試験の説明：血液試験を、自動血液分析器である、Ａｂｂｏｔｔ’ｓ Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ ３５００Ｒによって実施する。この特徴のいくつかは、５つに分かれたＷＢＣディファレンシャルを含む。「患者」レポートは、全部で２２のパラメータを網羅し得る。

【０９９５】

結果：

血液学：（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均絶対単球数が減少した。

【０９９６】

要約すれば、血液学結果は、ホモ接合性変異マウスが、同腹仔コントロールと比較して単球数の減少を示したことを示し、このことからマクロファージの前駆体のレベルの抑制が示唆される。これらの結果は、ホモ接合性（－／－）ノックアウトマウスが異常な免疫学的表現型を示すことを示唆する。

【０９９７】

蛍光標示式細胞分取（ＦＡＣＳ）解析

手順：

ＣＤ４、ＣＤ８およびＴ細胞レセプターを含む、末梢血由来の免疫細胞組成物のＦＡＣ

Ｓ解析を実施して、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球に対するＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５およびナチュラルキラー細胞に対するｐａｎ　ＮＫを評価した。ＦＡＣＳ解析は、２匹の野生型および６匹のホモ接合性マウスにおいて実施し、胸腺、脾臓、骨髄およびリンパ節由来の細胞を含んだ。

【０９９８】

これらの研究において、解析される細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄およびリンパ節から単離した。フローサイトメトリーは、単核細胞集団内のＣＤ４およびＣＤ８陽性のＴ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞および単球の相対的比率を決定するために設定した。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－レーザーＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この装置は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞および単球の数を記録する。６つの系統特異的抗体のパネル：ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥおよびＣＤ１９　ＦＩＴＣを用いて、各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルを染色することによって単核細胞プロファイルを得た。２種類のＦＩＴＣ標識抗体およびＰＥ標識抗体は、相互に排他的な細胞タイプを染色する。サンプルを、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して解析した。

【０９９９】

結果：

（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するときの、Ｂ細胞の平均パーセンテージの上昇ならびに細胞集団内のＣＤ４細胞およびＣＤ８細胞の平均パーセンテージの低下を特徴とする、末梢血中の白血球サブセットの分布が変化した。

【１０００】

したがって、ＰＲＯ５３７ポリペプチドをコードする遺伝子のノックアウトによって、Ｔ細胞集団の減少が引き起こされるだけでなく、Ｂ細胞集団の増加が引き起こされる。これらの観察結果から、ＰＲＯ５３７ポリペプチドまたはＰＲＯ５３７をコードする遺伝子は、Ｂ細胞増殖の負の制御因子として機能するようだ。従って、ＰＲＯ５３７ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、Ｂ細胞増殖の促進およびＴ細胞増殖の抑制に有用であり得る。

【１００１】

（ｃ）骨代謝および放射線学的表現型解析

骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。

【１００２】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。

【１００３】

Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ

Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。

【１００４】

骨マイクロＣＴ解析：

手順：マイクロＣＴを使用して、ＢＭＤの非常に感度の高い測定を行った。１つの脊椎および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートから取り出した。腰部の５つの脊椎骨梁骨容量、骨梁厚、結合密度および大腿骨中軸の全骨領域および皮質厚の測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および構造についての詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに置き、自動的にスキャンした。装置ソフトウェアを使用して、解析のための目的の領域を選択した。骨梁骨パラメータを、１６マイクロメートルの解像度で第５腰部脊椎（ＬＶ５）において解析し、皮質骨パラメータを、２０マイクロメートルの解像度で大腿骨中軸において解析した。

【１００５】

ＣＡＴスキャンプロトコル：

ＣＴ造影剤であるＯｍｎｉｐａｑｕｅ３００（Ｎｙｃｏｍｅｄ　Ａｍｅｒｓｈａｎ，３００ｍｇヨウ素／ｍｌ、０．２５ｍｌ／動物または２．５０～３．７５ｇヨウ素／ｋｇ体重）をマウスの腹腔内に注射した。約１０分間、ケージ内で安静にさせた後、Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）を腹腔内注射することによりそのマウスを鎮静させた。麻酔動物を試験台に腹臥位にして、ＭｉｃｒｏＣＡＴスキャナー（ＩｍＴｅｋ，Ｉｎｃ．）を使用してＣＡＴスキャンを行った。三次元像を、ＩｍＴｅｋ　３Ｄ　ＲＥＣＯＮソフトウェアを使用してワークステーションクラスターでＦｅｌｄｋａｍｐアルゴリズムによって再構成した。

【１００６】

結果：

１．ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、全身および大腿骨における平均容量分析的骨中無機質密度および骨中無機質密度が増加した。

２．マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスにおいては、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、大腿骨中軸の平均断面積が増大した。

３．ＣＡＴスキャン：解析に利用可能な３匹すべての（－／－）マウス（Ｍ－１０１、Ｍ－１１０およびＦ－１８６）が、胃腸含有量の著しい増加を示したことから、変異体における胃腸運動性の減損が示唆される。しかしながら、閉塞の徴候は観察されなかった。

【１００７】

要約すれば、（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、全身および大腿骨における平均容量分析的骨中無機質密度および骨中無機質密度の増加ならびに全身および大腿骨中の無機質密度の増加を示した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨異常に関連していることを示唆する。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。同様に、ＰＲＯ５３７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方では、ＰＲＯ５３７ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨の治癒に有用であり得る。ＣＡＴスキャン結果は、消化管におけるオピオイドレセプター軸に関連し得るＧＩ運動性の減損を示した。

【１００８】

７０．１３．ＤＮＡ４９６４７－１３９８（ＵＮＱ３８６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ７１８ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４９６４７－１３９８と命名）（ＵＮＱ３８６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対

応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０２７９３５ Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ ３２０００１Ｆ０９ 遺伝子（３２０００１Ｆ０９Ｒｉｋ）；参照タンパク質：Ｑ９ＣＸＬ１ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＣＸＬ１ ＮＩＤ：Ｍｕｓ ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．３２０００１Ｆ０９ＲＩＫＰＲＯＴＥＩＮ；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０１４３１３ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１４３１３ ＮＴＤ：ｇｉ ２０３５７５４９ ｒｅｆ ＮＭ＿０１４３１３．２ Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ小型膜タンパク質１（ＳＭＰ１）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｏ９５８０７ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ９５８０７ ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）．小型膜タンパク質１。

【１００９】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＳＭＰ１（小型膜タンパク質１）のオーソログである、ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ３２０００１Ｆ０９遺伝子である。別名としては、ＣＡＭ、Ｓｍｐ１および小型膜タンパク質１が挙げられる。

【１０１０】

ＳＭＰ１は、シグナルペプチドおよび４回膜貫通型セグメントを含む１５７アミノ酸の推定膜タンパク質である。このタンパク質は、普遍的に発現しており、細胞質に局在しているようである。このタンパク質の機能は、未知である（Ｋｕｍａｄａ ｅｔ ａｌ，Ｇｅｎｅ ２９９（１－２）：１６５－７２（２００２）；Ｗａｇｎｅｒ ａｎｄ Ｆｌｅｇｅｌ，Ｂｌｏｏｄ ９５（１２）：３６６２－８（２０００）；Ｒｅｂｏｕｌ ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ ９（３）：２４２－５０（１９９９））。

【１０１１】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【１０１２】

【化１６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 44 | 24 | 86 |
| 予測値 | 21.5 | 43 | 21.5 | 86 |

カイ二乗値＝２．０２ 有意性＝０．３６４２１８９８（ホモ／ｎ）＝０．２９
平均産仔数＝９
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１および隣接している５プライム非コーディングエキソンを標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２７９３５．１）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、１３のすべての成体組織サンプルから標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１０１３】

７０．１３．１．表現型解析（破壊遺伝子：ＤＮＡ４９６４７－１３９８（ＵＮＱ３８６）

（ａ）全体的な表現型の概要：

ヒト小型膜タンパク質１（ＳＭＰ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、

（－／－）マウスにおいて貧血が生じた。（－／－）マウスではまた、ＬＰＳ攻撃に対するＴＮＦ－アルファ応答が増大し、平均血清ＩｇＧ２ａレベルが低下した。ホモ接合性変異マウスは、野生型同腹仔および背景的平均と比較するとき、貧血の徴候を示した。血液化学により、（－／－）マウスにおいて血清グルコースレベルおよび尿中のケトン体が増加したことが明らかになった。雌（－／－）マウスにおいてもまた、平均骨中無機質密度関連測定値が上昇した。標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１０１４】

（ｂ）免疫学的表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、正常な生理機能において、傷害または損傷に応答し、傷害または損傷からの修復を開始し、そして外来生物体に対する先天的および後天的な防御を開始することにとって重大な意味を有する、かなり複雑で、複雑に相互連結していることが多い生物学的経路の症状または結果である。これらの正常な生理学的経路が、応答の強度に直接関連してか、異常な制御もしくは過度の刺激の結果としてか、自己に対する応答としてか、またはこれらの組み合わせとして、さらなる傷害または損傷を引き起こすときに、疾患または病態が生じる。

【１０１５】

これらの疾患の起源が、多段階の経路および複数の異なる生物学的系／経路に関連することが多いが、これらの経路の１個以上の重大な点における介入は、緩解性または治療的な効果を有し得る。治療的な介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって生じ得る。

【１０１６】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己の分子に関連する抗原を認識する。抗原は、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上にＭＨＣ分子とともに提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康への脅威をもたらすこれらの改変細胞を排除する。Ｔ細胞としては、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が挙げられる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体を認識した後、広範囲に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、種々のサイトカイン、すなわち、リンフォカインを分泌する。リンフォカインは、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与する他の種々の細胞の活性化において中心的な役割を果たす。

【１０１７】

多くの免疫応答において、炎症細胞は、損傷または感染の部位を浸潤する。遊走細胞は、罹患組織の組織学的検査によって決定され得る、好中球、好酸球、単球またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。このような疾患としては、免疫媒介性炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介性腎疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息）、非免疫媒介性炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新形成および移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。

【１０１８】

免疫学の分野において、炎症および炎症性障害の処置のために本明細書中で標的を同定した。免疫関連疾患は、１つの場合において、免疫応答を抑制することによって処置され得る。免疫刺激性活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫媒介性疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は、免疫応答を阻害するために（タンパク質を直接または抗体アゴニストの使用を介して）利用され得、その結果、免疫関連疾患を緩解させ得る。

【１０１９】

以下の試験を実施した：
（１）急性期反応：
試験の説明：細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）は、エンドトキシンであり、急性期反応および全身性炎症の強力な誘導物質である。レベルＩのＬＰＳマウスの腹腔内に（ｉ．ｐ．）、２００μＬ滅菌食塩水中の致死量未満の用量のＬＰＳを２６ゲージ針を使用して注射した。この用量は、試験マウスの平均体重に基づき、１μｇ／ｇ体重であった。注射の３時間後１００μｌの血液サンプルを採取し、ＴＮＦａ、ＭＣＰ－１およびＩＬ－６の存在をＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置で解析した。
【１０２０】
結果：
（－／－）マウスにおいては、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、ＬＰＳ攻撃に対する平均血清ＴＮＦ－アルファ応答が増大した。
【１０２１】
要約すれば、ＬＰＳエンドトキシン攻撃により、ＰＲＯ７１８ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスが、野生型同腹仔と比較するとき、免疫学的異常を示したことが証明された。特に、変異マウスにおいては、ＬＰＳエンドトキシンによる攻撃を受けたとき、免疫学的応答（ＴＮＦ－アルファ産生）を誘発する能力が増大したことから、炎症促進性応答が示唆される。ＴＮＦ－アルファは、重要な炎症性メディエーターである。さらに、ＴＮＦ－アルファは、急性期反応および全身性炎症を誘導する際に重要な役割を果たす。ＴＮＦ－アルファは、マクロファージ活性化において膜結合シグナルに代わり得る（ゆえに、エフェクター分子としての役割を果たす）。このことは、ＰＲＯ７１８ポリペプチドに対するインヒビターまたはアンタゴニストが、免疫系を刺激し得、この作用が白血病および他のタイプの癌の場合の個体およびＡＩＤＳ罹患患者などの免疫低下患者にとって有益であり得る場合に有用性が見られ得ることを示唆する。従って、ＰＲＯ７１８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の抑制に有用であり得、そして有害な免疫応答、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合を抑制するための有用な候補であり得る。
【１０２２】
（２）血液学解析：
試験の説明：血液試験を、自動血液分析器である、Ａｂｂｏｔｔ’ｓ　Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ　３５００Ｒによって実施する。この特徴のいくつかは、５つに分かれたＷＢＣディファレンシャルを含む。「患者」レポートは、全部で２２のパラメータを網羅し得る。
【１０２３】
結果：
（－／－）マウスは、（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均総赤血球数、ヘモグロビンレベルおよびヘマトクリットの減少ならびに血球体積の増大を示した。
【１０２４】
これらの結果は、貧血に関連した表現型に関する。従って、ＰＲＯ７１８ポリペプチド、そのアゴニストまたはＰＲＯ７１８ポリペプチドをコードする遺伝子は、正常な赤血球産生に不可欠であるに違いなく、また、貧血または低ヘマトクリットに関連する血液障害の処置に有用であり得る。
【１０２５】
（３）血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイは、血球計算ビーズアレイ（ＣＢＡ）キットを使用して実施する。このアッセイは、単一サンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定するために使用される。表される値は、「相対的蛍光単位」であり、カッパー軽鎖の検出に基づく。６未満のいずれの値も有意ではない。
【１０２６】

結果：

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイは、性別一致同腹仔（＋／＋）コントロールと比較して、ホモ接合性（－／－）マウスにおけるＩｇＧ２ａのレベルの減少または低下を示した。

【１０２７】

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイから、ホモ接合性成体が、血清ＩｇＧ２ａレベルの上昇を示したことが明らかになった。従って、ホモ接合体は、（＋／＋）同腹仔と比較して異常に低い血清免疫グロブリンを示した。ゆえに、ＰＲＯ７１８ポリペプチドをコードする遺伝子は、免疫グロブリン（またはガンマグロブリン）の生成に不可欠である。同様に、ＩｇＧ２ａ免疫グロブリンは、中和作用を有し、それほどではないにせよ、補体系の活性化に重要である。これらの免疫学的異常から、ＰＲＯ７１８ポリペプチドまたはそのアゴニストが、免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激に有用であり得、そしてこの効果が白血病および他のタイプの癌の場合などの個体およびＡＩＤＳ罹患患者などの免疫低下患者に有益であり得る場合に有用性が見出され得ることが示唆される。従って、ＰＲＯ７１８ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）は、免疫応答を阻害し得、そして、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合などの有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１０２８】

（ｃ）表現型解析：代謝－血液化学

代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。血液化学表現型解析は、血中グルコース測定を含む。マウスにおける血液化学試験を実施するためにＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用した。代謝の分野において、糖尿病の処置のための標的を同定し得る。

【１０２９】

結果：

雄（－／－）マウスと雌（－／－）マウスの両方が、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均血清グルコースレベルの上昇を示した。しかしながら、耐糖能試験は、正常であった。

【１０３０】

上で概要を述べたように、（－／－）マウスは、平均血清グルコースレベルの顕著な増加を示したことから、異常なグルコース代謝または前糖尿病状態が示唆される。従って、ＰＲＯ７１８遺伝子が欠損した変異マウスは、異常なグルコース代謝に関連する循環器疾患のモデルとして役割を果たし得る。ＰＲＯ７１８ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、正常な血中グルコースレベルの制御に有用であり得る。従って、ＰＲＯ７１８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような循環器疾患（例えば、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、様々な冠状動脈疾患または糖尿病）の処置に有用であり得る。

【１０３１】

尿検査

説明：

日常的な尿検査は、腎臓／泌尿器系の一般的な評価を提供するために実施されるスクリーニング検査である。尿が日常的に検査される特徴としては、タンパク質、グルコース、ケトン、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩および白血球エステラーゼならびにｐＨおよび比重についての検査が挙げられる。

【１０３２】

結果：

変異ホモ接合体（－／－）マウスおよびヘテロ接合性（＋／－）マウスにおいてケトン尿症が観察された。従って、変異（－／－）マウスおよび（＋／－）マウスは、異常なグルコース代謝および糖尿病に通常関連するケトン体の異常な存在を示した。

【１０３３】

（ｄ）骨代謝および放射線学的表現型解析
骨代謝の分野において、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のためならびに骨の治癒を促進する標的を同定するために標的を本明細書中で同定した。試験は：
・大腿骨および脊椎における骨中無機質密度を測定するためのＤＥＸＡ
・骨梁と皮質骨の両方についての骨中無機質密度を非常に高い解像度および非常に高い感度で測定するためのマイクロＣＴ
を含んだ。
【１０３４】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合性マウスおよび８匹のホモ接合性マウスのコホートをこのアッセイで試験した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を、うまく使用して骨の変化を同定した。麻酔動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、総身体ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎ＢＭＤを測定した。
【１０３５】
Ａｖｅｒｔｉｎ（１．２５％２，２，２，－トリブロムエタノール，２０ｍｌ／ｋｇ体重）をマウスに腹腔内注射することにより麻酔し、身長および体重を測定し、次いで、そのマウスをＤＥＸＡスキャンのためにＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメーター（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位にした。Ｌｕｎａｒ　ＰＤｆｌｍｕｓソフトウェアを使用して、目的の領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎および両大腿骨］の骨中無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成物（％脂肪）および総組織マス（ＴＴＭ）を測定した。
【１０３６】
結果：
１．ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔および背景的平均と比較するとき、平均骨中無機質密度関連測定値（総身体ｖＢＭＤ、総身体ＢＭＤおよび大腿骨ＢＭＤ）の増加を示した。
【１０３７】
要約すれば、（－／－）マウスは、性別一致（＋／＋）同腹仔と比較するとき、平均骨中無機質密度関連測定値の増加を示した。これらの結果から、ノックアウト変異体表現型が、大理石骨病などの骨異常に関連することが示唆される。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。同様に、ＰＲＯ７１８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方では、ＰＲＯ７１８ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨の治癒に有用であり得る。
【１０３８】
７０．１４．ＤＮＡ４８３０３－２８２９（ＵＮＱ４１１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験において、ＰＲＯ７７３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４８３０３－２８２９と命名）（ＵＮＱ４１１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報は、以下のとおりである：変異されたマウス遺伝子は、次のものに対応する：参照ヌクレオチド：ＮＭ＿０８０４３４　Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓアポリポタンパク質Ａ－Ｖ（Ａｐｏａ５）；参照タンパク質：Ｑ８Ｃ７Ｇ５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８Ｃ７Ｇ５　ＮＩＤ：Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ（マウス）．Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ成体雄肝臓腫瘍ｃＤＮＡ，ＲＩＫＥＮの完全長を多く含むライブラリ、クローン：Ｃ７３００３３Ｈ２２産物：アポリポタンパク質Ａ－Ｖ、全挿入断片配列；参照ヒト遺伝子配列：ＮＭ＿０５２９６８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０５２９６８　ＮＩＤ：ｇｉ　２０９１４５７　ｒｅｆ　ＮＭ＿０５２９６８．２Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓアポリポタンパク質Ａ－Ｖ（ＡＰＯＡ５）；ヒトタンパク質配列は、次の参照に対応する：Ｑ９ＵＢＪ３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＵＢＪ３　ＮＩＤ：Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ（ヒト）

．再生関連タンパク質３。

【１０３９】

目的のマウス遺伝子は、ヒトＡＰＯＡ５のオーソログである、Ａｐｏａ５（アポリポタンパク質Ａ－Ｖ）である。別名としては、ＲＡＰ３、Ａｐｏａｖ、１３００００７Ｏ０５Ｒｉｋ、ＡＰＯＡ－Ｖ、アポリポタンパク質Ａ５、アポリポタンパク質ＡＶおよび再生関連タンパク質３が挙げられる。

【１０４０】

ＡＰＯＡ５は、はっきりと理解されていないメカニズムによって血漿トリグリセリドレベルを低下させる、主に肝臓で発現するアポリポタンパク質である（Ｐｅｎｎａｃｃｈｉｏ ｅｔ ａｌ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９４（５５４０）：１６９－７３（２００１）；ｖａｎ ｄｅｒ Ｖｌｉｅｔ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６（４８）：４４５１２－２０（２００１）；ｖａｎ ｄｅｒ Ｖｌｉｅｔ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２９５（５）：１１５６－９（２００２））。ＡＰＯＡ５は、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）、超低密度リポタンパク質（ＶＬＤＬ）およびリポタンパク質リパーゼと相互作用する。さらに、リポタンパク質リパーゼと相互作用することによって、ＡＰＯＡ５は、リパーゼ活性を刺激する。リポタンパク質リパーゼ活性の増大は、ＶＬＤＬサイズを減少させ、トリグリセリド代謝回転およびＶＬＤＬクリアランスを増大させることにより、血漿トリグリセリドを低下させる可能性がある（Ｆｒｕｃｈａｒｔ－Ｎａｊｉｂ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３１９（２）：３９７－４０４（２００４）；Ｓｃｈａａｐ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（２７）：２７９４１－７（２００４））。ＡＰＯＡ５は、小胞体の膜上で凝集しており、ＣＯＳ細胞において発現するとき、十分に分泌されない。さらに、血漿中のＡＰＯＡ５の濃度は、他のアポリポタンパク質の濃度よりもかなり低く、このことから、ＡＰＯＡ５の機能が、主に細胞外でないことが示唆される。細胞内のＡＰＯＡ５は、肝臓内のトリグリセリドリッチ粒子集合を妨害することにより、血漿トリグリセリドを低下させ得る（Ｗｅｉｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（３６）：３４４３８－４４（２００３））。

【１０４１】

ＡＰＯＡ５の生理学的役割は、Ｐｅｎｎａｃｃｈｉｏおよび共同研究者によってＡＰＯＡ５無マウスを使用して研究され（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９４（５５４０）：１６９－７３（２００１）、そしてヒトＡＰＯＡ５を発現するマウスを使用して、Ｐｅｎｎａｃｃｈｉｏおよび共同研究者（２００１）ならびに何人かの他の者によって研究されてきた（ｖａｎ ｄｅｒ Ｖｌｉｅｔ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２９５（５）：１１５６－９（２００２）；Ｆｒｕｃｈａｒｔ－Ｎａｊｉｂ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ３１９（２）：３９７－４０４（２００４）；Ｓｃｈａａｐ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（２７）：２７９４１－７（２００４））。彼らは、血漿トリグリセリドが、野生型マウスにおいてよりもＡＰＯＡ５無マウスのほうが４倍高かったことおよびヒトＡＰＯＡ５を発現するマウスの血漿トリグリセリドレベルが、野生型マウスの３分の１であったことを示した。さらに、Ｐｅｎｎａｃｃｈｉｏおよび共同研究者ならびに他の者（ＯＭＩＭ６０６３６８）は、ＡＰＯＡ５遺伝子における変異が、血漿トリグリセリドレベルに関連することを見出した。彼らは、ＡＰＯＡ５が、血漿トリグリセリドレベルの重要な決定因子であると結論付けた。

【１０４２】

遺伝子ターゲティングまたは遺伝子トラッピングによる変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来の胚性幹（ＥＳ）細胞において生じさせる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交雑させ、Ｆ１ヘテロ接合性動物を作製する。これらの子孫を、交雑受精することにより、Ｆ２の野生型、ヘテロ接合性およびホモ接合性の変異体子孫を作製する。まれに、例えば、Ｆ１マウスがキメラからほとんど得られない場合に、Ｆ１ヘテロ接合性マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑することにより、交

雑受精用のさらなるヘテロ接合性動物を得て、Ｆ２マウスを作製する。この世代のマウスについてレベルＩ表現型解析を実施する。

【１０４３】

【化１７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 44 | 19 | 80 |
| 予測値 | 20 | 40 | 20 | 80 |

カイ二乗値＝１．５４　有意性＝０．４６３０１３０８（ホモ／ｎ）＝０．２６
平均産仔数＝８
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コーディングエキソン１から３を標的化した（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０８０４３４．２）。
１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験された、１３の成体組織サンプルのうち、眼、胸腺、腎臓および肝臓において標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊をサザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
７０．１４．１．表現型分析（破壊遺伝子；ＤＮＡ４８３０３－２８２９　ＵＮＱ４１１）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
　ヒトアポリポタンパク質Ａ－Ⅴ（ＡＰＯＡ５）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの血液化学が異常になった。雄および雌のホモ接合性変異マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均（ｈｉｓｔｏｒｉｃａｌ　ｍｅａｎｓ）と比較した場合、コレステロールレベルおよび平均血清トリグリセリドレベルが顕著に増加した。雌（－／－）マウスはまた、総組織マス（ＴＴＭ）および脊椎骨中無機質密度（ＢＭＤ）の測定値ならびに小柱数が減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）表現型分析：心臓学
　心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。
血中脂質
　手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。

【１０４４】

　結果：
１．血液化学：雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベル（平均より３標準偏差超）および平均血清トリグリセリドレベル（標準より６倍（雄）および４倍（雌））が顕著に増加した。

【１０４５】

　上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的

平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ７７３遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ７３３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、コレステロールおよびトリグリセリドなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ７３３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。

（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１０４６】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度（ｃｏｎｎｅｃｔｉｖｉｔｙ　ｄｅｎｓｉｔｙ）、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

１．ＤＥＸＡ：雌ノックアウト（－／－）マウスは、野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総組織マスおよび脊椎骨中無機質密度が減少した。

２．マイクロＣＴ：（－／－）マウスは、野生型（＋／＋）同腹仔と比較して、小柱数が減少した。

【１０４７】

ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ分析によって分析された（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値が異常に減少した負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ７７３ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用なようであることを示す。さらに、ＰＲＯ７７３ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ７７３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨

減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。
７０．１５．ＤＮＡ６０６１４（ＵＮＱ４２１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ８６０ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６０６１４と示す）（ＵＮＱ４２１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２８７８３　ムス・ムスクルスラウンドアバウト（ｒｏｕｎｄａｂｏｕｔ）ホモログ４（ショウジョウバエ）（Ｒｏｂｏ４）；タンパク質リファレンス：ＮＰ＿０８３０５９ラウンドアバウトホモログ４；マジックラウンドアバウト（Ｍａｇｉｃ　ｒｏｕｎｄａｂｏｕｔ）；ラウンドアバウトホモログ４（ショウジョウバエ）（ムス・ムスクルス）ｇｉ｜２６３３４４３０｜ｄｂｊ｜ＢＡＢ２３５０６．２｜無名のタンパク質産物（ムス・ムスクルス）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１９０５５アクセッション：ＮＭ＿０１９０５５ＮＩＤ：ｇｉ　１７５１１４３４　ｒｅｆＮＭ＿０１９０５５．４ホモ・サピエンスラウンドアバウトホモログ４、マジックラウンドアバウト（ショウジョウバエ）（ＲＯＢＯ４）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８ＷＺ７５アクセッション：Ｑ８ＷＺ７５　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）。マジックラウンドアバウト。
【１０４８】
目的のマウス遺伝子は、Ｒｏｂｏ４（ラウンドアバウトホモログ４（ショウジョウバエ））、ヒトＲＯＢＯ４のオーソログ（ラウンドアバウトホモログ４、マジックラウンドアバウト（ショウジョウバエ））である。別名には、１２０００１２Ｄ０ＩＲｉｋ、マジックラウンドアバウト、およびＦＬＪ２０７９８が含まれる。
【１０４９】
ＲＯＢＯ４は、受容体として機能する可能性が高い内皮細胞で主に発現するＩ型原形質膜タンパク質である。ＳＬＩＴタンパク質またはおそらく他のリガンドでのＲＯＢＯ４の活性化により、血管内皮細胞の移動、管の形成、および血管形成が阻害され、ＲＯＢＯ４が血管発芽で役割を果たすことが示唆される（Ｈｕｍｉｎｉｅｃｋｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　７９（４）：５４７－５２（２００２）；Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ，Ｄｅｖ　Ｂｉｏｌ　２６１（ｌ）：２５１－６７（２００３））。
【１０５０】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１０５１】
【化１８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 47 | 18 | 81 |
| 予測値 | 20.25 | 40.5 | 20.25 | 81 |

カイ二乗＝２．０２　有意性＝０．３６４２１８９８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２　平均同腹仔数＝７
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１～３をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２８７８３．２）。
１．野生型発現パネル：骨格筋、骨、および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１

３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．１５．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６０６１４（ＵＮＱ４２１）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトラウンドアバウトホモログ４、マジックラウンドアバウト（ショウジョウバエ）（ＲＯＢＯ４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、オープンフィールド試験において、雄（－／－）マウスで不安関連応答が増加した。血液化学の結果は、コレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルの増加ならびにリンレベルの上昇を示した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）発現
ＵＮＱ４２１は、マウス胚の血管内皮で特異的に発現する（Ｅ１０．５神経管（ｔｒｕｎｋ））。
（ｃ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学
神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。
手順：
４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。
オープンフィールド試験：
公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験で表現型を示した。これらには、セラトニン（ｓｅｒａｔｏｎｉｎ）輸送体、ドーパミン輸送体（Ｇｉｒｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６　Ｆｅｂ　１５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体（Ｈｏｍａｎｉｃｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．１９９７　Ａｐｒ　１５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトが含まれる。自動化オープンフィールドアッセイを、感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンに対応するようにカスタマイズした。第１に、マウスにとって比較的巨大であるように領域（４０×４０ｃｍ）を選択し、それにより、探索に関連する自発運動の変化を選別するようにデザインした。さらに、鼻で突く（特に探索に関する活動）ことが可能な４個の穴が床に存在した。この試験に関連する感情状態を高めるためのいくつかの因子もデザインした。オープンフィールド試験は、マウスを試験する第１の実験手順であり、得られた測定値は、室を使用した被験体の第１の経験であった。さらに、オープンフィールドを明るく照らした。全てのこれらの因子は、新規の空間に関連する天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンおよび範囲、特に、中心－総移動距離比（ｃｅｎｔｅｒ－ｔｏ－ｔｏｔａｌ　ｄｉｓｔａｎｃｅ　ｔｒａｖｅｌｅｄ　ｒａｔｉｏ）は、不安または抑鬱症に対する感受性に関する変化を識別することができる。３つの異なるレベルの赤外線ビームを使用した巨大な領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃ

ａｎ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動モニタリングシステム）を使用して、直立、穴掘り、および自発運動を記録した。動物を、中心に配置し、その活動を２０分間測定した。この試験からのデータを、４分間隔で５回分析した。総移動距離（ｃｍ）、上下運動数（直立）、穴掘り数、および中心－総距離比を記録した。

【１０５２】

新規の環境に対して通常の馴化応答を示すマウスの傾向を、５回の間隔にわたるその水平方向の自発運動の全変化の決定によって評価する。この計算された長期間の活動の変化の勾配を、正規化された、絶対移動距離よりもむしろ総移動距離を使用して決定する。各５回の間隔での正規化活動による回帰直線から勾配を決定する。正常な馴化を、負の勾配値によって示す。

結果：

不安：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、オープンフィールド試験において、中心滞在時間の合計の中央値が減少し、変異体における不安様応答の増加が示唆される。

【１０５３】

（－／－）マウスは、（＋／＋）マウスと比較した場合、２、３、および５回の間隔で、中心滞在時間の合計の中央値が減少し、（－／－）マウスにおける不安様応答の増加が示唆される。まとめると、オープンフィールド試験により、軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、および／または双極性障害、活動亢進；感覚障害；強迫性障害、分裂病、または偏執性人格に関連し得る不安の増加に関連する表現型が明らかとなった。したがって、ＰＲＯ８６０ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の治療で有用であろう。

（ｄ）表現型分析：心臓学

心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。

血中脂質

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。　高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清トリグリセリドレベルの増加（１標準偏差＞歴史的平均）および平均血清コレステロールレベルの増加（２標準偏差＞歴史的平均）を示した。

【１０５４】

上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベルおよびトリグリセリドレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ８６０遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ８６０ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドおよびコレステロールなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ８６０ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。

（ｅ）表現型分析：代謝－血液化学

代謝領域では、代謝障害の治療のための標的を同定することができる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ．Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ　＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。

【１０５５】

手順：２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。

結果：

変異（－／－）マウスは、リンレベルが上昇した（歴史的平均を超える約２標準偏差）。リン測定値が異常であるにもかかわらず、変異（－／－）マウスは、所見に関連し得る典型的な骨測定値を示さなかった。

７０．１６．ＤＮＡ５０９１９－１３６１（ＵＮＱ４３８）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ８７１ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５０９１９－１３６１と示す）（ＵＮＱ４３８）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＸＭ＿１２７５３５　ムス・ムスクルス（血清学的に定義された結腸癌抗原１０（Ｓｄｃｃａｇ１０））；タンパク質リファレンス：ＸＰ＿１２７５３５（血清学的に定義された結腸癌抗原１０（ムス・ムスクルス））；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＡＹ３５８５６９ホモ・サピエンスクローンＤＮＡ５０９１９　ＳＤＣＣＡＧ１０（ＵＮＱ４３８）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＸ０４アクセッション：Ｑ６ＵＸ０４　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）ＳＤＣＣＡＧ１０。

【１０５６】

目的のマウス遺伝子は、Ｓｄｃｃａｇ１０（血清学的に定義された結腸癌抗原１０）（ヒトＳＤＣＣＡＧ１０のオーソログ）。別名には、ＮＹ－ＣＯ－１０および３１１０００９Ｅ１３Ｒｉｋが含まれる。

【１０５７】

ＳＤＣＣＡＧ１０は、プロリンイミド酸ペプチド結合のシス－トランス異性化を触媒する推定核ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼである。タンパク質は、シクロフィリン型ペプチジル－プロリルシス－トランスイソメラーゼドメイン（Ｐｆａｍアクセッション ＰＦ００１６０）および二分核定位シグナルを含む。ＳＤＣＣＡＧ１０は、タンパク質折り畳みに関与する可能性が高い。ＳＤＣＣＡＧ１０はまた、いくつかの結腸癌で認められる腫瘍抗原である（Ｓｃａｎｌａｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　７６（５）：６５２－８（１９９８））。

【１０５８】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１０５９】

【化１９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 37 | 78 | 9 | 124 |
| 予測値 | 31 | 62 | 31 | 124 |

カイ二乗＝２０．９　有意性＝２．８９４８２８Ｅ－５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．０７　平均同腹仔数＝４
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０２５４３７）．
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに骨格筋および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．１６．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５０９１９－１３６１（ＵＮＱ４３８）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトの血清学的に定義された結腸癌抗原１０（ＳＤＣＣＡＧ１０）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの顕著な生存性低下が示された。１匹の生存（－／－）マウスは、成長遅延および網膜色素脱失を示した。多数の神経学的異常、免疫学的異常、および血液化学的異常も（－／－）マウスで認められた。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）病理学
顕微鏡観察：１２．５日目に、４６個の胚を観察した：８個の（－／－）胚、２１個の（＋／－）、７個の（＋／＋）胚、５個の再吸収モル（ｒｅｓｏｒｐｔｉｏｎ　ｍｏｌｅｓ）、および５個の不確定な胚。（－／－）胚は、一般に、その（＋／＋）同腹仔よりも似ているが、肉眼的試験または組織学的試験によって他の発生異常は認められなかった。
遺伝子発現：免疫組織化学分析によって、組織パネル中にＬａｃＺ活性は検出されなかった。
（ｃ）遺伝学：
（－／－）マウスの顕著な生存性低下が認められた。１つを除いた全ての同定した（－／－）マウスは、胚サンプルであった。
（ｄ）免疫学表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１０６０】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与し、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１０６１】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細

胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１０６２】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１０６３】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１０６４】

以下の試験を行った。

血液学分析：

試験の説明：Ａｂｂｏｔｔ’ｓ Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ ３５００Ｒ（自動血液学分析器）によって血液試験を行う。いくつかのその特徴には、５つの白血球分類が含まれる。「患者」報告は、全部で２２個のパラメーターを対象とすることができる。

結果：

分析（Ｍ－１３０）に利用可能な１匹の（－／－）マウスは、絶対好中球数および絶対単球数の増加、絶対リンパ球数の減少、赤血球数、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリットレベル、平均赤血球容積、および平均赤血球ヘモグロビンの減少、ならびに赤血球分布幅および平均血小板容積の増加を示した。（＋／－）マウスでは顕著な相違は認められなかった。

【１０６５】

これらの結果は、変異（－／－）マウスがその野生型同腹仔と比較していくつかの免疫学的異常を有することを示す。まとめると、血液学の結果は、ホモ接合体変異マウスがその同腹仔コントロールと比較して好中球数および単球数の増加を示し、これは、食細胞が細胞外病原体を飲み込むか死滅させる活性または能力が増加したマクロファージの前駆体レベルの上昇を示す。さらに、（－／－）マウスは、異常な適応的免疫を示す絶対リンパ球数の減少を示した。好中球および単球の減少が認められたのに加え、変異（－／－）マウスは、貧血に関連する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ８７１ポリペプチド、そのアゴニスト、またはＰＲＯ８７１ポリペプチドのコード遺伝子は、正常な赤血球産生に不可欠に違いなく、そのようなものとして、貧血または低ヘマトクリットに関連する血液障害の治療で有用であろう。さらに、ＰＲＯ８７１ポリペプチドは、特に適応的免疫のための正常な免疫学的プロフィールの維持に不可欠に違いない。

（ｅ）心血管表現型分析

心血管生物学領域では、心血管障害、内皮障害、または血管障害の治療のための潜在的標的を同定するために表現型試験を行った。１つのこのような表現型試験には、種々の眼の異常を合図するための網膜動静脈比（Ａ／Ｖ比）を決定するための眼底撮影法および血管造影法が含まれた。異常なＡ／Ｖ比は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす

任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科疾患に対応する他の眼疾患に関連し得るこのような全身疾患または障害を示す。このような眼の異常には、以下が含まれ得るがこれらに限定されない：網膜の異常は、以下である：網膜の形成異常、種々の網膜症、再狭窄、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮を生じる網膜変性、色素性網膜炎、黄斑変性、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群（Ａｌｓｔｏｍ’ｓ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常（ｄｙｓｐｌａｉｓａ　ｓｐｏｎｄｙｌｏｅｐｉｐｈｙｓａｒｉａ　ｃｏｎｇｅｎｔｉａ）、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症、またはマンノシドーシス。

手順：野生型マウスおよびホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。Ｈａｗｅｓ　ａｎｄ　ｃｏａｕｔｈｏｒｓ（Ｈａｗｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｖｉｓｉｏｎ　１９９９；５：２２）にしたがって修正したＫｏｗａ　Ｇｅｎｅｓｉｓ小動物用眼底カメラを使用して、意識のある動物に対して眼底撮影法を行った。フルオレセインの腹腔内注射によって、各試験についての直接照明眼底画像および蛍光血管造影図を取得した。直接的な眼科的変化に加えて、この試験は、糖尿病およびアテローム性動脈硬化症などの全身疾患または他の網膜異常に関連した網膜の変化を検出することができる。通常の光線下の眼底写真を得た。血管造影により、眼の動脈および静脈を試験することが可能であった。さらに、眼の動脈－静脈（Ａ／Ｖ）比を決定した。

【１０６６】

上記プロトコルを使用して、作製したＦ２野生型マウスおよびホモ接合体変異子孫に対して眼科学分析を行った。詳細には、Ｋｏｗａ　ＣＯＭＩＴ＋ソフトウェアを使用した眼底画像に従ってＡ／Ｖ比を測定し、計算した。この試験は、瞳孔散大によってカラー写真を撮影する。この画像は、多くの疾患の検出および分類に役立つ。動脈－静脈比（Ａ／Ｖ）は、静脈の直径に対する動脈の直径の比である（血管の分岐前に測定する）。多くの疾患（すなわち、糖尿病、心血管障害、乳頭浮腫、視神経萎縮、他の眼の異常（網膜変性（色素性網膜炎として公知）など）、網膜の形成異常、視覚問題、または失明）がこの比に影響を及ぼす。したがって、野生型（＋／＋）同腹仔と比較してホモ接合体（－／－）およびヘテロ接合体（＋／－）変異子孫の動脈－静脈比が増加する表現型所見は、このような病的状態を示すであろう。

結果：

眼底：分析に利用可能な１匹の（－／－）マウス（Ｍ－１３０）は、網膜中心領域に両眼の網膜血管に沿って色素脱失および斑点を示した。このような異常は、網膜変性に関連する。

【１０６７】

まとめると、本研究では、１匹の（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、異常な網膜血管および網膜変性を発症するであろう眼科学的異常を示した。まとめると、ＰＲＯ８７１ポリペプチドをコードするＤＮＡ５０９１９－１３６１として同定された遺伝子のノックアウトにより、ホモ接合体変異子孫が網膜動脈異常に関連する表現型を示す。このような検出された網膜の変化は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科障害に対応する他の眼疾患（網膜変性および失明など）に関連し得る心血管全身疾患または障害と最も一般的に関連する。したがって、ＰＲＯ８７１コード遺伝子のアンタゴニストが類似の病理学的な網膜の変化を引き起こすのに対して、アゴニストは、高血圧、アテローム性

動脈硬化症、または他の眼科障害（網膜変性およびこの容態に関連する障害（上記など）が含まれる）の治療における治療薬として有用であろう。
（ｆ）表現型分析：代謝－血液化学／耐糖能
代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ　＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するための耐糖能試験を含む。耐糖能試験の異常な結果は、以下の障害または容態を示し得るが、これらに限定されない：１型および２型糖尿病、症候群Ｘ、種々の心血管疾患、および／または肥満症。
【１０６８】
手順：野生型マウスおよびホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。耐糖能試験は、哺乳動物のグルコースホメオスタシス障害を定義するための基準である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖計を使用して、耐糖能試験を行った。動物に、２０％溶液として２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースをＩＰ注射し、注射から０、３０分、６０分、および９０分後に血糖値を測定した。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。
結果：
血糖値／耐糖能試験：
１．血液化学：分析に利用可能な１匹の（－／－）マウス（Ｍ－１３０）は、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、血清グルコース値および血清アルブミン値が減少した。（＋／－）マウスでは顕著な相違は認められなかった。
２．耐糖能試験：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、空腹時血清グルコースレベルが顕著に減少し、耐糖能が増大した。
【１０６９】
これらの研究では、変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、試験した３つ全ての間隔で正常な空腹時血糖の存在下で耐糖能が増加または増強された。さらに、（－／－）マウスでは、高インスリン血症は明らかでなかった。したがって、ノックアウトマウスは、インスリン感受性またはグルコースホメオスタシス障害の逆の表現型パターンが増加した。
尿検査
説明：
日常的な尿検査は、腎臓／泌尿器系の一般的評価を得るために行われるスクリーニング試験である。日常的に試験される尿の特徴には、タンパク質、グルコース、ケトン、血液、ビリルビン、ウロビリノゲン、硝酸塩、および白血球エステラーゼ、ｐＨ、および比重が含まれる。
結果：
（－／－）マウスは、白血球尿および血尿を示した。尿中白血球の所見は、異常な白血球組成の免疫学的所見と一致する。
（ｇ）骨代謝および身体診断
（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定　－　Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：野生型マウス、ヘテロ接合体マウス、およびホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、総組織マス（ＴＴＭ）の変化を首尾よく同定した。
【１０７０】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋ

ｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

身体測定（体長および体重）：

身体測定：生後１６週間で体長および体重の測定を行った。

結果：

一般的所見：誕生した１匹の（－／－）マウス（Ｍ－１３０）は、その性別一致（＋／＋）同腹仔よりも小さかった。（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、体重が減少し、体長が短かった。

（２）骨代謝：放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：野生型マウス、ヘテロ接合体マウス、およびホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１０７１】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、野生型マウスおよびホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

１．ＤＥＸＡ：分析（Ｍ－１３０）に利用可能な１匹の（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総組織マスおよび除脂肪体重が減少した。また、（－／－）マウスは、脊椎骨中無機質密度が減少した。（＋／－）マウスでは顕著な相違は認められなかった。

２．マイクロＣＴ：試験した１匹の雄ノックアウト（－／－）マウスは、小柱体積、数、厚さ、連結密度、および大腿骨骨幹部総骨領域が減少した。

【１０７２】

１匹の（－／－）マウスにおいて、身体測定ならびにＤＥＸＡ分析およびマイクロＣＴ分析（体重、体長、総組織マス、および除脂肪体重）は成長遅延を示し、これは、（－／

－）マウスの生存性低下に付随して起こる。ＤＥＸＡによって分析した（－／－）マウスはまた、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値が異常に減少した負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ８７１ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用なようであることを示す。さらに、ＰＲＯ８７１ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ８７１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。

（３）診断－血圧

説明：

Ｖｉｓｉｔｅｃｈ　ＢＰ－２０００血圧分析システムによる４日間の非侵襲性テールカフ法によって収縮期血圧を測定する。血圧を、４日間にわたって１日１０回測定する。次いで、４日間の値を平均して、マウスの意識下収縮期血圧を得る。

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、収縮期血圧が減少した。

７０．１７．ＤＮＡ４９８１９－１４３９（ＵＮＱ４３９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ８７２ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４９８１９－１４３９と示す）（ＵＮＱ４３９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＡＦ４６６４００　ムス・ムスクルス仮説タンパク質ＭＭＴ－７遺伝子、完全なｃｄｓ；タンパク質リファレンス：Ｑ８ＶＨＥ７アクセッション：Ｑ８ＶＨＥ７　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）仮説６７．５　ｋＤａタンパク質；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１７７５０アクセッション：ＮＭ＿０１７７５０　ＮＩＤ：ｇｉ　８９２３２７４　ｒｅｆ　ＮＭ＿０１７７５０．１　ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＦＬＪ２０２９６（ＦＬＪ２０２９６）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８Ｎ２Ｈ５アクセッション：Ｑ８Ｎ２Ｈ５　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）仮説タンパク質ＦＬＪ９０７８０。

【１０７３】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　０６１００３９Ｎ１９遺伝子（ヒト仮説タンパク質ＦＬＪ２０２９６（ＦＬＪ２０２９６）のオーソログである。

【１０７４】

仮説タンパク質ＦＬＪ２０２９６は、推定オキシドレダクターゼである。このタンパク質は、ペプチド、重複膜貫通セグメント、およびフィトエンデヒドロゲナーゼドメイン（ＩｎｔｅｒＰｒｏアクセッションＩＰＲ００８１５１）を含む。このドメインを有するタンパク質には、アミンオキシダーゼ（モノアミンオキシダーゼおよびＬ－アミノ酸オキシダーゼなど）が含まれ、補基質としてＦＡＤまたはＮＡＤを使用する（ＩｎｔｅｒＰｒｏアクセッションＩＰＲ００２９３７）。仮説タンパク質ＦＬＪ２０２９６の推定細胞内位置は不明である。タンパク質は、小胞体膜、ミトコンドリア膜、または原形質膜に会合することができる。

【１０７５】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１０７６】
【化２０】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 15 | 38 | 12 | 65 |
| 予測値 | 16.5 | 32.5 | 16.5 | 65 |

カイ二乗＝４．７４　有意性＝０．０９３４８０７３６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３　平均同腹仔数＝７
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１～４をターゲティングした（Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ：ＡＦ４６６４００）。
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに肺、骨格筋、および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．１７．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ４９８１９－１４３９（ＵＮＱ４３９）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
（－／－）マウスにおいて、ヒト仮説オキシドレダクターゼ酵素のオーソログをコードする遺伝子の変異により、総体脂肪率および総脂肪マスが増加し、総組織マスが増加した。雄（－／－）マウスはまた、血清コレステロールレベルが増加し、血中にケトン体が存在した。（－／－）変異体マウスは、免疫学的異常を示した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）表現型分析：心臓学
心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールの測定を含んでいた。
血中脂質
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルは、心血管疾患および／または糖尿病発症の認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベルが増加した。したがって、ＰＲＯ８７２遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ８７２ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ８７２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高コレステロール血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。
【１０７７】
異常な脂質代謝および／または糖尿病を示すケトン体も血中に認められた。
（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１０７８】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
結果：
ＤＥＸＡ：分析した８匹の（－／－）マウスのうち、３匹の雄および３匹の雌は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総体脂肪率および総脂肪マスが顕著に増加した。雄（－／－）マウスはまた、平均総組織マスが増加した。
【１０７９】
これらの研究により、変異（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が肥満に関連し得る負の表現型を示すことが示唆される。したがって、ＰＲＯ８７２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝過程に不可欠であり、肥満の予防および／または治療で特に重要であろう。
（ｄ）免疫学表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１０８０】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与し、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１０８１】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。
【１０８２】
多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，

ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１０８３】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１０８４】

以下の試験を行った。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析／組織特異的ＦＡＣＳ

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１０８５】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ ３－ｌａｓｅｒ ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５ ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ ＡＰＣ、ＣＤ４ ＰＥ、ＣＤ８ ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ ＰＥ、およびＣＤ１９ ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、腹腔洗浄後のＢ２２０／ｍｅｄ／ＣＤ２３細胞およびＢ２２０＋／ＣＤｌｌｂ－ｌｏｗ／ＣＤ２３細胞の比が偏った。したがって、ＰＲＯ８７２ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、Ｂ細胞前駆体の異常な分布によって特徴づけられるこの負の表現型を模倣すると予想されるであろう。他方では、ＰＲＯ８７２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、適切なレベルのＢ細胞前駆体の維持または産生で有用であり、適応的免疫応答に重要なＢ細胞の変異を支持するであろう。

７０．１８．ＤＮＡ５７８３４－１３３９（ＵＮＱ４６５）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ８１３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５７８３４－１３３９と示す）（ＵＮＱ４６５）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２５４６７ ムス・ムスクルス ＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ １８１００

３６Ｈ０７遺伝子（１８１００３６Ｈ０７Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ９ＣＱＳ６アクセッション：Ｑ９ＣＱＳ６　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．１８１００３６Ｈ０７Ｒｉｋタンパク質；ヒト遺伝子配列リファレンス：胃癌ＧＤＤＲ（ＧＤＤＲ）で下方制御されたＮＭ＿１８２５３６　ホモ・サピエンス；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８６ＸＰ６アクセッション：Ｑ８６ＸＰ６　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＧＤＤＲ．

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１８１００３６Ｈ０７遺伝子（ヒトＧＤＤＲのオーソログ（胃癌ＧＤＤＲで下方制御される））である。

【１０８６】

ＧＤＤＲは、シグナルペプチドおよびＢＲＩＣＨＯＳドメイン（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０４０８９）からなる推定分泌タンパク質である。このドメインを有するタンパク質は、認知症、呼吸困難、および癌に関与している。

【１０８７】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１０８８】

【化２１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 27 | 13 | 53 |
| 予測値 | 13.25 | 26.5 | 13.25 | 53 |

カイ二乗＝０．０５　有意性＝０．９７５３０９９（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝７

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１～３をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２５４６７．１）。

１．野生型発現パネル：ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個の成体組織サンプルの間の胃、小腸、および結腸中のみでの標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．１８．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５７８３４－１３３９（ＵＮＱ４６５）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

胃癌ＧＤＤＲ（ＧＤＤＲ）で下方制御されたヒトのオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスが、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、血清グルコースレベルが上昇するという所見が得られた。（－／－）変異体はまた、平均体重が減少した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）表現型分析：代謝－血液化学

代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。

結果：

雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清グルコースレベルが顕著に増加した。

【１０８９】
上記をまとめると、（－／－）マウスは、平均血清グルコースレベルが顕著に増加し、前糖尿病状態が示唆される。したがって、ＰＲＯ８１３遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患（糖尿病が含まれる）のモデルとして役立ち得る。ＰＲＯ８１３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、正常な血糖値の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ８１３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。
（ｃ）骨代謝および身体診断
組織マスおよび除脂肪体重の測定　－　Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、総組織マス（ＴＴＭ）の変化を首尾よく同定した。
【１０９０】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
身体測定（体長および体重）：
身体測定：生後約１６週間で体長および体重の測定を行った。
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均体重が減少した。
７０．１９．ＤＮＡ５７０３７－１４４４（ＵＮＱ４６９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ８２８ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５７０３７－１４４４と示す）（ＵＮＱ４６９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２４１９８アクセッション：ＮＭ＿０２４１９８　ＮＩＤ：１３１９５６２５　ムス・ムスクルス、ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　３１１００５０Ｆ０８遺伝子（３１１００５０Ｆ０８Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ９９ＬＪ６アクセッション：Ｑ９９ＬＪ６　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（ＲＩＫＥＮ　ＣＤＮＡ　３１１００５０Ｆ０８遺伝子の類似物）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１５６９６アクセッション：ＮＭ＿０１５６９６　ＮＩＤ：１５６１８９９６　ホモ・サピエンス（グルタチオンペルオキシダーゼ２（ＣＬ６８３）に少し類似するホモ・サピエンス）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９６ＳＬ４アクセッション：Ｑ９６ＳＬ４　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＣＤＮＡ　ＦＬＪ１４７７７　ＦＩＳ、ＣＬＯＮＥ　ＮＴ２ＲＰ４０００２５９（グルタチオンペルオキシダーゼ２（ＥＣ　１．１１．１．９）に少しの類似物）。
【１０９１】
目的のマウス遺伝子は、Ｇｐｘ７（グルタチオンペルオキシダーゼ７）（ヒトＧＰＸ７のオーソログ）である。別名には、ＧＰＸ６、３１１００５０Ｆ０８Ｒｉｋ、ＣＬ６８３、ＦＬＪ１４７７７、およびグルタチオンペルオキシダーゼ６が含まれる。
【１０９２】
ＧＰＸ７は、グルタチオンペルオキシダーゼファミリーのメンバーである。セレン含有酵素は、シグナルペプチドおよびグルタチオンペルオキシダーゼドメイン（Ｐｆａｍアクセッション　ＰＦ００２５５）からなる。グルタチオンペルオキシダーゼは、過酸化水素お

よび脂質ヒドロペルオキシドのグルタチオン依存性還元を触媒し、細胞の酸化ダメージからの防御で重要な役割を果たす（Ｍｉｙａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ３８４（４）：５６７－７４（２００３））。ＧＰＸ７は、分泌型と予想される。

【１０９３】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１０９４】

【化２２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 22 | 46 | 15 | 83 |
| 予測値 | 20.75 | 41.5 | 20.75 | 83 |

カイ二乗＝１．９２　有意性＝０．３８２８９２９（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２１　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン２および３をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２４１９８．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞およびＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．１９．１　表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５７０３７－１４４４（ＵＮＱ４６９）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトグルタチオンペルオキシダーゼ７（ＧＰＸ７）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの体脂肪（％）および脂肪（マス）が増加した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１０９５】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、

関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
結果：
ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総体脂肪率および総脂肪マスが増加した。
【１０９６】
これらの研究により、変異（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が肥満に関連するであろう負の表現型を示すことが示唆される。したがって、ＰＲＯ８２８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝過程に不可欠であり、肥満の予防および／または治療で特に重要であろう。
７０．２０．ＤＮＡ５９６１９－１４６４（ＵＮＱ５４６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１００ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５９６１９－１４６４と示す）（ＵＮＱ５４６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＸＭ＿３５４６４０　ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｄ４３００３５Ｄ２２遺伝子（Ｄ４３００３５Ｄ２２Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：ＸＰ＿３５４６４０　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡＤ４３００３５Ｄ２２遺伝子（ムス・ムスクルス）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０３３４１９　ホモ・サピエンスｐｅｒ１様ドメイン含有１（ＰＥＲＬＤ１）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９６ＦＭ１アクセッション：Ｑ９６ＦＭ１　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）、ＣＡＢ２タンパク質（ＡＧＬＡ５４６）。
【１０９７】
目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｄ４３００３５Ｄ２２遺伝子（ヒトＰＥＲＬＤ１（ｐｅｒ１様ドメイン含有１）のオーソログである。別名には、ＣＡＢ２、ＰＰ１４９８、ＡＧＬＡ５４６、ＭＧＣ９７５３、およびＣＡＢ２タンパク質が含まれる。
【１０９８】
ＰＥＲＬＤ１は、原形質膜上に存在すると予想されている内在性膜タンパク質である可能性が高い。このタンパク質は、Ｐｅｒ１様ドメイン内にシグナルペプチドおよび７回膜貫通セグメントを含む（Ｋａｔｏｈ　ａｎｄ　Ｋａｔｏｈ，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｏｎｃｏｌ　２２（６）：１３６９－７４（２００３））。このドメイン内のタンパク質は、小胞体中でのタンパク質プロセシングに関与している（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０４０８０）。ＰＥＲＬＤ１は、酵母ＣＯＳ１６のホモログであり、ＤＮＡ二本鎖の破壊の修復が必要である（Ｎｅｚｕ　ｅｔ　ａｌ，Ｊｐｎ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　９３（ｌｌ）：１１８３－６（２００２））。ＰＥＲＬＤ１は、ＥＲＢＢ２増幅乳房腫瘍の重要な挙動に寄与し得る（Ｋａｕｒａｎｉｅｍｉ　ｅｔ　ａｌ，ＡｍＪＰａｔｈｏｌ　１６５（５）：１９７９－８４（２００３））。
【１０９９】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１１００】

【化２３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 37 | 16 | 69 |
| 予測値 | 17.25 | 34.5 | 17.25 | 69 |

カイ二乗＝１．２２　有意性＝０．５４３３５０９（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１～３をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＡＫ０５２４８６．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２０．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５９６１９－１４６４（ＵＮＱ５４６）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトｐｅｒ１様ドメイン含有１（ＰＥＲＬＤ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの総体脂肪が増加し、血圧が低下した。（－／－）マウスはまた、血液化学および挙動の異常を示した。ホモ接合体変異マウスは、その性別一致同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総体脂肪、血清アルカリホスファターゼ、およびリンレベルが増加し、収縮期血圧が減少した。さらに、雄および雌ホモ接合変異体の両方で尾部懸垂した場合にその後肢および前肢が硬直し、雄変異体は顔が小さく、且つ髭が短かった。変異（－／－）マウスはまた、総組織マス、骨塩量、ＢＭＣ／ＬＢＭ、および骨中無機質密度の測定値が減少し、骨マイクロＣＴ測定値が増加した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験

ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かか

り、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。
結果：
一般的活動および探索活動：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、直立活動および穴掘りが減少し、変異体における探索応答の減少が示唆される。
オープンフィールド試験：
公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験で表現型を示した。これらには、セラトニン輸送体、ドーパミン輸送体（Ｇｉｒｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６ Ｆｅｂ １５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体（Ｈｏｍａｎｉｃｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９９７ Ａｐｒ １５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトが含まれる。自動化オープンフィールドアッセイを、感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンに対応するようにカスタマイズした。第１に、マウスにとって比較的巨大であるように領域（４０×４０ｃｍ）を選択し、それにより、探索に関連する自発運動の変化を選別するようにデザインした。さらに、鼻で突く（特に探索に関する活動）ことが可能な４個の穴が床に存在した。この試験に関連する感情状態を高めるためのいくつかの因子もデザインした。オープンフィールド試験は、マウスを試験する第１の実験手順であり、得られた測定値は、室を使用した被験体の第１の経験であった。さらに、オープンフィールドを明るく照らした。全てのこれらの因子は、新規の空間に関連する天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンおよび範囲、特に、中心－総移動距離比は、不安または抑鬱症に対する感受性に関する変化を識別することができる。３つの異なるレベルの赤外線ビームを使用した巨大な領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃａｎ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動モニタリングシステム）を使用して、直立、穴掘り、および自発運動を記録した。動物を、中心に配置し、その活動を２０分間測定した。この試験からのデータを、４分間隔で５回分析した。総移動距離（ｃｍ）、上下運動数（直立）、穴掘り数、および中心－総距離比を記録した。
【１１０１】
新規の環境に対して通常の馴化応答を示すマウスの傾向を、５回の間隔にわたるその水平方向の自発運動の全変化の決定によって評価する。この計算された長期間の活動の変化の勾配を、正規化された、絶対移動距離よりもむしろ総移動距離を使用して決定する。各５回の間隔での正規化活動による回帰直線から勾配を決定する。正常な馴化を、負の勾配値によって示す。
結果：（－／－）マウスは、その性別一致同腹仔および歴史的平均と比較した場合、オープンフィールド試験において、探索応答が減少した。
【１１０２】
オープンフィールド活動性試験で顕著な相違が認められた。（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、探索応答が減少し、これは、変異体の不安様応答の減少を示す。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏、感覚障害、および／または双極性障害に一致する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ１１００ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抗鬱性障害に関連する症状の治療または改善に有用であろう。
（ｃ）表現型分析：代謝－血液化学
代謝領域では、代謝障害の治療のための標的を同定することができる。ＣＯＢＡＳ Ｉｎｔｅｇｒａ ４００（ｍｆｒ．Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ ＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。
結果：
雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清アルカリホスファターゼ（雌ｐ＝０．０００７６；雄ｐ＝０．０１７）およびリンレベル（雄ｐ＝０．０１１８；雌ｐ＝０．２５６）が顕著に増加し

た。これらの結果は、以下で考察した骨関連測定値と一致する。
（ｄ）診断－血圧
説明：
Ｖｉｓｉｔｅｃｈ　ＢＰ－２０００血圧分析システムによる４日間の非侵襲性テールカフ法によって収縮期血圧を測定する。血圧を、４日間にわたって１日１０回測定する。次いで、４日間の値を平均して、マウスの意識下収縮期血圧を得る。
結果：
（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均収縮期血圧が減少した。
（ｅ）骨代謝および放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１１０３】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
ＣＡＴスキャンプロトコル：
マウスにＣＴ造影剤Ｏｍｎｉｐａｑｕｅ３００（Ｎｙｃｏｍｅｄ　Ａｍｅｒｓｈａｎ、ヨウ素３００ｍｇ／ｍｌ、０．２５ｍｌ／動物、またはヨウ素２．５０－３．７５ｇ／ｋｇ体重）を腹腔内注射した。ケージ内で約１０分間休憩させた後、マウスをアベルチン（１．２５％　２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって落ち着かせた。テストベッド上に腹臥位にした麻酔動物を用いて、ＭｉｃｒｏＣＡＴスキャナ（ＩｍＴｅｋ，Ｉｎｃ．）を使用してＣＡＴスキャンを行った。ＩｍＴｅｋ　３Ｄ　ＲＥＣＯＮソフトウェアを使用した一連のワークステーションにおけるＦｅｌｄｋａｍｐアルゴリズムによって三次元画像を再構成した。
結果：
一般的所見：雄（－／－）マウスは、体長が短く、顔が小さく、髭が短かった。さらに、雄および雌の（－／－）マウスは、尾部懸垂した場合にその後肢および前肢が硬直した

。雄および雌ホモ接合体の両方は、歴史的平均より１～２標準偏差低い心拍数を示した。ＤＥＸＡ：雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均総体脂肪率および総脂肪マスが増加した。３匹の変異（－／－）マウスで異常な脂肪代謝を示すケトンも認められた。さらに、雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、全身および脊椎中の平均総組織マスが減少し、平均骨塩量、骨塩量指数（ＢＭＣ／ＬＢＭ）、および平均骨中無機質密度が減少した。
マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。
ＣＡＴスキャン：分析した全ての（－／－）マウス（Ｍ－１１２、Ｍ－１５５、およびＦ－１５７）は、腹部脂肪蓄積が増加した。
まとめ：
（－／－）マウスについての上記の神経学的所見とは別に、ＤＥＸＡ、骨マイクロＣＴ分析、およびＣＡＴスキャンによって分析した変異（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。しかし、変異（－／－）マウスはまた、平均体脂肪率および腹部の脂肪蓄積が増加し、脂肪表現型が示唆される。これらの所見により、ＰＲＯ１１００ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ１１００ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。しかし、負の骨表現型により、ＰＲＯ１１００ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であることも示唆されるであろう。さらに、ＰＲＯ１１００ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１１００ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。
７０．２１．ＤＮＡ５７０３３－１４０３（ＵＮＱ５５７）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１１４ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５７０３３－１４０３と示す）（ＵＮＱ５５７）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＩＬ２０Ｒ－βに類似のＸＭ＿１３５０７７　ムス・ムスクルス（ＬＯＣ２１３２０８）；タンパク質リファレンス：ＩＬ２０Ｒ－βに類似のＸＰ＿１３５０７７（ムス・ムスクルス］）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿１４４７１７　ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＭＧＣ３４９２３（ＭＧＣ３４９２３）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＸＬ０アクセッション：Ｑ６ＵＸＬ０　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＩＬ２０Ｒ－β。
【１１０４】
目的のマウス遺伝子は、発現配列ＡＶ２２８０６８（ヒト仮説タンパク質ＭＧＣ３４９２３のオーソログ）である。別名には、Ｇｍｌ８６および「ＩＬ２０Ｒ－βの類似物」が含まれる。
【１１０５】
ＧｍＩ８６は、受容体または細胞接着分子として機能する可能性が高い推定Ｉ型原形質膜タンパク質である。タンパク質は、シグナルペプチド、フィブロネクチンＩＩＩ型ドメイン（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０００４１）、膜貫通セグメント、および短い細胞質Ｃ末端を含む。
【１１０６】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配し

てＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１０７】

【化２４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 43 | 19 | 78 |
| 予測値 | 19.5 | 39 | 19.5 | 78 |

カイ二乗＝２．７８　有意性＝０．２４９０７５３１（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３　平均同腹仔数＝５

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＸＭ＿１３５０７７．２），

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および脾臓、腎臓、肝臓、および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２１．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５７０３３－１４０３　（ＵＮＱ５５７）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト仮説タンパク質（ＭＧＣ３４９２３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、骨塩量／除脂肪体重比（ＢＭＣ／ＬＢＭ）の減少および総組織マスの減少を示す（－／－）マウスが得られた。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１１０８】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔と比較した場合、ＢＭＣ／ＬＢＭ指数および総組織マスが減少した。

【１１０９】
ＤＥＸＡによって分析された（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、身体マス測定値および骨塩量が減少し、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値が異常に減少した負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ１１１４ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用なようであることを示す。さらに、ＰＲＯ１１１４ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１１１４ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。

７０．２２．ＤＮＡ５６８６８－１４７８（ＵＮＱ５５８）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１１５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５６８６８－１４７８と示す）（ＵＮＱ５５８）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１４５３９４アクセッション：ＮＭ＿１４５３９４ＮＩＤ：２１７０３７８７ムス・ムスクルス（コリン輸送体様タンパク質（ＬＯＣ２１３６０３）に類似のムス・ムスクルス）；タンパク質リファレンス：Ｑ９２１Ｖ７アクセッション：Ｑ９２１Ｖ７　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（輸送体様タンパク質類似物）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿１５２３６９　ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＭＧＣ４５４７４（ＭＧＣ４５４７４）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ７Ｚ６Ｃ５アクセッション：Ｑ７Ｚ６Ｃ５　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）（仮説タンパク質）。

【１１１０】
目的のマウス遺伝子は、「ｃＤＮＡ配列ＢＣ０１０５５２」（ヒト「仮説タンパク質」のオーソログ）である。別名には、ＭＧＣ１８０８４およびＭＧＣ３８１２７が含まれる。

【１１１１】
仮説タンパク質ＭＧＣ４５４７４は、原形質膜中に存在する有望な輸送体（ＫＯＧ　１３６２、コリン輸送体様タンパク質（脂質輸送体および代謝））であり、少なくとも７回膜貫通セグメントおよびＤＵＦ５８０ドメインからなる。ＤＵＦ５８０ドメイン含有タンパク質は、特徴づけられていないタンパク質の固有のファミリー（Ｐｆａｍアクセッション ＰＦ０４５１５）から構成される。

【１１１２】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１１３】
【化２５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 26 | 37 | 18 | 81 |
| 予測値 | 20.25 | 40.5 | 20.25 | 81 |

カイ二乗＝７．０２　有意性　＝０．０２９８９６９１５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１８　平均同腹仔数＝５
変異情報

変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１および２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１４５３９４．１）。
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．２２．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５６８６８－１４７８（ＵＮＱ５５８）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒト仮説タンパク質（ＭＧＣ４５４７４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、野生型同腹仔と比較した場合、平均大腿骨骨幹部断面積および皮質の厚さが増加した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
（ｂ）骨代謝および放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１１１４】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
【１１１５】

骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
結果：
マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均大腿骨骨幹部断面積および皮質の厚さが増加した。
【１１１６】
まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、大腿骨骨幹部断面積および皮質の厚さが増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚

および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１１５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病および他の骨関連疾患の治療に有利であろう。他方では、ＰＲＯ１１５ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であろう。

７０．２３．ＤＮＡ６０６１５－１４８３（ＵＮＱ５６４）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１２６ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６０６１５－１４８３と示す）（ＵＮＱ５６４）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１７２９０７　ムス・ムスクルスｃＤＮＡ配列ＢＣ０４７２０７（ＢＣ０４７２０７）；タンパク質リファレンス：Ｑ８ＢＳＨ２アクセッション：Ｑ８ＢＳＨ２　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）。（ムス・ムスクルスの１２日目の胚の雄ウォルフ管には、周辺領域のｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ全長富化ライブラリ、クローン：６７２０４７８Ｃ２２産物：仮説タンパク質、全長インサート配列（仮説タンパク質ＢＣ０４７２０７）が含まれる）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿１９８４７４　ホモ・サピエンスオルファクトメジン様１（ＯＬＦＭＬ１）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＷＹ５アクセッション：Ｑ６ＵＷＹ５　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＭＶＡＬ５６４。

【１１１７】

目的のマウス遺伝子は、Ｏｌｆｍｌ１（オルファクトメジン様１）（ヒトＯＬＦＭＬ１のオーソログ）である。別名には、ＭＶＡＬ５６４、ＭＧＣ５６８８２、６７２０４７８Ｃ２２、ＵＮＱ５６４、およびｃＤＮＡ配列ＢＣ０４７２０７が含まれる。

【１１１８】

ＯＬＦＭＬ１は、細胞外基質タンパク質として機能し得る推定分泌タンパク質である。ＯＬＦＭ１は、シグナルペプチドおよびオルファクトメジン様ドメイン（Ｐｆａｍアクセッション ＰＦ０２１９１）からなる。類似のドメイン組成を有するタンパク質には、オルファクトメジンおよびミオシリンが含まれる。オルファクトメジンは、嗅神経上皮に特異的な細胞外基質タンパク質である（Ｙｏｋｏｅ　ａｎｄ　Ａｎｈｏｌｔ，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ　９０（１０）：４６５５－９（１９９３））。

【１１１９】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１２０】

【化２６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 23 | 49 | 25 | 97 |
| 予測値 | 24.25 | 48.5 | 24.25 | 97 |

カイ二乗＝１．３５　有意性＝０．５０９１５６４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５　平均同腹仔数＝１０

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１および２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７２９０７．２）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および肺、骨格筋、および骨以外のＲＴ－ＰＣ

Ｒによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．２３．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６０６１５－１４８３（ＵＮＱ５６４）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトオルファクトメジン様１（ＯＬＦＭＬ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの平均血清ＩｇＭレベルが増加した。さらに、ホモ接合体マウスは、平均血清コレステロールレベルが増加した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
（ｂ）表現型分析：心臓学
心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールの測定を含んでいた。
血中脂質
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルは、心血管疾患および／または糖尿病発症の認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用してコレステロール測定値を記録した。
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベルが増加した。
【１１２１】
上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、コレステロールレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ１１２６遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ１１２６ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ１１２６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。
（ｃ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１１２２】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１１２３】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼ

すこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１１２４】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１１２５】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１１２６】

以下の試験を行った。

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：

Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを使用して、血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイを行う。このアッセイを使用して、１つのサンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定する。示した値は、「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。６を超えないいかなる値も有意ではない。

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清ＩｇＭレベルが増加した。

【１１２７】

変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、ＩｇＭ血清免疫グロブリンが上昇した。ＩｇＭ免疫グロブリンは、細菌毒素の中和のための体液性免疫応答で最初に産生され、補体系の活性で特に重要である。認められた表現型により、ＰＲＯ１１２６ポリペプチドが炎症反応の負の調節因子であることが示唆される。これらの免疫学的異常により、ＰＲＯ１１２６ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）が免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激で有用であり、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１１２６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。

７０．２４．ＤＮＡ５３９１３－１４９０（ＵＮＱ５７１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１３３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５３９１３－１１３３と示す）（ＵＮＱ５７１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０３０６９９ムス・ムスクルスネトリンＧ１（Ｎｔｎｇ１）；タンパ

ク質リファレンス：Ｑ９ＥＳＲ３アクセッション：Ｑ９ＥＳＲ３　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）ＮＥＴＲＩＮ－ＧｌＡ；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＢＣ０３０２２０ホモ・サピエンスネトリンＧ１のｍＲＮＡ（ｃＤＮＡクローンＭＧＣ：３４３３７　ＩＭＡＧＥ：５２０６５９４）（完全なｃｄｓ）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９Ｙ２Ｉ２ネトリンＧ１前駆体（ラミネット－１（Ｌａｍｉｎｅｔ－１））（ＵＮＱ５７１／ＰＲＯ１１３３）。

【１１２８】

目的のマウス遺伝子は、Ｎｔｎｇ１（ネトリンＧ１）（ヒトＮＴＮＧＬのオーソログ）である。別名には、Ｌｍｎｔ１、ネトリン－Ｇ１、Ａ９３００１０Ｃ０８Ｒｉｋ、ＫＩＡＡ０９７６、およびラミネット１が含まれる。

【１１２９】

ＮＴＮＧ１は、ネトリンＧ１リガンド（ＮＧＬ１）の受容体として機能するグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー型細胞外膜タンパク質である。ＮＴＮＧ１は、主に、種々の脳領域内の軸索および樹状突起で発現するが、肺、腎臓、精巣、および卵巣でも発現する。脳では、ＮＴＮＧ１およびそのリガンドは、軸索および樹状突起のガイダンスおよび伸長に関与する（Ｌｉｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　６（１２）：１２７０－６（２００３）；Ｎａｋａｓｈｉｂａ　ｅｔ　ａｌ，Ｍｅｃｈ　Ｄｅｖ　１１１（１－２）：４７－６０（２００２）；Ｙｉｎ　ｅｔ　ａｌ，Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　１９（３）：３４４－５８（２００２）；Ｎａｋａｓｈｉｂａ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　２０（１７）：６５４０－５０（２０００））。

【１１３０】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１３１】

【化２７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 25 | 49 | 17 | 91 |
| 予測値 | 22.75 | 45.5 | 22.75 | 91 |

カイ二乗＝２．１２　有意性＝０．３４６４５５８４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２１　平均同腹仔数＝９

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１およびをターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０３０６９９．１）。

１．野生型発現パネル：脳、脊髄、眼、脾臓、腎臓、心臓、および脂肪中、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個の成体組織サンプルの間の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２４．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５３９１３－１４９０（ＵＮＱ５７１）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトネトリンＧ１（ＮＴＮＧ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの神経学的異常が生じた。ホモ接合体変異マウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、直立の増加によって示される探索応答が増加した。さらに、雌変異体は、ホ

ームケージ活動性試験（日周期リズムの増強）中に異常な睡眠／覚醒周期を示し、尾部懸垂アッセイでほとんど完全に動かなかった。（－／－）マウスはまた、平均血清ＩｇＧ３レベルが減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験

ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。

結果：

一般的活動および探索活動：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、直立活動が増加し、変異体で探索応答が増加することが示唆された。

（－／－）マウスは、双極性障害、感覚障害、強迫性障害、分裂病、または偏執性人格に関連し得る探索応答の増加を示した。したがって、ＰＲＯ５７１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の治療で役割を果たし得る。

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験　－　尾部懸垂試験：

ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。

尾部懸垂試験：

尾部懸垂試験は、げっ歯類の抑鬱症様挙動モデルとして開発された手順である。この特定の準備では、マウスの尾部を６分間懸垂し、それに応じてマウスがこの位置から逃れるためにもがく。一定時間後、マウスのもがきは減少し、これは、どうすることもできないパラダイムの学習型と解釈される。無効なデータ（すなわち、試験中にその尾部を登る）を有する動物を、この分析から排除する。

結果：ほとんどの（－／－）マウスは、鬱応答の増加を示す尾部懸垂試験でほぼ完全に動かなかった。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏、感覚障害、および／または双極性障害と一致する表現型を示した。したがって

、ＰＲＯ１１３３ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抑鬱障害に関連する症状の治療または改善に有用であろう。
サーカディアン試験の説明：
雌マウスを、試験初日の午後４時に４８．２ｃｍ×２６．５ｃｍのホームケージに個別に収容し、飼料および水を自由に与えた。動物を、午前７時に照明をつけ、午後７時に照明を消す１２時間の明暗周期に曝露する。システムソフトウェアで動物の運動によって生じるビーム妨害数（ビームが自動的に歩行に妨害される）を記録する。活動を、３日間の試験中に１時間間隔で６０秒間記録する。得られたデータを、３日間の試験期間にわたって各時間（日周期リズム）について記録した活動レベルの中央値および各明暗周期における総活動の中央値（自発運動）によって表示した。
結果：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ホームケージ活動性試験の１２時間の馴化期間に歩行回数が増加した。雌（－／－）マウスはまた、明期－暗期活動比および明期－総活動比の中央値が減少し、試験の最後の２４時間の異常な睡眠／覚醒周期が示唆される。これらの結果は日周期リズムの増強を示した。
（ｃ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１１３２】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１１３３】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。
【１１３４】
多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１１３５】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１１３６】

以下の試験を行った。

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：

Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを使用して、血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイを行う。このアッセイを使用して、１つのサンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定する。示した値は、「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。６を超えないいかなる値も有意ではない。

結果：（－／－）マウスは、その性別一致同腹仔と比較した場合、平均血清ＩｇＧ３が減少した。

【１１３７】

血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイにより、ホモ接合体マスの血清ＩｇＧ３レベルが減少することが明らかとなった。したがって、ホモ接合体は、（＋／＋）同腹仔と比較した場合、異常に低い血清アルブミンを示した。したがって、ＰＲＯ１１３３をコードする遺伝子は、免疫グロブリン（またはγグロブリン）の作製に不可欠である。ＩｇＧ３免疫グロブリンは、中和効果を有し、補体系の活性化により小さな程度で重要である。これらの免疫学的異常により、ＰＲＯ１１３３ポリペプチドまたはそのアゴニストが免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激で有用であり、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１１３３ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）は、免疫応答を阻害し、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。

７０．２５．ＤＮＡ５９８４６－１５０３（ＵＮＱ５８４）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１５４ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５９８４６－１５０３と示す）（ＵＮＱ５８４）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０３０７１１　ムス・ムスクルス１型腫瘍壊死因子受容体切断（ｓｈｅｄｄｉｎｇ）アミノペプチド調節因子（Ａｒｔｓ１）；タンパク質リファレンス：Ｑ９ＥＱＨ２アクセッション：Ｑ９ＥＱＨ２　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．脂肪細胞由来ロイシンアミノペプチダーゼ前駆体（ＥＣ　３．４．１１．－）（Ａ－ＬＡＰ）（ＡＲＴＳ－１）（アミノペプチダーゼＰＩＬＳ）（ピューロマイシン非感受性ロイシル特異的アミノペプチダーゼ）（ＰＩＬＳ－ＡＰ）（ＶＥＧＦ誘導性アミノペプチダーゼ）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１６４４２アクセッション：ＮＭ＿０１６４４２　ＮＩＤ：２０１４９６３６ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス１型腫瘍壊死因子受容体切断アミノペプチダーゼ調節因子（ＡＲＴＳ－１）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＷＹ６アクセッション：Ｑ６ＵＷＹ６　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＡＲＴＳ－１。

【１１３８】

目的のマウス遺伝子は、Ａｒｔｓ１（１型腫瘍壊死因子受容体切断アミノペプチダーゼ調節因子）（ヒトＡＲＴＳ－１のオーソログ）である。別名には、ＥＲＡＡＰ、ＰＩＬＳＡ、ＰＩＬＳＡＰ、ＡＬＡＰ、Ａ－ＬＡＰ、ＡＲＴＳ１、ＥＲＡＰ１、ＡＰＰＩＬＳ、ＫＩＡＡ０５２５、脂肪細胞由来ロイシンアミノペプチダーゼ、およびアミノペプチダーゼＰＩＬＳが含まれる。

【１１３９】

ＡＲＴＳ－１は、Ｎ末端アミノ酸（ロイシンを優先）の放出を触媒する広範に発現する

亜鉛メタロペプチダーゼである。このプロテアーゼは、広範な基質特異性を有し、触媒に亜鉛を必要とする。ＡＲＴＳ－１は、小胞体中または原形質膜の細胞外表面上に存在するＩＩ型膜タンパク質である（Ｓｅｒｗｏｌｄ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ ４１９（６９０６）：４８０－３（２００２）；Ｃｕｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １１０（４）：５１５－２６（２００２））。さらに、このプロテアーゼは、分泌されることが報告されている（Ｈａｔｔｏｒｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｃｈｅｍ（Ｔｏｋｙｏ）１２８（５）：７５５－６２（２０００））。

【１１４０】

ＡＲＴＳ－１は、サイトカイン受容体の外部ドメイン切断、それによるサイトカイン生物活性の調節に関与する（Ｃｕｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（３１）：２８６７７－８５（２００３ａ）；Ｃｕｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７１（１２）：６８１４－９（２００３ｂ）；Ｃｕｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｉｎｖｅｓｔ １１０（４）：５１５－２６（２００２））。このプロテアーゼはまた、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）クラスＩ分子が抗原ペプチドに結合して細胞表面上に提示することができる抗原プロセシングに関与する（Ｙｏｒｋ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ３（１２）：１１７７－８４（２００２）；Ｓｅｒｗｏｌｄ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４１９（６９０６）：４８０－３（２００２））。ＡＲＴＳ－１は、アンギオテンシンＩＩの不活化または腎臓のブラジキニン生成による血圧の調節で役割を果たし得る（Ｙａｍａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ，Ｈｕｍ Ｍｕｔａｔ １９（３）：２５１－７（２００２）；Ｈａｔｔｏｒｉ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ（Ｔｏｋｙｏ）１２８（５）：７５５－６２（２０００））。血管内皮細胞中に発現されたＡＲＴＳ－１は、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）によって誘導され、出生後血管形成で役割を果たす可能性が高い（Ｍｉｙａｓｈｉｔａ ｅｔ ａｌ，Ｂｌｏｏｄ ９９（９）：３２４１－９（２００２））。

【１１４１】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１４２】

【化２８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 43 | 20 | 82 |
| 予測値 | 20.5 | 41 | 20.5 | 82 |

カイ二乗＝１．４６　有意性＝０．４８１９０８９８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２　平均同腹仔数＝５

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＡＢ０４７５５２．１）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個の成体組織サンプルの間の肝臓、心臓、および脂肪中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２５．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５９８４６－１５０３（ＵＮＱ５８４）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト１型腫瘍壊死因子受容体切断アミノペプチダーゼ調節因子（ＡＲＴＳ－１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加するという所見が得られた。特に雌（－／－）マウスで血圧の上昇も認められた。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）診断－血圧

説明：

Ｖｉｓｉｔｅｃｈ　ＢＰ－２０００血圧分析システムによる４日間の非侵襲性テールカフ法によって収縮期血圧を測定する。血圧を、４日間にわたって１日１０回測定する。次いで、４日間の値を平均して、マウスの意識下収縮期血圧を得る。

結果：

雄および雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均収縮期血圧が増加した（特に、雌で顕著）。この所見は、高血圧を示す。

（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１１４３】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。

【１１４４】

まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。これらの結果は、ノックアウト変異体表現型は、大理石骨病などの骨異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１１５

４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病および他の骨関連疾患の治療に有利であろう。他方では、ＰＲＯ１１５４ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であろう。

７０．２６．ＤＮＡ６２８８１－１５１５（ＵＮＱ５９９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１８５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６２８８１－１５１５と示す）（ＵＮＱ５９９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６に類似するＢＣ０５１５０１ムス・ムスクルスｍＲＮＡ（ｃＤＮＡクローンＩＭＡＧＥ：１３１３８６８）；タンパク質リファレンス：Ｑ８０ＷＸ２アクセッション：Ｑ８０ＷＸ２　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６の類似物（フラグメント））；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１８６８７　ホモ・サピエンス肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６（ＬＯＣ５５９０８）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９ＮＱＺ１アクセッション：Ｑ９ＮＱＺ１ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６。

【１１４５】

目的のマウス遺伝子は、「肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６の類似物」（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０５１５０１）（ヒト「肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６」のオーソログ）である。別名には、ＰＲＯ１１８５およびＰＶＰＡ５９９が含まれる。

【１１４６】

約２５０アミノ酸の仮説タンパク質は、潜在的なシグナルアンカーを含むＩＩ型膜タンパク質であり得る。この仮説タンパク質の機能および細胞の位置は知られていない。

【１１４７】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１４８】

【化２９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 26 | 44 | 25 | 95 |
| 予測値 | 23.75 | 47.5 | 23.75 | 95 |

カイ二乗＝１．２　有意性＝　０．５４８８１１６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２　平均同腹仔数＝１０

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１～４をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０２４４０８．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２６．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６２８８１－１５１５（ＵＮＱ５９９）について

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト「肝細胞癌関連遺伝子ＴＤ２６」のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスのトリグリセリドが減少した。雄および雌ホモ接合体変異マウスの両方

は、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清トリグリセリドレベルが減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：心臓学

心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。

血中脂質

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用してコレステロールの測定値を記録した。

結果：

雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清トリグリセリドレベルが顕著に減少した。４匹の（＋／－）マウスのうちの２匹および８匹の（－／－）マウスのうちの２匹でケトンが認められた。

【１１４９】

したがって、ＰＲＯ１１８５コード遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患（特に、異常脂肪血症に関連する疾患）の治療モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ１１８５ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のインヒビター（アンタゴニスト）は、血中脂質の調節、特に、正常なトリグリセリドレベルの維持で有用であろう。したがって、ＰＲＯ１１８５ポリペプチドのアンタゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、高トリグリセリド血症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、および／または肥満症や糖尿病などの心血管疾患の治療で有用であろう。

７０．２７．ＤＮＡ５７８４１－１５２２（ＵＮＱ６０７）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１９４ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５７８４１－１５２２と示す）（ＵＮＱ６０７）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１８１４１７　ムス・ムスクルスシステインおよびグリセリンリッチタンパク質２結合タンパク質（Ｃｓｒｐ２ｂｐ）；タンパク質リファレンス：Ｑ８ＣＩＤ０アクセッション：Ｑ８ＣＩＤ０　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（ＣＳＲＰ２結合タンパク質の類似物）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２０５３６　ホモ・サピエンス　ＣＳＲＰ２結合タンパク質（ＣＳＲＰ２ＢＰ）、転写変異型１；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９Ｈ８Ｅ８アクセッション：Ｑ９Ｈ８Ｅ８

ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．システインリッチタンパク質２結合タンパク質（ＣＳＲＰ２結合タンパク質）（ＣＲＰ２ＢＰ）（ＣＲＰ２結合タンパク質）。

【１１５０】

目的のマウス遺伝子は、Ｃｓｒｐ２ｂｐ（システインおよびグリセリンリッチタンパク質２結合タンパク質）（ヒトＣＳＲＰ２ＢＰ（ＣＳＲＰ２結合タンパク質）のオーソログ）である。別名には、Ｄ２Ｅｒｔｄ４７３ｅ、Ｅ４３００２０Ｆ１７、２５１０００８Ｍ０８Ｒｉｋ、システインリッチタンパク質２結合タンパク質、ＣＲＰ２ＢＰ、ＭＧＣ１５３８８、ｄＪ７１７Ｍ２３．１、ＣＲＰ２結合パートナー、ＣＲＰ２結合タンパク質が含まれる。

【１１５１】

ＣＳＲＰ２ＢＰは、システインおよびグリセリンリッチタンパク質２に結合する核および細胞質のタンパク質である（Ｗｅｉｓｋｉｒｃｈｅｎ ａｎｄ Ｇｒｅｓｓｎｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２７４（３）：６５５－６３（２０００））。タンパク質は、アセチルトランスフェラーゼドメインを含み、ＣＳＲＰ２ＢＰが酵素として機能することができることが示唆される。このドメインを有するタンパク質には、ヒストン上でのアセチル－ＣｏＡからリジンＥ－アミノ基へのアセチル基の転移を触媒するヒストンアセチラーゼ（ＰｆａｍアクセッションＰＦ００５３８）が含まれる。ＣＳＲＰ２ＢＰの主な核局在化により、遺伝子転写の調節で役割を果たし得ることが示唆される。

【１１５２】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１５３】

【化３０】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 36 | 0 | 53 |
| 予測値 | 13.25 | 26.5 | 13.25 | 53 |

カイ二乗＝４６．８５　有意性＝　６．７０８９１２Ｅ－１１（ｈｏｍ／ｎ）＝０．０
平均同腹仔数＝５
変異情報
変異型：レトロウイルス挿入（ＯＳＴ）
説明：コードエクソン２と３との間のイントロンでレトロウイルス挿入が起こる（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１８１４１７．２）．
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：死亡により、転写発現分析を行わなかった。標的遺伝子の破壊を、逆ＰＣＲによって確認した。
７０．２７．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５７８４１－１５２２（ＵＮＱ６０７）について
（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトＣＳＲＰ２結合タンパク質（ＣＳＲＰ２ＢＰのオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスが死亡した。遺伝子データは、このレトロウイルス挿入によってホモ接合変異体が死亡したことを示す。死亡により、転写発現分析を行わなかった。ヘテロ接合体（＋／－）マウスは、末梢血中の平均Ｂ細胞率が増加した。

死亡率についての胚発達異常に関する考察：

ノックアウトマウスにおける胚性致死は、通常、種々の重篤な発達上の問題（神経変性疾患、血管障害、炎症性疾患が含まれるが、これらに限定されない）または遺伝子／タンパク質が多くの細胞型において基礎的な細胞シグナル伝達過程で重要な役割を果たすことに起因する。さらに、胚性致死は、潜在的な癌モデルとして有用である。同様に、対応するヘテロ接合体（＋／－）変異動物は、これらがノックアウト遺伝子の機能に関する非常に有益なてがかりが明らかとなる表現型および／または病理学報告を示す場合に特に有用である。例えば、ＥＰＯノックアウト動物は胚致死性を示すが、胚に関する病理学報告は、ＲＢＣの著しい欠如を示した。

（ｂ）病理学

顕微鏡観察：胚性致死のために試験を行わなかった。１２．５日目に、以下の４８個の胚を観察した：２１個の（＋／－）胚、２０個の（＋／＋）胚、６個の再吸収モル、および１個の不確定な胚。

【１１５４】

遺伝子発現：ｎｅｏ転写物の発現は、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリッド形成によって分析した組織パネルで検出されなかった。

（ｃ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１１５５】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１１５６】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１１５７】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ　Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１１５８】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１１５９】

以下の試験を行った。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ

細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。野生型マウスおよびホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１１６０】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－ｌａｓｅｒ　ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥ、およびＣＤ１９　ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

ＦＡＣＳ：

ヘテロ接合体（＋／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、末梢血中の平均Ｂ細胞率が増加した。

【１１６１】

したがって、ＦＡＣＳは、ヘテロ接合体変異マウスが、野生型同腹仔と比較した場合、末梢血中の平均成熟Ｂ細胞率が増加することを示した。

７０．２８．ＤＮＡ６１７５５－１５５４（ＵＮＱ６５６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６１７５５－１５５４と示す）（ＵＮＱ６５６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１７２７５３　ムス・ムスクルスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４７３２４３５Ｎ０３遺伝子（４７３２４３５Ｎ０３Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ８ＢＪＱ９アクセッション：Ｑ８ＢＪＱ９　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．ムス・ムスクルス出生１０日目の皮質ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ全長富化ライブラリ、クローン：Ａ８３００９７Ｍ０６産物－仮説ヌクレオチドージホスホー糖トランスフェラーゼ構造含有タンパク質、全長挿入配列；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１８３７１　ホモ・サピエンスコンドロイチンβ１，４－Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（ＣｈＧｎ）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８ＴＤＸ６アクセッション：Ｑ８ＴＤＸ６　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．コンドロイチンβ４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（ＭＭＶＲ６５６）。

【１１６２】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４７３２４３５Ｎ０３遺伝子（ヒトＣｈＧｎ（コンドロイチンβｌ，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼのオーソログ）である。別名には、ＦＬＪｌ１２６４、ＣＳＧａｌＮＡｃＴ－１、β４ＧａｌＮＡｃＴ、およびβ１，４　Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼが含まれる。

【１１６３】

ＣｈＧｎは、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン（細胞外基質の成分）中のグルクロン酸へのＮ－アセチルガラクトサミンの転移を触媒するグリコシルトランスフェラーゼである。この酵素は、小胞体またはゴルジ装置中に存在すると予想されているＩＩ型膜タン

パク質である。ＣｈＧｎは、コンドロイチン硫酸生合成の阻害に重要である可能性が高い（Ｓａｔｏ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（５）：３０６３－７１（２００３）；Ｕｙａｍａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（５）：３０７２－８（２００３）；Ｇｏｔｏｈ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７（４１）：３８１８９－９６（２００２）；Ｕｙａｍａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７７（１１）：８８４１－６（２００２）；Ｎａｄａｎａｋａ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ３４０（Ｐｔ２）：３５３－７（１９９９））。

【１１６４】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１６５】

【化３１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 28 | 21 | 62 |
| 予測値 | 15.5 | 31 | 15.5 | 62 |

カイ二乗＝４．０４　有意性＝０．１３２６５５４７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７２７５３．２）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに骨格筋、骨、胃、小腸、および結腸以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２８．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６１７５５－１５５４（ＵＮＱ６５６）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトコンドロイチンβ１，４－Ｎ－アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ（ＣｈＧｎ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雄（－／－）マウスの不安関連応答が減少した。臓器重量データは、雌（－／－）マウスの胸腺萎縮を示した。雄ホモ接合体変異マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、オープンフィールド活動性試験において不安様応答が減少した。（－／－）マウスはまた、骨関連測定値が減少し、総組織マスおよび体脂肪が増加した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不

明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

オープンフィールド試験：

公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験で表現型を示した。これらには、セラトニン輸送体、ドーパミン輸送体（Ｇｉｒｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６ Ｆｅｂ １５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体（Ｈｏｍａｎｉｃｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ．１９９７ Ａｐｒ １５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトが含まれる。自動化オープンフィールドアッセイを、感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンに対応するようにカスタマイズした。第１に、マウスにとって比較的巨大であるように領域（４０×４０ｃｍ）を選択し、それにより、探索に関連する自発運動の変化を選別するようにデザインした。さらに、鼻で突く（特に探索に関する活動）ことが可能な４個の穴が床に存在した。この試験に関連する感情状態を高めるためのいくつかの因子もデザインした。オープンフィールド試験は、マウスを試験する第１の実験手順であり、得られた測定値は、室を使用した被験体の第１の経験であった。さらに、オープンフィールドを明るく照らした。全てのこれらの因子は、新規の空間に関連する天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンおよび範囲、特に、中心－総移動距離比は、不安または抑鬱症に対する感受性に関する変化を識別することができる。３つの異なるレベルの赤外線ビームを使用した巨大な領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃａｎ ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動モニタリングシステム）を使用して、直立、穴掘り、および自発運動を記録した。動物を、中心に配置し、その活動を２０分間測定した。この試験からのデータを、４分間隔で５回分析した。総移動距離（ｃｍ）、上下運動数（直立）、穴掘り数、および中心－総距離比を記録した。

【１１６６】

新規の環境に対して通常の馴化応答を示すマウスの傾向を、５回の間隔にわたるその水平方向の自発運動の全変化の決定によって評価する。この計算された長期間の活動の変化の勾配を、正規化された、絶対移動距離よりもむしろ総移動距離を使用して決定する。各５回の間隔での正規化活動による回帰直線から勾配を決定する。正常な馴化を、負の勾配値によって示す。

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、中心滞在時間の合計の中央値が増加し、変異体の不安様応答の減少が示唆される。

【１１６７】

オープンフィールド活動性試験で顕著な相違が認められた。雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、中心滞在時間の合計の中央値が増加し、これは、変異体の不安様応答の減少を示す。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏、感覚障害、および／または双極性障害に一致する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抗鬱性障害に関連する症状の治療または改善に有用であろう。

（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含

んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１１６８】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
結果：
ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均骨塩量および骨塩量指数が減少した。さらに、雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総組織マス、脂肪（％）、および脂肪マス（ｇ）が増加した。
Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均大腿骨骨幹部断面積が減少した。

【１１６９】
ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ分析によって分析された（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。しかし、変異（－／－）マウスはまた、平均体脂肪率が増加し、肥満表現型が示唆された。これらの所見により、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。しかし、負の骨表現型により、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であることも示唆されるであろう。さらに、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１２８７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。
７０．２９．ＤＮＡ５９６１０－１５５６（ＵＮＱ６５９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ５９６１０－１５５６と示す）（ＵＮＱ６５９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１７８５９４ムス・ムスクルスｃＤＮＡ配列ＢＣ０３２９２５（ＢＣ０３２９２５）；タンパク質リファレンス：Ｑ８Ｋ０９１アクセッション：Ｑ８Ｋ０９１　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（仮説タンパク質ＦＬＪ２２４１８の類似物）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２４６２６アクセッション：ＮＭ＿０２４６２６　ＮＩＤ：ｇｉ　１３３７５８４９　ｒｅｆＮＭ＿０２４６２６．１　ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＦＬＪ２２４１８（ＦＬＪ２２４１８）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９Ｈ６Ｂ２アクセッション：Ｑ９Ｈ６Ｂ２　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．仮説タンパク質ＦＬＪ２２４１８。

【１１７０】

目的のマウス遺伝子は、ｃＤＮＡ配列ＢＣ０３２９２５（ヒトＢ７－Ｈ４（免疫同時刺激タンパク質Ｂ７－Ｈ４）のオーソログ）である。別名には、Ｂ７Ｓ１、Ｂ７－Ｈ４、ＭＧＣ４１２８７、Ｂ７Ｘ、ＦＬＪ２２４１８、および免疫同時刺激タンパク質Ｂ７－Ｈ４が含まれる。

【１１７１】

Ｂ７－Ｈ４は、リガンドまたは刺激分子として機能するグリコシルホスファチジルイノシトール（ＧＰＩ）アンカー型細胞外膜タンパク質である。このタンパク質は、免疫細胞、非リンパ組織、およびいくつかの腫瘍細胞株上で発現する。Ｂ７－Ｈ４は、活性化Ｔ細胞表面上で発現する同族受容体に結合し、それにより、Ｔ細胞増殖およびサイトカイン産生を遮断し、末梢組織における細胞媒介免疫を負に制御する（Ｓｉｃａ　ｅｔ　ａｌ，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　１８（６）：８４９－６１（２００３）；Ｐｒａｓａｄ　ｅｔ　ａｌ．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　１８（６）：８６３－７３（２００３）；Ｚａｎｇ　ｅｔ　ａｌ，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ　１００（１８）：１０３８８－９２（２００３）；Ｃｈｏｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１７１（９）：４６５０－４（２００３））。

【１１７２】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１１７３】

【化３２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 21 | 34 | 19 | 74 |
| 予測値 | 18.5 | 37 | 18.5 | 74 |

カイ二乗＝３．５１　有意性＝０．１７２９０７２５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２　平均同腹仔数＝９

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１７８５９４．２）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．２９．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ５９６１０－１５５６（ＵＮＱ６５９）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト免疫同時刺激タンパク質Ｂ７－Ｈ４（Ｂ７－Ｈ４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスのストレス誘導過温症が増加した。さらに、ヘテロ接合体（＋／－）マウスおよびホモ接合体（－／－）マウスの両方は、平均総脂肪率および総脂肪マスが増加し、骨小柱の容積および厚さが減少した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験　－ストレス誘導過温症：

ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。

結果：

不安：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ストレス誘導性過温症に対する感受性が増加し、変異体における不安様応答の増加が示唆される。まとめると、機能観察試験により、軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、および／または双極性障害、活動亢進、感覚障害、強迫性障害、分裂病、または偏執性人格に関連し得る不安の増加に関連する表現型が明らかとなった。したがって、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の治療で有用であろう。

（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウ

スのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１１７４】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

結果：

ＤＥＸＡ：雄（＋／－）マウスおよび（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均総体脂肪率および総脂肪マスが増加した。

マイクロＣＴ：（－／－）ノックアウトマウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨小柱の容積および厚さが減少した。

【１１７５】

骨マイクロＣＴ分析によって分析された（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。しかし、雄変異（－／－）マウスおよび（＋／－）マウスはまた、平均体脂肪率が増加し、脂肪表現型が示唆される。これらの所見により、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。しかし、負の骨表現型により、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用であることも示唆されるであろう。さらに、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１２９１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。

７０．３０．ＤＮＡ６０６１８－１５５７（ＵＮＱ６６２）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６０６１８－１５５７と示す）（ＵＮＱ６６２）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２４２６３アクセッション：ＮＭ＿０２４２６３　ＮＩＤ：１５２７７３２６　ムス・ムスクルス（ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１２０００１３Ａ０８遺伝子（１２０００１３Ａ０８Ｒｉｋ））；タンパク質リファレンス：Ｑ９２０Ｓ７アクセッション：Ｑ９２０Ｓ７　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）脂肪細胞特異的タンパク質３；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０３２３４８アクセッション：ＮＭ＿０３２３４８　ＮＩＤ：１４１５０１４４　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＭＧＣ３０４７（ＭＧＣ３０４７））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９ＢＲＫ３アクセッション：Ｑ９ＢＲＫ３　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＲＩＫＥＮ　ＣＤＮＡ　１２０００１３Ａ０８遺伝子の類似物（仮説４９．１ＫＤＡタンパク質）。

【１１７６】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１２０００１３Ａ０８遺伝子（ヒト仮説タンパク質ＭＧＣ３０４７のオーソログ）である。別名には、リミトリン（ｌｉｍｉｔｒｉｎ）および脂肪細胞特異的タンパク質３（ＮＣＢＩアクセッションＡＢ０４０４８８

）が含まれる。
【１１７７】
リミトリンは、細胞接着分子または受容体として機能する可能性が高いＩ型原形質膜タンパク質である。このタンパク質は、シグナルペプチド、２つの免疫グロブリン様ドメイン（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ００４０９）、膜貫通セグメント、および短い細胞質Ｃ末端からなる。リミトリンは、血管周囲領域中の星状膠細胞の終末球および軟膜中に発現する。リミトリンは、血液脳関門の成分である可能性が高い（Ｙｏｎｅｚａｗａ　ｅｔａｌ．Ｇｌｉａ　４４（３）：１９０－２０４（２００３））。
【１１７８】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１１７９】
【化３３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 36 | 15 | 68 |
| 予測値 | 17 | 34 | 17 | 68 |

カイ二乗＝０．６８　有意性＝０．７１１７７０３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２７　平均同腹仔数＝７
変異情報
変異型：レトロウイルス挿入（ＯＳＴ）
説明：コードエクソン４中でレトロウイルス挿入が起こる（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２４２６３．３）。
１．野生型発現パネル：骨格筋および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：ＲＴ－ＰＣＲ分析により、分析した（－／－）マウス（Ｍ－８１）中に転写物が存在しないことが明らかとなった。
標的遺伝子の破壊を、逆ＰＣＲによって確認した。
７０．３０．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６０６１８－１５５７（ＵＮＱ６６２）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒト仮説タンパク質（ＭＧＣ３０４７）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの骨関連測定値が増加した。また、（－／－）マウスは、リンパ節中のＣＤ２５　Ｔ細胞が増加し、ペイエル板中のＣＤ３８非リンパ細胞が増加した。ＲＴ－ＰＣＲでは転写物は存在しなかった。
（ｂ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１１８０】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効

果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１１８１】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１１８２】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１１８３】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１１８４】

以下の試験を行った。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１１８５】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ ３－ｌａｓｅｒ ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５ ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ ＡＰＣ、ＣＤ４ ＰＥ、ＣＤ８ ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ ＰＥ、およびＣＤ１９ ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎ

ｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

ＦＡＣＳ：

（－／－）マウスは、野生型同腹仔と比較した場合、リンパ節中のＣＤ２５　Ｔ細胞が増加し、パイエル板中のＣＤ３８非リンパ細胞が増加した。

【１１８６】

これらの結果は、（－／－）マウスがＣＤ２５　Ｔ細胞の増加およびより早い段階のＴ細胞の増加によって特徴づけられる表現型を示すことを示す。したがって、得られた変異マウスは、正の免疫学的表現型を示し、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、これらの結果を模倣すると予想されるであろう。明らかに、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドは、Ｔ細胞活性化の負の調節因子として作用する。したがって、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、顕著なＴ細胞増殖が存在する（例えば、関節リューマチ患者で起こるなど）場合のＴ細胞増幅の負の調節因子として有利であろう。

（ｃ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１１８７】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均骨塩量、容積測定骨中無機質密度、ならびに全身および大腿骨中の骨中無機質密度が増加した。

マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均脊椎小柱骨の容積および数が増加した。

【１１８８】
まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨中無機質関連測定値および小柱骨密度の測定値が増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病および他の骨関連疾患の治療に有利であろう。他方では、ＰＲＯ１２９３ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であろう。
７０．３１．ＤＮＡ４７３９４－１５７２（ＵＮＱ６７６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ４７３９４－１５７２と示す）（ＵＮＱ６７６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０１８８６７アクセッション：ＮＭ＿０１８８６７ＮＩＤ：１８４６６８０３ムス・ムスクルス（ムス・ムスクルスカルボキシペプチダーゼＸ２（Ｍ１４ファミリー）（Ｃｐｘｍ２））；タンパク質リファレンス：Ｑ９Ｄ２Ｌ５アクセッション：Ｑ９Ｄ２Ｌ５ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（潜在的なカルボキシペプチダーゼ様タンパク質Ｘ２前駆体）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿１９８１４８アクセッション：ＮＭ＿１９８１４８　ＮＩＤ：ｇｉ　３９９３０５７２　ｒｅｆ　ＮＭ＿１９８１４８．１　ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＬＯＣＩ　１９５８７（ＬＯＣＩ　１９５８７）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８Ｎ４３６アクセッション：Ｑ８Ｎ４３６　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．潜在的なカルボキシペプチダーゼ様タンパク質Ｘ２前駆体。
【１１８９】
目的のマウス遺伝子は、Ｃｐｘｍ２（カルボキシペプチダーゼＸ２（Ｍ１４ファミリー）（ヒトＣＰＸＭ２（カルボキシペプチダーゼ様タンパク質Ｘ２）のオーソログ）である。別名には、Ｃｐｘ２、ＣＰＸ－２、４６３２４３５Ｃ１１Ｒｉｋ、カルボキシペプチダーゼＸ２、メタロカルボキシペプチダーゼ２、およびカルボキシペプチダーゼＨｌｏが含まれる。
【１１９０】
ＣＰＸＭ２は、脳、肝臓、腎臓、および肺中で発現する分泌タンパク質である可能性が高い。ＣＰＸＭ２は、シグナルペプチド、ジスコイジンドメイン、および触媒的に活性である可能性が低い痕跡メタロカルボキシペプチダーゼドメインを含む（Ｘｉｎ　ｅｔ　ａｌ，ＤＮＡ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ　１７（１０）：８９７－９０９（１９９８））。ジスコイジンドメインは、細胞表面結合炭水化物または陰イオンリン脂質への結合に関与すると考えられる。ジスコイジンドメインは、血液凝固因子ＶおよびＶＩＩＩおよび粘菌細胞接着タンパク質ジスコイジン中に見出される。ＣＰＸＭ２は、細胞接着に関与し得る（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ００２３１；Ｌｅｉ　ｅｔ　ａｌ．ＤＮＡ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ　１８（２）：１７５－８５（１９９９））。
【１１９１】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１１９２】

【化３４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 36 | 17 | 72 |
| 予測値 | 18 | 36 | 18 | 72 |

カイ二乗＝０．３　有意性＝０．８６０７０８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２６　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＡＦＯ　１７６３９．１）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞およびＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．３１．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ４７３９４－１５７２（ＵＮＱ６７６）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトカルボキシペプチダーゼＸ（Ｍ１４ファミリー）のメンバー２（ＣＰＸＭ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雄（－／－）マウスの耐糖能が低下した。（－／－）マウスはまた、脾臓ＣＤ２５　Ｔ細胞および腹膜ＣＤ２３　Ｂ細胞が増加した。ホモ接合体変異マウスはまた、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均血清ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６応答が増加した。ホモ接合体マウスでＩｇＧ２ａレベルも上昇した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１１９３】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１１９４】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１１９５】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ　Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ

，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１１９６】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。
【１１９７】
以下の試験を行った。
急性期応答：
試験の説明：細菌リポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのようなものとして、急性期応答および全身性炎症の強い誘導因子である。レベルＩＬＰＳマウスに、２６ゲージの針を使用して、亜致死量のＬＰＳを含む２００μＬ滅菌生理食塩水を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。この用量は、注射から３時間後に１μｇ／ｇ体重で試験したマウスの平均体重に基づいた。次いで、１００μｌの血液サンプルを採取し、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置でＴＮＦａ、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６の存在について分析した。
結果：
（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均血清ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６応答が増加した。
【１１９８】
まとめると、ＬＰＳ内毒素攻撃誘発は、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃誘発した場合、免疫応答（ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６産生）を誘発する能力が増加し、炎症誘発応答を示す。ＩＬ－６は、より後期のＢ細胞活性化に寄与する。ＴＮＦ－αは、重要な炎症メディエーターである。さらに、ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６は、急性期応答および全身性炎症の誘導で極めて重要な役割を果たす。ＴＮＦ－αは、マクロファージ活性化における膜結合シグナルと置き換わることができる（したがって、エフェクター分子としての機能を果たす）。これにより、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストが免疫系を刺激し、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：
Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを使用して、血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイを行う。このアッセイを使用して、１つのサンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定する。示した値は、「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。６を超えないいかなる値も有意ではない。
結果：
血清免疫グロブリンアイソタイピングにより、（－／－）マウスが、（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、血清ＩｇＧ２ａが２倍に増加するという所見が得られた。
【１１９９】
変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、ＩｇＧ２ａ

血清免疫グロブリンが上昇した。ＩｇＧ２ａ免疫グロブリンは、中和効果を有し、補体系の活性化により小さな程度で重要である。認められた表現型により、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドが炎症反応の負の調節因子であることが示唆される。これらの免疫学的異常により、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）が免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激で有用であり、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１３１０ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１２００】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－ｌａｓｅｒ　ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥ、およびＣＤ１９　ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

ＦＡＣＳ：

ホモ接合体（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、リンパ節および脾臓中のＣＤ２５Ｔ細胞ならびに腹膜ＣＤ２３Ｂ細胞が増加した。

【１２０１】

これらの結果は、（－／－）マウスがＣＤ２５Ｔ細胞およびＣＤ２３Ｂ細胞の増加によって特徴づけられた表現型を示す。したがって、得られた変異マウスは、正の免疫学的表現型を示し、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターはこれらの結果を模倣すると予想されるであろう。明らかに、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドは、Ｔ細胞活性化の負の調節因子として作用する。

（ｃ）表現型分析：代謝－血液化学／耐糖能

代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するための耐糖能試験を含む。耐糖能試験の異常な結果は、以下の障害または容態を示し得るが、これらに限定されない：１型および２型糖尿病、症候群Ｘ、種々の心血管疾患、および／または肥満症。

【１２０２】

手順：２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイ

で使用した。耐糖能試験は、哺乳動物のグルコースホメオスタシス障害を定義するための基準である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖計を使用して、耐糖能試験を行った。動物に、２０％溶液として２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースをＩＰ注射し、注射から０、３０分、６０分、および９０分後に血糖値を測定した。

結果：

耐糖能試験：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、Ｔ－６０およびＴ－９０での耐糖能が低下した。

【１２０３】

これらの研究は、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、試験したＴ－６０およびＴ－９０間隔における正常な空腹時グルコースの存在下で耐糖能が減少または低下することを示した。したがって、ノックアウト変異マウスは、グルコースホメオスタシスが低下した表現型パターンを示し、したがって、ＰＲＯ１３１０ポリペプチド（またはそのアゴニスト）またはそのコード遺伝子は、グルコースホメオスタシス障害に関連する容態および／または種々の心血管疾患（糖尿病が含まれる）の治療で有用であろう。

７０．３２．ＤＮＡ６１８７３－１５７４（ＵＮＱ６７８）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６１８７３－１５７４と示す）（ＵＮＱ６７８）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２０６２６アクセッション：ＮＭ＿０２０６２６　ＮＩＤ：１０１８１１８１　ムス・ムスクルス（ムス・ムスクルス腎臓特異的膜タンパク質（Ｎｘｌ７－ｐｅｎｄｉｎｇ））；タンパク質リファレンス：Ｑ９ＥＳＧ４アクセッション：Ｑ９ＥＳＧ４　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．腎臓特異的膜タンパク質ＮＸ－１７（０６１０００８Ｊ０７ＲＩＫタンパク質）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２０６６５アクセッション：ＮＭ＿０２０６６５　ＮＩＤ：２１３６１８６４　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス腎臓特異的膜タンパク質（ＮＸ－１７））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９ＨＢＪ８アクセッション：Ｑ９ＨＢＪ８　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．腎臓特異的膜タンパク質ＮＸ－１７（仮説２５．２ＫＤＡタンパク質）。

【１２０４】

目的のマウス遺伝子は、Ｔｍｅｍ２７（膜貫通タンパク質２７）（ヒトＴＭＥＭ２７のオーソログ）である。別名には、ＮＸ１７、ＮＸ－１７、ＮＸ＝１７、コレクトリン、０６１０００８　Ｊ０７Ｒｉｋ、および腎臓特異的膜タンパク質が含まれる。

【１２０５】

ＴＭＥＭ２７は、腎臓集合管の管腔原形質膜上に発現する膜貫通糖タンパク質である。このタンパク質は、アンギオテンシン変換酵素２と構造的に類似しているが、触媒的に不活性であり、ジペプチジルカルボキシペプチダーゼ触媒ドメインを欠く。ＴＭＥＭ２７ｍＲＮＡは、発生中および腎臓剥離後の肥大性腎臓で上方制御され、ＴＭＥＭ２７が腎臓器官形成および進行性腎不全で役割を果たし得ることが示唆される（Ｚｈａｎｇ　ｅｔａｌ，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７６（２０）：１７１３２－９（２００１））。

【１２０６】

この計画は、Ｘ連鎖性である。

【１２０７】

性別および遺伝子型によるＸ連鎖遺伝子分布のまとめ（雄キメラ由来のアグーチ属の子のみが含まれる）

【１２０８】

【化３５】

遺伝子型による性別についてのＸ連鎖遺伝子分布のまとめ

| 子孫 | アグーチＦ１（Ｍキメラ×野生型） | | 子孫 | Fla（Ｆヘテロ×野生型） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | | 性別 | | | |
| | 野生型 | ヘテロ | | 野生型 | ヘテロ | ヘミ |
| 雄 | 7 | 0 | 雄 | 25 | n/a | 17 |
| 雌 | 0 | 4 | 雌 | 13 | 19 | n/a |

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１２０９】

【化３６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 19 | 39 | 78 |
| 予測値 | 19.5 | 39 | 19.5 | 78 |

カイ二乗＝１０１．５６　有意性＝８．８４１５１６Ｅ－２３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．５９

平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１および２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２０６２６．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに肺、骨、胃、小腸、結腸、および心臓以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．３２．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６１８７３－１５７４（ＵＮＱ６７８）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト膜貫通タンパク質２７（ＴＭＥＭ２７）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雌ホモ接合変異体マウスおよび雄ヘミ接合変異体マウスが、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、尾部懸垂試験時に抑鬱症様応答が減少するという所見が得られた。いくつかの雌のヘテロ接合変異体およびホモ接合変異体ならびに１匹の雄ヘミ接合変異体の網膜に散発性の色素脱失した斑点も認められた。さらに、ホモ接合体マウスにおいて脾臓ＣＤ２５Ｔ細胞および腹膜ＣＤ２３Ｂ細胞の増加も認められた。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。この変異は、Ｘ連鎖遺伝子中に存在する。雄ヘミ接合マウス（野生型）およびヘミ接合変異マウスを、それぞれ、（＋／＋）および（－／－）と示す。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに

限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験　－　尾部懸垂試験：

ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。

尾部懸垂試験：

尾部懸垂試験は、げっ歯類の抑鬱症様挙動モデルとして開発された手順である。この特定の準備では、マウスの尾部を６分間懸垂し、それに応じてマウスがこの位置から逃れるためにもがく。一定時間後、マウスのもがきは減少し、これは、どうすることもできないパラダイムの学習型と解釈される。無効なデータ（すなわち、試験中にその尾部を登る）を有する動物を、この分析から排除する。

結果：

無力に対する応答：雌（－／－）マウスおよび雄（０／－）マウスは、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、尾部懸垂試験中に不動時間の中央値が減少し、抑鬱症様応答の減少が示唆された。まとめると、尾部懸垂試験により、軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、および／または双極性障害、活動亢進、感覚障害、強迫性障害、分裂病、または偏執性人格に関連し得る不安の増加に関連する表現型が明らかとなった。したがって、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の治療で有用であろう。

（ｃ）心血管表現型分析

心血管生物学領域では、心血管障害、内皮障害、または血管障害の治療のための潜在的標的を同定するために表現型試験を行った。１つのこのような表現型試験には、種々の眼の異常を合図するための網膜動静脈比（Ａ／Ｖ比）を決定するための眼底撮影法および血管造影法が含まれた。異常なＡ／Ｖ比は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科疾患に対応する他の眼疾患に関連し得るこのような全身疾患または障害を示す。このような眼の異常には、以下が含まれ得るがこれらに限定されない：網膜の異常は、以下である：網膜の形成異常、種々の網膜症、再狭窄、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮を生じる網膜変性、色素性網膜炎、黄斑変性、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジスト

ロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症、またはマンノシドーシス。

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。Ｈａｗｅｓ ａｎｄ ｃｏａｕｔｈｏｒｓ（Ｈａｗｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９９９ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｖｉｓｉｏｎ １９９９；５：２２）にしたがって修正したＫｏｗａ Ｇｅｎｅｓｉｓ小動物用眼底カメラを使用して、意識のある動物に対して眼底撮影法を行った。フルオレセインの腹腔内注射によって、各試験についての直接照明眼底画像および蛍光血管造影図を取得した。直接的な眼科的変化に加えて、この試験は、糖尿病およびアテローム性動脈硬化症などの全身疾患または他の網膜異常に関連した網膜の変化を検出することができる。通常の光線下の眼底写真を得た。血管造影により、眼の動脈および静脈を試験することが可能であった。さらに、眼の動脈－静脈（Ａ／Ｖ）比を決定した。

【１２１０】

上記プロトコルを使用して、作製したＦ２野生型、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫に対して眼科学分析を行った。詳細には、Ｋｏｗａ ＣＯＭＩＴ＋ソフトウェアを使用した眼底画像に従ってＡ／Ｖ比を測定し、計算した。この試験は、瞳孔散大によってカラー写真を撮影する。この画像は、多くの疾患の検出および分類に役立つ。動脈－静脈比（Ａ／Ｖ）は、静脈の直径に対する動脈の直径の比である（血管の分岐前に測定する）。多くの疾患（すなわち、糖尿病、心血管障害、乳頭浮腫、視神経萎縮、他の眼の異常（網膜変性（色素性網膜炎として公知）など）、網膜の形成異常、視覚問題、または失明）がこの比に影響を及ぼす。したがって、野生型（＋／＋）同腹仔と比較してホモ接合体（－／－）およびヘテロ接合体（＋／－）変異子孫の動脈－静脈比が増加する表現型所見は、このような病的状態を示すであろう。

結果：

眼底：２／４（－／－）マウス（Ｆ－５０およびＦ－８４）、１／４（０／－）マウス（Ｍ－５９）、および２／４（＋／－）マウス（Ｆ－６０およびＦ－７９）の網膜に散発性の色素脱失した斑点が認められた。網膜の色素脱失は、網膜変性に関連し得る。

【１２１１】

まとめると、本研究では、１匹の（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、網膜血管の色素脱失および網膜変性を発症するであろう眼科学的異常を示した。まとめると、ＰＲＯ １３１２ポリペプチドをコードするＤＮＡ６１８７３－１５７４として同定された遺伝子のノックアウトにより、ホモ接合体変異子孫が網膜動脈異常に関連する表現型を示す。このような検出された網膜の変化は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科障害に対応する他の眼疾患（網膜変性など）に関連し得る心血管全身疾患または障害と最も一般的に関連する。したがって、ＰＲＯ １３１２コード遺伝子のアンタゴニストが類似の病理学的な網膜の変化を引き起こすのに対して、アゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、または他の眼科障害（網膜変性およびこの容態に関連する障害（上記など）が含まれる）の治療における治療薬として有用であろう。

（ｄ）免疫学表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１２１２】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物

学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１２１３】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１２１４】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１２１５】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１２１６】

以下の試験を行った。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１２１７】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ ３－ｌａｓｅｒ ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５ ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ ＡＰＣ、ＣＤ４ ＰＥ、ＣＤ８ ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ ＰＥ、およびＣＤ１９ ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細

胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

ＦＡＣＳ：

ホモ接合体（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、脾臓中のＣＤ２５　Ｔ細胞が増加し、腹膜ＣＤ２３Ｂ細胞が増加した。これらの結果は、変異（－／－）マウスがＣＤ２５　Ｔ細胞の増加および成熟Ｂ細胞の増加によって特徴づけられる表現型を示すことを示す。したがって、得られた変異マウスは、正の免疫学的表現型を示し、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、これらの結果を模倣すると予想されるであろう。明らかに、ＰＲＯ１３１２ポリペプチドは、Ｔ細胞活性化およびＢ細胞増殖の負の調節因子として作用する。

７０．３３．ＤＮＡ６２８１２－１５９４（ＵＮＱ６９０）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３３５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６２８１２－１５９４と示す）（ＵＮＱ６９０）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０１１７９７アクセッション：ＮＭ＿０１１７９７　ＮＩＤ：６７５３２６３　ムス・ムスクルス（ムス・ムスクルス炭酸脱水酵素１４（Ｃａｒ１４））；タンパク質リファレンス：Ｑ９ＷＶＴ６アクセッション：Ｑ９ＷＶＴ６　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．炭酸脱水酵素ＸＩＶ前駆体（ＥＣ　４．２．１．１）（炭酸デヒドラターゼＸＩＶ）（ＣＡ－ＸＩＶ）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１２１１３アクセッション：ＮＭ＿０１２１１３　ＮＩＤ．－６９１２２８３　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス炭酸脱水酵素ＸＩＶ（ＣＡ１４））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９ＵＬＸ７アクセッション：Ｑ９ＵＬＸ７　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．炭酸脱水酵素ＸＩＶ前駆体（ＥＣ　４．２．１．１）（炭酸デヒドラターゼＸＩＶ）（ＣＡ－ＸＩＶ）。

【１２１８】

目的のマウス遺伝子は、Ｃａｒ１４（炭酸脱水酵素１４）（ヒトＣＡ１４（炭酸脱水酵素　ＸＩＶ）のオーソログ）である。別名には、炭酸デヒドラターゼが含まれる。

【１２１９】

ＣＡ１４は、炭酸を形成させるための二酸化炭素の可逆的水和を触媒するＩ型原形質膜タンパク質および酵素である。このタンパク質は、シグナルペプチド、細胞外触媒ドメイン、膜貫通セグメント、および短い細胞質Ｃ末端からなる。ＣＡ１４は、近位尿細管および他の組織（心臓、骨格筋、脳、肺、および肝臓など）中に高レベルで発現する。ＣＡ１４は、二酸化炭素代謝および酸－塩基バランスに関与する可能性が高い（Ｆｕｊｉｋａｗａ－Ａｄａｃｈｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　６１（１）：７４－８１（１９９９）；Ｍｏｒｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７４（２２）：１５７０１－５（１９９９）；Ｐａｒｋｋｉｌａ　ｅｔ　ａｌ．ＢＭＣ　Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ　２（１）：１３（２００２）；Ｗｈｉｔｔｉｎｇｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７９（８）：７２２３－８（２００４））。

【１２２０】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１２２１】

【化３７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 35 | 24 | 75 |
| 予測値 | 18.75 | 37.5 | 18.75 | 75 |

カイ二乗＝０．１２　有意性＝０．９４１７６４５３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝９

変異情報

変異型：レトロウイルス挿入（ＯＳＴ）

説明：コードエクソン１と２との間のイントロンでレトロウイルス挿入が起こる（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０１１７９７．１）。

１．野生型発現パネル：脾臓、肝臓、骨、胃、小腸、結腸、および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：ＲＴ－ＰＣＲ分析により、分析した（－／－）マウス（Ｍ－　１８４）に転写物が存在しないことが明らかとなった。標的遺伝子の破壊を、逆ＰＣＲによって確認した。

７０．３３．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６２８１２－１５９４（ＵＮＱ６９０）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト炭酸脱水酵素ＸＩＶ（ＣＡ１４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスのＬＰＳ攻撃誘発に対する血清ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６応答が増加した。雌ノックアウトは、尿酸レベルが有意に増加した（ｐ＝０．０１１９８）。ＲＴ－ＰＣＲ分析により、ホモ接合体変異マウス中に転写物が存在しないことが明らかとなった。

（ｂ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１２２２】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１２２３】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１２２４】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ　Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ

，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１２２５】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。
【１２２６】
以下の試験を行った。
急性期応答：
試験の説明：細菌リポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのようなものとして、急性期応答および全身性炎症の強い誘導因子である。レベルＩＬＰＳマウスに、２６ゲージの針を使用して、亜致死量のＬＰＳを含む２００μＬ滅菌生理食塩水を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。この用量は、注射から3時間後に１μｇ／ｇ体重で試験したマウスの平均体重に基づいた。次いで、１００μｌの血液サンプルを採取し、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置でＴＮＦａ、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６の存在について分析した。
結果：
（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均血清ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６応答が増加した。
【１２２７】
まとめると、ＬＰＳ内毒素攻撃誘発は、ＰＲＯ１３３５ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃誘発した場合、免疫応答（ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６産生）を誘発する能力が増加し、炎症誘発応答を示す。ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６は、より後期のＢ細胞活性化に寄与する。ＴＮＦ－αは、重要な炎症メディエーターである。さらに、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６は、急性期応答および全身性炎症の誘導で極めて重要な役割を果たす。ＴＮＦ－αは、マクロファージ活性化における膜結合シグナルと置き換わることができる（したがって、エフェクター分子としての機能を果たす）。これにより、ＰＲＯ１３３５ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストが免疫系を刺激し、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１３３５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。
（ｃ）表現型分析：代謝－血液化学
代謝領域では、代謝障害の治療のための標的を同定することができる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ．Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ　＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。
結果：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、尿酸レベルが顕著に増加した（ｐ＝０．０１１９８）。
【１２２８】
したがって、変異（－／－）マウスは、痛風型（異常なプリン代謝）で一般的な腎結石（および関連腎疾患）を示す血中尿酸レベルの顕著な上昇に関連する負の表現型を示す。

ＰＲＯ１３３５ポリペプチドおよびそのアゴニストは、腎結石の形成および／または異常なプリン代謝に関連する疾患の治療で有用であろう。

７０．３４．ＤＮＡ６６６６９－１５９７（ＵＮＱ６９４）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６６６６９－１５９７と示す）（ＵＮＱ６９４）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２７９２６ムス・ムスクルスカルボキシペプチダーゼＡ４（Ｃｐａ４）；タンパク質リファレンス：Ｑ６Ｐ８Ｋ８アクセッション：Ｑ６Ｐ８Ｋ８　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．カルボキシペプチダーゼＡ４；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１６３５２アクセッション：ＮＭ＿０１６３５２　ＮＩＤ：１００４７１０５　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンスカルボキシペプチダーゼＡ３（ＬＯＣ５１２００））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９ＵＩ４２アクセッション：Ｑ９ＵＩ４２　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．カルボキシペプチダーゼＡ４前駆体（ＥＣ　３．４．１７．－）（カルボキシペプチダーゼＡ３）。

【１２２９】

目的のマウス遺伝子は、Ｃｐａ４（カルボキシペプチダーゼＡ４）（ヒトＣＰＡ４のオーソログ）である。別名には、１１１００１９Ｋ２０Ｒｉｋ、ＣＰＡ３、およびカルボキシペプチダーゼＡ３が含まれる。

【１２３０】

ＣＰＡ４は、タンパク質のＣ末端由来のアミノ酸の切断を触媒する推定分泌メタロプロテアーゼである。ＣＰＡ４は、シグナルペプチド、アミノ末端活性化セグメント、および亜鉛カルボキシペプチダーゼ触媒ドメインを含む。したがって、タンパク質は、活性化セグメントの切断の際に活性化される酵素原として分泌される可能性が高い。ＣＰＡ４は、分化に関与し得、前立腺癌侵襲の候補遺伝子である（Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　５９（１２）：２９８１－８（１９９９）；Ｋａｙａｓｈｉｍａ　ｅｔ　ａｌ，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　１１２（３）：２２０－６（２００３）；Ｂｅｎｔｌｅｙ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｍｅｄ　Ｇｅｎｅｔ　４０（４）：２４９－５６（２００３））。

【１２３１】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１２３２】

【化３８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 41 | 18 | 72 |
| 予測値 | 18 | 36 | 18 | 72 |

カイ二乗＝６．４８　有意性＝０．０３９１６３８９５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２９　平均同腹仔数＝７

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン５～７をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２７９２６．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個の成体組織サンプルの間の脳、脊髄、眼、胸腺、肺、胃、小腸、および結腸中の標的遺伝

子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．３４．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６６６６９－１５９７（ＵＮＱ６９４）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトカルボキシペプチダーゼＡ４（ＣＰＡ４）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、ＬＰＳに対するＩＬ－６の応答が増加した。さらに、（－／－）マウスでＩｇＭレベルおよびＩｇＧ３レベルの減少が認められた。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
（ｂ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１２３３】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１２３４】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。
【１２３５】
多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１２３６】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。
【１２３７】
以下の試験を行った。

急性期応答：
試験の説明：細菌リポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのようなものとして、急性期応答および全身性炎症の強い誘導因子である。レベルＩＬＰＳマウスに、２６ゲージの針を使用して、亜致死量のＬＰＳを含む２００μＬ滅菌生理食塩水を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。この用量は、注射から３時間後に１μｇ／ｇ体重で試験したマウスの平均体重に基づいた。次いで、１００μｌの血液サンプルを採取し、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置でＴＮＦａ、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６の存在について分析した。
結果：
（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均血清ＩＬ－６応答が増加した。
【１２３８】
まとめると、ＬＰＳ内毒素攻撃誘発は、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃誘発した場合、免疫応答（ＩＬ－６産生）を誘発する能力が増加し、炎症誘発応答を示す。ＩＬ－６は、より後期のＢ細胞活性化に寄与する。さらに、ＩＬ－６は、急性期応答および全身性炎症の誘導で極めて重要な役割を果たす。これにより、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストが免疫系を刺激し、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。
血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイ：
Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを使用して、血清免疫グロブリンアイソタイピングアッセイを行う。このアッセイを使用して、１つのサンプル中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖のアイソタイプを迅速に同定する。示した値は、「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。６を超えないいかなる値も有意ではない。
結果：
血清免疫グロブリンアイソタイピングにより、（－／－）マウスが、（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、血清ＩｇＭが１／５に減少し、ＩｇＧ３が１／２に減少するという所見が得られた。
【１２３９】
変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、ＩｇＭおよびＩｇＧ３血清免疫グロブリンが減少した。ＩｇＭ免疫グロブリンは、細菌毒素の中和のための体液性免疫応答で最初に産生され、補体系の活性で特に重要である。同様に、ＩｇＧ３免疫グロブリンは、中和効果を有し、補体系の活性化により小さな程度で重要である。認められた表現型により、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドが炎症反応の調節因子であることが示唆される。これらの免疫学的異常により、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドまたはそのアゴニストが免疫系（Ｔ細胞増殖など）の刺激で有用であり、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ１３３９ポリペプチドのアンタゴニスト（またはインヒビター）は、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。
血液学分析：
試験の説明：Ａｂｂｏｔｔ’ｓ Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ ３５００Ｒ（自動血液学分析器）によって血液試験を行う。いくつかのその特徴には、５つの白血球分類が含まれる。「患者」報告は、全部で２２個のパラメーターを対象とすることができる。
結果：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、赤血球細胞分布が増加した。これらの結果は、ＲＢＣ容積の増加に起因する赤血球組成の異

常を示す。
７０．３５．ＤＮＡ８８０６２（ＵＮＱ６９６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ２１５５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ８８０６２と示す）（ＵＮＱ６９６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿００９６５４　ムス・ムスクルスアルブミン１（Ａｌｂ１）；タンパク質リファレンス：Ｐ０７７２４アクセッション：Ｐ０７７２４　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．血清アルブミン前駆体；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０００４７７アクセッション：ＮＭ＿０００４７７　ＮＩＤ：８３９２８９０　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンスアルブミン（ＡＬＢ））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｐ０２７６８アクセッション：Ｐ０２７６８　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．血清アルブミン前駆体。
【１２４０】
目的のマウス遺伝子は、Ａｌｂ１（アルブミン１）（ヒトＡＬＢ（アルブミン）のオーソログ）である。別名には、Ａｌｂ－１、血清アルブミン変異型が含まれる。
【１２４１】
ＡＬＢは、主に肝臓中に発現し、細胞外液量の安定剤および疎水性化合物（ステロイド、脂肪酸、甲状腺ホルモン、および生体異物（ＯＭＩＭ　１０３６００）など）のキャリアとして機能する分泌血清タンパク質である。ＡＬＢはまた、強い抗酸化剤であり、虚血性脳損傷の治療または予防に使用される（Ｇｕｍ　ｅｔ　ａｌ．Ｓｔｒｏｋｅ　３５（２）：５９０－５（２００４））。ＡＬＢ遺伝子の変異により、家族性アルブミン異常過チロキシン血症を発症し得る。この障害下では、ＡＬＢは、チロキシン（Ｔ４）に対してより高い親和性を有し、それにより、血清中の総Ｔ４は高いが遊離Ｔ４は正常である。したがって、家族性アルブミン異常過チロキシン血症により、甲状腺機能亢進症の誤診断および不適切な治療を引き起こし得る（Ｐｅｔｉｔｐａｓ　ｅｔ　ａｌ，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ　１００（１１）：６４４０－５（２００３））。無アルブミン血症（血清ＡＬＢが存在しない常染色体劣性障害）の個体は、健康なようであるが、この障害は、しばしば、アテローム性動脈硬化症を引き起こし得る。
【１２４２】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１２４３】
【化３９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 47 | 20 | 80 |
| 予測値 | 20 | 40 | 20 | 80 |

カイ二乗＝６．３５　有意性＝０．０４１７９４１０６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２６　平均同腹仔数＝１０
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１～５をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿００９６５４．１）。
１．野生型発現パネル：脳および脊髄以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての

成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．３５．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ８８０６２（ＵＮＱ６９６）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトアルブミン（ＡＬＢ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの血清アルブミンが顕著に減少した。雌（－／－）マウスは平均血清グルコースレベルが減少し、雄（－／－）マウスは平均血清コレステロールレベルが増加した。（－／－）マウスでインスリンレベルの減少も認められた。雌（－／－）マウスは、より小さく、体長が減少した。（－／－）マウスは、ＬＰＳ攻撃誘発に対するＩＬ－６、ＭＣＰ１、およびＴＮＦαの応答が増加した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１２４４】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１２４５】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。
【１２４６】
多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１２４７】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介した

タンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。
【１２４８】
以下の試験を行った。
急性期応答：
試験の説明：細菌リポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのようなものとして、急性期応答および全身性炎症の強い誘導因子である。レベルＩＬＰＳマウスに、２６ゲージの針を使用して、亜致死量のＬＰＳを含む２００μＬ滅菌生理食塩水を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。この用量は、注射から3時間後に１μｇ／ｇ体重で試験したマウスの平均体重に基づいた。次いで、１００μｌの血液サンプルを採取し、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置でＴＮＦａ、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６の存在について分析した。
結果：
（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均血清ＩＬ－６、ＭＣＰ－１、およびＴＮＦ－α応答が増加した。
【１２４９】
まとめると、ＬＰＳ内毒素攻撃誘発は、ＰＲＯ２１５５ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃誘発した場合、免疫応答（ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６産生）を誘発する能力が増加し、炎症誘発応答を示す。ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６は、より後期のＢ細胞活性化に寄与する。ＴＮＦ－αは、重要な炎症メディエーターである。さらに、ＴＮＦ－α、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６は、急性期応答および全身性炎症の誘導で極めて重要な役割を果たす。ＴＮＦ－αは、マクロファージ活性化における膜結合シグナルと置き換わることができる（したがって、エフェクター分子としての機能を果たす）。これにより、ＰＲＯ２１５５ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストが免疫系を刺激し、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ２１５５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。
（ｃ）表現型分析：心臓学
心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールの測定を含んでいた。
血中脂質
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。　高コレステロールレベルは、心血管疾患および／または糖尿病発症の認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清コレステロールレベルが増加した。
【１２５０】
上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、コレステロールレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ２１５５遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ２１５５ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、コレステロールなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ２１５５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、

アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高コレステロール血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。

（ｄ）表現型分析：代謝－血液化学

代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ　＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、肝臓機能上の問題を示す平均血清アルブミンレベルが顕著に減少した。（－／－）マウスはまた、平均血清アルカリホスファターゼレベルが増加し、平均血清グルコースレベルが減少した。しかし、（－／－）マウスでインスリンレベルの減少は認められなかった。

（ｅ）骨代謝および身体診断

（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定　－　Ｄｅｘａ

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、総組織マス（ＴＴＭ）の変化を首尾よく同定した。

【１２５１】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

身体測定（体長および体重）：

身体測定：生後約１６週間で体長および体重の測定を行った。

結果：

雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均体長が減少した。この所見により、いくらかの程度の成長遅延が示唆されるであろう。しかし、成長異常の他の指標は認められなかった。

７０．３６．ＤＮＡ６４８８６－１６０１（ＵＮＱ７０５）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３５６ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６４８８６－１６０１と示す）（ＵＮＱ７０５）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０１６６７５アクセッション：ＮＭ＿０１６６７５　ＮＩＤ：ｇｉ　７７１０００３　ｒｅｆ　ＮＭ＿０１６６７５．１　ムス・ムスクルスクラウジン（ｃｌａｕｄｉｎ）２（Ｃｌｄｎ２）；タンパク質リファレンス：Ｏ８８５５２アクセッション：Ｏ８８５５２　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．クラウジン－２；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２０３８４アクセッション：ＮＭ＿０２０３８４　ＮＩＤ：ｇｉ　９９６６７８０　ｒｅｆ　ＮＭ＿０２０３８４．１　ホモ・サピエンスクラウジン２（ＣＬＤＮ２）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｐ５７７３９アクセッション：Ｐ５７７３９　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．クラウジン－２。

【１２５２】

目的のマウス遺伝子は、Ｃｌｄｎ２（クラウジン２）（ヒトＣＬＤＮ２のオーソログ）である。

【１２５３】
ＣＬＤＮ２は、クラウジンファミリードメイン内の４つの膜貫通セグメントからなる内在性原形質膜タンパク質である（ＰｆａｍアクセッションＰＦ００８２２）。ＣＬＤＮ２は、内皮細胞および上皮細胞中に強固な接合部を形成する細胞接着分子として機能する。強固な接合部は、傍細胞輸送の調節に重要である（Ｃｏｌｅｇｉｏ ｅｔ ａｌ，Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｃｅｌｌ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２８４（６）：１３４６－５４（２００３）；Ｇｏｎｚａｌｅｓ－Ｍａｒｉｓｃａｌ ｅｔ ａｌ，ＰｒｏｇＢｉｏｐｈｙｓ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ８１（１）：１－４４（２００３）；Ｔｓｕｋｉｔａ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ ２（４）：２８５－９３（２００１）；Ｍｏｒｉｔａ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ ９６（２）：５１１－６（１９９９））。
【１２５４】
この変異は、Ｘ連鎖遺伝子中に存在する。雄および雌の野生型マウスの両方を分析したのに対して、雄ヘミ接合変異体および雌ヘテロ接合体マウスのみを分析した。雄ヘミ接合マウス（野生型）およびヘミ接合変異マウスを、それぞれ、（＋／＋）および（－／－）と示す。
【１２５５】
性別および遺伝子型によるＸ連鎖遺伝子分布のまとめ（雄キメラ由来のアグーチ属の子のみが含まれる）
【１２５６】
【化４０】

遺伝子型による性別についてのＸ連鎖遺伝子分布のまとめ

| 子孫 | アグーチＦ１（Ｍキメラ×野生型） | | 子孫 | Ｆ1a（Ｆヘテロ×野生型） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 野生型 | ヘテロ | 性別 | 野生型 | ヘテロ | ヘミ |
| 雄 | 10 | 0 | 雄 | 26 | n/a | 18 |
| 雌 | 0 | 15 | 雌 | 16 | 34 | n/a |

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１２５７】
【化４１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 10 | 27 | 56 |
| 予測値 | 14 | 28 | 14 | 56 |

カイ二乗＝２５．４３　有意性＝３．００５６９９７Ｅ－６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．４８
平均同腹仔数＝６
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０１６６７５．３）．
１．野生型発現パネル：脾臓、肺、骨格筋、および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．３６．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６４８８６－１６０１（ＵＮＱ７０５）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトクラウジン２（ＣＬＤＮ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（０／－）マウスの耐糖能が低下し、空腹時血清グルコースレベルが増加した。この変異は、Ｘ連鎖遺伝子中に存在する。雄および雌の野生型マウスの両方を分析したのに対して、雄ヘミ接合変異体および雌ヘテロ接合体マウスのみを分析した。雄ヘミ接合マウス（野生型）およびヘミ接合変異マウスを、それぞれ、（＋／＋）および（－／－）と示す。
【１２５８】
ヘミ接合変異マウスは、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、耐糖能が低下し、平均空腹時血清グルコースレベルが増加した。雌ノックアウト（－／－）は、探索行動が減少した。変異ノックアウトは、ペイエル板Ｂ細胞の比率が減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）免疫表現型分析
免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。
【１２５９】
これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。
【１２６０】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。
【１２６１】
多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１２６２】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免

疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１２６３】

以下の試験を行った。

蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析

手順：

末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。

【１２６４】

これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－ｌａｓｅｒ　ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥ、およびＣＤ１９　ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。

結果：

ＦＡＣＳ：ホモ接合体（－／－）マウスは、その性別一致野生型（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ペイエル板中のＢ細胞の比率が減少した。ペイエル板は、リンパ球の集合体であり、小腸、特に回腸に沿って存在する。

【１２６５】

まとめると、免疫細胞組成物のＦＡＣＳ分析は、ノックアウトマウス（－／－）が、その野生型（＋／＋）同腹仔と比較した場合、Ｂ細胞に関する免疫学的相違を示すことを示す。したがって、ＰＲＯ１３５６ポリペプチドまたはそのアゴニストはＢ細胞産生で有用あるのに対して、ＰＲＯ１３５６ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは逆効果を導くと予想されるであろう。

（ｃ）表現型分析：代謝－血液化学／耐糖能

代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するための耐糖能試験を含む。耐糖能試験の異常な結果は、以下の障害または容態を示し得るが、これらに限定されない：１型および２型糖尿病、症候群Ｘ、種々の心血管疾患、および／または糖尿病。

【１２６６】

手順：２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。耐糖能試験は、哺乳動物のグルコースホメオスタシス障害を定義するための基準である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖計を使用して、耐糖能試験を行った。動物に、２０％溶液として２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースをＩＰ注射し、注射から０、３０分、６０分、および９０分後に血糖値を測定した。

結果：
血糖値／耐糖能試験：
（０／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、耐糖能が低下した。（０／－）マウスはまた、平均空腹時血清グルコースレベルが増加した。
【１２６７】
これらの研究は、（０／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、試験した３つ全ての間隔における正常な空腹時グルコースの存在下で耐糖能が減少または低下することを示した。したがって、ノックアウト変異マウスは、グルコースホメオスタシスが低下した表現型パターンを示し、したがって、ＰＲＯ１３５６ポリペプチド（またはそのアゴニスト）またはそのコード遺伝子は、グルコースホメオスタシス障害に関連する容態および／または種々の心血管疾患（糖尿病が含まれる）の治療で有用であろう。
（ｄ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学
神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。
手順：
４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。
機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験
ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。
オープンフィールド試験：
公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験で表現型を示した。これらには、セラトニン輸送体、ドーパミン輸送体（Ｇｉｒｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６　Ｆｅｂ　１５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体（Ｈｏｍａｎｉｃｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．１９９７　Ａｐｒ　１５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトが含まれる。自動化オープンフィールドアッセイを、感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンに対応するようにカスタマイズした。第１に、マウスにとって比較的巨大であるように領域（４０×４０ｃｍ）を選択し、それにより、探索に関連する自発運動の変化を選別するようにデザインした。さらに、鼻で突く（特に探索に関する活動）ことが可能な４個の穴が床に存在した。この試験に関連する感情状態を高めるためのいくつかの因子もデザインした。オープンフィールド試験は、マウスを試験する第１の実験手順であり、得られ

た測定値は、室を使用した被験体の第１の経験であった。さらに、オープンフィールドを明るく照らした。全てのこれらの因子は、新規の空間に関連する天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンおよび範囲、特に、中心－総移動距離比は、不安または抑鬱症に対する感受性に関する変化を識別することができる。３つの異なるレベルの赤外線ビームを使用した巨大な領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃａｎ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動モニタリングシステム）を使用して、直立、穴掘り、および自発運動を記録した。動物を、中心に配置し、その活動を２０分間測定した。この試験からのデータを、４分間隔で５回分析した。総移動距離（ｃｍ）、上下運動数（直立）、穴掘り数、および中心－総距離比を記録した。

【１２６８】

新規の環境に対して通常の馴化応答を示すマウスの傾向を、５回の間隔にわたるその水平方向の自発運動の全変化の決定によって評価する。この計算された長期間の活動の変化の勾配を、正規化された、絶対移動距離よりもむしろ総移動距離を使用して決定する。各５回の間隔での正規化活動による回帰直線から勾配を決定する。正常な馴化を、負の勾配値によって示す。

結果：

一般的活動および探索活動：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、直立活動および穴掘りが減少し、変異体における探索応答の減少が示唆される。

オープンフィールド試験：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、探索応答が減少し、変異体における不安様応答の減少が示唆される。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏、感覚障害、および／または双極性障害と一致する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ１３５６ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抑鬱障害に関連する症状の治療または改善に有用であろう。

７０．３７．ＤＮＡ６８８６９－１６１０（ＵＮＱ７２０）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１３８５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６８８６９－１６１０と示す）（ＵＮＱ７２０）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１７８７８０　ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｅ１３０３０７Ｊ０４遺伝子（Ｅ１３０３０７Ｊ０４Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：ＮＰ＿８４８８９５　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｅ１３０３０７Ｊ０４遺伝子（ムス・ムスクルス）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２４５５７　ホモ・サピエンス　ＲＩＣ３タンパク質（ＲＩＣ３）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：ＮＰ＿０７８８３３　ＲＩＣ３タンパク質（ホモ・サピエンス）。

【１２６９】

ターゲティングされたマウス遺伝子は、仮説タンパク質（ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｅ１３０３０７Ｊ０４）（ヒトＲＩＣ３（ＲＩＣ３タンパク質）のオーソログである）をコードする。別名には、Ｒｉｃ－３、ｈｒｉｃ３、およびＦＬＪ１１６０８が含まれる。

【１２７０】

ＲＩＣ３は、進化によってｎＡＣｈＲ媒介伝達を調節すると考えられる遺伝子の保存ファミリーに属する膜タンパク質である可能性が最も高い（ＰＭＩＤ：１２８２１６６９）。

【１２７１】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精

してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１２７２】
【化４２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 29 | 20 | 66 |
| 予測値 | 16.5 | 33 | 16.5 | 66 |

カイ二乗＝１．９９　有意性＝０．３６９７２３４４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３　平均同腹仔数＝８
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１をターゲティングした（アクセッション：ＮＭ＿１７８７８０）。
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに肺、肝臓、骨格筋、骨、および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．３７．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６８８６９－１６１０（ＵＮＱ７２０）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトＲＩＣ３のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの耐糖能が増強された。雄ホモ接合体マウスは、心拍数が減少した。雄（－／－）マウスは、大腿骨測定値が増加した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
（ｂ）表現型分析：代謝－血液化学／耐糖能
代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。血糖値の測定に加えて、以下の血液化学試験も日常的に行う：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ　＝血中尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するための耐糖能試験を含む。耐糖能試験の異常な結果は、以下の障害または容態を示し得るが、これらに限定されない：１型および２型糖尿病、症候群Ｘ、種々の心血管疾患、および／または肥満症。
【１２７３】
手順：２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。耐糖能試験は、哺乳動物のグルコースホメオスタシス障害を定義するための基準である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖計を使用して、耐糖能試験を行った。動物に、２０％溶液として２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースをＩＰ注射し、注射から０、３０分、６０分、および９０分後に血糖値を測定した。
結果：
耐糖能試験：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、耐糖能が増強された。しかし、雄（－／－）マウスの血糖値は、測定した３つの間隔で依然として歴史的な正常範囲内であった。
（ｃ）診断－血圧
説明：
Ｖｉｓｉｔｅｃｈ　ＢＰ－２０００血圧分析システムによる４日間の非侵襲性テールカフ法によって収縮期血圧を測定する。血圧を、４日間にわたって１日１０回測定する。次いで、４日間の値を平均して、マウスの意識下収縮期血圧を得る。
結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均収縮期血圧が減少した（２標準偏差低い）。
（ｄ）骨代謝および放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１２７４】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
結果：
マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。
【１２７５】
まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、大腿骨骨幹部断面積の厚さが増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１３８５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病および他の骨関連疾患の治療に有利であろう。他方では、ＰＲＯ１３８５ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であろう。
７０．３８．ＤＮＡ６４８９７－１６２８（ＵＮＱ７３０）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１４１２ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６４８９７－１６２８と示す）（ＵＮＱ７３０）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２８７３２　ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４６３２４２８Ｎ０５遺伝子（４６３２４２８Ｎ０５Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ９Ｄ６５９アクセッション：Ｑ９Ｄ６５９　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（ムス・ム

スクルス出生０日目の皮膚ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ全長富化ライブラリ、クローン：４６３２４２８Ｎ０５産物：仮説免疫グロブリンおよび主要組織適合遺伝子複合体ドメイン／免疫グロブリンサブタイプ含有タンパク質（全長挿入配列）（ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４６３２４２８Ｎ０５）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＡＹ３５８３７９　ホモ・サピエンスクローンＤＮＡ６４８９７　ＧＶＰＴ７３０（ＵＮＱ７３０）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＸＦ３アクセッション：Ｑ６ＵＸＦ３　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＧＶＰＴ７３０。

【１２７６】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４６３２４２８Ｎ０５遺伝子（ヒトＰＰ２１３５タンパク質のオーソログ）である。別名には、ＧＩ２４、ＦＬＪ００００４１、および血小板受容体ＧＩ２４が含まれる。

【１２７７】

ＰＰ２１３５タンパク質は、シグナル配列、免疫グロブリン様ドメイン（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０００４７）、膜貫通セグメント、および短いＣ末端セグメントを含む仮説Ｉ型原形質膜タンパク質である。免疫グロブリン様ドメインは、通常、タンパク質－タンパク質相互作用に関与し、広範な種々のタンパク質中に見出される。したがって、ＰＰ２１３５タンパク質は、受容体または細胞接着分子として機能する可能性が高い。

【１２７８】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１２７９】

【化４３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 23 | 44 | 18 | 85 |
| 予測値 | 21.25 | 42.5 | 21.25 | 85 |

カイ二乗＝０．４　有意性＝０．８１８７３０８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝１０

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２８７３２．２）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および心臓以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．３８．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６４８９７－１６２８（ＵＮＱ７３０）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト仮説Ｉ型原形質膜タンパク質（ＰＰ２１３５）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスに免疫学的異常が生じた。雄（－／－）マウスは、耐糖能が増強された。ホモ接合体変異マウスは、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、末梢血中の平均白血球数および絶対好中球数が増加し、ＣＤ４細胞の平均比率が増加した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：代謝－血液化学／耐糖能

代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析

は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するための耐糖能試験を含む。耐糖能試験の異常な結果は、以下の障害または容態を示し得るが、これらに限定されない：１型および２型糖尿病、症候群Ｘ、種々の心血管疾患、および／または肥満症。

【１２８０】

手順：２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。耐糖能試験は、哺乳動物のグルコースホメオスタシス障害を定義するための基準である。Ｌｉｆｅｓｃａｎ血糖計を使用して、耐糖能試験を行った。動物に、２０％溶液として２ｇ／ｋｇのＤ－グルコースをＩＰ注射し、注射から０、３０分、６０分、および９０分後に血糖値を測定した。

結果：

耐糖能試験：試験した雄変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、耐糖能が増強された。

【１２８１】

これらの研究では、変異（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、試験した３つ全ての間隔で正常な空腹時血糖の存在下で耐糖能が増加または増強された。さらに、（－／－）マウスでは、高インスリン血症は明らかでなかった。したがって、ノックアウトマウスは、インスリン感受性またはグルコースホメオスタシス障害の逆の表現型パターンが増加した。したがって、このようなＰＲＯ１４１２ポリペプチドまたはそのコード遺伝子に対するアンタゴニスト（インヒビター）は、グルコースホメオスタシス障害の治療で有用であろう。

（ｃ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１２８２】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１２８３】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１２８４】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ　Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ

，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。
【１２８５】
免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。
【１２８６】
以下の試験を行った。
血液学分析：
試験の説明：Ａｂｂｏｔｔ’ｓ　Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ　３５００Ｒ（自動血液学分析器）によって血液試験を行う。いくつかのその特徴には、５つの白血球分類が含まれる。「患者」報告は、全部で２２個のパラメーターを対象とすることができる。
結果：
（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均総白血球数および絶対好中球数が増加した。
【１２８７】
まとめると、血液学の結果は、ホモ接合体変異マウスが、その（＋／＋）同腹仔コントロールと比較した場合、絶対好中球数が増加したことを示し、これは、マクロファージ前駆体レベルの上昇を示す。これらの結果は、ホモ接合体（－／－）ノックアウトマウスが異常な免疫学的表現型を示すことを示す。
蛍光活性化細胞分取（ＦＡＣＳ）分析
手順：
末梢血由来の免疫細胞組成物（Ｔリンパ球を評価するためのＣＤ４、ＣＤ８、およびＴ細胞受容体、Ｂリンパ球のためのＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５、およびナチュラルキラー細胞のためのｐａｎＮＫが含まれる）のＦＡＣＳ分析を行った。２匹の野生型マウスおよび６匹のホモ接合体マウスに対してＦＡＣＳ分析を行い、マウスは、胸腺、脾臓、骨髄、およびリンパ節由来の細胞を含んでいた。
【１２８８】
これらの研究では、分析細胞を、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄、およびリンパ節から単離した。単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞、および単球の相対的比率が決定されるようにフローサイトメトリーをデザインした。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－ｌａｓｅｒ　ＦＡＣＳ装置を使用して、免疫状態を評価した。表現型アッセイおよびスクリーニングのために、この機械は、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加えて、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞、および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６系統特異的抗体のパネル（ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥ、およびＣＤ１９　ＦＩＴＣ）を使用した各マウス由来の溶解末梢血の単一サンプルの染色によって導いた。２つのＦＩＴＣおよびＰＥ標識抗体は、相互排除する細胞型を染色する。ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウェアを備えたＢｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを使用して、サンプルを分析した。
結果：
ＦＡＣＳ：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＣＤ４細胞およびＣＤ８細胞の平均比率が増加し、Ｂ細胞の比率が低下した。しかし

、（－／－）マウスは、ＣＤ１１が腹膜中の細胞より少なかった（ｂｌｏｗ）。したがって、ＰＲＯ１４１２ポリペプチドをコードする遺伝子のノックアウトにより、Ｔ細胞集団が増加する。これらの所見から、ＰＲＯ１４１２ポリペプチドまたはＰＲＯ１４１２をコードする遺伝子は、Ｔ細胞増殖の負の調節因子として作用するようである。したがって、ＰＲＯ１４１２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、顕著なＴ細胞増殖が存在する（例えば、関節リューマチ患者で起こるなど）場合のＴ細胞増幅の負の調節因子として有利であろう。さらに、ＰＲＯ１４１２ポリペプチドは、移植片拒絶の予防で特に有用であろう。

７０．３９．ＤＮＡ６８８３６－１６５６（ＵＮＱ７５６）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６８８３６－１６５６と示す）（ＵＮＱ７５６）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＸＭ＿１９４３５８　ムス・ムスクルス（ｍＫＩＡＡ０９９０タンパク質（ＬＯＣ２６９９４１）に類似）；タンパク質リファレンス：Ｑ６ＺＱ１１アクセッション：Ｑ６ＺＱ１１　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．ＭＫＩＡＡ０９９０タンパク質（フラグメント）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０１４９１８　ホモ・サピエンス炭水化物（コンドロイチン）シンターゼ１（ＣＨＳＹｌ）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９Ｙ２Ｊ５アクセッション：Ｑ９Ｙ２Ｊ５　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．仮説タンパク質ＫＩＡＡ０９９０（コンドロイチンシンターゼ）。

【１２８９】

目的のマウス遺伝子は、Ｃｈｓｙ１（炭水化物（コンドロイチン）シンターゼ１）（ヒトＣＨＳＹ１のオーソログ）である。別名には、ＫＩＡＡ０９９０、ｍＫＩＡＡ０９９０、ＫＩＡＡ０９９０、およびコンドロイチンシンターゼが含まれる。

【１２９０】

ＣＨＳＹ１は、コンドロイチン（コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの多糖ポリマー）の生合成を触媒するゴルジ装置中のＩＩ型膜タンパク質である。ＣＨＳＹ１は、β－１，３－グルクロン酸トランスフェラーゼ活性およびβ－１，４－アセチルガラクトサミントランスフェラーゼ活性の両方を有する。コンドロイチンを重合させるために、ＣＨＳＹ１は、特定の活性化因子としての機能を果たすコンドロイチン重合因子の同時発現が必要である。ＣＨＳＹ１は、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの生合成において、中心的な役割を果たす。これらのプロテオグリカンは、細胞表面上および細胞外基質中に存在し、軸索の成長、分岐、および新規ネットワークの形成のメディエーターとして機能する（Ｋｉｔａｇａｗａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７６（４２）：３８７２１－６（２００１）；Ｋｉｔａｇａｗａ ｅｔ ａｌ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（２６）：２３６６６－７１（２００３）；Ｓａｎｄｖｉｇ ｅｔ ａｌ，Ｇｌｉａ ４６（３）：２２５－５１（２００４））。

【１２９１】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１２９２】

【化４４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 24 | 30 | 18 | 72 |
| 予測値 | 18 | 36 | 18 | 72 |

カイ二乗＝０．５　有意性＝０．７７８８００８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＡＫ１２９２５５．１）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．３９．１．表現型分析（破壊遺伝子；ＤＮＡ６８８３６－１６５６（ＵＮＱ７５６）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト炭水化物（コンドロイチン）シンターゼ１（ＣＨＳＹｌ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスが、関節炎、網膜変異、運動力の低下、および骨中無機質密度の減少が起こった。（－／－）マウスはまた、赤血球の異常が示された。ホモ接合体マウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、慢性活動性関節炎を発症し、骨中無機質密度が顕著に減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）病理学：

顕微鏡観察：

（－／－）マウスは、増殖性軟骨疾患、大腿骨－脛骨接合部に関与する関節症、およびびまん性軽度網膜変性を伴う慢性活動性関節炎を示した。大腿骨－脛骨接合部中の病変は、軟骨の増殖ならびに十字靱帯および軟骨膜結合組織の軟骨化生を含んでいた。慢性活動性炎症は、関節周囲の結合組織中に存在し、隣接する骨格筋に伸長した。

（－／－）マウス中で認められた網膜変性は、外核層のびまん性の軽度の菲薄化によって特徴づけられる。遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的分析によって組織パネル中に検出されなかった。

（ｃ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１２９３】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１２９４】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細

胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１２９５】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１２９６】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１２９７】

以下の試験を行った。

血液学分析：

試験の説明：Ａｂｂｏｔｔ’ｓ Ｃｅｌｌ－Ｄｙｎ ３５００Ｒ（自動血液学分析器）によって血液試験を行う。いくつかのその特徴には、５つの白血球分類が含まれる。「患者」報告は、全部で２２個のパラメーターを対象とすることができる。

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均赤血球容積が増加し、平均赤血球ヘモグロビンレベルが増加した。（－／－）マウスはまた、平均赤血球分布幅が減少した。これらの結果は、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドに対するインヒビターまたはアンタゴニストがこの異常な表現型を模倣することを示す。

（ｄ）心血管表現型分析

心血管生物学領域では、心血管障害、内皮障害、または血管障害の治療のための潜在的標的を同定するために表現型試験を行った。１つのこのような表現型試験には、種々の眼の異常を合図するための網膜動静脈比（Ａ／Ｖ比）を決定するための眼底撮影法および血管造影法が含まれた。異常なＡ／Ｖ比は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科疾患に対応する他の眼疾患に関連し得るこのような全身疾患または障害を示す。このような眼の異常には、以下が含まれ得るがこれらに限定されない：網膜の異常は、以下である：網膜の形成異常、種々の網膜症、再狭窄、網膜動脈閉鎖又は閉塞；網膜血管系の二次的萎縮を生じる網膜変性、色素性網膜炎、黄斑変性、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障害、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、

無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖体沈着症、ホモシスチン尿症、またはマンノシドーシス。

【１２９８】

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。Ｈａｗｅｓ ａｎｄ ｃｏａｕｔｈｏｒｓ（Ｈａｗｅｓ ｅｔ ａｌ．，１９９９ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｖｉｓｉｏｎ １９９９；５：２２）にしたがって修正したＫｏｗａ Ｇｅｎｅｓｉｓ小動物用眼底カメラを使用して、意識のある動物に対して眼底撮影法を行った。フルオレセインの腹腔内注射によって、各試験についての直接照明眼底画像および蛍光血管造影図を取得した。直接的な眼科的変化に加えて、この試験は、糖尿病およびアテローム性動脈硬化症などの全身疾患または他の網膜異常に関連した網膜の変化を検出することができる。通常の光線下の眼底写真を得た。血管造影により、眼の動脈および静脈を試験することが可能であった。さらに、眼の動脈－静脈（Ａ／Ｖ）比を決定した。

【１２９９】

上記プロトコルを使用して、作製したＦ２野生型、ヘテロ接合体子孫、およびホモ接合体子孫に対して眼科学分析を行った。詳細には、Ｋｏｗａ ＣＯＭＩＴ＋ソフトウェアを使用した眼底画像に従ってＡ／Ｖ比を測定し、計算した。この試験は、瞳孔散大によってカラー写真を撮影する。この画像は、多くの疾患の検出および分類に役立つ。動脈－静脈比（Ａ／Ｖ）は、静脈の直径に対する動脈の直径の比である（血管の分岐前に測定する）。多くの疾患（すなわち、糖尿病、心血管障害、乳頭浮腫、視神経萎縮、他の眼の異常（網膜変性（色素性網膜炎として公知）など）、網膜の形成異常、視覚問題、または失明）がこの比に影響を及ぼす。したがって、野生型（＋／＋）同腹仔と比較してホモ接合体（－／－）およびヘテロ接合体（＋／－）変異子孫の動脈－静脈比が増加する表現型所見は、このような病的状態を示すであろう。

結果：

眼底：８匹全ての（－／－）マウスは、網膜動脈が脆弱化した（ａｔｔｅｎｔｕａｔｅｄ）複数の網膜変性斑が認められた。（－／－）マウスの視神経円板を拡張し、視神経の先端は、その（＋／＋）同腹仔よりも薄かった。

【１３００】

まとめると、本研究では、１匹の（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、脆弱化した網膜血管および網膜変性を発症するであろう眼科学的異常を示した。まとめると、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドをコードするＤＮＡ６８８３６－１６５６として同定された遺伝子のノックアウトにより、ホモ接合体変異子孫が網膜動脈異常に関連する表現型を示す。このような検出された網膜の変化は、高血圧の血管疾患（および高血圧を引き起こす任意の疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症））、糖尿病、または眼科障害に対応する他の眼疾患（網膜変性など）に関連し得る心血管全身疾患または障害と最も一般的に関連する。したがって、ＰＲＯ１４８７コード遺伝子のアンタゴニストが類似の病理学的な網膜の変化を引き起こすのに対して、アゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、または他の眼科障害（網膜変性およびこの容態に関連する障害（上記など）が含まれる）の治療における治療薬として有用であろう。

（ｅ）成体皮膚細胞の増殖：

手順：１６週齢の動物（２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウス）から皮膚細胞を単離した。これらを、初代線維芽細胞培養物中で成長させ、線維芽細胞の増殖速度を厳格に規制したプロトコルで測定した。このアッセイが高増殖表現型および低増殖表現型を検出する能力を、ｐ５３およびＫｕ８０を使用して証明した。Ｂｒｄｕ組み込みを使用して、増殖を測定した。

【１３０１】

詳細には、これらの研究では、皮膚線維芽細胞増殖アッセイを使用した。標準化培養物中での細胞数の増加を、相対増殖能の基準として使用した。初代線維芽細胞を、野生型マウスおよび変異マウスから採取した皮膚生検から確立した。５万個の細胞の２連または３

連の培養物をプレートし、６日間成長させた。培養終了後、培養物中に存在する細胞数を、電子粒子計数器を使用して決定した。
結果：
１匹の雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均皮膚線維芽細胞増殖速度が増加した。
【１３０２】
したがって、１匹のホモ接合体変異マウスは、高増殖表現型を示した。これらの所見によって示唆されるように、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、腫瘍抑制因子として機能することができ、異常な細胞増殖の減少に有用であろう。
（ｆ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学
神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。
手順：
４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。
逆スクリーン（Ｉｎｖｅｒｔｅｄ　Ｓｃｒｅｅｎ）試験：
４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体変異マウス、および８匹のホモ接合体変異マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。
逆スクリーン試験データ：
逆スクリーンを使用して、運動力／共調を測定する。訓練されていないマウスを、金属棒上に水平に配置した正方形（７．５ｃｍ×７．５ｃｍ）のワイヤースクリーンの上部に個別に置いた。棒を１８０°回転させてマウスをスクリーンの底に配置させた。以下の挙動応答を、１分間の試験にわたって記録した：落下、登上せず、および登上（ｃｌｉｍｉｎｇ　ｕｐ）。
【１３０３】
【化４５】
結果：

| 遺伝子型 | 落下率（%） | | 登上率（%） | |
|---|---|---|---|---|
| +/+ (n=8) | 1/8 | 13 | 3/8 | 38 |
| -/- (n=8) | 5/8 | 63 | 2/8 | 25 |

運動力の欠損は、（－／－）マウスまたは（＋／－）マウスと（＋／＋）マウスとの間で落下応答が５０％異なる場合に明らかである。登上しない０／８もしくは１／８（－／－）マウスまたは（＋／－）マウスは、運動共調障害を示す。登上した７／８もしくは８

／８（－／－）マウスまたは（＋／－）マウスは、運動共調の増強を示す。
【１３０４】
逆スクリーン試験を、基本的な感覚および運動観察を測定するようにデザインする。
【１３０５】
８匹の（－／－）マウスのうち、５匹が逆スクリーンから落下したのに対して、１／８（＋／＋）マウスのみが落下した。これらの結果は、変異体の運動力の低下を示す。これらの結果は、下記の骨関連測定値の所見と一致する。
（ｇ）骨代謝および身体診断
（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定　－　Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、総組織マス（ＴＴＭ）の変化を首尾よく同定した。
【１３０６】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
身体測定（体長および体重）：
身体測定：生後１６週間で体長および体重の測定を行った。
結果：
１．一般的所見：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔よりも小さかった。
２．体重：雄および雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均体重が減少した。
３．体長：雄および雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均体長が減少した。
（２）骨代謝：放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１３０７】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨お

よび１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

ＤＥＸＡ：雄および雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均総組織マスが減少した。雄および雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、骨中無機質の測定値が顕著に減少した。

２．マイクロ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均脊椎骨小柱の容積、数、厚さ、および連結密度（ｃｏｎｎｅｃｔｉｖｉｔｙ　ｄｅｎｓｉｔｙ）が顕著に減少し、平均大腿骨骨幹部断面積および皮質の厚さが顕著に減少した。

（－／－）マウスは、組織消耗性疾患に起因し得る成長遅延の徴候を示した。さらに、ＤＥＸＡおよび骨マイクロＣＴ分析によって分析された変異（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨測定値が減少し、異常な骨障害が示唆される。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値が異常に減少した負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用なようであることを示す。さらに、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１４８７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。

（ｈ）さらなる研究

Ｆ１ヘテロ接合体マウスを交雑受精して、Ｆ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。雌の受胎能は低く、２８％（４／１４）のノックアウトマウスが雌であった。９３％（９３％）（１３／１４）のノックアウト動物の指が太く短いのに対して、ヘテロ接合体マウスまたは野生型マウスでは認めらないことが、この表現型を示していた。太く短い指の表現型は、早ければ１～２週齢で認められた。

【１３０８】

足および脊椎のＦａｘｉｔｒｏｎ　Ｘ線を使用して、骨関連測定値を得た。マイクロＣＴ分析は、全ノックアウト（－／－）マウスにおいて骨密度の喪失を示した（前足および後足の骨密度：野生型＝１５２８３；ＫＯ＝１４５７７）。全ての野生型マウスおよびヘテロ接合体マウスは、近位大腿骨の骨髄空間中の骨小柱が豊富であるのに対して、全てのノックアウトマウスでは骨小柱が減少する。ノックアウトマウスの指節骨は奇形であり、皮質が菲薄化し、軟骨コア（ｃａｒｔｉｌａｇｅ　ｃｏｒｅｓ）が遺残している（薄い皮質、奇形（指節骨の融合の可能性がある）、遺残軟骨コア）。野生型マウスは、中指の指節骨の正常な画像を示した。したがって、ＵＮＱ７５６（－／－）マウスは、有意な軟骨異形成を示した。ノックアウトマウスはまた、局所関節組織マイクロアレイ分析および炎症誘発性サイトカイン分析によって滑膜炎を示した（後足は巣状壊死および炎症を示し、橈骨の主根骨間の関節（ｒａｄｉａｌ　ｃａｒｐａｌ　ｊｏｉｎｔ）中に滑膜炎を示した）。

【１３０９】

骨関連研究に加えて、ＵＮＱ７５６ノックアウトマウスは、桿体細胞および錐体細胞を含む外核層が菲薄化した網膜変性を示した。全ての野生型動物およびヘテロ接合体マウスの網膜は正常であるのに対して、全てのノックアウト動物では網膜が変化していた。

【１３１０】

まとめると、ＵＮＱ７５６ノックアウトマウスは、関節炎様表現型（太く短い指）を明

らかに示した。ノックアウトマウスで、発育欠陥（皮質骨が菲薄化した指の奇形（軟骨異形成）および網膜変性が含まれる）が認められた。いくつかの（－／－）動物は炎症病変を示した。このように、ＵＮＱ７５６ノックアウトマウスは関節炎のモデルとして役立つ。

７０．４０．ＤＮＡ７６３９９－１７００（ＵＮＱ８３１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１７５８ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ７６３９９－１７００と示す）（ＵＮＱ８３１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＢＣ０５７９５３　ムス・ムスクルスｃＤＮＡクローンＭＧＣ：６８０７４　ＩＭＡＧＥ：５３４０７８０；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０５２８７８　ホモ・サピエンス第１９染色体読み取り枠３６（Ｃ１９ｏｒｆ３６）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＸＡ２アクセッション：Ｑ６ＵＸＡ２　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＡＬＬＬ８３１。

【１３１１】

目的のマウス遺伝子を、「ムス・ムスクルスｃＤＮＡクローンＭＧＣ：６８０７４　ＩＭＡＧＥ：５３４０７８０、完全なｃｄｓ」（ヒトＣ１９ｏｒｆ３６（第１９染色体読み取り枠３６）のオーソログである）として定義されるｃＤＮＡによって示す。

【１３１２】

Ｃ１９ｏｒｆ３６は、約１６０アミノ酸の推定分泌タンパク質である。このタンパク質は、シグナルペプチドを含むが、他の保存ドメインを含まない。

【１３１３】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３１４】

【化４６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 15 | 58 | 15 | 88 |
| 予測値 | 22 | 44 | 22 | 88 |

カイ二乗＝４．５９　有意性＝０．１００７６１３８４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１～４をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＢＣ０５７９５３．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨格筋および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．４０．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ７６３９９－１７００（ＵＮＱ８３１）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト第１９染色体読み取り枠３６３６（Ｃ１９ｏｒｆ３６）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、皮膚線維芽細胞増殖速度が減少した雌（－／－）マウスが得られた。雌（－／－）マウスは、平均血清トリグリセリドレベルが増加した。変異ノックアウト

（－／－）マウスはまた、小柱数および連結密度が増加したが、大腿骨骨幹部総骨領域は減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）表現型分析：心臓学
心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。
血中脂質
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清トリグリセリドが増加した。
【１３１５】
上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、トリグリセリドが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ１７５８遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ１７５８ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ１７５８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。
（ｃ）成体皮膚細胞の増殖：
手順：１６週齢の動物（２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウス）から皮膚細胞を単離した。これらを、初代線維芽細胞培養物中で成長させ、線維芽細胞の増殖速度を厳格に規制したプロトコルで測定した。このアッセイが高増殖表現型および低増殖表現型を検出する能力を、ｐ５３およびＫｕ８０を使用して証明した。Ｂｒｄｕ組み込みを使用して、増殖を測定した。
【１３１６】
詳細には、これらの研究では、皮膚線維芽細胞増殖アッセイを使用した。標準化培養物中での細胞数の増加を、相対増殖能の基準として使用した。初代線維芽細胞を、野生型マウスおよび変異マウスから採取した皮膚生検から確立した。５万個の細胞の２連または３連の培養物をプレートし、６日間成長させた。培養終了後、培養物中に存在する細胞数を、電子粒子計数器を使用して決定した。
結果：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均皮膚線維芽細胞増殖速度が減少した。
【１３１７】
したがって、ホモ接合体変異マウスは、低増殖表現型を示した。これらの所見によって示唆されるように、ＰＲＯ１７５８ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターはこの低増殖表現型を模倣し、腫瘍抑制因子として機能することができ、異常な細胞増殖の減少に有用であろう。
（ｄ）骨代謝および放射線表現型分析
骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１３１８】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
結果：
マイクロＣＴ：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、小柱数および連結密度が増加した。（－／－）マウスで、大腿骨骨幹部総骨領域の減少も認められた。
７０．４１．ＤＮＡ７３７７５－１７０７（ＵＮＱ８４１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ７３７７５－１７０７と示す）（ＵＮＱ８４１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０３０１７５アクセッション：ＮＭ＿０３０１７５　ＮＩＤ：ｇｉ　２１３１３４７１　ｒｅｆ　ＮＭ＿０３０１７５．１　ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４９３０５０７Ｃ１０遺伝子（４９３０５０７Ｃ１０Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ９Ｄ２Ｇ９アクセッション：Ｑ９Ｄ２Ｇ９　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．４９３０５０７Ｃ１０Ｒｉｋタンパク質（ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４９３０５０７Ｃ１０遺伝子）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２４７４６アクセッション：ＮＭ＿０２４７４６　ＮＩＤ：ｇｉ　２１３６２００１　ｒｅｆＮＭ＿０２４７４６．２ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＦＬＪ　１３８４０（ＦＬＪ　１３８４０）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ９Ｈ８Ａ０アクセッション：Ｑ９Ｈ８Ａ０　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．仮説タンパク質ＦＬＪ１３８４０。
【１３１９】
目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　４９３０５０７Ｃ１０遺伝子（ヒト仮説タンパク質ＦＬＪ１３８４０のオーソログ）である。
【１３２０】
仮説タンパク質は、酵素として機能する可能性が高い。このタンパク質は、アシネトバクター・カルコアセティカス（ＰＤＢ　ＩＤ：ｌｃｒｕ）由来の可溶性キノタンパク質グ

ルコースデヒドロゲナーゼで見出されるドメインに類似のドメインを含む。細菌酵素は、Ｄ－グルコースおよびユビキノンからのＤ－グルコノ－１，５－ラクトンおよびユビキノールの形成を触媒する（Ｏｕｂｒｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ９６（２１）：１１７８７－９１（１９９９））。

【１３２１】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３２２】

【化４７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 47 | 16 | 79 |
| 予測値 | 19.75 | 39.5 | 19.75 | 79 |

カイ二乗＝０．３９　有意性＝０．８２２８３４７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３　平均同腹仔数＝９

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン２～４をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０３０１７５．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに骨格筋および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．４１．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ７３７７５－１７０７（ＵＮＱ８４１）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト仮説タンパク質のオーソログをコードする遺伝子の変異により、変異（－／－）マウスの加熱板試験における疼痛知覚が増加した。ホモ接合体（－／－）マウスはまた、総組織マス、除脂肪体重、総脂肪マス（ｇ）、および脂肪率（％）が増加し、骨中無機質密度の測定値が増加した。変異（－／－）マウスのマイクロＣＴ測定値も増加した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。

（ｂ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１３２３】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋ

ｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：

ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均総組織マス、除脂肪体重、総体脂肪率、脂肪マスが増加し、骨中無機質密度の測定値が増加した。

マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均総体脂肪が増加し、骨中無機質密度の測定値および大腿骨骨幹部皮質の厚さが増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の治療に有利であろう。骨塩量、ならびに全身および大腿骨中の無機質密度骨塩量、ならびに全身および大腿骨中の無機質密度の増加に関連する表現型により、この効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドのアンタゴニスト）が骨治癒で有用であることが示唆される。さらに、雌変異（－／－）マウスはまた、平均体脂肪率が増加し、肥満表現型が示唆された。これらの所見により、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。

（ｃ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によって

より早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。
加熱板試験
試験の説明：各マウスを小さな囲いのある（ｅｎｃｌｏｓｅｄ）５５℃の加熱板上に配置することによって痛覚についての加熱板試験を行う。後肢応答（なめる、震える、跳ぶ）までの反応時間を記録し、加熱板上の最大滞在時間を３０秒とする。各動物について試験を１回行う。
結果：
（－／－）ホモ接合体（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、加熱板試験における反応時間が減少し、疼痛知覚の増加を示す。
７０．４２．ＤＮＡ８０１３６－２５０３（ＵＮＱ８４７）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１７８５ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ８０１３６－２５０３と示す）（ＵＮＱ８４７）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２７１２７アクセッション：ＮＭ＿０２７１２７　ＮＩＤ：２１３１２３３５　ムス・ムスクルス（ムス・ムスクルスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２３１００１６Ｃ１６遺伝子（２３１００１６Ｃ１６Ｒｉｋ））；タンパク質リファレンス：Ｑ９Ｄ７Ｂ７アクセッション：Ｑ９Ｄ７Ｂ７　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．２３１００１６Ｃ１６ＲＩＫタンパク質；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＡＫ０７４２１６アクセッション：ＡＫ０７４２１６　ＮＩＤ：１８６７６７５６　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス　ｃＤＮＡ　ＦＬＪ２３６３６　ｆｉｓ、クローンＣＡＳ０７１７６）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８ＴＥＤ１アクセッション：Ｑ８ＴＥＤ１ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．仮説タンパク質ＦＬＪ２３６３６（ＥＰＬＡ８４７）。
【１３２４】
目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２３１００１６Ｃ１６遺伝子（ヒトｃＤＮＡ　ＦＬＪ２３６３６のオーソログ）である。別名には、「グルタチオンペルオキシダーゼ２の少しの類似物（ｗｅａｋｌｙ　ｓｉｍｉｌａｒ）」が含まれる。
【１３２５】
ＦＬＪ２３６３６は、グルタチオンペルオキシダーゼファミリーのメンバーである。これらのセレン含有酵素は、過酸化水素および脂質ヒドロペルオキシドのグルタチオン依存性還元を触媒する。ＦＬＪ２３６３６は、小胞体膜中に存在すると予想されるＩＩ型膜タンパク質である。このタンパク質は、シグナルアンカーおよびグルタチオンペルオキシダーゼドメイン（Ｐｆａｍアクセッション　ＰＦ００２５５）からなる。グルタチオンペルオキシダーゼは、細胞の酸化ダメージからの防御で重要な役割を果たす（Ｍｉｙａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ，Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　３８４（４）：５６７－７４（２００３））。
【１３２６】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１３２７】
【化４８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 46 | 27 | 89 |
| 予測値 | 22.25 | 44.5 | 22.25 | 89 |

カイ二乗＝２．７３　有意性＝０．２５５３８０６６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２８　平均同腹仔数＝５
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２７１２７．１）．
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞ならびに骨格筋および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．４２．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ８０１３６－２５０３（ＵＮＱ８４７）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒトグルタチオンペルオキシダーゼ（ＦＬＪ２３６３６）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雄（－／－）マウスが皮膚炎を起こした。顕微分析により、雄ホモ接合体変異マウスにおいて、角質増殖を伴う上皮過形成によって特徴づけられる慢性活動性皮膚炎が明らかとなった。ホモ接合体はまた、容積測定骨中無機質密度および平均全身骨中無機質密度が増加し、平均の大腿骨骨幹部の厚さが増加した。雌（－／－）マウスで平均皮膚線維芽細胞増殖の減少も認められた。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
（ｂ）病理学：
顕微鏡観察：分析した４匹の雄（－／－）マウスのうち、３匹が、角質増殖を伴う上皮過形成によって特徴づけられる慢性多病巣性活動性皮膚炎（ｃｈｒｏｎｉｃ　ｍｕｌｔｉｆｏｃａｌ　ａｃｔｉｖｅ　ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ）を示した。罹患雄変異体では、真皮の深部に最小から軽度の慢性活動性炎症からなる病巣が存在し、この病巣は、時折、皮筋の変性および再生に関連する。さらに、真皮深部の異物肉芽腫は、異所性毛幹に関連した。１／４（－／－）マウスで上皮潰瘍形成および痂皮形成も認められた。軽度から中等度の脊髄過形成は、より強く罹患された変異体の骨髄中に存在した。高レベルの抗酸化剤は、皮膚炎の容態に関連する。遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的分析によって組織パネル中に検出されなかった。
（ｃ）成体皮膚細胞の増殖：
手順：１６週齢の動物（２匹の野生型マウスおよび４匹のホモ接合体マウス）から皮膚細胞を単離した。これらを、初代線維芽細胞培養物中で成長させ、線維芽細胞の増殖速度を厳格に規制したプロトコルで測定した。このアッセイが高増殖表現型および低増殖表現型を検出する能力を、ｐ５３およびＫｕ８０を使用して証明した。Ｂｒｄｕ組み込みを使用して、増殖を測定した。
【１３２８】
詳細には、これらの研究では、皮膚線維芽細胞増殖アッセイを使用した。標準化培養物中での細胞数の増加を、相対増殖能の基準として使用した。初代線維芽細胞を、野生型マウスおよび変異マウスから採取した皮膚生検から確立した。５万個の細胞の２連または３連の培養物をプレートし、６日間成長させた。培養終了後、培養物中に存在する細胞数を、電子粒子計数器を使用して決定した。
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均皮膚線維芽細胞増殖速度が減少した。
【１３２９】
したがって、ホモ接合体変異マウスは、低増殖表現型を示した。これらの所見によって示唆されるように、ＰＲＯ１７８５ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターはこの低増殖表現型を模倣し、腫瘍抑制因子として機能することができ、異常な細胞増殖の減少に有用であろう。
（ｄ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１３３０】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
骨マイクロＣＴ分析：
手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。
結果：
ＤＥＸＡ：雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均容積測定骨中無機質密度および平均全身骨中無機質密度が増加した。
マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均の大腿骨骨幹部の厚さおよび断面積が増加した。
【１３３１】
まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨中無機質密度の測定値ならびに大腿骨骨幹部断面積および厚さが増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ１７８５ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の治療に有利であろう。他方では、ＰＲＯ１７８ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であろう。
７０．４３．ＤＮＡ７７６２３－２５２４（ＵＮＱ８７１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１８８９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ７７６２３－２５２４と示す）（ＵＮＱ８７１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＸＭ＿１２８１７３　ＰＲＥＤＩＣＴＥＤ：ムス・ムスクルスＲＩＫＥＮｃＤＮＡ　２３００００５Ｂ０３遺伝子（２３００００５Ｂ０３Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：ＸＰ＿１２８１７３アクセッション：ＸＰ＿１２８１７３　ＮＩＤ：ｇｉ

２０９０２５５７　ｒｅｆ　ＸＰ＿１２８１７３．１　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２３００００５Ｂ０３（ムス・ムスクルス）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿１７７４５８ホモ・サピエンス分泌Ｌｙ６／ｕＰＡＲ関連タンパク質２（ＳＬＵＲＰ２）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８６ＳＲ０アクセッション：Ｑ８６ＳＲ０　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．分泌Ｌｙ６／ｕＰＡＲ関連タンパク質２（ＱＬＧＴ８７１）。

【１３３２】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２３００００５Ｂ０３遺伝子（ヒトＳＬＵＲＰ２（分泌Ｌｙ６／ｕＰＡＲ関連タンパク質２のオーソログ）である。別名には、ＳＬＵＲＰ－２が含まれる。

【１３３３】

ＳＬＵＲＰ２は、サイトカイン様リガンドとして機能する可能性が高い推定分泌タンパク質である。このタンパク質は、シグナルペプチドおよびＬｙ－６抗原／ウロキナーゼ型プラスミノゲン受容体様（Ｌｙ６／ｕＰＡＲ）ドメインを含む。Ｌｙ６／ｕＰＡＲドメインは、典型的には、細胞シグナル伝達および免疫機能に関与するタンパク質（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ００１３４）中に見出される。ＳＬＵＲＰ２は、いくつかの異なる組織（皮膚およびケラチノサイトが含まれる）由来の上皮中に発現する。ＳＬＵＲＰ２の生理学的役割は不明であるが、乾癬の病理発生に関与しており、おそらく、ケラチノサイト過剰増殖、Ｔ細胞分化、またはＴ細胞活性化で役割を果たす（Ｔｓｕｊｉ　ｅｔ　ａｌ，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　８１（ｌ）：２６－３３（２００３）；Ａｄｅｒｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉ　８（４）：８１０－９（１９９９））。

【１３３４】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３３５】

【化４９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 49 | 22 | 84 |
| 予測値 | 21 | 42 | 21 | 84 |

カイ二乗＝３．１３　有意性＝０．２０９０８８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２９　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン２および３をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＢＹ３３９７８３）。

１．野生型発現パネル：腎臓、骨格筋、骨、および脂肪以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．４３．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ７７６２３－２５２４（ＵＮＱ８７１）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト分泌Ｌｙ６／ｕＰＡＲ放出タンパク質２（ＳＬＵＲＰ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの骨中無機質密度が減少した。ホモ接合体変異マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、骨中無機質密度

が減少した。（－／－）変異マウスで活動性低下が認められたが、日周期リズムは依然として認められた。変異（－／－）マウスはまた、心拍数が減少した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

サーカディアン試験の説明：

雌マウスを、試験初日の午後４時に４８．２ｃｍ×２６．５ｃｍのホームケージに個別に収容し、飼料および水を自由に与えた。動物を、午前７時に照明をつけ、午後７時に照明を消す１２時間の明暗周期に曝露する。システムソフトウェアで動物の運動によって生じるビーム妨害数（ビームが自動的に歩行に妨害される）を記録する。活動を、３日間の試験中に１時間間隔で６０秒間記録する。得られたデータを、３日間の試験期間にわたって各時間（日周期リズム）について記録した活動レベルの中央値および各明暗周期における総活動の中央値（自発運動）によって表示した。

結果：

雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ホームケージ活動性試験の１時間の馴化期間および両明期に歩行回数が減少した（活動性低下）。日周期リズムは変異マウスに依然として認められた。これらの結果は、嗜眠または抑鬱障害と一致する。ＰＲＯ１８８９ポリペプチドまたはＰＲＯ１８８９コード遺伝子のアンタゴニストまたはインヒビターは、この挙動を模倣すると予想されるであろう。同様に、ＰＲＯ１８８９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害（抑鬱障害が含まれる）の治療または他の不安様症状（嗜眠、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害など）の治療で有用であろう。

（ｃ）診断－心拍数

Ｖｉｓｉｔｅｃｈ　ＢＰ－２０００血圧分析システムによる４日間の非侵襲性テールカフ法によって心拍数を測定する。心拍数を、４日間にわたって１日１０回測定する。次いで、４日間の値を平均して、マウスの意識下心拍数を得る。

結果：

雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、平均心拍数が減少した（歴史的平均より２標準偏差低い）。

（ｄ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１３３６】
マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。
結果：
ＤＥＸＡ：雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均容積測定骨中無機質密度が減少した。
【１３３７】
ＤＥＸＡによって分析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨中無機質密度の測定値が減少した。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値が異常に減少した負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ１８８９ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨ホメオスタシスの維持に有用なようであることを示す。さらに、ＰＲＯ１８８９ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の治療で有用なようであるのに対して、ＰＲＯ１８８９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（またはインヒビター）によって異常なまたは病理学的な骨障害（異常な骨代謝に関連する炎症性障害（関節炎、骨粗鬆症、および骨減少症が含まれる）が含まれる）を引き起こすであろう。
７０．４４．ＤＮＡ３３６１０９（ＵＮＱ９０７）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ３３６１０９と示す）（ＵＮＱ９０７）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１３８６５５　ムス・ムスクルス膜貫通チャネル様遺伝子ファミリー２（Ｔｍｃ２）；タンパク質リファレンス：Ｑ８Ｒ４Ｐ４アクセッション：Ｑ８Ｒ４Ｐ４　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．膜貫通蝸牛発現タンパク質２）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０８０７５１　ホモ・サピエンス膜貫通チャネル様（ＴＭＣ２）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ８ＴＤＩ７膜貫通蝸牛発現タンパク質２ｇｉ｜２８６４２８３５｜ｇｂ｜ＡＡＬ８６４０１．２｜膜貫通チャネル様タンパク質２（ホモ・サピエンス）。
【１３３８】
目的のマウス遺伝子は、Ｔｍｃ２（膜貫通チャネル様遺伝子ファミリー２）（ヒトＴＭＣ２（膜貫通チャネル様２）のオーソログ）である。別名には、膜貫通蝸牛発現２；Ｃ２０ｏｒｆ１４５；ｄＪ６８６Ｃ３．３；第２０染色体読み取り枠１４５；および膜貫通蝸牛発現２が含まれる。
【１３３９】
ＴＭＣ２は、チャネルまたは輸送体の修飾因子として機能する可能性が高い内在性膜タンパク質である。このタンパク質は、８回膜貫通セグメントおよび膜貫通セグメント６の細胞外ループ上流の中のＴＭＣシグニチャー配列を含む。ＴＭＣ２は蝸牛および精巣中に

発現し、蝸牛有毛細胞機能に必要なＴＭＣ１（膜貫通蝸牛発現遺伝子１）のパラログである。ＴＭＣ１のように、ＴＭＣ２は、蝸牛有毛細胞による音の機械電子的伝達に関与し得る（Ｋｕｒｉｍａ ｅｔ ａｌ，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ８２（３）：３００－８（２００３）；Ｋｕｒｉｍａ ｅｔ ａｌ，Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ ３０（３）：２７７－８４（２００２）；Ｋｅｒｅｓｚｔｅｓ ｅｔ ａｌ，ＢＭＣ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ４（１）：２４（２００３））。

【１３４０】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３４１】

【化５０】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 38 | 28 | 82 |
| 予測値 | 20.5 | 41 | 20.5 | 82 |

カイ二乗＝４．７　有意性＝０．０９５３６９１７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．３１　平均同腹仔数＝９

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：第１のコードエクソンをターゲティングした（アクセッション：ＮＭ＿１３８６５５）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個の成体組織サンプルのうち、脳のみで検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．４４．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ３３６１０９（ＵＮＱ９０７）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒト膜貫通チャネル様２（ＴＭＣ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、オープンフィールド試験においてホモ接合体変異マウスの穴掘りおよび直立が減少し、これは探索行動の減少を示す。（－／－）マウスはまた、ＬＰＳに対するＩＬ６応答が増加した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）免疫表現型分析

免疫関連疾患および炎症疾患は、通常の生理学では発作または損傷に応答し、発作または損傷からの修復を開始し、外来生物に対する先天性および後天性防御を増加させるために極めて重要な非常に複雑でしばしば複数の相互関連した生物学的経路の徴候および結果である。これらの正常な生理学的経路が応答強度の直接的関連、異常な制御または過剰な刺激の結果、自己反応、またはこれらの組み合わせとしてさらなる発作または損傷を引き起こす場合、疾患または病変が起こる。

【１３４２】

これらの疾患の発症は、しばしば多段階経路およびしばしば複数の異なる生体系／生物学的経路に関与するが、１つまたは複数のこれらの経路における臨界点での介入が改善効果または治療効果を示し得る。有害な過程／経路の拮抗作用または有益な過程／経路の刺激のいずれかによって治療介入を行うことができる。

【１３４３】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物免疫応答の重要な構成要素である。Ｔ細胞は、主要

組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされる自己分子に関連する抗原を認識する。抗原を、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上のＭＨＣ分子と共に提示することができる。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物の健康に害を及ぼすこれらの変化した細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞および細胞傷害性Ｔ細胞が含まれる。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後に大規模に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与する種々の他の細胞の活性化で中心的な役割を果たす種々のサイトカイン（すなわち、リンホカイン）を分泌する。

【１３４４】

多くの免疫応答では、炎症細胞が損傷部位または感染部位に浸潤する。移動細胞は、罹患組織の組織学的試験によって決定することができる好中球、好酸球、単球、またはリンパ球であり得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｅｄ．Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が公知であり、広く研究されている。このような疾患には、免疫介在炎症疾患（関節リューマチ、免疫介在腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬、および喘息など）、非免疫介在炎症疾患、感染症、免疫不全、新形成、および移植片拒絶などが含まれる。免疫学領域では、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。

【１３４５】

免疫学領域では、本明細書中で、炎症および炎症障害の治療のための標的を同定した。免疫関連障害を、ある場合において、免疫応答の抑制によって治療することができる。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体の使用は、免疫介在疾患および炎症疾患の治療で有利であろう。免疫応答を阻害する分子（直接または抗体アゴニストの使用を介したタンパク質）を使用して、免疫応答を阻害し、免疫関連疾患を改善することができる。

【１３４６】

以下の試験を行った。

急性期応答：

試験の説明：細菌リポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのようなものとして、急性期応答および全身性炎症の強い誘導因子である。レベルＩＬＰＳマウスに、２６ゲージの針を使用して、亜致死量のＬＰＳを含む２００μＬ滅菌生理食塩水を腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。この用量は、注射から３時間後に１μｇ／ｇ体重で試験したマウスの平均体重に基づいた。次いで、１００μｌの血液サンプルを採取し、ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置でＴＮＦａ、ＭＣＰ－１、およびＩＬ－６の存在について分析した。

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ＬＰＳ攻撃誘発に対する平均ＩＬ－６応答が増加した。

【１３４７】

まとめると、ＬＰＳ内毒素攻撃誘発は、ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損したノックアウトマウスは、その野生型同腹仔と比較した場合、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃誘発した場合、免疫応答（ＩＬ－６産生）を誘発する能力が増加し、炎症誘発応答を示す。ＩＬ－６は、より後期のＢ細胞活性化に寄与する。さらに、ＩＬ－６は、急性期応答および全身性炎症の誘導で極めて重要な役割を果たす。これにより、ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストが免疫系を刺激し、この効果が白血病、他の癌型、および免疫無防状態の患者（ＡＩＤＳ患者など）などの患者に有利である場合に有用であることが示唆される。したがって、ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり、有害な免疫応答（例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合）の抑制のための有用な候補であろう。

（ｃ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれていた。

オープンフィールド試験：

公知の薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験で表現型を示した。これらには、セラトニン輸送体、ドーパミン輸送体（Ｇｉｒｏｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６　Ｆｅｂ　１５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体（Ｈｏｍａｎｉｃｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．１９９７　Ａｐｒ　１５；９４（８）：４１４３－８）のノックアウトが含まれる。自動化オープンフィールドアッセイを、感情状態に関連する変化および学習に関する探索パターンに対応するようにカスタマイズした。第１に、マウスにとって比較的巨大であるように領域（４０×４０ｃｍ）を選択し、それにより、探索に関連する自発運動の変化を選別するようにデザインした。さらに、鼻で突く（特に探索に関する活動）ことが可能な４個の穴が床に存在した。この試験に関連する感情状態を高めるためのいくつかの因子もデザインした。オープンフィールド試験は、マウスを試験する第１の実験手順であり、得られた測定値は、室を使用した被験体の第１の経験であった。さらに、オープンフィールドを明るく照らした。全てのこれらの因子は、新規の空間に関連する天然の不安を高める。次いで、探索活動のパターンおよび範囲、特に、中心－総移動距離比は、不安または抑鬱症に対する感受性に関する変化を識別することができる。３つの異なるレベルの赤外線ビームを使用した巨大な領域（４０ｃｍ×４０ｃｍ、ＡｃｃｕＳｃａｎ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓのＶｅｒｓａＭａｘ動物活動モニタリングシステム）を使用して、直立、穴掘り、および自発運動を記録した。動物を、中心に配置し、その活動を２０分間測定した。この試験からのデータを、４分間隔で５回分析した。総移動距離（ｃｍ）、上下運動数（直立）、穴掘り数、および中心－総距離比を記録した。

【１３４８】

新規の環境に対して通常の馴化応答を示すマウスの傾向を、５回の間隔にわたるその水平方向の自発運動の全変化の決定によって評価する。この計算された長期間の活動の変化の勾配を、正規化された、絶対移動距離よりもむしろ総移動距離を使用して決定する。各５回の間隔での正規化活動による回帰直線から勾配を決定する。正常な馴化を、負の勾配値によって示す。

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、穴掘りおよび直立が減少し、探索行動が減少した。

【１３４９】

一般的活動および探索活動：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較した場

合、直立行動および穴掘りが減少し、変異体の探索応答の減少が示唆される。
【１３５０】
オープンフィールド試験：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、探索応答が減少し、これは、変異体の不安様応答の減少を示す。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏、感覚障害、および／または双極性障害に一致する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ９０３１８ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抗鬱性障害に関連する症状の治療または改善に有用であろう。
７０．４５．ＤＮＡ７７６３１－２５３７（ＵＮＱ　１８２１）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ３４３４ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ７７６３１－２５３７と示す）（ＵＮＱ　１８２１）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿０２６７４８　ムス・ムスクルスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１１１００１５Ｋ０６遺伝子（１１１００１５Ｋ０６Ｒｉｋ）；タンパク質リファレンス：Ｑ６Ｐ４Ｓ８アクセッション：Ｑ６Ｐ４Ｓ８　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１１１００１５Ｋ０６；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＸＭ＿２９１２２２（推定）：ホモ・サピエンス　ＤＫＦＺＰ５８６Ｊ０６１９タンパク質（ＤＫＦＺＰ５８６Ｊ０６１９）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：ＸＰ＿２９１２２２（推定）：ＤＫＦＺＰ５８６Ｊ０６１９タンパク質（ホモ・サピエンス）。
【１３５１】
目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１１１００１５Ｋ０６遺伝子（ヒトＤＫＦＺＰ５８６Ｊ０６１９タンパク質のオーソログ）である。
【１３５２】
ＤＫＦＺＰ５８６Ｊ０６１９タンパク質は、２０００を超えるアミノ酸の非常に巨大な仮説ポリペプチドである。Ｃ末端付近に、マウスタンパク質は、約７０アミノ酸にわたるＴＡＺ亜鉛フィンガードメインを含む（ＰｆａｍアクセッションＰＦ０２１３５）。このドメインを有するタンパク質には、転写アダプターおよび抑制因子と相互作用する巨大核分子ＣＢＰおよびｐ３００が含まれる。これらの転写アダプター分子は、シグナル伝達分子を遺伝子転写に関連づける可能性が高い。
【１３５３】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１３５４】
【化５１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 14 | 53 | 0 | 67 |
| 予測値 | 16.75 | 33.5 | 16.75 | 767 |

カイ二乗＝４７．５７　有意性＝４．６８０６４６Ｅ－１１（ｈｏｍ／ｎ）＝０．０　平均同腹仔数＝４
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン１８～２１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿０２６７４８．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．４５．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ７７６３１－２５３７（ＵＮＱ　１８２１）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒト仮説タンパク質のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスが死亡した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
死亡率についての胚発達異常に関する考察：
ノックアウトマウスにおける胚性致死は、通常、種々の重篤な発達上の問題（神経変性疾患、血管障害、炎症性疾患が含まれるが、これらに限定されない）または遺伝子／タンパク質が多くの細胞型において基礎的な細胞シグナル伝達過程で重要な役割を果たすことに起因する。さらに、胚性致死は、潜在的な癌モデルとして有用である。同様に、対応するヘテロ接合体（＋／－）変異動物は、これらがノックアウト遺伝子の機能に関する非常に有益なてがかりが明らかとなる表現型および／または病理学報告を示す場合に特に有用である。例えば、ＥＰＯノックアウト動物は胚致死性を示すが、胚に関する病理学報告は、ＲＢＣの著しい欠如を示した。
（ｂ）病理学
顕微鏡観察：胚性致死のために試験を行わなかった。１２．５日目に、以下の４３個の胚を観察した：２４個の（＋／－）胚、１３個の（＋／＋）胚、２個の未定（ｔｏ－ｂｅ－ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ）、および４個の不確定な胚。
【１３５５】
遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的分析によって組織パネル中に検出されなかった。
７０．４６．ＤＮＡ６８８６２－２５４６（ＵＮＱ１８４９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ６８８６２－２５４６と示す）（ＵＮＱ１８４９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＸＭ＿１２８７８１（推定）：ＨＳＲＧ１８４９（ＬＯＣ２２５０１０）に類似するムス・ムスクルス；タンパク質リファレンス：ＨＳＲＧ１８４９に類似するＸＰ＿１２８７８１（ムス・ムスクルス）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿００１００２２５７　ホモ・サピエンスアシル－ＣｏＡ：リソカルジオリピンアシルトランスフェラーゼ１（ｌｙｓｏｃａｒｄｉｏｌｉｐｉｎａｃｙｌ　ｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ　１）（ＡＬＣＡＴｌ）（転写変異型２）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：ＮＰ＿００１００２２５７アシル－ＣｏＡ：リソカルジオリピンアシルトランスフェラーゼ１イソ型２；ＨＳＲＧ１８４９（ホモ・サピエンス）。
【１３５６】
目的のマウス遺伝子は、遺伝子モデル９１（ヒトＡＬＣＡＴ１（アシル－ＣｏＡ：リソカルジオリピンアシルトランスフェラーゼ１）のオーソログ）である。別名には、ＵＮＱ１８４９、ＦＬＪ３７９６５、ＨＳＲＧ１８４９、および「ＨＳＲＧ１８４９の類似物」が含まれる。
【１３５７】
ＡＬＣＡＴ１は、小胞体中に存在し、モノリソカルジオリピンおよびジリソカルジオリピンのアシル－ＣｏＡ依存性アシル化を触媒する酵素である。この酵素は、カルジオリピンをリモデリングするいくつかの酵素のうちの１つであり、生物活性に必要なアシル組成にする。カルジオリピンは、エネルギー代謝に関与する多数のミトコンドリア酵素活性に必要な膜ポリグリセロリン脂質である（Ｃａｏ　ｅｔ　ａｌ，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７９（３０）：３１７２７－３４（２００４））。
【１３５８】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３５９】

【化５２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 28 | 38 | 26 | 92 |
| 予測値 | 23 | 46 | 23 | 92 |

カイ二乗＝０．５６　有意性＝０．７５５７８３７４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝１０

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＸＭ＿１２８７８１．５）．

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

７０．４６．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ６８８６２－２５４６（ＵＮＱ１８４９）について）

（ａ）全体的な表現型のまとめ：

ヒトアシル－ＣｏＡ：リソカルジオリピンアシルトランスフェラーゼ１（ＡＬＣＡＴ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスの不安関連応答が増加した。雄ホモ接合体変異マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ストレス誘導過温症試験の間に不安様応答が増加した。雄（－／－）マウスは、容積測定骨中無機質密度が増加し、平均大腿骨骨幹部断面積が増加した。さらに、（－／－）マウスは、総体脂肪が増加し、血中トリグリセリドレベルが上昇した。標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

（ｂ）表現型分析：ＣＮＳ／神経学

神経学領域では、本分析は、神経学的障害および精神医学的障害（抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏、および感覚障害が含まれる）の治療のためのｉｎ　ｖｉｖｏでの有効な標的の同定に焦点を当てた。神経障害には、「不安障害」と定義されるカテゴリーが含まれ、以下が含まれるが、これらに限定されない：軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、詳細不明の不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖を伴うパニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、外傷後ストレス障害、社会恐怖症、特定恐怖症、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖、双極性障害（Ｉ型またはＩＩ型）、詳細不明の双極性障害、気分循環性障害、うつ病性障害、大うつ病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害。さらに、不安障害は、人格障害に適用することができ、人格障害には、以下の型が含まれるが、これらに限定されない：偏執傾向型、反社会型、回避性行動型、境界性人格障害型、依存型、演技型、自己陶酔型、強迫型、分裂型、および統合失調型。

手順：

４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートに対して挙動スクリーニングを行った。全ての挙動試験を、生存率の低下によってより早期の試験が必要とならない限り、１２週齢と１６週齢との間で行った。これらの試験には、不安、活動レベル、および探索を測定するためのオープンフィールドが含まれて

いた。
機能観察バッテリー（ＦＯＢ）試験　－　ストレス誘導過温症
　ＦＯＢは、肉眼的に感覚および運動の欠損を決定するために動物に適用される一連の状況である。肉眼的神経機能を評価するアーウィンの神経学的スクリーニング由来の試験の一部を使用する。一般に、短期間の触覚、嗅覚、および視覚に対する刺激を動物に適用して、その正常に検出および応答する能力を決定する。これらの簡潔な試験は約１０分かかり、試験終了後にマウスをそのホームケージに戻す。
結果：
　不安：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、ストレス誘導性過温症に対する感受性が増加し、変異体における不安様応答の増加が示唆される。まとめると、機能観察試験により、軽度から中等度の不安、一般的病状に起因する不安障害、および／または双極性障害、活動亢進、感覚障害、強迫性障害、分裂病、または偏執性人格に関連し得る不安の増加に関連する表現型が明らかとなった。したがって、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、このような神経障害の治療で有用であろう。
（ｃ）表現型分析：心臓学
　心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、および／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。
血中脂質　手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。
結果：
（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、トリグリセリドレベルが上昇した。
【１３６０】
　上記をまとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、トリグリセリドレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ３５７９遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ３５７９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。
（ｄ）骨代謝および放射線表現型分析
　骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。
・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。
Ｄｅｘａ分析－試験の説明：
　手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、

ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１３６１】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均容積測定骨中無機質密度および平均全身骨中無機質密度が増加した。（－／－）マウスはまた、その性別一致野生型同腹仔と比較した場合、総体脂肪が増加した。

マイクロＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均大腿骨骨幹部断面積が増加した。

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較した場合、骨中無機質密度の測定値および大腿骨骨幹部断面積が増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の治療に有利であろう。骨塩量、ならびに全身および大腿骨中の無機質密度の増加に関連する表現型により、この効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドのアンタゴニスト）が骨治癒で有用であることが示唆される。さらに、変異（－／－）マウスはまた、平均体脂肪率が増加し、肥満表現型が示唆された。これらの所見により、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ３５７９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。

７０．４７．ＤＮＡ９２２２３－２５６７（ＵＮＱ　１８７９）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ９２２２３－２５６７と示す）（ＵＮＱ　１８７９）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＮＭ＿１４５５６２アクセッション：ＮＭ＿１４５５６２　ＮＩＤ：ｇｉ　２１７０４１０７　ｒｅｆＮＭ＿１４５５６２．１　ムス・ムスクルス（ＤＫＦＺＰ５６４Ｏ０８２３タンパク質（ＬＯＣ２３１４４０）に類似する）；タンパク質リファレンス：Ｑ９２３Ｄ３アクセッション：Ｑ９２３Ｄ３　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）．ＤＫＦＺＰ５６４Ｏ０８２３タンパク質の類似物（ＣＡＳＴＲＡＴＩＯＮ誘導性前立腺アポトーシス関連タンパク質－１）；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＡＹ３５８７７７

ホモ・サピエンスクローンＤＮＡ９２２２３　ＶＹＫＴ１８７９（ＵＮＱ１８７９）；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ６ＵＷＩ２アクセッション：Ｑ６ＵＷＩ２　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＶＹＫＴ１８７９。

【１３６２】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　９１３０２１３Ｂ０５遺伝子（ヒトＤＫＦＺＰ５６４Ｏ０８２３タンパク質のオーソログ）である。別名には、２２１００１２Ｌ０８Ｒｉｋが含まれる。

【１３６３】

ＤＫＦＺＰ５６４Ｏ０８２３タンパク質は、シグナルペプチド、膜貫通セグメント、および短いＣ末端を含む有望なＩ型原形質膜タンパク質である。この細胞の機能は知られて

いない。
【１３６４】
ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。
【１３６５】
【化５３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 48 | 27 | 91 |
| 予測値 | 22.75 | 45.5 | 22.75 | 91 |

カイ二乗＝０．０４　有意性＝０．９８０１９８７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝８
変異情報
変異型：相同組換え（標準）
説明：コードエクソン２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＮＭ＿１４５６２．１）．
１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞および骨以外のＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。
７０．４７．１．表現型分析（破壊遺伝子：ＤＮＡ９２２２３－２５６７（ＵＮＱ　１８７９）について）
（ａ）全体的な表現型のまとめ：
ヒト原形質膜タンパク質（ＤＫＦＺＰ５６４Ｏ０８２３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、骨関連測定値が増加し、総体脂肪が増加した。雄および雌（－／－）ホモ接合体では、トリグリセリドレベルの上昇も認められた。雄ノックアウトはまた、血糖値が減少した。遺伝子破壊を、サザンブロットによって確認した。
（ｂ）発現
ＵＮＱ１８７９は、細胞内ドメイン中に潜在的なチロシンリン酸化部位を有する単一の膜貫通タンパク質である。発現は、マウスおよびヒト組織中の血管平滑筋細胞および他の筋肉前駆細胞中に認められる（特に、Ｅ１１．５マウス胚、Ｅ１１．５中脳およびＥ１１．５脳梁幹（ｔｒｕｎｋ））。
（ｃ）表現型分析：代謝－血液化学
代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。血液化学表現型分析は、血糖測定を含む。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を、マウスの血流化学試験のために使用した。代謝領域では、糖尿病治療のための標的を同定することができる。
結果：
血液化学：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均血清グルコースレベルが減少した。
（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、血糖値が減少した。まとめると、これらのノックアウト変異マウスは、インスリン感受性の増加に関連する表現型を示した。
（ｄ）表現型分析：心臓学
心血管生物学領域では、本明細書中で、標的を、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、異常脂肪血症（高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）など）、糖尿病、お

よび／または肥満症の治療のために同定した。表現型試験は、血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの測定を含んでいた。

血中脂質

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。高コレステロールレベルおよび血中トリグリセリドレベルの増加は、心血管疾患および／または糖尿病の発症における認識された危険因子である。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの発見が容易になる。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患リスクの軽減に有用であり得る。これらの血液化学試験では、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（ｍｆｒ：Ｒｏｃｈｅ）を使用して測定値を記録した。

結果：

雄および雌（－／－）マウスの両方は、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、トリグリセリドレベルが上昇した（雄でさらに顕著）。

【１３６６】

まとめると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、トリグリセリドレベルが顕著に増加した。したがって、ＰＲＯ４３２２遺伝子が欠損した変異マウスは、心血管疾患モデルとして役立ち得る。ＰＲＯ４３２２ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドなどの血中脂質の調節で有用であろう。したがって、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、高トリグリセリド血症、糖尿病、および／または肥満症などの心血管疾患の治療で有用であろう。

（ｅ）骨代謝および放射線表現型分析

骨代謝領域では、本明細書中で、標的を、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、および大理石骨病の治療、ならびに骨治癒を促進する標的の同定のために同定した。試験は、以下を含んでいた。

・大腿骨および脊椎骨における骨中無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・骨小柱および皮質骨の骨中無機質密度の非常に高分解能且つ非常に高感度の測定のためのマイクロＣＴ。

Ｄｅｘａ分析－試験の説明：

手順：４匹の野生型マウス、４匹のヘテロ接合体マウス、および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイで使用した。二重エネルギーＸ線吸収測定法（ＤＥＸＡ）を使用して、骨の変化を首尾よく同定した。麻酔した動物を試験し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容積測定骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤ、および脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１３６７】

マウスを、アベルチン（１．２５％２，２，２－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、ＤＥＸＡスキャンのために、マウスをＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）のプラットフォーム上に腹臥位で配置した。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウェアを使用して、関心領域（ＲＯＩ）（すなわち、全身、脊椎、および両大腿骨）中の骨中無機質密度（ＢＭＤ）、脂肪組成（脂肪率）、および総組織マス（ＴＴＭ）を決定した。

骨マイクロＣＴ分析：

手順：マイクロＣＴも使用して、非常に高感度のＢＭＤ測定を行った。１つの脊椎骨および１つの大腿骨を、４匹の野生型マウスおよび８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎小柱体積、小柱の厚さ、連結密度、大腿骨骨幹部総骨領域、および皮質の厚さの測定を行った。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構築に関する詳細な情報が得られた。複数の骨を、サンプルホルダーに入れ、自動でスキャンした。装置のソフトウェアを使用して、分析のための関心領域を選択した。１６μｍの分解能で第５腰椎（ＬＶ５）における骨小柱パラメーターを分析し、２０μｍの分解能で大腿骨骨幹部における皮質骨パラメーターを分析した。

結果：ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均容積測定骨中無機質密度および全身骨中無機質密度が増加した。（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較した場合、総体脂肪が増加した。
マイクロ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較した場合、平均大腿骨骨幹部断面積が増加した。
（－／－）マウスは、その性別一致同腹仔と比較した場合、平均総体脂肪が増加し、骨中無機質密度の測定値が増加した。これらの結果は、ノックアウト変異表現型が、大理石骨病などの骨の異常に関連することを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性によって特徴づけられる容態である。したがって、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の治療に有利であろう。骨塩量、ならびに全身および大腿骨中の無機質密度の増加に関連する表現型により、この効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドのアンタゴニスト）が骨治癒で有用であることが示唆される。さらに、変異（－／－）マウスはまた、平均体脂肪率が増加し、ホモ接合体マウスのトリグリセリドレベルの上昇を示す血液化学分析を考慮して、肥満表現型が示唆された。これらの所見により、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドをコードする遺伝子が欠損した変異マウスが脂肪蓄積に関連する代謝障害を引き起こし、肥満に関連し得る全身代謝障害を反映する骨測定値の異常も起こすことが示唆される。したがって、ＰＲＯ４３２２ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満または他の代謝疾患などの障害の治療または予防で有用であろう。

７０．４８．ＤＮＡ９２２５５－２５８４（ＵＮＱ１８９７）遺伝子破壊を含むマウスの作製および分析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４３４３ポリペプチドをコードする遺伝子（ＤＮＡ９２２５５－２５８４と示す）（ＵＮＱ１８９７）を破壊した。これらの研究のための遺伝子特異的情報を以下に示す：変異マウス遺伝子は、以下に対応する：ヌクレオチドリファレンス：ＢＣ０２９８４１　ムス・ムスクルス　ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２０１０００８Ｅ２３遺伝子のｍＲＮＡ（ｃＤＮＡクローンＭＧＣ：３６８１３　ＩＭＡＧＥ：４２０９４９９）；タンパク質リファレンス：Ｑ９Ｄ８Ｃ５アクセッション：Ｑ９Ｄ８Ｃ５　ＮＩＤ：ムス・ムスクルス（マウス）（ムス・ムスクルス成体雄小腸ｃＤＮＡ）、ＲＩＫＥＮ全長富化ライブラリ、クローン：２０１０００８Ｅ２３産物：仮説ユビキチンドメイン含有タンパク質（全長挿入配列））；ヒト遺伝子配列リファレンス：ＮＭ＿０２４１０７アクセッション：ＮＭ＿０２４１０７　ＮＩＤ：１３１２９１１７　ホモ・サピエンス（ホモ・サピエンス仮説タンパク質ＭＧＣ３１２３（ＭＧＣ３１２３））；ヒトタンパク質配列は、以下に対応する：リファレンス：Ｑ７１ＲＧ４アクセッション：Ｑ７１ＲＧ４　ＮＩＤ：ホモ・サピエンス（ヒト）．ＦＰ２６５３（ＥＬＳＤＩ８９７）（ＭＧＣ３１２３タンパク質）。

【１３６８】

目的のマウス遺伝子は、ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　２０１０００８Ｅ２３遺伝子（ヒト仮説タンパク質ＭＧＣ３１２３のオーソログ）である。

【１３６９】

仮説タンパク質ＭＧＣ３１２３は、シグナルペプチド、ユビキチンホモログドメイン（ＳＭＡＲＴアクセッションＳＭ００２１３）、および２つのＣ末端膜貫通セグメントからなる有望な内在性原形質膜タンパク質である。ユビキチンホモログドメインが原形質膜の細胞外側または細胞内側のいずれに面しているかについては不明である。仮説タンパク質は、プロテアーゼインヒビターとして機能することができる（ＧＯアクセッション０００４８６７）。

【１３７０】

ターゲティングされたか遺伝子トラップされた変異を、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ株由来の胚幹（ＥＳ）細胞で行った。キメラマウスを、Ｃ５７ＢＬ／６Ｊアルビノマウスと交配してＦ１ヘテロ接合体動物を作製する。これらの子孫を交雑受精してＦ２野生型子孫、ヘテ

ロ接合体変異子孫、およびホモ接合体変異子孫を作製する。稀に、例えば、少数のＦ１マウスがキメラから得られた場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを、１２９ＳｖＥｖＢｒｄ／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交雑してさらなるヘテロ接合体動物を作製し、これを交雑受精してＦ２マウスを作製する。この世代由来のマウスに対してレベルＩ表現型分析を行う。

【１３７１】

【化５４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 37 | 13 | 63 |
| 予測値 | 15.75 | 31.5 | 15.75 | 63 |

カイ二乗＝０．３９　有意性＝０．８２２８３４７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２４　平均同腹仔数＝８

変異情報

変異型：相同組換え（標準）

説明：コードエクソン１および２をターゲティングした（ＮＣＢＩアクセッションＡＫ００８１５８．１）。

１．野生型発現パネル：胚幹（ＥＳ）細胞およびＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３個全ての成体組織サンプル中の標的遺伝子の発現を検出した。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊を、サザンハイブリッド形成分析によって確認した。

【１３７２】

７０．４８．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ９２２５５－２５８４（ＵＮＱ１８９７）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト仮想タンパク質（ＭＧＣ３１２３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減されたプレパルス抑制が（－／－）マウスにおいてもたらされた。また、ホモ接合体マウスは、増大した小柱の数および結合密度を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１３７３】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠如多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大鬱病性障害、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用し得る。

【１３７４】

手順：

行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。これらの試験には、不安、活動性レベルおよび探索を測定するためのオープンフィールドを含めた。

【１３７５】

聴覚驚愕反射のプレパルス抑制

聴覚驚愕反射のプレパルス抑制は、大きな１２０デシベル（ｄＢ）驚愕誘発音が、より

柔らかい（プレパルス）音より先行する場合に起こる。ＰＰＩパラダイムは、６種類の異なる試行型（７０ｄＢバックグラウンドノイズ、１２０ｄＢ単独、７４ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ４、７８ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ８、８２ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ１２、および９０ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ２０）からなり、各々、擬似乱数順に６回、合計３６試行繰返される。刺激に対する最大応答（Ｖ　ｍａｘ）を、各試行型について平均する。１００以下の１２０ｄＢ平均値を有する動物は、解析から除外する。プレパルスが動物の驚愕刺激に対する応答を抑制するパーセンテージを計算し、グラフで示す。

【１３７６】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減されたプレパルス抑制または増強された聴覚驚愕応答を示した。

【１３７７】

（ｃ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のための標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１３７８】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（Ｄｕａｌ　Ｅｎｅｒｇｙ　Ｘ－ｒａｙ　Ａｂｓｏｒｐｔｉｏｍｅｔｒｙ）（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１３７９】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１３８０】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１３８１】

結果：

ＭｉｃｒｏＣＴ：（－／－）マウスは、その野生型同腹仔と比較して、増大した小柱の数および結合密度を示した。

【１３８２】

（－／－）マウスは、増大した海綿質体積および結合密度を示した。これらの結果は、

ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ４３４３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の処置に有益であり得る。増加した骨塩量ならびに全身および大腿骨中無機質密度と関連する表現型は、このような効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ４３４３ポリペプチドのアンタゴニスト）は、骨治癒に有用であり得ることを示す。

【１３８３】

７０．４９．ＤＮＡ９２２８８－２５８８（ＵＮＱ１９０１）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４３４７ポリペプチド（ＤＮＡ９２２８８－２５８８で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１９０１）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＡＫ００３８９４ハツカマウス１８日胚全身ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリに対応する、クローン：１１１００２１Ｄ２０産物：仮想ヌクレオチド－ジホスホ－糖トランスフェラーゼ構造含有タンパク質、完全挿入配列；タンパク質参照：Ｑ９Ｄ１６３　Ｑ９Ｄ１６３　Ｑ９Ｄ１６３　１１１００２１Ｄ２０ＲＩＫ　ＰＲＯＴＥＩＮ；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０３１３０２ホモサピエンスグリコシルトランスフェラーゼ（ＬＯＣ８３４６８）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９Ｈ１Ｃ３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｈ１Ｃ３　ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。グリコシルトランスフェラーゼ（仮想タンパク質ＦＬＪ３１４９４）（グリコシルトランスフェラーゼ）（ＡＬＬＲ１９０１）。

【１３８４】

対象のマウス遺伝子は、ヒト「グリコシルトランスフェラーゼ」のオーソログであるＲＩＫＥＮｃＤＮＡ　１１１００２１Ｄ２０遺伝子である。

【１３８５】

仮想タンパク質は、グリコシルトランスフェラーゼとしての機能を果たす適当なＩＩ型膜タンパク質である。タンパク質は、シグナルアンカーおよびグリコシルトランスフェラーゼファミリー第８ドメインからなる。このファミリーのメンバーは、典型的には、リポ多糖およびグリコーゲンの合成に関与している（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０１５０１）。このタンパク質は、ゴルジ装置または小胞体内に位置すると予想される。

【１３８６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１３８７】

【化５５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 28 | 33 | 14 | 75 |
| 予測値 | 18.75 | 37.5 | 18.75 | 75 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝２３．２５有意性＝８．９３９７７６Ｅ－６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１５
平均同腹仔サイズ＝８
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン３および４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＡＫ００３８９４．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体

組織試料のうち脳、脊髄、胸腺、腎臓、肺および脂肪において検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１３８８】
７０．４９．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ９２２８８－２５８８（ＵＮＱ１９０１）について
（ａ）全般的な表現型の概要：ヒト仮想グリコシルトランスフェラーゼのオーソログをコードする遺伝子の変異により、卵白アルブミン攻撃に対する低減された血清ＩｇＧ１およびＩｇＧ２ａ応答が（－／－）マウスにおいてもたらされた。（－／－）マウスは低減された平均体重および平均体長、加えて、低減された総組織マス、総脂肪マスおよび総平均総体脂肪パーセンテージ（低減された血中トリグリセリドも雄（－／－）マウスで観察された）を示した。雄（－／－）マウスは、低減された大腿骨測定値を示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１３８９】
（ｂ）表現型解析：心臓病学
心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満などの処置のために、標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。
【１３９０】
血中脂質
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。
【１３９１】
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された血中トリグリセリドレベルを示した。
【１３９２】
上記に要約したように、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、トリグリセリドレベルの著しい減少を示した。したがって、ＰＲＯ４３４７遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患のモデルとしての役割を果たし得る。ＰＲＯ４３４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニストまたはインヒビターは、トリグリセリドなどの血中脂質の調節に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドのアンタゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠状動脈性心臓病などの心血管疾患、高トリグリセリド血症、糖尿病および／または肥満の処置に有用であり得る。
【１３９３】
（ｃ）骨代謝および身体診断
（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定-Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、総組織マス（ＴＴＭ）における変化が成功裡に確認された。
【１３９４】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨）において測定した。

【１３９５】

身体測定（体長および体重）：

身体測定：体長および体重の測定は、およそ１６週齢のときに行なった。

【１３９６】

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均体重および低減された平均体長を示した。

【１３９７】

（２）骨代謝：放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために、標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１３９８】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１３９９】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１４００】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１４０１】

結果：

ＤＥＸＡ：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、低減された平均総組織マス、総脂肪マスおよび平均総体脂肪パーセンテージを示した。

Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的

平均と比較すると、低減された平均大腿中軸断面積を示した。

【１４０２】

まとめ

これらの結果は、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失したノックアウト変異型雄マウスが、低減された体重および体長ならびに低減された組織マスおよび脂肪によって示される成長異常を示すことを示す。骨組成／測定値の欠如はまた、低減された骨大腿中軸断面積およびおそらく骨折に至る脆弱性を特徴とする（－／－）マウスにおいても認められた。高カルシウム血症、高血糖症または増大したアルカリ性リン酸塩は、血中化学成分試験において検出されず、腎臓、副甲状腺または副腎の機能不全が低減された骨測定値と関係しているかもしれないことを示した。したがって、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、成長関連障害の抑制ならびに骨恒常性の促進に有用であり得ると思われる。また、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子に対するアンタゴニストは、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。

【１４０３】

（ｄ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示すかなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、このような通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１４０４】

このような疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって起こり得る。

【１４０５】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子にコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこのような改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞、および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。

【１４０６】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および

炎症性障害の処置のために標的が同定された。

【１４０７】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置し得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１４０８】

下記の試験を行なった。

【１４０９】

卵白アルブミン攻撃

手順：このアッセイは、７匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスにおいて行なった。ニワトリ卵白アルブミン（ＯＶＡ）は、Ｔ細胞依存性抗原であり、マウスにおける抗原特異的免疫応答の研究用のモデルタンパク質として一般に使用されている。ＯＶＡは無毒で不活性であり、したがって、免疫応答が誘発されない場合であっても動物に害をもたらさない。ＯＶＡに対するマウスの免疫応答は、Ｔ細胞応答を惹起させる免疫優性ペプチドが同定されている程度まで充分に特徴付けされている。抗ＯＶＡ抗体を、免疫処置の８～１０日後に酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＺＡ）を用いて検出することができ、抗体の異なるアイソタイプの測定によって、遺伝子操作されたマウスにおいて欠陥性応答をもたらし得る複雑なプロセスに関するさらなる情報が得られる。

【１４１０】

上記のように、このプロトコルでは、マウスが抗原特異的免疫応答を生じる能力が評価される。動物に５０ｍｇのニワトリ卵白アルブミン（完全フロイントアジュバント中に乳化）をＩＰ注射し、１４日後に、抗卵白アルブミン抗体（ＩｇＭ、ＩｇＧ１およびＩｇＧ２サブクラス）の血清力価を測定した。血清試料中のＯＶＡ特異的抗体の量は、９６ウェル試料プレートをスキャンする装置によって得られる光学密度（ＯＤ）値に比例する。データは、各血清試料の一組の連続希釈物に対して収集した。

【１４１１】

この攻撃の結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血清ＩｇＧ１およびＩｇＧ２ａ応答を示した。

【１４１２】

要約すると、卵白アルブミン攻撃試験は、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失したノックアウトマウスが、その野生型同腹仔と比較すると免疫学的異常を示すことを示す。特に、変異型マウスは、Ｔ細胞依存性ＯＶＡ抗原で攻撃すると、免疫学的応答を生じる能力の低下を示した。したがって、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫系の刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）に有用であり得、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得る。したがって、ＰＲＯ４３４７ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）免疫応答の阻害に有用であり得、このため、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１４１３】

７０．５０．ＤＮＡ８３５０９－２６１２（ＵＮＱ１９２８）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

このノックアウト実験では、ＰＲＯ４４０３ポリペプチド（ＤＮＡ８３５０９－２６１２で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１９２８）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１８３２９７ハツカマウスニューレキソフィリン４（Ｎｘｐｈ４）；タンパク質参

照：Ｑ８ＢＴＤ１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＴＤ１　ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）に対応する。ニューレキソフィリン４。ＭＯＵＳＥＳＰＴＲＮＲＤＢ；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿００７２２４ホモサピエンスニューレキソフィリン４（ＮＸＰＨ４）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ７Ｚ６Ｌ３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ７Ｚ６Ｌ３　ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ニューレキソフィリン４（ＮＸＰＨ４）。

【１４１４】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＮＸＰＨ４のオーソログであるＮｘｐｈ４（ニューレキソフィリン４）である。別名としては、１１１００３６Ｍ１０ＲｉｋおよびＮＰＨ４がある。

【１４１５】

ＮＸＰＨ４は、おそらく、受容体リガンドとしての機能を果たす分泌神経ペプチド様糖タンパク質である。ＮＸＰＨ４は、シグナルペプチド、可変Ｎ末端ドメイン、高度に保存されたＮ－グリコシル化中心ドメイン、短鎖リンカー領域および保存されたシステイン多含有Ｃ末端ドメインからなる。神経細胞株では、ニューレキソフィリンが、他の神経ペプチドホルモンと同様に、内部タンパク質分解的切断によってプロセッシングされるようである。ニューレキソフィリンファミリーメンバー１および３は、おそらく細胞－表面受容体としての機能を果たしている神経膜タンパク質であるα－ニューレキシンと結合する。対照的に、ＮＸＰＨ４は、α－ニューレキシンとは結合せず、ＮＸＰＨ４の内在性受容体は依然として未知のままである（ＭｉｓｓｌｅｒおよびＳｕｄｈｏｆ，Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　１８（１０）：３６３０－８（１９９８）；Ｍｉｓｓｌｅｒら，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７３（５２）：３４７１６－２３（１９９８））。

【１４１６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１４１７】

【化５６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 23 | 46 | 23 | 92 |
| 予測値 | 23 | 46 | 23 | 92 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝１．３２有意性＝０．５１６８５１３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２７平均同腹仔サイズ＝１０

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン２を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１８３２９７．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、脊髄、目、腎臓および肝臓において検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１４１８】

７０．５０．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ８３５０９－２６１２（ＵＮＱ１９２８）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトニューレキソフィリン４（ＮＸＰＨ４）のオーソログをコードする遺伝子の変異に

より、低減された血清トリグリセリドレベルが雌（－／－）マウスにおいてもたらされた。（－／－）マウスはまた、亜硝酸塩尿症も示した。また、（－／－）マウスはグルコース耐性の低下を示した。雄および雌両方の（－／－）マウスが低減された平均体長を示した。雄（－／－）マウスは、脊椎骨の平均骨無機質密度の著しい減少を示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１４１９】

（ｂ）表現型解析：心臓病学

心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。

【１４２０】

血中脂質

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、コレステロール測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。

【１４２１】

結果：

雌ホモ接合体（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血清トリグリセリドレベルを示した。

【１４２２】

したがって、ＰＲＯ４４０３コード遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患、特に、脂質代謝異常と関連する疾患の処置のモデルとしての役割を果たし得る。ＰＲＯ４４０３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のインヒビター（アンタゴニスト）は、血中脂質の調節、特に、トリグリセリドの正常レベルの維持に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ４４０３ポリペプチドのアンタゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠状動脈性心臓病などの心血管疾患および／または肥満あるいは糖尿病の処置に有用であり得る。

【１４２３】

（ｃ）表現型解析：代謝－血中化学成分／グルコース耐性

代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するグルコース耐性試験が挙げられる。異常なグルコース耐性試験の結果、以下の障害または状態：１型および２型糖尿病、Ｘ症候群、種々の心血管疾患および／または肥満を示すものであり得るが、これらに限定され得ない。

【１４２４】

手順：２匹の野生型および４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて使用した。グルコース耐性試験は、哺乳動物における減損したグルコース恒常性を規定するための標準である。グルコース耐性試験は、Ｌｉｆｅｓｃａｎ社のグルコメーターを用いて行なった。動物に、２０％溶液として送達されるＤ－グルコースを２ｇ／ｋｇでＩＰ注射し、血糖レベルを、注射の０、３０、６０および９０分後に測定した。

【１４２５】

結果：
グルコース耐性試験：試験した変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、グルコース耐性の減少または減損を示した。
【１４２６】
この試験は、（－／－）マウスが、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、試験した３つのすべての時間枠で、通常の空腹時グルコースの存在下においてグルコース耐性の減少または減損を示すことを示した。このように、ノックアウト変異型マウスは、減損したグルコース恒常性の表現型パターンを示し、したがって、ＰＲＯ４４０３ポリペプチド（もしくはそのアゴニスト）またはそのコード遺伝子は、減損したグルコース恒常性と関連している状態および／または種々の心血管疾患、例えば、糖尿病の処置に有用であり得る。
【１４２７】
尿検査
記：
常套的な尿検査は、腎臓の／泌尿器系の一般的な評価を得るために行なわれるスクリーニング試験である。尿を常套的に検査するための特性値としては、タンパク質、糖、ケトン、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、硝酸塩および白血球エステラーゼ、ならびにｐＨおよび比重の検査値が挙げられる。
【１４２８】
結果：
解析した８匹の（－／－）マウスのうち、７匹が亜硝酸塩尿症を示した。
【１４２９】
（ｄ）骨代謝および身体診断
（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定－Ｄｅｘａ
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、総組織マス（ＴＴＭ）における変化が成功裡に確認された。
【１４３０】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨）において測定した。
【１４３１】
身体測定（体長および体重）：
身体測定：体長および体重の測定は、およそ１６週齢のときに行なった。
【１４３２】
結果：雄および雌の（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、低減された平均体長を示した。
【１４３３】
（２）骨代謝：放射線学表現型解析
骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、
・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ
を含めた。
【１４３４】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１４３５】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１４３６】
結果：
ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、脊椎骨において平均骨無機質密度の著しい減少を示した。
【１４３７】
ＤＥＸＡによって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示唆する低減された骨測定値を示した。（－／－）マウスはまた、成長関連障害と関連し得る低減された体長測定値を示した。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値の異常および減少を伴う負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ４４０３ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示す。また、ＰＲＯ４４０３ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ４４０３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。
【１４３８】
７０．５１．ＤＮＡ１００９０２－２６４６（ＵＮＱ２４１９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
このノックアウト実験では、ＰＲＯ４９７６ポリペプチド（ＤＮＡ１００９０２－２６４６で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２４１９）を破壊した。この試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１７２２８２ハツカマウスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｂ２３０３３９Ｈ１２遺伝子（Ｂ２３０３３９Ｈ１２Ｒｉｋ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＢＨ０１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＨ０１　ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ハツカマウス成体雄結腸ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：９０３０４０５Ｈ１２産物：仮想Ｎａ／Ｈ交換体含有タンパク質、完全挿入配列（ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｂ２３０３３９Ｈ１２）（ハツカマウス２日目新生児胸腺細胞ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：Ｅ４３００２９Ｆ２３産物：仮想Ｎａ／Ｈ交換体含有タンパク質、完全挿入配列）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０１７９０５ホモサピエンス第１３染色体オープンリーディングフレーム１１（Ｃ１３ｏｒｆ１１）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６ＵＷＪ１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＷＪ１　ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。Ｃ１３ｏｒｆ１１。
【１４３９】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＣ１３ｏｒｆ１１（第１３染色体オープンリーディングフレーム１１）のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ｂ２３０３３９Ｈ１２遺伝子である。別名としては、ＦＬＪ２０６２３およびＢ２３０３３９Ｈ１２Ｒｉｋがある。
【１４４０】

Ｃ１３ｏｒｆ１１は、おそらくプロトン／ナトリウム対向輸送体としての機能を果たしている仮想内在性原形質膜タンパク質である。Ｃ１３ｏｒｆ１１は、シグナルペプチド、コイルドコイル領域、およびナトリウム／水素交換体ドメイン内に含まれる１０回膜貫通セグメントからなる。このドメインを有するタンパク質は、おそらく、細胞内ｐＨを調節して、代謝の際に生成するプロトンを排出するのにある役割を果たしている（Ｐｆａｍ受託ＰＦ００９９９）。

【１４４１】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１４４２】

【化５７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 37 | 19 | 74 |
| 予測値 | 18.5 | 37 | 18.5 | 74 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．１９有意性＝０．９０９３７２９（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１７２２８２．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞およびＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１４４３】

７０．５１．１．表現型解析（破壊された遺伝子ＤＮＡ　１００９０２－２６４６（ＵＮＱ２４１９）について：

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト第１３染色体オープンリーディングフレーム１１（Ｃ１３ｏｒｆ１１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低運動および増大した運動抑制性が神経学的試験の際に（－／－）マウスにおいてもたらされた。雄（－／－）マウスは、除脂肪体重の著しい減少および低減された平均大腿中軸断面積を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１４４４】

（ｂ）骨代謝および身体診断

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１４４５】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨におけ

る変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１４４６】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１４４７】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１４４８】

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、平均除脂肪体重の著しい減少を示した。

Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均大腿中軸断面積を示した。

【１４４９】

ＤＥＸＡおよび骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析によって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示唆する低減されたボディー・マスおよび骨測定値を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ４９７６ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示す。また、ＰＲＯ４９７６ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ４９７６ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。

【１４５０】

（ｃ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用し得る。

【１４５１】

手順：
行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。これらの試験には、不安、活動性レベルおよび探索を測定するためのオープンフィールドを含めた。

【１４５２】
オープンフィールド試験：
既知薬物のいくつかの標的は、オープンフィールド試験において表現型が示されている。これらとしては、セロトニン輸送体、ドーパミン輸送体のノックアウト（Ｇｉｒｏｓら，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６　Ｆｅｂ　１５；３７９（６５６６）：６０６－１２）、およびＧＡＢＡ受容体のノックアウト（Ｈｏｍａｎｉｃｓら，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．１９９７　Ａｐｒ　１５；９４（８）：４１４３－８）が挙げられる。自動オープンフィールドアッセイを、感情状態と関係する変化および学習と関係する探索パターンに対処されるようにカスタマイズした。まず、フィールド（４０×４０ｃｍ）をマウスに対して比較的大きくなるように選択し、したがって、探索に伴う自発活動における変化が収集されるように設計した。また、床には、探索に具体的に関係する活動である鼻を突っ込むことができる４つの穴を設けた。また、この試験と関連する感情状態を強調するためのいくつかの要素も設計した。オープンフィールド試験は、マウスを試験する最初の実験的手順であり、得られた測定値は、チャンバを用いた被験体の最初の経験であった。また、オープンフィールドは明るく照明した。これらのすべての要素により、新しくて開放された空間と関連する自然な不安が強調される。次いで、探索活動のパターンおよび程度、特に、中心対全移動距離比により、不安または抑鬱症に対する感受性と関連する変化を認識し得る。大領域（ａｒｅｎａ）（４０ｃｍ×４０ｃｍ，ＶｅｒｓａＭａｘ動物の活動性モニタリングシステム、ＡｃｃｕＳｃａｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ製）を３種類の異なるレベルの赤外線ビームとともに用い、直立、穴掘りおよび自発活動を記録した。動物を中心に置き、その活動を２０分間測定した。この試験のデータを、４分間隔で５回解析した。全移動距離（ｃｍ）、上下移動回数（直立）、穴掘りの回数、および中心対全移動距離比を記録した。

【１４５３】
マウスが新しい環境に対して正常な馴化応答を示す傾向を、その左右方向の自発活動における全体的な変化を５分間の時間枠で測定することにより評価する。この経時的な活動における変化の計算された傾きを、絶対全移動距離ではなく標準化した全移動距離を用いて決定する。この傾きは、５回の時間枠の各々の活動の標準化による回帰直線から決定する。正常な馴化は、負の傾き値で表される。

【１４５４】
結果：
（－／－）マウスは、オープンフィールド試験の際、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された穴掘りおよび直立ならびに全体的な低運動（移動距離が少ない）を示した。
全体的および探索活動：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、変異型における低減された探索応答を示す低減された直立活動および穴掘りを示した。
オープンフィールド試験：（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、低運動および低減された探索応答を示した。これらの観察結果は、変異型における低減された不安様応答を示す。したがって、ノックアウトマウスは、抑鬱症、全般性不安障害、認知障害、痛覚過敏および感覚障害および／または双極性障害と一致する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ４９７６ポリペプチドおよびそのアゴニストは、抑鬱障害と関連する症状の処置または改善に有用であり得る。

【１４５５】
尾部懸垂試験：
尾部懸垂試験は、齧歯類における鬱病様行動のモデルとして開発された手順である。こ

の特定の設定において、マウスをその尾部によって６分間懸垂し、それに応答して、マウスは、この体勢から逃れようとしてもがく。一定時間後、マウスのもがきは減少し、これを、学習性無力感パラダイムの一類型と解釈する。無効データを有する動物（すなわち、試験期間中、その尾部によじ登った）は、解析から除外する。

【１４５６】

結果：

（－／－）マウスは、尾部懸垂試験中、増大した応答時間を示した。これらの結果は、低減された学習性無力感または増大した運動抑制性を示す。したがって、変異型マウスは、増大した鬱病様行動を示す。

【１４５７】

７０．５２．ＤＮＡ３３４７０－１１７５（ＵＮＱ２２７）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ２６０ポリペプチド（ＤＮＡ３３４７０－１１７５で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２２７）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２５７９９ハツカマウスＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ０６１００２５Ｏ１１遺伝子（０６１００２５Ｏ１１Ｒｉｋ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９９ＫＲ８ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９９ＫＲ８ ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＲＩＫＥＮ ＣＤＮＡ ０６１００２５Ｏ１１ＧＥＮＥ；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０３２０２０ホモサピエンスフコシダーゼ、α－Ｌ－２、血漿（ＦＵＣＡ２）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９ＢＴＹ２ ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＢＴＹ２ ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。フコシダーゼ、α－Ｌ－１、組織（ＭＧＣ１３１４タンパク質）と同様。

【１４５８】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＦＵＣＡ２（フコシダーゼ、α－Ｌ－２、血漿）のオーソログであるＲＩＫＥＮ ｃＤＮＡ０６１００２５Ｏ１１遺伝子である。別名としては、ＭＧＣ１３１４、ｄＪ２０Ｎ２．５および５５３０４０１Ｐ２０Ｒｉｋがある。

【１４５９】

ＦＵＣＡ２は、糖タンパク質およびスフィンゴ糖脂質内の末端α－Ｌ－フコース結合の加水分解を触媒する血漿酵素である。酵素は、おそらく、Ｎ－グリカン分解において役割を果たしている（ＪｏｈｎｓｏｎおよびＡｌｈａｄｅｆｆ，Ｃｏｍｐ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｂ ９９（３）：４７９－８８（１９９１）；Ｅｉｂｅｒｇら，Ｃｌｉｎ Ｇｅｎｅｔ ２６（１）：２３－９（１９８４））。

【１４６０】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、系統１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１４６１】

【化５８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 24 | 35 | 17 | 76 |
| 予測値 | 19 | 38 | 19 | 76 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．８９有意性＝０．６４０８２４２６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝１１

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２５７９９．２）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち、骨および脂肪以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１４６２】
７０．５２．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ３３４７０－１１７５（ＵＮＱ２２７）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒトフコシダーゼ、α－Ｌ－２、血漿（ＦＵＣＡ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、増大した総組織マス、脂肪（％）および脂肪（ｇ）が変異型ホモ接合体マウスにおいてもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１４６３】
（ｂ）骨代謝および身体診断
骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、
・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ
を含めた。
【１４６４】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１４６５】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１４６６】
結果：
ＤＥＸＡ：（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した総組織マス、総体脂肪マス（ｇ）および総平均体脂肪割合（％）を示した。
【１４６７】
この試験は、変異型（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が、肥満と関連し得る負の表現型を示すことを示す。したがって、ＰＲＯ２６０ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝過程に不可欠であり、肥満の予防および／または処置に特に重要であり得る。
【１４６８】
７０．５３．ＤＮＡ９２２１７－２６９７（ＵＮＱ２５２１）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
このノックアウト実験では、ＰＲＯ６０１４ポリペプチド（ＤＮＡ９２２１７－２６９７で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２５２１）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：

ＮＭ＿１３８７５０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿１３８７５０ＮＩＤ：２０２７０２８２ハツカマウスハツカマウスプロミニン関連タンパク質（Ｐｒｏｍ－ｒｐ）；タンパク質参照：Ｑ８Ｒ４Ｙ７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８Ｒ４Ｙ７ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）に対応する。プロミニン－２；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿１４４７０７ホモサピエンスプロミニン２（ＰＲＯＭ２）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ８ＴＡＥ２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＴＡＥ２ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。プロミニン－２バリアントＡ（ＰＲＯＭ２）（プロミニン－２バリアントＢ）。

【１４６９】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＰＲＯＭ２のオーソログであるＰｒｏｍ２（プロミニン２）である。別名としては、ＰＲＯＭ－２、Ｐｒｏｍ－ｒｐ、ＭＧＣ３１１６４およびプロミニン関連タンパク質がある。

【１４７０】

ＰＲＯＭ２は、上皮細胞および非上皮細胞内の原形質膜の突出部に見られる内在性膜タンパク質である。タンパク質は、細胞外Ｎ末端セグメント、５回膜貫通ドメイン、および細胞質Ｃ末端セグメントからなる。タンパク質は、ヒトの網膜変性と関連するファミリーメンバープロミニン－１と共存している。ＰＲＯＭ２は、腎臓、消化管および他の上皮において発現される。プロミニン－１とは異なり、ＰＲＯＭ２は、目では発現されない（Ｆａｒｇｅａｓら，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７８（１０）：８５８６－９６（２００３））。

【１４７１】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１４７２】

【化５９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 23 | 42 | 17 | 82 |
| 予測値 | 20.5 | 41 | 20.5 | 82 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．４７有意性＝０．７９０５７０８６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～６を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１３８７５０．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨格筋、骨および心臓以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１４７３】

７０．５３．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ９２２１７－２６９７（ＴＪＮＯ２５２１）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトプロミニン２（ＰＲＯＭ２）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、貧血が（－／－）マウスにおいてもたらされた。ホモ接合体変異型マウスは、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、貧血の徴候、例えば、低減された平均赤血球計数なら

びに低減された平均ヘモグロビンおよびヘマトクリットレベルを示した。（－／－）マウスはまた、低減された血清グルコースレベルを示したが、グルコース耐性試験は正常であった。変異型（－／－）マウスは、低減された平均体重および平均体長を示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１４７４】

（ｂ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１４７５】

これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なうことができる。

【１４７６】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞がある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。

【１４７７】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的が同定された。

【１４７８】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置し得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１４７９】

下記の試験を行なった。

【１４８０】

血液学解析：

試験の説明：血液試験は、アボット社のＣｅｌｌ－Ｄｙｎ３５００Ｒ自動血液学分析装置によって行なう。その特徴の一部としては、５種類の白血球分画が挙げられる。「患者」報告書には、全部で２２を超えるパラメータが含まれ得る。

【１４８１】

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均総赤血球計数、ヘモグロビンレベルおよびヘマトクリットレベルを示した。

【１４８２】

変異型（－／－）マウスは、貧血と関連する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ６０１４ポリペプチド、そのアゴニストまたはＰＲＯ６０１４ポリペプチドのコード遺伝子は、正常な赤血球生成に不可欠なはずであり、そのため、貧血または低ヘマトクリットと関連する血液疾患の処置に有用であり得る。

【１４８３】

（ｃ）骨代謝および身体診断

組織マスおよび除脂肪体重の測定－Ｄｅｘａ

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、総組織マス（ＴＴＭ）における変化が成功裡に確認された。

【１４８４】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨）において測定した。

【１４８５】

身体測定（体長および体重）：

身体測定：体長および体重の測定は、およそ１６週齢のときに行なった。

【１４８６】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均体重および平均体長を示した。したがって、身体測定値は、成長関連問題を示した。

【１４８７】

（ｄ）表現型解析：代謝－血中化学成分

代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。血糖レベルの測定に加え、下記の血中化学成分：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ＝血液尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物の試験もまた常套的に行なわれる。代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。

【１４８８】

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血清グルコースレベルを示した。しかしながら、（－／－）マウス正常なグルコース耐性を有した。

【１４８９】

７０．５４．ＤＮＡ１０５８３８－２７０２（ＵＮＱ２５２８）遺伝子の破壊を含むマ

ウスの作製および解析
このノックアウト実験では、ＰＲＯ６０２７ポリペプチド（ＤＮＡ１０５８３８－２７０２で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２５２８）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２７４７６ハツカマウス白血球受容体クラスター（ＬＲＣ）メンバー４（Ｌｅｎｇ４）に対応する；タンパク質参照：Ｑ６ＩＲ３７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＩＲ３７ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。Ｌｅｎｇ４タンパク質；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿２０７３４０ホモサピエンス仮想タンパク質ＬＯＣ２５４３５９（ＬＯＣ２５４３５９）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６ＵＸ９８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＸ９８ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＬＥＮＧ４。

【１４９０】
対象のマウス遺伝子は、ヒト仮想タンパク質ＬＯＣ２５４３５９のオーソログであるＬｅｎｇ４（白血球受容体クラスター［ＬＲＣ］メンバー４）である。別名としては、５７３０４９６Ｎ１７Ｒｉｋがある。

【１４９１】
Ｌｅｎｇ４は、おそらく内在性膜タンパク質であり、３回膜貫通セグメントおよびＤＨＨＣジンクフィンガードメイン（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０１５２９）からなる。Ｌｅｎｇ４の予測される細胞内局在は不明瞭である；これは、原形質膜上またはミトコンドリア内に局在し得る。ＤＨＨＣジンクフィンガードメインを有するタンパク質としては、Ｄ．ｍｅｌａｎｏｇａｓｔｅｒ由来の推定転写因子ＤＮＺ１（Ｍｅｓｉｌａｔｙ－Ｇｒｏｓｓら，Ｇｅｎｅ　２３１（１－２）：１７３－８６（１９９９））およびＳ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ由来の、小胞体の膜上に局在する非触媒性パルミトイルトランスフェラーゼサブユニットＥＲＦ２（Ｌｏｂｏら，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７７（４３）：４１２６８－７３（２００２））が挙げられる。ＤＨＨＣジンクフィンガードメインは、タンパク質－タンパク質またはタンパク質－ＤＮＡ相互作用に関与していることが予測されている（Ｐｕｔｉｌｉｎａら，Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍ　１９５（１－２）：２１９－２６（１９９９））。Ｌｅｎｇ４の機能はわかっていない。

【１４９２】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１４９３】
【化６０】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 47 | 16 | 81 |
| 予測値 | 20.25 | 40.5 | 20.25 | 81 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝４．８３有意性＝０．０８９３６７３４５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１９平均同腹仔サイズ＝９
変異情報
変異の型：レトロウイルス挿入（ＯＳＴ）
記：レトロウイルス挿入は、コードエキソン１および２の間のイントロンにおいて行なった（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２７４７６．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち目、肝臓、骨格筋、骨、心臓および脂肪以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：ＲＴ－ＰＣＲ解析により、転写物は、解析した（－／－）マウス（Ｍ－１０４）に存在しないことが示された。標的遺伝子の破壊は、インバースＰＣＲによって確認した。

【１４９４】

７０．５４．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１０５８３８－２７０２（ＵＮＱ２５２８）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト仮想タンパク質（ＬＯＣ２５４３５９）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、貧血がホモ接合体変異型マウスにおいてもたらされた。（－／－）マウスはまた、増大した平均大腿中軸皮質厚さも示した。転写物は、ＲＴ－ＰＣＲにより、存在していなかった。

【１４９５】

（ｂ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１４９６】

これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なうことができる。

【１４９７】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。

【１４９８】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的が同定された。

【１４９９】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置し得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症

性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１５００】

下記の試験を行なった。

【１５０１】

血液学解析：

試験の説明：血液試験は、アボット社のＣｅｌｌ－Ｄｙｎ３５００Ｒ自動血液学分析装置によって行なう。その特徴の一部としては、５種類の白血球分画が挙げられる。「患者」報告書には、全部で２２を超えるパラメータが含まれ得る。

【１５０２】

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均総赤血球計数、ヘモグロビンレベルおよびヘマトクリットレベルを示した。

【１５０３】

変異型（－／－）マウスは、貧血と関連する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ６０２７ポリペプチド、そのアゴニストまたはＰＲＯ６０２７ポリペプチドのコード遺伝子は、正常な赤血球生成に不可欠なはずであり、そのため、貧血または低ヘマトクリットと関連する血液疾患の処置に有用であり得る。

【１５０４】

（ｃ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１５０５】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１５０６】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１５０７】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、

大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。
【１５０８】
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均大腿中軸皮質厚さを示した。
【１５０９】
要約すると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した大腿中軸皮質厚さを示した。このような結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ６０２７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方において、ＰＲＯ６０２７ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であり得る。
【１５１０】
７０．５５．ＤＮＡ１０７６９８－２７１５（ＵＮＱ２５５２）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
このノックアウト実験では、ＰＲＯ６１８１ポリペプチド（ＤＮＡ１０７６９８－２７１５で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２５５２）を破壊した。この試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１８２７８５ハツカマウスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ４９３３４００Ｆ０１遺伝子（４９３３４００Ｆ０１Ｒｉｋ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＢＶＰ６　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＶＰ６ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ハツカマウス成体雄精巣ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：４９３３４００Ｆ０１産物：仮想セリンプロテアーゼ、トリプシンファミリー含有タンパク質、完全挿入配列（仮想タンパク質４９３３４００Ｆ０１Ｒｉｋ）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿１７３５０６ホモサピエンス仮想タンパク質ＭＧＣ４２７１８（ＭＧＣ４２７１８）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６ＵＷＮ０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＷＮ０ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＧＰＱＨ２５５２。
【１５１１】
対象のマウス遺伝子は、ヒト仮想タンパク質ＭＧＣ４２７１８のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ４９３３４００Ｆ０１遺伝子である。別名としては、ＭＧＣ５８７７８およびＭＧＣ４２７１８がある。
【１５１２】
仮想タンパク質ＭＧＣ４２７１８は、シグナルペプチドを含有する約２５０アミノ酸の推定分泌タンパク質である。他に保存されたドメインは検出されなかった。
【１５１３】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Brd}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。
【１５１４】
【化６１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 25 | 42 | 21 | 88 |
| 予測値 | 22 | 44 | 22 | 88 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．０４有意性＝０．９８０１９８７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同

腹仔サイズ＝９
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１８２７８５．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、目、胸腺、脾臓、肺および脂肪において検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１５１５】
７０．５５．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１０７６９８－２７１５（ＵＮＱ２５５２）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒト仮想タンパク質ＭＧＣ４２７１８のオーソログをコードする遺伝子の変異により、卵白アルブミン攻撃に対する増大したＩｇＧ２ａ応答が（－／－）マウスにおいてもたらされた。（－／－）マウスはまた、低減された総組織マスおよび総体脂肪割合（％）および脂肪マス（ｇ）も示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１５１６】
（ｂ）免疫学表現型解析
免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。
【１５１７】
これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なうことができる。
【１５１８】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。
【１５１９】
多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および

炎症性障害の処置のために標的を同定した。

【１５２０】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置し得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１５２１】

下記の試験を行なった。

【１５２２】

卵白アルブミン攻撃

手順：このアッセイは、７匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスにおいて行なった。ニワトリ卵白アルブミン（ＯＶＡ）は、Ｔ細胞依存性抗原であり、マウスにおける抗原特異的免疫応答の研究用のモデルタンパク質として一般に使用されている。ＯＶＡは無毒で不活性であり、したがって、免疫応答が誘発されない場合であっても動物に害をもたらさない。ＯＶＡに対するマウスの免疫応答は、Ｔ細胞応答を惹起させる免疫優性ペプチドが同定されている程度まで充分キャラクタライズされている。抗ＯＶＡ抗体は、免疫処置の８～１０日後に酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＺＡ）を用いて検出され得、抗体の異なるアイソタイプの測定によって、遺伝子操作されたマウスにおいて欠陥性応答をもたらし得る複雑なプロセスに関するさらなる情報が得られる。

【１５２３】

上記のように、このプロトコルでは、マウスが抗原特異的免疫応答を生じる能力が評価される。動物に５０ｍｇのニワトリ卵白アルブミン（完全フロイントアジュバント中に乳化）をＩＰ注射し、１４日後に、抗卵白アルブミン抗体（ＩｇＭ、ＩｇＧ１およびＩｇＧ２サブクラス）の血清力価を測定した。血清試料中のＯＶＡ特異的抗体の量は、９６ウェル試料プレートをスキャンする装置によって得られる光学密度（ＯＤ）値に比例する。データは、各血清試料の一組の連続希釈物に対して収集した。

【１５２４】

この攻撃の結果：

（－／－）マウスは、それらの（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、卵白アルブミン攻撃に対する増大した平均血清ＩｇＧ２ａ応答を示した。

【１５２５】

要約すると、卵白アルブミン攻撃試験は、ＰＲＯ６１８１ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失したノックアウトマウスが、それらの野生型同腹仔と比較すると、免疫学的異常を示すことを示す。特に、変異型マウスは、Ｔ細胞依存性ＯＶＡ抗原で攻撃すると、増大した免疫学的応答を生じる能力を示した。したがって、ＰＲＯ６１８１ポリペプチドのアンタゴニスト（インヒビター）は、免疫系の刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）に有用であり得、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得る。したがって、ＰＲＯ６１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり得、このため、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１５２６】

（ｃ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。
【１５２７】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１５２８】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１５２９】
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された総組織マス、平均総体脂肪割合（％）および総平均体脂肪マス（ｇ）を示した。
【１５３０】
これらの試験は、変異型（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が、組織消耗性疾患と関連し得る負の表現型を示すことを示す。したがって、ＰＲＯ６１８１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝過程に不可欠である。
【１５３１】
７０．５６．ＤＮＡ８２３５８－２７３８（ＵＮＱ２７５９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ６７１４ポリペプチド（ＤＮＡ８２３５８－２７３８で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２７５９）を破壊した。この試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２３１５８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２３１５８ＮＩＤ：ｇｉ１４２４９１２０ｒｅｆＮＭ＿０２３１５８．２ハツカマウスＣｘｃケモカインリガンド１６（Ｃｘｃｌｌβ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９ＥＰＢ３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＥＰＢ３ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＳＲ－ＰＳＯＸ（膜貫通型ケモカインＣＸＣＬ１６）（０９１０００１Ｋ２４ＲＩＫタンパク質）（ＣＸＣケモカインリガンド１６）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０２２０５９ホモサピエンスケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１６（ＣＸＣＬ１６）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９Ｈ２Ａ７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｈ２Ａ７ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。誘導性小サイトカインＢ１６（膜貫通型ケモカインＣＸＣＬ１６）（ＳＲ－ＰＳＯＸ）（ホスファチジルセリンおよび酸化された低密度リポタンパク質のスカベンジャー受容体）。
【１５３２】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＣＸＣＬ１６のオーソログであるＣｘｃｌ１６（ケモカイン［Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ］リガンド１６）である。別名としては、ＳＲ－ＰＳＯＸ、ＳＲＰＳＯＸ、ＣＸＣＬＧ１６、ＡＶ２９０１１６、０９１０００１Ｋ２４Ｒｉｋ、ＳＲ－ＰＳＯＸ／ＣＸＣＬ１６およびＣｘｃケモカインリガンド１６がある。
【１５３３】
ＣＸＣＬ１６は、Ｇタンパク質共役型受容体ＣＸＣＲ６（ケモカイン［Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ］受容体６）のケモカインリガンドとしての機能を果たすＩ型内在性原形質膜タンパク質である（Ｍａｔｌｏｕｂｉａｎら，Ｎａｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１（４）：２９８－３０４（２０００））。マクロファージでは、ＣＸＣＬ１６はまた、酸化された低密度リポタンパク質のスカベンジャー受容体としての機能を果たす（Ｓｈｉｍａｏｋａら，Ｊ　Ｂ

ｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７５（５２）：４０６６３－６（２０００））。マクロファージ上のＣＸＣＬ１６は、炎症メディエーター（例えば、腫瘍壊死因子－αまたはリポ多糖など）に応答してインビトロで急速に切断（ｓｈｅｄ）され、これは、タンパク質がまた、細胞外にも局在することを示す（Ｗｉｌｂａｎｋｓら，２００１）。

【１５３４】

ＣＸＣＬ１６は、主に、パイエル斑、肺、腎臓、小腸、赤脾髄、および白脾髄のＴ細胞領域、リンパ節、ならびに胸腺髄質において発現される。ＣＸＣＬ１６発現は、さまざまな免疫細胞、例えば、樹状細胞、Ｂ－細胞、単球およびマクロファージ上で検出されている（Ｍａｔｌｏｕｂｉａｎら，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ １（４１：２９８－３０４（２０００）；Ｓｈｉｍａｏｋａら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７５（５２）：４０６６３－６（２０００））。ＣＸＣＬ１６発現は、一般的に、炎症性刺激に応答して増大し、ＣＸＣＬ１６は、Ｔ細胞の強い化学走性を誘導する。したがって、ＣＸＣＬ１６は、おそらく、Ｔ細胞遊走、免疫細胞相互作用、免疫細胞接着、食作用、およびマクロファージにおける酸化された低密度リポタンパク質のエンドサイトーシスに関与している（Ｗｉｌｂａｎｋｓら，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １６６（８）：５１４５－５４（２００１）；Ｃｈａｎｄｒａｓｅｋａｒら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（５）：３１８８－９６（２００４）；Ｓｈｉｍａｏｋａら，Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ ７５（２）：２６７－７４（２００４）；Ｓｈｉｍａｏｋａら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７１（４）：１６４７－５１（２００３））。さらに、ＣＸＣＬ１６は、炎症性疾患、例えば、自己免疫性脳脊髄炎およびアテローム性動脈硬化症などに、ある役割を果たしている可能性がある（Ｆｕｋｕｍｏｔｏら，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ １７３（３）：１６２０－７（２００４）；Ｃｈａｎｄｒａｓｅｋａｒら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（５）：３１８８－９６（２００４）；Ｙａｍａｕｃｈｉら，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２４（２）：２８２－７（２００４）；Ｗｕｔｔｇｅら，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ Ｔｈｒｏｍｂ Ｖａｓｃ Ｂｉｏｌ ２４（４）：７５０－５（２００４））。

【１５３５】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１５３６】

【化６２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 37 | 20 | 77 |
| 予測値 | 19.25 | 38.5 | 19.25 | 77 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝１．４３有意性＝０．４８９１９２１３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２３１５８．３）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１５３７】

７０．５６．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ８２３５８－２７３８（ＵＮ

Ｑ２７５９）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド１６（ＣＸＣＬ１６）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、神経学的試験の際、（－／－）マウスにおいて活動亢進がもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１５３８】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用され得る。

【１５３９】

手順：

行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。これらの試験には、不安、活動性レベルおよび探索を測定するためのオープンフィールドを含めた。

【１５４０】

日周期試験の説明：

雌マウスを、試験の第１日目の午後４時に４８．２ｃｍ×２６．５ｃｍのホームケージ内に個々に収容し、飼料および水を随意に与える。動物を、１２時間明／暗サイクル（午前７時に点灯し、午後７時に消灯する）に曝露する。システムソフトウエアにより、動物の動きによって引き起こされる光線遮断回数を記録し、光線中断は自動的に移動回数に分けられる。活動性は、３日間の試験中、１時間間隔で６０回記録する。得られたデータを、３日間の試験期間における各時間で記録したメジアン活動性レベル（日周期リズム）および各明／暗サイクル中のメジアン総活動性（自発活動）によって示す。

【１５４１】

結果：

雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、ホームケージ活動性試験の両方の暗期間中、多動性行動パターンをもたらす増大した歩行回数を示し、これは、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害全般性不安障害などの神経障害と一致する増大した不安を示す。したがって、ＰＲＯ６７１４ポリペプチドは、かかる障害の処置に有用であり得る。

【１５４２】

７０．５７．ＤＮＡ１４２５２４（ＵＮＱ２７６８）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ９９２２ポリペプチド（ＤＮＡ１４２５２４で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２７６８）を破壊した。この試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１２６１６６ハツカマウスｔｏｌｌ様受容体３（Ｔｌｒ３）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９９ＭＢ１　Ｑ９９ＭＢ１　Ｑ９９ＭＢ１　ＴＯＬＬ－ＬＩＫＥ　ＲＥＣＥＰＴＯＲ３；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿００３２６５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿００３２６５

ＮＩＤ：１９７１８７３５ホモサピエンスホモサピエンスｔｏｌｌ様受容体３（ＴＬＲ３）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｏ１５４５５　Ｏ１５４５５　Ｏ１５４５５　ＴＯＬＬ－ＬＩＫＥ　ＲＥＣＥＰＴＯＲ３に対応する。

【１５４３】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＴＬＲ３のオーソログであるＴｌｒ３（ｔｏｌｌ様受容体３）である。

【１５４４】

ＴＬＲ３は、パターン認識受容体としての機能を果たすＩ型原形質膜タンパク質であり、二本鎖ＲＮＡおよび他の微生物因子を認識する（Ａｌｅｘｏｐｏｕｌｏｕら，Ｎａｔｕｒｅ　４１３（６８５７）：７３２－８（２００１）；Ｂｒｉｇｈｔｂｉｌｌら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２８５（５４２８）：７３２－６（１９９９）；Ｒｏｃｋら，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　９５（２）：５８８－９３（１９９８））。ＴＬＲ３は、胎盤、膵臓（Ｒｏｃｋら，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　９５（２）：５８８－９３（１９９８））、樹状細胞（Ｍｕｚｉｏら，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１６４（１１）：５９９８－６００４（２０００）、および破骨細胞前駆体（Ｔａｋａｍｉら，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１６９（３）：１５１６－２３（２００２）において発現される。ＴＬＲ３の活性化により、強力な殺菌剤一酸化窒素（Ｂｒｉｇｈｔｂｉｌｌら，Ｓｃｉｅｎｃｅ　２８５（５４２８）：７３２－６（１９９９））および炎症性サイトカイン（Ｋａｒｉｋｏら，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１７２（１１）：６５４５－９（２００４）；Ａｌｅｘｏｐｏｕｌｏｕら、Ｎａｔｕｒｅ　４１３（６８５７）：７３２－８（２００１））の生成がもたらされる。ＴＬＲ３は、先天性および適応免疫に関与している（Ｈｅｉｎｚら，ＪＢｉｏｌ　Ｃｈｅｍ２７８（２４）：２１５０２－９（２００３）；Ｏｌｓｏｎ　ａｎｄ　Ｍｉｌｌｅｒ，Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１７３（６）：３９１６－２４（２００４）；Ａｐｐｌｅｑｕｉｓｔら，Ｉｎｔ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　１４（９）：１０６５－７４（２００２））。

【１５４５】

Ａｌｅｘｏｐｏｕｌｏｕおよびｃｏｌｌｅａｇｕｅｓ［Ｎａｔｕｒｅ　４１３（６８５７）：７３２－８（２００１）］により、ノックアウトマウスを用いてＴＬＲ３の生理学的役割が調査された。彼らにより、二本鎖ＲＮＡに応答した炎症および炎症性サイトカイン生成は、ＴＬＲ３欠損マウスにおいて、野生型マウスよりもかなり低いことが見出された。さらに、Ｄ－ガラクトサミンに感作させたＴＬＲ３欠損マウスにおける二本鎖ＲＮＡに対する応答は、Ｄ－ガラクトサミンに感作させた野生型マウスよりも致死性が低いことが示された。彼らは、ＴＬＲ３が二本鎖ＲＮＡを認識する能力が、ウイルス感染に対する先天性免疫をもたらすと結論付けた。

【１５４６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１５４７】

【化６３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 27 | 38 | 16 | 81 |
| 予測値 | 20.25 | 40.5 | 20.25 | 81 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝１３．８４有意性＝９．８７８２９９Ｅ－４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１９
平均同腹仔サイズ＝９

変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１２６１６６．２）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１５４８】
７０．５７．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１４２５２４（ＵＮＱ２７６８）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒトｔｏｌｌ様受容体３（ＴＬＲ３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減された脊椎骨関連測定値がもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１５４９】
（ｂ）骨代謝および放射線学表現型解析
骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、
・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ
を含めた。
【１５５０】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１５５１】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１５５２】
骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：
手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。
【１５５３】
結果：
ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均脊椎骨中無機質密度を示した。雌（－／－）マウスは、その性

別一致野生型同腹仔と比較すると、低減されたＢＭＣ／ＬＢＭ指数を示した。
Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均脊椎骨海綿質の体積、数、厚さおよび結合密度、ならびに低減された平均大腿中軸断面積を示した。
【１５５４】
ＤＥＸＡおよび骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析によって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示唆する低減された脊椎骨測定値を示した。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値の異常および減少を伴う負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ９９２２ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示す。また、ＰＲＯ９９２２ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ９９２２ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。
【１５５５】
７０．５８．ＤＮＡ１０８７０１－２７４９（ＵＮＱ２７８９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ７１７９ポリペプチド（ＤＮＡ１０８７０１－２７４９で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２７８９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０１０５８４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１０５８４ＮＩＤ：６７５４３８７ハツカマウスハツカマウスインテレクチン（Ｍｎ）に対応する；タンパク質参照：Ｏ８８３１０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ８８３１０ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＩＮＴＥＬＥＣＴＩＮ（１０日齢雄膵臓ＣＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、ＣＬＯＮＥ：１８１００１２Ｂ２１、全挿入配列）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０１７６２５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１７６２５ＮＩＤ：８９２３０２７ホモサピエンスホモサピエンスインテレクチン（ＩＴＬＮ）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９ＮＰ６７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＮＰ６７ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＩＮＴＥＬＥＣＴＩＮ（ＣＤＮＡ　ＦＬＪ２００２２ＦＩＳ、ＣＬＯＮＥ　ＡＤＳＥ０１３３１）（内皮レクチンＨＬ－１）。
【１５５６】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＩＴＬＮ１（インテレクチン１［ガラクトフラノース結合］）のオーソログであるＩｔｌｎ（インテレクチン）である。別名としては、ＩｎｔＬ、ＬＦＲ、ＨＬ－１、ＩＴＬＮ、ｈＩｎｔＬ、ＦＬＪ２００２２、内皮レクチンＨＬ－Ｉ、および腸内ラクトフェリン受容体がある。
【１５５７】
ＩＴＬＮ１は、グリコシル－ホスファチジルイノシトールアンカー型細胞外タンパク質である。これは、おそらく、ラクトフェリンの受容体および細菌細胞壁内のガラクトフラノシル残基と結合する分泌レクチン様タンパク質としての機能を果たす。タンパク質は、小腸、結腸、心臓および胸腺において発現される。新生児、ＩＴＬＮ１は、おそらく、小腸上皮の表面上で発現されており、乳汁内の鉄分の主要形態であるラクトフェリンの取り込みにある役割を果たしている。ＩＴＬＮ１はまた、微生物と結合することにより、先天性免疫において機能を果たすこともできる（Ｓｕｚｕｋｉら，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　４０（５１）：１５７７１－９（２００１）；Ｋｏｍｉｖａら，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ　２５１（３）：７５９－６２（１９９８）；Ｔｓｕｊｉら，Ｊ　Ｂｉｏｌ　Ｃｈｅｍ　２７６（２６）：２３４５６－６３（２００１））。
【１５５８】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ

接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１５５９】

【化６４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 24 | 40 | 10 | 74 |
| 予測値 | 18.5 | 37 | 18.5 | 74 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝９．１６有意性＝０．０１０２５４８９７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１６平均同腹仔サイズ＝７

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０１０５８４．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち胃、小腸および結腸においてのみ検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１５６０】

７０．５８．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１０８７０１－２７４９（ＵＮＱ２７８９）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトインテレクチン１（ガラクトフラノース結合）（ＩＴＬＮ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減された骨塩量および密度の測定値が（－／－）マウスにおいてもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１５６１】

（ｂ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１５６２】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１５６３】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１５６４】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１５６５】

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された骨塩量、低減されたＢＭＣ／ＬＢＭ指数、低減された大腿骨骨無機質密度および低減された脊椎骨骨無機質密度を示した。

ＭｉｃｒｏＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された脊椎骨海綿質体積、数および厚さならびに低減された平均大腿中軸断面積を示した。

【１５６６】

ＤＥＸＡおよび骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析によって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示唆する低減された骨測定値を示した。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値の異常な減少を伴う負の骨表現型を示した。負の骨表現型は、ＰＲＯ７１７９ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示す。また、ＰＲＯ７１７９ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ７１７９ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。

【１５６７】

７０．５９．ＤＮＡ１１５２５３－２７５７（ＵＮＱ２９７６）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ７４７６ポリペプチド（ＤＮＡ１１５２５３－２７５７で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ２９７６）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２４４４９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２４４４９ＮＩＤ：１４２０９６８７ハツカマウスハツカマウススクレロスチン（Ｓｏｓｔ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９９Ｐ６８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９９Ｐ６８ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＳＣＬＥＲＯＳＴＩＮ　ＰＲＥＣＵＲＳＯＲ；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０２５２３７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２５２３７ＮＩＤ：１３３７６８４５ホモサピエンスホモサピエンス骨硬化症（ｓｃｌｅｒｏｓｔｅｏｓｉｓ）（ＳＯＳＴ）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９ＢＱＢ４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＢＱＢ４ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＳＣＬＥＲＯＳＴＩＮ　ＰＲＥＣＵＲＳＯＲ。

【１５６８】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＳＯＳＴのオーソログであるＳｏｓｔ（スクレロスチン）である。別名としては、５４３０４１１Ｅ２３Ｒｉｋがある。

【１５６９】

ＳＯＳＴは、主に、骨細胞において発現される分泌糖タンパク質であり、骨形成タンパク質受容体と結合し、骨形成タンパク質による受容体活性化を拮抗する。ＳＯＳＴは、骨恒常性に関与しており、骨芽細胞の石灰化を抑制する。ＳＯＳＴ遺伝子における機能低下変異は、骨格過成長を特徴とする常染色体劣性障害である骨硬化症を引き起こす（Ｂｒｕｎｋｏｗら，Ａｍ　Ｊ　Ｈｕｍ　Ｇｅｎｅｔ　６８（３）：５７７－８９（２００１）；Ｂａｌｅｍａｎｓら，Ｈｕｍ　Ｍｏｌ　Ｇｅｎｅｔ　１０（５）：５３７－４３（２００

１）；Ｗｉｎｋｌｅｒら，ＥＭＢＯ Ｊ ２２（２３）：６２６７－７６（２００３）；Ｋｕｓｕら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（２６）：２４１１３－７（２００３）；Ｖａｎ Ｂｅｚｏｏｉｊｅｎら，Ｊ Ｅｘｐ Ｍｅｄ １９９（６）：８０５－１４（２００４））。

【１５７０】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１５７１】

【化６５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 25 | 24 | 68 |
| 予測値 | 17 | 34 | 17 | 68 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．９６有意性＝０．６１８７８３４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＡＫ０１７２９５．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、目、胸腺、脾臓、肺、腎臓および心臓において検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１５７２】

７０．５９．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１１５２５３－２７５７（ＵＮＱ２９７６）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト骨硬化症（ＳＯＳＴ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、大理石骨病が（－／－）マウスにおいてもたらされた。（－／－）マウスはまた、血中化学成分および血液学的異常も示した。ホモ接合体変異型マウスは、海綿質のびまん性肥厚ならびに増大した骨塩量および密度の測定値を特徴とするびまん性で中等度の大理石骨病を示した。また、（－／－）マウスは、増大した平均血清ＩｇＧ２ｂレベルならびに低減された赤血球計数および低減された平均赤血球容積を示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１５７３】

（ｂ）病理学：

巨視的観察結果：解析した６匹の（－／－）マウスのうち、３匹が肥厚した骨を示した。

微視的観察結果：６匹の（－／－）マウスはすべて、大腿骨、胸骨、脊椎骨ならびに鼻甲介および頭部の顎骨における海綿質のびまん性肥厚を特徴とするびまん性で中等度の大理石骨病を示した。骨表面は、骨芽細胞によって完全に覆われており、わずかに少数の破骨細胞が存在した。これらの変異型における病変は、骨硬化症を有するヒト患者に見られるものと類似していた。

遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。

（ｃ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先

天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１５７４】

これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入を、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行ない得る。

【１５７５】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。

【１５７６】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。

【１５７７】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置され得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１５７８】

下記の試験を行なった。

【１５７９】

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイ：

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイは、Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを用いて行なう。このアッセイを用いて、単一の試料中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖アイソタイプが速やかに同定される。表示した値は「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。＜６の値はいずれも有意でない。

【１５８０】

結果：

血清免疫グロブリン：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔のもの、実行プロジェクト内の（＋／＋）マウスおよび歴史的メジアンと比較すると、増大した平均血清Ｉｇ

Ｇ２ｂレベルを示した。

【１５８１】

したがって、ホモ接合体は、（＋／＋）同腹仔と比較すると、平均血清免疫グロブリンの上昇を示した。ＩｇＧ２ｂ免疫グロブリンは中和効果を有し、程度は低いが、補体系の活性化に重要である。これらの免疫学的異常は、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドアンタゴニストまたはインヒビターにより免疫系が刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）され得ること、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得ることを示す。したがって、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドまたはそのアゴニストは免疫応答を阻害するものであり得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１５８２】

血液学解析：

試験の説明：血液試験は、アボット社のＣｅｌｌ－Ｄｙｎ３５００Ｒ自動血液学分析装置によって行なう。その特徴の一部としては、５種類の白血球分画が挙げられる。「患者」報告書には、全部で２２を超えるパラメータが含まれ得る。

【１５８３】

結果：

血液学：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均赤血球計数および増大した平均赤血球容積を示した。

【１５８４】

増大した血清ＩｇＧ２ｂ免疫グロブリンという観察結果に加え、変異型（－／－）マウスは、貧血と関連する表現型を示した。したがって、ＰＲＯ７４７６ポリペプチド、そのアゴニストまたはＰＲＯ７４７６ポリペプチドのコード遺伝子は、正常な赤血球生成に不可欠なはずであり、そのため、貧血または低ヘマトクリットと関連する血液疾患の処置に有用であり得る。

【１５８５】

（ｄ）表現型解析：心臓病学

心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。

【１５８６】

血中脂質

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。

【１５８７】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均血清トリグリセリドレベルを示した。

【１５８８】

したがって、ＰＲＯ７４７６コード遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患、特に、脂質代謝異常と関連する疾患の処置のモデルとしての役割を果たし得る。ＰＲＯ７４７６ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、血中脂質の調節、特に、トリグリセリドの

正常レベルの維持に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患などの心血管疾患および／または肥満あるいは糖尿病の処置に有用であり得る。

【１５８９】

（ｅ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１５９０】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１５９１】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１５９２】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１５９３】

ＣＡＴ－スキャンプロトコル：

マウスにＣＴ造影剤Ｏｍｎｉｐａｑｕｅ　３００（Ｎｙｃｏｍｅｄ　Ａｍｅｒｓｈａｎ，３００ｍｇのヨウ素／ｍｌ、０．２５ｍｌ／動物１匹または２．５０～３．７５ｇヨウ素／体重ｋｇ）を腹腔内注射した。ケージ内で約１０分間安静にした後、次いで、マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって鎮静させた。麻酔した動物を試験床面上にうつ伏せにして置き、ＭｉｃｒｏＣＡＴスキャナー（ＩｍＴｅｋ，Ｉｎｃ．）を用いてＣＡＴ－スキャンを行なった。３次元画像を、ＩｍＴｅｋ　３Ｄ　ＲＥＣＯＮソフトウエアを使用し、ワークステーションのクラスター内のＦｅｌｄｋａｍｐアルゴリズムによって再構成した。

【１５９４】

結果：

ＤＥＸＡ：雄および雌の（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、全身、大腿骨および脊椎骨において平均骨塩量、骨塩量指数（ＢＭＣ／ＬＢＭ）、容量分析的骨中無機質密度および骨無機質密度の著しい増加を示した。

また、雄および雌（－／－）マウスは、増大した平均総体脂肪パーセンテージを示した。雌（－／－）ノックアウトはまた、増大した総組織マスおよび脂肪マス（ｇ）を示した。Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、著しく増大した平均脊椎骨海綿質体積、数、厚さおよび結合密度ならびに増大した平均大腿中軸皮質厚さおよび断面積を示した。
ＣＡＴ－スキャン：（－／－）マウスは、頭蓋および顔面の構造の明瞭な変形または寸法の差は示さなかった。しかしながら、２Ｄ投影図により、一般的に増大した骨密度が明らかになり、３Ｄ表面図により、３匹すべての（－／－）マウスにおいて肩甲骨の肥厚が明らかになった。

【１５９５】

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した平均総体脂肪ならびに増大した骨無機質密度測定値および海綿質関連測定値および大腿中軸皮質厚さおよび断面積を示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の処置に有益であり得る。増加した骨塩量ならびに全身および大腿骨中無機質密度と関連する表現型は、このような効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ１７７９ポリペプチドのアンタゴニスト）は、骨治癒に有用であり得ることを示す。また、雌変異型該（－／－）マウスは、肥満の表現型を示す増大した平均体脂肪パーセンテージおよび増大したトリグリセリドレベルも示した。これらの観察結果は、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失した変異型マウスでは、脂肪の蓄積と関連する代謝障害だけでなく、肥満と関連し得る一般代謝障害を反映する異常な骨測定値が誘導されることを示唆する。したがって、ＰＲＯ７４７６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満などの障害または他の代謝病の処置または予防に有用であり得る。
ＣＡＴ－スキャンの結果により、ノックアウトマウスについて異常な骨表現型を反映する頭蓋および顔面の構造の変形が示された。

【１５９６】

７０．６０．ＤＮＡ１１１０３０（ＵＮＱ３０２６）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ９８２４ポリペプチド（ＤＮＡ１１１０３０で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ３０２６）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１７２８３３ハツカマウス粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転座遺伝子１（Ｍａｌｔ１）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＢＦＴ０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＦＴ０ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転座遺伝子１と類似；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿００６７８５ホモサピエンス粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転座遺伝子１（ＭＡＬＴ１）、転写物バリアント１；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９ＵＤＹ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＵＤＹ８ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転移タンパク質１（ＥＣ３．４．２２．－）（ＭＡＬＴ－リンパ腫関連転座）（パラカスパーゼ）。

【１５９７】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＭＡＬＴ１のオーソログであるＭａｌｔ１（粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転座遺伝子１）である。別名としては、Ａ６３００４６Ｎ１２、Ｄ４３００３３Ｅ０９Ｒｉｋ、パラカスパーゼ、ＭＬＴ、ＭＬＴ１、ＤＫＦＺｐ４３４Ｌ１３２、カスパーゼ様タンパク質、ＭＡＬＴ関連転座およびＭＡＬＴ－リンパ腫関連転座がある。

【１５９８】

ＭＡＬＴ１は、Ｂ－およびＴ－リンパ球上の細胞－表面抗原受容体による核性因子（ＮＦ）－κＢの活性化に関与する。タンパク質は、デスドメイン（Ｐｆａｍ受託ＰＦ００５３１）、２つの免疫グロブリンドメイン（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０００４７）およびカスパー

ゼドメイン（Ｐｆａｍ受託ＰＦ００６５６）からなる。ＭＡＬＴ１のカスパーゼドメインは、プロテアーゼ活性とＮＦ－κＢの活性化とに重要な保存されたシステイン残基およびジスチジン残基を含む。しかしながら、ＭＡＬＴ１プロテアーゼ活性は、検出されていない（Ｕｒｅｎら，Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　６（４）：９６１－７（２０００）；Ｌｕｃａｓら，Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ　１１７（Ｐｔ１：３１－９（２００４））。ＭＡＬＴ１は、おそらく、ユビキチンリガーゼ（Ｚｈｏｕら，Ｎａｔｕｒｅ　４２７（６９７０）：１６７－７１（２００４））またはユビキチンリガーゼＴＲＡＦ６のオリゴマー化および活性化を促進するアダプタータンパク質（Ｓｕｎら，Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　１４（３）：２８９－３０１（２００４））としての機能を果たしている。ＮＦ－κＢ必須モジュレーター（ＮＥＭＯ）（これは、ＩκＢキナーゼ複合体の調節性サブユニットである）のポリユビキチン化により、ＩκＢキナーゼおよびＮＦ－κＢの連続した活性化がもたらされる。ＭＡＬＴ１は、成熟Ｂ－およびＴ－リンパ球の活性化および増殖に重要な役割を果たす。ＭＡＬＴ１遺伝子の転座は、粘膜結合リンパ系組織のＢ－細胞リンパ腫の形成と関連している（Ｌｕｃａｓら，Ｊ　Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ　１１７（Ｐｔ１）：３１－９（２００４）；Ｔｈｏｍｅ，Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　４（５）：３４８－５９（２００４））。

【１５９９】

Ｒｕｅｆｌｉ－Ｂｒａｓｓｅおよび共働者；Ｓｃｉｅｎｃｅ　３０２（５６５０）：１５８１－４（２００３）により、ＭＡＬＴ１欠損マウスを用いて、リンパ球の活性化および発生におけるＭＡＬＴ１の役割が調査された。彼らにより、ＭＡＬＴ１ホモ接合体ヌルマウス由来のＴ－およびＢ－リンパ球は、抗原受容体誘導型ＮＦ－κＢ活性化、サイトカイン生成および増殖の欠陥を示すことが示された。彼らは、ＭＡＬＴ１がＩκＢキナーゼ複合体を、これと直接会合することにより、またはＩκＢキナーゼ活性化に必要とされる他のタンパク質を漸増させることにより活性化すると結論付けた。

【１６００】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１６０１】

【化６６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 49 | 13 | 82 |
| 予測値 | 20.5 | 41 | 20.5 | 82 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝４．５９有意性＝０．１００７６１３８４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１９平均同腹仔サイズ＝７

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１７２８３３．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１６０２】

７０．６０．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１１１０３０（ＵＮＱ３０２６）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト粘膜結合リンパ系組織リンパ腫転座遺伝子１（ＭＡＬＴ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、全般性炎症および免疫学的異常が（－／－）マウスにおいてもたらされた。ホモ接合体変異型マウスは、その野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、免疫学的異常ならびに急性および慢性の全般性炎症を示した。また、雄（－／－）マウスは、増大した平均容量分析的骨中無機質密度および平均総骨無機質密度ならびに増大した平均大腿中軸断面積および低減された皮質厚さを示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１６０３】

（ｂ）病理学：

微視的観察結果：（－／－）マウスは、骨格筋、腎臓、膀胱、消化器系および上気道において急性および慢性の全般性炎症を示した。最も重症な病変は、雌変異型（Ｆ－１４７）において発生したびまん性化膿性髄膜炎であった。

遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。

【１６０４】

（ｃ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１６０５】

このような疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なうことができる。

【１６０６】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこのような改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。

【１６０７】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的が同定された。

【１６０８】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置し得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用できる。

【１６０９】

下記の試験を行なった。

【１６１０】

蛍光標示式細胞分取（ＦＡＣＳ）解析

手順：ＣＤ４、ＣＤ８およびＴ細胞受容体を含む末梢血由来の免疫細胞組成物のＦＡＣＳ解析を行ない、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球のＣＤ１９、白血球マーカーとしてのＣＤ４５およびナチュラルキラー細胞のｐａｎ　ＮＫを評価した。ＦＡＣＳ解析は、２匹の野生型および６匹のホモ接合体マウスにおいて行ない、胸腺、脾臓、骨髄およびリンパ節由来の細胞を含めた。

【１６１１】

これらの試験では、解析した細胞は、胸腺、末梢血、脾臓、骨髄およびリンパ節から単離した。フローサイトメトリーは、単核細胞集団中のＣＤ４およびＣＤ８陽性Ｔ細胞、Ｂ細胞、ＮＫ細胞ならびに単球の相対割合が決定されるように設計した。Ｂｅｃｔｏｎ－Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ　３－レーザーＦＡＣＳ機を用いて、免疫状態を評価した。表現型分類アッセイおよびスクリーニングのため、この機械にて、ＣＤ４＋／ＣＤ８＋比に加え、ＣＤ４＋／ＣＤ８－、ＣＤ８＋／ＣＤ４－、ＮＫ、Ｂ細胞および単球の数を記録する。単核細胞プロフィールを、６つの連鎖特異的抗体：ＣＤ４５　ＰｅｒＣＰ、抗ＴＣＲｂ　ＡＰＣ、ＣＤ４　ＰＥ、ＣＤ８　ＦＩＴＣ、ｐａｎ－ＮＫ　ＰＥおよびＣＤ１９　ＦＩＴＣのパネルを用い、各マウス由来の溶解末梢血の単一の試料を染色することにより誘導した。２つのＦＩＴＣ標識抗体およびＰＥ標識抗体は、互いに排他的な細胞型を染色する。試料を、ＣｅｌｌＱｕｅｓｔソフトウエアを使用し、Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ　ＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒフローサイトメーターを用いて解析した。

【１６１２】

結果：

（－／－）マウスは、（＋／＋）マウスと比較すると、胸腺において低減されたＣＤ４／ＣＤ８ＤＰ細胞パーセンテージおよび増大したＴＣＲＢ＋細胞パーセンテージを示した。（－／－）マウスはまた、（＋／＋）マウスと比較して、脾臓において低減されたＣＤ２１ｈｉ／ＣＤ２３ｍｅｄ　Ｂ細胞を示した。したがって、（－／－）マウスは、胸腺における低減されたＴ細胞レベルおよび脾臓における低減されたＢ細胞の子孫細胞を示す。

【１６１３】

急性期応答：

試験の説明：細菌のリポ多糖（ＬＰＳ）は内毒素であり、そのため、急性期応答および全身性炎症の強力な誘導因子である。レベルＩ　ＬＰＳマウスに、亜致死量用量のＬＰＳ（２００μＬの滅菌生理食塩水）を、２６ゲージ針を用いて腹腔内（ｉ．ｐ．）注射した。用量は、試験したマウスの平均重量を基準にし、注射の３時間後に１μｇ／ｇ体重とした。次いで、１００ｕｌの血液試料を採取し、ＴＮＦａ、ＭＣＰ－１およびＩＬ－６の存在についてＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ装置にて解析した。

【１６１４】

結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、ＬＰＳ攻撃に対する増大した平均血清ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６応答を示した。

【１６１５】

要約すると、ＬＰＳ内毒素攻撃は、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドをコードする遺伝子が

欠失したノックアウトマウスが、その野生型同腹仔と比較すると、免疫学的異常を示すことを示した。特に、変異型マウスは、ＬＰＳ内毒素で攻撃すると炎症誘発性応答を示す免疫学的応答を誘発する増大した能力（ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６産生）を示した。ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６は、Ｂ細胞活性化の後期段階に寄与する。ＴＮＦ－αは重要な炎症メディエーターである。また、ＴＮＦ－αおよびＩＬ－６はともに、急性期応答および全身性炎症の誘発に重要な役割を果たす。ＴＮＦ－αは、マクロファージ活性化における膜結合型シグナルに代用され得る（したがって、エフェクター分子としての機能を果たす）。

【１６１６】

卵白アルブミン攻撃

手順：このアッセイは、７匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスにおいて行なった。ニワトリ卵白アルブミン（ＯＶＡ）は、Ｔ細胞依存性抗原であり、マウスにおける抗原特異的免疫応答の研究用のモデルタンパク質として一般に使用されている。ＯＶＡは無毒で不活性であり、したがって、免疫応答が誘発されない場合であっても動物に害をもたらさない。ＯＶＡに対するマウスの免疫応答は、Ｔ細胞応答を惹起させる免疫優性ペプチドが同定されている程度まで充分キャラクタライズされている。抗ＯＶＡ抗体を、免疫処置の８～１０日後に酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＺＡ）を用いて検出し得、抗体の異なるアイソタイプの測定によって、遺伝子操作されたマウスにおいて欠陥性応答をもたらし得る複雑なプロセスに関するさらなる情報が得られる。

【１６１７】

上記のように、このプロトコルでは、マウスが抗原特異的免疫応答を生じる能力が評価される。動物に５０ｍｇのニワトリ卵白アルブミン（完全フロイントアジュバント中に乳化）をＩＰ注射し、１４日後に、抗卵白アルブミン抗体（ＩｇＭ、ＩｇＧ１およびＩｇＧ２サブクラス）の血清力価を測定した。血清試料中のＯＶＡ特異的抗体の量は、９６ウェル試料プレートをスキャンする装置によって得られる光学密度（ＯＤ）値に比例する。データは、各血清試料の一組の連続希釈物に対して収集した。

【１６１８】

この攻撃の結果：

（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、卵白アルブミン攻撃に対する低減された平均血清ＩｇＧ１およびＩｇＧ２ａ応答を示した。

【１６１９】

要約すると、卵白アルブミン攻撃試験は、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失したノックアウトマウスが、その野生型同腹仔と比較すると、免疫学的異常を示すことを示す。特に、変異型マウスは、Ｔ細胞依存性ＯＶＡ抗原で攻撃すると、免疫学的応答を生じる能力の低下を示した。したがって、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫系の刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）に有用であり得、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得る。したがって、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）は免疫応答の阻害に有用であり得、このため、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１６２０】

血液学解析：

試験の説明：血液試験は、アボット社のＣｅｌｌ－Ｄｙｎ３５００Ｒ自動血液学分析装置によって行なう。その特徴の一部としては、５種類の白血球分画が挙げられる。「患者」報告書には、全部で２２を超えるパラメータが含まれ得る。

【１６２１】

結果：

血液学：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した好中球、リンパ球、単球および好塩基球の絶対計数を特徴とする増大した平均総白血球計数を示した。

【１６２２】
要約すると、血液学検査結果は、ホモ接合体変異型マウスが、その（＋／＋）同腹仔対照と比較して、マクロファージ前駆体レベルの上昇を示す増大した白血球計数を示したことを示す。これらの結果は、ホモ接合体（－／－）ノックアウトマウスが異常な免疫学的表現型を示すことを示す。
【１６２３】
血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイ：
血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイは、Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを用いて行なう。このアッセイを用いて、単一の試料中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖アイソタイプが速やかに同定される。表示した値は「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。＜６の値はいずれも有意でない。
【１６２４】
結果：
血清免疫グロブリン：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔のもの、実行プロジェクト内の（＋／＋）マウスおよび歴史的メジアンと比較すると、低減された平均血清ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ｂおよびＩｇＧ２ａレベルを示した。
【１６２５】
変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較して、低減されたＩｇＭ、ＩｇＡおよびＩｇＧ３血清免疫グロブリンのレベルを示した。ＩｇＭ免疫グロブリンは、まず、細菌毒素の中和のために体液性免疫応答において生成され、補体系の活性化に特に重要である。同様に、ＩｇＧ免疫グロブリンは中和効果を有し、程度は低いが、補体系の活性化に重要である。ＩｇＡは、主に上皮細胞保護因子としての機能を果たし、細菌毒素およびウイルスを中和し得る。選択的ＩｇＡ欠損は、関連する明瞭な疾患感受性はないが、一般集団よりも慢性肺疾患を有する人々によく見られる。これは、ＩｇＡの欠損が、種々の病原体による肺感染症に対する素因をもたらし得ることを示し、体表面での防御におけるＩｇＡの役割と整合する。この場合、ノックアウトマウスで観察された表現型では増大したＩｇＡ血清レベルがもたらされ、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドまたはそのアゴニストが、皮膚感染症に対する自然免疫保護に有用であり得、より重要なことには、肺感染症に対する易感染性を予防し得ることを示す。ＩｇＧ３、ＩｇＧ２ａおよびＩｇＧ２ｂ免疫グロブリンは中和効果を有し、程度は低いが、補体系の活性化に重要である。観察された表現型は、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドが炎症性応答の調節因子であることを示す。これらの免疫学的異常は、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドまたはそのアゴニストが免疫系を刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）し得る有用な薬剤であり得ること、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得ることを示す。したがって、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドアンタゴニストまたはインヒビターは、免疫応答の阻害に有用であり得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。
【１６２６】
（ｄ）骨代謝および放射線学表現型解析
骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、
・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ
を含めた。
【１６２７】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨にお

ける変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１６２８】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１６２９】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１６３０】

結果：

ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均容量分析的骨中無機質密度および全身骨無機質密度を示した。

Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均大腿中軸断面積を示した。

【１６３１】

要約すると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した容量分析的骨中無機質密度および骨無機質密度ならびに大腿中軸断面積を示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方において、ＰＲＯ９８２４ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であり得る。

【１６３２】

７０．６１．ＤＮＡ１４８００４－２８８２（ＵＮＱ５９２３）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチド（ＤＮＡ１４８００４－２８８２で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ５９２３）を破壊した。この試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＩＲＲＥ様３（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）のＮＭ＿０２６３２４ハツカマウスｋｉｎ（Ｋｉｒｒｅｌ３）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８１０Ｈ３　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８１０Ｈ３ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。膜タンパク質ｍＫｉｒｒｅ；ヒト遺伝子配列参照：ＩＲＲＥ様３（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）のＮＭ＿０３２５３１ホモサピエンスｋｉｎ（ＫＩＲＲＥＬ３）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ８ＩＺＵ９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＩＺＵ９ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＮＰＥＨ２。

【１６３３】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＫＩＲＲＥＬ３のオーソログであるＫｉｒｒｅｌ３　（ＩＲＲＥ様３［Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ］のｋｉｎ）である。別名としては、ＳＳＴ４、ＮＥＰＨ２、ｍＫｉｒｒｅ、ｍＫＩＡＡ１８６７、１５０００１０Ｏ２０Ｒｉｋ、膜タンパク

質ｍＫｉｒｒｅ、ＩＲＲＥ様３（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）のＸ ｋｉｎ、ＫＩＲＲＥおよびＫＩＡＡ１８６７がある。

【１６３４】

ＫＩＲＲＥＬ３はＩ型原形質膜タンパク質であり、おそらく、細胞接着分子またはシグナル伝達分子としての機能を果たしている。タンパク質は、シグナルペプチド、５つの免疫グロブリン様ドメイン、膜貫通セグメントおよび細胞質Ｃ末端ドメインからなる。３つのすべてのＫＩＲＲＥＬファミリーメンバーの細胞質ドメインはＧｒｂ２ ＳＨ２結合部位およびＰＤＺＫ１結合部位を含み、これは、ＫＩＲＲＥＬ３が受容体としての機能を果たすことを示す（Ｓｅｌｌｉｎら，ＦＡＳＥＢ Ｊ １７（１）：１１５－７（２００３））。骨髄間質細胞上のＫＩＲＲＥＬ３の細胞外ドメインは、マトリックスメタロプロテイナーゼによって切断され、おそらく、造血性幹細胞分化を阻害するリガンドとして、または造血性幹細胞の遊走を制御するホーミング受容体としての機能を果たし得る（Ｕｅｎｏら，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４（５）：４５７－６３（２００３））。

【１６３５】

ＫＩＲＲＥＬ３は、いくつかの異なる組織および細胞型、例えば、脳、心臓、神経系、腎臓、腎臓の糸球体、腎臓の糸球体有足細胞細胞株、骨髄間質細胞、および肺癌細胞株において発現される。骨および造血に関与している他の組織では、ＫＩＲＲＥＬ３は、おそらく、造血性幹細胞の支持にある役割を果たしている。腎臓では、ＫＩＲＲＥＬ３は、糸球体濾過にある役割を果たしている可能性がある（Ｓｅｌｌｉｎら，ＦＡＳＥＢ Ｊ １７（１）：１１５－７（２００３）；Ｕｅｎｏら，Ｎａｔ Ｉｍｍｕｎｏｌ ４（５）：４５７－６３（２００３））。

【１６３６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１６３７】

【化６７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 22 | 33 | 19 | 74 |
| 予測値 | 18.5 | 37 | 18.5 | 74 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．５７有意性＝０．７５２０１４３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン５を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２６３２４．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち肝臓以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１６３８】

７０．６１．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１４８００４－２８８２（ＵＮＱ５９２３）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ＩＲＲＥ様３（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）のヒトｋｉｎのオーソログをコードする遺伝子（ＫＩＲＲＥＬ３）の変異により、低減された血清インスリンが雄（－／－）マウスにお

いてもたらされた。雄および雌両方のノックアウトマウスが増大した総組織マス、除脂肪体重、総体脂肪含量ならびに増大した血中トリグリセリドレベルを示した。雄（－／－）マウスは、低減された平均脊椎骨中無機質密度ならびに低減された平均脊椎骨海綿質の体積、数、厚さおよび結合密度を示した。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１６３９】

（ｂ）表現型解析：心臓病学

心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。

【１６４０】

血中脂質

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。

【１６４１】

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、平均血清トリグリセリドおよびコレステロールレベルの著しい増加を示した。

【１６４２】

したがって、ＰＲＯ１９８１４コード遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患、特に、脂質代謝異常と関連する疾患の処置のモデルとしての役割を果たし得る。ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、血中脂質の調節、特に、トリグリセリドおよびコレステロールの正常レベルの維持に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患などの心血管疾患、脂質代謝異常、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および／または肥満もしくは糖尿病の処置に有用であり得る。

【１６４３】

（ｃ）血中化学成分

血中化学成分解析は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を使用し、マウスにおいて血中化学成分試験を行なうためのその臨床状況において行なった。

【１６４４】

インスリンデータ：

試験の説明：Ｌｅｘｉｃｏｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓにて、マウスにおいて定量的インスリンアッセイを行なうためのその臨床状況において、Ｃｏｂｒａ　ＩＩ　Ｓｅｒｉｅｓ　Ａｕｔｏ－Ｇａｍｍａ　Ｃｏｕｎｔｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍを使用する。

【１６４５】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血清インスリンレベルを示した。

【１６４６】

ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失した変異型（－／－）マウスは、脂質代謝異常と一致する表現型を示す。インスリンレベルは減少し、これは、糖尿病を示し得る。したがって、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアン

タゴニストまたはインヒビターは、これらの代謝効果を模倣し得る。他方において、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、糖尿病などの代謝障害の予防および／または処置に有用であり得る。

【１６４７】

（ｄ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１６４８】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１６４９】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１６５０】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１６５１】

結果：

ＤＥＸＡ：雄および雌両方の（－／－）マウスが、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した総組織マス、除脂肪体重、総体脂肪含量ならびに低減された平均脊椎骨中無機質密度を示した。

Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均脊椎骨海綿質の体積、数、厚さおよび結合密度を示した。

【１６５２】

ＤＥＸＡおよび骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析によって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示唆する低減された骨測定値を示した。しかしながら、変異型該（－／－）マウスはまた、特に、コレステロールおよびトリグリセリドの両方の血清レベルの上昇を示す血中化学成分解析を考慮すると肥満の表現型を示す増大したボディー・マス測定値および増大した平均体脂肪パーセンテージも示した。このような観察結果は、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失した変異型マ

ウスでは、脂肪の蓄積と関連する代謝障害だけでなく、肥満と関連し得る一般代謝障害を反映する異常な骨測定値が誘導されることを示す。したがって、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満などの障害または他の代謝病の処置または予防に有用であり得る。しかしながら、この負の骨表現型はまた、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示し得る。また、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ１９８１４ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。

【１６５３】

７０．６２．ＤＮＡ１４４８３９（ＵＮＱ５９３０）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１９８３６ポリペプチド（ＤＮＡ１４４８３９で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ５９３０）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０１８７７６　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１８７７６ＮＩＤ：ｇｉ９０５５１９９　ｒｅｆＮＭ＿０１８７７６．１ハツカマウスサイトカイン受容体様因子３（Ｃｒｌｆ３）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９Ｚ２Ｌ７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｚ２Ｌ７ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＣＹＴＯＫＩＮＥ　ＲＥＣＥＰＴＯＲ　ＲＥＬＡＴＥＤ　ＰＲＯＴＥＩＮ４；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０１５９８６ホモサピエンスサイトカイン受容体様因子３（ＣＲＬＦ３）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９Ｙ６Ｍ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｙ６Ｍ８ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。サイトカイン受容体関連タンパク質４。

【１６５４】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＣＲＬＦ３のオーソログであるＣｒｌｆ３（サイトカイン受容体様因子３）である。別名としては、Ｃｒｌｆ２、Ｃｒｅｍｅ９、Ｃｙｔｏｒ４、ＭＧＣ２０６６１、サイトカイン受容体様因子２、サイトカイン受容体様分子９、およびサイトカイン受容体関連タンパク質４がある。

【１６５５】

ＣＲＬＦ３は仮想非分泌タンパク質であり、単一のフィブロネクチン３型ドメイン（ＳＭＡＲＴ受託ＳＭ０００６０）を含む。ＣＲＬＦ３の機能は未知である。

【１６５６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１６５７】

【化６８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 26 | 10 | 55 |
| 予測値 | 13.75 | 27.5 | 13.75 | 55 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．５７有意性＝０．７５２０１４３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝６

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン３～６を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０１８７７６．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち腎臓および脂肪以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１６５８】
７０．６２．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１４４８３９（ＵＮＱ５９３０）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒトサイトカイン受容体様因子３（ＣＲＬＦ３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）マウスにおける低減された血小板ならびに増大した平均血清ＩｇＭおよびＩｇＧ２ａレベルがもたらされた。標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１６５９】
（ｂ）免疫学表現型解析
免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。
【１６６０】
これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なわれ得る。
【１６６１】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。
【１６６２】
多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的が同定された。
【１６６３】
免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のための標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置され得る。

免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用され得る。

【１６６４】

下記の試験を行なった。

【１６６５】

血液学解析：

試験の説明：血液試験は、アボット社のＣｅｌｌ－Ｄｙｎ３５００Ｒ自動血液学分析装置によって行なう。その特徴の一部としては、５種類の白血球分画が挙げられる。「患者」報告書には、全部で２２を超えるパラメータが含まれ得る。

【１６６６】

結果：

血液学：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血小板計数（１７．９％減少）を示した。

【１６６７】

したがって、ＤＮＡ１４４８３９遺伝子が欠失した変異型マウスにより、凝固障害と関連する表現型がもたらされた。これと関連して、ＰＲＯ１９８３６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、異常な血液凝固と関連する障害（例えば、血友病など）の処置に有用であり得る。

【１６６８】

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイ：

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイは、Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ　Ｂｅａｄ　Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを用いて行なう。このアッセイを用いて、単一の試料中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖アイソタイプが速やかに同定される。表示した値は「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。＜６の値はいずれも有意でない。

【１６６９】

結果：

血清免疫グロブリン：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔のもの、実行プロジェクト内の（＋／＋）マウスおよび歴史的メジアンと比較すると、増大した平均血清ＩｇＭおよびＩｇＧ２ａレベルを示した。

【１６７０】

変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較して、ＩｇＭおよびＩｇＧ２ａ血清免疫グロブリンの上昇を示した。ＩｇＭ免疫グロブリンは、まず、細菌毒素の中和のために体液性免疫応答において生成され、補体系の活性化に特に重要である。同様に、ＩｇＧ２ａ免疫グロブリンも中和効果を有し、程度は低いが、補体系の活性化に重要である。観察された表現型は、ＰＲＯ１９８３６ポリペプチドが炎症性応答の負の調節因子であることを示す。これらの免疫学的異常は、ＰＲＯ１９８３６ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）が免疫系を刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）し得る重要な薬剤であり得、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得ることを示す。したがって、ＰＲＯ１９８３６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１６７１】

７０．６３．ＤＮＡ１５０１５７－２８９８（ＵＮＱ６０７７）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ２００８８ポリペプチド（ＤＮＡ１５０１５７－２８９８で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ６０７７）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチ

ド参照：ＮＭ＿１７７３８９ハツカマウス黒色腫阻害活性３（Ｍｉａ３）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＢＩ８４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＩ８４ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ハツカマウス成体網膜ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：Ａ９３００３９Ｇ１５産物：ＮＰＩＰ－ＬＩＫＥ　ＰＲＯＴＥＩＮと弱く類似する；ヒト遺伝子配列参照：ＸＭ＿４９６４３６　ＰＲＥＤＩＣＴＥＤ：ホモサピエンスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ａ９３００３９Ｇ１５遺伝子（ＬＯＣ４４０７１８）と類似する；ヒトタンパク質配列は、参照：ＸＰ＿４９６４３６　ＰＲＥＤＩＣＴＥＤに対応する：ＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ａ９３００３９Ｇ１５遺伝子［ホモサピエンス］と類似する。

【１６７２】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＵＮＱ６０７７のオーソログであるＭｉａ３（黒色腫阻害活性３）である。別名としては、Ｔａｎｇｏ、Ａ９３００３９Ｇ１５ＲｉｋおよびＡＡＡＰ６０７７がある。

【１６７３】

ヒトＵＮＱ６０７７およびマウスオーソログＭｉａは、おそらく、大きなタンパク質をコードしている遺伝子である。しかしながら、これらの遺伝子に対する現時点の推測では依然として不明瞭である。ヒトＵＮＱ６０７７は、約２０００アミノ酸のタンパク質をコードするようである。仮想タンパク質は、シグナルペプチド、ｓｒｃ相同性３ドメイン、および約７００アミノ酸の潜在的Ｃ末端保存ドメインを含有する。このＣ末端領域は、保存ドメイン有糸分裂チェックポイントタンパク質（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０５５５７；Ｅ値＝０．０４）、ビシリンＮ末端領域（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０４７０２；Ｅ値＝０．０６）、ＴｏｌＡタンパク質（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０６５１９；Ｅ値＝０．０７）およびミオシンテイル（Ｐｆａｍ受託ＰＦ０１５７６；Ｅ値＝０．０１）と弱い類似性を示す。マウスＭｉａ３は、シグナルペプチド、ｓｒｃ相同性３ドメイン、不明瞭な保存ドメインおよびＣ末端膜貫通セグメントからなる仮想１２３９アミノ酸タンパク質をコードする。不明瞭な保存ドメインは、トリプシン－αアミラーゼインヒビタードメイン（ＳＭＡＲＴ受託ＳＭ００４９９）およびメニンドメイン（ＰＦＡＭ受託ＰＦ０５０５３）のＮ末端部分と類似する。ヒトおよびマウス両方の仮想タンパク質の予測される細胞の局在は不明瞭である。

【１６７４】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスが該キメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１６７５】

【化６９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 16 | 36 | 0 | 52 |
| 予測値 | 13 | 26 | 13 | 52 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝２１．４６有意性＝２．１８７８６４４Ｅ－５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．０６平均同腹仔サイズ＝５

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン２および３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１７７３８９．２）。ＵＮＱ６０７７欠失はエキソン２の３’の１１ヌクレオチドから始まり、エキソン３と４との間のイントロン内の１０ヌクレオチドで終結する。エキソン４はなおＵＮＱ６０７７（－／－）において転写される。ヒトＴＡＮＧＯ遺伝子の解析およびＲＴ－ＰＣＲは、おそらく、選択的３’転写物が存在していることを示す。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨格筋および骨以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１６７６】
７０．６３．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１５０１５７－２８９８（ＵＮＱ６０７７）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒトＵＮＱ６０７７のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）変異型の致死がもたらされた。ＵＮＱ６０７７ホモ接合体ノックアウト（－／－）マウスは、野生型（＋／＋）マウスと比較して、胚発生中（Ｅ１８．５）に欠陥性骨形成を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１６７７】
致死の胚の発達異常に関する論考：
ノックアウトマウスにおける胚致死は、通常、種々の重症な発生上の問題、例えば、限定されないが、神経変性疾患、血管形成障害、炎症性疾患、または遺伝子／タンパク質が多くの細胞型において基礎的な細胞シグナル伝達プロセスに重要な役割を有する場合に起因する。また、胚致死は潜在的癌モデルとして有用である。同様に、対応するヘテロ接合体（＋／－）変異型動物は、表現型および／またはノックアウト遺伝子の機能に関して高度に情報提供的な手がかりを示す病理学報告を示す場合、特に有用である。例えば、ＥＰＯノックアウト動物は胚致死性であったが、胚に関する病態報告では、ＲＢＣの顕著な減損は示されなかった。
【１６７８】
（ｂ）病態
微視的観察結果：４５個の胚を第１２．５日に観察した：５個の（－／－）胚、１４個の（＋／－）胚、１０個の（＋／＋）胚、および１６個の吸収奇胎（ｒｅｓｏｒｐｔｉｏｎ　ｍｏｌｅ）。１６個の吸収奇胎のうち、７個は単一の雌由来であった。
【１６７９】
遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。
【１６８０】
（ｃ）ＵＮＱ６０７７胚致死のさらなる解析
ＵＮＱ６０７７ヘテロ接合体マウス間の異種交配を時限的交配（ｔｉｍｅｄ　ｍａｔｉｎｇ）として設定し、ホモ接合体変異型の子を作製した。子は、１８．５日胚のときに帝王切開によって取り出した。骨格調製物を、Ｓｏｌｌｏｗａｙら，Ｄｅｖ　Ｇｅｎｅｔ　２２：３２１－３３９（１９９８）に従って作製した。簡単には、Ｅ１８．５胚をドライアイス床上で安楽死させ、内器官全摘出を行ない、皮膚を剥いだ。１００％エタノール、その後アセトン中で一晩脱水させた後、胚を２日間、０．０６％アルシアンブルー、０．０２％アリザリンレッド、５％氷酢酸および６０％エタノールを含む溶液中で染色した。染色された胚を、続いて、１％水酸化カリウムを２回交換して数日間かけて清澄化し、水酸化カリウム／グリセロール系に通して移し、最後に、保存および写真撮影用の８０％グリセロール中に入れた。
結果：
ＵＮＱ６０７７ホモ接合体ノックアウト（－／－）マウスは、野生型（＋／＋）マウスと比較して、胚発生中（Ｅ１８．５）に欠陥性骨形成を示した。骨格調製物（前述）は、Ｅ１８．５（－／－）の子において骨特異的染色物質によって示されるように、（－／－）胚の子において広範な欠陥性骨形成を示した。３種類の異なる型の骨形成が、その発生において欠陥性であることが示された。具体的には、野生型（＋／＋）の子（Ｅ１８．５）の同じ３つの型の骨と比較すると、皮骨は完全に存在しないことがわかり、軟骨膜骨は

、完全に存在しないか、または重篤に障害されているかのいずれかであり、軟骨内性骨は強く障害されていた。

【１６８１】

これらの試験は、ＰＲＯ２００８８ポリペプチドをコードするＵＮＱ６０７７が、正常な骨発生に不可欠であることを示す。ＰＲＯ２００８８ポリペプチドまたはそのアゴニストは、胚発生中での正常な骨発生の促進に不可欠である。骨転形は動的プロセスであり、おそらく、ＰＲＯ２００８８ポリペプチドは、正常な骨代謝の維持に重要であり得、骨粗鬆症などの骨障害の処置に有用であり得る。ＵＮＱ６０７７のアンタゴニスト（インヒビター）は、ノックアウト（－／－）の子で観察された負の骨表現型を模倣し得る。

【１６８２】

７０．６４．ＤＮＡ２９５８０１（ＵＮＱ９６５９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ７０７８９ポリペプチド（ＤＮＡ２９５８０１で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ９６５９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＡＫ０３３９０６　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＡＫ０３３９０６ＮＩＤ：ｇｉ２６０８３６４９　ｄｂｊ　ＡＫ０３３９０６．１ハツカマウス成体雄間脳ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリに対応する、クローン：９３３０１１２Ｐ０４産物仮想タンパク質、完全挿入配列；タンパク質参照：Ｑ９ＣＴＮ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＣＴＮ８ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。Ａ９３００３１Ｌ１４Ｒｉｋタンパク質（断片）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿１９９０００ホモサピエンス脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合パートナー様３（ＬＨＦＰＬ３）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ８６ＵＰ９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８６ＵＰ９ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合パートナー様タンパク質。

【１６８３】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＬＨＦＰＬ３（脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合パートナー様３）のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　Ａ９３００３１Ｌ１４遺伝子である。

【１６８４】

ＬＨＦＰＬ３はおそらく原形質膜タンパク質であり、シグナルペプチドおよび３回膜貫通セグメントを含む。ＬＨＦＰＬ３は、ヒト脂肪腫におけるＨＭＧＩＣ遺伝子の融合パートナーである脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合パートナー（ＬＨＦＰ）を含む遺伝子のファミリーに属する（Ｐｅｔｉｔら，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　５７（３）：４３８－４１（１９９９））。ＬＨＦＰＬ３の機能は未知である。

【１６８５】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１６８６】

【化７０】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 31 | 22 | 66 |
| 予測値 | 16.5 | 33 | 16.5 | 66 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．４１有意性＝０．８１４６４７３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝０

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＡＫ０２０９１６．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、脊髄、目および腎臓において検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１６８７】
７０．６４．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ２９５８０１（ＵＮＱ９６５９）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒト脂肪腫ＨＭＧＩＣ融合パートナー様３（ＬＨＦＰＬ３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減された平均皮膚線維芽細胞増殖速度が（－／－）マウスにおいてもたらされた。変異型（－／－）マウスはまた、日周期リズムの顕著化を示した。雌（－／－）マウスは増大した平均全身骨無機質密度を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１６８８】
（ｂ）成体皮膚細胞増殖：
手順：皮膚細胞を１６週齢の動物（２匹の野生型および４匹のホモ接合体マウス）から分離した。これらを、初代線維芽細胞培養物に発展させ、線維芽細胞増殖速度を、厳密に制御されたプロトコルにおいて測定した。このアッセイで過剰増殖性および低増殖性の表現型を検出できる能力を、ｐ５３およびＫｕ８０を用いて示した。増殖は、Ｂｒｄｕ取り込みを用いて測定した。
【１６８９】
具体的には、これらの試験において皮膚線維芽細胞増殖アッセイを使用した。標準化した培養物中の細胞数の増加を、相対増殖能の尺度として用いた。初代線維芽細胞を、野生型および変異型マウスから採取した皮膚生検材料から確立した。５００００個の細胞の２連または３連の培養物をプレーティングし、６日間増殖させた。培養期間の終わりに、培養物中に存在する細胞数を、電子粒子計数装置を用いて測定した。
【１６９０】
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、平均皮膚線維芽細胞増殖速度の低下を示した。
【１６９１】
したがって、ホモ接合体変異型マウスは、低増殖性表現型を示した。このような観察結果から示されるように、ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、この低増殖性表現型を模倣し得、腫瘍サプレッサーとしての機能を果たし得、異常な細胞増殖の低減に有用であり得る。
【１６９２】
（ｃ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学
神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質

および分裂病型に適用され得る。

【１６９３】

手順：

行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。

【１６９４】

日周期試験の説明：

雌マウスを、試験の第１日目の午後４時に４８．２ｃｍ×２６．５ｃｍのホームケージ内に個々に収容し、飼料および水を随意に与える。動物を、１２時間明／暗サイクル（午前７時に点灯し、午後７時に消灯する）に曝露する。システムソフトウエアにより、動物の動きによって引き起こされる光線遮断回数を記録し、光線中断は自動的に移動回数に分けられる。活動性は、３日間の試験中、１時間間隔で６０回記録する。得られたデータを、３日間の試験期間における各時間で記録したメジアン活動性レベル（日周期リズム）および各明／暗サイクル中のメジアン総活動性（自発活動）によって示す。

【１６９５】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、ホームケージ活動性試験の１２時間馴化期間中、日周期リズムの顕著化（増大した歩行回数）を示した。このような所見は、変異型（－／－）マウスにおける増大した多動性または不安表現型を示す。ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドのアンタゴニストまたはインヒビターは、この神経学的表現型を模倣することが期待され得る。一方、ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、軽度～中等度の不安、全般性不安障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害または双極性障害などの神経障害の処置に有用であり得る。

【１６９６】

（ｄ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１６９７】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１６９８】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１６９９】

結果：

ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均全身骨無機質密度を示した。

【１７００】
要約すると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した全身骨無機質密度を示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方において、ＰＲＯ７０７８９ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であり得る。
【１７０１】
７０．６５．ＤＮＡ２５５２１９（ＵＮＱ１１６３２）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ５０２９８ポリペプチド（ＤＮＡ２５５２１９で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１１６３２）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１４５５８０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿１４５５８０ＮＩＤ：ｇｉ２１７０４１６５　ｒｅｆＮＭ＿１４５５８０．１ハツカマウス発現配列ＡＷ５５３０５０（ＡＷ５５３０５０）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＶＥ５８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＶＥ５８ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。仮想タンパク質ＦＬＪ２２５７３と類似；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０２４６６０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２４６６０ＮＩＤ：ｇｉ１３３７５９１２　ｒｅｆＮＭ＿０２４６６０．１ホモサピエンス仮想タンパク質ＦＬＪ２２５７３（ＦＬＪ２２５７３）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９Ｈ６６５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｈ６６５ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。仮想タンパク質ＦＬＪ２２５７３。
【１７０２】
対象のマウス遺伝子は、ヒト仮想タンパク質ＦＬＪ２２５７３（ＦＬＪ２２５７３）のオーソログである仮想タンパク質ＭＧＣ３０３３２（ＭＧＣ３０３３２）である。
【１７０３】
ＦＬＪ２２５７３は仮想Ｉ型原形質膜タンパク質であり、シグナルペプチド、細胞外ドメイン、膜貫通セグメントおよび細胞質ドメインからなる。現時点では、その機能は未知である。
【１７０４】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。
【１７０５】
【化７１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 21 | 44 | 14 | 79 |
| 予測値 | 19.75 | 39.5 | 19.75 | 79 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．７５有意性＝０．６８７２８９３（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３平均同腹仔サイズ＝０
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１～４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１４５５８０．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体

組織試料のうち脳、脊髄、胸腺、脾臓および腎臓において検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１７０６】
７０．６５．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ２５５２１９（ＵＮＱ１１６３２）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒト仮想膜タンパク質のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減されたｍｉｃｒｏＣＴ骨関連測定値がもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１７０７】
（ｂ）骨代謝および放射線学表現型解析
骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、
・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ
を含めた。
【１７０８】
Ｄｅｘａ解析－試験の説明：
手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。
【１７０９】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１７１０】
骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：
手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。
【１７１１】
結果：
ＭｉｃｒｏＣＴ：雄（－／－）ノックアウト体は、その性別一致野生型同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された小柱の数および結合密度を示した。
【１７１２】
骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析によって解析した（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔と比較すると、異常な骨障害を示す低減された骨測定値を示した。（－／－）マウスは、骨代謝障害を反映する骨測定値の異常および減少を伴う負の骨表現型を示した。負の骨表現

型は、ＰＲＯ５０２９８ポリペプチドまたはそのアゴニストが骨恒常性の維持に有用であり得ることを示す。また、ＰＲＯ５０２９８ポリペプチドは、骨治癒または関節炎もしくは骨粗鬆症の処置に有用であり得、一方、ＰＲＯ５０２９８ポリペプチドまたはそのコード遺伝子のアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、異常な、または病理的骨障害、例えば、異常な骨代謝と関連している炎症性疾患（関節炎など）、骨粗鬆症および骨減少症をもたらし得る。

【１７１３】

７０．６６．ＤＮＡ２５６５６１（ＵＮＱ１２１７９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ５１５９２ポリペプチド（ＤＮＡ２５６５６１で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１２１７９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０１９４６５　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１９４６５ＮＩＤ：９５０６５１６ハツカマウスハツカマウス細胞傷害性および調節性Ｔ細胞分子（Ｃｒｔａｍ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９Ｚ１５１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｚ１５１ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。クラスＩ　ＭＨＣ拘束Ｔ細胞結合分子；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０１９６０４ホモサピエンスクラスＩ　ＭＨＣ拘束Ｔ細胞結合分子（ＣＲＴＡＭ）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｏ９５７２７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｏ９５７２７ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。クラスＩ　ＭＨＣ拘束Ｔ細胞結合分子。

【１７１４】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＣＲＴＡＭ（クラスＩ　ＭＨＣ拘束Ｔ細胞結合分子）のオーソログであるＣｒｔａｍ（細胞傷害性および調節性Ｔ細胞分子）である。別名としては、クラスＩ拘束Ｔ細胞結合分子がある。

【１７１５】

ＣＲＴＡＭは、Ｔ細胞において発現されるＩ型原形質膜タンパク質であり、おそらく受容体または細胞接着分子としての機能を果たしている。タンパク質は、シグナルペプチド、免疫グロブリン様ドメイン（Ｐｆａｍ受託ＰＦ００００７）、膜貫通セグメントおよび細胞質Ｃ末端からなる。ＣＲＴＡＭは、おそらく、免疫機能にある役割を果たしている（Ｋｅｎｎｅｄｙら、Ｊ Ｌｅｕｋｏｃ Ｂｉｏｌ ６７（５）：７２５－３４（２０００）；Ｄｕ Ｐａｓｑｕｉｅｒら，Ｃ Ｒ Ｂｉｏｌ ３２７（６）：５９１－６０１（２００４））。

【１７１６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１７１７】

【化７２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 38 | 23 | 81 |
| 予測値 | 20.25 | 40.5 | 20.25 | 81 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．５２有意性＝０．７７１０５１６（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２５平均同腹仔サイズ＝８

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０１９４６５．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち胸腺、脾臓ならびに胃、小腸および結腸において検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１７１８】

７０．６６．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ２５６５６１（ＵＮＱ１２１７９）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトクラスＩ　ＭＨＣ拘束Ｔ細胞結合分子（ＣＲＴＡＭ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、胸腺Ｔ細胞リンパ腫が１匹の（－／－）マウスにおいてもたらされた。また、数匹のヘテロ接合体（＋／－）およびホモ接合体（－／－）マウスは、種々の重篤度の白内障を示した。また、改善されたグルコース耐性が（－／－）マウスにおいて認められた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１７１９】

（ｂ）病理学：

微視的観察結果：検査した６匹の（－／－）マウスのうち、１匹は胸腺内にリンパ球性悪性リンパ腫を示し、これは、胸腺皮質を削り、縦隔および肺内に局所浸潤していた。リンパ節および脾臓は、罹患マウスにおいて新生物細胞について陰性であった。このＴ細胞リンパ腫は（－／－）マウスの１／６にのみ存在したが、これはこの歳のマウスには稀な腫瘍であり、遺伝子関連性である可能性が非常に高い。

遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。

【１７２０】

（ｃ）心臓血管の表現型解析：

心臓血管の生物学の領域において、表現型試験を行ない、心臓血管、内皮または血管形成の障害の処置のために潜在的標的を同定した。かかる表現型試験では、眼底写真撮影および血管造影を含め、種々の目の異常の徴候を見出すために網膜動静脈比（Ａ／Ｖ比）を測定した。異常なＡ／Ｖ比は、高血圧（および高血圧、例えば、アテローム性動脈硬化症を引き起こす任意の疾患）、糖尿病または眼科学的障害に相当する他の眼疾患という血管疾患と関係し得る全身性の疾患または障害の徴候を示す。かかる目の異常としては、限定されないが、以下：網膜の異常は、網膜の形成異常、種々の網膜症、再狭窄、網膜動脈閉鎖又は閉塞である；網膜血管系の二次的萎縮を引き起こす網膜変性、色素性網膜炎、黄斑ジストロフィー、シュタルガルト病、先天性停在夜盲症、コロイデレミア、回転状萎縮、レーバー先天性黒内障、網膜分離障、ヴァーグナー症候群、アッシャー症候群、ツェルヴェーガー症候群、サルディーノ－マインザー症候群、シニアローケン症候群、バルデー－ビードル症候群、アルポート症候群、アルストレーム症候群、コケーン症候群、先天性脊骨端形成異常、フリン－エアード症候群、フリートライヒ運動失調、ハルグレン症候群、マーシャル症候群、アルベルス－シェーンベルク病、レフサム病、キーンズ・セイアー症候群、ワールデンブルヒ症候群、アラジール症候群、筋緊張性ジストロフィー、オリーブ橋小脳萎縮、ピエール・マリエ症候群、スティックラー症候群、カロチン血症、シスチン蓄積症、ウォルフラム症候群、バッセン－コルンツヴァイク症候群、無β‐リポ蛋白血症、色素失調症、バッテン病、ムコ多糖症、ホモシスチン尿症、またはマンノシドーシスが挙げられ得る。

【１７２１】

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。眼底写真撮影を、覚醒時の動物において、ＫｏｗａＧｅｎｅｓｉｓ小動物用眼底カメラをＨａｗｅｓおよびｃｏａｕｔｈｏｒｓ（Ｈａｗｅｓら，１９９９　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｖｉｓｉｏｎ　１９９９；５：２２）に従って改造して用いて行なった。フルオレセインの腹腔内注射により、各検査での直接光眼底像および蛍光血管造影図の取得を可能にした。直接的な眼科学的変化に加え、この試験では、糖

尿病およびアテローム性動脈硬化症などの全身疾患または他の網膜の異常と関連する網膜の変化が検出され得る。通常の光の下で眼底の画像を得た。血管造影により、目の動脈および静脈の検査が可能であった。また、目について動静脈（Ａ／Ｖ）比を測定した。

【１７２２】

眼科学的解析は、作製したＦ２匹の野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫において、上記のプロトコルを用いて行なった。具体的には、Ａ／Ｖ比は、眼底像に従ってＫｏｗａ　ＣＯＭＩＴ＋ソフトウエアを用いて測定および計算した。この試験では、散大させた瞳孔からカラー写真を撮影する：画像は、多くの疾患の検出および分類を補助する。動静脈比（Ａ／Ｖ）は、静脈直径に対する動脈直径（血管の分岐部の前で測定）の比である。多くの疾患、すなわち、糖尿病、心臓血管の障害、乳頭浮腫、視神経萎縮または他の目の異常、例えば、網膜変性（色素性網膜炎として知られる）もしくは網膜の形成異常、視覚問題もしくは失明などは、この比に影響を及ぼす。したがって、ホモ接合体（－／－）およびヘテロ接合体（＋／－）変異型子孫において、野生型（＋／＋）同腹仔と比較して動静脈比の増加がもたらされた表現型観察結果は、かかる病理状態を示すものであり得る。

【１７２３】

結果：

眼底：解析した（－／－）および（＋／－）マウスのうち、数匹のマウスは、種々の重篤度の白内障を示した。

【１７２４】

要約すると、ＤＮＡ２５６５６１（ＵＮＱ１２１７９）と同定された、ＰＲＯ５１５９２ポリペプチドをコードする遺伝子をノックアウトすることにより、ホモ接合体変異型子孫は、白内障形成および／または他の眼科学的障害と関連する表現型を示す。検出されたかかる眼科学的変化は、心臓血管の全身疾患と関連して最もよく見られる。特に、白内障形成は、血液凝固カスケードの撹乱と関係する心臓血管の合併症を示し得る。白内障はまた、ヒトダウン症候群、ハレルマン－ストレフ症候群、ロウ症候群、ガラクトース血症、マルファン症候群、１３～１５トリソミー状態、アルポート症候群、筋緊張性ジストロフィー、ファブリー病、甲状腺機能低下症、コンラーディ症候群などの全身疾患と関連している。したがって、ＰＲＯ５１５９２コード遺伝子のアンタゴニストは、同様の病理的変化をもたらし得、一方、アゴニストは、白内障形成および／または根本的な心血管疾患もしくは眼科学的障害の予防において治療剤として有用であり得る。

【１７２５】

（ｄ）表現型解析：代謝－血中化学成分／グルコース耐性

代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的が同定され得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的が同定され得る。血中化学成分の表現型解析としては、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するグルコース耐性試験が挙げられる。異常なグルコース耐性試験の結果、以下の障害または状態：１型および２型糖尿病、Ｘ症候群、種々の心血管疾患および／または肥満を示すものであり得るが、これらに限定され得ない。

【１７２６】

手順：２匹の野生型および４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて使用した。グルコース耐性試験は、哺乳動物における減損したグルコース恒常性を規定するための標準である。グルコース耐性試験は、Ｌｉｆｅｓｃａｎ社のグルコメーターを用いて行なった。動物に、２０％溶液として送達されるＤ－グルコースを２ｇ／ｋｇでＩＰ注射し、血糖レベルを、注射の０、３０、６０および９０分後に測定した。

【１７２７】

結果：

グルコース耐性試験：試験した雄変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同

腹仔と比較すると、増大したグルコース耐性を示した。
【１７２８】
これらの試験において、変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、試験した３つのすべての時間枠で、通常の空腹時グルコースの存在下においてグルコース耐性の増加または増大を示した。また、高インスリン血症は、（－／－）マウスにおいて顕性でなかった。したがって、ノックアウトマウスは、増大したインスリン感受性または減損したグルコース恒常性と反対の表現型パターンを示した。
【１７２９】
（ｅ）さらなる試験
ＵＮＱ１２１７９は、リンパ節において免疫細胞の組織選択的輸送に関与しているようである。エフェクター／記憶ＣＤ４Ｔ細胞の過剰増殖が、ＴｃＲ刺激（抗ＣＤ３＋抗ＣＤ２８）後のノックアウト動物において起こる。
【１７３０】
７０．６７．ＤＮＡ７６３９８－１６９９（ＵＮＱ８３０）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１７５７ポリペプチド（ＤＮＡ７６３９８－１６９９で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ８３０）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＡＫ０１４２６１ハツカマウス１３日胚頭部ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリに対応する、クローン：３１１００７９Ｏ１５産物仮想タンパク質、完全挿入配列；タンパク質参照：Ｑ９ＣＸＬ７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＣＸＬ７ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。３１１００７９Ｏ１５Ｒｉｋタンパク質；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿２０６８９５ホモサピエンスＡＳＣＬ８３０（ＵＮＱ８３０）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６ＵＸ３４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＸ３４ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＡＳＣＬ８３０。
【１７３１】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＡＳＣＬ８３０（ＵＮＱ８３０）のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　３１１００７９Ｏ１５遺伝子である。ＡＳＣＬ８３０は、おそらくＩ型原形質膜タンパク質であり、シグナルペプチド、細胞外ドメイン、膜貫通セグメントおよび短鎖Ｃ末端ドメインからなる。このタンパク質の機能は未知である。
【１７３２】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。
【１７３３】
【化７３】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 18 | 38 | 4 | 60 |
| 予測値 | 15 | 30 | 15 | 60 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝１５．１１有意性＝５．２３４８６２３Ｅ－４（ｈｏｍ／ｎ）＝０．１
平均同腹仔サイズ＝６
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン２および３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＡＫ０１４２６１．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳および脊髄においてのみ検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１７３４】

７０．６７．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ７６３９８－１６９９（ＵＮＱ８３０）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト仮想膜タンパク質のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（－／－）変異型の生存性低下がもたらされた。生き残った雄（－／－）マウスは、低減された血清トリグリセリドおよびコレステロールレベルならびに低減された血清グルコースレベルを示した。生き残った雌（－／－）マウスは、ホームケージ活動性試験中、低減された活動性を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１７３５】

（ｂ）病態

微視的観察結果：妊娠１８日目の４個の（－／－）胚、１１個の（＋／－）胚および３個の（＋／＋）胚の合計１８個の胚の検査。４個の（－／－）胚および２個の（＋／＋）胚の組織学的検査により、顕著な差は示されなかった。ホモ接合体のメンデル数は１８．５日胚に存在し、組織学的に正常に見える。しかしながら、第６週目では、ホモ接合体の予想値の３分の１しか生存していない。

遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。

【１７３６】

（ｃ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用され得る。

【１７３７】

手順：

行動のスクリーニングを、野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。

【１７３８】

日周期試験の説明：

雌マウスを、試験の第１日目の午後４時に４８．２ｃｍ×２６．５ｃｍのホームケージ内に個々に収容し、飼料および水を随意に与える。動物を、１２時間明／暗サイクル（午前７時に点灯し、午後７時に消灯する）に曝露する。システムソフトウエアにより、動物の動きによって引き起こされる光線遮断回数を記録し、光線中断は自動的に移動回数に分けられる。活動性は、３日間の試験中、１時間間隔で６０回記録する。得られたデータを、３日間の試験期間における各時間で記録したメジアン活動性レベル（日周期リズム）および各明／暗サイクル中のメジアン総活動性（自発活動）によって示す。

【１７３９】
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、ホームケージ活動性試験の１２時間馴化期間中、低減されたメジアン歩行回数を示した。また、オープンフィールド試験における低減された直立がホモ接合体で観察された。両方の観察結果は（－／－）マウスにおける低運動を示す。
【１７４０】
これらの結果は、（－／－）マウスにおける顕著な低い自発活動を示し、無気力（ｌｅｔｈａｒｇｙ）または抑鬱障害と一致する。ＰＲＯ１７５７ポリペプチドまたはＰＲＯ１７５７コード遺伝子のアンタゴニストまたはインヒビターは、この挙動を模倣することが期待され得る。同様に、ＰＲＯ１７５７ポリペプチドまたはそのアゴニストは、かかる神経障害、例えば、抑鬱障害または他の減少された不安様症状（例えば、無気力、認知障害、痛覚過敏および感覚障害など）の処置に有用であり得る。
【１７４１】
（ｄ）表現型解析：心臓病学
心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。
【１７４２】
血中脂質
手順：野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。
【１７４３】
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、平均血清トリグリセリドおよびコレステロールレベルの著しい減少を示した。
【１７４４】
したがって、ＰＲＯ１７５７コード遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患、特に、脂質代謝異常と関連する疾患の処置のモデルとしての役割を果たし得る。ＰＲＯ１７５７ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、血中脂質の調節、特に、トリグリセリドの正常レベルの維持に有用であり得る。
【１７４５】
（ｅ）表現型解析：代謝－血中化学成分
代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的が同定され得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的が同定され得る。
【１７４６】
結果：
雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均血清グルコースレベルを示した。
【１７４７】
７０．６８．ＤＮＡ９６８７９－２６１９（ＵＮＱ１９３８）遺伝子の破壊を含むマウ

スの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４４２１ポリペプチド（ＤＮＡ９６８７９－２６１９で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１９３８）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２９６１２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０２９６１２ＮＩＤ：２０５１４７８３ハツカマウスハツカマウスＣＤ２抗原ファミリー，メンバー１０（Ｃｄ２ｆ１０懸垂（－ｐｅｎｄｉｎｇ））に対応する；タンパク質参照：Ｑ９Ｄ７８０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９Ｄ７８０ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。２３１００２６Ｉ０４ＲＩＫ　ＰＲＯＴＥＩＮ；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０３３４３８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０３３４３８ＮＩＤ：１５５５９２０４ホモサピエンスホモサピエンスＣＤ８４－Ｈ１前駆体（ＣＤ８４－Ｈ１）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９６Ａ２８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９６Ａ２８ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＣＤ８４－Ｈ１（ＣＤ２　ＦＡＭＩＬＹ１０）。

【１７４８】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＳＬＡＭＦ９オーソログであるＳｌａｍｆ９（ＳＬＡＭファミリーメンバー９）である。別名としては、Ｃｄ２ｆ１０、ＳＦ２００１、ＣＤ２Ｆ－１０、ＣＤ８４－Ｈ１、２３１００２６Ｉ０４Ｒｉｋ、ＰＲＯ４４２１およびＣＤ２抗原ファミリーメンバー１０がある。ＳＬＡＭＦ９は内在性原形質膜タンパク質であり、おそらく、接着分子または受容体としての機能を果たしている。タンパク質は、シグナルペプチド、細胞外Ｉｇ様ドメイン、膜貫通セグメントおよび短鎖細胞質Ｃ末端からなる。ＳＬＡＭＦ９は、ＣＤ２ファミリーメンバーの類縁体であり、リンパ球活性化または接着の補助受容体としての機能を果たす。ＳＬＡＭＦ９は、脾臓、肺、精巣およびマクロファージ細胞株において発現されるが、末梢血白血球では発現されない（Ｆｅｎｎｅｌｌｙら，Ｉｍｍｕｎｏ　ｇｅｎｅｔｉｃｓ　５３（７）：５９９－６０２（２００１））。

【１７４９】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１７５０】
【化７４】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 31 | 12 | 63 |
| 予測値 | 15.75 | 31.5 | 15.75 | 63 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝４．４８有意性＝０．１０６４５８５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２平均同腹仔サイズ＝７
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２９６１２．２）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、骨格筋および骨以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１７５１】
７０．６８．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ９６８７９－２６１９（ＵＮＱ１９３８）について
（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトＳＬＡＭファミリーメンバー９（ＳＬＡＭＦ９）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、増大した総組織マス、除脂肪体重、総体脂肪パーセンテージおよび脂肪マス（ｇ）がホモ接合体（－／－）においてもたらされた。また、（－／－）マウスは、増大した骨関連測定値を示した。雄および雌両方の（－／－）マウスが、増大したトリグリセリドレベルを示し、一方で、雄（－／－）マウスはまた、平均血清コレステロールのレベルの上昇も示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１７５２】

（ｂ）表現型解析：心臓病学

心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレステロール血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールの測定を含めた。

【１７５３】

血中脂質

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。高コレステロールレベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。

【１７５４】

結果：

血中化学成分：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均血清コレステロールレベルを示した。また、雄および雌両方のノックアウトマウス（－／－）がその（ｔ　ｈｅｉｒ）（＋／＋）同腹仔と比較して、増大した平均血清トリグリセリドレベルを示した。

【１７５５】

上記に要約したように、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、平均血清コレステロールおよびトリグリセリドレベルの著しい増加を示した。したがって、ＰＲＯ４４２１遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患モデルとして機能し得る。ＰＲＯ４４２１ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドなどの血中脂質の調節に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ１４４２１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠状動脈性心臓病などの心血管疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病および／または肥満の処置に有用であり得る。

【１７５６】

（ｃ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１７５７】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎

骨ＢＭＤを測定した。
【１７５８】
マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。
【１７５９】
結果：
ＤＥＸＡ：雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均総組織マス、除脂肪体重、総体脂肪パーセンテージ、容量分析的骨中無機質密度、および全身骨無機質密度ならびに脂肪（ｇ）を示した。また、雄（－／－）マウスも増大した総組織マス、除脂肪体重および総体脂肪を示した。
【１７６０】
（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、総組織マスおよび増大した平均総体脂肪ならびに増大した骨無機質密度測定値を示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ４４２１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病の処置に有益であり得る。増加した骨塩量ならびに全身および大腿骨中無機質密度と関連する表現型は、これらの効果を模倣する薬剤（例えば、ＰＲＯ４４２１ポリペプチドのアンタゴニスト）が骨治癒に有用であり得ることを示す。また、雌変異型該（－／－）マウスは、肥満の表現型を示す増大した平均体脂肪パーセンテージ（ならびに増大したトリグリセリドおよびコレステロールレベル）も示した。これらの観察結果は、ＰＲＯ４４２１ポリペプチドをコードする遺伝子が欠失した変異型マウスでは、脂肪の蓄積と関連する代謝障害（脂質代謝異常）だけでなく、肥満と関連し得る一般代謝障害を反映する異常な骨測定値が誘導されることを示す。したがって、ＰＲＯ４４２１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満などの障害または他の代謝病の処置または予防に有用であり得る。
【１７６１】
７０．６９．ＤＮＡ１１９５１６－２７９７（ＵＮＱ３０７１）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ９９０３ポリペプチド（ＤＮＡ１１９５１６－２７９７で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ３０７１）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＸＭ＿３５５３２２　ＰＲＥＤＩＣＴＥＤ：ハツカマウスＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　５９３０４３４Ｂ０４遺伝子（５９３０４３４Ｂ０４Ｒｉｋ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＢＧ２１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＢＧ２１ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ハツカマウス０日目新生児胸腺ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：Ａ４３００２３Ｄ１８産物：未知ＥＳＴ、完全挿入配列（ハツカマウス１３日胚胃ｃＤＮＡ、ＲＩＫＥＮ完全長富化ライブラリ、クローン：Ｄ５３０００７Ｎ０５産物：未知ＥＳＴ、完全挿入配列）；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０１７５８６　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：ＮＭ＿０１７５８６ＮＩＤ：ｇｉ８９２２１１５ｒｅｆＮＭ＿０１７５８６．１ホモサピエンス第９染色体オープンリーディングフレーム７（Ｃ９ｏｒｆ７）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９ＵＧＱ２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＵＧＱ２ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。仮想タンパク質ＦＬＪ９０３７１（第９染色体オープンリーディングフレーム７）（仮想タンパク質ＮＴ２ＲＰ３００１６１９）。
【１７６２】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＣ９ｏｒｆ７（第９染色体オープンリーディングフレーム７）のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　５９３０４３４Ｂ０４遺伝子である。別

名としては、Ｄ９Ｓ２１３５がある。
【１７６３】
Ｃ９ｏｒｆ７は推定原形質膜タンパク質であり、シグナルペプチドおよび２つの膜貫通セグメントからなる。
【１７６４】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。
【１７６５】
【化７５】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 23 | 41 | 25 | 89 |
| 予測値 | 22.25 | 44.5 | 22.25 | 89 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝１．６２有意性０．４４４８５８０７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２８平均同腹仔サイズ＝１２
変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＡＫ０２００４１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨ならびに胃、小腸および結腸以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１７６６】
７０．６９．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ１１９５１６－２７９７（ＵＮＱ３０７１）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒト第９染色体オープンリーディングフレーム７（Ｃ９ｏｒｆ７）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、聴覚障害が（－／－）マウスにおいてもたらされた。雄および雌両方の（－／－）マウスが増大した平均血清トリグリセリドレベルを示し、雌においてより顕著であった。雄（－／－）マウスはまた、増大した平均血清コレステロールも示した。また、血清ＩｇＭおよびＩｇＧ２ａレベルが（－／－）ノックアウトマウスにおいても減少していた。２匹の雌（－／－）マウスは、骨髄において骨髄様過形成を示した。雄（－／－）マウスは、増大した平均総組織マスおよび除脂肪体重ならびに増大した平均大腿中軸皮質厚さを示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１７６７】
（ｂ）病理学：
微視的観察結果：雌（－／－）マウスはともに、骨髄において骨髄様過形成を示した。雄（－／－）マウスでは、顕著な差は観察されなかった。
遺伝子発現：ＬａｃＺ活性は、免疫組織化学的解析による組織パネルにおいて検出されなかった。
【１７６８】
（ｃ）表現型解析：心臓病学
心臓血管の生物学の領域において、本明細書では、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠動脈疾患、脂質代謝異常、例えば、高コレステロール（高コレ

ステロール血症）および血清トリグリセリドの上昇（高トリグリセリド血症）、糖尿病および／または肥満の処置のために標的を同定した。この表現型試験には、血清コレステロールおよびトリグリセリドの測定を含めた。

【１７６９】

血中脂質

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートをこのアッセイにおいて試験した。増大した高コレステロールレベルおよびトリグリセリドの血中レベルは、心血管疾患および／または糖尿病の発症のリスクファクターと認識されている。血中脂質の測定により、血中脂質レベルを調節する生物学的スイッチの所見が助長される。血中脂質レベルを上昇させる因子の阻害は、心血管疾患のリスクを低減させるのに有用であり得る。これらの血中化学成分試験では、測定値は、ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用いて記録した。

【１７７０】

結果：

雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均血清コレステロールレベルを示した。雄および雌両方の（－／－）マウスが、増大した平均血清トリグリセリドレベルを示し、その差は、雌においてより顕著であった。

【１７７１】

上記に要約したように、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、平均血清コレステロールおよびトリグリセリドレベルの著しい増加を示した。したがって、ＰＲＯ９９０３遺伝子が欠失した変異型マウスは、心血管疾患モデルとして機能し得る。ＰＲＯ９９０３ポリペプチドまたはそのコード遺伝子は、トリグリセリドなどの血中脂質の調節に有用であり得る。したがって、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドまたはその（ｔｈｅｒ／ｅｏｆ）アゴニストは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全、脳卒中、種々の冠状動脈性心臓病などの心血管疾患、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病および／または肥満の処置に有用であり得る。

【１７７２】

（ｄ）免疫学表現型解析

免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、これらの通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。

【１７７３】

これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なわれ得る。

【１７７４】

Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。該抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すな

わちリンホカインを分泌する。

【１７７５】

多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．

多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。

【１７７６】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置され得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用され得る。

【１７７７】

下記の試験を行なった。

【１７７８】

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイ：

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイは、Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを用いて行なう。このアッセイを用いて、単一の試料中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖アイソタイプが速やかに同定される。表示した値は「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。＜６の値はいずれも有意でない。

【１７７９】

結果：

血清免疫グロブリン：（－／－）マウスは、その（＋／＋）同腹仔のもの、実行プロジェクトの（＋／＋）マウスおよび歴史的メジアンと比較すると、低減された平均血清ＩｇＭレベルを示した。

【１７８０】

変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較して、低減されたＩｇＭ血清免疫グロブリンを示した。ＩｇＭ免疫グロブリンは、まず、細菌毒素の中和のために体液性免疫応答において生成され、補体系の活性化に特に重要である。観察された表現型は、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドが炎症性応答の調節因子であることを示す。これらの免疫学的異常は、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドまたはそのアゴニストが免疫系を刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）し得る重要な薬剤であり得ること、およびこの効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得ることを示す。したがって、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドのアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、免疫応答の阻害に有用であり得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１７８１】

（ｅ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定

されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用され得る。

【１７８２】

手順：

行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。これらの試験には、不安、活動性レベルおよび探索を測定するためのオープンフィールドを含めた。

【１７８３】

聴覚驚愕反射のプレパルス抑制

聴覚驚愕反射のプレパルス抑制は、大きな１２０デシベル（ｄＢ）驚愕誘発音が、より柔らかい（プレパルス）音より先行する場合に起こる。ＰＰＩパラダイムは、６種類の異なる試行型（７０ｄＢバックグラウンドノイズ、１２０ｄＢ単独、７４ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ４、７８ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ８、８２ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ１２、および９０ｄＢ＋１２０ｄＢ－ｐｐ２０）からなり、各々、擬似乱数順に６回、合計３６試行繰返される。刺激に対する最大応答（Ｖｍａｘ）を、各試行型について平均する。１００以下の１２０ｄＢ平均値を有する動物は、解析から除外する。プレパルスが動物の驚愕刺激に対する応答を抑制するパーセンテージを計算し、グラフで示す。

【１７８４】

結果：

感覚運動ゲーティング／注意：試験した８匹の（－／－）マウスのうち、１匹のみが驚愕応答を示し、これは、変異型における聴覚障害を示す。

【１７８５】

（ｆ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ
・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１７８６】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１７８７】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１７８８】
骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：
手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用した。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１７８９】
結果：
１．ＤＥＸＡ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均総組織マスおよび除脂肪体重を示した。
２．Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ：雄（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した平均大腿中軸皮質厚さを示した。

【１７９０】
要約すると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した平均総組織マスおよび除脂肪体重ならびに増大した大腿中軸皮質厚さを示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方において、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であり得る。変異型（－／－）マウスにおいて認められた増大した総組織マスおよび除脂肪体重は、肥満表現型と関連している。したがって、ＰＲＯ９９０３ポリペプチドまたはそのアゴニストは、肥満と関連する脂質代謝異常の処置に有用であり得る。

【１７９１】
７０．７０．ＤＮＡ５９６０９－１４７０（ＵＮＱ５４９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１１０６ポリペプチド（ＤＮＡ５９６０９－１４７０で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ５４９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１４６１１８ハツカマウス可溶性担体ファミリー２５（ミトコンドリア担体、リン酸塩担体）、メンバー２５（Ｓｌｃ２５ａ２５）に対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＪＺＴ８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８ＪＺＴ８ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ミトコンドリアＣａ２依存性可溶性担体；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０５２９０１ホモサピエンス可溶性担体ファミリー２５（ミトコンドリア担体；リン酸塩担体）、メンバー２５（ＳＬＣ２５Ａ２５）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ７０５Ｋ２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ７０５Ｋ２ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ミトコンドリアＡＴＰ－Ｍｇ／Ｐｉ担体（小さいカルシウム結合ミトコンドリア担体２）。

【１７９２】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＳＬＣ２５Ａ２５のオーソログであるＳｌｃ２５ａ２５（可溶性担体ファミリー２５［ミトコンドリア担体、リン酸塩担体］、メンバー２５）である。別名としては、ＭＣＳＣ；ＭＧＣ３６３８８；ｍＫＩＡＡ１８９６；１１１００３０Ｎ１７Ｒｉｋ；ＰＣＳＣＬ；ＳＣＡＭＣ－２；ミトコンドリアＣａ２依存性可溶性担体；可溶性担体ファミリー２５［ミトコンドリア担体；リン酸塩担体］、メンバー２５；および単鎖カルシウム結合ミトコンドリア担体２がある。

【１７９３】
ＳＬＣ２５Ａ２５は、ミトコンドリアの内膜内に位置するカルシウム依存性輸送体であ

り、リン酸塩の交換においてミトコンドリアとサイトゾルとの間でマグネシウム－ＡＴＰをシャトル輸送する。ＳＬＣ２５Ａ２５は、主に、肝臓および骨格筋において発現される（Ｍａｓｈｉｍａら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７８（１１）：９５２０－７（２００３）；ｄｅｌ ＡｒｃｏおよびＳａｔｒｕｓｔｅｇｕｉ，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（２３１：２４７０１－１３（２００４）；Ｆｉｅｒｍｏｎｔｅら，Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２７９（２９）：３０７２２－３０（２００４））。

【１７９４】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１７９５】

【化７６】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 20 | 31 | 21 | 72 |
| 予測値 | 18 | 36 | 18 | 72 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝３．２５有意性＝０．１９６９１１６８（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３平均同腹仔サイズ＝７

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～３を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＢＣ０１９９７８．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち骨以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１７９６】

７０．７０．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ５９６０９－１４７０（ＵＮＱ５４９）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト可溶性担体ファミリー２５（ミトコンドリア担体、リン酸塩担体）、メンバー２５（ＳＬＣ２５Ａ２５）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、低減された体長という観察結果が雌（－／－）マウスにおいてもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した

（ｂ）骨代謝および身体診断

（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定－Ｄｅｘａ

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、総組織マス（ＴＴＭ）における変化が成功裡に確認された。

【１７９７】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ、すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨）において測定した。

【１７９８】
身体測定（体長および体重）：
身体測定：体長および体重の測定は、およそ１６週齢のときに行なった。
【１７９９】
結果：
雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、低減された平均体長を示した。これらの結果は、ＰＲＯ１１０６遺伝子をノックアウトすることと関連する負の表現型が成長異常をもたらすことを示す。したがって、ＰＲＯ１１０６ポリペプチドおよびそのアゴニストは、正常な成長代謝の維持に有用であり得、一方、ＰＲＯ１１０６ポリペプチドのアンタゴニスト（もしくはインヒビター）は、負の成長関連表現型を模倣し得る。
【１８００】
７０．７１．ＤＮＡ５９２１２－１６２７（ＵＮＱ７２９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析
これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１４１１ポリペプチド（ＤＮＡ５９２１２－１６２７で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ７２９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＡＹ４４４５５７ハツカマウス表皮特異的分泌タンパク質ＳＫ８９前駆体、ｍＲＮＡ、完全ｃｄ、選択的スプライシング体に対応する；タンパク質参照：Ｑ６ＳＺＪ９　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＳＺＪ９ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。表皮特異的分泌タンパク質ＳＫ８９前駆体；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０３３３１７ホモサピエンスデルモカイン（ｄｅｒｍｏｋｉｎｅ）（ＺＤ５２Ｆ１０）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６Ｅ０Ｕ４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６Ｅ０Ｕ４ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。デルモカインーβ。
【１８０１】
対象のマウス遺伝子は、ヒトＺＤ５２Ｆ１０（デルモカイン）のオーソログであるＲＩＫＥＮ　ｃＤＮＡ　１１１００１４Ｆ２４遺伝子である。別名としては、Ｄｍｋｎ、ＳＫ３０、ＳＫ８９、Ｃ１３００７４Ａ０８、ＵＮＱ７２９、および表皮特異的分泌タンパク質がある。
【１８０２】
ＺＤ５２Ｆ１０は、主に表皮ケラチノサイトにおいて発現される分泌タンパク質である。ＺＤ５２Ｆ１０発現の誘導は、分化中の培養ヒトケラチノサイトにおいて行なわれる（Ｍｏｆｆａｔｔら，Ｇｅｎｅ　３４４：１２３－３１（２００４）；Ｍａｔｓｕｉら，Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　８４（２）：３８４－９７（２００４））。
【１８０３】
標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。
【１８０４】
【化７７】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 27 | 30 | 15 | 72 |
| 予測値 | 18 | 36 | 18 | 72 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝４．４８有意性＝０．１０６４５８５（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２２平均同腹仔サイズ＝０

変異情報
変異の型：相同組換え（標準）
記：コードエキソン１～４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１７２８９９．１）。
１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち肝臓、骨格筋および骨以外のすべてにおいて検出された。
２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。
【１８０５】
７０．７１．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ５９２１２－１６２７（ＵＮＱ７２９）について
（ａ）全般的な表現型の概要：
ヒトデルモカイン（ＺＤ５２Ｆ１０）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、増大した平均血清ＩｇＧ２ａレベルが（－／－）マウスにおいてもたらされた。雌ホモ接合体（－／－）マウスはまた、平均収縮期血圧の上昇も示した。雄（－／－）マウスは、減損したグルコース耐性を示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。
【１８０６】
（ｂ）免疫学表現型解析
免疫関連疾患および炎症性疾患は、通常の生理機能において、傷害または損傷に対して応答するのに重要であり、傷害または損傷からの修復を開始し、かつ外来生物に対する先天的および後天的防御を示す、かなり複雑で、多くの場合、多数の相互に連結された生物学的経路の明示または結果である。疾患または病変は、このような通常の生理学的経路により、応答の強度との直接関連として、異常調節もしくは過剰刺激の結果として、自身に対する反応として、またはこれらの組合せとしてのいずれかで、さらなる傷害または損傷が引き起こされる場合に起こる。
【１８０７】
これらの疾患の発生は、多くの場合、多段階経路（多くの場合、多数の異なる生物学的系／経路）を伴うが、これらの経路の１つ以上における危機的な時点での介入は、改善的または治療的効果を有し得る。治療的介入は、有害なプロセス／経路の拮抗作用または有益なプロセス／経路の刺激のいずれかによって行なわれ得る。
【１８０８】
Ｔリンパ球（Ｔ細胞）は、哺乳動物の免疫応答の重要な成分である。Ｔ細胞は、主要組織適合遺伝子複合体（ＭＨＣ）内の遺伝子によってコードされた自己分子と会合している抗原を認識する。抗原はＭＨＣ分子と一緒に、抗原提示細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞、移植片などの表面上に提示され得る。Ｔ細胞系は、宿主哺乳動物に対して健康に害をもたらすこれらの改変された細胞を排除する。Ｔ細胞には、ヘルパーＴ細胞と細胞傷害性Ｔ細胞とがある。ヘルパーＴ細胞は、抗原提示細胞上の抗原－ＭＨＣ複合体の認識後、大量に増殖する。ヘルパーＴ細胞はまた、Ｂ細胞、細胞傷害性Ｔ細胞および免疫応答に関与するさまざまな他の細胞の活性化に中心的な役割を果たすさまざまなサイトカイン、すなわちリンホカインを分泌する。
【１８０９】
多くの免疫応答では、炎症性細胞は損傷または感染の部位に浸潤する。遊走性細胞は、好中球、好酸球、単球またはリンパ球性であり得、これらは罹患組織の組織学的検査によって測定され得る。Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎ編，１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．
多くの免疫関連疾患が知られており、広く研究されている。かかる疾患としては、免疫媒介炎症性疾患（例えば、関節リューマチ、免疫媒介腎臓疾患、肝胆疾患、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、乾癬および喘息など）、非免疫媒介炎症性疾患、感染性疾患、免疫不全疾患、新生物形成ならびに移植片拒絶などが挙げられる。免疫学の領域において、炎症および

炎症性障害の処置のために標的を同定した。

【１８１０】

免疫学の領域において、本明細書では、炎症および炎症性障害の処置のために標的を同定した。免疫関連疾患は、一例において、免疫応答を抑制することにより処置され得る。免疫刺激活性を有する分子を阻害する中和抗体を使用することは、免疫媒介疾患および炎症性疾患の処置に有益であり得る。免疫応答を阻害する分子は（タンパク質を直接、または抗体アゴニストの使用により）、免疫応答を阻害し、したがって免疫関連疾患を改善するために利用され得る。

【１８１１】

下記の試験を行なった。

【１８１２】

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイ：

血清免疫グロブリンアイソタイプ分類アッセイは、Ｃｙｔｏｍｅｔｒｉｃ Ｂｅａｄ Ａｒｒａｙ（ＣＢＡ）キットを用いて行なう。このアッセイを用いて、単一の試料中のマウスモノクローナル抗体の重鎖および軽鎖アイソタイプが速やかに同定される。表示した値は「相対蛍光単位」であり、κ軽鎖の検出に基づく。＜６の値はいずれも有意でない。

【１８１３】

結果：

（－／－）マウスは、その性別一致同腹仔対照と比較すると、増大した平均血清ＩｇＧ２ａレベルを示した。

【１８１４】

変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較して、ＩｇＧ２ａ血清免疫グロブリンの上昇を示した。ＩｇＧ２ａ免疫グロブリンは中和効果を有し、程度は低いが、補体系の活性化に重要である。観察された表現型は、ＰＲＯ１４１１ポリペプチドが炎症性応答の負の調節因子であることを示す。これらの免疫学的異常は、ＰＲＯ１４１１ポリペプチドのインヒビター（アンタゴニスト）が免疫系を刺激（例えば、Ｔ細胞増殖など）し得る重要な薬剤であり得、この効果が個体に有益であり得る場合（例えば、白血病および他の型の癌の場合など）において、ならびに免疫抑制患者（例えば、ＡＩＤＳに苦しむ人）において有用性が見出され得ることを示す。したがって、ＰＲＯ１４１１ポリペプチドまたはそのアゴニストは、免疫応答の阻害に有用であり得、例えば、移植片拒絶または移植片対宿主病の場合において有害な免疫応答を抑制するための有用な候補であり得る。

【１８１５】

（ｃ）診断－血圧

記：

収縮期血圧は、非侵襲的テイルカフ法により４日間、Ｖｉｓｉｔｅｃｈ ＢＰ－２０００血圧解析システムにおいて測定する。血圧は各日１０回で４日間測定する。次いで、この４日分を平均し、マウスの覚醒時の収縮期血圧を得る。

【１８１６】

結果：

雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔（ｐ＝０．０５）および歴史的平均と比較すると、平均収縮期血圧の上昇を示し、これは、ホモ接合体マウスの高血圧を示す。

【１８１７】

（ｄ）表現型解析：代謝－血中化学成分／グルコース耐性

代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ Ｉｎｔｅｇｒａ ４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。代謝の領域において、糖尿病の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、インスリン感受性およびグルコース代謝の変化を測定するグルコース耐性試験が挙げられる。異常な

グルコース耐性試験の結果以下の障害または状態：１型および２型糖尿病、Ｘ症候群、種々の心血管疾患および／または肥満を示すものであり得るが、これらに限定され得ない。

【１８１８】

手順：２匹の野生型および４匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて使用した。グルコース耐性試験は、哺乳動物における減損したグルコース恒常性を規定するための標準である。グルコース耐性試験は、Ｌｉｆｅｓｃａｎ社のグルコメーターを用いて行なった。動物に、２０％溶液として送達されるＤ－グルコースを２ｇ／ｋｇでＩＰ注射し、血糖レベルを、注射の０、３０、６０および９０分後に測定した。

【１８１９】

結果：

グルコース耐性試験：試験した変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、Ｔ－６０において減損したグルコース耐性を示した。

【１８２０】

これらの試験は、（－／－）マウスが、その性別一致（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、通常の空腹時グルコースの存在下において低減されたグルコース耐性または減損を示すことを示した。このように、ノックアウト変異型マウスは、減損したグルコース恒常性の表現型パターンを示し、したがって、ＰＲＯ１４１１ポリペプチド（もしくはそのアゴニスト）またはそのコード遺伝子は、減損したグルコース恒常性と関連している状態および／または種々の心血管疾患、例えば、糖尿病の処置に有用であり得る。

【１８２１】

７０．７２．ＤＮＡ７１１８０－１６５５（ＵＮＱ７５５）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１４８６ポリペプチド（ＤＮＡ７１１８０－１６５５で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ７５５）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０１９８２０ハツカマウスセレベリン３前駆体タンパク質（Ｃｂｌｎ３）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９ＪＨＧ０　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＪＨＧ０ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。ＣＢＬＮ３；ヒト遺伝子配列参照：ＡＹ３５９０７０ホモサピエンスクローンＤＮＡ７１１８０セレベリン（ＵＮＱ７５５）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ６ＵＷ０１　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６ＵＷ０１ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。セレベリン。

【１８２２】

対象のマウス遺伝子は、ヒト「ＣＢＬＮ３」（Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託Ｑ６ＵＷ０１）のオーソログであるＣｂｌｎ３（セレベリン３前駆体タンパク質）である。別名としては、プレセレベリン３、ＵＮＱ７５５、およびＰＲＯ１４８６がある。

【１８２３】

Ｃｂｌｎ３は、主に、小脳および背側蝸牛核（ｄｏｒｓａｌ　ｃｏｃｈｌｅａｒ　ｎｕｃｌｅｕｓ）において発現されるプレセレベリンファミリーの推定分泌タンパク質である。該タンパク質は、リガンドとして、または細胞外マトリックスの成分としての機能を果たし得る。Ｃｂｌｎ３は、シグナルペプチドおよび補体成分Ｃｌｑドメインを含有し、プレセレベリンファミリーメンバーであるセレベリン１とヘテロマー（ｈｅｔｅｒｏｍｅｒ）を形成する。このタンパク質の生物学的役割は未知である。しかしながら、プルキンエ細胞萎縮、成長遅滞、全身性振せんおよび運動失調を特徴とするマウス変異アジタン（ａｇｉｔａｎ）の候補遺伝子であることが提案されている（Ｐａｎｇら，Ｊ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ　２０（１７）：６３３３－９（２０００））。

【１８２４】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ

接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１８２５】

【化７８】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 19 | 35 | 17 | 71 |
| 予測値 | 17.75 | 35.5 | 17.75 | 71 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．２３有意性＝０．８９１３６６１（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２６平均同腹仔サイズ＝６

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１～４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０１９８２０．２）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち肺、骨格筋および骨以外のすべてにおいて検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１８２６】

７０．７２．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ７１１８０－１６５５（ＵＮＱ７５５）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒト仮想分泌タンパク質のオーソログをコードする遺伝子の変異により、増大した小柱の結合密度および総中軸大腿骨領域を示すノックアウト（－／－）マウスがもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１８２７】

（ｂ）骨代謝および身体診断：放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１８２８】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１８２９】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１８３０】

骨ｍｉｃｒｏＣＴ解析：

手順：また、ＭｉｃｒｏＣＴを、非常に感度のよいＢＭＤの測定値を得るために使用し

た。１本の脊椎骨および１本の大腿骨を、４匹の野生型および８匹のホモ接合体マウスのコホートから採取した。第５腰椎の海綿質体積、小柱の厚さ、結合密度および中軸大腿骨総骨面積ならびに皮質厚さの測定値を得た。μＣＴ４０スキャンにより、骨量および骨構造に関する詳細な情報が得られた。多数の骨を試料ホルダー内に入れ、自動的にスキャンした。機器のソフトウエアを用いて解析の対象領域を選択した。海綿質パラメータは、第５腰椎（ＬＶ５）において１６マイクロメートル解像度で解析し、皮質骨パラメータは、大腿骨中軸において２０マイクロメートルの解像度で解析した。

【１８３１】

結果：

ＭｉｃｒｏＣＴ：（－／－）ホモ接合体変異型は、（＋／＋）対照同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した小柱の結合密度および総中軸大腿骨領域を伴う増大した骨関連測定値を示した。

【１８３２】

要約すると、（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した小柱の結合密度および大腿中軸断面積を示した。これらの結果は、ノックアウト変異型表現型が大理石骨病などの骨異常と関連していることを示す。大理石骨病は、骨の異常な肥厚および硬化ならびに骨の異常な脆弱性を特徴とする状態である。そのため、ＰＲＯ１４８６ポリペプチドまたはそのアゴニストは、大理石骨病または他の骨関連疾患の処置に有益であり得る。他方において、ＰＲＯ１４８６ポリペプチドのインヒビターまたはアンタゴニストは、骨治癒に有用であり得る。

【１８３３】

７０．７３．ＤＮＡ７３７２７－１６７３（ＵＮＱ７７１）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ１５６５ポリペプチド（ＤＮＡ７３７２７－１６７３で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ７７１）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿０２２３２２ハツカマウステノモジュリン（Ｔｎｍｄ）に対応する；タンパク質参照：Ｑ９ＥＰ６４　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９ＥＰ６４ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。テノモジュリン（ＴｅＭ）（ｍＴｅＭ）（コンドロモジュリン－Ｉ様タンパク質）（ＣｈＭ　ＩＬ）（ｍＣｈＭ　ＩＬ）（ミオジュリン）（テンジン（ｔｅｎｄｉｎ））；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿０２２１４４ホモサピエンステノモジュリン（ＴＮＭＤ）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９Ｈ２Ｓ６　テノモジュリン（ＴｅＭ）（ｈＴｅＭ）（コンドロモジュリン－Ｉ様タンパク質）（ＣｈＭ１Ｌ）（ｈＣｈＭ１Ｌ）（ミオジュリン（ｍｙｏｄｕｌｉｎ））（テンジン）（ＵＮＱ７７１／ＰＲＯ１５６５）ｇｉ｜１５０７７２７６｜ｇｂ｜ＡＡＫ８３１０９．１｜コンドロモジュリン－ＩＢ［ホモサピエンス］ｇｉ｜１２２３１５２７｜ｇｂ｜ＡＡＧ４９１４４．１｜テノモジュリン［ホモサピエンス］ｇｉ｜２５３９２１８７｜ｐｉｒ｜｜ＪＣ７５９７コンドロモジュリン－Ｉ様タンパク質、ＣｈＭ１Ｌ－ヒトｇｉ｜１２６９８２９３｜ｄｂｊ｜ＢＡＢ２１７５６．１｜ＣｈＭ１Ｌ［ホモサピエンス］に対応する。

【１８３４】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＴＮＭＤのオーソログであるＴｎｍｄ（テノモジュリン）である。別名としては、ＣｈＭ１Ｌ、テンジン、１１１００１７Ｉ０１Ｒｉｋ、ミオジュリン、ＴＥＭ、ＢＲＩＣＤ４、ＣＨＭ１－ＬＩＫＥ、ミオジュリンタンパク質、テノモジュリンタンパク質、およびＢＲＩＣＨＯＳドメイン含有４がある。

【１８３５】

ＴＮＭＤは、コンドロモジュリン－ＩファミリーのＩＩ型原形質膜タンパク質であり、おそらく、血管形成の阻害に関与するリガンドとしての機能を果たしている。該タンパク質は、シグナルアンカーおよび抗血管形成ドメインからなる。ＴＮＭＤは、骨格筋の筋外膜および腱、外眼筋の腱、ならびに目の強膜角膜および線維細胞において発現される。網膜では、ＴＮＭＤは、神経節層ならびに内顆粒層細胞および網膜の色素上皮細胞において

発現される。ＴＮＭＤは、おそらく、ある種の組織型において血管新生の阻害にある役割を果たしている（Ｙａｍａｎａら，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２８０（４）：１１０１－６（２００１）；Ｓｈｕｋｕｎａｍｉら，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２８０（５）：１３２３－７（２００１）；Ｂｒａｎｄａｕら，Ｄｅｖ Ｄｖｎ ２２１（１）：７２－８０（２００１）；Ｏｓｈｉｍａら，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ４４（５）：１８１４－２３（２００３）；Ｏｓｈｉｍａら，Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ １１７（Ｐｔ１３）：２７３１－４４（２００４））。

【１８３６】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１８３７】

【化７９】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 17 | 19 | 46 | 82 |
| 予測値 | 20.5 | 41 | 20.5 | 82 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝４４．１２有意性＝２．６２７０２３６Ｅ－１０（ｈｏｍ／ｎ）＝０．５６平均同腹仔サイズ＝０

このプロジェクト（ｐｒｏｊｅｃｔ）はＸ連鎖であり、ヘミ接合体は注目に値する表現型は有しない。

性別および遺伝子型によるＸ連鎖遺伝子分布のまとめ

（雄キメラ由来のアグーチの子のみを含める。）

【１８３８】

【化８０】

遺伝子型による性別のＸ連鎖遺伝子分布のまとめ

| 子孫 | アグーチＦ１（Ｍキメラ×野生型） | | 子孫 | Ｆ1a（Ｆヘテロ×野生型） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 野生型 | ヘテロ | 性別 | 野生型 | ヘテロ | ヘミ |
| 雄 | 4 | 0 | 雄 | 17 | n/a | 23 |
| 雌 | 1 | 16 | 雌 | 24 | 21 | n/a |

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１および２を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿０２２３２２．２）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、脊髄、目、胸腺、骨格筋、骨および脂肪において検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１８３９】

７０．７３．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ７３７２７－１６７３（ＵＮＱ７７１）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトテノモジュリン（ＴＮＭＤ）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、（＋／＋）同胞種と比較して、ホモ接合体（－／－）マウスにおいて増大した平均体長がもた

らされた。雌（－／－）マウスはまた、増大した血清カリウムレベルも示した。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１８４０】

（ｂ）骨代謝および身体診断

（１）組織マスおよび除脂肪体重の測定－Ｄｅｘａ

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、総組織マス（ＴＴＭ）における変化が成功裡に確認された。

【１８４１】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ，すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨）において測定した。

【１８４２】

身体測定（体長および体重）：

身体測定：体長および体重の測定は、およそ１６週齢のときに行なった。

【１８４３】

結果：

雌（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔と比較すると、増大した平均体長を示した。

【１８４４】

（ｃ）表現型解析：代謝－血中化学成分

代謝の領域において、代謝障害の処置のために標的を同定し得る。血中化学成分の表現型解析としては、血糖の測定が挙げられる。ＣＯＢＡＳ　Ｉｎｔｅｇｒａ　４００（Ｒｏｃｈｅ製）を用い、血中化学成分試験をマウスにおいて行なった。血糖レベルの測定に加え、下記の血中化学成分：アルカリホスファターゼ；アラニンアミノトランスフェラーゼ；アルブミン；ビリルビン；リン；クレアチニン；ＢＵＮ＝血液尿素窒素；カルシウム；尿酸；ナトリウム；カリウム；および塩化物の試験もまた常套的に行なわれる。

【１８４５】

結果：

雌（－／－）マウスは、その（－／＋）同腹仔と比較すると、増大した平均血清カリウムレベルを示した。この観察結果は、ホモ接合体マウスが、腎臓機能不全の結果であり得る改変された電解質平衡を有することを示す。

【１８４６】

７０．７４．ＤＮＡ８９２２０－２６０８（ＵＮＱ１９２４）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４３９９ポリペプチド（ＤＮＡ８９２２０－２６０８で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１９２４）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿１５３１５７ハツカマウスオルファクトメジン３（Ｏｌｆｍ３）、転写物バリアントＢに対応する；タンパク質参照：Ｑ８ＱＺＷ０ネオリン（Ｎｏｅｌｉｎ）３前駆体（オルファクトメジン３）（オプチメジン（Ｏｐｔｉｍｅｄｉｎ））；ヒト遺伝子配列参照：ＡＹ３５８７２２ホモサピエンスクローンＤＮＡ８９２２０ｏｌｆＭ３（ＵＮＱ１９２４）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ９６ＰＢ７　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ９６ＰＢ７ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。ＮＯＥＬＩＮ　３　ＰＲＥＣＵＲＳＯＲ。

【１８４７】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＯＬＦＭ３のオーソログであるＯｌｆｍ３（オルファクトメジン３）である。別名としては、Ｂ２３０２０６Ｇ０２Ｒｉｋ、オプチメジン、ＮＯＥ３、ＯＰＴＩＭＥＤＩＮ、ネオリン３、およびオルファクトメジン関連ＥＲ局在タンパク質３がある。

【１８４８】

ＯＬＦＭ３は、主に、脳および網膜において発現される分泌タンパク質であり、緑内障候補遺伝子であるミオシリン（ＭＹＯＣ）と関連している。ＭＹＯＣとの相互作用は、ＯＬＦＭ３もまた緑内障の候補遺伝子であり得ることを示す（Ｔｏｒｒａｄｏら，Ｈｕｍ Ｍｏｌ Ｇｅｎｅｔ １１（１１）：１２９１－３０１（２００２））。

【１８４９】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１８５０】

【化８１】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 14 | 43 | 20 | 77 |
| 予測値 | 19.25 | 38.5 | 19.25 | 77 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝６．４９有意性＝０．０３８９６８５７（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２６平均同腹仔サイズ＝０

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン４を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿１５３１５７．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、ＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、脊髄、目、腎臓および肝臓において検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１８５１】

７０．７４．１．表現型解析（破壊された遺伝子；ＤＮＡ８９２２０－２６０８（ＵＮＱ１９２４）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトオルファクトメジン３（０ＬＦＭ３）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、雌ホモ接合体（－／－）マウスは、増大した総組織マスおよび総体脂肪含量を示す観察結果というがもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１８５２】

（ｂ）骨代謝および放射線学表現型解析

骨代謝の領域において、本明細書では、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症および大理石骨病の処置のために標的を同定し、加えて、骨治癒を促進する標的も同定した。試験には、

・　大腿骨および脊椎骨における骨無機質密度の測定のためのＤＥＸＡ

・　海綿質および皮質骨の両方の骨無機質密度の非常に高い解像度および非常に高い感度での測定のためのＭｉｃｒｏＣＴ

を含めた。

【１８５３】

Ｄｅｘａ解析－試験の説明：

手順：４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートを

、このアッセイにおいて試験した。二重Ｘ線吸収骨塩定量（ＤＥＸＡ）を用いて、骨における変化が成功裡に確認された。麻酔した動物を検査し、骨塩量（ＢＭＣ）、ＢＭＣ／ＬＢＭ比、容量分析的骨中無機質密度（ｖＢＭＤ）、全身ＢＭＤ、大腿骨ＢＭＤおよび脊椎骨ＢＭＤを測定した。

【１８５４】

マウスを、アベルティン（１．２５％２，２，２，－トリブロモエタノール、２０ｍｌ／ｋｇ体重）の腹腔内注射によって麻酔し、体長および体重を測定し、次いで、マウスを、ＤＥＸＡスキャン用のＰＩＸＩｍｕｓＴＭデンシトメータ（Ｌｕｎａｒ　Ｉｎｃ．）の台の上にうつ伏せにして置いた。Ｌｕｎａｒ　ＰＩＸＩｍｕｓソフトウエアを使用し、骨無機質密度（ＢＭＤ）および脂肪組成（脂肪％）および総組織マス（ＴＴＭ）を、対象領域（ＲＯＩ）［すなわち、全身、脊椎骨および両大腿骨］において測定した。

【１８５５】

結果：

雌ホモ接合体（－／－）マウスは、その性別一致野生型（＋／＋）同腹仔および歴史的平均と比較すると、増大した総組織マスおよび総脂肪含量を示した。

【１８５６】

これらの試験は、変異型（－／－）非ヒトトランスジェニック動物が、肥満と関連している負の表現型を示すことを示す。したがって、ＰＲＯ４３９９ポリペプチドまたはそのアゴニストは、正常な成長および代謝過程に不可欠であり、肥満の予防および／または処置に特に重要であり得る。

【１８５７】

７０．７５．ＤＮＡ８４１４２－２６１３（ＵＮＱ１９２９）遺伝子の破壊を含むマウスの作製および解析

これらのノックアウト実験では、ＰＲＯ４４０４ポリペプチド（ＤＮＡ８４１４２－２６１３で指定される）をコードする遺伝子（ＵＮＱ１９２９）を破壊した。これらの試験での遺伝子の特定情報は、以下のとおりである：変異型マウス遺伝子は、ヌクレオチド参照：ＮＭ＿００１００３９４７ハツカマウスシトクロムＰ４５０、ファミリー４、サブファミリーＸ、ポリペプチド１（Ｃｙｐ４Ｘ１）に対応する；タンパク質参照：Ｑ６Ａ１５２　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ６Ａ１５２ＮＩＤ：ハツカマウス（マウス）。シトクロムＰ４５０；ヒト遺伝子配列参照：ＮＭ＿１７８０３３ホモサピエンスシトクロムＰ４５０、ファミリー４、サブファミリーＸ、ポリペプチド１（ＣＹＰ４Ｘ１）；ヒトタンパク質配列は、参照：Ｑ８Ｎ１１８　ＡＣＣＥＳＳＩＯＮ：Ｑ８Ｎ１１８ＮＩＤ：ホモサピエンス（ヒト）に対応する。シトクロムＰ４５０　４Ｘ１（ＥＣ１．１４．１４．１）（ＣＹＰＩＶＸｌ）（ＵＮＱ１９２９／ＰＲＯ４４０４）。

【１８５８】

対象のマウス遺伝子は、ヒトＣＹＰ４Ｘ１のオーソログであるＣｙｐ４Ｘ１（シトクロムＰ４５０、ファミリー４、サブファミリーｘ、ポリペプチド１）である。別名としては、ＣＹＰ＿ａ；Ａ２３００２５Ｇ２０；シトクロムＰ４５０、４ｘ１；およびＭＧＣ４００５１がある。

【１８５９】

ＣＹＰ４Ｘ１は、推定ヘム含有モノオキシゲナーゼであり、おそらく、補基質としての還元型フラビンタンパク質および分子酸素により、種々の分子、例えば、ステロイド、脂肪酸、胆汁酸、毒素、薬物および他の生体異物などの酸化を触媒している。該酵素は、主に、脳（ニューロンおよび血管内皮細胞を含む）において発現され、小胞体内に位置すると予想される。この酵素の生物学的役割は未知である。しかしながら、これは、神経血管の機能に関与している可能性がある（Ｂｙｌｕｎｄら，Ｂｉｏｃｈｅｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｒｅｓ　Ｃｏｍｍｕｎ　２９６（３）：６７７－８４（２００２））。

【１８６０】

標的化変異または遺伝子トラップ変異を、１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$由来胚性幹（ＥＳ）細胞において生成させる。キメラマウスをＣ５７ＢＬ／６Ｊ白マウスと交配し、Ｆ１ヘテロ

接合動物を作製する。これらの子孫を異種交配し、Ｆ２野生型、ヘテロ接合体およびホモ接合体変異型子孫を作製する。稀な場合において、例えば、ごくわずかにＦ１マウスがキメラから得られる場合、Ｆ１ヘテロ接合体マウスを１２９ＳｖＥｖ$^{Ｂｒｄ}$／Ｃ５７ハイブリッドマウスと交配し、さらなるヘテロ接合動物を得、異種交配してＦ２マウスを得る。レベルＩの表現型解析を、この世代のマウスにおいて行なう。

【１８６１】

【化８２】

| | 野生型 | ヘテロ | ホモ | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 実測値 | 13 | 33 | 20 | 66 |
| 予測値 | 16.5 | 33 | 16.5 | 66 |

Ｃｈｉ－Ｓｑ．＝０．６４有意性＝０．７２６１４９（ｈｏｍ／ｎ）＝０．２３平均同腹仔サイズ＝９

変異情報

変異の型：相同組換え（標準）

記：コードエキソン１を標的化した（ＮＣＢＩ受託ＮＭ＿００１００３９４７．１）。

１．野生型発現パネル：標的遺伝子の発現は、胚性幹（ＥＳ）細胞、ならびにＲＴ－ＰＣＲによって試験した１３の成体組織試料のうち脳、脊髄、目、脾臓および腎臓において検出された。

２．ＱＣ発現：標的遺伝子の破壊は、サザンハイブリダイゼーション解析によって確認した。

【１８６２】

７０．７５．１．表現型解析（破壊された遺伝子：ＤＮＡ８４１４２－２６１３（ＵＮＱ１９２９）について

（ａ）全般的な表現型の概要：

ヒトシトクロムＰ４５０、ファミリー４、サブファミリーｘ、ポリペプチド１（ＣＹＰ４Ｘ１）のオーソログをコードする遺伝子の変異により、ホットプレート試験の際に、長い潜時期間を示す変異型（－／－）マウスがもたらされた。遺伝子の破壊をサザンブロットによって確認した。

【１８６３】

（ｂ）表現型解析：ＣＮＳ／神経学

神経学の領域において、解析は、本明細書では、神経学的および精神医学的障害、例えば、抑鬱症、全般性不安障害、注意欠陥多動性障害、強迫性障害、分裂病、認知障害、痛覚過敏および感覚障害の処置のためのインビボで確認される標的を同定することに焦点をあてた。神経障害としては、「不安障害」と規定されるカテゴリーのもの、例えば、限定されないが、軽度～中等度の不安、一般的な病状による不安障害、特に規定のない不安障害、全般性不安障害、パニック発作、広場恐怖症を伴うパニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、心的外傷後ストレス障害、社会恐怖、特定の恐怖、物質誘発性不安障害、急性アルコール離脱、強迫性障害、広場恐怖症、双極Ｉ型またはＩＩ型障害、特に規定のない双極性障害、循環病、抑鬱障害、大抑鬱病、気分障害、物質誘発性気分障害が挙げられる。また、不安障害は、人格障害、例えば、限定されないが、以下の型：妄想性、反社会的、回避性行動、境界性人格障害、依存性、演技性、自己愛性、強迫性、分裂病質および分裂病型に適用し得る。

【１８６４】

手順：

行動のスクリーニングを、４匹の野生型、４匹のヘテロ接合体および８匹のホモ接合体マウスのコホートにおいて行なった。すべての行動試験は、生存性低下によって、より早期の試験が必要とされない限り、１２～１６週齢で行なった。

【１８６５】

ホットプレート試験

試験の説明：侵害受容のホットプレート試験は、各マウスを小型の密閉５５℃ホットプレート上に配置することにより行なう。後肢応答潜時（舐める、震えるまたは飛び跳ねる）を記録し、ホットプレート上での最大時間は３０秒間である。各動物は一度に試験する。

【１８６６】

結果：

雌変異型（－／－）マウスは、その性別一致（＋／＋）同腹仔対照と比較すると、長い応答潜時（例えば、低減された感応性の差）を示した。これらの結果は、疼痛知覚の改変を示す。

実施例７１：ハイブリダイゼーションプローブとしてのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の使用

下記の方法は、ハイブリダイゼーションプローブとしてのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の使用を記載したものである。

【１８６７】

本明細書に開示した完全長または成熟ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，Ｐ

ＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのコード配列を含むＤＮＡを、ヒト組織ｃＤＮＡライブラリまたはヒト組織ゲノムライブラリにおいて相同なＤＮＡ（例えば、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの天然に存在するバリアントをコードするものなど）をスクリーニングするためのプローブとして使用する。

【１８６８】

いずれかのライブラリＤＮＡを含むフィルターのハイブリダイゼーションおよび洗浄は、下記の高ストリンジェンシー条件下で行なう。放射能標識されたＰＲＯ１７９－，ＰＲＯ１８１－，ＰＲＯ２４４－，ＰＲＯ２４７－，ＰＲＯ２６９－，ＰＲＯ２９３－，ＰＲＯ２９８－，ＰＲＯ３３９－，ＰＲＯ３４１－，ＰＲＯ３４７－，ＰＲＯ５３１－，ＰＲＯ５３７－，ＰＲＯ７１８－，ＰＲＯ７７３－，ＰＲＯ８６０－，ＰＲＯ８７１－，ＰＲＯ８７２－，ＰＲＯ８１３－，ＰＲＯ８２８－，ＰＲＯ１１００－，ＰＲＯ１１１４－，ＰＲＯ１１１５－，ＰＲＯ１１２６－，ＰＲＯ１１３３－，ＰＲＯ１１５４－，ＰＲＯ１１８５－，ＰＲＯ１１９４－，ＰＲＯ１２８７－，ＰＲＯ１２９１－，ＰＲＯ１２９３－，ＰＲＯ１３１０－，ＰＲＯ１３１２－，ＰＲＯ１３３５－，ＰＲＯ１３３９－，ＰＲＯ２１５５－，ＰＲＯ１３５６－，ＰＲＯ１３８５－，ＰＲＯ１４１２－，ＰＲＯ１４８７－，ＰＲＯ１７５８－，ＰＲＯ１７７９－，ＰＲＯ１７８５－，ＰＲＯ１８８９－，ＰＲＯ９０３１８－，ＰＲＯ３４３４－，ＰＲＯ３５７９－，ＰＲＯ４３２２－，ＰＲＯ４３４３－，ＰＲＯ４３４７－，ＰＲＯ４４０３－，ＰＲＯ４９７６－，ＰＲＯ２６０－，ＰＲＯ６０１４－，ＰＲＯ６０２７－，ＰＲＯ６１８１－，ＰＲＯ６７１４－，ＰＲＯ９９２２－，ＰＲＯ７１７９－，ＰＲＯ７４７６－，ＰＲＯ９８２４－，ＰＲＯ１９８１４－，ＰＲＯ１９８３６－，ＰＲＯ２００８８－，ＰＲＯ７０７８９－，ＰＲＯ５０２９８－，ＰＲＯ５１５９２－，ＰＲＯ１７５７－，ＰＲＯ４４２１－，ＰＲＯ９９０３－，ＰＲＯ１１０６－，ＰＲＯ１４１１－，ＰＲＯ１４８６－，ＰＲＯ１５６５－，ＰＲＯ４３９９－またはＰＲＯ４４０４－由来プローブのフィルターへのハイブリダイゼーションは、５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ、０．１％ピロリン酸ナトリウム、５０ｍＭリン酸ナトリウム、ｐＨ６．８、２×デンハルト溶液および１０％硫酸デキストランの溶液中、４２℃で２０時間行なわれる。フィルターの洗浄は、０．１×ＳＳＣおよび０．１％ＳＤＳの水溶液中、４２℃で行なう。

【１８６９】
次いで、完全長の天然配列ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡと所望の配列同一性を有するＤＮＡを、当該技術分野で知られた標準的は手法を用いて同定し得る。
実施例７２：大腸菌におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現
この実施例は、大腸菌内での組換え発現によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの非グリコシル化形態の調製を示す。

【１８７０】
最初に、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドをコードするＤＮＡ配列を、選択したＰＣＲプライマーを用いて増幅する。プライマーは、選択した発現ベクター上の制限酵素部位に対応する制限酵素部位を含む必要がある。さまざまな発現ベクターを使用し得る。好適なベクターの一例は、アンピリシンおよびテトラサイクリン耐性遺伝子を含むｐＢＲ３２２（大腸菌由来；Ｂｏｌｉｖａｒら，Ｇｅｎｅ．２：９５（１９７７）を参照）である。ベクターを制限酵素で消化し、脱ホスホリル化する。ＰＣＲ増幅された配列を、次いで、ベクター内にライゲートする。ベクターは、好ましくは、抗生物質耐性遺伝子、ｔｒｐプロモーター、ポリｈｉｓリーダー（最初の６つのＳＴＩＩコドン、ポリｈｉｓ配列およびエンテロキナーゼ切断部位を含む）、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４コード領域、λ転写ターミネータ、ならびにａｒｇＵ遺伝子をコードする配列を含む。

【１８７１】
次いで、ライゲーション混合物を用い、選択した大腸菌系統をＳａｍｂｒｏｏｋら（前掲）に記載の方法を用いて形質転換する。形質転換体を、ＬＢプレート上でのその生育能力によって同定し、次いで抗生物質耐性コロニーを選択する。プラスミドＤＮＡを、制限解析によって単離し、ＤＮＡ配列決定によって確認し得る。

【１８７２】
選択されたクローンは、液体培養培地（例えば、抗生物質を加えたＬＢブイヨンなど）中で一晩培養し得る。一晩培養物は、続いて大規模培養物にイノキュレートするために使用され得る。次いで、細胞を所望の光学密度まで培養し、この間に発現プロモーターが作動する。

【１８７３】
細胞をさらに数時間培養した後、細胞を、遠心分離によって回収し得る。遠心分離によって得られた細胞ペレットを、当該技術分野で知られた種々の薬剤を用いて可溶化し得、可溶化されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４タンパク質を、次いで、金属キレートカラムを用い、タンパク質の強固な結合を可能にする条件下で精製し得る。

【１８７４】
ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４は大腸菌においてポリ－Ｈｉｓタグ化された形態で、下記の手順を用いて発現させ得る。最初に、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４

４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４をコードするＤＮＡを、選択したＰＣＲプライマーを用いて増幅する。プライマーは、選択した発現ベクター上の制限酵素部位に対応する制限酵素部位、ならびに効率的で信頼性のある翻訳の開始、金属キレートカラム上での速やかな精製およびエンテロキナーゼによるタンパク質分解的除去をもたらすのに有用な他の配列を含む。次いで、ＰＣＲ増幅されたポリ－Ｈｉｓタグ化配列を発現ベクター内にライゲートし、これを用いて菌株５２（Ｗ３１１０ｆｕｈＡ（ｔｏｎＡ）ｌｏｎ ｇａｌＥ ｒｐｏＨｔｓ（ｈｔｐＲｔｓ）ｃｌｐＰ（ｌａＩｑ）系の大腸菌宿主を形質転換する。形質転換体を、まず、５０ｍｇ／ｍｌのカルベニシリンを含有するＬＢ中にて３０℃で、振とうさせながら３～５のＯ．Ｄ．６００が達成されるまで培養する。次いで、培養物をＣＲＡＰ培地（３．５７ｇの（$NH_4$）$_2SO_4$、０．７１ｇのクエン酸ナトリウム・２Ｈ２Ｏ、１．０７ｇのＫＣｌ、５．３６ｇのＤｉｆｃｏ製酵母抽出物、５．３６ｇのＳｈｅｆｆｉｅｌｄ ｈｙｃａｓｅ ＳＦ（５００ｍＬの水中）、ならびに１１０ｍＭのＭＰＯＳ、ｐＨ７．３、０．５５％（ｗ／ｖ）のグルコースおよび７ｍＭの$MgSO_4$を混合することにより調製）中で５０～１００倍に希釈し、およそ２０～３０時間３０℃で、振とうさせながら培養する。試料を取り出し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ解析によって発現を確認し、バルク培養物を遠心分離して細胞をペレット化する。細胞ペレットは、精製およびリフォールディングまで凍結しておく。

【１８７５】

０．５～１Ｌの発酵物からの大腸菌ペースト（６～１０ｇのペレット）を１０容量（ｗ／ｖ）で７Ｍグアニジン、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ（ｐＨ８）バッファー中に再懸濁する。固形亜硫酸ナトリウムおよび四チオン酸ナトリウムを、それぞれ、終濃度が０．１Ｍおよび０．０２Ｍとなるように添加し、溶液を一晩４℃で攪拌する。この工程により、すべてのシステイン残基がスルフィトリル化（ｓｕｌｆｉｔｏｌｉｚａｔｉｏｎ）によってブロックされた変性タンパク質がもたらされる。この溶液を４０，０００ｒｐｍで、Ｂｅｃｋｍａｎ超遠心分離機にて３０分間遠心分離する。上清みを３～５容量の金属キレートカラムバッファー（６Ｍグアニジン、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．４）で希釈し、０．２２ミクロンフィルターに通して濾過して清澄化する。清澄化された抽出物を、金属キレートカラムバッファー中で平衡化した５ｍｌ容Ｑｉａｇｅｎ Ｎｉ－ＮＴＡ金属キレートカラム上に負荷する。カラムを５０ｍＭイミダゾール（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ，Ｕｔｒｏｌグレード）を含有するさらなるバッファー（ｐＨ７．４）で洗浄する。タンパク質を、２５０ｍＭイミダゾールを含有するバッファーで溶出する。所望のタンパク質を含む画分をプールし、４℃で保存する。タンパク質濃度を、そのアミノ酸配列に基づいて計算された消衰係数を用い、２８０ｎｍにおけるその吸光度によって推定する。

【１８７６】

タンパク質を、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ（ｐＨ８．６）、０．３Ｍ ＮａＣｌ、２．５Ｍの尿素、５ｍＭのシステイン、２０ｍＭのグリシンおよび１ｍＭ ＥＤＴＡからなる新たに調製したリフォールディングバッファー中に試料をゆっくり希釈することによりリフォールディングさせる。リフォールディング容量は、最終タンパク質濃度が５０～１００マイクログラム／ｍｌとなるように選択される。リフォールディング溶液は、１２～３６時間４℃で穏やかに攪拌する。リフォールディング反応を、終濃度０．４％（およそ３のｐＨ）までＴＦＡを添加することによってクエンチする。タンパク質のさらなる精製の前に、溶液を０．２２ミクロンフィルターに通して濾過し、アセトニトリルを２～１０％の終濃度まで添加する。リフォールディングさせたタンパク質をＰｏｒｏｓ Ｒ１／Ｈ逆相カラム上で、０．１％ＴＦＡの移動相バッファーを用い、１０～８０％のアセトニトリルの勾配での溶出を伴ってクロマトグラフィー処理する。Ａ２８０吸光度を有する画分のアリコートをＳＤＳポリアクリルアミドゲル上で解析し、均質なリフォールディングタンパク質を含む画分をプールする。一般的に、大部分のタンパク質が適正にリフォールディングされた種は、その疎水性内部が最も緻密であり、逆相樹脂との相互作用から遮断されるため、最低濃度のアセトニトリルで溶出される。凝集した種は、通常、より高いアセトニトリ

ル濃度で溶出される。ミスフォールド形態のタンパク質を所望の形態から分離することに加え、逆相工程ではまた、内毒素を試料から除去する。

【１８７７】

フォールドされた所望のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含む画分をプールし、アセトニトリルを、溶液に指向した穏やかな窒素流を用いて除去する。透析によって、または構築バッファー中で平衡化したＧ２５　Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）樹脂を用いたゲル濾過によって、０．１４Ｍの塩化ナトリウムおよび４％マンニトールを含む２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（ｐＨ６．８）中にタンパク質を構築し、滅菌濾過する。

実施例７３：哺乳動物細胞におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現

この実施例は、哺乳動物細胞内での組換え発現によるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲ

Ｏ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの潜在的にグリコシル化された形態の調製を示す。

【１８７８】

ベクターｐＲＫ５（ＥＰ３０７，２４７（１９８９年３月１５日公開）を参照のこと）を発現ベクターとして使用する。任意選択で、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡをｐＲＫ５内に、選択した制限酵素を用いてライゲートし、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（前掲）に記載のものなどのライゲーション方法を用いてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ＤＮＡの挿入を可能にする。得られたベクターをｐＲＫ５－ＰＲＯ１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７７３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８１３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８２８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１００，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１２６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１３３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１５４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１９４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１２

，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２１５５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３５６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９０３１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４３４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３５７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４９７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０２７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６７１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７４７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９８２４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８３６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２００８８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７０７８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５０２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５１５９２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４２１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１０６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１５６５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３９９またはｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０４とよぶ。

【１８７９】

選択される宿主細胞は２９３細胞であり得る。ヒト２９３細胞（ＡＴＣＣ　ＣＣＬ　１５７３）を組織培養プレート内で、ウシ胎仔血清ならびに任意選択で栄養成分および／または抗生物質を補給したＤＭＥＭなどの培地中でコンフルエンスまで培養する。約１０μｇのｐＲＫ５－ＰＲＯ１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７７３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８１３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８２８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１００，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１２６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１３３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１５４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１９４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２１５５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３５６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９０３１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４３４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３５７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４９７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０２７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６７１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７４７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９８２４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８３６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２００８８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７０７８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５０２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５１５９２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４２１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１０６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１５６５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３９９またはｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０４をＶＡ　ＲＮＡ遺伝子［Ｔｈｉｍｍａｐｐａｙａら，Ｃｅｌｌ，３１：５４３（１９８２）］をコードするＤＮＡ約１μｇと混合し、５００μｌの１ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ、０．２２７Ｍ　$CaCl_2$中に溶解する。この混合物に、５００μｌの５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．３５）、２８０ｍＭ　ＮａＣｌ、１．５ｍＭ　$NaPO_4$を滴下し、２５℃で１０分間、沈殿物を形成させる。沈殿物を懸濁して２９３細胞に添加し、３７℃で約４時間沈降させる。培養培地を吸引除去し、２ｍｌの２０％グリセロール含有ＰＢＳを３０秒間添加する。次いで、２９３細胞を血清無含有培地

で洗浄し、新鮮培地を添加し、細胞を約５日間インキュベートする。

【１８８０】

トランスフェクションのおよそ２４時間後、培養培地を除去し、培養培地（単独）または２００μＣｉ／ｍｌの$^{35}$Ｓ－システインおよび２００μＣｉ／ｍｌの$^{35}$Ｓ－メチオニンを含有する培養培地と交換する。１２時間のインキュベーション後、ならし培地を回収し、スピンフィルターにて濃縮し、１５％ＳＤＳゲル上に負荷する。加工処理したゲルは、乾燥させ、選択した時間フィルムに露光し、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの存在を顕現させ得る。トランスフェクト細胞を含む培養物は、さらなるインキュベーション（血清無含有培地中）に供してもよく、培地を、選択したバイオアッセイにおいて試験する。

【１８８１】

択一的な手法において、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を、Ｓｏｍｐａｒｙｒａｃら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，１２：７５７５（１９８１）に記載された硫酸デキストラン法を用い、一過的に２９３細胞内に導入してもよい。２９３細胞をスピナーフラスコ内で最大密度まで培養し、７００μｇのｐＲＫ５－ＰＲＯ１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７７３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８１３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８２８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１００，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１２６，ｐＲＫ

５－ＰＲＯ１１３３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１５４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１９４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２１５５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３５６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９０３１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４３４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３５７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４９７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０２７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６７１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７４７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９８２４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８３６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２００８８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７０７８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５０２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５１５９２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４２１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１０６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１５６５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３９９またはｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０４を添加する。該細胞を、まず、スピナーフラスコから遠心分離によって濃縮し、ＰＢＳで洗浄する。ＤＮＡ－デキストラン沈殿物を、細胞ペレット上で４時間インキュベートする。細胞を２０％グリセロールで９０秒間処理し、組織培養培地で洗浄し、組織培養培地、５μｇ／ｍｌウシインスリンおよび０．１μｇ／ｍｌウシトランスフェリンを入れたスピナーフラスコ内に再導入する。約４日後、ならし培地を遠心分離し、濾過して細胞および残屑を除去する。発現されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を含む試料を、次いで、選択した任意の方法、例えば、透析および／またはカラムクロマトグラフィーなどによって濃縮および精製し得る。

【１８８２】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲ

Ｏ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４は、ＣＨＯ細胞において発現させ得る。ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５３７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７７３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８７２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８１３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ８２８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１００，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１１５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１２６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１３３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１５４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１９４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１２９３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３３９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２１５５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３５６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１３８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７８５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１８８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９０３１８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３４３４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ３５７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３４７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４９７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２６０，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６０２７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６１８１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ６７１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９２２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７１７９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７４７６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９８２４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８１４，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１９８３６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ２００８８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ７０７８９，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５０２９８，ｐＲＫ５－ＰＲＯ５１５９２，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１７５７，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４４２１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ９９０３，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１１０６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４１１，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１４８６，ｐＲＫ５－ＰＲＯ１５６５，ｐＲＫ５－ＰＲＯ４３９９またはｐＲＫ５－ＰＲＯ４４０４をＣＨＯ細胞内に、ＣａＰＯ$_4$またはＤＥＡＥ－デキストランなどの既知の試薬を用いてトランスフェクトし得る。上記のように、細胞培養物をインキュベートすることができ、培地は培養培地（単独）または$^{35}$Ｓ－メチオニンなどの放射能標識を含有する培地と交換することができる。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの存在を調べた後、培養培地を血清無含有培地と交換してもよい。好ましくは、培養物を約６日間インキュベートし、次いで、ならし培地を回収する。発現されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６

９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を含有する培地を、次いで、選択した任意の方法によって濃縮および精製し得る。

【１８８３】

また、エピトープタグ化したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を宿主ＣＨＯ細胞において発現させてもよい。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を、ｐＲＫ５ベクターにサブクローニングし得る。サブクローン挿入物はＰＣＲに供し、インフレームで、選択したエピトープタグ（例えば、ポリ－Ｈｉｓタグなど）とともにバキュロウイルス発現ベクター内に融合させ得る。ポリ－Ｈｉｓタグ化ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ

２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４挿入物を、次いで、安定なクローンの選択のためのＤＨＦＲ選択マーカーを含有するＳＶ４０駆動ベクター内にサブクローニングし得る。最後に、ＣＨＯ細胞にＳＶ４０駆動ベクターをトランスフェクトさせ得る（上記のようにして）。標識化は、上記のように、発現を確認するために行ない得る。発現されたポリ－Ｈｉｓタグ化ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を含有する培養培地を、次いで、選択した任意の方法、例えば、$Ni^{2+}$キレートアフィニティクロマトグラフィーなどによって濃縮および精製し得る。

【１８８４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４はまた、ＣＨＯおよび／

またはＣＯＳ細胞において一過性発現手順によって、あるいはＣＨＯ細胞において別の安定な発現手順によって発現させ得る。

【１８８５】

ＣＨＯ細胞における安定な発現は、下記の手順を用いて行なわれる。タンパク質はＩｇＧ構築物（イムノアドヘシン）として発現させ、それぞれのタンパク質の可溶性形態のコード配列（例えば、細胞外ドメイン）を、ヒンジ、ＣＨ２およびＣＨ２ドメインを含有するＩｇＧ１定常領域配列と融合させる、および／またはポリ－Ｈｉｓタグ化された形態である。

【１８８６】

ＰＣＲ増幅後、それぞれのＤＮＡを、ＣＨＯ発現ベクター内に、Ａｕｓｕｂｅｌら，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｎｉｔ ３．１６，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９７）に記載のような標準的は手法を用いてサブクローニングする。ＣＨＯ発現ベクターは、ｃＤＮＡの簡便なシャトリングが可能となるように目的のＤＮＡの５’および３’側に適合性の制限部位を有するように構築する。ＣＨＯ細胞における発現に使用されるベクターは、Ｌｕｃａｓら，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２４：９（１７７４－１７７９（１９９６）に記載されているとおりであり、対象のｃＤＮＡおよびジヒドロ葉酸還元酵素（ＤＨＦＲ）の発現を駆動するためのＳＶ４０初期プロモーター／エンハンサーを使用する。ＤＨＦＲ発現により、トランスフェクション後のプラスミドの安定な維持のための選択が可能になる。

【１８８７】

１２マイクログラムの所望のプラスミドＤＮＡを、およそ１００００００個のＣＨＯ細胞内に、市販のトランスフェクション試薬Ｓｕｐｅｒｆｅｃｔ（登録商標）（Ｑｉａｇｅｎ）、Ｄｏｓｐｅｒ（登録商標）またはＦｕｇｅｎｅ（登録商標）（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ Ｍａｎｎｈｅｉｍ）を用いて導入する。細胞を、Ｌｕｃａｓら（前掲）に記載のようにして培養する。およそ３×１０$^{7}$細胞を、下記のようなさらなる培養および生成のために、アンプル内で凍結させる。

【１８８８】

プラスミドＤＮＡの入ったアンプルを、水浴内への配置によって解凍し、ボルテックスによって混合する。内容物を、１０ｍＬの培地を入れた遠心分離チューブ内にピペッティングし、１０００ｒｐｍで５分間遠心分離する。上清みを吸引し、細胞を１０ｍＬの選択培地（５％の０．２μｍ透析濾過ウシ胎児血清含有０．２μｍ濾過ＰＳ２０）中に再懸濁する。次いで、細胞のアリコートを、９０ｍＬの選択培地を入れた１００ｍＬ容量のスピナー内に採取する。１～２日後、細胞を、１５０ｍＬの選択培養培地で満たした２５０ｍＬ容量のスピナー内に移し、３７℃でインキュベートする。さらに２～３日後、２５０ｍＬ、５００ｍＬおよび２０００ｍＬ容量のスピナーに３×１０$^{5}$細胞／ｍＬを播種する。細胞培地を新たな培地と、遠心分離および生産培地中への再懸濁によって交換する。任意の適当なＣＨＯ培地を使用し得るが、米国特許第５，１２２，４６９号（１９９２年６月１６日発行）に記載の生産培地を実際に使用することができる。３Ｌ容量の生産用スピナーに１．２×１０$^{6}$細胞／ｍＬで播種する。第０日目、細胞数　ｐＨを測定する（ｉｅ ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ）。第１日目、スピナーから試料を採取し、濾過空気でのスパージングを開始する。第２日目、スピナーから試料を採取し、温度を３３℃にシフトし、３０ｍＬの５００ｇ／Ｌグルコースおよび０．６ｍＬの１０％消泡剤（例えば、３５％ポリジメチルシロキサンエマルジョン、Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ ３６５医薬グレードＥｍｕｌｓｉｏｎ）を採用する。作製全体を通して、ｐＨは、７．２前後に維持されるように必要に応じて調整する。１０日後、またはバイアビリティが７０％未満に低下したときまで、細胞培養物を、遠心分離および０．２２μｍフィルターに通す濾過によって回収する。濾液は、４℃で保存するか、または直接、精製用カラム上に負荷するかのいずれかとした。

【１８８９】

ポリ－Ｈｉｓタグ化構築物に関して、タンパク質は、Ｎｉ－ＮＴＡカラム（Ｑｉａｇｅｎ）を用いて精製する。精製前、イミダゾールをならし培地に５ｍＭの濃度まで添加する

。ならし培地を、２０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ（ｐＨ７．４）０．３Ｍ ＮａＣｌおよび５ｍＭイミダゾール含有バッファー中で平衡化した６ｍｌ容量のＮｉ－ＮＴＡカラム上に、４～５ｍｌ／分の流速で４℃にてポンピングする。負荷後、カラムをさらなる平衡化バッファーで洗浄し、タンパク質を、０．２５Ｍイミダゾールを含有する平衡化バッファーで溶出させる。高度に精製されたタンパク質を、続いて、２５ｍｌ容量のＧ２５ Ｓｕｐｅｒｆｉｎｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）カラムを用い、１０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ、０．１４Ｍ ＮａＣｌおよび４％マンニトール（ｐＨ６．８）を含有する保存バッファー中にて脱塩し、－８０℃で保存する。

【１８９０】

イムノアドヘシン（Ｆｃ含有）構築物をならし培地から、以下のようにして精製する。ならし培地を、２０ｍＭリン酸ナトリウムバッファー（ｐＨ６．８）中で平衡化しておいた５ｍｌ容量のタンパク質Ａカラム（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）上にポンピングする。負荷後、１００ｍＭクエン酸（ｐＨ３．５）で溶出する前に、カラムを平衡化バッファーで徹底的に洗浄する。溶出させたタンパク質は、１ｍｌずつの画分を、２７５μＬの１Ｍ Ｔｒｉｓバッファー（ｐＨ９）を入れたチューブ内に収集することにより直ちに中和する。高度に精製されたタンパク質を、続いて、ポリ－Ｈｉｓタグ化タンパク質について上記の保存バッファー中にて脱塩する。均質性を、ＳＤＳポリアクリルアミドゲルおよびエドマン分解によるＮ末端アミノ酸配列決定によって評価する。

実施例７４：酵母におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現

下記の方法は、酵母におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の組換え発現を記載したものである。

【１８９１】
まず、ＡＤＨ２／ＧＡＰＤＨプロモーターからのＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の細胞内での産生または分泌のための酵母発現ベクターを構築する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４およびプロモーターをコードするＤＮＡを、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の細胞内発現を指向させるために選択したプラスミド内の適当な制限酵素部位に挿入する。分泌のため、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３

１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４をコードするＤＮＡは、選択したプラスミドに、ＡＤＨ２／ＧＡＰＤＨプロモーター、天然ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４シグナルペプチドもしくは他の哺乳動物用シグナルペプチド、または例えば、酵母のα因子もしくはインベルターゼ分泌シグナル／リーダー配列、およびＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現のためのリンカー配列（必要であれば）をコードするＤＮＡとともにクローニングし得る。

【１８９２】

次いで、酵母細胞（例えば、酵母系統ＡＢ１１０など）を上記の発現プラスミドで形質転換し、選択した発酵培地中で培養し得る。形質転換された酵母の上清みを、１０％トリ

クロロ酢酸を用いた沈殿によって解析し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した後、ゲルをクマシーブルー染色で染色し得る。

【１８９３】

続いて、組換えＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を、酵母細胞を発酵培地から遠心分離によって除去し、次いで、選択したカートリッジフィルターを用いて培地を濃縮することにより単離および精製し得る。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を含む濃縮物を、選択したカラムクロマトグラフィー樹脂を用いてさらに精製し得る。

実施例７５：バキュロウイルス感染昆虫細胞におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９

０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の発現

下記の方法は、バキュロウイルス感染昆虫細胞におけるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の組換え発現を記載したものである。

【１８９４】

ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４をコードする配列を、バキュロウイルス発現ベクター内に含有されるエピトープタグの上流と融合させる。かかるエピトープタグとしては、ポリ－Ｈｉｓタグおよび免疫グロブリンタグ（ＩｇＧのＦｃ領域など）が挙げられる。さまざまなプラスミド、例えば、市販のプラスミド（例えば、ｐＶＬ１３９３（Ｎｏｖａｇｅｎ）など）から誘導されるプラスミドを使用し得る。簡単には、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６

，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４をコードする配列またはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４のコード配列の所望の部分、例えば、膜貫通タンパク質の細胞外ドメインをコードする配列、またはタンパク質が細胞外のものである場合はその成熟タンパク質をコードする配列などを、５’および３’領域に相補的なプライマーを用いたＰＣＲによって増幅する。５’プライマーは、（選択した）フランキング制限酵素部位を組み込んでいてよい。次いで、産物を、選択した制限酵素で消化し、発現ベクター内にサブクローニングする。

【１８９５】

組換えバキュロウイルスを、上記のプラスミドおよびＢａｃｕｌｏＧｏｌｄ（商標）ウイルスＤＮＡ（Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎ）をＳｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｍｇｉｐｅｒｄａ（「Ｓｆ９」）細胞（ＡＴＣＣ ＣＲＬ １７１１）内に、リポフェクチン（ＧＩＢＣＯ－ＢＲＬから市販）を用いてコトランスフェクトすることにより作製する。２８℃で４～５日間のインキュベーション後、放出されたウイルスを回収し、さらなる増幅に用いる。ウイルス感染およびタンパク質発現は、Ｏ’Ｒｅｉｌｌｅｙら，Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｖｅｃｔｏｒｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｏｘｆｏｒｄ：Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９４）に記載のように行なう。

【１８９６】

発現されたポリ－Ｈｉｓタグ化ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４は、次いで、例えば、$Ni^{2+}$キレートアフィニティクロマトグラフィーによって

以下のようにして精製し得る。抽出物は、組換えウイルス感染Ｓｆ９細胞から、Ｒｕｐｅｒｔら，Ｎａｔｕｒｅ，３６２：１７５－１７９（１９９３）に記載のように調製する。簡単には、Ｓｆ９細胞を洗浄し、音波破砕バッファー（２５ｍＬ　Ｈｅｐｅｓ、ｐＨ７．９；１２．５ｍＭ　$ＭｇＣｌ_{2}$；０．１ｍＭ　ＥＤＴＡ；１０％グリセロール；０．１％ＮＰ－４０；０．４Ｍ　ＫＣｌ）中に再懸濁し、氷上で２０秒間、２回音波破砕する。音波破砕物を遠心分離によって清澄化し、上清みを、負荷バッファー（５０ｍＭリン酸塩、３００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、ｐＨ７．８）中で５０倍に希釈し、０．４５μｍフィルターに通して濾過する。$Ｎｉ^{2+}$ＮＴＡアガロースカラム（Ｑｉａｇｅｎから市販）を５ｍＬ容量の床を用いて調製し、２５ｍＬの水で洗浄し、２５ｍＬの負荷バッファーで平衡化する。濾過した細胞抽出物をカラム上に０．５ｍＬ／分で負荷する。カラムを$ベースライン_{A280}$まで負荷バッファーで洗浄し、この時点で、画分収集を開始する。次に、カラムを二次洗浄バッファー（５０ｍＭリン酸塩；３００ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、ｐＨ６．０）で洗浄し、これにより、非特異的結合タンパク質を溶出する。再度$Ａ_{280}$ベースラインに達した後、カラムを二次洗浄バッファー中０～５００ｍＭイミダゾールの勾配で展開させる。１ｍＬずつの画分を収集し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよび銀染色または$Ｎｉ^{2+}$－ＮＴＡコンジュゲートアルカリホスファターゼ（Ｑｉａｇｅｎ）を用いたウエスタンブロットによって解析する。溶出された$Ｈｉｓ_{10}$タグ化ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４を含有する画分をプールし、負荷バッファーに対して透析する。

【１８９７】

あるいはまた、ＩｇＧタグ化（またはＦｃタグ化）ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の精製が、既知のクロマトグラフィー手法、例えば、タンパク

質ＡまたはタンパクＧカラムクロマトグラフィーなどを用いて行なわれ得る。
実施例７６：ＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）を用いた組織発現プロファイリング
遺伝子発現情報（ＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標），Ｇｅｎｅ Ｌｏｇｉｃ Ｉｎｃ．，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤ）を含むプロプライエタリ（ｐｒｏｐｒｉｅｔａｒｙ）データベースを、その発現が他の腫瘍（１種類または複数種）および／または正常組織と比べ、対象の特定の腫瘍組織（１種類または複数種）において有意に上方調節されるポリペプチド（およびそのコード核酸）を同定する試みにおいて解析した。具体的には、ＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）データベースの解析は、Ｇｅｎｅ Ｌｏｇｉｃ Ｉｎｃ．，Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ，ＭＤから入手可能な、ＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）データベースの使用のためのソフトウエア、またはＧｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．で書き込みおよび開発されたＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）データベースの使用のためのプロプライエタリソフトウエアのいずれかを用いて行なった。解析における陽性ヒットの評価は、いくつかの基準、例えば、正常な必須組織および／または正常な増殖組織における組織特異性、腫瘍特異性および発現レベルなどに基づく。以下のものは、ＧｅｎｅＥｘｐｒｅｓｓ（登録商標）データベースの解析から測定されるその組織発現プロフィールによって、他の腫瘍（１種類または複数種）および／または正常組織と比べて特定の腫瘍または腫瘍における高い組織発現および発現の有意な上方調節が証明され、任意選択で、正常な必須組織および／または正常な増殖組織における比較的低い発現が証明される分子の列挙である。
実施例７７：癌性腫瘍におけるＵＮＱ遺伝子の上方調節を検出するためのマイクロアレイ解析
核酸マイクロアレイ（多くの場合、数千個の遺伝子配列を含む）は、その対応する正常組織と比べて疾患組織において示差的に発現される遺伝子を同定するのに有用である。核酸マイクロアレイを用いて、試験組織試料および対照組織試料由来の試験ｍＲＮＡ試料および対照ｍＲＮＡ試料を逆転写し、標識してｃＤＮＡプローブを作製する。次いで、ｃＤＮＡプローブを、固相支持体上に固定化させた核酸のアレイにハイブリダイズさせる。アレイは、アレイの各メンバーの配列および位置が既知であるように構成する。例えば、ある特定の疾患状態で発現されることがわかっている一群の選択された遺伝子が固相支持体上でアレイ状になり得る。標識プローブとある特定のアレイメンバーとのハイブリダイゼーションは、プローブを誘導した試料が遺伝子を発現することを示す。試験（疾患組織）試料由来のプローブのハイブリダイゼーションシグナルが、対照（正常組織）試料由来のプローブのハイブリダイゼーションシグナルより大きい場合、疾患組織において過剰発現される遺伝子（１つまたは複数）が同定される。この結果が示唆することは、疾患組織において過剰発現されるタンパク質は、疾患状態の存在の診断用マーカーとしてだけでなく、疾患状態の処置のための治療用標的として有用であるということである。
【１８９８】
核酸のハイブリダイゼーションおよびマイクロアレイ技術の方法論は、当該技術分野でよく知られている。一例において、ハイブリダイゼーション用核酸およびプローブ、スライドの具体的な調製ならびにハイブリダイゼーション条件はすべて、２００１年３月３０日に出願されたＰＣＴ特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ０１／１０４８２（引用により本明細書に組み込まれる）に詳述されている。
【１８９９】
本発明の実施例では、種々のヒト組織由来の癌性腫瘍を、異なる組織型および／または非癌性ヒト組織における癌性腫瘍と比べた遺伝子発現の上方調節について、ある特定の癌性腫瘍（１種類または複数種）において過剰発現されるポリペプチドを同定する試みにおいて試験した。ある特定の実験では、同じ組織型（多くの場合、同じ患者由来）の癌性ヒト腫瘍組織および非癌性ヒト腫瘍組織を得、ＵＮＱポリペプチド発現について解析した。さらに、任意のさまざまな異なるヒト腫瘍由来の癌性ヒト腫瘍組織を得、上皮起源の非癌性ヒト組織、例えば、肝臓、腎臓および肺をプールすることにより調製した「普遍」上皮対照試料と比較した。プールした組織から単離したｍＲＮＡは、これらの異なる組織に由

来する発現された遺伝子産物の混合物を提示する。プールした対照試料を用いたマイクロアレイハイブリダイゼーション実験により、２色解析において線形プロットを作成した。次いで、２色解析において作成した直線の傾きを用い、各実験内での（試験：対照検出）の比を標準化した。次いで、種々の実験の標準化した比を比較し、遺伝子発現のクラスタリングを確認するために使用した。したがって、プールされた「普遍対照」試料によって、試料の２試料比較において有効な相対的遺伝子発現の測定が可能となっただけでなく、いくつかの実験間での多重試料比較もまた可能となった。

【１９００】

本発明の実験では、本明細書に記載のＵＮＱポリペプチドコード核酸配列に由来する核酸プローブをマイクロアレイの創製に使用し、種々の腫瘍組織由来のＲＮＡをそのハイブリダイゼーションに使用した。以下に、これらの実験の結果を示すが、これは、本発明の種々のＵＮＱポリペプチドが、種々のヒト腫瘍組織において、その対応する正常組織（１種類または複数種）と比べて有意に過剰発現されることを示す。さらに、以下に示す分子はすべて、その特異的腫瘍組織（１種類または複数種）において、「普遍」上皮対照と比べて有意に過剰発現される。上記のように、これらのデータは、本発明のＵＮＱポリペプチドが、１種類以上の癌性腫瘍の存在の診断用マーカーとして有用であるだけでなく、該腫瘍の処置のための治療用標的として機能することを示す。

実施例７８：ＵＮＱ　ｍＲＮＡ発現の定量的解析

このアッセイでは、５’ヌクレアーゼアッセイ（例えば、ＴａｑＭａｎ（登録商標））およびリアルタイム定量的ＰＣＲ（例えば、ＡＢＩ　Ｐｒｉｚｍ　７７００　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（登録商標）（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ，Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ，Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ））を用い、他の癌性腫瘍または正常な非癌性組織と比べて癌性腫瘍（１種類または複数種）で有意に過剰発現される遺伝子を見出した。５’ヌクレアーゼアッセイ反応は、遺伝子発現を、リアルタイムをモニターするのにＴａｑ　ＤＮＡポリメラーゼ酵素の５’エキソヌクレアーゼ活性を利用する蛍光ＰＣＲに基づく手法である。２種類のオリゴヌクレオチドプライマー（その配列は、目的の遺伝子またはＥＳＴ配列に基づく）を用い、ＰＣＲ反応に典型的なアンプリコンを作製する。この２つのＰＣＲプライマー間に位置するヌクレオチド配列を検出するための第３のオリゴヌクレオチドあるいはプローブを設計する。プローブは、Ｔａｑ　ＤＮＡポリメラーゼ酵素によって非伸長可能であり、レポーター蛍光色素およびクエンチャー蛍光色素で標識される。レポーター色素からのレーザー誘導型発光はいずれも、２つの色素がプローブ上に存在している場合に互いの位置が近接したとき、クエンチャー色素によってクエンチされる。ＰＣＲ増幅反応中、Ｔａｑ　ＤＮＡポリメラーゼ酵素は、プローブを鋳型依存的に切断する。得られたプローブ断片は溶液中で解離し、放出されたレポーター色素からのシグナルには、第２のフルオロフォアのクエンチ効果はない。レポーター色素の一方の分子は、合成された新たな分子の各々について遊離され、クエンチされていないレポーター色素の検出は、データの定量的解釈の根拠を提供する。

【１９０１】

５’ヌクレアーゼ手順は、ＡＢＩ　Ｐｒｉｓｍ　７７００ＴＭ　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎなどのリアルタイム定量的ＰＣＲ装置において行なわれる。システムは、サーモサイクラー、レーザー、電荷結合素子（ＣＣＤ）カメラおよびコンピュータからなる。システムにより、試料を、サーモサイクラーにて９６ウェル形態において増幅する。増幅中、レーザー誘導型蛍光シグナルを、光ファイバーケーブルを介して９６個のウェルすべてについてリアルタイムで収集し、ＣＣＤで検出する。システムは、装置の作動およびデータの解析のためのをソフトウエアを含む。

【１９０２】

スクリーニングのための出発材料は、さまざまな異なる癌性組織単離されたｍＲＮＡであった。ｍＲＮＡは、例えば、蛍光測定法により正確に定量される。陰性対照として、ＲＮＡを、試験される癌性組織と同じ組織型の種々の正常組織から単離した。

【１９０３】
５’ヌクレアーゼアッセイデータを、まず、Ｃｔすなわち閾値サイクル数として示す。これは、レポーターシグナルが、バックグラウンドより高い蛍光レベルに蓄積されるサイクルと規定する。ΔＣｔ値を、癌ｍＲＮＡの結果を正常なヒトｍＲＮＡの結果と比較した場合の、核酸試料中のある特定の標的配列の相対的出発コピー数の定量的測定値として用いる。１単位のＣｔは、１回のＰＣＲサイクルまたは正常と比べておよそ２倍の相対的増加に相当するため、２単位は４倍の相対的増加に相当し、３単位は８倍の相対的増加に相当するなどであり、２種類以上の異なる組織間でのｍＲＮＡ発現における相対増加倍数を定量的に測定し得る。この手法を用い、該分子は、その正常な非癌性対応する組織（１種類または複数種）（同じ組織ドナー由来および異なる組織ドナー由来の両方）と比べて、ある特定の腫瘍（１種類または複数種）において有意に過剰発現され、したがって、哺乳動物における癌の診断および治療のための優れたポリペプチド標的を提示すると確認された。

実施例７９：インサイチューハイブリダイゼーション

インサイチューハイブリダイゼーションは、細胞または組織の調製物内の核酸配列の検出および位置特定のための強力で多用途の手法である。これは、例えば、遺伝子の発現部位を同定するため、転写の組織分布を解析するため、ウイルス感染を同定および位置特定するため、特定のｍＲＮＡ合成における変化を追跡するため、ならびに染色体マッピングを補助するために有用であり得る。

【１９０４】
インサイチューハイブリダイゼーションを、ＬｕおよびＧｉｌｌｅｔｔ，Ｃｅｌｌ　Ｖｉｓｉｏｎ　１：１６９－１７６（１９９４）の最適化された型のプロトコルに従い、ＰＣＲ生成$^{33}$Ｐ標識リボプローブを用いて行なった。簡単には、ホルマリン固定し、パラフィン包埋したヒト組織を切片化し、脱パラフィン化し、プロテイナーゼＫ（２０ｇ／ｍｌ）中で１５分間３７℃にてタンパク質除去し、ＬｕおよびＧｉｌｌｅｔｔ（前掲）に記載のようにインサイチューハイブリダイゼーション用にさらに加工処理した。［$^{33}$Ｐ］ＵＴＰ標識アンチセンスリボプローブをＰＣＲ産物から作製し、５５℃で一晩ハイブリダイズさせた。スライドをＫｏｄａｋ　ＮＴＢ２核トラック乳剤中に浸漬し、４週間露光した。

$^{33}$Ｐリボプローブ合成

６．０μｌ（１２５ｍＣｉ）の$^{33}$Ｐ－ＵＴＰ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　ＢＦ　１００２、ＳＡ＜２０００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を高速真空乾燥した。乾燥$^{33}$Ｐ－ＵＴＰを入れた各チューブに、以下の成分を加えた：

２．０μｌの５×転写バッファー
１．０μｌのＤＴＴ（１００ｍＭ）
２．０μｌのＮＴＰミックス（２．５ｍＭ：１０μ；各々１０ｍＭのＧＴＰ、ＣＴＰおよびＡＴＰ＋１０μｌの$H_2O$）
１．０μｌのＵＴＰ（５０μＭ）
１．０μｌのＲｎａｓｉｎ
１．０μｌのＤＮＡ鋳型（１μｇ）
１．０μｌの$H_2O$
１．０μｌのＲＮＡポリメラーゼ（ＰＣＲ産物用、Ｔ３＝ＡＳ、Ｔ７＝Ｓ、通常）

チューブを３７℃で１時間インキュベートした。１．０μｌのＲＱ１　ＤＮアーゼを添加した後、３７℃で１５分間インキュベーションを行なった。９０μｌのＴＥ（１０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ｐＨ７．６／１ｍＭ　ＥＤＴＡ　ｐＨ８．０）を添加し、混合物をＤＥ８１紙上にピペッティングした。残った溶液をＭｉｃｒｏｃｏｎ－５０限外濾過ユニット内に負荷し、プログラム１０を用いてスピンした（６分間）。濾過ユニットを第２のチューブ上に反転し、プログラム２を用いてスピンした（３分間）。最終の回収スピン後、１００μｌのＴＥを添加した。１μｌの最終産物をＤＥ８１紙上にピペッティングし、６ｍｌのＢｉｏｆｌｕｏｒ　ＩＩ中で計数した。

【１９０５】
プローブをＴＢＥ／尿素ゲル上で泳動させた。１～３μｌのプローブまたは５μｌのＲＮＡ　Ｍｒｋ　ＩＩＩを３μｌの負荷バッファーに添加した。９５℃のヒートブロック上で３分間加熱後、プローブを直接、氷上に置いた。ゲルのウェルをフラッシュ洗浄し、試料を負荷し、１８０～２５０ボルトで４５分間泳動させた。ゲルをサランラップでラップし、増感紙を有するＸＡＲフィルムに、－７０℃のフリーザー内で１時間から一晩露光した。

$^{33}$Ｐ－ハイブリダイゼーション

Ａ．凍結切片の前処理

スライドをフリーザーから取り出し、アルミニウムトレイ上に置き、室温で５分間解凍した。トレイを５５℃のインキュベーター内に５分間配置し、結露を低減させた。スライドを、ヒュームフード内で氷上の４％パラホルムアルデヒド中に１０分間固定し、０．５×ＳＳＣ中で５分間、室温にて洗浄した（２５ｍｌ　２０×ＳＳＣ＋９７５ｍｌ　ＳＱ $H_2O$）。０．５μｇ／ｍｌのプロテイナーゼＫ中、１０分間３７℃でのタンパク質除去（２５０ｍｌの予備加温ＲＮアーゼ無含有ＲＮアーゼバッファー中、１２．５μｌの１０ｍｇ／ｍｌストック）後、切片を０．５×ＳＳＣ中で１０分間、室温にて洗浄した。切片を、７０％、９５％、１００％エタノール中で各々２分間脱水した。

【１９０６】

Ｂ．パラフィン包埋切片の前処理

スライドを脱パラフィン処理し、ＳＱ　$H_2O$中に入れ、２×ＳＳＣ中で２回、室温で各回５分間リンス処理した。切片を、２０μｇ／ｍｌのプロテイナーゼＫ（２５０ｍｌのＲＮアーゼ無含有ＲＮアーゼバッファー中１０ｍｇ／ｍｌで５００μｌ；３７℃、１５分間）（ヒト胚）、または８×プロテイナーゼＫ（２５０ｍｌのＲｎアーゼバッファー中１００μｌ、３７℃、３０分間）（ホルマリン組織）中でタンパク質除去処理した。続いて、０．５×ＳＳＣ中でのリンス処理および脱水を、上記のようにして行なった。

【１９０７】

Ｃ．プレハイブリダイゼーション

スライドを、Ｂｏｘバッファー（４×ＳＳＣ、５０％ホルムアミド）を飽和させた濾紙を内側に貼り付けたプラスチックボックス内に並べた。

【１９０８】

Ｄ．ハイブリダイゼーション

スライド１．０×$10^6$ｃｐｍのプローブおよび１．０μｌのｔＲＮＡ（５０ｍｇ／ｍｌストック）を９５℃で３分間加熱した。スライドを氷上で冷却し、スライド１枚あたり４８μｌのハイブリダイゼーションバッファーを添加した。ボルテックスした後、５０μｌの$^{33}$Ｐミックスを、スライド上の５０μｌのプレハイブリダイゼーション液に添加した。スライドを一晩５５℃でインキュベートした。

【１９０９】

Ｅ．洗浄

洗浄は、室温で、２×ＳＳＣ、ＥＤＴＡを用いて１０分間を２回行なった（４００ｍｌの２０×ＳＳＣ＋１６ｍｌの０．２５Ｍ　ＥＤＴＡ、$V_f$＝４Ｌ）後、ＲＮアーゼＡ処理を３７℃で３０分間行なった（２５０ｍｌのＲｎアーゼバッファー中１０ｍｇ／ｍｌ＝２０μｇ／ｍで５００μｌ）。スライドを室温で２×ＳＳＣ、ＥＤＴＡにて１０分間、２回洗浄した。ストリンジェンシー洗浄条件は、以下の通り：５５℃で２時間、０．１×ＳＳＣ、ＥＤＴＡ（２０ｍｌの２０×ＳＳＣ＋１６ｍｌ　ＥＤＴＡ、$V_f$＝４Ｌ）とした。

【１９１０】

Ｆ．オリゴヌクレオチド

インサイチュー解析を、本明細書に開示したさまざまなＤＮＡ配列において行なった。これらの解析に用いたオリゴヌクレオチドは、添付の図面に示した核酸（またはその相補配列）に相補的となるように得た。

実施例８０：ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９

，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４に結合する抗体の調製

この実施例は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４に特異的に結合し得るモノクローナル抗体の調製を示す。

【１９１１】

モノクローナル抗体を作製するための手法は当該技術分野で知られており、例えば、Ｇｏｄｉｎｇ（前掲）に記載されている。使用され得る免疫原としては、精製されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８

，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含有する融合タンパク質、および組換えＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを細胞表面上に発現する細胞が挙げられる。免疫原の選択は、当業者が必要以上に実験を行なうことなく行ない得る。

【１９１２】

Ｂａｌｂ／ｃなどのマウスを、完全フロイントアジュバント中で乳化させたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４免疫原で免疫処置し、１～１００マイクログラムの量で皮下または腹腔内注射する。あるいはまた、免疫原を、ＭＰＬ－ＴＤＭアジュバント（Ｒｉｂｉ　Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，Ｈａｍｉ

ｌｔｏｎ，ＭＴ）中に乳化させ、動物の後肢支脚皿に注射する。次いで、免疫処置されたマウスを１０～１２日後、選択したアジュバント中に乳化させたさらなる免疫原で追加免疫刺激する。その後、数週間、マウスにさらなる免疫処置注射により追加免疫刺激してもよい。血清試料を、定期的にマウスから後眼窩採血によって採取し、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４抗体を検出するＥＬＩＳＡアッセイにおいて試験し得る。

【１９１３】

適当な抗体力価が検出された後、抗体について「陽性」の動物に、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４の最終の静脈内注射が注射され得る。３～４日後、マウスを犠牲死させ、脾臓細胞を回収する。次いで、脾臓細胞を、選択したマウス骨髄腫細胞株（例えば、ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ　１５９７から入手可能なＰ３Ｘ６３ＡｇＵ．１など）と融合させる（３５％ポリエチレングリコールを使用）。融合によりハイブリドーマ細胞を作製し、次いで、これを、非融合細胞、骨髄腫ハイブリッドおよび脾臓細胞ハイブリッドの増殖を阻害するＨＡＴ（ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジン）培地を入れた９６ウェル組織培養プレート内にプレーティングし得る。

【１９１４】

ハイブリドーマ細胞は、ＥＬＩＳＡにおいてＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５

４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４に対する反応性についてスクリーニングする。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４に対する所望のモノクローナル抗体を分泌する「陽性」ハイブリドーマ細胞の決定は、当該技術分野の技量の範囲内である。

【１９１５】

陽性ハイブリドーマ細胞を同系Ｂａｌｂ／ｃマウスに腹腔内注射し、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４モノクローナル抗体を含有する腹水を生成し得る。あるいはまた、ハイブリドーマ細胞を組織培養フラスコまたはローラーボトル内で培養してもよい。腹水内に産生されたモノクローナル抗体の精製は、硫酸アンモニウム沈殿の後ゲル排除クロマトグラフィーを用いて行ない得る。あるいはまた、タンパク質Ａまたはタンパク質Ｇに対する抗体の結合に基づくアフィニティクロマトグラフィーを使用し得る。

実施例８１：特異的抗体を用いたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの精製

天然または組換えＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを、タンパク質精製の分野におけるさまざまな標準的な手法によって精製し得る。例えば、ｐｒｏ－ＰＲＯ１７９，ｐｒｏ－ＰＲＯ１８１，ｐｒｏ－ＰＲＯ２４４，ｐｒｏ－ＰＲＯ２４７，ｐｒｏ－ＰＲＯ２６９，ｐｒｏ－ＰＲＯ２９３，ｐｒｏ－ＰＲＯ２９８，ｐｒｏ－ＰＲＯ３３９，ｐｒｏ－ＰＲＯ３４１，ｐｒｏ－ＰＲＯ３４７，ｐｒｏ－ＰＲＯ５３１，ｐｒｏ－ＰＲＯ５３７，ｐｒｏ－ＰＲＯ７１８，ｐｒｏ－ＰＲＯ７７３，ｐｒｏ－ＰＲＯ８６０，ｐｒｏ－ＰＲＯ８７１，ｐｒｏ－ＰＲＯ８７２，ｐｒｏ－ＰＲＯ８１３，ｐｒｏ－ＰＲＯ８２８，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１００，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１１４，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１１５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１２６，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１３３，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１５４，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１８５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１９４，ｐｒｏ－ＰＲＯ１２８７，ｐｒｏ－ＰＲＯ１２９１，ｐｒｏ－ＰＲＯ１２９３，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３１０，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３１２，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３３５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３３９，ｐｒｏ－ＰＲＯ２１５５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３５６，ｐｒｏ－ＰＲＯ１３８５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１４１２，ｐｒｏ－ＰＲＯ１４８７，ｐｒｏ－ＰＲＯ１７５８，ｐｒｏ－ＰＲＯ１７７９，ｐｒｏ－ＰＲＯ１７８５，ｐｒｏ－ＰＲＯ１８８９，ｐｒｏ－ＰＲＯ９０３１８，ｐｒｏ－ＰＲＯ３４３４，ｐｒｏ－ＰＲＯ３５７９，ｐｒｏ－ＰＲＯ４３２２，ｐｒｏ－ＰＲＯ４３４３，ｐｒｏ－ＰＲＯ４３４７，ｐｒｏ－ＰＲＯ４４０３，ｐｒｏ－ＰＲＯ４９７６，ｐｒｏ－ＰＲＯ２６０，ｐｒｏ－ＰＲＯ６０１４，ｐｒｏ－ＰＲＯ６０２７，ｐｒｏ－ＰＲＯ６１８１，ｐｒｏ－ＰＲＯ６７１４，ｐｒｏ－ＰＲＯ９９２２，ｐｒｏ－ＰＲＯ７１７９，ｐｒｏ－ＰＲＯ７４７６，ｐｒｏ－ＰＲＯ９８２４，ｐｒｏ－ＰＲＯ１９８１４，ｐｒ

ｏ－ＰＲＯ１９８３６，ｐｒｏ－ＰＲＯ２００８８，ｐｒｏ－ＰＲＯ７０７８９，ｐｒｏ－ＰＲＯ５０２９８，ｐｒｏ－ＰＲＯ５１５９２，ｐｒｏ－ＰＲＯ１７５７，ｐｒｏ－ＰＲＯ４４２１，ｐｒｏ－ＰＲＯ９９０３，ｐｒｏ－ＰＲＯ１１０６，ｐｒｏ－ＰＲＯ１４１１，ｐｒｏ－ＰＲＯ１４８６，ｐｒｏ－ＰＲＯ１５６５，ｐｒｏ－ＰＲＯ４３９９またはｐｒｏ－ＰＲＯ４４０４ポリペプチド、成熟ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたはｐｒｅ－ＰＲＯ１７９，ｐｒｅ－ＰＲＯ１８１，ｐｒｅ－ＰＲＯ２４４，ｐｒｅ－ＰＲＯ２４７，ｐｒｅ－ＰＲＯ２６９，ｐｒｅ－ＰＲＯ２９３，ｐｒｅ－ＰＲＯ２９８，ｐｒｅ－ＰＲＯ３３９，ｐｒｅ－ＰＲＯ３４１，ｐｒｅ－ＰＲＯ３４７，ｐｒｅ－ＰＲＯ５３１，ｐｒｅ－ＰＲＯ５３７，ｐｒｅ－ＰＲＯ７１８，ｐｒｅ－ＰＲＯ７７３，ｐｒｅ－ＰＲＯ８６０，ｐｒｅ－ＰＲＯ８７１，ｐｒｅ－ＰＲＯ８７２，ｐｒｅ－ＰＲＯ８１３，ｐｒｅ－ＰＲＯ８２８，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１００，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１１４，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１１５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１２６，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１３３，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１５４，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１８５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１９４，ｐｒｅ－ＰＲＯ１２８７，ｐｒｅ－ＰＲＯ１２９１，ｐｒｅ－ＰＲＯ１２９３，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３１０，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３１２，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３３５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３３９，ｐｒｅ－ＰＲＯ２１５５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３５６，ｐｒｅ－ＰＲＯ１３８５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１４１２，ｐｒｅ－ＰＲＯ１４８７，ｐｒｅ－ＰＲＯ１７５８，ｐｒｅ－ＰＲＯ１７７９，ｐｒｅ－ＰＲＯ１７８５，ｐｒｅ－ＰＲＯ１８８９，ｐｒｅ－ＰＲＯ９０３１８，ｐｒｅ－ＰＲＯ３４３４，ｐｒｅ－ＰＲＯ３５７９，ｐｒｅ－ＰＲＯ４３２２，ｐｒｅ－ＰＲＯ４３４３，ｐｒｅ－ＰＲＯ４３４７，ｐｒｅ－ＰＲＯ４４０３，ｐｒｅ－ＰＲＯ４９７６，ｐｒｅ－ＰＲＯ２６０，ｐｒｅ－ＰＲＯ６０１４，ｐｒｅ－ＰＲＯ６０２７，ｐｒｅ－ＰＲＯ６１８１，ｐｒｅ－ＰＲＯ６７１４，ｐｒｅ－ＰＲＯ９９２２，ｐｒｅ－ＰＲＯ７１７９，ｐｒｅ－ＰＲＯ７４７６，ｐｒｅ－ＰＲＯ９８２４，ｐｒｅ－ＰＲＯ１９８１４，ｐｒｅ－ＰＲＯ１９８３６，ｐｒｅ－ＰＲＯ２００８８，ｐｒｅ－ＰＲＯ７０７８９，ｐｒｅ－ＰＲＯ５０２９８，ｐｒｅ－ＰＲＯ５１５９２，ｐｒｅ－ＰＲＯ１７５７，ｐｒｅ－ＰＲＯ４４２１，ｐｒｅ－ＰＲＯ９９０３，ｐｒｅ－ＰＲＯ１１０６，ｐｒｅ－ＰＲＯ１４１１，ｐｒｅ－ＰＲＯ１４８６，ｐｒｅ－ＰＲＯ１５６５，ｐｒｅ－ＰＲＯ４３９９またはｐｒｅ－ＰＲＯ４４０４ポリペプチドを、対象のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８

９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに特異的な抗体を用いたイムノアフィニティクロマトグラフィーによって精製する。一般に、イムノアフィニティカラムは、抗ＰＲＯ１７９，抗ＰＲＯ１８１，抗ＰＲＯ２４４，抗ＰＲＯ２４７，抗ＰＲＯ２６９，抗ＰＲＯ２９３，抗ＰＲＯ２９８，抗ＰＲＯ３３９，抗ＰＲＯ３４１，抗ＰＲＯ３４７，抗ＰＲＯ５３１，抗ＰＲＯ５３７，抗ＰＲＯ７１８，抗ＰＲＯ７７３，抗ＰＲＯ８６０，抗ＰＲＯ８７１，抗ＰＲＯ８７２，抗ＰＲＯ８１３，抗ＰＲＯ８２８，抗ＰＲＯ１１００，抗ＰＲＯ１１１４，抗ＰＲＯ１１１５，抗ＰＲＯ１１２６，抗ＰＲＯ１１３３，抗ＰＲＯ１１５４，抗ＰＲＯ１１８５，抗ＰＲＯ１１９４，抗ＰＲＯ１２８７，抗ＰＲＯ１２９１，抗ＰＲＯ１２９３，抗ＰＲＯ１３１０，抗ＰＲＯ１３１２，抗ＰＲＯ１３３５，抗ＰＲＯ１３３９，抗ＰＲＯ２１５５，抗ＰＲＯ１３５６，抗ＰＲＯ１３８５，抗ＰＲＯ１４１２，抗ＰＲＯ１４８７，抗ＰＲＯ１７５８，抗ＰＲＯ１７７９，抗ＰＲＯ１７８５，抗ＰＲＯ１８８９，抗ＰＲＯ９０３１８，抗ＰＲＯ３４３４，抗ＰＲＯ３５７９，抗ＰＲＯ４３２２，抗ＰＲＯ４３４３，抗ＰＲＯ４３４７，抗ＰＲＯ４４０３，抗ＰＲＯ４９７６，抗ＰＲＯ２６０，抗ＰＲＯ６０１４，抗ＰＲＯ６０２７，抗ＰＲＯ６１８１，抗ＰＲＯ６７１４，抗ＰＲＯ９９２２，抗ＰＲＯ７１７９，抗ＰＲＯ７４７６，抗ＰＲＯ９８２４，抗ＰＲＯ１９８１４，抗ＰＲＯ１９８３６，抗ＰＲＯ２００８８，抗ＰＲＯ７０７８９，抗ＰＲＯ５０２９８，抗ＰＲＯ５１５９２，抗ＰＲＯ１７５７，抗ＰＲＯ４４２１，抗ＰＲＯ９９０３，抗ＰＲＯ１１０６，抗ＰＲＯ１４１１，抗ＰＲＯ１４８６，抗ＰＲＯ１５６５，抗ＰＲＯ４３９９または抗ＰＲＯ４４０４ポリペプチド抗体を活性化したクロマトグラフィー樹脂に共有結合によってカップリングさせることにより構成されている。

【１９１６】

ポリクローナル免疫グロブリンを、免疫血清から、硫酸アンモニウムでの沈殿、または固定化したタンパク質Ａ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＬＫＢ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）上での精製のいずれかによって調製する。同様に、モノクローナル抗体を、マウス腹水から、硫酸アンモニウム沈殿または固定化したタンパク質Ａ上でのクロマトグラフィーによって調製する。部分精製された免疫グロブリンを、ＣｎＢｒ活性化ＳＥＰＨＡＲＯＳＥ（商標）（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　ＬＫＢ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）などのクロマトグラフィー樹脂に共有結合させる。抗体を樹脂にカップリングさせ、樹脂をブロックし、誘導体樹脂を、製造業者の使用説明書に従って洗浄する。

【１９１７】

かかるイムノアフィニティカラムは、可溶性形態のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ

９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを含む細胞由来の画分を調製することにより、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの精製に利用する。この調製物を、デタージェントの添加による分画遠心分離により得られた完全体細胞または亜細胞画分の可溶化によって、または当該技術分野でよく知られた他の方法によって誘導する。あるいはまた、シグナル配列を含む可溶性ポリペプチドを、有用な量で、該細胞を培養している培地中に分泌し得る。

【１９１８】

可溶性ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド含有調製物をイムノアフィニティカラムに通し、カラムを、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲ

Ｏ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの優先的吸収を可能にする条件下（例えば、デタージェントの存在下の高イオン強度バッファー）で洗浄する。次いで、カラムを、抗体／ＰＲＯ１７９，抗体／ＰＲＯ１８１，抗体／ＰＲＯ２４４，抗体／ＰＲＯ２４７，抗体／ＰＲＯ２６９，抗体／ＰＲＯ２９３，抗体／ＰＲＯ２９８，抗体／ＰＲＯ３３９，抗体／ＰＲＯ３４１，抗体／ＰＲＯ３４７，抗体／ＰＲＯ５３１，抗体／ＰＲＯ５３７，抗体／ＰＲＯ７１８，抗体／ＰＲＯ７７３，抗体／ＰＲＯ８６０，抗体／ＰＲＯ８７１，抗体／ＰＲＯ８７２，抗体／ＰＲＯ８１３，抗体／ＰＲＯ８２８，抗体／ＰＲＯ１１００，抗体／ＰＲＯ１１１４，抗体／ＰＲＯ１１１５，抗体／ＰＲＯ１１２６，抗体／ＰＲＯ１１３３，抗体／ＰＲＯ１１５４，抗体／ＰＲＯ１１８５，抗体／ＰＲＯ１１９４，抗体／ＰＲＯ１２８７，抗体／ＰＲＯ１２９１，抗体／ＰＲＯ１２９３，抗体／ＰＲＯ１３１０，抗体／ＰＲＯ１３１２，抗体／ＰＲＯ１３３５，抗体／ＰＲＯ１３３９，抗体／ＰＲＯ２１５５，抗体／ＰＲＯ１３５６，抗体／ＰＲＯ１３８５，抗体／ＰＲＯ１４１２，抗体／ＰＲＯ１４８７，抗体／ＰＲＯ１７５８，抗体／ＰＲＯ１７７９，抗体／ＰＲＯ１７８５，抗体／ＰＲＯ１８８９，抗体／ＰＲＯ９０３１８，抗体／ＰＲＯ３４３４，抗体／ＰＲＯ３５７９，抗体／ＰＲＯ４３２２，抗体／ＰＲＯ４３４３，抗体／ＰＲＯ４３４７，抗体／ＰＲＯ４４０３，抗体／ＰＲＯ４９７６，抗体／ＰＲＯ２６０，抗体／ＰＲＯ６０１４，抗体／ＰＲＯ６０２７，抗体／ＰＲＯ６１８１，抗体／ＰＲＯ６７１４，抗体／ＰＲＯ９９２２，抗体／ＰＲＯ７１７９，抗体／ＰＲＯ７４７６，抗体／ＰＲＯ９８２４，抗体／ＰＲＯ１９８１４，抗体／ＰＲＯ１９８３６，抗体／ＰＲＯ２００８８，抗体／ＰＲＯ７０７８９，抗体／ＰＲＯ５０２９８，抗体／ＰＲＯ５１５９２，抗体／ＰＲＯ１７５７，抗体／ＰＲＯ４４２１，抗体／ＰＲＯ９９０３，抗体／ＰＲＯ１１０６，抗体／ＰＲＯ１４１１，抗体／ＰＲＯ１４８６，抗体／ＰＲＯ１５６５，抗体／ＰＲＯ４３９９または抗体／ＰＲＯ４４０４ポリペプチド結合を破壊する条件下（例えば、低ｐＨバッファー（例えば、およそｐＨ２～３など）または高濃度のカオトロピック薬剤（例えば、尿素またはチオシアネートイオンなど））で溶出させ、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを収集する。

実施例８２：薬物スクリーニング

本発明は、さまざまな薬物スクリーニング手法のいずれかにおいて、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ

１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたはその結合断片を用いることによる化合物のスクリーニングに特に有用である。かかる試験に使用されるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたは断片は、溶液中で遊離、固相支持体に固定、細胞表面上に担持、または細胞内に局在のいずれかであり得る。薬物スクリーニング方法の一例では、組換え核酸で安定に形質転換された、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたは断片を発現する真核生物または原核生物の宿主細胞を用いる。薬物は、競合的結合アッセイで、かかる形質転換細胞に対してスクリーニングする。かかる細胞は、バイアブルな状態または固定された形態のいずれかで、標準的な結合アッセイに使用できる。例えば、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ

８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたは断片と試験対象の薬剤との複合体の形成を測定できる。あるいはまた、試験される薬剤によって引き起こされるＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドとその標的細胞または標的受容体との複合体形成の減少を検査できる。

【１９１９】

したがって、本発明は、薬物またはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド関連の疾患または障害に影響を及ぼし得る任意の他の薬剤のスクリーニング方法を提供する。このような方法は、かかる薬剤をＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８

，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたはその断片と接触させること、および（Ｉ）該薬剤とＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドもしくは断片との複合体の存在について、または（ｉｉ）ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドもしくは断片を細胞との複合体の存在について、当該技術分野でよく知られた方法によってアッセイすることを含む。かかる競合的結合アッセイでは、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，Ｐ

ＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたは断片を、典型的には標識する。適当なインキュベーション後、遊離ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたは断片を、結合された形態で存在するものから分離し、遊離または非複合体形成標識の量を、その特定の薬剤がＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに結合する能力またはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ

４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド／細胞複合体に干渉する能力の尺度とする。

【１９２０】

薬物スクリーニングのための別の手法は、ポリペプチドに対して適当な結合親和性を有する化合物のハイスループットスクリーニングを提供し、ＷＯ８４／０３５６４（１９８４年９月１３日に公開）に詳細に記載されている。簡単に述べると、多数の異なる小ペプチド試験化合物を、プラスチックピンまたはいずれかの他の表面などの固相基材上で合成する。ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに適用し、ペプチド試験化合物をＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと反応させ、洗浄する。結合されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７

５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドは、当該技術分野でよく知られた方法によって検出する。また、精製したＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドを、前述の薬物スクリーニング手法における使用のために、直接プレート上にコートしてもよい。また、非中和抗体を用いてペプチドを捕捉し、固相支持体上に固定化してもよい。

【１９２１】

本発明ではまた、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドに結合できる中和抗体が、試験化合物と、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７

５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドまたはその断片に対する結合に関して特異的に競合する競合的薬物スクリーニングアッセイの使用が想定される。このようにして、該抗体は、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドと１つ以上の抗原性決定基とを共有する任意のペプチドの存在を検出するために使用できる。

実施例８３：合理的な薬物設計

合理的な薬物設計の目的は、目的の生物学的に活性なポリペプチド（すなわち、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド）または該ポリペプチドと相互作用する小分子、例えば、アゴニスト、アンタゴニストもしくはインヒビターの構造的類縁体を作製することである。これらの例のいずれかを用い、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ

１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドのより活性または安定な形態である薬物またはＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの機能をインビボで増強もしくは干渉する薬物を創出し得る（Ｈｏｄｇｓｏｎ，Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，９：１９－２１（１９９１）を参照）。

【１９２２】

アプローチの一例において、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド－インヒビター複合体の３次元構造を、ｘ線結晶学、コンピュータモデル設計または、最も典型的には、この２つのアプローチの組合せによって決定する。該分子の構造を解明するため、および活性部位（１つまたは複数）を決定するためには、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２

８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの形状および電荷の両方が確認されなければならない。頻度は低いが、ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドの構造に関する有用な情報を、相同タンパク質の構造に基づいたモデル設計によって得ることができる。両方の場合において、関連する構造的情報は、類縁ＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチド様分子を設計するため、または効率的なインヒビターを同定するために使用する。合理的な薬物設計の有用な例としては、ＢｒａｘｔｏｎおよびＷｅｌｌｓ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３１：７７９６－７８０１（１９９２）に示されたような改善された活性もしくは安定性を有する分子、またはＡｔｈａｕｄａら，Ｊ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１１３：７４２－７４６（１９９３）に示されたような天然ペプチドのインヒビター、アゴニストもしくはアンタゴニストとして作用する分子が挙げられ得る。

【１９２３】

また、上記のようにして機能アッセイによって選択された標的特異的抗体を単離し、次

いで、その結晶構造を解明することも可能である。このアプローチは、原理的には、その後の薬物設計の基礎となり得るファーマコアをもたらす。タンパク質結晶学は、機能性の薬理学的に活性な抗体に対する抗イデオタイプ抗体（抗ｉｄ）を作製することにより、全く回避することが可能である。鏡像の鏡像として、抗ｉｄの結合部位は、元の受容体の類縁体であることが予測され得る。次いで、抗ｉｄを、化学的または生物学的に作製されたペプチドのバンクからペプチドを同定および単離するために使用できる。次いで、単離されたペプチドは、ファーマコアとしての役目を果たし得る。

【１９２４】

本発明のおかげで、Ｘ線結晶学などの解析的研究を行なうのに充分な量のＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドが利用可能となり得る。また、本明細書に提供されたＰＲＯ１７９，ＰＲＯ１８１，ＰＲＯ２４４，ＰＲＯ２４７，ＰＲＯ２６９，ＰＲＯ２９３，ＰＲＯ２９８，ＰＲＯ３３９，ＰＲＯ３４１，ＰＲＯ３４７，ＰＲＯ５３１，ＰＲＯ５３７，ＰＲＯ７１８，ＰＲＯ７７３，ＰＲＯ８６０，ＰＲＯ８７１，ＰＲＯ８７２，ＰＲＯ８１３，ＰＲＯ８２８，ＰＲＯ１１００，ＰＲＯ１１１４，ＰＲＯ１１１５，ＰＲＯ１１２６，ＰＲＯ１１３３，ＰＲＯ１１５４，ＰＲＯ１１８５，ＰＲＯ１１９４，ＰＲＯ１２８７，ＰＲＯ１２９１，ＰＲＯ１２９３，ＰＲＯ１３１０，ＰＲＯ１３１２，ＰＲＯ１３３５，ＰＲＯ１３３９，ＰＲＯ２１５５，ＰＲＯ１３５６，ＰＲＯ１３８５，ＰＲＯ１４１２，ＰＲＯ１４８７，ＰＲＯ１７５８，ＰＲＯ１７７９，ＰＲＯ１７８５，ＰＲＯ１８８９，ＰＲＯ９０３１８，ＰＲＯ３４３４，ＰＲＯ３５７９，ＰＲＯ４３２２，ＰＲＯ４３４３，ＰＲＯ４３４７，ＰＲＯ４４０３，ＰＲＯ４９７６，ＰＲＯ２６０，ＰＲＯ６０１４，ＰＲＯ６０２７，ＰＲＯ６１８１，ＰＲＯ６７１４，ＰＲＯ９９２２，ＰＲＯ７１７９，ＰＲＯ７４７６，ＰＲＯ９８２４，ＰＲＯ１９８１４，ＰＲＯ１９８３６，ＰＲＯ２００８８，ＰＲＯ７０７８９，ＰＲＯ５０２９８，ＰＲＯ５１５９２，ＰＲＯ１７５７，ＰＲＯ４４２１，ＰＲＯ９９０３，ＰＲＯ１１０６，ＰＲＯ１４１１，ＰＲＯ１４８６，ＰＲＯ１５６５，ＰＲＯ４３９９またはＰＲＯ４４０４ポリペプチドアミノ酸配列の知得により、ｘ線結晶学の代わり、またはこれに加えてにコンピュータモデル設計手法が使用されるものに対する手引きが提供される。

【図面の簡単な説明】

【１９２５】

【図１】図１はネイティブ配列ＰＲＯ１７９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１）を示し、ここで配列番号１は「ＤＮＡ１６４５１－１０７８」（ＵＮＱ１５３）と本明細書において表記されるクローンである。

【図２】図２は図１に示す配列番号１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２）を示す。

【図３】図３はネイティブ配列ＰＲＯ１８１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３）を示し、ここで配列番号３は「ＤＮＡ２３３３０－１３９０」（ＵＮＱ１５５）と本明細

書において表記されるクローンである。
【図４】図４は図３に示す配列番号３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４）を示す。
【図５】図５はネイティブ配列ＰＲＯ２４４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５）を示し、ここで配列番号5は「ＤＮＡ３５６６８－１１７１」（ＵＮＱ２１８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６】図６は図５に示す配列番号５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６）を示す。
【図７】図７はネイティブ配列ＰＲＯ２４７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号７）を示し、ここで配列番号７は「ＤＮＡ３５６７３－１２０１」（ＵＮＱ２２１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８】図８は図７に示す配列番号７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８）を示す。
【図９】図９はネイティブ配列ＰＲＯ２６９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号９）を示し、ここで配列番号９は「ＤＮＡ３８２６０－１１８０」（ＵＮＱ２３６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１０】図１０は図９に示す配列番号９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０）を示す。
【図１１】図１１はネイティブ配列ＰＲＯ２９３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１）を示し、ここで配列番号１１は「ＤＮＡ３７１５１－１１９３」（ＵＮＱ２５６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２】図１２は図１１に示す配列番号１１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２）を示す。
【図１３】図１３はネイティブ配列ＰＲＯ２９８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３）を示し、ここで配列番号１３は「ＤＮＡ３９９７５－１２１０」（ＵＮＱ２６１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４】図１４は図１３に示す配列番号１３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４）を示す。
【図１５】図１５はネイティブ配列ＰＲＯ３３９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１５）を示し、ここで配列番号１５は「ＤＮＡ４３４６６－１２２５」（ＵＮＱ２９９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１６】図１６は図１５に示す配列番号１５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１６）を示す。
【図１７】図１７はネイティブ配列ＰＲＯ３４１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１７）を示し、ここで配列番号１７は「ＤＮＡ２６２８８－１２３９」（ＵＮＱ３００）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１８】図１８は図１７に示す配列番号１７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１８）を示す。
【図１９】図１９はネイティブ配列ＰＲＯ３４７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１９）を示し、ここで配列番号１９は「ＤＮＡ４４１７６－１２４４」（ＵＮＱ３０６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図２０】図２０は図１９に示す配列番号１９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２０）を示す。
【図２１】図２１はネイティブ配列ＰＲＯ５３１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号２１）を示し、ここで配列番号２１は「ＤＮＡ４８３１４－１３２０」（ＵＮＱ３３２）と本明細書において表記されるクローンである。
【図２２】図２２は図２１に示す配列番号２１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２２）を示す。
【図２３】図２３はネイティブ配列ＰＲＯ５３７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号２３）を示し、ここで配列番号２３は「ＤＮＡ４９１４１－１４３１」（ＵＮＱ３３８）

と本明細書において表記されるクローンである。
【図２４】図２４は図２３に示す配列番号２３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２４）を示す。
【図２５】図２５はネイティブ配列ＰＲＯ７１８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号２５）を示し、ここで配列番号２５は「ＤＮＡ４９６４７－１３９８」（ＵＮＱ３８６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図２６】図２６は図２５に示す配列番号２５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２６）を示す。
【図２７】図２７はネイティブ配列ＰＲＯ７７３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号２７）を示し、ここで配列番号２７は「ＤＮＡ４８３０３－２８２９」（ＵＮＱ４１１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図２８】図２８は図２７に示す配列番号２７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号２８）を示す。
【図２９】図２９はネイティブ配列ＰＲＯ８６０ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号２９）を示し、ここで配列番号２９は「ＤＮＡ６０６１４」（ＵＮＱ４２１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図３０】図３０は図２９に示す配列番号２９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号３０）を示す。
【図３１】図３１はネイティブ配列ＰＲＯ８７１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３１）を示し、ここで配列番号３１は「ＤＮＡ５０９１９－１３６１」（ＵＮＱ４３８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図３２】図３２は図３１に示す配列番号３１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号３２）を示す。
【図３３】図３３はネイティブ配列ＰＲＯ８７２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３３）を示し、ここで配列番号３３は「ＤＮＡ４９８１９－１４３９」（ＵＮＱ４３９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図３４】図３４は図３３に示す配列番号３３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号３４）を示す。
【図３５】図３５はネイティブ配列ＰＲＯ８１３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３５）を示し、ここで配列番号３５は「ＤＮＡ５７８３４－１３３９」（ＵＮＱ４６５）と本明細書において表記されるクローンである。
【図３６】図３６は図３５に示す配列番号３５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号３６）を示す。
【図３７】図３７はネイティブ配列ＰＲＯ８２８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３７）を示し、ここで配列番号３７は「ＤＮＡ５７０３７－１４４４」（ＵＮＱ４６９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図３８】図３８は図３７に示す配列番号３７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号３８）を示す。
【図３９】図３９はネイティブ配列ＰＲＯ１１００ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号３９）を示し、ここで配列番号３９は「ＤＮＡ５９６１９－１４６４」（ＵＮＱ５４６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図４０】図４０は図３９に示す配列番号３９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４０）を示す。
【図４１】図４１はネイティブ配列ＰＲＯ１１１４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号４１）を示し、ここで配列番号４１は「ＤＮＡ５７０３３－１４０３」（ＵＮＱ５５７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図４２】図４２は図４１に示す配列番号４１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４２）を示す。
【図４３】図４３はネイティブ配列ＰＲＯ１１１５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号４３）を示し、ここで配列番号４３は「ＤＮＡ５６８６８－１４７８」（ＵＮＱ５５８

）と本明細書において表記されるクローンである。
【図４４】図４４は図４１に示す配列番号４１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４４）を示す。
【図４５】図４５はネイティブ配列ＰＲＯ１１２６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号４５）を示し、ここで配列番号４５は「ＤＮＡ６０６１５－１４８３」（ＵＮＱ５６４）と本明細書において表記されるクローンである。
【図４６】図４６は図４５に示す配列番号４５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４６）を示す。
【図４７】図４７はネイティブ配列ＰＲＯ１１３３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号４７）を示し、ここで配列番号４７は「ＤＮＡ５３９１３－１４９０」（ＵＮＱ５７１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図４８】図４８は図４１に示す配列番号４１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号４８）を示す。
【図４９】図４９はネイティブ配列ＰＲＯ１１５４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号４９）を示し、ここで配列番号４９は「ＤＮＡ５９８４６－１５０３」（ＵＮＱ５８４）と本明細書において表記されるクローンである。
【図５０】図５０は図４９に示す配列番号４９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号５０）を示す。
【図５１】図５１はネイティブ配列ＰＲＯ１１８５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５１）を示し、ここで配列番号５１は「ＤＮＡ６２８８１－１５１５」（ＵＮＱ５９９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図５２】図５２は図５１に示す配列番号５１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号５２）を示す。
【図５３】図５３はネイティブ配列ＰＲＯ１１９４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５３）を示し、ここで配列番号５３は「ＤＮＡ５７８４１－１５２２」（ＵＮＱ６０７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図５４】図５４は図５３に示す配列番号５３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号５４）を示す。
【図５５】図５５はネイティブ配列ＰＲＯ１２８７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５５）を示し、ここで配列番号５５は「ＤＮＡ６１７５５－１５５４」（ＵＮＱ６５６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図５６】図５６は図５５に示す配列番号５５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号５６）を示す。
【図５７】図５７はネイティブ配列ＰＲＯ１２９１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５７）を示し、ここで配列番号５７は「ＤＮＡ５９６１０－１５５６」（ＵＮＱ６５９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図５８】図５８は図５７に示す配列番号５７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号５８）を示す。
【図５９】図５９はネイティブ配列ＰＲＯ１２９３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号５９）を示し、ここで配列番号５９は「ＤＮＡ６０６１８－１５５７」（ＵＮＱ６６２）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６０】図６０は図５９に示す配列番号５９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６０）を示す。
【図６１】図６１はネイティブ配列ＰＲＯ１３１０ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号６１）を示し、ここで配列番号６１は「ＤＮＡ４７３９４－１５７２」（ＵＮＱ６７６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６２】図６２は図６１に示す配列番号６１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６２）を示す。
【図６３】図６３はネイティブ配列ＰＲＯ１３１２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号６３）を示し、ここで配列番号６３は「ＤＮＡ６１８７３－１５７４」（ＵＮＱ６７８

）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６４】図６４は図６３に示す配列番号６３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６４）を示す。
【図６５】図６５はネイティブ配列ＰＲＯ１３３５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号６５）を示し、ここで配列番号６５は「ＤＮＡ６２８１２－１５９４」（ＵＮＱ６９０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６６】図６６は図６５に示す配列番号６５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６６）を示す。
【図６７】図６７はネイティブ配列ＰＲＯ１３３９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号６７）を示し、ここで配列番号６７は「ＤＮＡ６６６６９－１５９７」（ＵＮＱ６９４）と本明細書において表記されるクローンである。
【図６８】図６８は図６７に示す配列番号６７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号６８）を示す。
【図６９】図６９はネイティブ配列ＰＲＯ２１５５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号６９）を示し、ここで配列番号６９は「ＤＮＡ８８０６２」（ＵＮＱ６９６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７０】図７０は図６９に示す配列番号６９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号７０）を示す。
【図７１】図７１はネイティブ配列ＰＲＯ１３５６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号７１）を示し、ここで配列番号７１は「ＤＮＡ６４８８６－１６０１」（ＵＮＱ７０５）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７２】図７２は図７１に示す配列番号７１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号７２）を示す。
【図７３】図７３はネイティブ配列ＰＲＯ１３８５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号７３）を示し、ここで配列番号７３は「ＤＮＡ６８８６９－１６１０」（ＵＮＱ７２０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７４】図７４は図７３に示す配列番号７３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号７４）を示す。
【図７５】図７５はネイティブ配列ＰＲＯ１４１２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号７５）を示し、ここで配列番号７５は「ＤＮＡ６４８９７－１６２８」（ＵＮＱ７３０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７６】図７６は図７５に示す配列番号７５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号７６）を示す。
【図７７Ａ】図７７Ａはネイティブ配列ＰＲＯ１４８７Ｃｄｎａのヌクレオチド配列（配列番号７７）を示し、ここで配列番号７７は「ＤＮＡ６８８３６－１６５６」（ＵＮＱ７５６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７７Ｂ】図７７Ｂはネイティブ配列ＰＲＯ１４８７Ｃｄｎａのヌクレオチド配列（配列番号７７）を示し、ここで配列番号７７は「ＤＮＡ６８８３６－１６５６」（ＵＮＱ７５６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図７８】図７８は図７７Ａ～７７Ｂに示す配列番号７７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号７８）を示す。
【図７９】図７９はネイティブ配列ＰＲＯ１７５８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号７９）を示し、ここで配列番号７９は「ＤＮＡ７６３９９－１７００」（ＵＮＱ８３１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８０】図８０は図７９に示す配列番号７９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８０）を示す。
【図８１】図８１はネイティブ配列ＰＲＯ１７７９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号８１）を示し、ここで配列番号８１は「ＤＮＡ７３７７５－１７０７」（ＵＮＱ８４１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８２Ａ】図８２Ａは図８１に示す配列番号８１のコーディング配列から誘導されるア

ミノ酸配列（配列番号８２）を示す。
【図８２Ｂ】図８２Ｂは図８１に示す配列番号８１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８２）を示す。
【図８３】図８３はネイティブ配列ＰＲＯ１７８５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号８３）を示し、ここで配列番号８３は「ＤＮＡ８０１３６－２５０３」（ＵＮＱ８４７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８４】図８４は図８３に示す配列番号８３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８４）を示す。
【図８５】図８５はネイティブ配列ＰＲＯ１８８９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号８５）を示し、ここで配列番号８５は「ＤＮＡ７７６２３－２５２４」（ＵＮＱ８７１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８６】図８６は図８５に示す配列番号８５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８６）を示す。
【図８７Ａ】図８７ＡはネイティブＰＲＯ９０３１８Ｃｄｎａのヌクレオチド配列（配列番号８７）を示し、ここで配列番号８７は「ＤＮＡ３３６１０９」（ＵＮＱ９０７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８７Ｂ】図８７ＢはネイティブＰＲＯ９０３１８Ｃｄｎａのヌクレオチド配列（配列番号８７）を示し、ここで配列番号８７は「ＤＮＡ３３６１０９」（ＵＮＱ９０７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８８】図８８は図８７Ａ～８７Ｂに示す配列番号８７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号８８）を示す。
【図８９Ａ】図８９ＡはネイティブＰＲＯ３４３４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号８９）を示し、ここで配列番号８９は「ＤＮＡ７７６３１－２５３７」（ＵＮＱ１８２１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図８９Ｂ】図８９ＢはネイティブＰＲＯ３４３４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号８９）を示し、ここで配列番号８９は「ＤＮＡ７７６３１－２５３７」（ＵＮＱ１８２１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図９０】図９０は図８９Ａ～８９Ｂに示す配列番号８９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号９０）を示す。
【図９１】図９１はネイティブＰＲＯ３５７９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号９１）を示し、ここで配列番号９１は「ＤＮＡ６８８６２－２５４６」（ＵＮＱ１８４９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図９２】図９２は図９１に示す配列番号９１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号９２）を示す。
【図９３】図９３はネイティブＰＲＯ４３２２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号９３）を示し、ここで配列番号９３は「ＤＮＡ９２２２３－２５６７」（ＵＮＱ１８７９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図９４】図９４は図９３に示す配列番号９３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号９４）を示す。
【図９５】図９５はネイティブＰＲＯ４３４３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号９５）を示し、ここで配列番号９５は「ＤＮＡ９２２５５－２５８４」（ＵＮＱ１８９７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図９６】図９６は図９５に示す配列番号９５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号９６）を示す。
【図９７】図９７はネイティブＰＲＯ４３４７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号９７）を示し、ここで配列番号９７は「ＤＮＡ９２２８８－２５８８」（ＵＮＱ１９０１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図９８】図９８は図９７に示す配列番号９７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号９８）を示す。
【図９９】図９９はネイティブＰＲＯ４４０３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番

号９９）を示し、ここで配列番号９９は「ＤＮＡ８３５０９－２６１２」（ＵＮＱ１９２８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１００】図１００は図９９に示す配列番号９９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１００）を示す。
【図１０１】図１０１はネイティブ配列ＰＲＯ４９７６Ｃｄｎａのヌクレオチド配列（配列番号１０１）を示し、ここで配列番号１０１は「ＤＮＡ１００９０２－２６４６」（ＵＮＱ２４１９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１０２】図１０２は図１０１に示す配列番号１０１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０２）を示す。
【図１０３】図１０３はネイティブ配列ＰＲＯ２６０ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１０３）を示し、ここで配列番号１０３は「ＤＮＡ３３４７０－１１７５」（ＵＮＱ２２７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１０４】図１０４は図１０３に示す配列番号１０３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０４）を示す。
【図１０５】図１０５はネイティブ配列ＰＲＯ６０１４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１０５）を示し、ここで配列番号１０５は「ＤＮＡ９２２１７－２６９７」（ＵＮＱ２５２１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１０６Ａ】図１０６Ａは図１０５に示す配列番号１０５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０６）を示す。
【図１０６Ｂ】図１０６Ｂは図１０５に示す配列番号１０５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０６）を示す。
【図１０７】図１０７はネイティブ配列ＰＲＯ６０２７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１０７）を示し、ここで配列番号１０７は「ＤＮＡ１０５８３８－２７０２」（ＵＮＱ２５２８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１０８】図１０８は図１０７に示す配列番号１０７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１０８）を示す。
【図１０９】図１０９はネイティブ配列ＰＲＯ６１８１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１０９）を示し、ここで配列番号１０９は「ＤＮＡ１０７６９８－２７１５」（ＵＮＱ２５５２）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１０】図１１０は図１０９に示す配列番号１０９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１１０）を示す。
【図１１１】図１１１はネイティブ配列ＰＲＯ６７１４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１１）を示し、ここで配列番号１１１は「ＤＮＡ８２３５８－２７３８」（ＵＮＱ２７５９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１２】図１１２は図１１１に示す配列番号１１１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１１２）を示す。
【図１１３Ａ】図１１３Ａはネイティブ配列ＰＲＯ９９２２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１３）を示し、ここで配列番号１１３は「ＤＮＡ１４２５２４」（ＵＮＱ２７６８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１３Ｂ】図１１３Ｂはネイティブ配列ＰＲＯ９９２２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１３）を示し、ここで配列番号１１３は「ＤＮＡ１４２５２４」（ＵＮＱ２７６８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１４】図１１４は図１１３Ａ～１１３Ｂに示す配列番号１１３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１１４）を示す。
【図１１５】図１１５はネイティブ配列ＰＲＯ７１７９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１５）を示し、ここで配列番号１１５は「ＤＮＡ１０８７０１－２７４９」（ＵＮＱ２７８９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１６】図１１６は図１１５に示す配列番号１１５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１１６）を示す。
【図１１７】図１１７はネイティブ配列ＰＲＯ７４７６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配

列番号１１７）を示し、ここで配列番号１１７は「ＤＮＡ１１５２５３－２７５７」（ＵＮＱ２９７６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１８】図１１８は図１１７に示す配列番号１１７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１１８）を示す。
【図１１９Ａ】図１１９Ａはネイティブ配列ＰＲＯ９８２４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１９）を示し、ここで配列番号１１９は「ＤＮＡ１１１０３０」（ＵＮＱ３０２６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１１９Ｂ】図１１９Ｂはネイティブ配列ＰＲＯ９８２４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１１９）を示し、ここで配列番号１１９は「ＤＮＡ１１１０３０」（ＵＮＱ３０２６）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２０】図１２０は図１１９Ａ～１１９Ｂに示す配列番号１１９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２０）を示す。
【図１２１】図１２１はネイティブ配列ＰＲＯ１９８１４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２１）を示し、ここで配列番号１２１は「ＤＮＡ１４８００４－２８８２」（ＵＮＱ５９２３）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２２】図１２２は図１２１に示す配列番号１２１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２２）を示す。
【図１２３Ａ】図１２３Ａはネイティブ配列ＰＲＯ１９８３６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２３）を示し、ここで配列番号１２３は「ＤＮＡ１４４８３９」（ＵＮＱ５９３０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２３Ｂ】図１２３Ｂはネイティブ配列ＰＲＯ１９８３６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２３）を示し、ここで配列番号１２３は「ＤＮＡ１４４８３９」（ＵＮＱ５９３０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２４】図１２４は図１２３Ａ～１２３Ｂに示す配列番号１２３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２４）を示す。
【図１２５】図１２５はネイティブ配列ＰＲＯ２００８８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２５）を示し、ここで配列番号１２５は「ＤＮＡ１５０１５７－２８９８」（ＵＮＱ６０７７）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２６】図１２６は図１２５に示す配列番号１２５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２６）を示す。
【図１２７】図１２７はネイティブ配列ＰＲＯ７０７８９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２７）を示し、ここで配列番号１２７は「ＤＮＡ２９５８０１」（ＵＮＱ９６５９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１２８】図１２８は図１２７に示す配列番号１２７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１２８）を示す。
【図１２９】図１２９はネイティブ配列ＰＲＯ５０２９８ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１２９）を示し、ここで配列番号１２９は「ＤＮＡ２５５２１９」（ＵＮＱ１１６３２）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１３０】図１３０は図１２９に示す配列番号１２９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１３０）を示す。
【図１３１】図１３１はネイティブ配列ＰＲＯ５１５９２ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３１）を示し、ここで配列番号１３１は「ＤＮＡ２５６５６１」（ＵＮＱ１２１７９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１３２】図１３２は図１３１に示す配列番号１３１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１３２）を示す。
【図１３３】図１３３はネイティブ配列ＰＲＯ１７５７ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３３）を示し、ここで配列番号１３３は「ＤＮＡ７６３９８－１６９９」（ＵＮＱ８３０）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１３４】図１３４は図１３３に示す配列番号１３３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１３４）を示す。

【図１３５】図１３５はネイティブ配列ＰＲＯ４４２１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３５）を示し、ここで配列番号１３５は「ＤＮＡ９６８７９－２６１９」（ＵＮＱ１９３８）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１３６】図１３６は図１３５に示す配列番号１３５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１３６）を示す。
【図１３７】図１３７はネイティブ配列ＰＲＯ９９０３ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３７）を示し、ここで配列番号１３７は「ＤＮＡ１１９５１６－２７９７」（ＵＮＱ３０７１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１３８】図１３８は図１３７に示す配列番号１３７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１３８）を示す。
【図１３９】図１３９はネイティブ配列ＰＲＯ１１０６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１３９）を示し、ここで配列番号１３９は「ＤＮＡ５９６０９－１４７０」（ＵＮＱ５４９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４０】図１４０は図１３９に示す配列番号１３９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４０）を示す。
【図１４１】図１４１はネイティブ配列ＰＲＯ１４１１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１４１）を示し、ここで配列番号１４１は「ＤＮＡ５９２１２－１６２７」（ＵＮＱ７２９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４２】図１４２は図１４１に示す配列番号１４１のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４２）を示す。
【図１４３】図１４３はネイティブ配列ＰＲＯ１４８６ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１４３）を示し、ここで配列番号１４３は「ＤＮＡ７１１８０－１６５５」（ＵＮＱ７５５）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４４】図１４４は図１４３に示す配列番号１４３のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４４）を示す。
【図１４５】図１４５はネイティブ配列ＰＲＯ１５６５ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１４５）を示し、ここで配列番号１４５は「ＤＮＡ７３７２７－１６４３」（ＵＮＱ７７１）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４６】図１４６は図１４５に示す配列番号１４５のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４６）を示す。
【図１４７】図１４７はネイティブ配列ＰＲＯ４３９９ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１４７）を示し、ここで配列番号１４７は「ＤＮＡ８９２２０－２６０９」（ＵＮＱ１９２４）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１４８】図１４８は図１４７に示す配列番号１４７のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１４８）を示す。
【図１４９】図１４９はネイティブ配列ＰＲＯ４４０４ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（配列番号１４９）を示し、ここで配列番号１４９は「ＤＮＡ８４１４２－２６１３」（ＵＮＱ１９２９）と本明細書において表記されるクローンである。
【図１５０】図１５０は図１４９に示す配列番号１４９のコーディング配列から誘導されるアミノ酸配列（配列番号１５０）を示す。

【図１】

**FIGURE 1**

GCGGACGCGTGGGTGAAATTGAAAATCAAGATAAAAATGTTCACAATTAAGCTCCTTCTTTTTATTGTTCCTCT
AGTTATTTCCTCCAGAATTGATCAAGACAATTCATCATTTGATTCTCTATCTCCAGAGCCAAAATCAAGATTTG
CTATGTTAGACGATGTAAAAATTTTAGCCAATGGCCTCCTTCAGTTGGGACATGGTCTTAAAGACTTTGTCCAT
AAGACGAAGGGCCAAATTAATGACATATTTCAAAAACTCAACATATTTGATCAGTCTTTTATGATCTATCGCT
GCAAACCAGTGAAATCAAAGAAGAAGAAAAGGAACTGAGAAGAACTACATATAAACTACAAGTCAAAAATGAAG
AGGTAAAGAATATGTCACTTGAACTCAACTCAAAACTTGAAAGCCTCCTAGAAGAAAAAATTCTACTTCAACAA
AAAGTGAAATATTTAGAAGAGCAACTAACTAACTTAATTCAAAATCAACCTGAAACTCCAGAACACCCAGAAGT
AACTTCACTTAAAACTTTGTAGAAAAACAAGATAATAGCATCAAAGACCTTCTCCAGACCGTGGAAGACCAAT
ATAAACAATTAAACCAACAGCATAGTCAAATAAAAGAAATAGAAAATCAGCTCAGAAGGACTAGTATTCAAGAA
CCCACAGAAATTTCTCTATCTTCCAAGCCAAGAGCACCAAGAACTACTCCCTTTCTTCAGTTGAATGAAATAAG
AAATGTAAAACATGATGGCATTCCTGCTGAATGTACCACCATTTATAACAGAGGTGAACATACAAGTGGCATGT
ATGCCATCAGACCCAGCAACTCTCAAGTTTTCATGTCTACTGTGATGTATATCAGGTAGTCCATGGACATTA
ATTCAACATCGAATAGATGGATCACAAAACTTCAATGAAACGTGGGAGAACTACAAATATGGTTTTGGGAGGCT
TGATGGAGAATTTTGGTTGGGCCTAGAGAAGATATACTCCATAGTGAAGCAATCTAATTATGTTTTACGAATTG
AGTTGGAAGACTGGAAAGACAACAAACATTATATTGAATATTCTTTTTACTTGGGAAATCACGAAACCAACTAT
ACGCTACATCTAGTTGCGATTACTGGCAATGTCCCCAATGCAATCCCGGAAAACAAAGATTTGGTGTTTCTAC
TTGGGATCACAAAGCAAAAGGACACTTCAACTGTCCAGAGGGTAATTCAGGAGGCTGGTGGTGGCATGATGAGT
GTGGAGAAAACAACCTAAATGGTAAATATAACAAACCAAGAGCAAAATCTAAGCCAGAGAGGAGAAGAGGATTA
TCTTGGAAGTCTCAAAATGGAAGGTTATACTCTATAAAATCAACCAAAATGTTGATCCATCCAACAGATTCAGA
AAGCTTTGAATGAACTGAGGCAATTTAAAGGCATATTTAACCATTAACTCATTCCAAGTTAATGTGGTCTAATA
ATCTGGTATAAATCCTTAAGAGAAAGCTTGAGAAATAGATTTTTTTTATCTTAAAGTCACTGTCTATTTAAGAT
TAAACATACAATCACATAACCTTAAAGAATACCGTTTACATTTCTCAATCAAAATTCTTATAATACTATTTGTT
TTAAATTTTGTGATGTGGGAATCAATTTTAGATGGTCACAATCTAGATTATAATCAATAGGTGAACTTATTAAA
TAACTTTTCTAAATAAAAAATTTAGAGACTTTTATTTTAAAAGGCATCATATGAGCTAATATCACAACTTTCCC
AGTTTAAAAAACTAGTACTCTTGTTAAAACTCTAAACTTGACTAAATACAGAGGACTGGTAATTGTACAGTTCT
TAAATGTTGTAGTATTAATTTCAAAACTAAAAATCGTCAGCACAGAGTATGTGTAAAAATCTGTAATACAAATT
TTTAAACTGATGCTTCATTTTGCTACAAAATAATTTGGAGTAAATGTTTGATATGATTTATTTATGAAACCTAA
TGAAGCAGAATTAAATACTGTATTAAAATAAGTTCGCTGTCTTT

【図２】

**FIGURE 2**

シグナル配列： アミノ酸 1-16

チロシンキナーゼリン酸化部位： アミノ酸 342-351

Ｎ－ミリストイル化： アミノ酸 279-285; 352-358;367-373

ロイシンジッパーパターン： アミノ酸 120-142;127-149

Ｎ－グリコシル化： アミノ酸 23-27; 115-119;296-300; 357-361

cAMP- および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位： アミノ酸 100-104;204-208

MFTIKLLLFIVPLVISSRIDQDNSSFDSLSPEPKSRFAMLDDVKILANGLLQLGHGLKDFV
HKTKGQINDIFQKLNIFDQSFYDLSLQTSEIKEEEKELRRTTYKLQVKNEEVKNMSLELNS
KLESLLEEKILLQQKVKYLEEQLTNLIQNQPETPEHPEVTSLKTFVEKQDNSIKDLLQTVE
DQYKQLNQQHSQIKEIENQLRRTSIQEPTEISLSSKPRAPRTTPFLQLNEIRNVKHDGIPA
ECTTIYNRGEHTSGMYAIRPSNSQVFHVYCDVISGSPWTLIQHRIDGSQNFNETWENYKYG
FGRLDGEFWLGLEKIYSIVKQSNYVLRIELEDWKDNKHYIEYSFYLGNHETNYTLHLVAIT
GNVPNAIPENKDLVFSTWDHKAKGHFNCPEGYSGGWWWHDECGENNLNGKYNKPRAKSKPE
RRRGLSWKSQNGRLYSIKSTKMLIHPTDSESFE

【図３】

**FIGURE 3**

GCCCACGCGTCCGATGGCGTTCACGTTCGCGGCCTTCTGCTACATGCTGGCGCTGCTGCTC
ACTGCCGCGCTCATCTTCTTCGCCATTTGGCACATTATAGCATTTGATGAGCTGAAGACTG
ATTACAAGAATCCTATAGACCAGTGTAATACCCTGAATCCCCTTGTACTCCCAGAGTACCT
CATCCACGCTTTCTTCTGTGTCATGTTTCTTTGTGCAGCAGAGTGGCTTACACTGGGTCTC
AATATGCCCCTCTTGGCATATCATATTTGGAGGTATATGAGTAGACCAGTGATGAGTGGCC
CAGGACTCTATGACCCTACAACCATCATGAATGCAGATATTCTAGCATATTGTCAGAAGGA
AGGATGGTGCAAATTAGCTTTTTATCTTCTAGCATTTTTTTACTACCTATATGGCATGATC
TATGTTTTGGTGAGCTCTTAGAACAACACACAGAAGAATTGGTCCAGTTAAGTGCATGCAA
AAAGCCACCAAATGAAGGGATTCTATCCAGCAAGATCCTGTCCAAGAGTAGCCTGTGGAAT
CTGATCAGTTACTTTAAAAAATGACTCCTTATTTTTTAAATGTTTCCACATTTTGCTTGT
GGAAAGACTGTTTTCATATGTTATACTCAGATAAAGATTTTAAATGGTATTACGTATAAAT
TAATATAAAATGATTACCTCTGGTGTTGACAGGTTTGAACTTGCACTTCTTAAGGAACAGC
CATAATCCTCTGAATGATGCATTAATTACTGACTGTCCTAGTACATTGGAAGCTTTTGTTT
ATAGGAACTTGTAGGGCTCATTTTGGTTTCATTGAAACAGTATCTAATTATAAATTAGCTG
TAGATATCAGGTGCTTCTGATGAAGTGAAAATGTATATCTGACTAGTGGGAAACTTCATGG
GTTTCCTCATCTGTCATGTCGATGATTATATATGGATACATTTACAAAAATAAAAAGCGGG
AATTTTCCCTTCGCTTGAATATTATCCCTGTATATTGCATGAATGAGAGATTTCCCATATT
TCCATCAGAGTAATAAATATACTTGCTTTAATTCTTAAGCATAAGTAAACATGATATAAAA
ATATATGCTGAATTACTTGTGAAGAATGCATTTAAAGCTATTTTAAATGTGTTTTTATTTG
TAAGACATTACTTATTAAGAAATTGGTTATTATGCTTACTGTTCTAATCTGGTGGTAAAGG
TATTCTTAAGAATTTGCAGGTACTACAGATTTTCAAAACTGAATGAGAGAAAATTGTATAA
CCATCCTGCTGTTCCTTTAGTGCAATACAATAAAACTCTGAAATTAAGACTC

【図４】

**FIGURE 4**

</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA23330
<subunit 1 of 1, 144 aa, 1 stop
<MW: 16699, pI: 5.60, NX(S/T): 0
MAFTFAAFCYMLALLLTAALIFFAIWHIIAFDELKTDYKNPIDQCNTLNPLVLPEYLIHAF
FCVMFLCAAEWLTLGLNMPLLAYHIWRYMSRPVMSGPGLYDPTTIMNADILAYCQKEGWCK
LAFYLLAFFYYLYGMIYVLVSS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸 1-20

ＩＩ型膜貫通ドメイン
アミノ酸 11-31

他の膜貫通ドメイン
アミノ酸 57-77 および 123-143

【図５】

**FIGURE 5**

CCCACGCGTCCGATCTTACCAACAAAACACTCCTGAGGAGAAAGAAAGAGAGGGAGGGAGA
GAAAAAGAGAGAGAGAGAAACAAAAAACCAAAGAGAGAGAAAAA**ATG**AATTCATCTAAATC
ATCTGAAACACAATGCACAGAGAGAGGATGCTTCTCTTCCCAAATGTTCTTATGGACTGTT
GCTGGGATCCCCATCCTATTTCTCAGTGCCTGTTTCATCACCAGATGTGTTGTGACATTTC
GCATCTTTCAAACCTGTGATGAGAAAAAGTTTCAGCTACCTGAGAATTTCACAGAGCTCTC
CTGCTACAATTATGGATCAGGTTCAGTCAAGAATTGTTGTCCATTGAACTGGGAATATTTT
CAATCCAGCTGCTACTTCTTTTCTACTGACACCATTTCCTGGGCGTTAAGTTTAAAGAACT
GCTCAGCCATGGGGGCTCACCTGGTGGTTATCAACTCACAGGAGGAGCAGGAATTCCTTTC
CTACAAGAAACCTAAAATGAGAGAGTTTTTATTGGACTGTCAGACCAGGTTGTCGAGGGT
CAGTGGCAATGGGTGGACGGCACACCTTTGACAAAGTCTCTGAGCTTCTGGGATGTAGGGG
AGCCCAACAACATAGCTACCCTGGAGGACTGTGCCACCATGAGAGACTCTTCAAACCCAAG
GCAAAATTGGAATGATGTAACCTGTTTCCTCAATTATTTCGGATTTGTGAAATGGTAGGA
ATAAATCCTTTGAACAAAGGAAAATCTCTT**TAA**GAACAGAAGGCACCAACTCAAATGTGTAA
AGAAGGAAGAGCAAGAACATGGCCACACCCACCGCCCCACACGAGAAATTTGTGCGCTGAA
CTTCAAAGGACTTCATAAGTATTTGTTACTCTGATACAAATAAAAATAAGTAGTTTTAAAT
GTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図６】

**FIGURE 6**

MNSSKSSETQCTERGCFSSQMFLWTVAGIPILFLSACFITRCVVTFRIFQTCDEKKFQLPE
NFTELSCYNYGSGSVKNCCPLNWEYFQSSCYFFSTDTISWALSLKNCSAMGAHLVVINSQE
EQEFLSYKKPKMREFFIGLSDQVVEGQWQWVDGTPLTKSLSFWDVGEPNNIATLEDCATMR
DSSNPRQNWNDVTCFLNYFRICEMVGINPLNKGKSL

シグナル配列：

アミノ酸　1-42

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　2-6, 62-66, 107-111

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　51-55, 120-124, 163-167, 175-179, 181-185

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　15-21, 74-80, 155-161

原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位

アミノ酸　27-38

【図７】

**FIGURE 7**

GCAAGCCAAGGCGCTGTTTGAGAAGGTGAAGAAGTTCCGGACCCATGTTGGAGGAGGGGGACATTGTGTACCGCC
TCTACATGCGGCAGACCATCATCAAGGTGATCAAGTTCATCCTCATCATCTGCTACACCGTCTACTACGTGCAC
AACATCAAGTTCGACGTGGACTGCACCGTGGACATTGAGAGCCTGACGGGCTACCGCACCTACCGCTGTGCCCA
CCCCCTGGCCACACTCTTCAAGATCCTGGCGTCCTTCTACATCAGCCTAGTCATCTTCTACGGCCTCATCTGCA
TGTACACACTGTGGTGGATGCTACGGCGCTCCCTCAAGAAGTACTCGTTTGAGTCGATCCGTGAGGAGAAGCAGC
TACAGCGACATCCCCGACGTCAAGAACGACTTCGCCTTCATGCTGCACCTCATTGACCAATACGACCCGCTCTA
CTCCAAGCGCTTCGCCGTCTTCCTGTCGAGGTGAGTGAGACAAGCTGCGGCAGCTGAACCTCAACACAGATT
GGACGCTGGACAAGCTCCGCACGGCTCACCAAGAACGCGCAGGACAAGCTGGAGCTGCACCTGTTCATGCTC
AGTGGCATCCCTGACACTGTGTTTGACCTGGTGGAGCTGGAGGTCCTCAAGCTGGAGCTGATCCCCGACGTGAC
CATCCCGCCCAGCATTGCCCAGCTCACGGGCCTCAAGGAGCTGTGGCTCTACCACACAGCGGCCAAGATTGAAG
CGCCTGCGCTGGCCTTCCTGCGCGAGAACCTGCGGGCGCTGCACATCAAGTTCACCGACATCAAGGAGATCCCG
CTGTGGATCTATAGCCTGAAGACACTGGAGGAGCTGCACCTGACGGGCAACCTGAAGCGCGGAGAACAACCGCTA
CATCGTCATCGACGGGCTGCGGGAGCTCAAACGCCTCAAGGTGCTGCGCCTCAAGAGCAACCTAAGCAAGCTGC
CACAGGTGGTCACAGATGTGGGCGTGCACCTGCAGAAGCTGTCCATCAACAATGAGGGCACCAAGCTCATCGTC
CTCAACAGCCTCAAGAAGATGGCGAACCTGACTGAGCTGGAGCTGATCCGCTGCGACCTGGAGCGCATCCCCCA
CTCCATCTTCAGCCTCCACAACCTGCAGGAGATTGACCTCAAGGACAACAACCTCAAGACCATCGAGGAGATCA
TCAGCTTCCAGCACCCGCACCGCCTCACCTGCCTTAAGCTGTGGTACAACCACATCGCCTACATCCCCATCCAG
ATCGGCAACCTCACCAACCTGGAGCGCCTCTACCTGAACCGCAACAAGATCGAGAAGATCCCCACCCAGCTCTT
CTACTGCCGCAAGCTGCGCTACCTGGACCTCAGCCACAACACCTGACCTTCCTCCCTGCCGACATCGGCCTCC
TGCAGAACCTCCAGAACCTAGCCATCACGGCCAACCGGATCGAGACGCTCCCTCCGGAGCTCTTCCAGTGCCGG
AAGCTGCGGGCCCTGCACCTGGGCAACAACGTGCTGCAGTCACTGCCCTCCAGGGTGGGCGAGCTGACCAACCT
GACGCAGATCGAGCTGCGGGGCAACCGGCTGGAGTGCCTGCCTGTGGAGCTGGGCGAGTGCCCACTGCTCAAGC
GCAGCGGCTTGGTGGTGGAGGAGGACCTGTTCAACACACTGCCACCCGAGGTGAAGGAGCGGCTGTGGAGGGCT
GACAAGGAGCAGGCCTGAGCCGAGCCGGCCCAGCACAGCAAGCAGCGGACCGCTGCCCAGTCCTCAGGCCCGG
AGGGGCAGGCCTAGCTTCTCCCAGAACTCCCGGACAGCCAGGACAGCCTCGCGGCTGGGCAGGAGCCTGGGGCC
GCTTGTGAGTCAGGCCAGAGCGAGAGGACAGTATCTGTGGGGCTGGCCCCTTTCTCCCTCTGAGACTCACGTC
CCCCAGGGCAAGTGCTTGTGGAGGAGAGCAAGTCTCAAGAGCGCAGTATTTGGATAATCAGGGTCTCCTCCCTG
GAGGCCAGCTCTGCCCCAGGGGCTGAGCTGCCACCAGAGGTCCTGGGACCCTCACTTTAGTTCTTGGTATTTAT
TTTTCTCCATCTCCCACCTCCTTCATCCAGATAACTTATACATCCCAAGAAGTTCAGCCCAGATGGAAGGTG
TTCAGGAAGGTGGGCTGCCTTTCCCCTTGTCCTATTTAGCGATGCCGCCGGGCATTTAACACCCACCTGG
ACTTCAGCAGAGTGGTCCGGGGCGAACCAGCCATGGGACGGTCACCCAGCAGTGCCGGCCTGGCTCTGCGGTG
CGGTCCACGGGAGAGCAGGCCTCCAGCTGGAAAGGCCAGGCCTGGAGCTTGCCTCTTCAGTTTTTGTGGCAGTT
TTAGTTTTTTGTTTTTTTTTTTTTAATCAAAAAACAATTTTTTTTAAAAAAAAGCTTTGAAAATGGATGGTTT
GGGTATTAAAAAGAAAAAAAAAAACTTAAAAAAAAAAAGACACTAACGGCCAGTGAGTTGGAGTCTCAGGGCAGG
GTGGCAGTTCCCTTGAGCAAAGCAGCCAGACGTTGACTGTGTTTCCTTCCTTGGCGCAGGGTGCAGGGTG
TCTTCCGGATCTGGTGTGACCTTGGTCCAGGAGTTCTATTTGTTCCTGGGGAGGGAGGTTTTTTGTTTGTTTT
TTGGGTTTTTTTGGTGTCTTGTTTTCTTTCTCCTCCATGTGTCTTGGCAGGCACTCATTTCTGTGGCTGTCGGC
CAGAGGGAATGTTCTGGAGCTGCCAAGGAGGGAGGAGACTCGGGTTGGCTAATCCCCGGATGAACGGTGCTCCA
TTCGCACCTCCCCTCCTCGTGCCTGCCTCTCCACGCACAGTGTTAAGGAGCCAAGAGGAGCCACTTCGC
CCAGACTTTGTTTCCCCACCTCCTGCGGCATGGGTGTGTCCAGTGCCACCGCTGGCCTCCGCTGCTTCCATCAG
CCCTGTCGCCACCTGGTCCTTCATGAAGAGCAGACACTTAGAGGCTGGTCGGGAATGGGGAGGTCGCCCCTGGG
AGGGCAGGCGTTGGTTCCAAGCCGGTTCCCGTCCCTGGCGCCTGGAGTGCACACAGCCCAGTCGGCACCTGGTG
GCTGGAAGCCAACCTGCTTTAGATCACTCGGGTCCCCACCTTAGAAGGGTCCCCGCCTTAGATCAATCACGTGG
ACACTAAGGCACGTTTTAGAGTCTCTTGTCTTAATGATTATGTCCATCGGTCTGTCCGTCCATTTGTGTTTTCT
GCGTCGTGTCATTGGATATAATCCTCAGAAATAATGCACACTAGCCTCTGACAACATGAAGCAAAATCCGTT
ACATGTGGGTCTGAACTTGTAGACTCGGTCACAGTATCAAATAAAATCTATAACAGAAAAAAAAAAAAAAA

【図８】

**FIGURE 8**

MRQTIIKVIKFILIICYTVYYVHNIKFDVDCTVDIESLTGYRTYRCAHPLATLFKILASFY
ISLVIFYGLICMYTLWWMLRRSLKKYSFESIRBESSYSDIPDVKNDFAFMLHLIDQYDPLY
SKRFAVFLSEVSENKLRQLNLNNEWTLDKLRQRLTKNAQDKLELHLFMLSGIPDTVFDLVE
LEVLKLELIPDVTIPPSIAQLTGLKELWLYHTAAKIEAPALAFLRENLRALHIKFTDIKEI
PLWIYSLKTLEELHLTGNLSAENNRYIVIDGLRRLKRLKVLRLKSNLSKLPQVVTDVGVHL
QKLSINNEGTKLIVLNSLKKMANLTELELIRCDLERIPHSIFSLHNLQEIDLKDNNLKTIE
EIISFQHLHRLTCLKLWYNHIAYIPIQIGNLTNLERLYLNRNKIEKIPTQLFYCRKLRYLD
LSHNNLTFLPADIGLLQNLQNLAITANRIETLPPELFQCRKLRALHLGNNVLQSLPSRVGE
LTNLTQIELRGNRLECLPVELGECPLLKRSGLVVEEDLFNTLPPEVKERLWRADKEQA

膜貫通ドメイン

アミノ酸　51-75 （ＩＩ型　）

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　262-266, 290-294, 328-332, 396-400, 432-436, 491-495

**cAMP-** および **cGMP** 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　85-89

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　91-95, 97-101, 177-181, 253-257, 330-334, 364-368, 398-402, 493-497

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　173-179, 261-267, 395-401, 441-447

【図９】

**FIGURE 9**

AGTCGACTGCGTCCCCTGTACCCGGCGCCAGCTGTGTTCCTGACCCCAGAATAACTCAGGG
CTGCACCGGGCCTGGCAGCGCTCCGCACACATTTCCTGTGCGGCCTAAGGGAAACTGTTG
GCCGCTGGGCCCGCGGGGGGATTCTTGGCAGTTGGGGGGTCCGTCGGGAGCGAGGGCGGAG
GGGAAGGGAGGGGGAACCGGGTTGGGGAAGCCAGCTGTAGAGGGCGGTGACCGCGCTCCAG
ACACAGCTCTGCGTCCTCGAGCGGGACAGATCCAAGTTGGAGCAGCTCTGCGTGCGGGGC
CTCAGAGAATGAGGCCGGCGTTCGCCCTGTGCCTCCTCTGGCAGGCGCTCTGGCCCGGGCC
GGGCGGCGGCGAACACCCCACTGCCGACCGTGCTGGCTGCTCGGCCTCGGGGGCCTGCTAC
AGCCTGCACCACGCTACCATGAAGCGGCAGGCGGCCGAGGAGGCCTGCATCCTGCGAGGTG
GGGCGCTCAGCACCGTGCGTGCGGGCGCCGAGCTGCGCGCTCCTGCGGCTCCTGCGGGC
AGGCCCAGGGCCCGGAGGGGGCTCCAAAGACCTGCTGTTCTGGGTCGCACTGGAGCGCAGG
CGTTCCCACTGCACCCTGGAGAACGAGCTTTGCGGGGTTTCTCCTGGCTGTCCTCCGACC
CCGGCGGTCTCGAAAGCGACACGCTGCAGTGGGTGGAGGAGCCCCAACGCTCCTGCACCGC
GCGGAGATGCGCGGTACTCCAGCCACCGGTGGGGTCGAGCCCGCAGGCTGGAAGGAGATG
CGATGCCACCTGCGCGCCAACGGCTACCTGTGCAAGTACCAGTTTGAGGTCTTGTGTCCTG
CGCCGCCCCCGGGGCCGCCTCTAACTTGAGCTATCGCGCGCCCTTCCAGCTGCACAGCGC
CGCTCTCGGACTTCAGTCCACCTGGGACCGAGGTGAGTGCGCTCTGCCGGGGACAGCTCCCG
ATCTCAGTTACTTGCATCGCGGACGAAATCGGCGCTCGCTGGGACAAACTCTCGGGCGATG
TGTTGTGTCCCTGCCCCGGGAGGTACCTCCGTGCTGGCAAATGCGCAGAGCTCCCTAACTG
CCTAGACGACTTGGGAGGCTTTGCCTGCGAATGTGCTACGGGCTTCGAGCTGGGGAAGGAC
GGCCGCTCTTGTTGTGACCAGTGGGGAAGGACAGCCGACCCTTGGGGGGACCGGGGTGCCCA
CCAGGCCCCGCCGCGGCCACTGCAACCAGCCCCGTGCCGCAGAGAACATGGCCAATCAGGGT
CGACGAGAAGCTGGGAGAGACACCACTTGTCCCTGAACAAGACAATTCAGTAACATCTATT
CCTGAGATTCCTCGATGGGGATCACAGAGCACGATGTCTACCCTTCAAATGTCCCTTCAAG
CCGAGTCAAAGGCCACTATCACCCCATCAGGGAGCGTGATTTCCAAGTTTAATTCTACGAC
TTCCTCTGCCACTCCTCAGGCTTTCGACTCCTCCTCTGCCGTGGTCTTCATATTTGTGAGC
ACAGCAGTAGTAGTGTTGGTGATCTTGACCATGACAGTACTGGGGCTTGTCAAGCTCTGCT
TTCACGAAAGCCCCTCTTCCCAGCCAAGGAAGGAGTCTATGGGCCCGCCGGGCCTGGAGAG
TGATCCTGAGCCCGCTGCTTTGGGCTCCAGTTCTGCACATTGCACAAACAATGGGGTGAAA
GTCGGGGACTGTGATCTGCGGGACAGAGCAGAGGGTGCCTTGCTGGCGGAGTCCCCTCTTG
GCTCTAGTGATGCATAGGAAACAGGGGACATGGCACTCCTGTGAACAGTTTTTCACTTT
TGATGAAACGGGGAACCAAGAGGAACTTACTTGTGTAACTGACAATTTCTGCAGAAATCCC
CCTTCCTCTAAATTCCCTTTACTCCACTGAGGAGCTAAATCAGAACTGCACACTCCTTCCC
TGATGATAGAGGAAGTGGAAGTGCCTTTAGGATGGTGATACTGGGGGACCGGGTAGTGCTG
GGGAGAGATATTTTCTTATGTTTATTCGGAGAAATTTGGAGAAGTGATTGAACTTTTCAAGA
CATTGGAAACAAATAGAACACAATATAATTTACATTAAAAAATAATTTCTACCAAAATGGA
AAGGAAATGTTCTATGTTGTTCAGGCTAGGAGTATATTGGTTCGAAATCCCAGGGAAAAAA
ATAAAAATAAAAAATTAAAGGATTGTTGAT

【図１０】

**FIGURE 10**

MRPAFALCLLWQALWPGPGGGEHPTADRAGCSASGACYSLHHATMKRQAAEEACILRGGAL
STVRAGAELRAVLALLRAGPGPGGGSKDLLFWVALERRRSHCTLENEPLRGFSWLSSDPGG
LESDTLQWVEEPQRSCTARRCAVLQATGGVEPAGWKEMRCHLRANGYLCKYQFEVLCPAPR
PGAASNLSYRAPFQLHSAALDFSPPGTEVSALCRGQLPISVTCIADEIGARWDKLSGDVLC
PCPGRYLRAGKCAELPNCLDDLGGFACECATGFELGKDGRSCVTSGEGQPTLGGTGVPTRR
PPATATSPVPQRTWPIRVDEKLGETPLVPEQDNSVTSIPEIPRWGSQSTMSTLQMSLQAES
KATITPSGSVISKFNSTTSSATPQAFDSSSAVVFIFVSTAVVVLVILTMTVLGLVKLCFHE
SPSSQPRKESMGPPGLESDPEPAALGSSSAHCTNNGVKVGDCDLRDRAEGALLAESPLGSSDA

シグナル配列：

アミノ酸　1-16

膜貫通ドメイン

アミノ酸　399-418

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　189-193, 381-385

グリコサミノグルカン結合部位

アミノ酸　289-293

cAMP- および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：

アミノ酸　98-102, 434-438

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　275-279, 288-292, 342-346, 445-449

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　30-36, 35-41, 58-64, 59-65, 121-127, 151-157, 185-191, 209-215, 267-273, 350-356, 374-380, 453-459, 463-469, 477-483

アスパラギン酸およびアスパラギンヒドロキシル化部位

アミノ酸　262-274

【図１１】

**FIGURE 11**

AAGGAGGCTGGGAGGAAAGAGGTAAGAAAGGTTAGAGAACACCTACCTCACATCTCTCTGGGCTCAGAAGGACTCT
GAAGATAACAATAATTTCAGCCCATCCACTCTCCTTCCCTCCCAAACACATGTGCATGTACACACACACATA
CACACACATACACCTTCCTCTCCTTCACTGAAGACTCACAGTCACTCACTCTGTGAGCAGGTCATAGAAAAGGA
CACTAAAGCCTTAAGGACAGGCCTGGCCATTACCTCTGCAGCTCCTTTGGCTTGTTGAGTCAAAAAACATGGGA
GGGGCCAGGCACGGTGACTCACACCTGTAATCCCAGCATTTTGGGAGGCCGAGGTGAGCAGATCACTTGAGGTC
AGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGAGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCAGGAGT
GGTGGCAGGTGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGTGGCTGAGCCAGGAGAATCGCTTGAATCCAGGAGGCGGAGG
ATGCAGTCAGCTGAGTGCACCGCTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAATGAGACTCTGTCTCAAACAAACAAACA
CGGGAGGAGGGGTAGATACTGCTTCTCTGCAACCTCCTTAACTCTGCATCCTCTTCTTCCAGGGCTGCCCCTGA
TGGGGCCTGGCAATGACTGAGCAGGCCCAGCCCCAGAGGACAAGGAAGAGAAGGCATATTGAGGAGGCAAGAA
GTGACGCCCGGTGTAGAATGACTGCCCTGGGAGGGTGGTTCCTTGGGCCCTGGCAGGGTTGCTGACCCTTACCC
TGCAAAACACAAGAGCAGGACTCCAGACTCTCCCTTGTGAATGGTCCCCTGCCTGCAGCTCCACCATGAGGCT
TCTCGTGGCCCCACTCTTGCTAGCTTGGGTGGCTGGTGCCACTGCCACTGTCCCCGTGGTACCCTGGCATGTTC
CCTGCCCCCCTCAGTGTGCCTGCCAGATCCGGCCCTGGTATACGCCCCGCTCGTCCTACCGCGAGGCTACCACT
GTGGACTGCAATGACCTATTCCTGACGGCAGTCCCCCCGGCACTCCCCGCAGGCACACAGACCCTGCTCCTGCA
GAGCAACAGCATTGTCCGTGTGGACCAGAGTGAGCTGGGCTACCTGGCCAATCTCACAGAGCTGGACCTGTCCC
AGAACAGCTTTCGGATGCCCGAGACTGTGATTCCATGCCCTGCCCAGCTGCTGAGCCTGCACCTAGAGAGAG
AACCAGCTGACCCGGCTGGAGGACCACAGCTTTGCAGGGCTGGCCAGCCTACAGGACTCTATCTCAACCACAA
CCAGCTCTACCGCATCGCCCCCAGGGCCTTTTCTGGCCTCAGCAACTTGCTGCGGCTGCACCTCAACTCCAACC
TCCTGAGGGCCATTGACAGCCGCTGGTTTGAAATGCTGCCCAACTTGGAGATACTCATGATTGGCGGCAACAAG
GTAGATGCCATCCTGGACATGAACTTCCGGCCCCTGGCCAACCTGCGTAGCCTGGTGCTAGCAGGCATGAACCT
GCGGGAGATCTCCGACTATGCCCTGGAGGGGCTGCAAAGCCTGAGAGAGCCTCTCCTTCTATGACAACCAGCTGG
CCCGGGTGCCGAGCGGGCACTGGAACAGGTGCCCGGGCTCAAGTTCCTAGACTCAACAGAACCCGCTCCAG
CGGGTAGGGCGGGGGACTTGCCAACATGCTGCACCTTAAGGAGCTGGGACTGAACAACATGGAGGAGCTGGT
CTCCATCGACAAGTTTGCCCTGGTGAACCTCCCCGAGCTGACCAAGCTGGACATCACCAATAACCCACGGCTGT
CCTTCATCCACCCCCGCGCCTTCCACCACCTGCCCCAGATGGAGACCCTCATGCTCAACAACAACGCTCTCAGT
GCCTTGCACCAGCAGACGGTGGAGTCCCTGCCCAACCTGCAGGAGGTAGGTCTCCACGGCAACCCCATCCGCTG
TGACTGTGTCATCCGCTGGGCCAATGCCACGGGCACCGTGTCCGCTTCATCGAGCCGCAATCCACCTGTGTG
CGAGCTCCGGACCTCCAGCGCCTCCACGGTCCGTGAGGTGCCCTTCCGGGAGATGACGGACCACTGTTTGCCC
CTCATCTCCCCACGAAGCTTCCCCCCAAGCCTCCAGGTAGCCAGTGGAGAGAGCATGGTGCTGCATTGCCGGGC
ACTGGCCGAACCCGAACCCGAGATCTACTGGGTCACTCCAGCTGGGCTTCGACTGACACCTGCCCATGCAGGCA
GGAGGTACCGGGTGTACCCCGAGGGGACCCTGGAGCTGCGGAGGGTGACAGCAGAAGAGGCAGGGCTATACACC
TGTGTGGCCCAGAACTGGTGGGGGCTGACACTAAGACGGTTAGTGTGGTTGTGGGCCGTGCTCTCTCCAGCC
AGGCAGGACGAAGGACAGGGCTGGAGCTCCCGGTGCAGGAGACCACCCCTATCACATCCTGCTATCTTGGG
TCACCCCACCCAACACAGTGTCCACCAACCTCACCTGGTCCAGTGCCTCCTCCCTCCGGGGCCAGGGGGCCACA
GCTCTGGCCCGCCTGCCTCGGGGAACCCACAGCTACAACATTACCCGCCTCCTTCAGGCCACGGAGTACTGGGC
CTGCCTGCAAGTGGCCTTTGCTGATGCCCACACCCAGTTGGCTTGTGTATGGGCCAGGACCAAAGAGGCCACTT
CTTGCCACAGAGCCTAGGGGATCGTCCTGGGCTCATTGCCATCCTGGCTCTCGCTGTCCTTCTCCTGGCAGCT
GGGCTAGCGGCCCACCTTGTGCACAGGCCAACCCAGGAAGGTGTGGGTGGAGAGCGGCCTCTCCCTCCAGCCTG
GGCTTTCTGGGGCTGGAGTGCCCCTTCTGTCCGGGTTGTGTCTGCTCCCCTCGTCCTGCCCTGGAATCCAGGGA
GGAAGCTGCCCAGATCCTCAGAAGGGGAGACACTGTTGCCACCATTGTCTCAAAATTCTTGAAGCTCAGCCTGT
TCTCAGCAGTAGAGAAATCACTAGGACTACTTTTACCAAAAAGAAAGCAGTCTGGGCCAGATGCCCTGCCAGG
AAAGGGACATGGACCCACGTGCTTGAGGCCTGGCAGCTGGGCCAAGACAGATGGGGCTTTGTGGCCCTGGGGT
GCTTCTGCAGCCTTGAAAAAGTTGCCCTTACCTCCTAGGGTCACCTCTGCTGCCATTCTGAGGAACATCTCCAA
GGAACAGAGGGACTTTGCCTAGAGCCTCCTGCCTCCCCATCTTCTCTGCCCAGAGGCTCCTGGGCCTGGCT
TGGCTGTCCCCTACCTGTGTCCCCGGGCTGCACCCCTTCCTCTTCTTTCTCTGTACAGTCTCAGTTGCTTGC
TCTTGTGCCTCCTGGGCAAGGGCTGAAGGAGGCCACTCCATCTCACCTCGGGGGGCTGCCCTCAATGTGGGAGT
GACCCCAGCCAGATCTGAAGGACATTTGGGAGAGGGATGCCCAGGAACGCCTCATCTCAGCAGCCTGGGCTCGG
CATTCCGAAGCTGACTTTCTATAGGCAATTTTGTACCTTTGTGGAGAAATGTGTCACCTCCCCCAACCGATTC
ACTCTTTTCTCCTGTTTTGTAAAAAATAAAAATAAATAATAACAATAAAAAA

【図１２】

**FIGURE 12**

MRLLVAPLLLAWVAGATATVPVVPWHVPCPPQCACQIRPWYTPRSSYREATTVDCNDLFLT
AVPPALPAGTQTLLLQSNSIVRVDQSELGYLANLTELDLSQNSFSDARDCDFHALPQLLSL
HLEENQLTRLEDHSFAGLASLQELYLNHNQLYRIAPRAFSGLSNLLRLHLNSNLLRAIDSR
WFEMLPNLEILMIGGNKVDAILDMNFRPLANLRSLVLAGMNLREISDYALEGLQSLESLSF
YDNQLARVPRRALEQVPGLKFLDLNKNPLQRVGPGDFANMLHLKELGLNNMEELVSIDKFA
LVNLPELTKLDITNNPRLSFIHPRAFHHLPQMETLMLNNNALSALHQQTVESLPNLQEVGL
HGNPIRCDCVIRWANATGTRVRFIEPQSTLCAEPPDLQRLPVREVPFREMTDHCLPLISPR
SFPPSLQVASGESMVLHCRALAEPEPEIYWVTPAGLRLTPAHAGRRYRVYPEGTLELRRVT
AEEAGLYTCVAQNLVGADTKTVSVVVGRALLQPGRDEGQGLELRVQETHPYHILLSWVTPP
NTVSTNLTWSSASSLRGQGATALARLPRGTHSYNITRLLQATEYWACLQVAFADAHTQLAC
VWARTKEATSCHRALGDRPGLIAILALAVLLLAAGLAAHLGTGQPRKGVGGRRPLPPAWAF
WGWSAPSVRVVSAPLVLPWNPGRKLPRSSEGETLLPPLSQNS

シグナル配列：

アミノ酸　1-18

膜貫通ドメイン

アミノ酸　629-648

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　94-98, 381-385, 555-559, 583-587

cAMP- および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　485-489

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　46-50, 51-55, 96-100, 104-108, 130-134, 142-146, 243-247, 313-317, 488-492, 700-704

チロシンキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　532-540

Ｎ－ミリストイル化部位

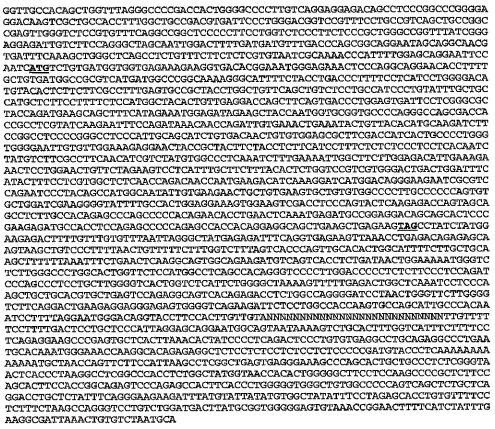
アミノ酸　15-21, 493-499, 566-572

アミド化

アミノ酸　470-474, 660-664, 692-696

【図１３】

**FIGURE 13**



【図１４】

**FIGURE 14**

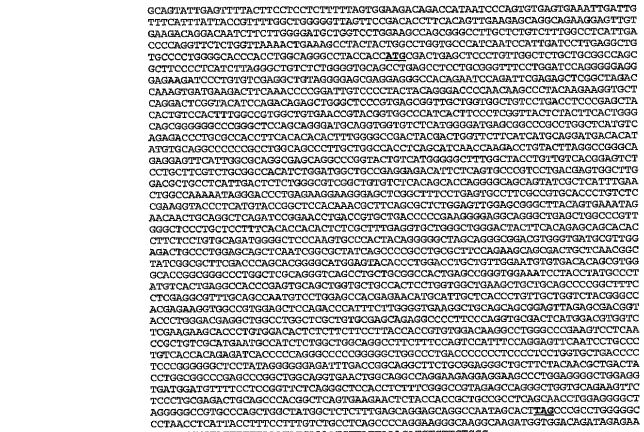
MSVMVVRKKVTRKWEKLPGRNTFCCDGRVMMARQKGIFYLTLFLILGTCTLFFAFECRYLA
VQLSPAIPVFAAMLFLFSMATLLRTSFSDPGVIPRALPDEAAFIEMEIEATNGAVPQQGRP
PPRIKNFQINNQIVKLKYCYTCKIFRPPRASHCSICDNCVERFDHHCPWVGNCVGKRNYRY
FYLFILSLSLLTIYVFAFNIVYVALKSLKIGFLETLKETPGTVLEVLICFFTLWSVVGLTG
FHTFLVALNQTTNEDIKGSWTGKNRVQNPYSHGNIVKNCCEVLCGPLPPSVLDRRGILPLE
ESGSRPPSTQETSSSLLPQSPAPTEHLNSNEMPEDSSTPEEMPPPEPPEPPQEAAEAEK

推定膜貫ドメイン

アミノ酸　　36-55（ＩＩ型　　TM), 65-84, 188-208, 229-245

【図１５】

**FIGURE 15**



【図１６】

**FIGURE 16**

MRLSSLLALLRPALPLILGLSLGCSLSLLRVSWIQGEGEDPCVEAVGERGGPQNPDSRARL
DQSDEDFKPRIVPYYRDPNKPYKKVLRTRYIQTELGSSRFRLLVAVLTSRATLSTLAVAVNR
TVAHHFPRLLYFTGQRGARAPAGMQVVSHGDERPAWLMSETLRHLHTHFGADYDWFFIMQD
DTYVQAPRLAALAGHLSINQDLYLGRAEEFIGAGEQARYCHGGFGYLLSRSLLLRLRPHLD
GCRGDILSARPDEWLGRCLIDSLGVGCVSQHQGQQYRSFELAKNRDPEKEGSSAFLSAFAV
HPVSRGTLMYRLHKRFSALELERAYSEIRQLQAQIRNLTVLTPEGEAGLSWPVGLPAPFTP
HSRPEVLGWDYFTEQHTFSCADGAPKCPLQGASRADVGDALETALEQLNRRVQPRLRFPQKQ
RLLNGYRRFDPARGMEYTLDLLLECVTQRGHRRALARRVSLLRPLSRVEILPMPYVVTEATR
VQLVLPLLVAEAAAAPAFLEAFAANVLEPREHALLTLLLVYGPREGGRGAPDDPFLGVKAAA
AELERRYPGTRLAWLAVRAEAPSQVRLMDVVSKKHPVDTLPFLTTVWTRPGPEVLNRCRMN
AISGWQAFFPVHFQEFNPALSPQRSPPGPPGAGPDDPPSPPGADPSRGAPIGGRFDRQASAE
GCFYNADYLAARARLAGELAGQEEEEALEGLEVMDVFLRFSGLHLFRAVEPGLVQKFSLRD
CSPRLSEELYHRCRLSNLEGLGGRAQLAMALFEQFQANST

シグナル配列：

アミノ酸　　1-15

膜貫通ドメイン

アミノ酸　　489-507

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　　121-125, 342-346

**cAMP**- および **cGMP**依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　　319-323, 464-468

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　　64-68, 150-154, 322-326, 331-337, 368-372, 385-389, 399-403, 409-413, 473-477, 729-733, 748-752

チロシンキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　　736-743

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　　19-25, 23-29, 136-142, 397-403, 441-447, 544-550, 558-564, 651-657, 657-663, 672-678

原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位

アミノ酸　　14-25

細胞結合配列

アミノ酸　　247-250

【図１７】

**FIGURE 17**



【図１８】

**FIGURE 18**

MWLRWALSLPPSSCLWAEPGMPSQTPWWASASANPPGPAWVALCPGSSSPRPWPSLPTSSS
GSCPTSHTARPIGTCFSIASLKQWSRVSMFPTRLSPCSSATEQTERDSATAYRMTVEVLGT
VLGTAIQGQIVGQADTPCFQDFNSSTVASQSANHTHGTTSHRETQKAYLLAAGVIVCIYII
CAVILILGVREQREPYEAQQSEPIAYFRGLRLVMSHGPYIKLITGFLPTSLAFMLVEGNFV
LFCTYTLGFRNEFQNLLLAIMLSATLTIPIWQWFLTRFGKKTAVYVGISSAVPFLILVALM
ESNLIITYAVAVAAGISVAAAFLLPWSMLPDVIDDPHLKQPHFHGTEPIFFSFYVFFTKFA
SGVSLGISTLSLDFAGYQTRGCSQPERVKFTLNMLVTMAPIVLILLGLLLFKMYPIDEERR
RQNKKALQALRDEASSSGCSETDSTELASIL

【図１９】

**FIGURE 19**

CTCTTTTGTCCACCAGCCCAGCCTGACTCCTGGAGATTGTGAATAGCTCCATCCAGCCTGA
GAAACAAGCCGGGTGGCTGAGCCAGGCTGTGCACGGAGCACCTGACGGGCCCAACAGACCC
ATGCTGCATCCAGAGACCTCCCCTGGCCGGGGGCATCTCCTGGCTGTGCTCCTGGCCCTCC
TTGGCACCACCTGGGCAGAGGTGTGGCCACCCCAGCTGCAGGAGCAGGCTCCGATGGCCGG
AGCCCTGAACAGGAAGGAGAGTTTCTTGCTCCTCTCCCTGCACAACCGCCTGCGCAGCTGG
GTCCAGCCCCCTGCGGCTGACATGCGGAGGCTGGACTGGAGTGACAGCCTGGCCCAACTGG
CTCAAGCCAGGGCAGCCCTCTGTGGAATCCCAACCCCGAGCCTGGCATCCGGCCTGTGGCG
CACCCTGCAAGTGGGCTGGAACATGCAGCTGCTGCCCGCGGGCTTGGCGTCCTTTGTTGAA
GTGGTCAGCCTATGGTTTGCAGAGGGGCAGCGGTACAGCCACGCGGCAGGAGAGTGTGCTC
GCAACGCCACCTGCACCCACTACACGCAGCTCGTGTGGGCCACCTCAAGCCAGCTGGGCTG
TGGGCGGCACCTGTGCTCTGCAGGCCAGACAGCGATAGAAGCCTTTGTCTGTGCCTACTCC
CCCGGAGGCAACTGGGAGGTCAACGGGAAGACAATCATCCCCTATAAGAAGGGTGCCTGGT
GTTCGCTCTGCACAGCCAGTGTCTCAGGCTGCTTCAAAGCCTGGGACCATGCAGGGGGGCT
CTGTGAGGTCCCCAGGAATCCTTGTCGCATGAGCTGCCAGAACCATGGACGTCTCAACATC
AGCACCTGCCACTGCCACTGTCCCCCTGGCTACACGGGCAGATACTGCCAAGTGAGGTGCA
GCCTGCAGTGTGTGCACGGCCGGTTCCGGGAGGAGGAGTGCTCGTGCGTCTGTGACATCGG
CTACGGGGGAGCCCAGTGTGCCACCAAGGTGCATTTCCCTTCCACACCTGTGACCTGAGG
ATCGACGGAGACTGCTTCATGGTGTCTTCAGAGGCAGACACCTATTACAGAGCCAGGATGA
AATGTCAGAGGAAAGGCGGGGTGCTGGCCCAGATCAAGAGCCAGAAAGTGCAGGACATCCT
CGCCTTCTATCTGGGCCGCCTGGAGACCACCAACGAGGTGACTGACAGTGACTTCGAGACC
AGGAACTTCTGGATCGGGCTCACCTACAAGACCGCCAAGGACTCCTTCCGCTGGGCCACAG
GGGAGCACCAGGCCTTCACCAGTTTTGCCTTTGGGCAGCCTGACAACCACGGGCTGGTGTG
GCTGAGTGCTGCCATGGGGTTTGGCAACTGCGTGGAGCTGCAGGCTTCAGCTGCCTTCAAC
TGGAACGACCAGCGCTGCAAAACCCGAAACCGTTACATCTGCCAGTTTGCCCAGGAGCACA
TCTCCCGGTGGGGCCCAGGGTCCTGAGGCCTGACCACATGGCTCCCTCGCCTGCCCTGGGA
GCACCGGCTCTGCTTACCTGTCTGCCCACCTGTCTGGAACAAGGGCCAGGTTAAGACCACA
TGCCTCATGTCCAAAGAGGTCTCAGACCTTGCACAATGCCAGAAGTTGGGCAGAGAGAGGC
AGGGAGGCCAGTGAGGGCCAGGGAGTGAGTGTTAGAAGAAGCTGGGGCCCTTCGCCTGCTT
TTGATTGGGAAGATGGGCTTCAATTAGATGGCGAAGGAGAGGACACCGCCAGTGGTCCAAA
AAGGCTGCTCTCTTCCACCTGGCCCAGACCCTGTGGGGCAGCGGAGCTTCCCTGTGGCATG
AACCCCACGGGGTATTAAATTATGAATCAGCTGAAAAAAAAAAAAA

【図２０】

**FIGURE 20**

</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA44176
<subunit 1 of 1, 455 aa, 1 stop
<MW: 50478, pI: 8.44, NX(S/T): 2
MLHPETSPGRGHLLAVLLALLGTTWAEVWPPQLQEQAPMAGALNRKESFLLLSLHNRLRSW
VQPPAADMRRLDWSDSLAQLAQARAALCGIPTPSLASGLWRTLQVGWNMQLLPAGLASFVE
VVSLWFAEGQRYSHAAGECARNATCTHYTQLVWATSSQLGCGRHLCSAGQTAIEAFVCAYS
PGGNWEVNGKTIIPYKKGAWCSLCTASVSGCFKAWDHAGGLCEVPRNPCRMSCQNHGRLNI
STCHCHCPPGYTGRYCQVRCSLQCVHGRFREEECSCVCDIGYGGAQCATKVHFPFHTCDLR
IDGDCFMVSSEADTYYRARMKCQRKGGVLAQIKSQKVQDILAFYLGRLETTNEVTDSDFET
RNFWIGLTYKTAKDSFRWATGEHQAFTSFAFGQPDNHGLVWLSAAMGFGNCVELQASAAFN
WNDQRCKTRNRYICQFAQEHISRWGPGS
シグナル配列
アミノ酸　1-26
膜貫通ドメイン
アミノ酸　110-124
Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　144-148, 243-247
**cAMP**-および **cGMP**依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　45-49
Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　22-28, 99-105, 131-137, 201-207, 213-219, 287-293, 288-294, 331-337, 398-404
原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位
アミノ酸　204-215
ＥＧＦ様ドメイン　システインパターン
アミノ酸　249-261, 280-292
Ｃ型レクチンドメイン シグネチャー
アミノ酸　417-442

【図２１】

**FIGURE 21**

GGAAGTCCACGGGGAGCTTGGATGCCAAAGGAGGACGGCTGGGTCCTCTGGAGAGGACTA
CTCACTGGCATATTTCTGAGGTATCTGTAGAATAACCACAGCCTCAGATACTGGGGACTTT
ACAGTCCCACAGAACCGTCCTCCCAGGAAGCTGAATCCAGCAAGAACATGGAGGCCAGCG
GGAAGCTCATTTGCAGACAAAGGCAAGTCCTTTTTTCCTTTCTCCTTTTGGGCTTATCTCT
GGCGGGCGCGGCGGAACCTAGAAGCTATTCTGTGGTGGAGGAAACTGAGGGCAGCTCTTT
GTCACCAATTTAGCAAAGGACCTGGGTCTGGAGCAGAGGGAATTCTCCAGGCGGGGGGTTA
GGGTTGTTTCCAGAGGGAACAAACTACATTTGCAGCTCAATCAGGAGACCGCGGATTTGTT
GCTAAATGAGAAATTGGACCGTGAGGATCTGTGCGGTCACACAGAGCCCTGTGTGTGCTACGT
TTCCAAGTGTTGCTAGAGAGTCCCTTCGAGTTTTTTCAAGCTGAGCTGCAAGTAATAGACA
TAAACGACCACTCTCCAGTATTTCTGGACAAACAAATGTTGGTGAAAGTATCAGAGAGCAG
TCCTCCTGGGACTACGTTTCCTCTGAAGAATGCCGAAGACTTAGATGTAGGCCAAAACAAT
ATTGAGAACTATATAATCAGCCCCAACTCCTATTTTCGGGTCCTCACCCGCAAACGCAGTG
ATGGCAGGAAATACCCAGAGCTGGTGCTGGACAAAGCGCTGGACCGAGAGGAAGAAGCTGA
GCTCAGGTTAACACTCACAGCACTGGATGGTGGCTCTCCGCCCAGATCTGCCACTGCTCAG
GTCTACATCGAAGTCCTGGATGTCAACGATAATGCCCCTGAATTTGAGCAGCCTTTCTATA
GAGTGCAGATCTCTGAGGACAGTCCGGTAGGCTTCCTGGTTGTGAAGGTCTCTGCCACGGA
TGTAGACACAGGAGTCAACGGAGAGATTTCCTATTCACTTTCCAAGCTTCAGAAGAGATT
GGCAAAACCTTTAAGATCAATCCCTTGACAGGAGAAATTGAACTAAAAAAACAACTCGATT
TCGAAAAACTTCAGTCCTATGAAGTCAATATTGAGGCAAGAGATGCTGGAACCTTTTCTGG
AAAATGCACCGTTCTGATTCAAGTGATAGATGTGAACGACCATGCCCCAGAAGTTACCATG
TCTGCATTTACCAGCCCAATACCTGAGAACGCGCCTGAAACTGTGGTTGCACTTTTCAGTG
TTTCAGATCTTGATTCAGGAGAAAATTGGAAATTAGTTGCTCCATTCAGGAGGATCTACC
CTTCCTCCTGAAATCGCGGAAACTTTACACCCTACTAACGGAGAGACCACTAGACAGA
GAAAGCAGAGCGGAATACAACATCACTATCACTGTCACTGACTTGGGGACCCCTATGCTGA
TAACACAGCTCAATATGACCGTGCTGATCGCCGATGTCAATGACAACGCTCCGCCTTCAC
CCAAACCTCTACACCCTGTTCGTCCGCGAGAACAACAGCCCCGCCCTGCACATCCGCAGC
GTCAGCGCTACGACAGAGACTCAGGCACCAACGCCCAGGTCACCTACTCGCTGCTGCCGC
CCCAGGACCCGCACCTGCCCCTCACATCCCTGGTCTCCATCAACGCGGACAACGGCCACCT
GTTCGCCCTCAGGTCTCTGGACTACGAGGCCCTGCAGGGGTTCCAGTTCCGCGTGGGCGCT
TCAGACCACGGCTCCCCGGCGCTGAGCAGCGAGGCGCTGGTGCGCGTGGTGGTGCTGGACG
CCAACGACAACTCGCCCCTTCGTGCTGTACCGCTGCAGAACGGCTCCGCGCCCTGCACCGA
GCTGGTGCCCCGGCGGCCGAGCCGGGCTACCTGGTGACCAAGGTGGTGGCGGTGGACGGC
GACTCGGGCCAGAACGCCTGGCTGTCGTACCAGCTGCTCAAGGCCACGGAGCTCGGTCTGT
TCGGCGTGTGGGCGCACAATGGCGAGGTGCGCACCGCCAGGCTGCTGAGCGAGCGCGACGC
GGCCAAGCACAGGCTGGTGGTGCTGGTCAAGGACAATGGCGAGCCTCCGCGCTCGGCCACC
GCCACGCTGCACGTGCTCCTGGTGGACGGCTTCTCCCAGCCCTACCTGCCTCTCCCGGAGG
CGGCCCCGACCCAGGGCCAGGCCGACTTGCTCACCGTCTACCTGGTGGTGGCGTTGGCCTC
GGTGTCTTCGCTCTTCCTCTTTTCGGTGCTCCTGTTCGTGGCGGTGCGGCTGTGTAGGAGG
AGCAGGGCGGCCTCGGTGGGTCGCTGCTTGGTGCCCGAGGGCCCCTTCCAGGGCATCTTG
TGGACATGAGCGGCACCAGGACCCTATCCCAGAGCTACCAGTATGAGGTGTGTCTGGCAGG
AGGCTCAGGGACCAATGAGTTCAAGTTCCTGAAGCCGATTATCCCCAACTTCCCTCCCCAG
TGCCCTGGGAAAGAAATACAAGGAAATTCTACCTTCCCCAATAACTTTGGGTTCAATATTC
AGTGACCATAGTTGACTTTTACATTCCATAGGTATTTTATTTTGTGGCATTTCCATGCCAA
TGTTTATTTCCCCCAATTTGTGTGTATGTAATATTGTACGGATTTACTCTTGATTTTTCTC
ATGTTCTTTCTCCCTTTGTTTTAAAGTGAACATTTACCTTTATTCCTGGTTCTT

【図２２】

**FIGURE 22**

</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA48314
<subunit 1 of 1, 798 aa, 1 stop
<MW: 87552, pI: 4.84, NX(S/T): 5
MEASGKLICRQRQVLFSFLLLGLSLAGAAEPRSYSVVEETEGSSFVTNLAKDLGLEQRFFS
RRGVRVVSRGNKLHLQLNQETADLLLNEKLDREDLCGHTEPCVLRFQVLLESPFEFFQAEL
QVIDINDHSPVFLDKQMLVKVSESSPPGTTFPLKNAEDLDVGQNNIENYIISPNSYFRVLT
RKRSDGRKYPELVLDKALDREEEAELRLTLTALDGGSPPRSGTAQVYIEVLDVNDNAPEFE
QPFYRVQISEDSPVGFLVVKVSATDVDTGVNGEISYSLFQASEEIGKTFKINPLTGEIELK
KQLDFEKLQSYEVNIEARDAGTFSGKCTVLIQVIDVNDHAPEVTMSAFTSPIPENAPETVV
ALFSVSDLDSGENGKISCSIQEDLPFLLKSAENFYTLLTERPLDRESRAEYNITITVTDLG
TPMLITQLNMTVLIADVNDNAPAFTQTSYTLFVRENNSPALHIRSVSATDRDSGTNAQVTY
SLLPPQDPHLPLTSLVSINADNGHLFALRSLDYEALQGFQFRVGASDHGSPALSSEALVRV
VVLDANDNSPFVLYPLQNGSAPCTELVPRAAEPGYLVTKVVAVDGDSGQNAWLSYQLLKAT
ELGLFGVWAHNGEVRTARLLSERDAAKHRLVVLVKDNGEPPRSATATLHVLLVDGFSQPYL
PLPEAAPTQAQADLLTVYLVVALASVSSLFLFSVLLFVAVRLCRRSRAASVGRCLVPEGPL
PGHLVDMSGTRTLSQSYQYEVCLAGGSGTNBFKFLKPIIPNFPPQCPGKEIQGNSTFPNNF
GFNIQ

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-26

膜貫通ドメイン
アミノ酸　685-712

カドヘリン細胞外反復ドメインシグネチャー
アミノ酸　122-132, 231-241, 336-346, 439-449 および 549-559

**ATP/GTP**結合部位モチーフＡ（Ｐループ）
アミノ酸　285-292

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　418-421, 436-439, 567-570 および 786-789

【図２３】

**FIGURE 23**

AACAAAGTTCAGTGACTGAGAGGGCTGAGCGGAGGCTGCTGAAGGGGAGAAAGGAGTGAGG
AGCTGCTGGGCAGAGAGGGACTGTCCGGCTCCCAGATGCTGGGCCTCCTGGGGAGCACAGC
CCTCGTGGGATGGATCACAGGTGCTGCTGTGGCGGTCCTGCTGCTGCTGCTGCTGGCC
ACCTGCCTTTTCCACGGACGGCAGGACTGTGACGTGGAGAGGAACCGTACAGCTGCAGGGG
GAAACCGAGTCCGCCGGGCCCAGCCTTGGCCCTTCCGGCGGCGGGGCCACCTGGGAATCTT
TCACCATCACCGTCATCCTGGCCACGTATCTCATGTGCCGAATGTGGGCCTCCACCACCAC
CACCACCCCCGCCACACCCCTCACCACCTCCACCACCACCACCCCCACCGCCACCATC
CCCGCCACGCTCGCTGAGGCTGCTGTCGCCGGTGCCTGTGGACAGCAGCTGCCCCTGCCCT
CCCATCTGTTCCCAGGACAAGTGGACCCCATGTTTCCATGTGGAAGGATGCATCTCTGGGG
TGAACGAGGGGAACAATAGACTGGGGCTTGCTCCAGCTGCATTTGCATGGCATGCCCCAGT
GTACTATGGCAGCAGAGAATGGAGGAACACTGGGTCTGCAGTGCTGAAGGGTTTGGGGAGT
GGAGAGCAAGGGTGCTCTTTCGGGGCTGGACAGCCCGTCTTGTGACAGTGACTCCCAGTGA
GCCCCAGAAATGACAAGCGTGTCTTGGCAGAGCCAGCACACAAGTGGATGTGAAGTGCCCG
TCTTGACCTCCTCATCAGGCTGCTGCAGGCCTCTGGCGGGCAGGGCACTGGGAGAGGCCCT
GAGAATGTCCTTTTGGTTTGGAGAAGGCAGTGTGAGGCTGCACAGTCAATTCATCGGTGCC
TTAGTCCAAGAAAATAAAAACCACTAAGAAGCTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図２４】

**FIGURE 24**

MLGLLGSTALVGWITGAAVALLLLLLLATCLFHGRQDCDVERNRTAAGGNRVRRAQPWPF
RRRGHLGIFHHHRHPGHVSHVPNVGLHHHHHPRHTPHHLHHHHHPHRHHPRHAR

【図２５】

**FIGURE 25**

CTGCTGCATCCGGGTGTCTGGAGGCTGTGGCCGTTTTGTTTTCTTGGCTAAAATCGGGGGA
GTGAGGCGGGCCGGCGCGGCGCGACACCGGGCTCCGGAACCACTGCACGACGGGGCTGGAC
TGACCTGAAAAAAATGTCTGGATTTCTAGAGGGCTTGAGATGCTCAGAATGCATTGACTGG
GGGGAAAAGCGCAATACTATTGCTTCCATTGCTGCTGGTGTACTATTTTTTACAGGCTGGT
GGATTATCATAGATGCAGCTGTTATTTATCCCACCATGAAAGATTTCAACCACTCATACCA
TGCCTGTGGTGTTATAGCAACCATAGCCTTCCTAATGATTAATGCAGTATCGAATGGACAA
GTCCGAGGTGATAGTTACAGTGAAGGTTGTCTGGGTCAAACAGGTGCTCGCATTTGGCTTT
TCGTTGGTTTCATGTTGGCCTTTGGATCTCTGATTGCATCTATGTGGATTCTTTTTGGAGG
TTATGTTGCTAAAGAAAAAGACATAGTATACCCTGGAATTGCTGTATTTTTCCAGAATGCC
TTCATCTTTTTTGGAGGGCTGGTTTTTAAGTTTGGCCGCACTGAAGACTTATGGCAGTGAA
CACATCTGATTTCCCACAGCACAACAGCCCTGCATGGGTTTGTTTGTTTTTTTACTGCTCA
CTCCCAACCTTTTGTAATGCCATTTTCTAAACTTATTTCTGAGTGTAGTCTCAGCTTAAAG
TTGTGTAATACTAAAATCACGAGAACACCTAAACAACAACCAAAAATCTATTGTGGTATGC
ACTTGATTAACTTATAAAATGTTAGAGGAAACTTTCACATGAATAATTTTTGTCAAATTTT
ATCATGGTATAATTTGTAAAAATAAAAAGAAATTACAAAAGAAATTATGGATTTGTCAATG
TAAGTATTTGTCATATCTGAGGTCCAAAACCACAATGAAAGTGCTCTGAAGATTTAATGTG
TTTATTCAAATGTGGTCTCTTCTGTGTCAAATGTTAAATGAAATATAAACATTTTTTAGTT
TTTAAAATATTCCGTGGTCAAAATTCTTCCTCACTATAATTGGTATTTACTTTTACCAAAA
ATTCTGTGAACATGTAATGTAACTGGCTTTTGAGGGTCTCCCAAGGGGTGAGTGGACGTGT
TGGAAGAGAGAAGCACCATGGTCCAGCCACCAGGCTCCCTGTGTCCCTTCCATGGGAAGGT
CTTCCGCTGTGCCTCTCATTCCAAGGGCAGGAAGATGTGACTCAGCCATGACACGTGGTTC
TGGTGGGATGCACAGTCACTCCACATCCACCACTG

【図２６】

**FIGURE 26**

MSGFLEGLRCSECIDWGEKRNTIASIAAGVLFFTGWWIIIDAAVIYPTMKDFNHSYHACGV
IATIAFLMINAVSNGQVRGDSYSEGCLGQTGARIWLFVGPMLAFGSLIASMWILFGGYVAK
EKDIVYPGIAVFFQNAFIFFGGLVFKFGRTEDLWQ

【図２７】

**FIGURE 27**

CAGAGCAGATAATGGCAAGCATGGCTGCCGTGCTCACCTGGGCTCTGGCTCTTCTTTCAGCGTTTTCGGCCACC
CAGGCACGGAAAGGCTTCTGGGACTACTTCAGCCAGACCAGCGGGGACAAAGGCAGGGTGGAGCAGATCCATCA
GCAGAAGATGGCTCGCGAGCCCGCGACCCTGAAAGACAGCCTTGAGCAAGACCTCAACAATATGAACAAGTTCC
TGGAAAAGCTGAGGCCTCTGAGTGGGAGCGAGGCTCCTCGGCTCCCACAGGACCCGGTGGGCATGCGGCGGCAG
CTGCAGGAGAGGAGTTGGAGGAGGTGAAGGCTCGCCTCCAGCCCTACATGGCAGAGGCGCACGAGCTGGTGGGCTG
GAATTTGGAGGGCTTGCGGCAGCAACTGAAGCCCTACACGATGGATCTGATGGAGCAGGTGGCCCTGCGCGTGC
AGGAGCTGCAGGAGCAGTTGCGCGTGGTGGGGGAAGACACCAAGGCCCAGTTGCTGGGGGGCGTGGACGAGGCT
TGGGCTTTGCTGCAGGGACTGCAGAGCCGCGTGGTGCACCACACCGGCCGCTTCAAAGAGCTCTTCCACCCATA
CGCCGAGAGCCTGGTGAGCGGCATCGGGCGCCACGTGCAGGAGCTGCACCGCAGTGTGGCTCCGCACGCCCCG
CCAGCCCCGCGCGCCTCAGTCGCTGCGTGCAGGTGCTCTCCCGGAAGCTCACGCTCAAGGCCAAGGCCCTGCAC
GCACGCATCCAGCAGAACCTGGACCAGCTGCGCGAAGAGCTCAGCAGAGCCTTTGCAGGCACTGGGACTGAGGA
AGGGGCCGGCCCGGACCCCTAGATGCTCTCCGAGGAGGTGCGCCAGCGACTTCAGGCTTTCCGCCAGGACACCT
ACCTGCAGATAGCTGCCTTCACTCGCGCCATCGACCAGGAGACTGAGGAGGTCCAGCAGCAGCTGGCGCCACCT
CCACCAGGCCACAGTGCCTTCGCCCCAGAGTTTCAACAAACAGACAGTGGCAAGGTTCTGAGCAAGCTGCAGGC
CCGTCTGGATGACCTGTGGGAAGACATCACTCACAGCCTTCATGACCAGGGCCACAGCCATCTGGGGGACCCCT
GAGGATCTACCTGCCCAGGCCCATTCCCAGCTTCTTGTCTGGGGAGCCTTGGCTCTGAGCCTCTAGCATGGTTC
AGTCCTTGAAAGTGGCCTGTTGGGTGAGGGTGGAAGGTCCTGTGCAGGACAGGGAGGCCACCAAAGGGGCTGC
TGTCTCCTGCATATCCAGCCTCCTGCGACTCCCCAATCTGGATGCATTACATTCACCAGGCTTTGCAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図２８】

**FIGURE 28**

MASMAAVLTWALALLSAPSATQARKGFWDYFSQTSGDKGRVEQIHQQKMAREPATLKDSLRQDLNNMNKFLEKL
RPLSGSEAPRLPQDPVGMRRQLQEHLEEVKARLQPYMARAHELVGWNLEGLRQQLKPYTMDLMEQVALRVQELQ
EQLRVVGEDTKAQLLGGVDRAWALLQGLQSRVVHHTGRFKELFHPYAESLVSGIGRHVQELHRSVAPHAPASPA
RLSRCVQVLSRKLTLKAKALHARIQQNLDQLREELSRAFAGTGTEEGAGPDP

| | | |
|---|---|---|
| シグナル配列： | アミノ酸 | 1-23 |
| グリコサミノグリカン接着部位 ： | アミノ酸 | 200-204 |
| cAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位： | アミノ酸 | 233 -237 |
| Ｎ－ミリストイル化 部位 | アミノ酸 | 165-171;265-271 |

【図２９Ａ】

**FIGURE 29A**

CGGGACAAGGACATAGGGCTGAGAGTAGCCATGGGCTCTGGAGAGAGACAGCCTCCTGGGG
GGCAGGGGTTCCCTGCCTCTGCTGCTCCTGCTCATCATGGGAGGCATGGCTCAGGACTCC
CCGCCCCAGATCTTAGTCCACCCCCAGGACCAGCTGTTCCAGGGCCCTGGCCCTGCCAGG
ATGAGCTGCCGAGCCTCAGGCCAGCCACCTCCCACCATCCGCTGGTTGCTGAATGGGCAG
CCCCTGAGCATGGTGCCCCCAGACCCACACCTCCTGCCTGATGGGACCCTTCTGCTG
CTACAGCCCCTGCCGGGGACATGCCCACGATGGCCAGGCCCTGTCCACAGACCTGGGT
GTCTACACATGTGAGGCCAGCAACCGGCTTGGCACGGACAGTCAGCAGAGGCGCTCGGCTG
TCTGTGGCTGTCCTCCGGGAGGATTTCCAGATCCAGCCTCGGGACATGGTGGCTGTGGTG
GGTGAGCAGTTTACTCTGGAATGTGGGCCGCCCTGGGGCCACCCAGAGCCCACAGTCTCA
TGGTGGAAAGATGGGAAACCCCTGGCCCCTCCAGCCCGGAAGGCACACAGTGTCCGGGGGG
TCCCTGCTGATGGCAAGAGCAGAGAAGAGTGACGAAGGGACCTACATGTGTGTGGCCACC
AACAGCCACAGGACACAGGGAGAGCGCCGCCACACCCGGGTTTCCATCCAGGAGCCCCAGAC
TACACGGAGCCTGTGGAGCTTCTGGCTGTGCGAATTCAGCTGGAAAATGTGACACTGCTG
AACCCGGATCCTGCAGAGGGCCCCAAGCCTAGACCGGCGGTGTGGCTCAGCTGGAAGGTC
AGTGGCCCTGCTGCGCCTGCCCAATCTTACACGGCCTTGTTCAGGACCCAGACTGCCCCG
GGAGGCCAGGGAGCTCCGTGGGCAGAGGAGCTGCTGGCCGGCTGGCAGAGCGCAGAGCTT
GGAGGCCTCCACTGGGGCCAAGACTACGAGTTCAAAGTGAGACCATCCTCTGGCCGGGCT
CGAGGCCTGACAGCAACGTGCTGCTCCTGAGGCTGCCGAAAAGTGCCCAGTGCCCA
CCTCAGGAAGTGACTCTAAAGCCTGGCAATGGCACTGTCTTTGTGAGCTGGGTCCCACCA
CCTGCTGAAAACCACAATGGCATCATCCGTGGCTACCAGGTCTGGAGCCTGGGCAACACA
TCACTGCCACCAGCCAACTGGACTGTAGTTGGTGAGCAGACCCAGCTGGAAATCGCCACC
CATAYGCCAGGCTCCTACTGCGTGCAAGTGGCTGCAGTCACTGGTGCTGGAGCTGGGCAG
CCCAGTAGACCTGTCTGCCTCCTTTAGAGCAGGCCATGAGCGAGCCACCCAAGAACCC
AGTGAGCATGGTCCCTGGACCCTGGAGCAGCTGAGGGCTACCTTGAAGCGGCCTGAGGTC
ATTGCCACCTGCGGTGTTGCACTCTGGCTGCTGCTTCTGGGCACCGCCGTGTTGTATCCAC
CGCCGGCGCCGAGCTAGGGTGCACCTGGGCCCAGGTCTGTACAGATATACCAGTGAGGAT
GCCATCCTAAAACACAGGATGATCACAGTGACTCCCAGTGGTTGGCAGACACTTGGCGT
TCCACCTCTGCCTCTCGGACTGAGCAGCAGCAGCCTCAGCAGTCGCCTGGGGGCG
GATGCCCGGGACCCACTAGACTGTCGTCGCTCCTTGCTCTCCTGGGACTCCCGAAGCCCC
GGCGTGCCCCTGCTTCCAGACACCAGCACTTTTTATGGCTCCCTCATCGCTGAGCTGCC
TCCAGTACCCCAGCCAGGCCAAGTCCCCAGGTCCCAGCTGTCAGGCGCCTCCCACCCCAG
CTGGCCCAGCTCTCCAGCCCCTGTTCCAGCTCAGACAGCCTCTGCAGCCGCAGGGAGCTC
TCTTCCCCGCCTTGTTGCCCTGCCCTGCAGAGCTTGGAAGCCAAAAAGAAGCAGGAG
CTGCAGCATGCCAACAGTTCCCCACTGCTCCGGGGCAGCCACTCCTTGGAGCTCCGGGCC
TGTGAGTTAGGAAATAGAGGTTCCAAGAACCTTTCCCAAAGCCCAGGAGCTGTGCCCCAA
GCTCTGGTTGCCTGGCGGGCCCTGGGACCGAAACTCCTCAGCTCCTCAAATGAGCTGGTT
ACTCGTCATCTCCCTCCAGCACCCCTCTTTCCTCATGAAACTCCCCCAACTCAGAGTCAA
CAGACCCAGCCTCCGGTGGCACCACAGGCTCCCTCCTCCATCCTGCTGCCAGCAGCCCCC
ATCCCCATCCTTAGCCCCTCAGTCCCCTAGCCCCCAGGCCTCTTCCTCTCTGGCCCC
AGCCCAGCTTCCAGTCGCCTGTCCAGCTCCTCACTGTCATCCCTGGGGGAGGATCAAGAC
AGCGTGCTGACCCCTGAGGAGGTAGCCCTGTGCTTGGAACTCAGTGAGGGTGAGGAGACT
CCCAGGAACAGCGTCTCTCCCATGCCAAGGGCTCCTTCACCCCCCACCACCTATGGGTAC
ATCAGCGTCCCAACAGCCTCAGAGTTCACGGACATGGGCAGGACTGGAGGAGGGGTGGGG
CCCAAGGGGGAGTCTTGCTGTGCCCACCCTGGCCCTGCCTCACCCCACCCCCAGCGAG
GGCTCCTTAGCCAATGGTTGGGGCTCAGCCTCTGAGGACAATGCGCCAGCGCCAGAGCC
AGCCTTGTCAGCTCCTCCGATGGCTCCTTCCTCGCTGATGCTCACTTTGCCCGGGCCCTG
GCAGTGGCTGTGGATAGCTTTGGTTTCGGTCTAGAGCCCAGGGAGGCAGACTGCGTCTTC
ATAGATGCCTCATCACCTCCCTCCCCACGGGATGAGATCTTCCTGACCCCCAACCTCTCC
CTGCCCTGTGGGAGTGGAGGCCAGACTGGTTGGAAGACAATGGAGGTCAGCCACACCCAG
CGGCTGGGAAGGGGGATGCCTCCCTGGCCCCCCTGACTCTCAGATCTCTTCCCAGAGAAGT
CAGCTCCACTGTCGTATGCCCAAGGCTGGTGCTTCTCCTGTAGATTACTCCTGAACCGTG
TCCCTGAGACTTCCCAGACGGGAATCAGAACCACTTCTCCTGTCCACCCACAAGACCTGG
GCTGTGGTGTGTTGGGTCTTGGCCTGTGTTTCTCTGCAGCTGGGGTCCACCTTCCCAAGCC
TCCAGAGAGTTCTCCCTCCACGATTGTGAAAACAAATGAAAACAAAATTAGAGCAAAGCT
GACCTGGAGCCCTCAGGAGACAAACATCATCCCACTGACTCCTAGCCACTCGCTTTCT
CCTCTGTGCCATCCACTCCCACCACCAGGTTGTTTTGGCCTGAGGAGCAGCCCTGCCTGC
TGCTCTTCCCCCACCATTTGGATCACAGGAAGTGGAGGAGCCAGAGGTGCCTTTGTGGAG
GACAGCAGTGGCTGCTGGGAGAGGGCTGTGGAGGAAGGAGCTTCTCGGAGCCCCCTCTCA
GCCTTACCTGGGCCCCTCCTCTAGAGAAGAGCTCAACTCTCTCCCAACCTCACCATGGAA
AGAAAATAATTATGAATGCCACTGAGGCACTGAGGCCCTACCTCATGCCAAACAAAGGGT

【図２９Ｂ】

**FIGURE 29B**

TCAAGGCTGGGTCTAGCGAGGATGCTGAAGGAAGGGAGGTATGAGACCGTAGGTCAAAAG
CACCATCCTCGTACTGTTGTCACTATGAGCTTAAGAAATTTGATACCATAAAATGGTAAA
GACTTGAAAAAAAAAAAAAAA

【図３０】

## FIGURE 30

><Thu Dec 16 16:04:24 PST 1999 DNA60614 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA60614
><subunit 1 of 1, 1007 aa, 1 stop
><MW: 107485, pI: 6.62, NX(S/T): 7

MGSGGDSLLGGRGSLPLLLLLLIMGGMAQDSPPQILVHPQDQLFQGPGPARMSCRASGQPP
PTIRWLLNGQPLSMVPPDPHHLLPDGTLLLLQPPARGHAHDGQALSTDLGVYTCEASNRL
GTAVSRGARLSVAVLREDFQIQPRDMVAVVGEQFTLECGPPWGHPEPTVSWWKDGKPLAL
QPGRHTVSGGSLLMARAEKSDEGTYMCVATNSAGHRESRAARVSIQEPQDYTEPVELLAV
RIQLENVTLLNPDPAEGPKPRPAVWLSWKVSGPAAPAQSYTALFRTQTAPGGQGAPWAEE
LLAGWQSAELGGLEWGQDYEPKVRPSSGRARGPDSNVLLLRLPEKVPSAPPQEVTLKPGN
GTVFVSWVPPPAENHNGIIRGYQVWSLGNTSLPPANWTVVGEQTQLEIATHMPGSYCVQV
AAVTGAGAGEPSRPVCLLLEQAMERATQEPSEHGPWTLEQLRATLKRPEVIATCGVALWL
LLLGTAVCIHRRRRARVHLGPGLYRYTSEDAILKHRMDHSDSQWLADTWRSTSGSRDLSS
SSSLSSRLGADARDPLDCRRSLLSWDSRSPGVPLLPDTSTFYGSLIAELPSSTPARPSPQ
VPAVRRLPPQLAQLSSPCSSSDSLCSRRGLSSPRLSLAPAEAWKAKKKQELQHANSSPLL
RGSHSLELRACELGNRGSKNLSQSPGAVPQALVAWRALGPKLLSSSNELVTRHLPPAPLF
PHETPPTQSQQTQPPVAPQAPSSILLPAAPIPILSPCSPPSPQASSLSGPSPASSRLSSS
SLSSLGEDQDSVLTPEEVALCLELSEGEETPRNSVSPMPRAPSPTTYGYISVPTASEFT
DMGRTGGGVGPKGGVLLCPPRPCLTPTTPSEGSLANGWGSASESDNAASARASLVSSSDGSF
LADAHFARALAVAVDSFGFGLESPREADCVFFIDASSPPSPRDEIFLTPNLSLPLWEWRPDW
LEDMEVSHTQRLGRGMPPWPPDSQISSQRSQLHCRMPKAGASPVDYS

【図３１】

## FIGURE 31

GGCGGCGTCCGTGAGGGGCTCCTTTGGGCAGGGGTAGTGTTTGGTGTCCCCTGTCTTGCGTGATATTGACAAACT
GAAGCTTTCCTGCACCACTGGACTTAAGGAAGAGTGTACTCGTAGGCGGACAGCTTTAGTGGCCGGCCGGCCGC
TCTCATCCCCCGTAAGGAGCAGAGTCCTTTGTACTGACCAAGATGAGCAACATCTACATCCAGGAGCCTCCCAC
GAATGGGAAGGTTTTATTGAAAACTACAGCTGGAGATATTGACATAGAGTTGTGGTCCAAAGAAGCTCCTAAAG
CTTGCAGAAATTTATCCAACTTTGTTTGGAAGCTTATTATGACAATACCATTTTCATATGAGTTGTGCCTGGT
TTCATAGTCCAAGGCGGAGATCCTACTGGCACAGGGACGTGGTGGAGAGTCCATCATGAGCGCCATTCAAAGA
TGAATTTCATTCACGGTTGCGTTTTAATCGGAGAGGACTGGTTGCCATGGCAAATGCTGGTTCTCATGATAATG
GCAGCCAGTTTTTTCTTCACACTGGGTCGAGCAGATGAACTTAACAATAAGCATACCATCTTTTGGAAAGGTTACA
GGGGATACAGTATATAACATGTTGCGACTGTCAGAAGTAGACATTGATGATGACGAAAGACCACATAATCCACA
CAAAATAAAAAGCTGTGAGGTTTTGTTTAATCCTTTTGAATGACATCATTCCAAGGGAAATTAAAAGGCTGAAAA
AAGAGAAACCAGAGGAGGAAGTAAAGAAATTGAAACCCAAAGCCACAAAAATTTTAGTTTACTTTCATTTGGA
GAGGAAGCTGAGGAAGAAGGAAGTAAATCGAGTTAGTCAGAGCATGAAGGGCAAAAGCAAAAGTAGTCA
TGACTTGCTTAAGGATGATCCACATCTCAGTTCTGTTCCAGTTGTAGAAAGTGAAAAAGGTGATGCACCAGATT
TAGTTGATGATGGAGAAGATGAAAGTGCAGAGCATGATGAATATATTGATGGTGATGAAAAAGAACCTGATGAGA
GAAAGAATTGCCAAAAAATTAAAAAAGGACACAAGTGCGAATGTTAAATCAGCTGGAGAAGGAGAAGTGGAGAA
GAAATCAGTCAGCCGCAGTGAAGAGCTCAGAAAAGAAGCAAGACAATTAAAACGGGAACTCTTAGCAGCAAAAC
AAAAAAAGTAAAAATGCAGCAAACAAGCAGAAAAAGAAGTGAAGAGGAAGAAGCCCCTCCAGATGGTGCT
GTTGCCGAATACAGAAGAGAAAAGCAAAAGTATGAAGAAGCAACAGTCAAAGAAGGGAACTTCCCG
GGAAGATCAGACCCTTGCACTGCTGAACCAGTTTAAATCTAAACTCACTCAAGCAATTGCTGAAACACCTGAAA
ATGACATTCCTGAAACAGAAGTAGAAGATGATGAAGGATGGATGTCACATGTACTTCAGTTTGAAGATAAAAGC
AGAAAAGTGAAAGATGCAAGCATGCAAGACTCAGATACATTTGAAATCTATGATCCTCGGAATCCAGTGAATAA
AAGAAGCAGGGAAGAAAGCAAAAGCTGATGAGAGAAAAAAGAAAGAAGAAGATAAATAATGAATAATACC
AGAACTTGCTGGAAATGTGCCTACAATGGCCTTGTAACAGCCATTGTTCCCAACAGCATCACTTAGGGGTGTGA
AAAGAAGTATTTTTGAACCTGTTGTCTGGTTTTGAAAAACAATTATCTTGTTTTGCAAATTGTGGAATGATGTA
AGCAAATGCTTTTGGTTACTGGTACATGTGTTTTTTCCTAGCTGACCTTTTATATTGCTAAATCTGAAATAAAA
TAACTTTCCTTCCACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図３２】

## FIGURE 32

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA50919
><subunit 1 of 1, 472 aa, 1 stop
><MW: 53847, pI: 5.75, NX(S/T): 2

MSNIYIQEPPTNGKVLLKTTAGDLDIELWSKEAPKACRNFIQLCLEAYYDNTIFHRVVPGFIVQGGDPTGTGSG
GESIYGAPFKDEFHSRLRFNRRGLVAMANAGSHDNGSQFFPTLGRADELNNKHTIFGKVTGDTVYNMLRLSEVD
IDDDERPHNPHKIKSCEVLPNPFDDIIPREIKRLKKEKPEEEVKKLKPKGTKNPSLLSFGEEAEEEEEVNRVVS
QSMKGKSKSSHDLLKDDPHLSSVPVVESEKGDAPDLVDDGEDESKDEYIDGDEKNLMRERIAKLKKDTSAN
VKSAGEGEVEKKSVSRSEHLRKEARQLKRELLAAKQKKVENAAKQAEKRSEEERAPPDGAVAEYRRKEKQKYRAL
RKQQSKKGTSRRDQTLALLNQFKSKLTQAIAETPENDIPETEVEDDEGWMSHVLQFEDKSRKVKDASMQDSDTF
EIYDPRNPVNKRRREESKKLMREKKERR

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-21

Ｎ－グリコシル化 部位
アミノ酸　　109-112および201-204

シクロフィリン型ペプチジループロリルシス－トランスイソメラーゼ シグネチャー
アミノ酸　　49-66

シクロフィリン型ペプチジループロピルシス－トランスイソメラーゼへの相同性ドメイン
アミノ酸　　96-140, 49-89および22-51

【図３３】

## FIGURE 33

CGACGCCGGCGTGATGTGGCTTCCGCTGGTGCTGCTCCTGGCTGTGCTGCTGCTGGCCGTCCTCTGCAAAGTTT
ACTTGGGACTATCTCTCTGGCAGCTCCCCGAATCCTTTCTCCGAAGATGTCAAACGGCCCCCAGCGCCCCTGGTA
ACTGACAAGGAGGCCAGGAAGAAGGTTCTCAAACAAGCTTTTTCAGCCAACCAAGTGCGGAGAAGCTGGATGT
GGTGGTAATTGGCAGTCGCTTGGGGACCTGGCTGCAATTCTAGCTAAAGCTGGCAAGCGAGTCCTGG
TGCTGGAACACATACCAAGGCAGGGGGCTGCTGTCATACCTTTGGAAAGAATGGCCTTGAATTTGACACAGGA
ATCCATTACATTGGGCGTATGGAAGAGGGCAGCATTGGCCGTTTATCTTGGACCAGATCACTGAAGGCAGCT
GGACTGGGCTCCCCTTCCTCTTCCTTATACTGGTACTGAAAGGCCCAATGGCCGAAAGAGAGTACCCTA
TGTACAGTGGAGAGAAAGCCTACATTCAGGGCCTCAAGGAGAAGTTTCCACAGGAGGAAGCTAYCATTGACAAG
TATATAAAGCTGGTTAAGGTGGTATCCAGTGGAGCCCTCATGCACCTGTGAAATTCCTCATTGCCAGCT
GGTTCAGCTCCTGGACAGGTGTGGGCTGCTGACTCGTTCTCTCCATGCTCCTTCAAGCATCCACCGAGACCTGG
CTGAGGTCCTGCAGCAGCTGGGGGGCCTCCTCTGAGCTCCAGGCAGTACTCAGCTACATCTTCCCCACTTACGGT
GTCACCCCAACACAGTGCCTTCTATGTCAGTGGTCCTGAAACTGTTCCCACAGCTGGAGGGGAAGGTGGAGAG
CCGAGGGGGTTCCAGTGAAATTGCCTTCCACACCATCCCTGTATCAGCGGGCTGGGGGCGCTGTCCTCACAA
AGGCCACTGTGCAGAGTGTGTTGCTGGACTCAGCTGGGAAAGCCTGTGGTGTCAGTGTGAAGAAGGGCATGAG
CTGGTGAACATCTACTGCCCTATCCGTGCTCCACTGCAGGACTGTTCACACCTATGACACCTACTGCGGG
GAACGCCCGCTGCCTGCCAGGTGTGAAGCAGCAACTGGGACGGTGCGGCCCGGCTTAGGCATGACTCCTTT
TCATCTGCCTGCGAGGCACCAAGGAAGACCTGCATCTGCCGTCCACCAACTACTATGTTTACTATGACACGGAC
ATGGACCAGGCGATGGAGGCTACGTCTCCCATGCCCAGGGAAGAGGCTGCGGAACACATCCCTCTTCTCCTTCT
CGCTTTCCCATCAGCCAAAGATCCGACCTGGGAGGACCGATTCCCAGGCCGGTCCACCATGATCATGCTCATAC
CCACTGCCTACGAGTGGTTTGAGGAGTGGCAGGCGGAGCTGAAGGGAAAGCGGGGCAGTGACTATGAGACCTTC
AAAAACTCCTTTGTGGAAGCCTCTATGTCAGTGGTCCTGAAACTGTTCCCACAGCTGGAGGGGAAGGTGGAGAG
TGTGACTGCAGGATCCCCACTCACCAACCAGTTCTATGTCAGTGGTCCTGAAACTGTTCCCACAGCTGGAGGGGAAGGTGGAGAG
ATGACCTGGGCCGTCGCACCCTGTGTGATGGCCTCCTGAAGGGCCAGAGCCCCATCCCCAACCTCTATCTG
ACAGGCTACGGATATCTTCACCTGTGAGCTGGTCGGGCCTTGCAAGGTGCCTGCTGTGCAGCAGCGCCATCCT
GAAGCGGACCTGTACTCAGACCTTAAGAATCTTGATTCTAGGACTCCGGGCCACGAGAAGAAAAAGAATTAGTTCC
ATCAGGGAGGAGTCGAGGAATTTGCCCAATGGCTGGGGCATCTCCCTTGACTTACCCACAAATGTCTTTCTGCA
TTAGTTCCTTGCACGTATAAAGACACTCTAATTTGGTTCTGATCCCTGAAGAGAGGCCTAGTTTAAATCACAATT
CCGAATCTGGGGCAATGGAATCAGTGCTTCCAGCTGGGGCAGGTGAGATCTTTACGCCTTTTATAACATGCCAT
CCCTCTATAATAGGATATTGATCTTGGATAGCTTGATGTTCTAGCAGGCGGCCTCTGCTACTCCCTACCCCTC
CTCCTAACTCAGTGATCAAAGCGAATATTCCATCTGTGGATAGAACCCCTGGCAGTGTTGTCAGCTCAACCTGG
TGGGTCAGTTCTGTCCTGAGGCTTCTGCTCTCATTCATTTAGTGCTACGCTGCACAGTCTCTACACTGTCAAGG
GAAAGGGAGACTAATGAGCGTTACTCAAAACCTGGGCCTTTGTTCCTTCCATTGTTTGGAGAGC
TCTAGATCTCTTTGTGCTGGGTTCAGTGGCTCTTCAGGGGACAGGAAATGCCTGTGTCTGGCCAGTGTGGTTC
TGGAGCTTTGGGGTAACAGCAGGATCCATCAGTTAGTAGGGTGCATGTCAATTCATTCAATTCATATGG
AAGTCCCGGGTCTGTCTTCCTTATCATCGGGGTGGCAGCTGGTTCTCAATGTTGCCAGCAGGGACTCAGTACCTG
AGCCTCAATCAAGCCTTATCCACCAAATACACAGGGAAGGGTGATGCAGGAAGGGTGACATCAGGAGTCAGGG
CATGGACTGGTAAGATGAATACTTTGCTGGGCTGAAGCAGGCTGCAGGCATTCAGCCAAGGGCACAGCAGGG
GACAGTGCAGGGAGGGTGTGGGTAAGGGAGGAAGTCACCACAGAAAGGGAAAGCCACGGAATGTGTGTGAAG
CCCAGAAATGGCATTGCAGTTAATTAGCACATGTGAGGGTTAGACAGGTAGGTGAATGCAAGCTCAAGTTTG
GAAAAATGACTTTCAGTTATGTCTTTGGTATCAGACATACGAAAGGTCTCTTTGTAGTTCGTGTTAATGTAAC
ATTAATAAATTTATTGATTCCATTGCTTTAAAAAAAAAAAAAAA

【図３４】

## FIGURE 34

MWLPLVLLLAVLLLAVLCKVVLGLPSGSSPNPPSEDVKRPPAPLVTDKRARKKVLKQAPSANQVPEKLDVVVIG
SGPGGLAAAAILAKAGKRVLVLEQHTKAGGCHTPGKNGLEFDTGIHYIGRMEEGSIGRFILDQITEGQLDWAP
LSSPPDIMVLEGPNGRKEYPMYSGEKAYIQGLKEKFPQSEAIIDKYIKLVKVVSSGAPHALILKFLPLPVVQLL
DRCGLLTRFSPFLQASTQSLAEVLQQLGASSELQAVLSYIPTYGVTPNHSAFSMHALLVNEYMKGGFYPRGGS
SSIAHPTIPVIQRAGGAVLTKATVQSVLLDSAGKACGVSVKKGHELVNIYCPIVVSNAGLFNTYSHLLPGNARC
LPGVKQQLGTVRPGLGMTSVFICLRGTKSDLHLPSTNYYVVYDTDMQAMERVVSMPREEAAEHIPLLFFAPPS
AKDPTWNEDKFPGRSTMIMLIPTAYEWFSHWQASLKGKNGSDYITFKNSPVEASMSVVLKLFPQLEGKVESVTPG
SPLTNQFYLAAPRGACYGADEDLGGRLHPCVMASLRAQSPIPNLYLTGQDIFTCGLVGALQGALLCSSAILKRNL
YSDLKNLDSRIRAQKKKN

【図３５】

## FIGURE 35

CCAAAGTGATCATTTGAAAAAGAGATATCCACATCTTCAAGCCCATATAAAGGATAGAAGCTGCACAGGGCAGC
TTTACTTACTCCAGCACCTTCCTCTCCCAGGCAAATGGTGCTGACCATCTTTGGGATACAATCTCATGGATACG
AGGTTTTTAACATCATCAGCCCAAGCAACAATGGTGGCAATGTTCAGGAGACAGTGACAATTGATAATGAAAAA
AATACCGCCATCGTTAACATCATGCAGGATCATGCTCTTCTACCACAATTTTGACATAAACATGTGCTACAT
TGCATCCAGGGTGCTCTCCCGAAAGAGCCTGCTTTATCCTGAAGATGGACCATCAGAACATCCCTCCTCTGAACA
ATCTCCAATGGTACATCTATGAGAAACAGGCTCTGGACAACATGTCTTCCAACAAATACACCCGGGTCAAGTAC
AACCCTCTGGAGTCTCTGATCAAAGACGTGGATTGGTTCCTGCTTGGGTCACCCATTGAGAAACTCTGCAAACA
TATCCCTTTGTATAAAGGGGAAGTGGTTGAAACACACATAATGTCGGTGCTGGAGGCTGTGCAAAGGCTGGGC
TCCTGGGCATCTTGGAATTTCAATCTGTGCAGACATTCATGTTTAGTCCTTGTTTTATCTTT
TCAAAGAAATACATCCTTGGTTTACACTCAAAAGTCAAATTAAATTCTTTCCCAATGCCCCTCAACTAATTTTGAG
ATTCAGTCAGAAAAATATAAATGCTGTATTTATA

【図３６】

## FIGURE 36

MKILVAFLVVLTIFGIQSHGYEVPNIISPSNNGGNVQETVTIDNSKNTAIVNIHAGSCSSTTIFDYKHGYIASR
VLSRRAGPILKMDHQNIPLNNLQWYIYSKQALNNMFSNKYTWVKYNPLESLIKDVDWFLLGSPISKLCKHIPL
YKGEVVENTHNVGAGGCAKAGLLGILGISICADIHV

【図３７】

## FIGURE 37

CGGACGCGTGGGCCCCCACCTCCGGAACAAGCCATGGTGGCGGCGACGGTGGCAGCCGCTGGCTGCTCCTGTG
GGCTGCGGCCTGGCGCGCAGCAGGAGCAGGACTCTACGACTTCAAGGCGGTCAACATCCGGGGCAAACTGGTGT
CGCTGGAGAAGTACCGCGGATCGGTGTCCCTGGTAGTGAATGTGGCAGCGAGTGCGGCTTCACAGACCAGCAC
TACCGAGCCCTGCAGCAGCTGCAGCGAGACCTGGGCCCCCACCACTTTAACGTGCTCGCCTTCCCCTGCAACCA
GTTTGGCCAACAGGAGCCTGACAGCAACAAGGAGATTGAGAGCTTTGCCCGCCGCACCTACAGTGTCTCATTCC
CCATGTTTAGCAAGATTGCAGTCACCGGTACTGGTGCCCATCCTGCCTTCAAGTACCCTGGCCCAGACTTCTGGG
AAGGAGCCCACCTGGAACTTCTGGAAGTACCTAGTAGCCCCAGATGGAAAGGTGGTAGGGCCTTGGGACCAAC
TGTGTCTAGTGGAGGAGGTCAGACCCAGATCACAGCGCTCGTGAGGAAGCTCATCCTACTGAAGCAGAAGACT
TATAACCACCGCGTCTCCTCCTCCACCACCTCATCCCGCCCACCTGTGTGGGGCTGACCAATGCAAACTCAAAT
GGTGCTTCAAAGGGAGAGACCACTGACTCTCCTTCCTTACTCTATTGCCCACTGTTCCACATTCTGTGGGG
GGAAAAATTCTAGTATTTTGATTATTTGAATCTTACAGCAACAAATAGGAACTCCTGGCCAATGAGAGCTCTTG
ACCAGTGAATCACCAGCCGATACGAACGTCTTGCCACAAAAATGTGTGGCAAATAGAAGTATATCAAGCAATA
ATCTCCACCCAAGGCTCTCTGTAACTGGGACCATGATACTCATGAGGCTGTTGTGAGGATTAGGATGAAA
TACCTGTGAAGTGCCTAGGCAGTGCCAGCCAATAGGAGGCATTCAATGAACATTTTTGTGCATATAAACCAAA
AAATAACTTGTTATCAATAAAAACTTGCATCCAACATGAATTTCCAGCCGATGATAATCCAGGCCAAAGGTTTA
GTTGTTGTTATTTCCTCTGTATTATTTTCTTCATTACAAAAGAAATGCAAGTTCATTGTAACAATCCAAACAAT
ACCTCACGATATAAAATAAAAATGAAAGTATCCTCCCTCAAAAA

【図４０】

## FIGURE 40

MAGLAARLVLLAGAAALASGSQGDRRPVYRDCVLQCEEQNCSGGALNHPRSRQPIYMSLAGWTCRDDCKYECMW
VTVGLYLQRGHKVPQFHGKWFFSRFLFFQRPASAVASFLNGLASLVMLCRYRTPVPASSPMYITCVAFAWVSLN
AWFWSTVPHTRTDTDLTERMDYPCASTVILHSIYLCCVRTVGLQHPAVVSAFRALLLLMLTVHVSYLSLIRFDYG
YNLVANVAIGLVNVVWWLAWCLNNQRRLPHVRKCVVVVLLLQGLSLLELLDFPPLFWVLDAHAIWHISTIPVHV
LFFSPLEDDSLYLLKESEDKFKLD

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

膜貫通ドメイン
アミノ酸　　105-123, 138-156, 169-185, 193-209, 221-240, 256-272

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　　40-44

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　　43-49

CUB ドメイン タンパク質プロフィール
アミノ酸　　285-302

アミロライド感受性ナトリウムチャネルタンパク質
アミノ酸　　162-186

【図４１】

## FIGURE 41

AAAGTTACATTTTCTCTGGAACTCTCCTAGGCCACTCCCTGCTGATGCAACATCTGGGTTTGGGCAGAAAGGAG
GGTGCTTCGGAGCCCGCCCTTTCTGAGCTTCCTGGGCCGGCTCTAGAACAATTCAGGCTTCGCTGCGACTCAGA
CCTCAGCTCCAACATATGCATTCTGAAGAAAGATGGCTGAGATGGACAGAATGCTTTATTTTGGAAAGAAACAA
TGTTCTAGGTCAAACTGAGTCTACCAAATGCAGACTTTCACAATGGTTCTAGAAGAAATCTGGACAAGTCTTTT
CATGTGGTTTTTCTCACGCATTGATTCCATGTTTGCTCACAGATGAAGTGGCCATTCTGCCTGCCCCTCAGAACC
TCTCTGTACTCTCAACCAACATGGAAGCATCTCTTGATGTGGGACCCAGTGACTCGCGCCTGGAGAAACAGTGTAC
TATTCTGTCGAATACCAGGGGGAGTACGAGAGCCTGTACACGAGCCACATCTGGATCCCCCAGCAGCAGTGGTGCTC
ACTCACTGAAGGTCCTGAGTGTGATGTCACTGATGACATCACGGCCACTGTGCCATACAACCTTCGTGTCAGGG
CCACATTGGGCTCACAGACCTCAGCCTGGAGCATCCTGAAGCATCCCTTTAATAGAAACTCAACCATCCTTACC
CGACCTGGGATGGAGATCACCAAAGATGGCTTCCACCTGGTTATTGAGCTGGAGGACCCTGGGGCCCCAGTTYGA
GTTCCTTGTGGCCTACTGGAGGAGGGAGCCTGGTGCCGAGGAACATGTCAAAATGGTGAGGAGTGGGGGTATTC
CAGTGCACCTAGAAACCATGGAGCCAGGGGCTGCATACTGTGTGTGAAGCCCAGACATCCGTGAAGGCCATTGGG
AGGTACAGCGCCTCAGCCAGACAGAATGTGTGGAGGTGCAAGGAGAGCCATTCCCCTGGTACTGGCCCTGTT
TGCCTTTGTTGGCTTCATGCTGATCCTTGTGGTCGTGCCACTGTTCGTCTGGAAAATGGGCCGGCTGCTCCAGT
ACTCCTGTTGCCCCGTGGTGGTCCTCCCAGACACCTTGAAAATAACCAATTCACCCCAGAAGTTAATCAGCTGC
AGAAGGGAGGAGGTGGATGCCTGTGCCACGGCTGTGATGTCTCCTGAGGAACTCCTCAGGGCCTGGATCTCATA
GGTTTGCGGAAGGCCCAGGTGAAGCCGAGAACCTGGTCTGCATGACATGGAAACCATGAGGGGACAAGTTGTG
TTTCTGTTTTCCGCCACGGACAAGGGATGAGAGAAGTAGCGAAGACCACTGTTGTCTACAAGTCTAGAAGCAACCA
TCAGAGGCAGGGTGGTTTGTCTAACAGAACACTGACTGAGGCTTAGGGGATGTGACCTCTAGACTGGGGGCTGC
CACTTGCTGGCTGAGCAACCCTGGGAAAAGTGACTTCATCCCTTCGGTCCTAAGTTTTCTCATCTGTAATGGGG
GAATTACCTACACACCTGCTAAACACACACACACAGAGTCTCTCTCTATATATACACACGTACACATAAATACA
CCCAGCACTTGCAAGGCTAGAGGGAAACTGGTGACACTCTGACTGATTCAGTGTTTCTGGAAGACGAG
GACATAAATGTATGATGATGAGAATGATCAAGGACTCTACACACTGGGTGGCTTGGAGAGCCCACTTTCCCAGAATA
ATCCTTGAGAGAAAAGGAATCATGGGAGCAATGGTGTTGAGTTCACTTCAAGCCCAATGCCGGTGCAGAGGGA
ATGGCTTAGCGAGCTCTACAGTAGGTGACCTGGAGGAAGGTCACAGCCACACTGAAAATGGGATGTGCATGAAC
ACGGAGGATCCCATGAACTACTGTAAAGTGTTGACAGTGTGTGCACACTGCAGACAGCAGGTGAAATGTATGTGT
GCAATGCGACGAGAATGCAGAAGTCAGTAACATGTGCATGTTTGTTGTCCTCTTTTCTGTTGGTAAAGTAC
AGAATTCAGCAAATAAAAAGGGCCACCCTGGCCAAAAGCGGTAAAAAAAAAAAAAAAA

【図４２】

## FIGURE 42

</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA57033
<subunit 1 of 1, 311 aa, 1 stop
<MW: 35076, pI: 5.04, NX(S/T): 2
MQTFEWVLEEIWTSLFMWFFYALIPCLLTDEVAILPAPQNLSVLSTNMKHLLMWSPVIAPGHTVYYSVRYQGEY
RSLYTSHIWIPSSWCSLTSGPECDVTDDITATVPYNLRVRATLGSQTSAWSILKHPFNRNNSTILTRPGMEITKD
GPHLVIELEDLGPQFEFLVAYWRREPGAEEHVKMVRSGGIPVHLSTMEPCAAYCVKAQTFVKAIGRYSAFSQTE
CVRVQGEAIPLVLALFAFVGFMLILVVVPLFVWKMGRLLQYSCCPVVVLPDTLKITNSPQKLISCRREEVDACA
TAVMSPEELLRAWIS

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-29

膜貫通ドメイン
アミノ酸　　230-255

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　　40-43 and 134-137

組織因子タンパク質
アミノ酸　　92-119

インテグリンα鎖タンパク質
アミノ酸　　232-262

【図４３】

## FIGURE 43

GTTTGAATTCCTTCAACTATACCCACAGTCCAAAAGCAGACTCACTGTGTCCCAGGCTACCAGTTCCTCCAAGC
AAGTCATTTCCCTTCTATTTAACCGATGTGTCCCTCAAACACCTGAGTGCTACTCCCTATTTGCATCTGTTTTGAT
AAATGATGTTGACACCCTCCACCGAATTCTAAGTGGAATCATGTCGGGAAGAGATACAATCCTTGGCCTGTGTA
TCCTCGCATTAGCCTTGTCTTTGGCCATGAATGTTTACCTTCAGATCTACCACCCTTCTGGTTCACATTTTCC
ATTTCATTGATTATTTTGGGATTGTTGTTTGTCTGCGGTGTTTATGGTGGCTGTATATACGACTATACCGAGA
CCTCAGCATAGAATTGGACACAGAAAGGGAAAATATAGAAGTGCGTGCTGGGGTTTGCTATCGTATCCACAGGCA
TCACGGCAGTGCTGCTCGTCTTGATTTTTGTTCTCAGAAAGAGAATAAAATTGACAGTGAGCTTTTCCAAATC
ACAAATAAAGCCATCAGCAGTGCTCCCTTCCTGCTGTTCCAGCCACTGTGGACATTTGCCATCCTCATTTTCTT
CTGGGTCCTCTGGGTGGCTGTGCTGCTGAGCCTGGGAACTGCAGGAGCTGCCCAGGTTATGGAAGGCGGCCAAG
TGGAATATAAGCCCCTTCGGGCATTCGGTACATGTGGTCGTACCATTTAATTGGCCTCATCTGGACTAGTGAA
TTCATCCTTGCGTGCCAGCAAATGACTTATAGCTGGGGCGTGGTTACTTGTTATTTCAACAGAAGTAAAAATGA
TCCTCCTGATCATCCCATCCTTTCGTCTCCTCATTCTCTTCTTCTACCATCAAGGAACCGTTGTGAAAGGGT
CATTTTTAATCTCTGTGGTGAGGATTCCGAGAATCATTGTCATGTACATGCAAAACGCACTGAAAGAACAGCAG
CATGGTGCATTGTCCAGGTACCTGTTCCGATGCTGCTACTGCTGTTTCTGGTGTCTTGACAAATACCTGCTCCA
TCTCAACCAGAATGCATATACTACAACTGCTATTAATGGGACAGATTTCTGTACATCAGCAAAAGATGCATTCA
AAATCTTGTCCAAGACTCAAGTCACTTTACATCTATTACACTGTTGGAGACTTCATAAATTTTCTAGGAAAG
GTGTTAGTGGTGTTCACTGTTTTTGGAGGACTCATGGCTTTAACTACAATCGGGCATCCGCGGTGTGGGC
AGTCCCTCTGTTATTGGTAGCTTTTTTGCCTACTTAGTAGCCCATAGTTTTTTATCTGTGTTTGAAACTGTGC
TGGATGCACTTTTCCTGTGTTTTGCTGTTGATCTGGAAACAAATGATGGATCGTCAGAAAGCCCTACTTTATG
GATCAAGAATTTCTGAGTTTCGTAAAAAGGAGCAACAAATTAAACAATGCAAGGGCACAGCAGGACAAGCACTC
ATTAAGGAATGAGGAGGAACAGAACTCCAGGCCATTGTGAGATAGATACCCATTTAGGTATCTGTACCTGGAA
AACATTTCCTTCTAAGAGCCATTTACAGAATGAAGATGAGACCACTAGAGAAAAGTTAGTGAATTTTTTTTTA
AAAGACCTAATAAACCCTATTCTTCCTCAAAA

【図４４】

## FIGURE 44

MSGRDTILGLCILALALSLAMMPTFRFTTTLLVHIPISLVILGLLFVCSVLWWLYYDYTNDLSIELDTERENMK
CVLGPAIVSTGITAVLLVLIFVLRKRIKLTVRLPQITNKAISSAPFLLPQPLWTPAILIFFWVLWVAVLLSLGT
AGAAQVMEGGQVEYKPLSGIRYMWSYHLIGLIWTSEFILACQQMTIAGAVVTCYFNRSKNDPPDHPILSSLSIL
FFYHQGTVVKGSPLISVVRIFRIIVMYMQNALKRQQHGALSRYLFRCCVCCFWCLDKYLLHLWQNAYTTTAING
TDFCTSAKDAFKILSKNSSHFTSINCFGDPIIIFLGKVLVVCFTVFPGGLMAPNYNRAFQVWAVPLLLVAFFAYLV
AHSFLSVFETVLDALFLCFAVDLHTNDGSSEKPYFMDQEFLSFVKRSNKLNNARAQQDKHSLRNHSGTELQAIVR

【図４５】

## FIGURE 45

GAGGATTGCCACAGCAGCGGATAGAGCAGGAGAGCACCACCGGAGCCCTTGAGACATCCTTGAGAAGAGCCAC
AGCATAAGGAGACTGCCCTGCTTGGTGTTTTGCAGGATGATGGTGGCCCTTCGAGGAGCTTCTGCATTGCTGGTT
CTGTTCCTTGCAGCTTTCTGCCCCGCGCCGCAGTGTACCCAGGACCCAGCCATGGTGCATTACATCTACCAGCG
CTTTCAGTCTGTGGAGCAAGGCTGGAAAAATGTCACCAGACGAGGGCATACATCTCAAGAATTCCAGAGATT
TCTCAAAAAATATATCTGTCATGCTGGGAAGATGTCAGACCTACACAAGTGAGTACGAGTGCAGTGGGTAAC
TTGGCACTGAGAGTTGAACGTGCCCAACGGGAGATTGACTACATACAATACCTTCGAGAGGCTGACGAGTGCAT
CGTATCAGAGGACAAGACACTGGCAGAAATGTTGCTCCAGAAGCTGAAGAAGAGAAAAAGATCCGGACTCTGC
TGAATGCAAGCTGTGACAACATGCTGATGGGCATTAAGTCTTGAAAATAGTGAAGAAGATGATGGACACACAT
GGCTCTTGGATGAAGATGCTGTCTATACTCTCCAAAGGTGTACTTATTAATTGGATCCAGAAACAACACTGT
TTGGGAATTTGCAAACATACGGGCATTCATGGAGGATAACACCAAGCCAGCTCCCCGGAAGCAAATGCTCCTAACAC
TTTCCTGGCAGGGAACAGGCCAAGTGATCTCAGAAGGTTTCTATTTTTCATAACCAAGCAACTTCTAATGAG
ATAATCAAATATAACTGCAGAAGAGGACTGTGAAGATCGAATGCTGCTCCCAGGAGGGGTAGGCCGAGCATT
GGTTTACCAGCACTCCCCCTCAACTTACATTGACCTGGCTGTGGATGAGCATTGGCCTCTGAGCCATCCACTCTG
GGCCAGGCACCCATAGCCATTTGGTTCTCACAAAGATTGAGCCGGGCACACTGGGAGTGGAGCATTCATGGGAT
ACCCCATGCAGAAGCCAGAGTGTGAAGCCTCATTCTCTTGTGTGGGTTCTCTATGTGGTCTACAGTACTGG
GGGCCAGGCCCATCACCTGCATCTATGATCCACTGTGCATGAGCAGTCAGTGTCAGTGCTTTCTCTCTCAACT
TGTTCTTCCCCAAGAGACCAAGAAGTCACTCCATGATCCATTACAACCCCAGAGATAAGCAGCTCTATGCCTGG
AATGAAGGAAACCAGATCATTTACAAACTCCAGACAAAGAGAAGCTGCCTCTGAAGTAACATCAGCTGT
GAGAAAGCACTGTGGCTTTGCAGCAGCTGTCTACAGACAGTGAGGCTATAGCCCTTCACAATATAGTATCC
CTCTAATCACACACAGGAAGAGTGTGTAGAAGTGGAAATACGTATGCCTCCTTTCCCAAATGTCACTGCCTTAG
GTATCCTTCCAAGAGCTTAGATGAGAGCATATCATCAGGAAAGTTCCAACAATGTCCATTACTCCCCCAAACCTC
CTGGCTCTCAAGGATGACCACATTCTGATACAGCCTACTTCAAGCCTTTGTTTACTGCTCCCCAGCATTTAC
TGTTACTCTGCCTCTTCCTCCCACAATTAGTTCGTTGCCAGCCCCTAATATTCACCACTGGCTTTTCTCTT
CCCCTGGCCTTTGCTGAAGCTCTTCCCTCTTTTCAAATGTCTATTGATATTCTCCCATTTTCACTGCCCAACT
AAAATACTATTAATATTTCTTTCTTTTCTTTTCTTTTTTTGAGACAAGGTCTCACTATGTTGCCCAGGCTGGT
CTCAAACTCCAGAGCTCAAGAGATCCTCCCTGCCTCAGCCTCCTAAGTACCTGGGATTACAGGCATGTGCCACCA
CACCTGGCTTAAAATACTTTCTTATTGAGGTTCAACCTCTATTTCCCCTAGCCCTGTCCTTCCACTAAGCTT
GGTAGATGTTAATAATAAAGTGAAAATATTAACATTTGAATATCGCTTTCCAGGTGTGGAGTGTTTGCACATCAT
TGAATTCTGTTTCACCTTTGTGAAACATGCACAAGTCTTTACAGCTGTCATTCTAGAGTTTAGGTGAGTAACA
CAATTACAAGTGAAGATACAGCTACGAAAATACTACTACAAATCCCATAGTTTTCCCATGCCAAGAAGCATCA
AATACGTATGTTTGTTGTCACCTACTCTTATAGTCAATGCGTTCAGCCTAAAAATAATAGTCTGTCCC
TTTAGCCAGTTTTCATGTCTGCACAAGACCTTCAATAGGCCTTTCAAATGATAATTCCTCCAGAAAACCAGTC
TAAGGGTGAGGACCCCAACTCTAGCCTCCTCTTGTCTTGCTGTCCTCTGTTTCTCTTTCTGCTTTAAATTCA
ATAAAAGTGACACTGAGCAAAAAAAAAAAAAA

【図４６】

## FIGURE 46

MMVALRGASALLVLFLAAFLPPPQCTQDPAMVHYIVQRPRVLSQGLEKCTQATRAYIQEPQEPSKNISVMLGRC
QTYTSEYKEAVGNLALRVERAQREIDYIQYLREADECIVSEDKTLAEMLQRAEEEKKIRTLLNASCDNMLMGI
KSLKIVKKMMDTHGSWNKDAVYNSPKVYLLIGSENNTVWEPANIRAFMEDNTKPAPRKQILTLSWQGTGQVIYK
GFLFFHNQATSNEIIKYNLQKRTVEDRMLLPGGVGRALVYQHSPSTYIDLAVDEHGLWAIHSGPGTHSHLVLTK
IEPGTLGVSHSWDTPCRSQDAEASFLCGVLVVYSTGGQGPHRITCIYDPLGTISEHDLPNLFFPRRPRSHSM
IHYNFPRDKQLYAWNEGNQIIYKLQTKRKLPLK

【図４７】

## FIGURE 47

CTGCAAGTTGTTAACGCCTAACACACAAGTATGTTAGGCTTCCACCAAAGTCCTCAATATACCTGAATACGCAC
AATATCTTAACTCTTCATATTTGGTTTTGGGATCTGCTTTGAGGTCCCATCTTCATTTAAAAAAAAATACAGAG
ACCTACCTACCCGTACGCATACATACATATGTGTATATATATGTAAACTAGACAAAGATCGCAGATCATAAAGC
AAGCTCTGCTTTAGTTTCCAAGAAGATTACAAAGAATTTAGAGATGTATTTGTCAAGATCCCTGTCGATTCATG
CCCTTTGGGTTACGGTGTCTCAGTGATGCAGCCCTACCCTTTGGTTTGGGGACATTATGATTTTGTGTAAGACT
CAGATTTACACGGAAGGAAGGGAAAGTTTGGATTACATGGCCTGCCAGCCGGAATCCACGGACGTGACAAAATA
TCTGAAAGTGAAACTCGATCCTCCGGATATTACCTGTGAGACGTTCTGAGACGTTCTGTGCAATGGCAATC
CCTACATGTGCAATAATGAGTGTGATGCGAGTACCCCTGAGCTGGCACACCCCCCTGAGCTGATGTTTGATTT
GAAGGAAGACATCCCTCCACATTTTGGCAGTCTGCCACTTGGAAGGAGTATCCCAAGCCTCTCCAGGTTAACAT
CACTCTGTCTTGGAGCAAAACCATTGAGCTAACAGACAACATAGTTATACCTTTGAATCTGGGCGTCCAGACC
AAATGATCCTGGAGAAGTCTCTCGATTATGGACGAACATGGCAGCCCTATCAGTATTATGCCACAGACTGCTTA
GATGCTTTCCACATGGAGTCCAAGTCAGTTTACAGCATCAGGTCTTAGAAATTCATTCTGCAGAA
AGAGTACTCACAAGGGTATACAACAAATAGCAAAATAATCCACTTTGAAATCTTCTAGGAAAG
GTGTTAGTGGTGTTCACTGTTTTTGGAGGACTCATGGCTTTAACTACAATCGGGCATCCGCGGTGTGGGC
AGTCCCTCTGTTATTGGTAGCTTTTTTGCCTACTTAGTAGCCCATAGTTTTTTATCTGTGTTTGAAACTGTGC
TGGATGCACTTTTCCTGTGTTTTGCTGTTGATCTGGAAACAAATGATGGATCGTCAGAAAGCCCTACTTTATG
GATCAAGAATTTCTGAGTTTCGTAAAAAGGAGCAACAAATTAAACAATGCAAGGGCACAGCAGGACAAGCACTC
ATTAAGGAATGAGGAGGAACAGAACTCCAGGCCATTGTGAGATAGATACCCATTTAGGTATCTGTACCTGGAA
AACATTTCCTTCTAAGAGCCATTTACAGAATGAAGATGAGACCACTAGAGAAAAGTTAGTGAATTTTTTTTTA
AAAGACCTAATAAACCCTATTCTTCCTCAAAA

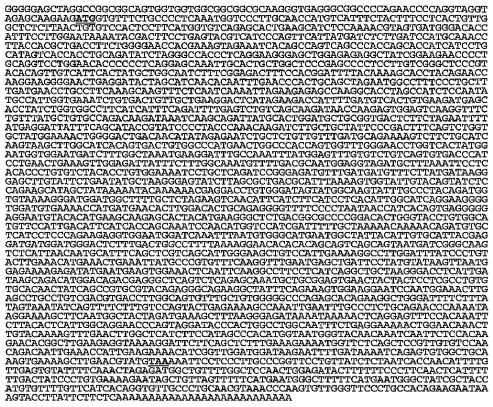
【図４８】

## FIGURE 48

MYLSRSLSIHALWVTVSSVMQPYPLVWGHYDLCKTQIYTEEGKVWDYMACQPRSTDMTKYLKVKLDPPDITCGD
PPETPCAMGNPYMCNNECDASTPELAHPPELMFDFEGRHPSTFWQSATWKEYPKPLQVNITLSWSKTIHLTDNI
VITFESGRPDQMILEKSLDYGRTWQPYQYYATDCLDAPHMDPKSVKDLSQFTVLEIICTREYSTGYTTNSKIIH
FRIKDPRALPAGPRLRNMASLYGQLDTPKKLRDFPTVTPLRIKLLRPAVGSIFVDELHLARYFYAISDIKVRGR
CKCNGHASVCYYINSKLTCRCHHNTGPDCGKCKNNYQGRPWRPGSYLPIPKGTANTCIPSISSIGTNVCDNSL
LHCQNGGTCHNNVRCLCPAAYTGILCEKLRCEEAGSCGSDGQGAPPHGTPALLLLTTLLGTASPLVF

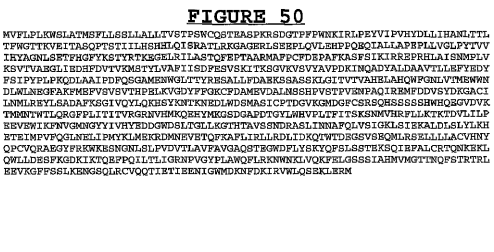
【図４９】

**FIGURE 49**



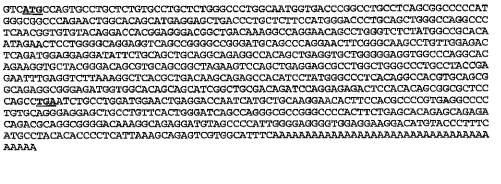
【図５０】

**FIGURE 50**



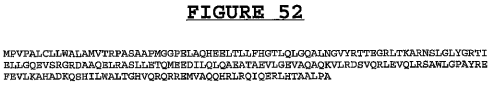
【図５１】

**FIGURE 51**



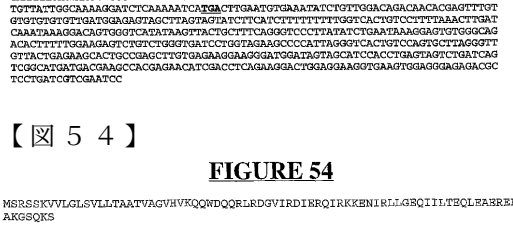
【図５２】

**FIGURE 52**



【図５３】

**FIGURE 53**



【図５４】

**FIGURE 54**



シグナルペプチド：
アミノ酸　1-21

【図５５】

**FIGURE 55**



【図５６】

**FIGURE 56**



【図５７】

**FIGURE 57**



【図５８】

**FIGURE 58**



【図５９】

**FIGURE 59**

【図６０】

**FIGURE 60**

</usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA60618
<subunit 1 of 1, 341 aa, 1 stop
<MW: 38070, pI: 6.88, NX(S/T): 1
MALPSRILLWKLVLLQSSAVLLHSAVEETDAGLYTCNLHHHYCHLYESLAVRLEVTDGPPATPAYWDGEKEVLA
VARGAPALLTCVNRGHVWTDRHVEEAQQVVHWDRQPPGVPHDRADRLLDLYASGERRAYGPLFLRDRVAVGADA
FERGDFSLRIEPLEVADEGTYSCHLHHHYCGLHERRVFHLTVAEPHAEPPPRGSPGNGSSHSGAPGPDPTLARG
HNVINVIVPESRAHFFQQLGYVLATLLLFILLLVTVLLAARRRRGGYEYSDQKSGKSKGKDVNLAEFAVAAGDQ
MLYRSEDIQLDYKNNILKERAELAHSPLPAKYIDLDKGFRKENCK

重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-19

膜貫通ドメイン
アミノ酸　237-262

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　205-208

細胞接着配列
アミノ酸　151-154

コプロポルフィリノーゲンＩＩＩオキシダーゼタンパク質
アミノ酸　115-140

【図６１】

**FIGURE 61**

GGGGGCTTTCTTGGGCTTGGCTGCTTGGAACACCTGCCTCCAAGGACCGGCCTCGGAGGGGTCGCCGGGAAAGG
GAGGGAAGAAGGAAGGGCGGGGCCGGCCCCCCTGCGCCCGCCCCGCGCCTCTGCGCGCCCCTGTCCGCCCCGGC
CCAGCCCAGCCCAGCCCCGCGGGCCGGTCACACGCGCAGCCAGCCGGCCGCCTCCCGCGCCCAAGCGCGCCGCT
CTGCTGTGCCCTGCGCCCTTGCCCCGCGCCAGCTTCTGCGCCCGCAGCCCGCCCGGCGCCCCCGGTGACCGTGA
CCCTGCCCTGGGCGCGGGGCGGAGCAGGCATGTCCCGCCCGGGGACCGCTACCCCAGCGCTGGCCCTGGTGCTC
CTGGCAGTGACCCTGGCCGGGGTCGGAGCCCAGGGCGCAGCCCTCGAGGACCCTGATTATTACGGGCAGGAGAT
CTGGAGCCGGGAGCCCTACTACGCGCGCCCGGAGCCCGAGCTCGAGACCTTCTCTCCGCCGCTGCCTGCGGGGC
CCGGGGAGGAGTGGGAGCGGCGCCCGCAGGAGCCCAGGCCGCCCAAGAGGGCCACCAAGCCCAAGAAAGCTCCC
AAGAGGGAGAAGTCGGCTCCGGAGCCGCCTCCACCAGGTAAACACAGCAACAAAAAAGTTATGAGAACCAAGAG
CTCTGAGAAGGCTGCCAACGATGATCACAGTGTCCGTGTGGCCCGTGAAGATGTCAGAGAGAGTTGCCCACCTC
TTGGTCTGGAAACCTTAAAAATCACAGACTTCCAGCTCCATGCCTCCACGGTGAAGCGCTATGGCCTGGGGGCA
CATCGAGGGAGACTCAACATCCAGGCGGGCATTAATGAAAATGATTTTTATGACGGAGCGTGGTGCGCGGGAAG
AAATGACCTCCAGCAGTGGATTGAAGTGGATGCTCGGCGCCTGACCAGATTCACTGGTGTCATCACTCAAGGGA
GGAACTCCCTCTGGCTGAGTGACTGGGTGACATCCTATAAGGTCATGGTGAGCAATGACAGCCACACGTGGGTC
ACTGTTAAGAATGGATCTGGAGACATGATATTTGAGGGAAACAGTGAGAAGGAGATCCCTGTTCTCAATGAGCT
ACCCGTCCCCATGGTGGCCCGCTACATCCGCATAAACCCTCAGTCCTGGTTTGATAATGGGAGCATCTGCATGA
GAATGGAGATCCTGGGCTGCCCACTGCCAGATCCTAATAATTATTATCACCGCCGGAACGAGATGACCACCACT
GATGACCTGGATTTTAAGCACCACAATTATAAGGAAATGCGCCAGTTGATGAAAGTTGTGAATGAAATGTGTCC
CAATATCACCAGAATTTACAACATTGGAAAAAGCCACCAGGGCCTGAAGCTGTATGCTGTGGAGATCTCAGATC
ACCCTGGGGAGCATGAAGTCGGTGAGCCCGAGTTCCACTACATCGCGGGGGCCCACGGCAATGAGGTGCTGGGC
CGGGAGCTGCTGCTGCTGCTGGTGCAGTTCGTGTGTCAGGAGTACTTGGCCCGGAATGCGCGCATCGTCCACCT
GGTGGAGGAGACGCGGATTCACGTCCTCCCCTCCCTCAACCCCGATGGCTACGAGAAGGCCTACGAAGGGGGCT
CGGAGCTGGGAGGCTGGTCCCTGGGACGCTGGACCCACGATGGAATTGACATCAACAACAACTTTCCTGATTTA
AACACGCTGCTCTGGGAGGCAGAGGATCGACAGAATGTCCCCAGGAAAGTTCCCAATCACTATATTGCAATCCC
TGAGTGGTTTCTGTCGGAAAATGCCACGGTGGCTGCCGAGACCAGAGCAGTCATAGCCTGGATGGAAAAAAATCC
CTTTTGTGCTGGGCGGCAACCTGCAGGGCGGCGAGCTGGTGGTGGCGTATCCCTACGACCTGGTGCGGTCCCCC
TGGAAGACGCAGGAACACACCCCCACCCCCGATGACCACGTGTTCCGCTGGCTGGCCTACTCCTATGCCTCCAC
ACACCGCCTCATGACAGACGCCCGGAGGAGGGTGTGCCACACGGAGGACTTCCAGAAGGAGGAGGGCACTGTCA
ATGGGGCCTCCTGGCACACCGTCGCTGGAAGTCTGAACGATTTCAGCTACCTTCATACAAACTGCTTCGAACTG
TCCATCTACGTGGGCTGTGATAAATACCCACATGAGAGCCAGCTGCCCGAGGAGTGGGAGAATAACCGGGAATC
TCTGATCGTGTTCATGGAGCAGGTTCATCGTGGCATTAAAGGCTTGGTGAGAGATTCACATGGAAAAGGAATCC
CAAACGCCATTATCTCCGTAGAAGGCATTAACCATGACATCCGAACAGCCAACGATGGGGATTACTGGCGCCTC
CTGAACCCTGGAGAGTATGTGGTCACAGCAAAGGCCGAAGGTTTCACTGCATCCACCAAGAACTGTATGGTTGG
CTATGACATGGGGGCCACAAGGTGTGACTTCACACTTAGCAAAACCAACATGGCCAGGATCCGAGAGATCATGG
AGAAGTTTGGGAAGCAGCCCGTCAGCCTGCCAGCCAGGCGGCTGAAGCTGCGGGGGCGGAAGAGACGACAGCGT
GGGTGACCCTCCTGGGCCCTTGAGACTCGTCTGGGACCCATGCAAATTAAACCAACCTGGTAGTAGCTCCATAG
TGGACTCACTCACTGTTGTTTCCTCTGTAATTCAAGAAGTGCCTGGAAGAGAGGGTGCATTGTGAGGCAGGTCC
CAAAAGGGAAGGCTGGAGGCTGAGGCTGTTTTCTTTTCTTTGTTCCCATTTATCCAAATAACTTGGACAGAGCA
GCAGAGAAAAGCTGATGGGAGTGAGAGAACTCAGCAAGCCAACCTGGGAATCAGAGAGAGAAGGAGAAGGAGGG
GAGCCTGTCCGTTCAGAGCCTCTGGCTGCATAGAAAAGGATTCTGGTGCTTCCCCTGTTTGCGTGGCAGCAAGG
GTTCCACGTGCATTTGCAATTTGCACAGCTAAAATTGCAGCATTTCCCCAGCTGGGCTGTCCCAAATGTTACCA
TTTGAGATGCTCCCAGGCGTCCTAAGAGAATCCACCCTCTCTGGCCCTGGGACATTGCAAGCTGCTACAAATAA
ATTCTGTGTTCTTTTGACAATAGCGTCATTGCCAAGTGCACATCAGTGAGCCTCTTGAATCTGTTTAGTCTCCT
TTTTCAACAAAGGAGTGTGTTCAGAAAAGGAGAGAGAGGCTGAGATCATTCAGGAGTTTGTTGGGCAGCAAGCA
TGGAGCTTCTTGCACAAATTCTGGGTCCATAAACAACCCCCAAAGTCCCTGCTGATCCAGTAGCCCTGGAGGTT
CCCCAGGTAGGGAGAGCCAGAGGTGCCAGCCTTCCTGAAGGGCCAGAAAATTTAGCCTGGATCTCCTCTTTTAC
CTGCTAGGACTGGAAAGAGCCAGAAGTGGGGTGGCCTGAAGCCCTCTCTCTGCTTGAGGTATTGCCCCTGTGTG
GAATTGAGTGCTCATGGGTTGGCCTCATATCAGCCTGGGAGTTATTTTTGATATGTAGAATGCCAGATCTTCCA
GATTAGGCTAAATGTAATGAAAACCTCTTAGGATTATCTGTGGAGCATCAGTTTGGGAAGAATTATTGAATTAT
CTTGCAAGAAAAAAGTATGTCTCACTTTTTGTTAATGTTGCTGCCTCATTGACCTGGGAAAAATGAAAAAAAAA
AATAAAGCAAATGGTAAGACCCTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図６２】

**FIGURE 62**

MSRPGTATPALALVLLAVTLAGVGAQGAALEDPDYYGQEIWSREPYYARPEPELETFSPPLPAGPGEEWERRPQ
EPRPPKRATKPKKAPKREKSAPEPPPPGKHSNKKVMRTKSSEKAANDDHSVRVAREDVRESCPPLGLETLKITD
FQLHASTVKRYGLGAHRGRLNIQAGINENDFYDGAWCAGRNDLQQWIEVDARRLTRFTGVITQGRNSLWLSDWV
TSYKVMVSNDSHTWVTVKNGSGDMIFEGNSEKEIPVLNELPVPMVARYIRINPQSWFDNGSICMRMEILGCPLP
DPNNYYHRRNEMTTTDDLDFKHHNYKEMRQLMKVVNEMCPNITRIYNIGKSHQGLKLYAVEISDHPGEHEVGEP
EFHYIAGAHGNEVLGRELLLLLVQFVCQEYLARNARIVHLVEETRIHVLPSLNPDGYEKAYEGGSELGGWSLGR
WTHDGIDINNNFPDLNTLLWEAEDRQNVPRKVPNHYIAIPEWFLSENATVAAETRAVIAWMEKIPFVLGGNLQG
GELVVAYPYDLVRSPWKTQEHTPTPDDHVFRWLAYSYASTHRLMTDARRRVCHTEDFQKEEGTVNGASWHTVAG
SLNDFSYLHTNCFELSIYVGCDKYPHESQLPEEWENNRESLIVFMEQVHRGIKGLVRDSHGKGIPNAIISVEGI
NHDIRTANDGDYWRLLNPGEYVVTAKAEGFTASTKNCMVGYDMGATRCDFTLSKTNMARIREIMEKFGKQPVSL
PARRLKLRGRKRRQRG

【図６３】

**FIGURE 63**

GAAAGAATGTTGTGGCTGCTCTTTTTTCTGGTGACTGCCATTCATGCTGAACTCTGTCAACCAGGTGCAGAAAA
TGCTTTTAAAGTGAGACTTAGTATCAGAACAGCTCTGGGAGATAAAGCATATGCCTGGGATACCAATGAAGAAT
ACCTCTTCAAAGCGATGGTAGCTTTCTCCATGAGAAAAGTTCCCAACAGAGAAGCAACAGAAATTTCCCATGTC
CTACTTTGCAATGTAACCCAGAGGGTATCATTCTGGTTTGTGGTTACAGACCCTTCAAAAAATCACACCCTTCC
TGCTGTTGAGGTGCAATCAGCCATAAGAATGAACAAGAACCGGATCAACAATGCCTTCTTTCTAAATGACCAAA
CTCTGGAATTTTTAAAAATCCCTTCCACACTTGCACCACCCATGGACCCATCTGTGCCCATCTGGATTATTATA
TTTGGTGTGATATTTTGCATCATCATAGTTGCAATTGCACTACTGATTTTATCAGGGATCTGGCAACGTAGAAG
AAAGAACAAAGAACCATCTGAAGTGGATGACGCTGAAGATAAGTGTGAAAACATGATCACAATTGAAAATGGCA
TCCCCTCTGATCCCCTGGACATGAAGGGGGGCATATTAATGATGCCTTCATGACAGAGGATGAGAGGCTCACCC
CTCTCTGAAGGGCTGTTGTTCTGCTTCCTCAAGAAATTAAACATTTGTTTCTGTGTGACTGCTGAGCATCCTGA
AATACCAAGAGCAGATCATATATTTTGTTTCACCATTCTTCTTTTGTAATAAATTTTGAATGTGCTTGAAAGTG
AAAAGCAATCAATTATACCCACCAACACCACTGAAATCATAAGCTATTCACGACTCAAAATATTCTAAAATATT
TTTCTGACAGTATAGTGTATAAATGTGGTCATGTGGTATTTGTAGTTATTGATTTAAGCATTTTTAGAAATAAG
ATCAGGCATATGTATATATTTTCACACTTCAAAGACCTAAGGAAAAATAAATTTTCCAGTGGAGAATACATATA
ATATGGTGTAGAAATCATTGAAAATGGATCCTTTTTGACGATCACTTATATCACTCTGTATATGACTAAGTAAA
CAAAAGTGAGAAGTAATTATTGTAAATGGATGGATAAAAATGGAATTACTCATATACAGGGTGGAATTTTATCC
TGTTATCACACCAACAGTTGATTATATATTTTCTGAATATCAGCCCCTAATAGGACAATTCTATTTGTTGACCA
TTTCTACAATTTGTAAAAGTCCAATCTGTGCTAACTTAATAAAGTAATAATCATCTCTTTTTAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAA

【図６４】

**FIGURE 64**

MLWLLFFLVTAIHAELCQPGAENAFKVRLSIRTALGDKAYAWDTNEEYLFKAMVAFSMRKVPNREATEISHVLL
CNVTQRVSFWFVVTDPSKNHTLPAVEVQSAIRMNKNRINNAFFLNDQTLEFLKIPSTLAPPMDPSVPIWIIIFG
VIFCIIIVAIALLILSGIWQRRRKNKEPSEVDDAEDKCENMITIENGIPSDPLDMKGGILMMPS

【図６５】

**FIGURE 65**

GAGACTGCAGAGGGAGATAAAGAGAGAGGGCAAAGAGGCAGCAAGAGATTTGTCCTGGGGATCCAGAAACCCAT
GATACCCTACTGAACACCGAATCCCCTGGAAGCCCACAGAGACAGAGACAGCAAGAGAAGCAGAGATAAATACA
CTCACGCCAGGAGCTCGCTCGCTCTCTCTCTCTCTCTCACTCCTCCCTCCCTCTCTCTCTGCCTGTCCTAGT
CCTCTAGTCCTCAAATTCCCAGTCCCCTGCACCCCTTCCTGGGACACTATGTTGTTCTCCGCCCTCCTGCTGGA
GGTGATTTGGATCCTGGCTGCAGATGGGGGTCAACACTGGACGTATGAGGGCCCACATGGTCAGGACCATTGGC
CAGCCTCTTACCCTGAGTGTGGAAACAATGCCCAGTCGCCCATCGATATTCAGACAGACAGTGTGACATTTGAC
CCTGATTTGCCTGCTCTGCAGCCCCACGGATATGACCAGCCTGGCACCGAGCCTTTGGACCTGCACAACAATGG
CCACACAGTGCAACTCTCTCTGCCCTCTACCCTGTATCTGGGTGGACTTCCCCGAAAATATGTAGCTGCCCAGC
TCCACCTGCACTGGGGTCAGAAAGGATCCCCAGGGGGGTCAGAACACCAGATCAACAGTGAAGCCACATTTGCA
GAGCTCCACATTGTACATTATGACTCTGATTCCTATGACAGCTTGAGTGAGGCTGCTGAGAGGCCTCAGGGCCT
GGCTGTCCTGGGCATCCTAATTGAGGTGGGTGAGACTAAGAATATAGCTTATGAACACATTCTGAGTCACTTGC
ATGAAGTCAGGCATAAAGATCAGAAGACCTCAGTGCCTCCCTTCAACCTAAGAGAGCTGCTCCCCAAACAGCTG
GGGCAGTACTTCCGCTACAATGGCTCGCTCACAACTCCCCCTTGCTACCAGAGTGTGCTCTGGACAGTTTTTA
TAGAAGGTCCCAGATTTCAATGGAACAGCTGGAAAAGCTTCAGGGGACATTGTTCTCCACAGAAGAGGAGCCCT
CTAAGCTTCTGGTACAGAACTACCGAGCCCTTCAGCCTCTCAATCAGCGCATGGTCTTTGCTTCTTTCATCCAA
GCAGGATCCTCGTATACCACAGGTGAAATGCTGAGTCTAGGTGTAGGAATCTTGGTTGGCTGTCTCTGCCTTCT
CCTGGCTGTTTATTTCATTGCTAGAAAGATTCGGAAGAAGAGGCTGGAAAACCGAAAGAGTGTGGTCTTCACCT
CAGCACAAGCCACGACTGAGGCATAAATTCCTTCTCAGATACCATGGATGTGGATGACTTCCCTTCATGCCTAT
CAGGAAGCCTCTAAAATGGGGTGTAGGATCTGGCCAGAAACACTGTAGGAGTAGTAAGCAGATGTCCTCCTTCC
CCTGGACATCTCTTAGAGAGGAATGGACCCAGGCTGTCATTCCAGGAAGAACTGCAGAGCCTTCAGCCTCTCCA
AACATGTAGGAGGAAATGAGGAAATCGCTGTGTTGTTAATGCAGAGANCAAACTCTGTTTAGTTGCAGGGGAAG
TTTGGGATATACCCCAAAGTCCTCTACCCCCTCACTTTTATGGCCCTTTCCCTAGATATACTGCGGGATCTCTC
CTTAGGATAAAGAGTTGCTGTTGAAGTTGTATATTTTTGATCAATATATTTGGAAATTAAAGTTTCTGACTTT

【図６６】

**FIGURE 66**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA62812
><subunit 1 of 1, 337 aa, 1 stop
><MW: 37668, pI: 6.27, NX(S/T): 1
MLFSALLLEVIWILAADGGQHWTYEGPHGQDHWPASYPECGNNAQSPIDIQTDSVTFDPDLPALQPHGYDQPGT
EPLDLHNNGHTVQLSLPSTLYLGGLPRKYVAAQLHLHWGQKGSPGGSEHQINSEATFAELHIVHYDSDSYDSLS
EAAERPQGLAVLGILIEVGETKNIAYEHILSHLHEVRHKDQKTSVPPFNLRELLPKQLGQYFRYNGSLTTPPCY
QSVLWTVFYRRSQISMEQLEKLQGTLFSTEEEPSKLLVQNYRALQPLNQRMVFASFIQAGSSYTTGEMLSLGVG
ILVGCLCLLLAVYFIARKIRKKRLENRKSVVFTSAQATTEA

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-15

膜貫通ドメイン
アミノ酸　291-310

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　213-216

真核生物型炭酸脱水酵素タンパク質
アミノ酸　197-245, 104-140, 22-69

【図６７】

**FIGURE 67**

CCGGGGACATGAGGTGGATACTGTTCATTGGGGCCCTTATTGGGTCCAGCATCTGTGGCCAAGAAAAATTTTTT
GGGGACCAAGTTTTGAGGATTAATGTCAGAAATGGAGACGAGATCAGCAAATTGAGTCAACTAGTGAATTCAAA
CAACTTGAAGCTCAATTTCTGGAAATCTCCCTCCTCCTTCAATCGGCCTGTGGATGTCCTGGTCCCATCTGTCA
GTCTGCAGGCATTTAAATCCTTCCTGAGATCCCAGGGCTTAGAGTACGCAGTGACAATTGAGGACCTGCAGGCC
CTTTTAGACAATGAAGATGATGAAATGCAACACAATGAAGGGCAAGAACGGAGCAGTAATAACTTCAACTACGG
GGCTTACCATTCCCTGGAAGCTATTTACCACGAGATGGACAACATTGCCGCAGACTTTCCTGACCTGGCGAGGA
GGGTGAAGATTGGACATTCGTTTGAAAACCGGCCGATGTATGTACTGAAGTTCAGCACTGGGAAAGGCGTGAGG
CGGCCGGCCGTTTGGCTGAATGCAGGCATCCATTCCCGAGAGTGGATCTCCCAGGCCACTGCAATCTGGACGGC
AAGGAAGATTGTATCTGATTACCAGAGGGATCCAGCTATCACCTCCATCTTGGAGAAAATGGATATTTTCTTGT
TGCCTGTGGCCAATCCTGATGGATATGTGTATACTCAAACTCAAAACCGATTATGGAGGAAGACGCGGTCCCGA
AATCCTGGAAGCTCCTGCATTGGTGCTGACCCAAATAGAAACTGGAACGCTAGTTTTGCAGGAAAGGGAGCCAG
CGACAACCCTTGCTCCGAAGTGTACCATGGACCCCACGCCAATTCGGAAGTGGAGGTGAAATCAGTGGTAGATT
TCATCCAAAAACATGGGAATTTCAAGGGCTTCATCGACCTGCACAGCTACTCGCAGCTGCTGATGTATCCATAT
GGGTACTCAGTCAAAAAGGCCCCAGATGCCGAGGAACTCGACAAGGTGGCGAGGCTTGCGGCCAAAGCTCTGGC
TTCTGTGTCGGGCACTGAGTACCAAGTGGGTCCCACCTGCACCACTGTCTATCCAGCTAGCGGGAGCAGCATCG
ACTGGGCGTATGACAACGGCATCAAATTTGCATTCACATTTGAGTTGAGAGATACCGGGACCTATGGCTTCCTC
CTGCCAGCTAACCAGATCATCCCCACTGCAGAGGAGACGTGGCTGGGGCTGAAGACCATCATGGAGCATGTGCG
GGACAACCTCTACTAGGCGATGGCTCTGCTCTGTCTACATTTATTTGTACCCACACGTGCACGCACTGAGGCCA
TTGTTAAAGGAGCTCTTTCCTACCTGTGTGAGTCAGAGCCCTCTGGGTTTGTGGAGCACACAGGCCTGCCCCTC
TCCAGCCAGCTCCCTGGAGTCGTGTGTCCTGGCGGTGTCCCTGCAAGAACTGGTTCTGCCAGCCTGCTCAATTT
TGGTCCTGCTGTTTTTGATGAGCCTTTTGTCTGTTTCTCCTTCCACCCTGCTGGCTGGGCGGCTGCACTCAGCA
TCACCCCTTCCTGGGTGGCATGTCTCTCTCTACCTCATTTTTAGAACCAAAGAACATCTGAGATGATTCTCTAC
CCTCATCCACATCTAGCCAAGCCAGTGACCTTGCTCTGGTGGCACTGTGGGAGACACCACTTGTCTTTAGGTGG
GTCTCAAAGATGATGTAGAATTTCCTTTAATTTCTCGCAGTCTTCCTGGAAAATATTTTCCTTTGAGCAGCAAA
TCTTGTAGGGATATCAGTGAAGGTCTCTCCCTCCCTCCTCTCCTGTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTTTTGC
TCTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGTGATGGCTCGATCTTGGCTCACCACAACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCAAT
TCTCCTGCCTCAGCCTCTTGAGTAGCTTGGTTTATAGGCGCATGCCACCATGCCTGGCTAATTTTGTGTTTTTA
GTAGAGACAGGGTTTCTCCATGTTGGTCAGGCTGGTCTCAAACTCCCAACCTCAGGTGATCTGCCCTCCTTGGC
CTCCCAGAGTGCTGGGATTACAGGTGTGAGCCACTGTGCCGGGCCCGTCCCCTCCTTTTTTAGGCCTGAATACA
AAGTAGAAGATCACTTTCCTTCACTGTGCTGAGAATTTCTAGATACTACAGTTCTTACTCCTCTCTTCCCTTTG
TTATTCAGTGTGACCAGGATGGCGGGAGGGGATCTGTGTCACTGTAGGTACTGTGCCCAGGAAGGCTGGGTGAA
GTGACCATCTAAATTGCAGGATGGTGAAATTATCCCCATCTGTCCTAATGGGCTTACCTCCTCTTTGCCTTTTG
AACTCACTTCAAAGATCTAGGCCTCATCTTACAGGTCCTAAATCACTCATCTGGCCTGGATAATCTCACTGCCC
TGGCACATTCCCATTTGTGCTGTGGTGTATCCTGTGTTTCCTTGTCCTGGTTTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
TGTGTGTGTGTGTTTGTGTGTGTGTGTCTGTCTATTTTGTATCCTGGACCACAAGTTCCTAAGTAGAGCAAGAA
TTCATCAACCAGCTGCCTCTTGTTTCATTTCACCTCAGCACGTACCATCTGTCCTTTTGTTGTTGTTGTTTTGT
TTTTGTTTTTTTGCTTTTACCAAACATGTCTGTAAATCTTAACCTCCTGCCTAGGATTTGTACAGCATCTGGTG
TGTGCTTATAAGCCAATAAATATTCAATGTGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図６８】

## FIGURE 68

MRWILFIGALIGSSICGQEKFFGDQVLRINVRNGDEISKLSQLVNSNNLKLNFWKSPSSFNRPVDVLVPSVSLQ
AFKSFLRSQGLEYAVTIEDLQALLDNEDDKMQHNRGQERSSNNFNYGAYHSLRAIYHEMDNIAADFPDLARRVK
IGHSFENRPMYVLKFSTGKGVRRPAVWLNAGIHSREWISQATAIWTARKIVSDYQRDPAITSILSKMDIFLLPV
ANPDGYVYTQTQNRLWRKTRSRNPGSSCIGADPNRNWNASFAGKGASDNPCSEVYHGPHANSEVEVKSVVDFIQ
KHGNFKGFIDLHSYSQLLMYPYGYSVEKADDAEELDKVARLAAKALASVSGTEYQVGPICTTVYPASGSSIDWA
YDNGIKFAFTFELRDTGTYGFLLPANQIIPTAEETWLGLKTIMEHVRDNLY

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-16

【図６９】

## FIGURE 69

AGGATGTCTTCTGGCAATTTCATATAAGTATTTTTTCAAAAATGTCTCTTCTGTCAACCC
CACGCCTTTGGCACAATGGAAGTGGGTAACCTTTATTTCCCTTCTTTTTCTCTTTAGCTCG
GCTTATTCCAGGGGTGTGTTTCGTCGAGATGCACACAAGAGTGAGGTTGCTCATCGGTTT
AAAGATTTGGGAGAAGAAAATTTCAAAGCCTTGGTGTTGATTGCCTTTGCTCAGTATCTT
CAGCAGTGTCCATTTGAAGATCATGTAAAATTAGTGAATGAAGTAACTGAATTTGCAAAA
ACATGTGTAGCTGATGAGTCAGCTGAAAATTGTGACAAATCACTTCATACCCTTTTTGGA
GACAAATTATGCACAGTTGCAACTCTTCGTGAAACCTATGGTGAAATGGCTGACTGCTGT
GCAAAACAAGAACCTGAGAGAAATGAATGCTTCTTGCAACACAAAGATGACAACCCAAAC
CTCCCCCGATTGGTCAGACCAGAGGTTGATGTGATGTGCACTGCTTTTCATGACAATGAA
GAGACATTTTTGAAAAAATACTTATATGAAATTGCCAGAAGACATCCTTACTTTTATGCC
CCGGAACTCCTTTTCTTTGCTAAAAGGTATAAAGCTGCTTTTACAGAATGTTGCCAAGCT
GCTGATAAAGCTGCCTGCCTGTTGCCAAAGCTCGATGAACTTCGGGATGAAGGGAAGGCT
TCGTCTGCCAAACAGAGACTCAAATGTGCCAGTCTCCAAAAATTTGGAGAAAGAGCTTTC
AAAGCATGGCAGTGGCTCGCCTGAGCCAGAGATTTCCCAAAGCTGAGTTTGCAGAAGTT
TCCAAGTTAGTGACAGATCTTACCAAAGTCCACACGGAATGCTGCCATGGAGATCTGCTT
GAATGTGCTGATGACAGGCGGACCTTGCCAGTATATCTGTGAAAATCAGGATTCGATC
TCCAGTAAACTGAAGGAATGCTGTGAAAAACCTCTGTTGGAAAAATCCCACTGCATTGCC
GAAGTGGAAAATGATGAGATGCCTGCTGACTTGCCTTCATTAGCTGCTGATTTGTTGAA
AGTAAGGATGTTTGCAAAAACTATGCTGAGGCAAAGGATGTCTTCCTGGGCATGTTTTTG
TATGAATATGCAAGAAGGCATCCTGATACTCTGTCGTGCTGCTGCTGAGACTTGCCAAG
ACATATGAAACCACTCTAGAGAAGTGCTGTGCCGCTGCAGATCCTCATGAATGCTATGCC
AAAGTGTTCGATGAATTTAAACCTCTTGTGGAAGAGCCTCAGAATTTAATCAAACAAAAC
TGTGAGCTTTTTGAGCAGCTTGGAGAGTACAAATTCCAGAATGCGCTATTAGTTCGTTAC
ACCAGAAAGTACCCCAAGTGTCAACTCCAACTCTTGTAGAGGTCTCAAGAAACCTAGGA
AAAGTGGGCAGCAAATGTTGTAAACATCCTGAAGCAAAAAGAATGCCCTGTGCAGAAGAC
TATCTATCCGTGGTCCTGAACCAGTTATGTGTGTTGCATGAGAAAACGCCAGTAAGTGAC
AGAGTCACAAAATGCTGCACAGAGTCCTTGGTGAACAGGCGACCATGCTTTTCAGCTCTG
GAAGTCGATGAAACATACGTTCCCAAAGAGTTTAATGCTGAAACATTCACCTTCCATGCA
GATATATGCACACTTTCTGAGAAGGAGAGACAAATCAAGAAACAAACTGCACTTGTTGAG
CTTGTGAAACACAAGCCCAAGGCAACAAAAGAGCAACTGAAAGCTGTTATGGATGATTTC
GCAGCTTTTGTAGAGAAGTGCTGCAAGGCTGACGATAAGGAGACCTGCTTTGCCGAGGAG
GGTAAAAAACTTGTTGCTGCAAGTCAAGCTGCCTTAGGCTTATAACATCTACATTTAAAA
GCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAGAAAATGAAGATCAAAAGCTTATTCATCT
GTTTTCTTTTTCGTTGGTGTAAAGCCAACACCCTGTCTAAAAAACATAAATTTCTTTAAT
CATTTTGCCTCTTTTCTCTGTGCTTCAATTAATAAAAAATGGAAAGAATCTAATAGAGTG
GTACAGCACTGTTATTTTTCAAAGATGTGTTGCTATCCTGAAAATTCTGTAGGTTCTGTG
GAAGTTCCAGTGTTCTCTCTTATTCCACTTCGGTAGAGGATTTCTAGTTTCTGTGGGCTA
ATTAAATAAATCACTAATACTCTTCTAAGTTAAAAAAA

【図７０】

## FIGURE 70

><Thu Nov 12 17:47:22 PST 1998 DNA88062 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA88062
><subunit 1 of 1, 609 aa, 1 stop
><MW: 69367, pI: 6.21, NX(S/T): 0
MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPF
EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP
ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLF
FAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAV
ARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLK
ECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYAR
RHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFE
QLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV
LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTL
SEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLV
AASQAALGL

【図７１】

## FIGURE 71

GAGAGAAGTCAGCCTGGCAGAGAGACTCTGAAATGAGGGATTAGAGGTGTTCAAGGAGCAAGAGCTTCAGCCTG
AAGACAAGGGAGCAGTCCCTGAAGACGCTTCTACTGAGAGGTCTGCCATGGCCTCTCTTGGCCTCCAACTTGTG
GGCTACATCCTAGGCCTTCTGGGGCTTTTGGGCACACTGGTTGCCATGCTGCTCCCCAGCTGGAAAACAAGTTC
TTATGTCGGTGCCAGCATTGTGACAGCAGTTGGCTTCTCCAAGGGCCTCTGGATGGAATGTGCCACACACAGCA
CAGGCATCACCCAGTGTGACATCTATAGCACCCTTCTGGGCCTGCCCGCTGACATCCAGGCTGCCCAGGCCATG
ATGGTGACATCCAGTGCAATCTCCTCCCTGGCCTGCATTATCTCTGTGGTGGGCATGAGATGCACAGTCTTCTG
CCAGGAATCCCGAGCCAAAGACAGAGTGGCGGTAGCAGGTGGAGTCTTTTTCATCCTTGGAGGCCTCCTGGGAT
TCATTCCTGTTGCCTGGAATCTTCATGGGATCCTACGGGACTTCTACTCACCACTGGTGCCTGACAGCATGAAA
TTTGAGATTGGAGAGGCTCTTTACTTGGGCATTATTTCTTCCCTGTTCTCCCTGATAGCTGGAATCATCCTCTG
CTTTTCCTGCTCATCCCAGAGAAATCGCTCCAACTACTACGATGCCTACCAAGCCCAACCTCTTGCCACAAGGA
GCTCTCCAAGGCCTGGTCAACCTCCCAAAGTCAAGAGTGAGTTCAATTCCTACAGCCTGACAGGGTATGTGTGA
AGAACCAGGGGCCAGAGCTGGGGGGTGGCTGGGTCTGTGAAAAACAGTGGACAGCACCCCGAGGGCCACAGGTG
AGGGACACTACCACTGGATCGTGTCAGAAGGTGCTGCTGAGGATAGACTGACTTTGGCCATGGATTGAGCAAA
GGCAGAAATGGGGGCTAGTGTAACAGCATGCAGGTTGAATTGCCAAGGATGCTCGCCATGCCAGCCTTTCTGTT
TTCCTCACCTTGCTGCTCCCCTGCCCTAAGTCCCCAACCCTCAACTTGAAACCCCATTCCCTTAAGCCAGGACT
CAGAGGATCCCTTTGCCCTCTGGTTTACCTGGGACTCCATCCCCAAACCCACTAATCACATCCCACTGACTGAC
CCTCTGTGATCAAAGACCCTCTCTCTGGCTGAGGTTGGCTCTTAGCTCATTGCTGGGGATGGGAAGGAGAAGCA
GTGGCTTTTGTGGGCATTGCTCTAACCTACTTCTCAAGCTTCCCTCCAAAGAAACTGATTGGCCCTGGAACCTC
CATCCCACTCTTGTTATGACTCCACAGTGTCCAGACTAATTTGTGCATGAACTGAAATAAAACCATCCTACGGT
ATCCAGGGAACAGAAAGCAGGATGCAGGATGGGAGGACAGGAAGGCAGCCTGGGACATTTAAAAAAATA

【図７２】

## FIGURE 72

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA64886
><subunit 1 of 1, 230 aa, 1 stop
><MW: 24549, pI: 8.56, NX(S/T): 1
MASLGLQLVGYILGLLGLLGLTLVAMLLPSWKTSSYVGASIVTAVGFSKGLWMECATHSTGITQCDIYSTLLGLP
ADIQAAQAMMVTSSAISSLACIISVVGMRCTVFCQESRAKDRVAVAGGVFPFILGGLLGFIPVAWNLHGILRDFY
SPLVPDSMKFEIGEALYLGIISSLFSLIAGILCFSCSSQRNRSNYYDAYQAQPLATRSSPRPGQPPKVKSEFN
SYSLTGYV

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-24

膜貫通ドメイン
アミノ酸　　82-102, 117-140, 163-182

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　　190-193

PMP-22 / EMP / MP20 ファミリータンパク質
アミノ酸　　46-59

【図７３】

## FIGURE 73

GCACCTGCGACCACCGTGAGCAGTCATGGCGTACTCCACAGTGCAGAGAGTCGCTCTGGCTTCTGGGCTTGTCC
TGGCTCTGTCGCTGCTGCTGCCCAAGGCCTTCCTGTCCCGCGGAAGCGGCAGGAGCCGCCGCCGACACCTGAA
GGAAAATTGGGCCGATTTCCACCTATGATGCATCATCACCAGGCACCCTCAGATGGCCAGACTCCTGGGGCTCG
TTTCCAGAGGTCTCACCTTGCCGAGGCATTTGCAAAGGCCAAAGGATCAGGTGGAGGTGCTGGAGGAGGAGGTA
GTGGAAGAGGTCTGATGGGGCAGATTATTCCAATCTACAGGTTTTGGGATTTTTTTATATATACTGTACATTCTA
TTTAAGGTAAGTAGAATCATCCTAATCATATTACATCAATGGAAATCTAATATGGCGATAAAAATCATTGTCTA
CATTAAAACTTCTTATAGTTCATAAAATTATTTCAAATCCATCATCTCTTTAAATCCTGCCTCCTCTTCATGAG
GTACTTAGGATAGCCATTATTTCAGTTTCACATAAGAATGTTTACTCAATGTTTAAGTGTTTTGCCCCAAAATT
CACAACTAACAAGGCAGAACTAGGACTTGAACATGGATCTTTTGGTTCTTAATCCAGTGAGTGATACAATTCAA
TGCACTCCCCTGCCA

【図７４】

## FIGURE 74

MAYSTVQRVALASGLVLALSLLLPKAFLSRGKRQEPPPTPEGKLGRFPPMMHHHQAPSDGQTPGARPQRSHLAE
AFAKAKGSGGGAGGGGSGRGLMGQIIPIYGPGIFLYILYILFKVSRIILIILHQ

【図７５】

**FIGURE 75**

GGGGGCGGGTGCCTGGAGCACGGCGCTGGGGCCGCCCGCAGCGCTCACTCGCTCGCACTCAGTCGCGGGAGGCT
TCCCCGCGCCGGCCGCGTCCCGCCCGCTCCCCGGCACCAGAAGTTCCTCTGCGCGTCCGACGGCGACATGGCG
TCCCCACGGCCCTGGAGGCCGGCAGCTGGCGCTGGGGATCCCTGCTCTTCGCTCTCTTCCTGGCTGCGTCCCTA
GGTCCGGTGGCAGCCTTCAAGGTCGCCACGCCGTATTCCCTGTATGTCTGTCCCGAGGGGCAGAACGTCACCCT
CACCTGCAGGCTCTTGGGCCCTGTGGACAAAGGGCACGATGTGACCTTCTACAAGACGTGGTACCGCAGCTCGA
GGGGCGAGGTGCAGACCTGCTCAGAGCGCCGGCCCATCCGCAACCTCACGTTCCAGGACCTTCACCTGCACCAT
GGAGGCCACCAGGCTGCCAACACCAGCCACGACCTGGCTCAGCGCCACGGGCTGGAGTCGGCCTCCGACCACCA
TGGCAACTTCTCCATCACCATGCGCAACCTGACCCTGCTGGATAGCGGCCTCTACTGCTGCCTGGTGGTGGAGA
TCAGGCACCACCACTCGGAGCACAGGGTCCATGGTGCCATGGAGCTGCAGGTGCAGACAGGCAAAGATGCACCA
TCCAACTGTGTGGTGTACCCATCCTCCTCCCAGGATAGTGAAAACATCACGGCTGCAGCCCTGGCTACGGGTGC
CTGCATCGTAGGAATCCTCTGCCTCCCCCTCATCCTGCTCCTGGTCTACAAGCAAAGGCAGGCAGCCTCCAACC
GCCGTGCCCAGGAGCTGGTGCGGATGGACAGCAACATTCAAGGGATTGAAAACCCCGGCTTTGAAGCCTCACCA
CCTGCCCAGGGGATACCCGAGGCCAAAGTCAGGCACCCCCTGTCCTATGTGGCCCAGCGGCAGCCTTCTGAGTC
TGGGCGGCATCTGCTTTCGGAGCCCAGCACCCCCTGTCTCCTCCAGGCCCCGGAGACGTCTTCTTCCCATCCC
TGGACCCTGTCCCTGACTCTCCAAACTTTGAGGTCATCTAGCCCCAGCTGGGGGACAGTGGGCTGTTGTGGCTGG
GTCTGGGGCAGGTGCATTTGAGCCAGGGCTGGCTCTGTGAGTGGCCTCCTTGGCCTCGGCCCTGGTTCCCTCCC
TCCTGCTCTGGGCTCAGATACTGTGACATCCCAGAAGCCCAGCCCCTCAACCCCTCTGGATGCTACATGGGGAT
GCTGGACGGCTCAGCCCCTGTTCCAAGGATTTTGGGGTGCTGAGATTCTCCCCTAGAGACCTGAAATTCACCAG
CTACAGATGCCAAATGACTTACATCTTAAGAAGTCTCAGAACGTCCAGCCCTTCAGCAGCTCTCGTTCTGAGAC
ATGAGCCTTGGGATGTGGCAGCATCAGTGGGACAAGATGGACACTGGGCCACCCTCCCAGGCACCAGACACAGG
GCACGGTGGAGAGACTTCTCCCCCGTGGCCGCCTTGGCTCCCCCGTTTGCCCGAGGCTGCTCTTCTGTCAGAC
TTCCTCTTTGTACCACAGTGGCTCTGGGGCCAGGCCTGCCTGCCCACTGGCCATCGCCACCTTCCCCCAGCTGCC
TCCTACCAGCAGTTTCTCTGAAGATCTGTCAACAGGTTAAGTCAATCTGGGGCTTCCACTGCCTGCATTCCAGT
CCCCAGAGCTTGGTGGTCCGAAACGGGAAGTACATATTGGGGCATGGTGGCCTCCGTGAGCAAATGGTGTCTT
GGGCAATCTGAGGCCAGGACAGATGTTGCCCCACCCACTGGAGATGGTGCTGAGGAGGTGGGTGGGGCCTTCT
GGGAAGGTGAGTGGAGAGGGGCACCTGCCCCCCGCCCTCCCCATCCCCTACTCCCACTGCTCAGCGCGGCCAT
TGCAAGGGTGCCACACAATGTCTTGTCCACCCTGGGACACTTCTGAGTATGAAGCGGGATGCTATTAAAAACTA
CATGGGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGA

【図７６】

**FIGURE 76**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA64897
><subunit 1 of 1, 311 aa, 1 stop
><MW: 33908, pI: 6.87, NX(S/T): 6
MGVPTALEAGSWRWGSLLFALFLAASLGPVAAFKVATPYSLYVCPEGQNVTLTCRLLGPVDKGHDVTFYKTWYR
SSRGEVQTCSERRPIRNLTFQDLHLHHGGHQAANTSHDLAQRHGLESASDHHGNFSITMRNLTLLDSGLYCCLV
VEIRHHHSEHRVHGAMELQVQTGKDAPSNCVVYPSSSQDSENITAAALATGACIVGILCLPLILLLVYKQRQAA
SNRRAQELVRMDSNIQGIENPGFEASPPAQGIPEAKVRHPLSYVAQRQPSESGRHLLSEPSTPLSPPGPGDVFF
PSLDPVPDSPNFEVI

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-28

膜貫通ドメイン
アミノ酸　　190-216

【図７７Ａ】

**FIGURE 77A**

CTAAGCCGGAGGATGTGCAGCTGCGGCGGCGGCGCCGGCTACGAAGAGGACGGGGACAGGCGCCGTGCGAACCG
AGCCCAGCCAGCCGGAGGACGCGGGCAGGGCCGGGACGGGAGCCCGGACTCGTCTGCCGCCGCCGTCGTCGCCGT
CGTGCCGGCCCCCGCGTCCCCGCGCGCGGAGCGGGAGGAGCCGCCGCCACCTCGCGCCCCGAGCCGGCCGCTAGCGCG
CGCCGGGCATGGTCCCCTCTTAAAGCGCAGGCCGCGGCGGCGGGGGCGGGTGTGCGGAACCAAGCGCCGGCGC
GGGGCCTGCGGGCGGCTCGGGGGCCGCGATGGGCGCGGCGGGCCCGGCGGCGGCGGCGCTCCGGCCGGGCCGGG
CCTGCGCGGCGCTAGGGCGGGCTGGCCTCCGTGGGCGGGGGCAGCGGGCTGAGGGCGCGCGGAGCCTGCGGCGGC
GGCGGCGGCGGCGGCGGCCCGGCGGCGGACGGAGCGGCGCGGGCATGGCCGGCGGCGGCCGGCGCGCCTGGCTC
AGCGTGCTGCTCGGGCTCGTCCTGGGCTTCGTGCTGGCCTCGCGGCTCGTCCTGCCCCGGGCTTCCGAGCTGAA
GCGAGCGGGCCCACGGCGCCGCGCCAGCCCCGAGGGCTGCCGGTCCGGGCAGGCGGCGGCTTCCCAGGCCGGCG
GGGCGCGCGGCGATGCGCGCGGGGGCGCAGCTCTGGCCGCCCGGCTCGGACCCAGATGGCGCCCGCGGCAGCAGG
AACTTCTCCTCCTGGGAGTCGTGACCCCACAGAATACCTGCAGACTCGGCCGTGGCCGCCTACAGAACATG
GTCCAAGACAATTCCTGGGAAAGTTCAGTTCTTCTCAAGTGAGGGTTCTGACACATCTGTACCAATTCCAGTAG
TGCCACTACGGGGTGTGGACGACTCCTACCCGCCCCAGAAGAAGTCCTTCATGATGCTCAAGTACATGCACGAC
CACTACTTGGACAAGTATGAATGGTTTATGAGAGCAGATGATGACGTGTACATCAAAGGAGACCGTCTGGAGAA
CTTCCTGAAGGAGTTTGAACAGCAGCGAGCCCCTCTTTCTTGGGCAGACAGGCCTGGGCACCACGGAAGAAATGG
GAAAACTGGCCCTGGAGCCTGGTGAGAACTTCTGACTGGGGGGGCTGGCGTGATCATGACCGCGGAGGTGCTT
CGGAGAATGGTGCCGCACATTGGCAAGTGTTCCGGGAGATGTACACCACCCATGAGGACGTGGAGGTGGGAAG
GTGTGTCCGGAGGTTTGCAGGGGTGCAGTGTGTCTGGTCTTATGAGATGCGGCAGCTTTTTTATGAGAATTACG
AGCAGAACAAAAAGGGGTACATTAGAGATCTCCATAACAGTAAAATTCACCAAGCTATCACATTACACCCCAAC
AAAAACCCACCCTACCAGTACAGGCTCCACAGCTACATGCTGAGCCGCAAGATATCCGAGCTCCGCCATCGCAC
AATACAGCTGCACCGCGAAATTGTCCTGATGAGCAAATACAGCAACACAGAAATTCATAAAGAGGACCTCCAGC
TGGGAATCCCTCCCTCCTTCATGAGGTTTAGCCCCGCCAGCGAGAGGAGATTCTGGAATGGGAGTTTCTGACT
GGAAAATACTTGTATTCGGCAGTTGACGGCCAGCCCCCTCGAAGAGGAATGGACTCCGCCCAGAGGGAAGCCTT
GGACGACATTGTCATGCAGGTCATGGAGATGATCAATGCCAACGCCAAGACCAGAGGGCGCATCATTGACTTCA
AAGAGATCCAGTACGGCTACCGCGGGTGAACCCCATGTATGGGGCTGAGTACATCCTGGACCTGCTGCTTCTG
TACAAAAAGCACAAAGGGAAGAAATGACGGTCCCTGTGAGGAGGCACGCGTATTTACAGCAGACTTTCAGCAA
AATCCAGTTTGTGGAGCATGAGGAGCTGATGCACAGAGTTGCCAAGAAATCAATCAGGAATCTGGACCCT
TGTCCTTTCTCTCAAACTCCCTGAAGAAGCTCGTCCCCTTTCAGCTCCCTGGGTCGAAGAGTGAGCACAAAGAA
CCCAAAGATAAAAAGATAACATACTGATTCCTTTGTCTGGGCGTTTCGACATGTTTGTGAGATTTATGGGAAA
CTTTGAGAAGACGTGTCTTATCCCCAATCAGAACGTCAAGCTCGTGGTTCTGCTTTTCAATTCTGACTCCAACC
CTGACAAGGCCAAACAAGTTGAACTGATGAGAGATTACCGCATTAAGTACCCTAAAGCCGACATGCAGATTTTG
CCTGTGTCTGGAGAGTTTTCAAGAGCCCTGGCCCTGGAAGTAGGATCTCCCAGTTTACAAATGAACTTTGCT
CTTCTTCTGCGACGTCGACCTCGTGTTACTACGAATTCCTTCAGCGATGTCGAGCAAATACAGTTCTGGGCC
AACAAATATATTTTCCAATCATCTTCAGCCAGTATGACCCAAAGATTGTTTATAGTGGGAAAGTTCCCAGTGAC
AACCATTTTGCCTTTACTCAGAAAACTGGCTTCTGGAGAAACTATGGGTTTGGCATCACGTGTATTTATAAGGG
AGATCTTGTCCGAGTGGGTGGCTTTGATGTTTCCATCCAAGGCTGGGGGCTGGAGGATVGTGGACCTTTTCAACA
AGGTTGTCCAGGCAGGTTTGAAGACGTTCAACAGACTAGAAGTAGTAGCTCACGTCCACCATCCTGTCTTT
TGTGATCCCAATCTTGACCCAACAGTACAAAAATGTGCTTGGGTCCAAAGCATCGACCTATGGGTCCACCCA
GCAGCTGGCTGAGATGTGGCTGGAAAAAAATGATCCAAGTTACAGTAAAAGCAGCAATAATAATGGCTCAGTGA
GGACAGCCTAATGTCCAGCTTTGCTGAAAAGACGTTTTTAATTATCTAATTTATTTTTCAAAAATTTTTGTA
TGATCAGTTTTTGAAGTCCGTATACAAGGATATATTTTACAAGTGGTTTTCTTACATAGGACTCCTTTAAGATT
GAGCTTTCTGAACAAGAAGGTGATCAGTGTTGCTTTGAACACATCTTCTTGCTGAACATTATGTAGCAGACC
TGCTTAACTTTGACTTGAAATGTACCTGATGAACAAACTTTTTAAAAAAATGTTTTCTTTTGAGACCCTTTG
CTCAGTCCTATGGCAGAAAACGTGAACATTCCTGCAAAGTATTATTGTAACAAAACACTGTAACTCTGGTAAA
TGTTCGTTGTTGATTGTTAACATTCCACAGATTCTACCTTTTGTTGTTTTGTTTTTTTTTTTACAATTGTTTTA
AAGCCATTTCATGTTCCAGTTGTAAGATAAGGAAATGTGATAATAGCTGTTTCATCATTGTCTTCAGGAGAGCT
TTCCAGAGTTGATCATTTCCTCTCATGGTACTCTGCTCAGCATGGCCACGTAGGTTTTTTTGTTTGTTTGTTTT
GTTCTTTTTTTGAGACGGAGTCTCACTCTGTTACCCAGGCTGGAATGCAGTGGCGCAATCTTGGCTCACTTTAA
CCTCCGCTTCCCTGGTTCAAGCAATTCCCCTGCCTTTGCCTCCGAGTAGCTGGAATACAGGCACACACCACC
ACGCCCAGNTAGTTTTTTTGTATTTTTAGAGAGACGGGGTTTCACCATGCAAGCCCAGCTGGCCACGTAGGTT
TTAAAGCAAGGGGCGTGAAGAAGGCACAGTGAGGTATGTGGCTGTTCTCGTGGTAGTTCATTCGGCCTAAATAG
ACCTGGCATTAAAATTCAAGAAGGATTTGGCATTTTCTCTTCTGACCCTTCTCTTTAAAGGGTAAAATATTAA
TGTTTAGAATGACAAAGATGAATTATTACAATAAATCTGATGTACACAGACTGAAACATACACACATACACCCT
AATCAAAACGTTGGGGAAAAATGTATTTGGTTTTGTTCCTTTCATCCTGTCTGTGTTATGTGGGTGGAGATGGT
TTTCATTCTTTCATTACTGTTTTGTTTTATCCTTTGTATCTGAAATACCTTTAATTTATTTAAATCTGTTTGTT
CAGAGCTCTGCCATTTCTTGAGTACCTGTTAGTTAGTATTATTTATGTGTATCGGGAGTGTGTTTAGTCTGTTT
TATTTGCAGTAAACCGATCTCCAAAGATTTCCTTTTGGAAACGCTTTTCCCCTCC

【図７７Ｂ】

**FIGURE 77B**

TTAATTTTTATATTCCTTACTGTTTTACTAAATATTAAGTGTTCTTTGACAATTTTGGTGCTCATGTGTTTTGG
GGACAAAAGTGAAATGAATCTGTCATTATACCAGAAAGTTAAATTCTCAGATCAAATGTGCCTTAATAAATTTG
TTTTCATTTAGATTTCAAACAGTGATAGACTTGCCATTTTAATACACGTCATTGGAGGGCTGCGTATTTGTAAA
TAGCCTGATGCTCATTTGGAAAAATAAACCAGTGAACAATATTTTTCTATTGTACTTTTCGAACCATTTTGTCT
CATTATTCCTGTTTTAGCTGAAGAATTGTATTTACATTTGGAGAGTAAAAAACTTAAACACGAAAAAA

【図７８】

**FIGURE 78**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA68836
><subunit 1 of 1, 802 aa, 1 stop
><MW: 91812, pI: 9.52, NX(S/T): 3
MAARGRRAWLSVLLGLVLGFVLASRLVLPRASELKRAGPRRRASPEGCRSGQAAASQAGGARGDARGAQLWPPG
SDPDGGPRDRNFLFVGVMTAQKYLQTRAVAAYRTWSKTIPGKVQPFSSSGSDTSVPIPVVPLRGVDDSYPPQKK
SFMMLKYMHDHYLDKYEWFMRADDDVYIKGDRLENFLRSLNSSSEPLFLGQTGLGTTEEMGKLALEPGENFCMGG
PGVIMSRRVLRRMVPHIGKCLREMYTTHEDVEVGRCVRRPAGVQCVWSYEMRQLFYEYNEQNKKGYIRDLHNSK
IHQAITLHPNKNPPVQYRLHSYMLSRKTSELRHRTTQLHREIVLMSKYSNTEIHKEDLQLGIPPSFMRFQPRQR
EEILEWEFLTGKYLYSAVDGQPPRRGMDSAQREALDDIVMQVMEMINANAKTRGRIIDFKEIQYGYRRVNPMYG
AEYILDLLLLYKKHKGKKMTVPVRRHAYLQQTFSKTQFVEHEELDAQELAKRINQESGSLSFLSNSLKKLVPFQ
LPGSKSEHKEPKDKKINLLIPLSGRFDMFVRFMGNPEKTCLIPNQNVKLVVLLPNSDSNPDKAKQVELMRDYRI
KYPKADMQILPVSGEFSRALALEVGSSQFNNESLLPFCDVDLVPTTEFLQRCRANTVLGQQIYFPIIFSQYDPK
IVYSGKVPSDNHFAFTQKTGFWRNYGPGITCIYKGDLVRVGGFDVSIQGWGLEDVDLFNKVVQAGLKTFRSQEV
GVVHVHHPVFCDPNLDPKQYKMCLGSKASTYGSTQQLARMWLEKNDPSYSKGSNNNGSVRTA

【図７９】

**FIGURE 79**

GGCCGTTGGTTGGTGCGCGGCTGAAGGGTGTGGCGCGAGCAGCGTCGTTGGTTGGCCGGCGGCGGGCCGGGACG
GGCATGGCCCTGCTGCTGTGCCTGGTGTGCCTGACGGCGGCGCTGTCGACGGTGTCTGCACGTCCACAGCAA
CTTCTCCAAGAAGTTCTCCTTCTACCGCCACCATGTGAACCTTCAAGTCCTGGTGGGTGGGCGACATCCCCGTGT
CAGGGGGCGCTGCTCACCGACTGGAGCGACGACACGATGAAGGAGCTGCACCTGGCCATCCCCGCCAAGATCACC
CGGGAGAAGCTGGACCAAGTGGCGACAGCAGTGTACCAGATGATGGATCAGCTGTACCAGGGGAAGATGTACTT
CCCCGGGTATTTCCCCAACGAGCTGCGAAACATCTTCCGGGAGCAGGTGCACCTCATCCAGAACGCCATCATCG
AAAGGCACCTGGCACCAGGCAGCTGGGGAGGAGGGCAGCTCTCCAGGGAGGGACCCAGCCTAGCACCTGAAGGA
TCAATGCCATCACCCCGCGGGGACCTCCCCTAAGTAGCCCCCAGAGGCGCTGGGAGTGTTGCCACCGCCCTCCC
CTGAAGTTTGCTCCATCTCACGCTGGGGGTCAACCTGGGGACCCCTTCCCTCCGGGCCATGGACACACATACAT
GAAAACCAGGCCGCATCGACTGTCAGCACCGCTGTGGCATCTTCCAGTACGAGACCATCTCCTGCAACAACTGC
ACAGACTCGCACGTCGCCTGCTTTGGCTATAACTGCGAGTAGGGCTCAGGCATCACACCCACCCGTGCCAGGGC
CCTACTGTCCCTGGGGTCCCAGGCTCTCCTTGAGAGGGGCTCCCCCGCCTTCCACCTGGCTGTCATCGGGTAGGG
CGGGGCCGTGGGTTCAGGGGCGCACCACTTCCAAGCCTGTGTCCCACAGGTCCTCGGCGCAGTGGAAGTCAGCT
GTCCAGGGCCTCCTGAACTACATAAATAACTGGCACAAGTAAGTCCCCTCCTCAAACCAACACAGGCAGTGTGT
GTATGTGAGCACCTCGTGGGTGAGTATGTGTGGGGCACAGGCTGGCTCCCTCAGCTCCCACGTCCTAGAGGGGC
TCCCGAGGAGGTGGAACCTCAACCCAGCTCTGCGCAGGAGGCGGCTGCAGTCCTTTTCTCCCTCAAAGGTCTCC
GACCCTCAGCTGGAGGCGGGCATCTTTCCTAAAGGGTCCCCATAGGGTCTGGTTCCACCCCATCCCAGGTCTGT
GGTCAGAGCCTGGGAGGGTTCCCTACGATGGTTAGGGGTGCCCCATGGAGGGGCTGACTGCCCCACATTGCCTT
TCAGACAGGACACGAGCATGAGGTAAGGCCGCCCTGACCTGGACTTCAGGGGGAGGGGGTAAAGGGAGAGAGGA
GGGGGGCTAGGGGGTCCTCTAGATCAGTGGGGGCACTGCAGGTGGGGCTCTCCCTATACCTGGGACACCTGCTG
GATGTCACCTCTGCAACCACACCCATGTGGTGGTTTCATGAACAGACCACGCTCCTCTGCCTTCTCCTGGCCTG
GGACACACAGAGCCACCCCGGCCTTGTGAGTGACCCAGAGAAGGAGGAGGCCTCGGGAGAAGGGGTGCTCGTAAGC
CAACACCAGCGTGCCGCGGCCTGCACACCCTTCGGACATCCCAGGCACGAGGGTGTCGTGGATGTGGCCACACA
TAGGACCACAGTCCCAGCTGGGAGGAGAGGCCTGGGGCCCCCAGGGAGGGAGGCAGGGGGTGGGGGACATGGA
GAGCTGAGGCAGCCTCGTCTCCCCGCAGCCTGGTATCGCCAGCCTTAAGGTGTCTGGAGCCCCCACACTTGGCC
AACCTGACCTTGGAAGATGCTGCTGAGTGTCTCAAGCAGCACTGACAGCAGCTGGGCCTGCCCCAGGGCAACGT
GGGGGCGGAGACTCAGCTGGACAGCCCCTGCCTGTCACTCTGGAGCTGGGCTGCTGCTCGCCTCAGGACCCCCTC
TCCGACCCCGGACAGAGCTGAGCTGGCCAGGGCCAGGAGGGCGGGAGGGAGGGAATGGGGGTGGGCTGTGCGCA
GCATCAGCGCCTGGGCAGGTCCGCAGAGCTGCGGGATGTGATTAAAGTCCCTGATGTTTCTC

【図８０】

## FIGURE 80

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA76399
><subunit 1 of 1, 157 aa, 1 stop
><MW: 17681, pI: 7.65, NX(S/T): 1
MALLLCLVCLTAALAHGCLHCHSNFSKKFSFYRHHVNFKSWWVGDIPVSGALLTDWSDDTMKELHLAIPAKITR
EKLDQVATAVYQMMDQLYQGKMYFPGYFPNELRNIFREQVHLIQNAIIERHLAPGSWGGQLSREGPSLAPEGS
MPSPRGDLP

シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-15

【図８１】

## FIGURE 81

CCTGAGCAAACACAGCAGCCCGAGTGTTCCCAAGGCCAAAATGCTGAGAACGTCCACTCCTAATCTGTGTGGTG
GTCTGCATTGCCGGGCCCCCTGGCTCTCTTCTGGCATTCTCTGCCTCTGCCTCATATTCTTGTTAGGCCAGGTG
GGCTTGCTGCAGGGACACCCCCAGTGCCTGGATTACGGGCCCCCTTTCCAGCCCCCTCTGCACCTTGAGTTTTG
CTCTGACTATGAGTCCTTCGGCTGCTGTGATCAGCACAAGGACCGCCGCATCGCTGCCCGGTACTGGGACATCA
TGGAATATTTGATCTGAAGAGACATGAGCTGTGTGGAGATTACATTAAAGACATCCTTTGCCAGGAGTGCTCG
CCCTACGCACCCACCTCTACGACGCCGAAAACACCCAGACGCCTCTCCGGAATCTCCCGGGCCTCTGCTCTGA
TTACTGCTCTGCCTTCCATTCTAACTGTCACTCAGCCATTTCCCTGCTGACCAATGACCGCGGCCTCCAGGAGT
CTCATGGAAGGGACGGTACCCGCTTCTGCCACCTCCTGGACCTTCCTGACAAGGACTATTGCTTCCCTAATGTC
CTGAGGAACGACTATCTCAACCGCCACCTGGGCATGGTGGCCCAAGATCCTCAGGGCTGCCTGCAGCTCTGCCT
GAGCGAGGTGGCCAACGGGCTGAGGAACCCCGTCTCCATGGTCCATGCTGGGGACGGCACCCATCGCTTCTTTG
TTGCCGAGCAGGTAGGAGTGGTGTGGGTCTACCTCCCTGATGGGAGTCGCCTGGAGCAACCCTTCCTGGACCTC
AAGAACATCGTGTTGACCACCCCATGGATCGGGGATGAGAGAGGCTTCTTGGGGTTGGCTTTTCACCCCAAATT
CCGCCACAATCGCAAGTTCTATATTTATTATTCGTGCCTGGACAAGAAGAAGGTAGAAAAGATCCGAATTAGTG
AGATGAAGGTTTCTCGGGCTGATCCTAACAAAGCTGACCTGAAATCAGAGAGGGTCATCTTGGAGATTGAAGAA
CCAGCCTCAAACCATAATGGCGGACAACTTCTTTTTGGCCTGGATGGCTATATGTACATATTCACTGGGGACGG
GGGACAGGCTGGAGATCCCTTTGGCCTGTTTGGAAATGCTCAGAACAAAAGTTCCCTGCTGGGAAAAGTTTTAA
GGATCGATGTGAACAGGGCAGGCTCACATGGCAAGCGGTACCGAGTCCCCTCGGACAATCCATTTGTTCTGAG
CCAGGGGCCCACCCCGCCATCTATGCCTATGGGATCAGGAACATGTGGCGTTGTGCTGTGGACCGAGGGGACCC
CATCACGCGCCAGGGCCGAGGCCGGATATTCTGTGGGGACGTGGGCCAGAACAGGTTTGAAGAGGTTGACCTCA
TTTTGAAAGGTGGAAACTATGGCTGGAGAGCAAAGGAAGGGTTTGCATGTTATGACAAAAAACTTTGTCACAAT
GCCTCTTTGGATGATGTTCTGCCAATCTATGCTTATGGCCATGCAGTGGGGAAGTCAGTCACTGGAGGTTATGT
CTATCGTGGTTGTGAATCCCCAAATCTCAATGGCCTGTATATCTTTGGAGACTTCATGAGTGGTCGACTTATGG
CTTTGCAGGAAGATAGAAAAAACAAGAAATGGAAGAAGCAGGATCTTTGCCTGGGCAGCACCACGTCCTGTGCC
TTCCCAGGGCTGATCAGCACCCATAGCAAGTTCATCATCTCCTTTGCTGAAGATGAAGCAGGGGAGCTGTATTT
CCTGGCGACCTCTTACCCAAGTGCCTATGCACCACGTGGATCTATTTACAAGTTTGTTGACCCCTCAAGGCGAG
CACCCCCAGGCAAGTGCAAATACAAGCCAGTGCCGTGAGAACCAAGAGTAAGCGGATCCCGTTCAGACCACTC
GCCAAGACAGTCTTGGACTTGCTAAAGGAACAATCAGAGAAAGCTGCTAGAAAATCTTCCAGTGCAACCTTAGC
TTCTGGCCCAGCCCAGGGTTTGTCTGAGAAAGGCTCCTCCAAGAAGCTGGCTTCTCCTACAAGCAGCAAGAATA
CATTGCGAGGGCCTGGTACAAAGAAGAAAGCCAGAGTGGGGCCCCACGTCCGCCAGGGCAAGAGGAGGAAGAGC
CTGAAAAGCCACAGTGGCAGGATGAGGCCATCAGCAGAGCAGAAGCGAGCTGGCAGAAGTCTCCCTTGACCTAT
TGGTCAAGGTGGCCGACAGGGTGACGTGAGAGGAGAGCCACCTCATCAAATGAAAGTCACTGCTGAATAAAG
ACCTTAGAAGTCTGGGAAGCCAGGGTAGAGGTGGGGCAGGGCGGTTTTCCTCTCCCTGGGAAATCTTGCTGTCT
ACTGAATAAATAAATGCACCTTCTCTGTATGCAGTGCTTCTGTGGGAGACCATATCCCAGATTGCTGGTGCACC
TGGGTTATGGTAAGCACTAGTCCATGAGCCTGCTTGGAATCACACTGGATGTCTCCGTTTTGTCTTGTAAATGC
CTACAACCTGAGGTAATAAATCAACATTTGCTCA

【図８２Ａ】

## FIGURE 82A

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA73775
><subunit 1 of 1, 724 aa, 1 stop
><MW: 80779, pI: 9.34, NX(S/T): 2
MLRTSTPNLCGGLHCRAPWLSSGILCLCLIFLLGQVGLLQGHPQCLDYGPPFQPPLHLEFCSDYESFGCCDQHK
DRRIAARYWDIMEYFDLKRHELCGDYIKDILCQECSPYAAHLYDAENTQTPLRNLPGLCSDYCSAPHSNCHSAI
SLLTNDRGLQESHGRDGTRFCHLLDLPDKDYCFPNVLRNDYLNRHLGMVAQDPQGCLQLCLSEVANGLRNPVSM
VHAGDGTHRFFVAEQVGVVWVYLPDGSRLEQPFLDLKNIVLTTPWIGDERGFLGLAFHPKFRHNRKFYIYYSCL
DKKKVEKIRISEMKVSRADPNKADLKSERVILEIEEPASNHNGGQLLFGLDGYMYIFTGDGQAGDPFGLPGNA
QNKSSLLGKVLRIDVNRAGSHGKRYRVPSDNPFVSEPGAHPATYAYGIRNPWRCAVDRGDPITRQSRGRIPCGD
VGQNRFEEVDLILKGGNYGWRAKEGFACYDKKLCHNASLDDVLPIYAYGHAVGKSVTGGYVYRGCESPNLNGLY
IFGDFMSGRLMALQEDRKNKKWKKQDLCLGSTTSCAFPGLISTHSKFIISFAEDEAGELYFLATSYPSAYAPRG
SIYKFVDPSRRAPPGKCKYKPVPVRTKSKRIPFRPLAKTVLDLLKEQSEKAARKSSSATLASGPAQGLSEKGSS
KKLASPTSSKNTLRGPGTKKKARVGPHVRQGKRRKSLKSHSGRMRPSAEQKRAGRSLP

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
1-41　MLRTSTPNLCGGLHCRAPWLSSGILCLCLIFLLGQVGLLQG

膜貫通ドメイン
17-36 APWLSSGILCLCLIFLLGQV

Ｎ－グリコシル化部位
372　NKSS
480　NASL

cAMP-および cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位：
645　RKSS
699　RRKS

チロシンキナーゼリン酸化部位
61　RYWDIMEY

Ｎ－ミリストイル化部位
11　GGLHCR
37　GLLQGH
156　GLQESH
165　GTRFCH
357　GGQAGD
365　GLFGNA
368　GNAQNK
408　GAHPAI
459　GGNYGW

【図８２Ｂ】

## FIGURE 82B

548　GSTTSC
557　GLISTH

アミド化部位
391　HGKR
696　QGKR

細胞接着配列
428　RGD

ロイシンジッパーパターン
25　LCLCLIFLLGQVGLLQGHPQCL

【図８３】

## FIGURE 83

CATGGAGCCTCTTGCAGCTTACCCGCTAAAATGTTCCGGGCCCAGAGCAAAGGTATTTGCAGTTTTGCTGTCTA
TAGTTCTATGCACAGTAACGCTATTTCTTCTACAACTAAAATTCCTCAAACCTAAAATCAACAGCTTTTATGCC
TTTGAAGTGAAGGATGCAAAAGGAAGAACTGTTTCTCTGGAAAAGTATAAAGGCAAAGTTTCACTAGTTGTAAA
CGTGGCCAGTGACTGCCAACTCACAGACAGAAATTACTTAGGGCTGAAGGAACTGCACAAAGAGTTTGGACCAT
CCCACTTCAGCGTGTTGGCTTTCCCTGCAATCAGTTTGGAGAATCGGAGCCCCGCCCAAGCAAGGAAGTAGAA
TCTTTGCAAGAAAAAACTACGGAGTAACTTTCCCCATCTTCCACAAGATTAAGATTCTAGGATCTGAAGGAGA
ACCTGCATTTAGATTTCTTGTTGATTCTTCAAAGAAGGAACCAAGGTGGAATTTTTGGAAGTATCTTGTCAACC
CTGAGGGTCAAGTTGTGAAGTTCTGGAGGCCAGAGGGAGCCCATTGAAGTCATCAGGCCTGACATAGCAGCTCTG
GTTAGACAAGTGATCATAAAAAAGAAAGAGGATCTATGAGAATGCCATTGCGTTTCTAATAGAACAGAGAAATG
TCTCCATGAGGGTTGGTCTCATTTTAAACATTTTTTTTTGGAGACAGTGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGG
AGTGCAGTAGTGCGTTCTCAGCTCATTGCAACCTCTGCCTTTTAAACATGCTATTAAATGTGGCAATGAAGGA
TTTTTTTTTAATGTTATCTTGCTATTAAGTGGTAATGAATGTTCCCAGGATGAGGATGTTACCCAAAGCAAAAA
TCAAGAGTAGCCAAAGAATCAACATGAAATATATTAACTACTTCCTCTGACCATACTAAAGAATTCAGAATACA
CAGTGACCAATGTGCCTCAATATCTTATTGTTCAACTTGACATTTTCTAGGACTGTACTTGATGAAAATGCCAA
CACACTAGACCACTCTTTGGATTCAAGAGCACTGTGTATGACTGAAATTTCTGGAATAACTGTAAATGGTTATG
TTAATGGAATAAAACACAAATGTTGAAAAATGTAAAATATATATACATAGATTCAAATCCTTATTATTGTATGC
TTGTTTTGTGTACAGGATTTTGTTTTTTCTTTTTAAGTACAGGTTCCTAGTGTTTTACTATACTAGTCACTATG
TATGTAACTGACATATATAAATAGTCATTTATAAATGACCGTATTATAACATTTGAAAAAGTCTTCATCAAAAA
AAAAAAAAA

【図８４】

## FIGURE 84

>/usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA80136
><subunit 1 of 1, 209 aa, 1 stop
><MW: 23909, pI: 9.68, NX(S/T): 0
MEPLAAYPLKCSGPRAKVFAVLLSIVLCTVTLFLLQLKPLKPKINSFYAFEVKDAKGRTVSLEKYKGKVSLVVN
VASDCQLTDRNYLGLKELHKEFGPSHFSVLAFPCNQFGESEPRPSKEVESFARKNYGVTFPIFHKIKILGSEGE
PAFRFLVDSSKKEPRWNFWKYLVNPEGQVVKFWRPEEPIEVIRPDIAALVRQVIIKKKEDL

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-31

グルタチオンペルオキシダーゼ シグネチャー　2.
アミノ酸　　104-112

グルタチオンペルオキシダーゼ
アミノ酸　　57-82

【図８５】

## FIGURE 85

CGGCCAGGGCGCCGACAGCCCGACCTCACCAGGAGAACATGCAGCTCGGCACTGGGCTCCTGCTGGCCGCCGTC
CTGAGCCTGCAGCTGGCTGCAGCCGAAGCCATATGGTGTCACCAGTGCACGGGCTTCGGAGGGTGCTCCCATGG
ATCCAGATGCCTGAGGGACTCCACCCACTGTGTCACCACTGCCACCCGGGTCCTCAGCAACACCGAGGATTTGC
CTCTGGTCACCAAGATGTGCCACATAGGCTGCCCCGATATCCCCAGCCTGGGCCTGGGCCCCTACGTATCCATC
GCTTGCTGCCAGACCAGCCTCTGCAACCATGACTGACGGCTGCCCTCCTCCAGGCCCCCGGACGCTCAGCCCCC
ACAGCCCCCACAGCCTGGCGCCAGGGCTCACGGCCGCCCCTCCCTCGAGACTGGCCAGCCCACCTCTCCCGGCC
TCTGCAGCCACCGTCCAGCACCGCTTGTCCTAGGGAAGTCCTGCGTGGAGTCTTGCCTCAATCTGCTGCCGTCC
AAGCCTGGGGCCCATCGTGCCTGCCGCCCCTTCAGGTCCCGACCTCCCCACAATAAAATGTGATTGGATCGTGT
GGTACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図８６】

## FIGURE 86

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA77623
><subunit 1 of 1, 97 aa, 1 stop
><MW: 10160, pI: 6.56, NX(S/T): 0
MQLGTGLLLAAVLSLQLAAAEAIWCHQCTGFGGCSHGSRCLRDSTHCVTTATRVLSNTEDLPLVTKMCHIGCPD
IPSLGLGFYVSIACCQTSLCNHD

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　　1-20

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　　6-11 および 33-38

原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位
アミノ酸　　24-34 および 78-88

【図８７Ａ】

## FIGURE 87A

GCAGTGCTGCTGACCATGAGCCACCAGGTAAAGGGCCTGAAAGAGGAAGGTGACAGGCTG
GGAAGGAGATCCTCAAGCAAGCGGGCTCTCAAAGCCGAGGGGACCCCAGGCAGGCGCGGA
GCTCAGCGAAGCCAGAAGGAGCGCGCCGGGGGCAGCCCAAGCCCGGGGTCTCCCCGGAGG
AAGCAAACAGGGCGCAGGAGACACAGAGAAGAGCTGGGGGAGCAGGAGCGGGGCGAGGCA
GAGAGGACCTGCGAGGGCAGGAGAAAGCGCGACGAGAGGGCCTCCTTCCAGGAGCGGACA
GCAGCCCCAAAGAGGGAAAAGGAGATTCCGAGGAAGGAGGAGAAGTCGAAGCGGCAGAAG
AAACCCAGGTCATCCTCCTGGCCTCCAGTGCCTCTGGTGGGAGTCCCTGTCCGAGGAG
GAACTGGCCCAGATCCTGGAGCAGGTGGAAGAAAAAAAGAAGCTCATTGCCACCATGCGG
AGCAAGCCCTGGCCCATGGCGAAGAAGCTGACAGAGCTCAGGGAGGCCCAGGAATTTGTG
GAGAAGTATGAAGGTGCCTTGGGAAAGGGGAAAGGCAAGCAACTATATGCCTACAAGATG
CTGATGGCCAAGAAATGGGTCAAATTTAAGAGAGACTTTGATAATTTCAAGACTCAATGT
ATCCCCTGGGAAATGAAGATCAAGGACATTGAAAGTCACTTTGGTTCTTCAGTGGCATCG
TATTTCATCTTTCTCCGATGGATGTATGGAGTTAACCTTGTCCTTTTGGCTTAATATTT
GGTCTAGTCATAATCCCAGAGGTACTGATGGGCATGCCTATGGGAGTATTCCCAGAAAG
ACAGTGCCTCGGGCTGAGGAAGAAAAGGCCATGGATTTTTCTGTCCTTTGGGATTTTGAG
GGCTATATCAAGTACTCTGCACTCTTCTATGGCTACTACAACAACCAGAGGACCATCGGG
TGGCTGAGGTACCGGCTGCCTATGGCTTACTTTATGGTGGGGGTCAGCGTGTTCGGCTAC
AGCCTGATTATTGTCATTCGATCGATGGCCAGCAATACCCAAGGAAGCACAGGCGAAGGG
GAGAGTGACAACTTCACATTCAGCTTCAAGATGTTCACCAGCTGGGACTACCTGATCGGG
AATTCAGAGACAGCTGATAACAAATATGCATCCATCACCACCAGCTTCAAGGAATCAATA
GTGGATGAACAAGAGAGTAACAAAGAAGAAAATATCCATCTGACAAGATTTCTTCGTGTC
CTGGCCAACTTTCTCATCATCTGCTGTTTGTGTGGAAGTGGGTACCTCATTTACTTTGTG
GTTAAGCGATCTCAGCAATTCTCCAAAATGCAGAATGTCAGCTGGTATGAAAGGAATGAG
GTAGAGATCGTGATGTCCCTGCTTGGAATGTTTTGTCCCCCTCTGTTTGAAACCATCGCT
GCCCTGGAGAATTACCACCCACGCACTGGACTGAAGTGGCAGCTGGGACGCATCTTTGCA
CTCTTCCTGGGGAACCTCTACACATTTCTCTTGGCCCTGATGGATGACGTCCACCTCAAG
CTTGCTAATGAAGAGACAATAAAGAACATCACTCACTGGACTCTGTTTAACTATTACAAC
TCTTCTGGTTGGAACGAGAGTGTCCCCCGACCACCCCTGCACCCTGCAGATGTGCCCGG
GGTTCTTGCTGGGAGACAGCTGTGGCATTGAATTCATGAGGCTGACGGTGTCTGACATG
CTGGTAACGTACATCACCATCCTGCTGGGGGACTTCCTACGGGCTTGTTTTGTGCGGTTC
ATGAACTACTGCTGGTGCTGGGACTTGGAGGCTGGATTTCCTTCATATGCTGAGTTTGAT
ATTAGTGGAAATGTGCTGGGTTTGATCTTCAACCAAGGAATGATCTGGATGGGCTCCTTC
TATGCTCCAGGCCTGGTGGGCATTAATGTGCTGCGCCTGCTGACCTCCATGTACTTCCAG
TGCTGGGCGGTGATGAGCAGCAACGTACCCCATGAACGCGTGTTCAAAGCCTCCCGATCC
AACAACTTCTACATGGGCCTCCTGCTGCTGGTGCTCTTCCTCAGCCTCCTGCCGGTGGCC
TACACCATCATGTCCCTCCCACCCTCCTTTGACTGCGGGCCGTTCAGTGGGAAAAACAGA
ATGTACGATGTCCTCCAAGAGACCATTGAAAACGATTTCCCACCTTCCTGGGCAAGATC
TTTGCTTTCCTCGCCAATCCAGGCCTGATCATCCCAGCCATCCTGCTGATGTTCTTGGCC
ATTTACTACCTGAACTCAGTTTCCAAAAGCCTTTCCCGAGCTAATGCCCAGCTGAGGAAG
AAAATCCAAGTGCTCCGTGAAGTTGAGAAGAGTCACAAATCTGTAAAAGGCAAAGCCACA

【図８７Ｂ】

## FIGURE 87B

GCCAGAGATTCAGAGGACACACCTAAAAGCAGCTCCAAAAATGCCACCCAGCTCCAACTC
ACCAAGGAAGAGACCACTCCTCCCTCTGCCAGCCAAAGCCAGGCCATGGACAAGAAGGCG
CAGGGCCCTGGGACCTCCAATTCTGCCAGCAGGACCACACTGCCTGCCTCTGGACACCTT
CCTATATCTCGGCCCCCTGGAATCGGACCAGATTCTGGCCACGCCCCATCTCAGACTCAT
CCGTGGAGGTCAGCCTCTGGAAAGAGTGCTCAGAGACCTCCCCACTGACGGCTAGGACTC
CAGGGAGCCTCGACCCTAGGGCTGATCCTCAAGTACCCCAGTTTCACACATACCAAACCA
AGGTTCTCTCCCCTCTTTCCTCTCACATACATGCTCTGTCTCCTCTCTTGGAATGCATGA
ACTTTGATTCCTTCAGGCCCTTGTCAGCTACCGAAGGAGGAAGACAGTGGCTTCACCTGT
CCTTTAGGGAAGCTGGAGCCATCTCTGCACTAACTGCCCTCCCAAATATCTTGGTTCAGA
CAGCTCTGAACCCCACGCTCACAGTGGTCGACCTTGCCTCCCGATTTTCGGAGTTGGGGA
AGGGCCATGACCACCCTCGTAGACTTTTTCCATGGGATACAGTTTAGGACACGGGTTTCT
GCCAGCTTCCCTAACCAGGAGGGGGATGGAGAAGGGCCTACATTTCTCAATCCAGAGGAA
G

【図８８】

## FIGURE 88

><Sequence Version 1, Fri Dec 20 15:48:06 2002 DNA336109 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA336109
><subunit 1 of 1, 890 aa, 1 stop
><MW: 101006, pI: 9.62, NX(S/T): 6
MSHQVKGLKREGDRLGRRSSSKRALKAEGTPGRRGAQRSQKERAGGSPSPGSPRRKQTGR
RRHREELGEQERGEAERTCEGRRKRDERASFQERTAAPKREKEIPRKEEKSKRQKKPRSS
SLASSASGGESLSEEELAQILEQVEEKKKLIATMRSKPWPMAKKLTELRHAQEFVEKYEG
ALGKGKGKQLYAYKMLMAKKWVKFKRDFDNFKTQCIPWEMKIKDIESHFGSSVASYFIFL
RWMYGVNLVLFGLIFGLVIIPEVLMGMPYGSIPRKTVPRAEEEKAMDFSVLWDFEGYIKY
SALFYGYYNNQRTIGWLRYRLPMAYFMVGVSVFGYSLIIVIRSMASNTQGSTGEGESDNF
TFSFKMFTSWDYLIGNSETADNKYASITTSFKESIVDEQESNKEENIHLTRPLRVLANFL
IICCLCGSGYLIYFVVKRSQQFSKMQNVSWYRNEVEIVMSLLGMFCPPLFETIAALENY
HPRTGLKWQLGRIFALFLGNLYTFLLALMDDVHLKLANEETIKNITHWTLFNYYNSSGWN
ESVPRPPLHPADVPRGSCWETAVGIRFMRLTVSDMLVTYITLLGDFLRACFVRFMNYCW
CWDLEAGFPSYAEFDISGNVLGLIFNQGMIWMGSFYAPGLVGINVLRLLLTSMYFQCWAVM
SSNVPHERVFKASRSNNFYMGLLLLVLFLSLLPVAYTIMSLPPSFDCGPFSGKNRMYDVL
QETIENDFPTFLGKIFAFLANPGLIIPAILLMFLAIYYLNSVSKSLSRANAQLRKKIQVL
REVEKSHKSVKGKATARDSEDTPKSSSKNATQLQLTKEETTPPSASQSQAMDKKAQGPGT
SNSASRTTLPASGHLPISRPPGIGPDSGHAPSQTHPWRSASGKSAQRPPH

【図８９Ａ】

**FIGURE 89A**

CAGGACCAGGTCTTCCTACGCTGGAGCAGCGGGGAGACAGCCACCATGCACATCCTCGTGGTCCATGCCATGGT
GATCCTGCTGACGCTGGGCCCGCCTCGAGCCGACGACAGCGAGTTCCAGGCGCTGCTGGACATCTGGTTTCCGG
AGGAGAAGCCACTGCCCACCGCCTTCCTGGTGGACACATCGGAGGAGGCGCTGCTGCTTCCTGACTGGCTGAAG
CTG
CGCATGATCCGTTCTGAGGTGCTCCGCCTGGTGGACGCCGCCCTGCAGGACCTGGAGCCGCAGCAGCTGCTGCT
GTTCGTGCAGTCGTTTGGCATCCCCGTGTCCAGCATGAGCAAACTCCTCCAGTTCCTGGACCAGGCAGTGGCCC
ACGACCCCCAGACTCTGGAGCAGAACATCATGGACAAGAATTACATGGCCCACCTGGTGGAGGTCCAGCATGAG
CGCGGCGCCTCCGGAGGCCAGACTTTCCACTCCTTGCTCACAGCCTCCCTGCCGCCCCGCCGAGACAGCACAGA
GGCACCCAAACCAAAGAGCAGCCCAGAGCAGCCCATAGGCCAGGGCCGGATTCGGGTGGGGACCCAGCTCCGGG
TGCTGGGCCCTGAGGACGACCTGGCTGGCATGTTCCTCCAGATTTTCCCGCTCAGCCCGGACCCTCGGTGGCAG
AGCTCCAGTCCCGCCCCGTGGCCCTCGCCCTGCAGCAGGCCCTGGGCCAGGAGCTGGCCCGCTGTCGTCCAGGG
CAGCCCCGAGGTGCCGGGCATCACGGTGCGTGTCCTGCAGGCCCTCGCCACCCTGCTCAGCTCCCCACACGGCG
GTGCCCTGGTGATGTCCATGCACCGTAGCCACTTCCTGGCCTGCCCGCTGCTGCGCCAGCTCTGCCAGTACCAG
CGCTGTGTGCCACAGGACACCGGCTTCTCCTCGCTCTTCCTGAAGGTGCTCCTGCAGATGCTGCAGTGGCTGGA
CAGCCCTGGCGTGGAGGGCGGGCCCCTGCGGGCACAGCTCAGGATGCTTGCCAGCCAGGCCTCAGCCGGGCGCA
GGCTCAGTGATGTGCGAGGGGGGCTCCTGCGCCTGGCCGAGGCCCTGGCCTTCCGTCAGGACCTGGAGGTGGTC
AGCTCCACCGTCCGTGCCGTCATCGCCACCCTGAGGTCTGGGGAGCAGTGCAGCGTGGAGCCGGACCTGATCAG
CAAAGTCCTCCAGGGGCTGATCGAGGTGAGGTCCCCCCACCTGGAGGAGCTGCTGACTGCATTCTTCTCTGCCA
CTGCGGATGCTGCCTCCCCGTTTCCAGCCTGTAAGCCCGTTGTGGTGGTGAGCTCCCTGCTGCTGCAGGAGGAG
GAGCCCCTGGCTGGGGGGAAGCCGGGTGCGGACGGTGGCAGCCTGGAGGCCGTGCGGCTGGGGCCCTCGTCAGG
CCTCCTAGTGGACTGGCTGGAAATGCTGGACCCCGAGGTGGTCAGCAGCTGCCCCGACCTGCAGCTCATGCAGC
TCTTCTCCCGGAGGAAGGCCAAAGGTCAGGCCCAGGTGCCCTCGTTCCGTCCCTACCTCCTGACCCTCTTCACG
CATCAGTCCAGCTGGCCCACACTGCACCAGTGCATCCGAGTCCTGCTGGACAAGACCGGGAACAGAGGTTCGA
CCCCTCTGCCTCTCTGGACTTCCTCTGGGCCTGCATCCATGTTCCTCGCATCTGGCAGGGGCGGGACCAGCGCA
CCCCGCAGAAGCGGCGGGAGGAGCTGGTGCTGCGGGTCCAGGCCCGGAGCTCATCAGCCTGGTGGAGCTGATC
CTGGCCGAGGCGGAGACGGAGCCAGGACGGGGACACAGCCCGCTCGACCCTCATCCAGGCCCGGCTGCCCCT
GCTGCTCAGCTGCTGCTGTGGGGACGATGAGAGTGTCAGGAAGGTGACGGAGCACCTGTCAGGCTGCATCCAGC
AGTGGGAGACAGCGTGCTGGAAGGCGCTGCCGAGACCTTCTCCTGCAGCTCTACCTACAGCGGCCGGAGCTG
CGGGTGCCCGTGCCTGAGGTCCTACTGCACAGCGAAGGGGCTGCCAGCAGCAGCGTCTGCAAGCTGGACGGACT
CATCCACCGCTTCATCACGCTCCTTGCGGACACCAGCGACTCCCGGGCGTTGGAGAACCGAGGGCGGATGCCA
GCATGGCCTGCCGGAAGCTGGCGGTGGCGCACCCGCTGCTGCTGCTCAGGCACCTGCCCATGATCGGCGCTCC
CTGCACGGCCGCACCCACCTCAACTTCCAGGAGTTCCGGCAGCAGAACCACCTGAGCTGCTTCCTGCACGTGCT
GGGCCTGCTGGAGCTGCTGCAGCCGCACGTGTTCCGCAGCGAGCACCAGGGGCGCTGTGGGACTGCTTCTGT
CCTTCATCCGCCTGCTGCTGAATTACAGGAAGTCCTCCCGCCATCTGGCTGCCTTCATCAACAAGTTTGTGCAG
TTCATCCATAAGTACATTACCTACAATGCCCCAGCAGCCATCTCCTTCCTGCAGAAGCACGCCGACCCGCTCCA
CGACCTGTCCTTCGACACAGTGACCTGGTGATGCTGAAATCCCTCCTTGCAGGGTCAGCCTGCCCAGCAGGG
ACGACAGGACCGACCGAGGCCTGGACGAAGAGGGCGAGGAGGAGAGCTCAGCCGGCTCCTTGCCCCTGGTCAGC
GTCTCCCTGTTCACCCCTCTGACCGCGGCCGAGATGGCCCCTACATGAAACGGCTTTCCCGGGGCCAAACGGT
GGAGGATCTGCTGGAGGTTCTGAGTGACATAGACGAGATGTCCCGGCGGAGACCCGAGATCCTGAGCTTCTTCT
CGACCAACCTGCAGCGGCTGATGAGCTCGGCCGAGGAGTGTTGCCGCAACCTCGCCTTCAGCCTGGCCCTGCGC
TCCATGCAGAACAGCCCCAGCATTGCAGCCGCTTTCCTGCCCACGTTCATGTACTGCCTGGGCAGCCAGGACTT
TGAGGTGGTGCAGACGGCCCTCCGGAACCTGCCTGAGTACGCTCTCCTGTGCCAAGAGCACGCGGCTGTGCTGC
TCCACCGGGCCTTCCTGGTGGGCATGTACGGCCAGATGGACCCCAGCGCGCAGATCTCCGAGGCCCTGAGGATC

【図８９Ｂ】

**FIGURE 89B**

CTGCATATGGAGGCCGTGATGTGAGCCTGTGGCAGCCGACCCCCCTCCAAGCCCCGGCCCGTCCCGTCCCCGGG
GATCCTCGAGGCAAAGCCCAGGAAGCGTGGGCGTTGCTGGTCTGTCCGAGGAGGTGAGGGCGCCGAGCCCTGAG
GCCAGGCAGGCCCAGGAGCAATACTCCGAGCCCTGGGGTGGCTCCGGGCCGGCCGCTGGCATCAGGGGCCGTCC
AGCAAGCCCTCATTCACCTTCTGGGCCACAGCCCTGCCGCGGAGCGGCGGATCCCCCCGGGCATGGCCTGGGCT
GGTTTTGAATGAAACGACCTGAACTGTCAA

【図９０】

**FIGURE 90**

シグナルペプチド： アミノ酸 1-16

cAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位： アミノ酸 154-158; 331-335; 616-620; 785-789; 891-895

Ｎ－ミリストイル化部位 アミノ酸 91-97; 136-142; 224-230; 435-441; 439-445, 443-449; 665-671;698-704

アミド化 アミノ酸 329-333; 634-638

オリゴアデニレートシンテターゼ部位： アミノ酸 96-135

MHILVVHAMVILLTLGPPRADDSEFQALLDIWPPEKPLPTAFLVDTSEHALLLPDWLKLRMIRSEVLRLVDAA
LQDLEPQQLLLFVQSFGIPVSSMSKLLQPLDQAVAHDPQTLEQNIMDKNYMAHLVEVQHERGASGGQTFHSLLT
ASLFPRRDSTEAPKPKSSPEQPIGQGRIRVGTQLRVLGPEDDLAGMPLQIFPLSPDPRWQSSSPRPVALALQQA
LGQSLARVVQGSPSEVPGITVRVLQALATLLSSPHGGALVMSMHRSHFLACPLLRQLCQYQRCVPQDTGFSSLFL
KVLLQWLDSPGVEGGPLRAQLRMLASQASAGRRLSDVRGGLLRLARALAFRQDLEVVSSTVRAVIATLRSG
EQCSVEPDLISKVLQGLIEVRSPHLEELLTAFFSATADAASPFPACKPVVVVSSLLLQEEEPLAGGKPGADGGS
LEAVRLGPSSGLLVDWLEMLDPEVVSSCPDLQLRLLFSRRKGKGQAQVPSFREYLLTLFTHQSSWPTLHQCIRV
LLGKSREQRFDPSASLDFLWACIHVPRIWQGRDQRTPQKRREELVLRVQGPELISLVELILAEARTRSQDGDTA
ACSLIQARLPLLLSCCCGDDESVRKVTEHLSGCIQQWGDSVLGRRCRDLLLQLYLQRPELRVPVPEVLLHSEGA
ASSSVCKLDGLIHRFITLLADTSDSRALENRGADASMACRKLAVAHPLLLLRHLPMIAALLHGRTHLNFQEFRQ
QNHLSCFLHVLGLLELLQPHVFRSEHQGALWDCLLSFIRLLLNYRKSSRHLAAFINKFVQFIHKYITYNAPAAI
SFLQKHADPLHDLSFDNSDLVMLKSLLAGLSLPSRDDRTDRGLDEEGEESSSAGSLPLVSVSLFTPLTAAEMAP
YMKRLSRGQTVEDLLERVLSDIDEMSRRRPEILSFFSTNLQRLMSSAEECCRNLAPSLALRSMQNSPSIAAAFLP
TPMYCLGSQDPEVVQTALRNLPEYALLCQEHAAVLLHRAFLVGMYGQMDPSAQISEALRILHMEAVM

【図９１】

**FIGURE 91**

GGCCGGACGCCTCCGCGTTACGGGATGAATTAACAGCGGGGTTCCGCACGGAGGTTGTGACCCCTACGGAGCCCC
AGCTTGCCCACGCACCCCACTCGGCGTCGCGCGGCGTGCCCTGCTTGTCACAGGTGGGAGGCTGGAACTATCAG
GCTGAAAAACAGAGTGGGTACTCTCTTCTGGGAAGCTGGCAACAAATGGATGATGTGATATATGCATTCCAGGG
GAAGGGAAATTGTGGTGCTTCTGAACCCATGGTCAATTAACGAGGCAGTTTCTAGCTACTGCACGTACTTCATA
AAGCAGGACTCTAAAAGCTTTGGAATCATGGTGTCATGGAAAGGGATTTACTTTATACTGACTCTGTTTTGGGG
AAGCTTTTTTGGAAGCATTTTCATGCTGAGTCCCTTTTACCTTTGATGTTTGTAAACCCATCTTGGTATCGCT
GGATCAACAACCGCCTTGTGGCAACATGGCTCACCCTACCTGTGGCATTATTGGAGACCATGTTTGGTGTAAAA
GTGATTATAACTGGGGATGCATTTGTTCCTGGAGAAAGAAGTGTCATTATCATGAACCATCGGACAAGAATGGA
CTGGATGTTCCTGTGAATTGCCTGATGCGATATAGCTACCTCAGATTGGAGAAAATTTGCCTCAAAGCGAGTC
TCAAAGGTGTTCCTGGATTTGGTTGGGCCATGCAGGCTGCTGCCTATATCTTCATTCATAGGAAATGGAAGGAT
GACAAGAGCCATTTCGAAGACATGATTGATTACTTTTGTGATATTCACGAACCACTTCAACTCCTCATATTCCC
AGAAGGGACTGATCCTCACAGAAAACAGCAAGTCTCGAAGTAATGCATTTGCTGAAAAAAATGGACTTCAGAAAT
ATGAATATGTTTTACATCCAAGAACTACAGGCTTTACTTTTGTGGTAGACCGTCTAAGAGAAGGTAAGAACCTT
GATGCTGTCCATGATATCACTGTGGCGTATCCTCACAACATTCCTCAATCAGAGAAGCACCTCCTCCAAGGAGA
CTTTCCCAGGGAAATCCACTTTCACGTCCACCGGTATCCAATAGACACCCTCCCCACATCCAAGGAGGACCTTC
AACTCTGGTGCCACAAACGGTGGGAAGAGAAAGAAGAGGCTGCGTTCCTTCTATCAAGGGGAGAAAGAATTTT
TATTTTACCGGACAGAGTGTCATTCCACCTTGCAAGTCTGAACTCAGGGTCCTTGTGGTCAAATTGCTCTCTAT
ACTGTATTGGACCCTGTTCAGCCCTGCAATGTGCCTACTCATATATTTGTACAGTCTTGTTAAGTGGTATTTTA
TAATCACCATTGTAATCTTTGTGCTGCAAGAGAGAATATTTGGTGGACTGGAGATCATAGAACTTGCATGTTAC
CGACTTTTACACAAACAGCCACATTTAAATTCAAAGAAAAATAGTAAGATTATAAGGTTTGCCATGTGAAAAC
CTAGAGCATATTTTGGAAATGTTCTAAACCTTTCTAAGCTCAGATGCATTTTTGCATGACTATGTCGAATATTT
CTTACTGCCATCATTATTTGTTAAAGATATTTTGCACTTAATTTTGTGGGAAAAATATTGCTACAATTTTTTTT
AATCTCTGAATGTAATTTCGATACTGTGTACATAGCAGGGAGTGATCGGGGTGAAATAACTTGGGCCAGAATAT
TATTAAACAATCATCAGGCTTTTAAA

【図９２】

**FIGURE 92**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA68862
><subunit 1 of 1, 414 aa, 1 stop
><MW: 48920, pI: 8.95, NX(S/T): 1
MHSRGREIVVLLNPWSINEAVSSYCTYFIKQDSKSFGIMVSWKGIYFILTLFWGSFFGSIFMLSPFLPLMFVNP
SWYRWINNRLVATWLTLPVALLETMFGVKVIITGDAFVPGERSVIIMNNHRTRMDWMFLWNCLMRYSYLRLEKIC
LKASLKGVPGFGWAMQAAAYIFIHRKWKDDKSHFEDNIDYFCDIHEPLQLLIFPEGTDLTENSKSRSNAFAEKN
GLQKYEYVLHPRTTGFTFVVDRLREGKNLDAVHDITVAYPHNIPQSEKHLLQGDFPREIHFHVHRYPIDTLPTS
KEDLQLWCHKRWEEKEERLRSFYQGEKNFYFTGQSVIPPCKSELRVLVVKLLSILYWTLFSPAMCLLIYLYSLV
KWYFIITIVIFVLQERIFGGLEIIELACYRLLHKQPHLNSKKNE

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：

1-22 MHSRGREIVVLLNPWSINEAVS

膜貫通ドメイン
44-63 GIYFILTLFWGSFFGSIFML
90-108 TLPVALLETMFGVKVIITG
354-377 TLFSPAMCLLIYLYSLVKWYFIIT

【図９３】

**FIGURE 93**

CACCGGAGGGCACGCAGCTGACGGAGCTGCGCTGCGTTCGCCTCGTTTGCCTCGCGCCCTCCACTGGAGCTGTT
CGCGCCTCCCGGCTCCCACCGCAGCCCACCCGGCAGAGGAGTCGCTACCAGCGCCCAGTGCGCTCTGTCAGTCC
GCAAACTCCTTGCCGCCCGCCCGGGCTGGGCACCAAATACCAGGCTACCATGGTCTACAAGACTCTCTTCGCT
CTTTGCATCTTAACTGCAGGATGGAGGGTACAGAGTCTGCCTACATCAGCTCCTTTGTCTGTTTCTCTTCCGAC
AAACATTGTACCACCGACCACCATCTGGACTAGCTCTCCACAAAACACTGATGCAGACACTGCCTCCCCATCCA
ACGGCACTCACAACAACTCGGTGCTCCCAGTTACAGCATCAGCCCCAACATCTCTGCTTCCTAAGAACATTTCC
ATAGAGTCCAGAGAAGAGAGATCACCAGCCCAGGTTCGAATTGGGAAGGCACAAACACAGACCCCTCACCTTC
TGGGTTCTCGTCAACAAGCGGTGGAGTCCACTTAACAACCACGTTGGAGGAACACAGCTCGGGCACTCCTGAAG
CAGGCGTGGCAGCTACACTGTCGCAGTCCGCTGCTGACTCCCCTCAAGCTCATCTCCCCTCAAGCTCCAGCCTCA
TCACCCTCATCCCTATCAACCTCACCACCTGAGGTCTTTTCTGCCTCCGTTACTACCAACCATAGCTCCACTGT
GACCAGCACCCAACCCACTGGAGCTCCAACTGCACCAGAGTCCCCGACAGAGGAGTCCAGCTCTGACCACACAC
CCACTTCACATGCCACAGCTGAGCCAGTGCCCCAGGAGAAACACCCCCAACAACTGTGTCAGGCAAAGTGATG
TGTGAGCTCATAGACATGGAGACCACCACCACCTTTCCCAGGGTGATCATGCAGGAAGTAGAACATGCATTAAG
TTCAGGCAGCATCGCCGCCATTACCGTGACAGTCATTGCCGTGGTGCTGCTGGTGTTTGGAGTTGCAGCCTACC
TAAAAATCAGGCATTCCTCCTATGGAAGACTTTTGGACGACCATGACTACGGGTCCTGGGGAAACTACAACAAC
CCTCTGTACGATGACTCCTAACAATGGAATATGGCCTGGGATGAGGATTAACTGTTCTTTATTTATAAGTGCTT
ATCCAGTAGAATTAATAAGTACCTGATGCGCATTGAACGACAATCTTAAGCCCTGTTTGTTGGTATGGTTGTT
TTTGTTTTCCTCCCTCTCCTCTGGCTGCTACAACTTCCCCTTTCTGGTACAAGAAGAACCATTCTTTAAAGGTG
AGTGGAGGCTGATTTGCAGCTGAAGTGGGCCAGCCTTGCACCAGCCAGGCCAGACCACCATGGTGAAGGCTTCT
TTCCCCACTCAGGACCCACTTTGAGAAGGATCGAGGAGGAGGATTTGGGTTGTTTGTTAGGGGTTACTTTCA
GGGGAACATTTCATTTGTGTTATTTCTTAAACTTCTATTTAGGAAATTACATTAAGTATTAATGAGGGGAAAGG
AAATGAGCTCTACGAGGATTTCACCTTGCATGGGAGAGAGCAGGGTTTTCTCAGATTCCTTTTTAATCTCTATT
TATCTGGTTGTTTCTGACAGGATGCTGCCTGCTTGGCTCTACGAGCTGGAAAGCAGCTTCTTAGCTGCCTAATT
AATGAAAGATGAAAATAGGAAGTGCCCTGGAGGGGGCCAGCAGGTCACGGGGCAGAATCTCTCAGGTTGCTGTG
GGATCTCAGTGTGCCCCTACCTGTTCTCCCCTCCAGGCCACCTGTCTCTGTAAAGGATGTCTGCTCTGTTCAAA
AGGCAGCTGGGATCCCAGCCCACAAGTGATCAGCAGAGTTGCATTTCCAAAGAAAAAGGCTATGAGATGAGCTG
AGTTATAGAGAGAAAGGGAGAGGCATGTACGGTGTGGGGAAGTGGAAGAGAAGCTGGCGGGGGAGAAGGAGGCT
AACCTGCACTGAGTACTTCATTAGGACAAGTGAGAATCAGCTATTGATAATGGCCAGAGATATCCACAGCTTGG
AGGAGCCCAGAGACTGTTTGCTTTATACCCACACAGCAACTGGTCCACTGCTTTACTGTCTGTTGGATAATGGC
TGTAAAATGTTTAAAAAC

【図９４】

## FIGURE 94

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA92223
><subunit 1 of 1, 310 aa, 1 stop
><MW: 32289, pI: 4.62, NX(S/T): 4
MVYKTLFALCILTAGWRVQSLPTSAPLSVSLPTNIVPPTTIWTSSPQNTDADTASPSNGTHNNSVLPVTASAPT
SLLPKNISIESREEEITSPGSNWEGTNTDPSPSGFSSTSGGVHLTTTLEEHSSGTPEAGVAATLSQSAAEPPTL
ISPQAPASSPSSLSTSPPEVFSASVTTNHSSTVTSTQPTGAPTAPESPTEESSSDHTPTSHATAEPVPQEKTPP
TTVSGKVMCELIDMETTTTFPRVIMQEVEHALSSGSIAAITVTVIAVVLLVFGVAAYLKIRHSSYGRLLDDHDY
GSWGNYNNPLYDDS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
1-20 MVYKTLFALCILTAGWRVQS
膜貫通ドメイン
258-278 SIAAITVTVIAVVLLVFGVAA
Ｎ－グリコシル化部位
58 NGTH
62 NNSV
80 NISI
176 NHSS
カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
49 TDAD
85 SREE
95 SNWE
100 TNTD
120 TTLE
121 TLEE
141 SAAE
164 SPPE
191 TAPE
195 SPTE
200 SSSD
チロシンキナーゼリン酸化部位
289 RLLDDHDY
Ｎ－ミリストイル化部位
59 GTHNNS
115 GVHLTT
128 GTPEAG
133 GVAATL
257 GSIAAI
297 GSWGNY

【図９５】

## FIGURE 95

CAGAATCGCAGATTGCCAGCCCTTTTCCCGACCCCTACGGAAAGACGAGTCCAGGGGCCGTCCTGGCGAGGTCA
AAACATTTAGTCTGGTCTTTTCAGCGTGGACCCTGCCAGCAGCCAGGCCATGGAGCTCTCTGATGTCACCCTCA
TTGAGGGTGTGGGTAATGAGGTGATGGTGGTGGCAGGTGTGGTGGTGCTGATTCTAGCCTTGGTCCTAGCTTGG
CTCTCTACCTACGTAGCAGACAGCGGGTAGCAACCAGCTCCTGGGCGCTATTGTGTCAGCAGGCGACATCCGT
CCTCCACCTGGGGCATGTGGACCACCTGGTGGCAGGCCAAGGCAACCCCGAGCCAACTGAACTCCCCCATCCAT
CAGAGGGTAATGATGAGAAGGCTGAAGAGGCGGGTGAAGGTCGGGGAGACTCCACTGGGGAGGCTGGAGCTGGG
GGTGGTGTTGAGCCCAGCCTTGAGCATCTCCTTGACATCCAAGGCCTGCCCAAAAGACAAGCAGGTGCAGGCAG
CAGCAGTCCAGAGGCCCCCCTGAGATCTGAGGATAGCACCTGCCTCCCTCCCAGCCCTGGCCTCATCACTGTGC
GGCTCAAATTCCTCAATGATACCGAGGAGCTGGCTGTGGCTAGGCCAGAGGATACCGTGGGTGCCCTGAAGAGC
AAATACTTCCCTGGACAAGAAAGCCAGATGAAACTGATCTACCAGGGCCGCCTGCTACAAGACCCAGCCCGCAC
ACTGCGTTCTCTGAACATTACCGACAACTGTGTGATTCACTGCCACCGCTCACCCCCAGGGTCAGCTGTTCCAG
GCCCCTCAGCCTCCTTGGCCCCCTCGGCCACTGAGCCACCCAGCCTTGGTGTCAATGTGGGCAGCCTCATGGTG
CCTGTCTTTGTGGTGCTGTTGGGTGTGGTCTGGTACTTCCGAATCAATTACCGCCAATTCTTCACAGCACCTGC
CACTGTCTCCCTGGTGGGAGTCACCGTCTTCTTCAGCTTCCTAGTATTTGGGATGTATGGACGATAAGGACATA
GGAAGAAAATGAAAGGCATGGTCTTTCTCCTTTATGGCCTCCCCACTTTTCCTGGCCAGAGCTGGGCCCAAGGG
CCGGGGAGGGAGGGGTGGAAAGGATGTGATGGAAATCTCCTCCATAGGACACAGGAGGCAAGTATGCGGCCTCC
CCTTCTCATCCACAGGAGTACAGATGTCCCTCCCGTGCGAGCACAACTCAGGTAGAAATGAGGATGTCATCTTC
CTTCACTTTTAGGGTCCTCTGAAGGAGTTCAAAGCTGCTGGCCAAGCTCAGTGGGGAGCCTGGGCTCTGAGATT
CCCTCCCACCTGTGGTTCTGACTCTTCCCAGTGTCCTGCATGTCTGCCCCCAGCACCCAGGGCTGCCTGCAAGG
GCAGCTCAGCATGGCCCCAGCACAACTCCGTAGGGAGCCTGGAGTATCCTTCCATTTCTCAGCCAAATACTCAT
CTTTTGAGACTGAAATCACACTGGCGGGAATGAAGATTGTGCCAGCCTTCTCTTATGGGCACCTAGCCGCCTTC
ACCTTCTTCCTCTACCCCTTAGCAGGAATAGGGTGTCCTCCCTTCTTTCAAAGCACTTTGCTTGCATTTTATTT
TATTTTTTTAAGAGTCCTTCATAGAGCTCAGTCAGGAAGGGGATGGGGCACCAAGCCAAGCCCCCAGCATTGGG
AGCGGCCAGGCCACAGCTGCTGCTCCCGTAGTCCTCAGGCTGTAAGCAAGAGACAGCACTGGCCCTTGGCCAGC
GTCCTACCCTGCCCAACTCCAAGGACTGGGTATGGATCGCTGGGCCCTAGGCTCTTGCTTCTGGGGCTATTGGA
GGGTCAGTGTCTGTGACTGAATAAAGTTCCATTTTGTGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAA

【図９６】

## FIGURE 96

MELSDVTLIRGVGNEVMVVAGVVVLILALVLAWLSTYVADSGSNQLLGAIVSAGDTSVLHLGHVDHLVAGQGNP
EPTELPHPSSGNDEKAEEAGEGRGDSTGEAGAGGGVEPSLEHLLDIQGLPKRQAGAGSSSPEAPLRSEDSTCLP
PSPGLITVRLKFLNDTEELAVARPEDTVGALKSKYFPGQESQMKLIYQGRLLQDPARTLRSLNITDNCVIHCHR
SPPGSAVPGPSASLAPSATEPPSLGVNVGSLMVPVFVVLLGVVWYFRINYRQFFTAPATVSLVGVTVPFSPLVF
GMYGR

シグナルペプチド：
アミノ酸 1-36

膜貫通ドメイン
アミノ酸 246-267, 275-301

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸 162-166, 211-215

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸 48-54, 105-111, 109-115, 129-135, 177-183, 247-253

細胞接着配列
アミノ酸 97-100

【図９７】

## FIGURE 97

CAAAGCCCTACCCTCACCATTCACCAGGTCCTGTGGGAAGAGCAGCGTGGAGGTGGGCTGAGGTTAGAAGGTGC
AGAGCGTGGAAGAGATTGTGAGCTGAGTATTGGACATCTGTTCTTGAATAGTCCCTGGGCCTGCCATAGGAAA
GGAAGTTCTCCAGGGTTACAGTTCTTATCCGCGTGAATACACATGGCTCTGTTACGAAAAATTAATCAGGTGCT
GCTGTTCCTTCTGATCGTGACCCTCTGTGTGATTCTGTATAAGAAAGTTCATAAGGGGACTGTGCCCAAGAATG
ACGCAGATGATGAATCCGAGACTCCTGAAGAACTGGAAGAAGAGATTCCTGTGGTGATTTGTGCTGCAGCAGGG
AGGATGGGTGCCACTATGGCTGCCATCAATAGCATCTACAGCAACACTGACGCCAACATCTTGTTCTATGTAGT
GGGACTCCGGAATACTCTGACTCGAATACGAAAATGGATTGAACATTCCAAACTGAGAGAAATAAACTTTAAAA
TCGTGGAATTCAACCCGATGGTCCTCAAAGGGAAGATCAGACCAGACTCATCGAGGCCTGAATTGCTCCAGCCT
CTGAACTTTGTTCGATTTTATCTCCCTCTACTTATCCACCAACACGAGAAAGTCATCTATTTGGACGATGATGT
AATTGTACAAGGTGATATCCAAGAACTGTATGACACCACCTTGGCCCTGGGCCACGCGGCGGCTTTCTCAGATG
ACTGCGATTTGCCCTCTGCTCAGGACATAAACAGACTCGTGGGACTTCAGAACACATATATGGGCTATCTGGAC
TACCGGAAGAAGGCCATCAAGGACCTTGGCATCAGCCCCAGCACCTGCTCTTTCAATCCTGGTGTGATTGTTGC
CAACATGACAGAATGGAAGCACCAGCGCATCACCAAGCAATTGGAGAAATGGATGCAAAAGAATGTGGAGGAAA
ACCTCTATAGCAGCTCCCTGGGAGGAGGGGTGGCCACCTCCCCAATGCTGATTGTGTTTCATGGGAAATATTCC
ACAATTAACCCCCTGTGGCACATAAGGCACCTGGGCTGGAATCCAGATGCCAGATATTCGGAGCATTTTCTGCA
GGAAGCTAAATTACTCCACTGGAATGGAAGACATAAACCTTGGGACTTCCCTAGTGTTCACAACGACTTATGGG
AAAGCTGGTTTGTTCCTGACCCTGCAGGGAIATTTAAACTCAATCACCATAGCTGATATAACTCTACCCTTAAA
ATATTCCCTGTATAGAAATGTGGAATTGTCCCTTTGTAGCCAACTATAACATTGTTCTTTATGAATATTACCTT
TGATACATATGATCCACAATATAAAACCAAAAACTACTGTGTGCAAATTATACCTTGGACCATATAGGCATTG
ATTAACTTCTTTAAGTACATGTGATAACTATGGAAATCAAGATTATGTGACTGAAAAACATAAAGGAAGAGACC
CATCTAGATAACAGCAATCAACCTGCTTAATCTGAATGACAATTATATCCACAAATTTTTAAAACTTCTACAT
GTATTTTTCACATGAAGATCTCCTTAACAGGTTGCCAACCTTTTCTTTTATAAAACTATTACATTTAAAATATG
GACGTCTGAAAAATAAAATATTCATCATTTTTAAAA

【図９８】

## FIGURE 98

MALLRKINQVLLFLLIVTLCVILYKKVHKGTVPKNDADDESEPEELEEEIPVVICAAAGRMGATMAAINSIYS
NTDANILFYVVGLRNTLTRIRKWIEHSKLREINFKIVRFNPMVLKGKIRPDSSRPELLQPLNFVRFYLPLLIHQ
HEKVIYLDDDVIVQGDIQELYDTTLALGHAAAFSDDCDLPSAQDINRLVGLQNTYMGYLDYRKKAIKDLGISPS
TCSFNPGVIVANMTRWKHQRITKQLEKWMQKNVEENLYSSSLGGGVATSPMLIVFHGKYSTINPLWHIRHLGWN
PDARYSEHFLQEAKLLHWNGRHKPWDFPSVHNDLWESWFVPDPAGIFKLNHHS

シグナルペプチド：
アミノ酸 1-20

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸 234-238

チロシンキナーゼリン酸化部位
アミノ酸 253-261

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸 63-69, 86-92, 198-204, 218-224, 229-235, 265-271, 266-272

【図９９】

## FIGURE 99

GCGCCGGCTCCGCGCCTCGCGCCCAGTCCGCGGGCCGCGCCGCCGCTCCCGCCGCTCCCGCAGCC
GCCCCGCCGCCCGCCCGGAGCCCCGCGTCCCTAGGCCTGGCTCCCGCCTGCCCGAGACCCGCCCAGCCTGCCCC
GCTCAGCCGCCAGAGAAGATGCGGCTGCTCCCGGAATGGTTCCTCTTGCTCTTTGGCCCGTGGCTCCTTAGGAA
GGCCGTCAGTGCCCAGATACCAGAGTCCGGAAGGCCGCAGTACCTGGGGCTGCGCCCCGCCGCGGCCGGAGCGG
GTGCCCCCGGCCAGCAGCTCCCAGAGCCAAGGTCTTCGGACGGCCTAGGCGTGGGCCGCGCCTGGAGCTGGGCC
TGGCCGACCAACCACACGGGGGCGCTGGCCCGGGCAGGGGCAGCCGGGGCGTTGCCCGCGCAGCGCACCAAGAG
GAAGCCGTCCATCAAGGCGGCGCGCGCCAAAAGATCTTCGGCTGGGGGGACTTCTACTTTCGGGTGCATACCC
TCAAGTTTTCGCTGCTGGTGACCGGCAAGATCGTGGACCATGTGAACGGTACCTTCAGTGTGTATTTCCGCCAC
AACTCGTCCAGCCTGGGCAACCTCAGTGTCAGCATCGTGCCGCCCTCCAAGCGTGTCGAGTTCGGAGGAGTCTG
GCTGCCCGGGCCTGTCCCCCACCCTCTGCAGTCTACGCTCGCCCTGGAGGGGGTGCTTCCTGGGCTGGGGCCCC
CGCTGGGGATGGCAGCAGCAGCGGCGGGGCCGGGGCTTGGGGGCTCCCTCGGGGGCGCACTGGCGGGGCCGCTT
GGGGGCGCGTTGGGAGTGCCTGGGGCCAAAGAGTCACGCGCTTTCAATTGCCACGTGGAGTATGAGAAGACAAA
CCGCGCGACGCAAGCACCGACCGTGCCTGTACGACCCGTCGCAGGTGTGTTTCACCGAGCACACGCAGAGCCAGG
CCGCCTGGCTCTGTGCCAAGCCCTTCAAAGTCATCTGTATCTTCGTCTCTTTCCTCAGCTTTGACTACAAACTG
GTGCAGAAGGTGTGCCCAGACTATAACTTCCAGAGTGAGCACCCCTACTTCGGATAGCGCCCCTCCCCAGCCAG
TCCTGAGCCTCCCGCCAAATCCCAGCCTCACTAGGTGGGACCCCCTTCCCAGTGTTCTGCCGCTCCTGTGGCCA
TGTCGCCCACTCCTTCCACTCTGGGGCCGGAGGGGAATGGCTTCTCGGGACCCTCAGCTAGCGTGGGTGCCCTT
TTCCTTATGCGGAGTGCCCGCAAGGCTGGGGTAGCCCCCTCCAGTACACCCCAAAGTGAAAGGGATAAGAGTGC
AGCCCCAGAATAGGCGGGGCTTGGAGGCGGTCCCAATGTCCCCTGGGTCCACAGTGGGTCCCCTTTTCACCCTT
GGCGCTAGGCTGCGCACTCCCTTTCCCCGCAGCTTTAATAACTCCTGGCCTGGCACCCTCACCCCACCCTGACT
TTCCCATCCCCCAGCGCTTGTCCTGCTTCACCATACCCGCCTAAGACTGTAAAGGCCTAAAAACCTCGGCCTG
TCCTCCCACCATTCTGCCTGCCATATGCCTGTCCCCTTTTCCTCCAAACCCTATTAGGGTACCGGAAGCAGAAC
CCCTGGGCTGAGGCCCTGGCCCTGCCCCCGGCCCCTGCCCCTGCCCGCCCCCCCTCCAGTCCAGGCAGTCGAGCT
CCACCTGCCCTCTCCCTGCTGCTTCCTCTCGGTGATATTTTTTCTACGCCAAAACAGACGGGAAAGGGAACAAAA
TAAAGTGAAATCCCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１００】

## FIGURE 100

MRLLPEWFLLLFGPWLLRKAVSAQIPESGRPQYLGLRPAAAGAGAPGQQLPEPRSSDGLGVGRAWSWAWPTNHT
GALARAGAAGALPAQRTKRKPSIKAARAKKIFGWGDFYFRVHTLKPSLLVTGKIVDHVNGTFSVYFRHNSSSLG
NLSVSIVPPSKRVEFGGVWLPGPVPHPLQSTLALHGVLPGLGPPLGMAAAAAGPGLGGSLGGALAGPLGCALGV
PGAKRSRAFNCHVEYEKTNRARKHRPCLYDPSQVCFTEHTQSQAAWLCAKPFKVICLFVSPLSFDYKLVQKVCP
DYNFQSEHPYFG

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：

アミノ酸　1-22

膜貫通ドメイン
アミノ酸　273-288

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　72-76, 133-137, 143-147, 149-153

cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　93-97

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　35-41, 58-64, 60-66, 81-87, 84-90, 184-190, 194-200, 203-209, 205-211, 206-212, 209-215, 217-223, 221-227, 224-230

シトクロム　b/b6 Qo 部位シグネチャー
アミノ酸　5-11

【図１０１】

## FIGURE 101

GGGAAGGGATGCAAGGAAGCCCTCCGGCGCTGCGCTCCGAGGCGGGAGACAGCGTCCCGCTGAAAATGTGTGTC
TGACATGCAAGCTCAGTGGGGCAGAGACCCGTGGATTGCTGTGCCCTGCCCTCCGGACCTGGATCATGAAGGTG
TTGGGAAGAAGCTTCTTCTGGGTGCTGTTTCCCGTCCTTCCCTGGGCGGTGCAGGCTGTGGAGCACGAGGAGGT
GGCGCAGCGTGTGATCAAACTGCACCGCGGGCGAGGGGTGGCTGCCATGCAGAGCCGGCAGTGGGTCCGGGACA
GCTGCAGGAAGCTCTCAGGGCTTCTCCGCCAGAAGAATGCAGTTCTGAACAAACTGAAAACTGCAATTGGAGCA
GTGGAGAAAGACGTGGGCCTGTCGGATGAAGAGAAACTGTTTCAGGTGCACACGTTTGAAATTTCCAGAAAGA
GCTGAATGAAAGTGAAAATTCCGTTTCCAAGCTGTCTACGGACTGCAGAGAGCCCTGCAGGGGGATTACAAAG
ATGTCGTGAACATGAAGGAGAGCAGCCGGCAGCGCCTGGAGGCCCTGAGAGAGGCTGCAATAAAGGAAGAAACA
GAATATATGGAACTTCTGGCAGCAGAAAAACATCAAGTTGAAGCCCTTAAAAATATGCAACATCAAAACCAAAG
TTTATCCATGCTTGACGAGATTCTTGAAGATGTAAGAAAGGCAGCGGATCGTCTGGAGGAAGAGATAGAGGAAC
ATGCTTTTGACGACAATAAATCAGTCAAGGGGGTCAATTTTGAGGCAGTTCTGAGGGTGGAGGAAGAAGAGGCC
AATTCTAAGCAAAATATAACAAAACGAGAAGTGGAGGATGACTTGGGTCTTAGCATGCTGATTGACTCCCAGAA
CAACCAGTATATTTTGACCAAGCCCAGAGATTCAACCATCCCACGTGCAGATCACCACTTTATAAAGGACATTG
TTACCATAGGAATGCTGTCCTTGCCTTGTGGCTGGCTATGTACAGCCATAGGATTGCCTACAATGTTTGGTTAT
ATTATTTGTGGTGTACTTCTGGGACCTTCAGGACTAAATAGTATTAAGTCTATTGTGCAAGTGGAGACATTAGG
AGAATTTGGGGTGTTTTTACTCTTTTCTTGTTGGCTTAGAATTTTCTCCAGAAAAGCTAAGAAAGGTGTGGA
AGATTTCCTTACAAGGGCCGTGTTACATGACACTGTTAATGATTGCATTTGGCTTGCTGTGGGGGCATCTCTTG
CGGATCAAACCCACGCAGAGCGTCTTCATTTCCACGTGTCTGTCCTTGTCAAGCACACCCCTCGTGTCCAGGTT
CCTCATGGGCAGTGCTCGGGGTGACAAAGAAGGCGACATTGACTACAGCACCGTGCTCCTCGGCATGCTGGTGA
CGCAGGACGTGCAGCTCGGGCTCTTCATGGCCGTCATGCCGACTCTCATACAGGCGGGCGCCAGTGCATCTTCT
AGCATTGTCGTGGAAGTTCTCCGAATCCTGGTTTTGATTGGTCAGATTCTTTTTTCACTAGCGGCGGTTTTTCT
TTTATGTCTTGTTATAAAGAAGTATCTCATTGGACCCTATTATCGGAAGCTGCACATGGAAAGCAAGGGGAACA
AAGAAATCCTGATCTTGGGAATATCTGCCTTTATCTTCTTAATGTTAACGGTCACGGAGCTGCTGGACGTCTCC
ATGGAGCTGGGCTGTTTCCTGGCTGGAGCGCTCGTCTCCTCTCAGGGCCCCGTGGTCACCGAGGAGATCGCCAC
CTCCATCGAACCCATCCGCGACTTCCTGGCCATCGTTTTCTTCGCCTCCATAGGGCTCCACGTGTTCCCCACGT
TTGTGGCGTACGAGCTCACGGTGCTGGTGTTCCTCACCTTGTCAGTGGTGGTGATGAAGTTTCTCCTGGCGGCG
CTGGTCCTGTCTCTCATTCTGCCGAGGAGCAGCCAGTACATCAAGTGGATCGTCTCTGCGGGGCTTGCCCAGGT
CAGCGAGTTTTCCTTTGTCCTGGGGAGCCGGGCGCGAAGAGCGGGCGTCATCTCTCGGGAGGTGTACCTCCTTA
TACTGAGTGTGACCACGCTCAGCCTCTTGCTCGCCCCGGTGCTGTGGAGAGCTGCAATCACGAGGTGTGTGCCC
AGACCGGAGAGACGGTCCAGCCTCTGATGGCTCGGAGATGATGGACCGTGGAAGGGAAGCGTCTGTGGGGAGTG
AGCGCTTAGATGGCCAGCAGCTGCTCCTTCTGGGAAGCTCGCACCTTGGCAACAGAACAGCCCTCTAGCAGAGC
GTCAGTGCAGTCGTGTTATCCCGGCTTTACAGAATATTCTTGTCCTATTTTAGAATTTTCCGGAGTAGTTTAT
TTGCAGTCTGTTGATTATGTGCAGTAGACCCGGGACACTGCGTTTTACCGATCACCTTGAATGTGGTGCCTGGA
TGTGCCTTTTTTTTTTTTCCCTGAAATTATTATTAATTTTCTATTGTGAGTTCATCAGTTCATAGTTTTTTTAG
TAAAGAAGCAAAATTAAAAGGCTTTTAAAAATGTACAACTTCAGAATTATAATCTGTTAGTCAAATTATTTGTTA
TTAAACATTTCTGTAATATGAAGTTGTAATCCTGGCCGTGAGCTTGGAAGCTTACTTTTGATTCTTAAAGCCTA
TGTTTTCTAAAATGAGACAAATACGGATGTCTATTTGCCTTTATTGTAACTTTTAAATGAAATAATTTCATGT
CAATTTCTATTAGATATATCACTTAAAATATTTGGTTTTAAATCACAAGAATATGTATTCTTTAATAAAGATAA
TTTATGATCATGGTAAAAAAAAAAA

【図１０２】

## FIGURE 102

MKVLGRSFFWVLFPVLPWAVQAVEHEEVAQRVIKLHRGRGVAAMQSRQWVRDSCRKLSGLLRQKNAVLNKLKTA
IGAVEKDVGLSDEEKLFQVHTFEIFQKELNEESENSVFQAVYGLQRALQGDYKDVVNMKESSRQRLEALREAAIK
EETEYMELLAAEKHQVEALKNMQHQNQSLSMLDEILEDVRKAADRLEEEIREHAFDDNKSVKGVNFEAVLRVEE
EEANSKQNITKREVEDDLGLSMLIDSQNNQYILTKPRDSTIPRADHHFIKDIVTIGMLSLPCGWLCTAIGLPTM
FGYIICGVLLGFSGLNSIKSIVQVETLGEFGVPFTLFLVGLEFSPEKLRKVWKISLQGPCYMTLLMIAFGLLWG
HLLRIKPTQSVFISTCLSLSSTPLVSRFLMGSARGDKEGDIDYSTVLLGMLVTQDVQLGLFMAVMPTLIQAGAS
ASSSIVVEVLRILVLIGQILFSLAAVFLLCLVIKKYLIGPYYRKLHMESKGNKEILILGISAPIFLMLTVTELL
DVSMELGCFLAGALVSSQGPVVTEEIATSIEPIRDFLAIVFFASIGLHVFPTFVAYELTVLVFLTLSVVVMKFL
LAALVLSLILPRSSQYIKWIVSAGLAQVSEFSFVLGSRARRAGVISREVYLLILSVTTLSLLLAPVLWRAAITR
CVPRDERRSSL

シグナルペプチド：
アミノ酸　1-22
膜貫通ドメイン
アミノ酸　282-304, 322-337, 354-370, 379-395, 445-474, 501-520, 576-598, 641-660
Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　104-108, 174-178, 206-210, 230-234
cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　55-59, 673-677
チロシンキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　407-414
Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　116-122, 327-333, 366-372, 401-407, 419-425, 429-435, 442-448, 525-531, 530-536
細胞接着配列
アミノ酸　404-407

【図１０３】

**FIGURE 103**

GACGGAAGAACAGCGCTCCCGAGGCCGCGGGAGCCTGCAGAGAGGACAGCCGGCCTGCGCC
GGGACATGCGGCCCCAGGAGCTCCCCAGGCTCGCGTTCCCGTTGCTGCTGTTGCTGTTGCT
GCTGCTGCCGCCGCCGCCGTGCCCTGCCCACAGCGCCACGCGCTTCGACCCCACCTGGGAG
TCCCTGGACGCCCGCCAGCTGCCCGCGTGGTTTGACCAGGCCAAGTTCGGCATCTTCATCC
ACTGGGGAGTGTTTTTCCGTGCCCAGCTTCGGTAGCGAGTGGTTCTGGTGGTATTGGCAAAA
GGAAAAGATACCGAAGTATGTGGAATTTATGAAAGATAATTACCCTCCTAGTTTCAAATAT
GAAGATTTTGGACCACTATTTACAGCAAAATTTTTTAATGCCAACCAGTGGGCAGATATTT
TTCAGGCCTCTGGTGCCAAATACATTGTCTTAACTTCCAAACATCATGAAGGCTTTACCTT
GTGGGGGTCAGAATATTCGTGGAACTGGAATGCCATAGATGAGGGGCCCAAGAGGGACATT
GTCAAGGAACTTGAGGTAGCCATTAGGAACAGAACTGACCTGCGTTTTGGACTGTACTATT
CCCTTTTTGAATGGTTTCATCCGCTCTTCCTTGAGGATGAATCCAGTTCATTCCATAAGCG
GCAATTTCCAGTTTCTAAGACATTGCCAGAGCTCTATGAGTTAGTGAACAACTATCAGCCT
GAGGTTCTGTGGTCGGATGGTGACGGAGGAGCACCGGATCAATACTGGAACAGCACAGGCT
TCTTGGCCTGGTTATATAATGAAAGCCCAGTTCGGGGCACAGTAGTCACCAATGATCGTTG
GGGAGCTGGTAGCATCTGTAAGCATGGTGGCTTCTATACCTGCAGTGATCGTTATAACCCA
GGACATCTTTTGCCACATAAATGGGAAAACTGCATGACAATAGACAAACTGTCCTGGGGCT
ATAGGAGGGAAGCTGGAATCTCTGACTATCTTACAATTGAAGAATTGGTGAAGCAACTTGT
AGAGACAGTTTCATGTGGAGGAAATCTTTTGATGAATATTGGGCCCACACTAGATGGCACC
ATTTCTGTAGTTTTTGAGGAGCGACTGAGGCAAGTGGGGTCCTGGCTAAAAGTCAATGGAG
AAGCTATTTATGAAACCTATACCTGGCGATCCCAGAATGACACTGTCACCCCAGATGTGTG
GTACACATCCAAGCCTAAAGAAAAATTAGTCTATGCCATTTTTCTTAAATGGCCCACATCA
GGACAGCTGTTCCTTGGCCATCCCAAAGCTATTCTGGGGGCAACAGAGGTGAAACTACTGG
GCCATGGACAGCCACTTAACTGGATTTCTTTGGAGCAAAATGGCATTATGGTAGAACTGCC
ACAGCTAACCATTCATCAGATGCCGTGTAAATGGGGCTGGGCTCTAGCCCTAACTAATGTG
ATCTAAAGTGCAGCAGAGTGGCTGATGCTGCCAAGTTATGTCTAAGGCTAGGAACTATCAGG
TGTCTATAAATTGTAGCACATGGAGAAAGCAATGTAAACTGGATAAGAAAATTATTTGGCAG
TTCAGCCCTTTCCCTTTTTCCCACTAAATTTTTCTTAAATTACCCATGTAACCATTTTAAC
TCTCCAGTGCACTTTGCCATTAAAGTCTCTTCACATTGATTTGTTTCCATGTGTGACTCAG
AGGTGAGAATTTTTTTCACATTATAGTAGCAAGGAATTGGTGGTATTATGGACCGAACTGAA
AATTTTATGTTGAAGCCATATCCCCCATGATTATATAGTTATGCATCACTTAATATGGGGA
TATTTTCTGGGAAAATGCATTGCTAGTCAATTTTTTTTTGTGCCAACATCATAGAGTGTATT
TACAAAATCCTAGATGGCATAGCCTACTACACACCTAATGTGTATGGTATAGACTGTTGCT
CCTAGGCTACAGACATATACAGCATGTTACTGAATACTGTAGGCAATAGTAACAGTGGTAT
TTGTATATCGAAACATATGGAAACATAGAGAAGGTACAGTAAAAATACTGTAAAATAAATG
GTGCACCTGTATAGGGCACTTACCACGAATGGAGCTTACAGGACTGGAAGTTGCTCTGGGT
GAGTCAGTGAGTGAATGTGAAGGCCTAGGACATTATTGAACACTGCCAGACGTTATAAATA
CTGTATGCTTAGGCTACACTACATTTATAAAAAAAAGTTTTTCTTTCTTCAATTATAAATT
AACATAAGTGTACTGTAACTTTACAAACGTTTTAATTTTTAAAACCTTTTTGGCTCTTTTG
TAATAACACTTAGCTTAAAACATAAACTCATTGTGCAAATGTAA

【図１０４】

**FIGURE 104**

MRPQELPRLAFPLLLLLLLLLPPPPCPAHSATRFDPTWESLDARQLPAWFDQAKFGIFIHW
GVFSVPSFGSEWFWWYWQKEKIPKYVEFMKDNYPPSFKYEDFGPLFTAKFFNANQWADIFQ
ASGAKYIVLTSKHHEGFTLWGSEYSWNWNAIDEGPKRDIVKELEVAIRNRTDLRFGLYYSL
FEWFHPLFLEDESSSFHKRQFPVSKTLPELYELVNNYQPEVLWSDGDGGAPDQYWNSTGFL
AWLYNESPVRGTVVTNDRWGAGSICKHGGFYTCSDRYNPGHLLLPHKWENCMTIDKLSWGYR
RRAGISDYLTIEELVKQLVETVSCGGNLLMNIGPTLDGTISVVFEERLRQVGSWLKVNGEA
IYETYTWRSQNDTVTPDVWYTSKPKEKLVYAIFLKWPTSGQLFLGHPKAILGATEVKLLGH
GQPLNWISLEQNGIMVELPQLTIHQMPCKWGWALALTNVI

シグナル配列：

アミノ酸　1-28

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　171-175, 239-243, 377-381

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　32-36, 182-186, 209-213, 227-231, 276-280, 315-319, 375-375

チロシンキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　361-369, 389-397

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　143-149, 178-184, 255-261, 272-278, 428-434

ロイシンジッパーパターン：

アミノ酸　410-432

α－Ｌ－フコシダーゼ推定活性部位

アミノ酸　283-295

【図１０５Ａ】

**FIGURE 105A**

GAGAGGGACAGAGGCTGGAGAAGGATGTATGGCCTGCCCTGGGCTTGTCTGTTCCCTCCT
GAGCCTGAGCCCCTTACCTTCCTGACCCCATGAAGCACACACTGGCTCTGCTGGCTCCCC
TGCTGGGCCTGGGCCTGGGGCTGCCCTGAGTCAGCTGGCTGCAGGGGCCACAGACTGCA
AGTTCCTTGGCCCGGCAGAGCACCTGACATTCACCCCAGCAGCCAGGGCCCGGTGGCTGG
CCCCTCGAGTTCGTGCGCCAGGACTCCTGGACTCCCTCTATGGCACCGTGCGCCGCTTCC
TCTCGGTGGTGCAGCTCAATCCTTTCCCTTCAGAGTTGGTAAAGCCCTACTGAATGAGC
TGGCCTCCGTGAAGGTGAATGAGGTGGTCGGTACGAGGCGGGCTACGTGGTATGCGCTG
TGATCGCGGCCTCTACCTGCTGCTGGTGCCCACTGCCGGGCTTTGCTTCTGCTGCTGCC
GCTGCCACCGGCGCTGCGGGGGACGAGTGAAGACAGAGCACAAGGCGCTGGCCTGTGAGC
GCGCGGCCCTCATGGTCTTCCTGCTGCTGACCACCCTCTTGCTGCTGATTGGTGTGGTCT
GTGCCTTTGTCACCAACCAGCGCACGCATGAACAGATGGGCCCCAGCATCGAGGCCATGC
CTGAGACCCTGCTCAGCCTCTGGGCCTGGTCTCTGATGTCCCCCAAGAGCTGCAGGCCG
TGGCACAGCAATTCTCCCTGCCCCAGGAGCAAGTCTCAGAGGACGGATGGATGGTGTTGGTG
TGAGCATTGGGAGCGCGATCCACACTCAGCTCAGGAGCTCCGTGTACCCCTTGCTGGCGG
CCGTGGGCAGTTTGGGCCAGGTCCTGCAGGTCTCCGTGCACCACCTGCAAACCTTGAATG
CTACAGTGGTAGAGCTGCAGGCCGGGCAGCAGGACCTGGAGCCAGCCATCCGGGAACACC
GGGACCGCCTCCTTGAGCTGCTGCAGGAGGCCAGGTGCCAGGGAGATTGTGCAGGGCCC
TGAGCTGGGCCCGCACCCTGGAGCTGGGTGCTGACTTCAGCCAGGTGCCCTCTGTGGACC
ATGTCCTGCACCAGCTAAAAGGTGTCCCGAGGCCAACTTCTCCAGCATGGTCCAGGAGG
AGAACAGCACCTTCAACGCCCTTCCAGCCCTGGCTGCCATGCAGACATCCAGCGTGGTGC
AAGAGCTGAAGAAGGCAGTGGCCCAGCAGCCGGAAGGGGTGAGGACATCGGCTGAAGGGT
TCCCGGGCTTGGAGGCAGCTTCCCGCTGGGCCCAGGCACTGCAGGAGGTGGAGGAGAGCA
GCCGCCCCTACCTGCAGGAGGTGCAGAGATACGAGACCTACAGGTGGATCGTGGGCTGCG
TGCTGTGCTCCGTGGTCCTATTCGTGGTGCTCTGCAACCTGCTGGCCTCAATCTGGGCA
TCTGGGGCCTGTCTGCCAGGGACGACCCCAGCCACCCAGAAGCCAAGGGCGAGGCTGGAG
CCCGCTTCCTCATGGCAGGTGTGGGCCTCAGCTTCCTCTTTGCTGCACCCCTCATCCTCC
TGGTGTTCGCCACCTTCCTGGTGGGTGGCAACGTGCAGACGCTGGTGTGCCGGAGCTGGG
AGAACGGCGAGCTCTTTGAGTTTGCAGACACCCCAGGGAACCTGCCCCGTCCATGAACCC
TGTCGCAACTTCTTGGCCTGAGGAAGAACATCAGCATCCACCAAGCCTATCAGCAGTGCA
AGGAAGGGCAGCGCTCTGGACAGTCCTGCAGCTCAACGACTCCTACGACCTGGAGGAGC
ACCTGGATATCAACCAGTATACCAACAAGCTACGGCAGGAGTTGCAGAGCCTGAAAGTAG
ACACACAGAGCCTGGACCTGCTGAGCTCAGCCGCCCGCCGGGACCTGGAGGCCCTGCAGA
GCAGTGGGCTTCAGCGCATCCACTACCCCGACTTCCTCGTTCAGATCCAGAGGCCCGTGG
TGAAGACCAGCATGGAGCAGCTGGCCCAGGAGCTGCAAGGACTGGCCCAGGCCCAAGACA
ATTCTGTGCTGGGGCAGCGGCTGCAGGAGGAGGCCCAAGGACTCAGAAACCTTCACCAGG

【図１０５Ｂ】

**FIGURE 105B**

AGAAGGTCGTCCCCCAGCAGAGCCTTGTGGCAAAGCTCAACCTCAGCGTCAGGGCCCTGG
AGTCCTCTGCCCCGAATCTCCAGCTGGAGACCTCAGATGTCCTAGCCAATGTCACCTACC
TGAAAGGAGAGCTGCCTGCCTGGGCAGCCAGGATCCTGAGGAATGTGAGTGAGTGTTTCC
TGGCCCGGGAGATGGGCTACTTCTCCCAGTACGTGGCCTGGGTGAGAGAGGAGGTGACTC
AGCGCATTGCCACCTGCCAGCCCCTCTCCGGAGCCCTGGACAACAGCCGTGTGATCCTGT
GTGACATGATGGCTGACCCCTGGAATGCCTTCTGGTTCTGCCTGGCATGGTGCACCTTCT
TCCTGATCCCCAGCATCATCTTTGCCGTCAAGACCTCCAAATACTTCCGTCCTATCCGGA
AACGCCTCAGCTCCACCAGCTCTGAGGAGACTCAGCTCTTCCACATCCCCCGGGTTACCT
CCCTGAAGCTGTAGGGCCTTGTGGGGTGAGGTGACCCTGAGGCTGCCTGTCCTCCCCTTT
GATTTAGCCTGGGCCACAGGACTTCGGTAGCTCTTGCCCCAGAGCCCAGGCTGGCATCCA
GGCCTGGACTGTCCCCAGTTCCGGCTTACCTGGCCCCACCTTGCCTGCTCCTTTCCACCC
CTTTCTGCTCACGACCCCCATCATTCACGCTCAGAATCACATGGGACTTCTGTGCAGCTG
CAGAGCCAGCAAGTCCCTACAGGTGTCACCCGTTACCCCCATGCTGGTGGCATCCTCACA
GGAAGAGCCTGTTCTCCACCTGCTGGAGCCTGGACCCTGGGGTGGGACAGAGGCCTCGTC
CAACCCCACTCCCCTTCCCGTGTGTCTTCCCCCTGCCAAGCCTCCCCCTGCCAAGCCTCC
CCCTGCCCCTCTCTGAGCCCCTCGCCCCCCACACCGTCCTCATCTGGCCTCCCCCCTGGC
CCCCACTTCCCTCTTATGCCCTTCCTGGCCCTTTGCTTCCTCCCTTAGTCCCCTCTTCAC
CATATCTCCACTGCTACCTTGCTGGCCCCAGAGACCACCCTGCCCAACCAAACCACTCAG
GTAACGCCACTAATCAGGCAGGGGCCACCATGGCCTAGGTCTGGGCTGGCTGCAGGCCCT
GCCTCATGGCCTCTGAGCCCTCCACTGCCCCAGGGCCTTGGGCCCTCTGCAGATCTCATC
CAGGATTTATTGTTGTCCAGTGGGGTGAGGGAGGCCTGTCTGAAGGCCGAGCCTCCCTGC
CTGCACCCAAGTTAGAAATGGGGGTACCAGCACTTAGCTTCTCTCTGAGTGCTGGCTCCC
AAGGAAGGGACCTGGGACCTGGGCCACAGTGGGGGCTTGCCCTTACCTCTTCAGAAGGAA
GCATCTTCCACAGCCCCCACCCAACTTTCTTAGGAGTGATCTGGTGGCCAGAACAGGATT
TTGCACGGCCCCTTTTATCCTGCGCATGTGGCCTAGGGTCATCCCCAGCCCATCCCTGTG
TCAGCCCTGAGTGCTGGACACTGCGTTCCAGAAATGAGGAAGAGGAGAGAGAAGATGG
ACAGACCTCAGATCCATTAAAGTGTTCTCACTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAA

【図１０６Ａ】

**FIGURE 106A**

MKHTLALLAPLLGLGLGLALSQLAAGATDCKFLGPAEHLTFTPAARARWLAPRVRAPGLL
DSLYGTVRRFLSVVQLNPFPSELVKALLNELASVKVNEVVRYEAGYVVCAVIAGLYLLLV
PTAGLCFCCCRCHRRCGGRVKTEHKALACERAALMVFLLLTTLLLLIGVVCAFVTNQRTH
EQMGPSIEAMPETLLSLWGLVSDVPQELQAVAQQFSLPQEQVSEELDGVGVSIGSAIHTQ
LRSSVYPLLAAVGSLGQVLQVSVHHLQTLNATVVELQAGQQDLEPAIREHRDRLLELLQE
ARCQGDCAGALSWARTLELGADFSQVPSVDHVLHQLKGVPEANFSSMVQEENSTFNALPA
LAAMQTSSVVQELKKAVAQQPEGVRTLAEGFPGLEAASRWAQALQEVEESSRPFYLQEVQR
YETYRWIVGCVLCSVVLFVVLCNLLGLNLGIWGLSARDDPSHPEAKGEAGARTLMAGVGL
SFLFAAPLILLVFATFLVGGNVQTLVCRSWENGELPFPADTPGNLPPSMNLSQLLGLRKN
ISIHQAYQQCKEGAALWTVLQLNDSYDLEEHLDINQYTNKLRQELQSLKVDTQSLDLLSS
AARRDLEALQSSGLQRIHYPDFLVQIQRPVVKTSMEQLAQELQGLAQAQDNSVLGQRLQE
EAQGLRNLHQEKVVPQQSLVAKLNLSVRALESSAPNLQLETSDVLANVTYLKGELPAWAA
RILRNVSRCFLAREMGYFSQYVAWVREEVTQRIATCQPLSGALDNSRVILCDMMADPWNA
FWFCLAWCTFFLIPSIIFAVKTSKYFRPIRKRLSSTSSETQLFHIPRVTSLKL

270-273 Ｎ－グリコシル化部位
343-346 Ｎ－グリコシル化部位
352-355 Ｎ－グリコシル化部位
530-533 Ｎ－グリコシル化部位
540-543 Ｎ－グリコシル化部位
563-566 Ｎ－グリコシル化部位
684-687 Ｎ－グリコシル化部位
707-710 Ｎ－グリコシル化部位
725-728 Ｎ－グリコシル化部位
811-814 cAMP-および cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
272-275 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
386-389 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
455-458 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
461-464 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
633-636 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
816-819 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
817-820 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
95-102 チロシンキナーゼリン酸化部位
13-18 Ｎ－ミリストイル化部位
15-20 Ｎ－ミリストイル化部位
17-22 Ｎ－ミリストイル化部位
26-31 Ｎ－ミリストイル化部位
124-129 Ｎ－ミリストイル化部位
168-173 Ｎ－ミリストイル化部位
228-233 Ｎ－ミリストイル化部位

【図１０６Ｂ】

**FIGURE 106B**

230-235 Ｎ－ミリストイル化部位
320-325 Ｎ－ミリストイル化部位
338-343 Ｎ－ミリストイル化部位
393-398 Ｎ－ミリストイル化部位
429-434 Ｎ－ミリストイル化部位
446-451 Ｎ－ミリストイル化部位
447-482 Ｎ－ミリストイル化部位
500-505 Ｎ－ミリストイル化部位
536-541 Ｎ－ミリストイル化部位
644-649 Ｎ－ミリストイル化部位
761-766 Ｎ－ミリストイル化部位
129-136 ホスホリパーゼＡ２ヒスチジン活性部位
126-137 4Fe-4Sフェレドキシン、鉄－硫黄結合領域 シグネチャー
80-88 ミトコンドリアエネルギー転移タンパク質 シグネチャー

【図１０７】

**FIGURE 107**

GATTCCGAGCGCCTCCACTGCTGGTCCGTTGGCCAGATCAACTCGCCGCGTGGGCCGGCC
GTTCCCTGAGAGTCTGAGCGCTCGCCGCACCCCCTTCCGAGCTTCTATTGGCCGTAGCAG
ACGTCCGTCTGCCGCTATCTCCGCCCCAATACGGAAGCGGCCTAGTCCTCCGGCTCCGAC
AGCTGGGTGTCCAGGCCATGGGGCAGCCCTGGGCGGCTGGGAGCACGGACGGGGCGCCCG
CGCAGCTGCCTCTCGTGCTCACCGCGCTGTGGGCCGCGGCCGTGGGCCTGGAGCTGGCTT
ACGTGCTGGTGCTCGGTCCCGGGCCGCCGCCGCTGGGACCCCTGGCCCGGGCCTTGCAGC
TGGCGCTGGCCGCCTTCCAGCTGCTCAACCTGCTGGGCAACGTGGGGCTCTTCCTGCGCT
CGGATCCCAGCATCCGTGGCGTGATGCTGGCCGGCCGCGGTCTGGGCCAGGGCTGGGCTT
ACTGCTACCAATGCCAAAGCCAGGTGCCGCCACGCAGCGGACACTGCTCTGCCTGCCGCG
TCTGCATCCTGCGTCGGGACCACCACTGCCGCCTGCTGGGCCGCTGCGTGGGCTTCGGCA
ACTACCGGCCCTTCCTGTGCCTGCTGCTTCATGCCGCCGGCGTCCTGCTCCACGTCTCTG
TGCTGCTGGGCCCTGCACTGTCGGCCCTGCTGCGAGCCCACACGCCCCTCCACATGGCTG
CCCTCCTCCTGCTTCCCTGGCTCATGTTGCTCACAGGCAGAGTGTCTCTGGCACAGTTTG
CCTTGGCCTTCGTGACGGACACGTGCGTGGCGGGTGCGCTGCTGTGCGGGGCTGGGCTGC
TCTTCCATGGGATGCTGCTGCTGCGGGGCCAGACCACATGGGAGTGGGCTCGGGGCCAGC
ACTCCTATGACCTGGGTCCCTGCCACAACCTGCAGGCAGCCCTGGGGCCCCGCTGGGCCC
TCGTCTGGCTCTGGCCCTTCCTGGCCTCCCCATTGCCTGGGGATGGGATCACCTTCCAGA
CCACAGCAGATGTGGGACACACAGCCTCCTGACTCCAGGAAGAGCCAGAGCTGTGCAGGG
AGGAAGGGGTGAGAGGGGGGCCCCCACACCTAGACTCAGTAAGGAAGTCGGGTTGGACCT
TAACATCTGCATTGGACAACTCCACCCCTTCCTTGGCCTTGCCCCTGCCCGCCTACACTC
CTACGTGTCCAGGGCTTGGGCCGTGACTTAGGCAGAGGAGTGCAGAGGAGGGTCTGGCAG
GGGCTGCTCAGGCCGCCTAGCTGCCCCTTTGCCAGGTTAATAAAGCACTGACTTGTTAA

【図１０８】

**FIGURE 108**

MGQPWAAGSTDGAPAQLPLVLTALWAAAVGLELAYVLVLGPGPPPLGPLARALQLALAAF
QLLNLLGNVGLPLRSDPSIRGVMLAGRGLGQGWAYCYQCQSQVPPRSGHCSACRVCILRR
DHHCRLLGRCVGFGNYRPFLCLLLHAAGVLLHVSVLLGPALSALLRAHTPLHMAALLLLP
WLMLLTGRVSLAQFALAFVTDTCVAGALLCGAGLLFHGMLLLRGQTTWEWARGQHSYDLG
PCHNLQAALGPRWALVWLWPFLASPLPGDGITFQTTADVGHTAS

226-229 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
275-278 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
2-7 Ｎ－ミリストイル化部位
8-13 Ｎ－ミリストイル化部位
30-35 Ｎ－ミリストイル化部位
82-86 Ｎ－ミリストイル化部位
88-93 Ｎ－ミリストイル化部位
90-95 Ｎ－ミリストイル化部位
206-211 Ｎ－ミリストイル化部位
143-164 ロイシンジッパーパターン
150-171 ロイシンジッパーパターン
157-178 ロイシンジッパーパターン
164-185 ロイシンジッパーパターン

【図１０９】

**FIGURE 109**

CTTGTCTTTGTGTCGGTTGTGATTTTCCTAATCTCTGATTTTCCTTTTCTCTCGGACGCT
CTCCCTCTTCGGACCCATTTTCTCCCGTGCTTCATGCCCTGATAGCCTGGCCCCTTCCGG
GCTTCCTTCGCTACCGGGGACGCCTCTAGTTTTTCTGAATTTCTGGCTGGCTCCACCCTC
CGCGTTCATCTTCCTCAAGAGTTCGCCCCTCTGGGGGCTCCCTCTGTGTAATCGTCGCCTT
CTCTGGGTATTTCTGTGAACTCCGTCTCACACCATCCCGCCATCTTCTCTGCCTTGGCCC
CTTTTCTCTGTACAGCCAGCTCTGTGTCCTTTCTTCTCCCCCTCTAAAATCGACTCCTC
TTCTCCCTGAGAGCCCCACCTTTGTGCCCCACTCCTCATTTTCCTACGCCTCCCTCTCTC
TGCTGGTCCTCTCTCCCTGCAAGGTTCCATTCCATCAATTTGTTTGTCTTTTGTAGGG
GTGGCATCCCCCTCTGACTACTGCTCCATCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGCTT
GAGGATTTCACTTCAATCTTTTCTGGTTGCGTCTCCACTTGTACTCAGCTTGTTAGGTCC
AGGTCCAGTTGTTCTGCATCTGAGGCTGGCGTGTGCTGTCTTCTCTGATTGGCCTAATCT
CCCTCACCCCGGTGAGATCTGTTGTCAGCCTTCGTTTCTCTTTCCTGTGTCCCAGCTTTT
CTGCGGGTCTTGGCACCTTTCTTGGCCACAGATTTCTGGGTTACAGAGCATGTGTGTCTG
AGGCATTGCAGGCAGAAAAGGGTGGCCGACGTGACCTCTAGCTGGACTGCTGGCAGGGG
AGCTGTCCTAGATAAAATTGGAAAGAAACAGTGACCCAGAGACAGGTGGACAAAGAATTC
GGGGACTGATGGGAACTGAGCTTGGGATCCAGACTGAAACTGATTCCAGACTGACCTCTA
GCACCCAGGACCCAGACACAGGGCCATGGGACCCCAGCATTTGAGACTTGTGCAGCTGTT
CTGCCTTCTAGGGGCCATCCCCACTCTGCCTCGGGCTGGAGCTCTTTTGTGCTATGAAGC
AACAGCCTCAAGATTCAGAGCTGTTGCTTTCCATAACTGGAAGTGGCTTCTGATGAGGAA
CATGGTGTGTAAGCTGCAAGAGGCTGCGAGGAGACGCTAGTGTTCATTGAGACAGGGAC
TGCAAGGGGAGTTGTGGGCTTTAAAGGCTGCAGCTCGTCTTCGTCTTACCCTGCGCAAAT
CTCCTACCTTGTTTCCCCACCCGGAGTGTCCATTGCCTCCTACAGTCGCGTCTGCCGGTC
TTATCTCTGCAACAACCTCACCAATTTGGAGCCTTTTGTGAAACTCAAGGCCAGCACTCC
TAAGTCTATCACATCTGCGTCCTGTAGCTGCCCGACCTGTGTGGCGAGCACATGAAGGA
TTGCCTCCCAAATTTTGTCACCACTAATTCTTGCCCCTTGGCTGCTTCTACGTGTTACAG
TTCCACCTTAAAATTTCAGGCAGGGTTTCTCAATACCACCTTCCTCCTCATGGGGTGTGC
TCGTGAACATAACCAGCTTTTAGCAGATTTTCATCATATTGGGAGCATCAAAGTGACTGA
GGTCCTCAACATCTTAGAGAAGTCTCAGATTGTTGGTGCAGCATCCTCCAGGCAAGATCC
TGCTTGGGGTGTCGTCTTAGGCCTCCTGTTTGCCTTCAGGGACTGACCATCTAGCTGCAC
CCGACAAGCACCCAGACTCTTTCACATAACAAATAAAATAGCAGAGTTCCCTTAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１１０】

## FIGURE 110

MGPQHLRLVQLPCLLGAIPTLPRAGALLCYEATASRFRAVAFHNWKWLLMRNMVCKLQEG
CEETLVFIETGTARGVVVGFKGCSSSSSYPAQISYLVSPPGVSIASYSRVCRSYLCNNLTN
LEPFVKLKASTPKSITTSASCSCPTCVGEHMKDCLPNFVFTTNSCPLAASTCYSSTLKFQAG
FLNYTFLLMGCAREHNQLLADPHHIGSIKVTRVLNILLEKSQIVGAASSRQDPAWGVVLGL
LFAFRD

117-121 Ｎ－グリコシル化部位
183-187 Ｎ－グリコシル化部位

119-123 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
228-232 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

16-22 Ｎ－ミリストイル化部位
25-31 Ｎ－ミリストイル化部位
60-66 Ｎ－ミリストイル化部位
71-77 Ｎ－ミリストイル化部位
81-87 Ｎ－ミリストイル化部位
100-106 Ｎ－ミリストイル化部位
224-130 Ｎ－ミリストイル化部位
235-241 Ｎ－ミリストイル化部位
239-243 Ｎ－ミリストイル化部位

181-192 原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位

【図１１１】

## FIGURE 111

GGCAGTGCAGCCGCCTCACAGGTCGGCGGACGGGCCAGGCGGGCGGCCTCCTGAACCGAA
CCGAATCGGCTCCTCGGGCCGTCGTCCTCCCCGCCCCTCCTCGCCCGCCGCGGAGTTTTC
TTTCGGTTTCTTCCAAGATTCCTGGCCTTCCCTCGACGGAGCCGGGCCCAGTGCGGGGGC
GCAGGGCGCGGGAGCTCCACCTCCTCGGCTTTCCCTGCGTCCAGAGGCTGGCATGGCGCG
GGCCGAGTACTGAGCGCACGGTCGGGGCACAGCAGGGCCGGGGGGTGCAGCTGGCTCGCG
CCTCCTCTCCGGCCGCCGTCTCCTCCGGTCCCTGGCGAAAGCCATTGAGACACCAGCTGG
ACGTCACGCGCCGGAGCATGTCTGGGAGTCAGAGCGAGGTGGCTCCATCCCCGCAGAGTC
CGCGGAGCCCCGAGATGGGACGGGACTTGCGGCCCGGGTCCCGCGTGCTCCTGCTCCTGC
TTCTGCTCCTGCTGGTGTACCTGACTCAGCCAGGCAATGGCAACGAGGGCAGCGTCACTG
GAAGTTGTTATTGTGGTAAAAGAATTTCTTCCGACTCCCCGCCATCGGTTCAGTTCATGA
ATCGTCTCCGGAAACACCTGAGAGCTTACCATCGGTGTCTATACTACACGAGGTTCCAGC
TCCTTTCCTGGAGCGTGTGTGGGGGCAACAAGGACCCATGGGTTCAGGAATTGATGAGCT
GTCTTGATCTCAAAGAATGTGGACATGCTTACTCGGGGATTGTGGCCCACCAGAAGCATT
TACTTCCTACCAGCCCCCCAATTTCTCAGGCCTCAGAGGGGGCATCTTCAGATATCCACA
CCCCTGCCCAGATGCTCCTGTCCACCTTGCAGTCCACTCAGCGCCCCACCCTCCCAGTAG
GATCACTGTCCTCGGACAAAGAGCTCACTCGTCCCAATGAAACCACCATTCACACTGCGG
GCCACAGTCTGGCAGCTGGGCCTGAGGCTGGGGAGAACCAGAAGCAGCCGGAAAAAAATG
CTGGTCCCACAGCCAGGACATCAGCCACAGTGCCAGTCCTGTGCCTCCTGGCCATCATCT
TCATCCTCACCGCAGCCCTTTCCTATGTGCTGTGCAAGAGGAGGAGGGGGCAGTCACCGC
AGTCCTCTCCAGATCTGCCGGTTCATTATATACCTGTGGCACCTGACTCTAATACCTGAG
CCAAGAATGGAAGCTTGTGAGGGTAAACTGTGGCTTATTCTTACAAAAAGTGTAATAAAG
GAGACTGACCCCTGACAACATGGTAGGCACTGTAAAAAAAAAAAAAA

【図１１２】

## FIGURE 112

MGRDLRPGSRVLLLLLLLLVYLTQPGNGNEGSVTGSCYCGKRISSDSPPSVQFMNRLRK
HLRAYHRCLYYTRFQLLSWSVCGGNKDPWVQRLMSCLDLKECGHAYSGIVAHQKHLLPTS
PPISQASEGASSDIHTPAQMLLSTLQSTQRPTLPVGSLSSDKELTRPNETTIHTAGHSLA
AGPEAGENQKQPEKNAGPTARTSATVPVLCLLAIIFILTAALSYVLCKRRRGQSPQSSPD
LPVHYIPVAPDSNT

168-172 Ｎ－グリコシル化部位

42-46 cAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

95-99 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
160-164 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位
237-241 カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

29-35 Ｎ－ミリストイル化部位
32-38 Ｎ－ミリストイル化部位
36-42 Ｎ－ミリストイル化部位
156-162 Ｎ－ミリストイル化部位

40-44 アミド化

【図１１３Ａ】

## FIGURE 113A

GAAAAAAAGGAAAGGCTAGCAGTCATCCAACAGAATCATGAGACAGACTTTGCCTTGTAT
CTACTTTTGGGGGGGCCTTTTGCCCTTTGGGATGCTGTGTGCATCCTCCACCACCAAGTG
CACTGTTAGCCATGAAGTTGCTGACTGCAGCCACCTGAAGTTGACTCAGGTACCCGATGA
TCTACCCACAAACATAACAGTGTTGAACCTTACCCATAATCAACTCAGAAGATTACCAGC
CGCCAACTTCACAAGGTATAGCCAGCTAACTAGCTTGGATGTAGGATTTAACACCATCTC
AAAACTGGAGCCAGAATTGTGCCAGAAACTTCCCATGTTAAAAGTTTGAACCTCCAGCA
CAATGAGCTATCTCAACTTTCTGATAAAACCTTTGCCTTCTGCAGAATTGACTGAACT
CCATCTCATGTCCAACTCAATCCAGAAAATTAAAATAATCCCTTTGTCAAGCAGAAGAA
TTTAATCACATTAGATCTGTCTCATAATGGCTTGTCATCTACAAAATTAGGAACTCAGGT
TCAGCTGGAAAATCTCCAAGAGCTTCTATTATCAAACAATAAAATTCAAGCGCTAAAAAG
TGAAGAACTGGATATCTTTGCCAATTCATCTTTAAAAAAATTAGAGTTGTCATCGAATCA
AATTAAAGAGTTTTCTCCAGGGTGTTTTCACGCAATTGGAAGATTATTTGGCCTCTTTCT
GAACAATGTCCAGCTGGGTCCCAGCCTTACAGAGAAGCTATGTTTGGAATTAGCAAACAC
AAGCATTCGGAATCTGTCTCTGAGTAACAGCCAGCTGTCCACCACCAGCAATACAACTTT
CTTGGGACTAAAGTGGACAAATCTCACTATGCTCGATCTTTCCTACAACAACTTAAATGT
GGTTGGTAACGATTCCTTTGCTTGGCTTCCACAACTAGAATATTTCTTCCTAGAGTATAA
TAATATACAGCATTTGTTTTCTCACTCTTTGCACGGGCTTTTCAATGTGAGGTACCTGAA
TTTGAAACGGTCTTTTACTAAACAAAGTATTTCCCTTGCCTCACTCCCCAAGATTGATGA
TTTTTCTTTCAGTGGCTAAAATGTTTGGAGCACCTTAACATGGAAGATAATGATATTCC
AGGCATAAAAAGCAATATGTTCACAGGATTGATAAACCTGAAATACTTAAGTCTATCCAA
CTCCTTTACAAGTTTGCGAACTTTGACAAATGAAACATTTGTATCACTTGCTCATTCTCC
CTTACACATATTCAACCTAACCAAGAATAAAATCTCAAAAATGAGAGATGATGCTTTCTC
TTGGTTGGGCCACCTAGAAGTACTTGACCTGGGCCTTAATGAAATGGGCAAGAACTCAC
AGGCCAGGAATGGAGAGGTCTAGAAAATATTTTCGAAATCTATCTTTCCTACAACAAGTA
CCTGCAGCTGACTAGGAACTCCTTTGCCTTGGTCCCAAGCCTTCAACGACTGATGCTCCG
AAGGGTGGCCCTTAAAAATGTGGATAGCTCTCCTTCACCATTCCAGCCTCTTCGTAACTT
GACCATTCTGGATCTAAGCAACAACATAGCCAACATAAATGATGACATGTTGGAGGG
TCTTGAGAAACTAGAAATTCTCGATTTGCAGCATAACAACTTAGCACGGCTCTGGAAACA
CGCAAACCCTGGTGGTCCCATTTATTCCTAAAGGGTCTGTCTCACCTCCACATCCTTAA
CTTGGAGTCCAACGGCTTTGACGAGATCCCAGTTGAGGTCTTCAAGGATTTATTTGAACT
AAAGATCATCGATTTAGGATTGAATAATTTAAACACACTTCCAGCATCTGTCTTTAATAA
TCAGGTGTCTCTAAAGTCATTGAACCTTCAGAGAAATCTCATAACATCCGTTGAGAAGAA
GGTTTTCGGGCCAGCTTCAGGAACCTGACTGAGTTAGATATGCGCTTTAATCCCTTTGA
TTGCACGTGTGAAAGTATTGCCTGGTTTGTTAATTGGATTAACGAGACCCATACCAACAT
CCCTGAGCTGTCAAGCCACTACCTTTGCAACACTCCACCTCACTATCATGGGTTCCCAGT
GAGACTTTTTGATACATCATCTTGCAAAGACAGTGCCCCCTTTGAACTCTTTTTCATGAT
CAATACCAGTATCCTGTTGATTTTTATCTTTATTGTACTTCTCATCCACTTTGAGGGCTG
GAGGATATCTTTTTATTGGAATGTTTCAGTACATCGAGTTCTTGGTTTCAAAGAAATAGA
CAGACAGACAGAACAGTTTGAATATGCAGCATATATAATTCATGCCTATAAAGATAAGGA
TTGGGTCTGGGAACATTTCTCTTCAATGGAAAAGGAAGACCAATCTCTCAAATTTTGTCT
GGAAGAAAGGGACTTTGAGGCGGGTGTTTTTGAACTAGAAGCAATTGTTAACAGCATCAA
AAGAAGCAGAAAAATTATTTTTGTTATAACACACCATCTATTAAAAGACCCATTATGCAA

【図１１３Ｂ】

## FIGURE 113B

AAGATTCAAGGTACATCATGCAGTTCAACAAGCTATTGAACAAAATCTGGATTCCATTAT
ATTGGTTTTCCTTGAGGAGATTCCAGATTATAAACTGAACCATGCACTCTGTTTGCGAAG
AGGAATGTTTAAATCTCACTGCATCTTGAACTGGCCAGTTCAGAAAGAACGGATAGGTGC
CTTTCGTCATAAATTGCAAGTAGCACTTGGATCCAAAAACTCTGTACATTAAATTTATTT
AAATATTCAATTAGCAAAGGAGAAACTTTCTCAATTTAAAAAGTTCTATGGCAAATTTAA
GTTTTCCATAAAGGTGTTATAATTTGTTTATTCATATTTGTAAATGATTATATTCTATCA
CAATTACATCTCTTCTAGGAAAATGTGTCTCCTTATTTCAGGCCTATTTTTGACAATTGA
CTTAATTTTACCCAAAATAAAACATATAAGCACGTAAAAAAAAAA

【図１１４】

## FIGURE 114

><Tue Nov 2 09:30:51 PST 1999 DNA142524 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA142524
><subunit 1 of 1, 904 aa, 1 stop
><MW: 103863, pI: 7.14, NX(S/T): 17
MRQTLPCIYFWGGLLPFGMLCASSTTKCTVSHEVADCSHLKLTQVPDDLPTNITVLNLTH
NQLRRLPAANFTRYSQLTSLDVGFNTISKLEPELCQKLPMLKVLNLQHNELSQLSDKTFA
FCTNLTELHLMSNSIQKIKNNPFVKQKNLITLDLSHNGLSSTKLGTQVQLENLQELLLSN
NKIQALKSEELDIFANSSLKKLELSSNQIKEFSPGCFHAIGRLFGLFLNNVQLGPSLTEK
LCLELANTSIRNLSLSNSQLSTTSNTTFLGLKWTNLTMLDLSYNNLNVVGNDSFAWLPQL
EYFFLEYNNIQHLFSHSLHGLFNVRYLNLKRSFTKQSISLASLPKIDDFSFQWLKCLEHL
NMEDNDIPGIKSNMFTGLINLKYLSLSNSFTSLRTLTNETFVSLAHSPLHIFNLTKNKIS
KIESDAFSWLGHLEVLDLGLNEIGQELTGQEWRGLENIFEIYLSYNKYLQLTRNSFALVP
SLQRLMLRRVALKNVDSSPSPFQPLRNLTILDLSNNNIANINDDMLEGLEKLEILDLQHN
NLARLWKHANPGGPIYFLKGLSHLHILNLESNGFDEIPVEVFKDLFELKIIDLGLNNLNT
LPASVFNNQVSLKSLNLQKNLITSVEKKVFGPAFRNLTELDMRFNPFDCTCESIAWFVNW
INETHTNIPELSSHYLCNTPPEHYHGFPVRLFDTSSCKDSAPFELFFMINTSILLIFIFIV
LLIHFEGWRISFYWNVSVHRVLGFKEIDRQTEQFEYAAYIIHAYKDKDWVWEHFSSMEKE
DQSLKFCLEERDFEAGVFELEAIVNSIKRSRKIIFVITHHLLKDPLCKRFKVHHAVQQAI
EQNLDSIILVFLERIPDYKLNHALCLRRGMFKSHCILNWPVQKERIGAFRHKLQVALGSK
NSVH

【図１１５】

## FIGURE 115

GCAGGGGAGCTCCGAGTGTCCACAGGAAGGAACTATCAGCTCCTGGCATCTGTAAGGATGCTGTCCATGCTGAGGACAATGACCAGACTCTGCTTCCTGTTATTCTTCTCTGTGGCCACCAGTGGGTGCAGTGCAGCAGCAGCCTCTTCTCTTGAGATGCTCTCGAGGGAATTCGAAACCTGTGCCTTCTCCTTTTCTTCCCTGCCTAGAAGCTGCAAAGAAATCAAGGAACGCTGCCATAGTGCAGGTGATGGCCTGTATTTTCTCCGCACCAAGAATGGTGTTGTCTACCAGACCTTCTGTGACATGACTTCTGGGGGTGGCGGCTGGACCCTGGTGGCCAGCGTGCACGAGAATGACATGCGTGGGAAGTGCACGGTGGGTGATCGCTGGTCCAGTCAGCAGGGCAACAAAGCAGACTACCCAGAGGGGGATGGCAACTGGGCCAACTACAACACCTTTGGATCTGCAGAGGCGGCCACGAGCGATGACTACAAGAACCCTGGCTACTACGACATCCAGGCCAAGGACCTGGGCATCTGGCATGTGCCCAACAAGTCCCCCATGCAGCATTGGAGAAACAGCGCCCTGCTGAGGTACCGCACCAACACTGGCTTCCTCCAGAGACTGGGACATAATCTGTTTGGCATCTACCAGAAATACCCAGTGAAATACAGATCAGGGAAATGTTGGAATGACAATGGCCCAGCCATACCTGTGGTCTATGACTTTGGTGATGCTAAGAAGACTGCATCTTATTACTCACCGTATGGTCAACGGGAATTTGTTGCAGGATTCGTTCAGTTCCGGGTGTTTAATAACGAGAGAGCAGCCAACGCCCTTTGTGCTGGGATAAAAGTTACTGGCTGTAACACTGAGCATCACTGCATCGGTGGAGGAGGGTTCTTCCCACAGGGCAAACCCCGTCAGTGTGGGGACTTCTCCGCCTTGACTGGGATGGATATGGAACTCACGTTAAGAGCAGCTGCAGTCGGGAGATAACGGAGGCGGCTGTACTCTTGTTCTATAGATGAGACAGAGCTCTGCGGTGTCAGGGCGAGAACCCATCTTCCAACCCCGGCTATTTGGAGACGGAAAAACTGGAATTCTAACAAGGAGGAGAGGAGACTAAATCACATCAATTTGCA

【図１１６】

## FIGURE 116

MLSMLRTMTRLCFLLFFSVATSGCSAAAASSLEMLSREFETCAFSFSSLPRSCKRIKERCHSAGDGLYFLRTKNGVVYQTFCDMTSGGGGWTLVASVHENDMRGKCTVGDRWSSQQGNKADYPEGDGNWANYNTFGSAEAATSDDYKNPGYYDIQAKDLGIWHVPNKSPMQHWRNSALLRYRTNTGFLQRLGHNLFGIYQKYPVKYRSGKCWNDNGPAIPVVYDFGDAKKTASYYSFYGQREFVAGFVQFRVFNNERAANALCAGIKVTGCNTEHHCIGGGGFFPQGKPRQCGDFSAFDWDGYGTHVKSSCSREITEAAVLLFYR

| | |
|---|---|
| 86-90 | グリコサミノグリカン接着部位 |
| 30-34 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 52-56 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 62-66 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 80-84 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 96-100 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 107-111 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 142-146 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 296-300 | カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位 |
| 23-29 | Ｎ－ミリストイル化部位 |
| 88-94 | Ｎ－ミリストイル化部位 |
| 127-133 | Ｎ－ミリストイル化部位 |
| 136-142 | Ｎ－ミリストイル化部位 |
| 265-262 | Ｎ－ミリストイル化部位 |
| 14-25 | 原核生物膜リポタンパク質脂質接着部位 |

【図１１７】

## FIGURE 117

ATCCCTCGACCTCGACCCACGCGTCCGCTGGAAGGTGGCGTGCCCTCCTCTGGCTGGTACCATGCAGCTCCCACTGGCCCTGTGTCTCGTCTGCCTGCTGGTACACACAGCCTTCCGTGTAGTGGAGGGCCAGGGGTGGCAGGCGTTCAAGAATGATGCCACGGAAATCATCCCCGAGCTCGGAGAGTACCCCGAGCCTCCACCGGAGCTGGAGAACAACAAGACCATGAACCGGGCGGAGAACGGAGGGCGGCCTCCCCACCACCCCTTTGAGACCAAAGACGTGTCCGAGTACAGCTGCCGCGAGCTGCACTTCACCCGCTACGTGACCGATGGGCCGTGCCGCAGCGCCAAGCCGGTCACCGAGCTGGTGTGCTCCGGCCAGTGCGGCCCGGCGCGCCTGCTGCCCAACGCCATCGGCCGCGGCAAGTGGTGGCGACCTAGTGGGCCCGACTTCCGCTGCATCCCCGACCGCTACCGCGCGCAGCGCGTGCAGCTGCTGTTCCCGGTGGTGAGGCGCCGCGCGCGCAAGGTGCGCCTGGTGGCCTCGTGCAAGTGCAAGCGCCTCACCCGCTTCCACAACCAGTCGGAGCTCAAGGACTTCGGGACCGAGGCCGCTCGGCCGCAGAAGGCCCGGAAGCCGCGGCCCCGCGCCCGGAGCGCCAAAGCCAACCAGGCCGAGCTGGAGAACGCCTACTAGAGCCCGCCCGCGCCCCTCCCCACCGGCGGGCGCCCCGGCCCTGAACCCGCGCCCCACATTTCTGTCCTCTGCGCGTGGTTTGATTGTTTATATTTCATTGTAAATGCCTGCAACCCAGGGCAGGGGGCTGAGACCTTCCAGGCCCTGAGGAATCCCGGGCGCCGGCAAGGCCCCCCTCAGCCCGCCAGCTGAGGGGTCCCACGGGGCAGGGGAGGGAATTGAGAGTCACAGACACTGAGCCACGCAGCCCCGCCTCTGGGGCCGCCTACCTTGCTGGTCCCACTTCAGAGGAGGCAGAAATGGAAGCATTTTCACCGCCCTGGGGTTTTAAGGGAGCGGTGTGGGAGTGGGAAAGTCCAGGGACTGGTTAAGAAAGTTGGATAAGATTCCCCCTTGCACCTCGCTGCCCATCAGAAAGCCTGAGGCGTGCCCAGAGCACAAGACTGGGGGCAACTGTAGATGTGGTTTCTAGTCCTGGCTCTGCCACTAACTTCCTGTGTAACCTTGAACTACACAATTCTCCTTCGGGACCTCAATTTCCACTTTGTAAAATGAGGGTGGAGGTGGGAATAGGATCTCGAGGAGACTATTGGCATATGATTCCAAGGACTCCAGTGCCTTTTGAATGGGCAGAGGTGAGAGAGAGAGAGAGAAAGAGAGAGAATTGAATGCAGTTGCATTGATTCAGTGCCAAGGTCACTTCCAGAATTCAGAGTTGTGATGCTCTCTTCTGACAGCCAAAGATGAAAAACAAACAGAAAAAAAAAAGTAAAGAGTCTATTTATGGCTGACATATTTACGGCTGACAAACTCCTGGAAGAAGCTATGCTGCTTCCCAGCCTGGCTTCCCCGGATGTTTGGCTACCTCCACCCCTCCATCTCAAAGAAATAACATCATCCATTGGGGTAGAAAAGGAGAGGGTCCGAGGGTGGTGGGAGGGATAGAAATCACATCCGCCCCAACTTCCCAAAGAGCAGCATCCCTCCCCCGACCCATAGCCATGTTTTAAAGTCACCTTCCGAAGAGAAGTGAAAGGTTCAAGGACACTGGCCTTGCAGGCCCGAGGGAGCAGCCATCACAAACTCACAGACCAGCACATCCCTTTGAGACACCGCCTTCTGCCCACCACTCACGGACACATTTCTGCCTAGAAACAGCTTCTTACTGCTCTTACATGTGATGGCATATCTTACACTAAAAGAATATTATTGGGGGAAAAACTACAAGTGCTGTACATATGCTGAGAAACTGCAGAGCATAATAGCTGCCACCCAAAAATCTTTTTGAAAATCATTTCCAGACAACCTCTTACTTTCTGTGTAGTTTTTAATTGTTAAAAAAAAAAGTTTTAAACAGAAGCACATGACATATGAAAGCCTGCAGGACTGGTCGTTTTTTTGGCAATTCTTCCACGTGGGACTTGTCCACAAGAATGAAAGTAGTGGTTTTTAAAGAGTTAAGTTACATATTTATTTTCTCACTTAAGTTATTTATGCAAAAGTTTTTCTTGTAGAGAATGACAATGTTAATATTGCTTTATGAATTAACAGTCTGTTCTTCCAGAGTCCAGAGACATTGTTAATAAAGACAATGAATCATGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１１８】

## FIGURE 118

MQLPLALCLVCLLVHTAFRVVEGQGWQAFKNDATEIIPELGEYPEPPPELENNKTMNRAENGGRPPHHPFETKDVSEYSCRELHFTRYVTDGPCRSAKPVTELVCSGQCGPARLLPNAIGRGKWWRPSGPDFRCIPDRYRAQRVQLLCPGGEAPRARKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGTEAARPQKGRKPRPRARSAKANQAELENAY

| | | |
|---|---|---|
| シグナルペプチド： | アミノ酸 | 1-16 |
| Ｎ－グリコシル化部位 | アミノ酸 | 53-57;175-179 |
| cAMP-および cGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位 | アミノ酸 | 168-172 |
| Ｎ－ミリストイル化部位 ： | アミノ酸 | 183-189 |
| アミド化部位 | アミノ酸 | 191-195 |

【図１１９Ａ】

**FIGURE 119A**

GAGGCTCCGTGCCCCGCCCCCGGGTGCCCCGCCCCTTTGCGCGGCTGGCGCGGCCAGCC
GGCCAGGCTCCCCTCGGCAAACCTGTCTAATTGGGGCGGGGAGCGGAGCTTCCTCCTCTG
AGGGCCGTGCCGCGCTGCCAGATTTGTTCTTCCGCCCCTGCCTCCGCGGCTCGGAGGCGA
GCGGAAGGTGCCCCGGGGCCGAGGCCGTGACGGGGCGGGCGGGAGCCCCGGCAGTCCGG
GGTCGCCGGCGAGGGCCATGTCGCTGTTGGGGGACCCGCTACAGGCCCTGCCGCCCTCGG
CCGCCCCCACGGGGCCGCTGCTCGCCCCTCGGCCGGCGCGACCCTCAACCGCCTGCGGG
AGCCGCTGCTGCGAGAGGCTCAGCGAGCTCCTGGATCAGGCGCCCGAGGGCCGGGGCTGGA
GGAGACTGGCGGAGCTGGCGGGGAGTCGCGGGCGCCTCCGCCTCAGTTGCCTAGACCTGG
AGCAGTGTTCTCTTAAGGTACTGGAGCCTGAAGGAAGCCCCAGCCTGTTGTCTGCTGAAGT
TAATGGGTGAAAAAGGTTGCACAGTCACAGAATTGAGTGATTTCCTGCAGGCTATGGAAC
ACACTGAAGTTCTTCAGCTTCTCAGCCCCCAGGAATAAAGATTACTGTAAACCCAGAGT
CAAAGGCAGTCTTGGCTGGACAGTTTGTGAAACTGTGTTGCCGGGCAACTGGACATCCTT
TTGTTCAATATCAGTGGTTCAAAATGAATAAAGAGATTCCAAATGGAAATACATCAGAGC
TTATTTTTAATGCAGTGCATGTAAAAGATGCAGGCTTTTATGTCTGTCGAGTTAATAACA
ATTTCACCTTGAATTCAGCCAGTGGTCACAGCTGGATGTTTGCGACATCCCAGAGAGCT
TCCAGAGAAGTGTTGATGGCGTCTCTGAATCCAAGTTGCAAATCTGTGTTGAACCAACTT
CCCAAAAGCTGATGCCAGGCAGCACATTGGTTTTACAGTGTGTTGCTGTTGGAAGCCCTA
TTCCTCACTACCAGTGGTTCAAAATGAATTACCATTAACACATGAGACCAAAAGCTAT
ACATGGTGCCTTATGTGGATTTGGAACACCAAGGAACCTACTGGTGTCATGTATATAATG
ATCGAGACAGTCAAGATAGCAAGAAGGTAGAAATCATCATAGGAAGAACAGATGAGGCAG
TGGAGTGCACTGAAGATGAATTAAATAATCTTGGTCATCCTGATAATAAAGAGCAAACAA
CTGACCAGCTTTGGCGAAGGACAAGGTTGCCCTTTTGATAGGAAATATGAATTACCGGG
AGCACCCCAAGCTCAAAGCTCCTTTGGTGGATGTGTACGAATTGACTAACTTACTGAGAC
AGCTGGACTTCAAAGTGGTTTCACTGTTGGATCTTACTGAATATGAGATGCGTAATGCTG
TGGATGAGTTTTTACTCCTTTAGACAAGGGAGTATATGGGTTATTATATTATGCAGGAC
ATGGTTATGAAAATTTTGGGAACAGCTTCATGGTCCCCGTTGATGCTCCAAATCCATATA
GGTCTGAAAATTGTCTGTGTGTACAAAATATACTGAAATTGATGCAAGAAAAAGAAACTG
GACTTAATGTGTTCTTATTGGATATGTGTAGGAAAAGAAATGACTACGATGATACCATTC
CAATCTTGGATGCACTAAAAGTCACCGCCAATATTGTGTTTGGATATGCCACGTGTCAAG
GAGCAGAAGCTTTTGAAATCCAGCATTCTGGATTGGCAAATGGAATCTTTATGAAATTTT
TAAAAGACAGATTATTAGAAGATAAGAAAATCACTGTGTTACTGGATGAAGTTGCAGAAG
ATATGGGTAAGTGTCACCTTACCAAAGGCAAACAGGCTCTAGAGATTCGAAGTAGTTTAT
CTGAGAAGAGAGGACTTACTGATCCAATACAGGGAACAGAATATTCTGCTGAATCTCTTG
TGCGGAATCTACAGTGGGCCAAGGCTCATGAACTTCCAGAAAGTATGTGTCTTTAAGTTTG
ACTGTGGTGTTCAGATTCAATTAGGATTTGCAGCTGAGTTTTCCAATGTCATGATCATCT
ATACAAGTATAGTTTACAAACCACCGGAGATAATAATGTGTGATGCCTACGTTACTGATT
TTCCACTTGATCTAGATATTGATCCAAAAGATGCAAATAAAGGCACACCTGAAGAAACTG
GCAGCTACTTGGTATCAAAGGATCTTCCCAAGCATTGCCTCTATACCAGACTCAGTTCAC
TGCAAAAATTAAAGGAACATCTAGTCTTCACAGTATGTTTATCATATCAGTACTCAGGAT
TGGAAGATACTGTAGAGGACAAGCAGGAAGTGAATGTTGGGAAACCTCTCATTGCTAAAT
TAGACATGCATCGAGGTTTGGGAAGGAAGACTTGCTTTCAAACTTGTCTTATGTCTAATG
GTCCTTACCAGAGTTCTGCAGCCACCTCAGGAGGAGCAGGGCATTATCACTCATTGCAAG

【図１１９Ｂ】

**FIGURE 119B**

ACCCATTCCATGGTGTTTACCATTCACATCCTGGTAATCCAAGTAATGTTACACCAGCAG
ATAGCTGTCATTGCAGCCGGACTCCAGATGCATTTATTTCAAGTTTCGCTCACCATGCTT
CATGTCATTTTAGTAGAAGTAATGTGCCAGTAGAGACAACTGATGAAATACCATTTAGTT
TCTCTGACAGGCTCAGAATTTCTGAAAAATGACCTCCTTGTTTTTGAAAGTTAGCATAAT
TTTAGATGCCTGTGAAATAGTACTGCACTTACATAAAGTGAGACATTGTGAAAAGCAAA
TTTGTATATGTAGAGAAAGAATAGTAGTAACTGTTTCATAGCAAACTTCAGGACTTTGAG
ATGTTGAAATTACATTATTTAATTAC

【図１２０】

**FIGURE 120**

><Fri Sep 24 18:51:08 PDT 1999 DNA111030 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA111030
><subunit 1 of 1, 824 aa, 1 stop
><MW: 92272, pI: 5.66, NX(S/T): 4
MSLLGDPLQALPPSAAPTGPLLAPPAGATLNRLRPLLRRLSELLDQAPEGRGWRRLAEL
AGSRGRLRLSCLDLEQCSLKVLEFEGSPSLCLLKLMGEKGCTVTELSDFLQAMEHTEVLQ
LLSPPGIKITVNPESKAVLAGQFVKLCCRATGHPFVQYQWFKNNKEIPNGNTSELIFNAV
HVKDAGFYVCRVNNNFTFEFSQWSQLDVCDIPESFQRSVDGVSESKLQICVEPTSQKLMP
GSTLVLQCVAVGSPIPHYQWFKNELPLTHETKKLYMVPYVDLEHQGTYWCHVYNDRDSQD
SKKVEIIIGRTDEAVECTEDELNNLGHPDNKEQTTDQPLAKDKVALLIGNMNYREHPKLK
APLVDVYELTNLLRQLDFKVVSLLDLTEYEMRNAVDEFLLLLDKGVYGLLVYAGHGYENF
GNSFMVPVDAPNPYRSENCLCVQNILKLMQEKETGLNVFLLDMCRKRNDYDDTIPILDAL
KVTANIVFGYATCQGARAFEIQHSGLANGIFMKFLKDRLLEDKKITVLLDEVAEDMGKCH
LTKGKQALEIRSSLSEKRALTDPIQGTEYSAESLVRNLQWAKAHELPESMCLKFDCGVQI
QLGFAAEFSNVMIIYTSIVYKPPEIIMCDAYVTDFPLDLDIDPKDANKGTPERTGSYLVS
KDLPKHCLYTRLSSLQKLKEHLVFTVCLSYQYSGLEDTVEDKQEVNVGKPLIAKLDMHRG
LGRKTCFQTCLMSNGPYQSSAATSGGAGHYHSLQDPFHGVYHSHPGNPSNVTPADSCHCS
RTPDAPISSFAHHASCHFSRSNVPVETTDEIPFSFSDRLRISEK

【図１２１】

**FIGURE 121**

GCCCGCCTGAGGAAGCCGTGTGCCTGGGATGCCAAGAGCCAGAGAATGGATCTTCTCCGAGTGGGGACATTGCT
GACAATCCCGGCTTCCCGAGGCGGCTAAGAACAGGCAGTTTGTGTCGGCTGGCTGCAGATACCCAGAGGCACAA
AGAGACCGAAGCCACCCGGAGGGACCCACGGACGGACAGATGGTAGGCGCGAACCCGAGAGGACCGGCGGAGGC
TGAGCACCGAGAGCCGCCAAGGAAGAGAAACTAACCACAGCCAAGTTACCCCGCCGGCTTTCCTTCGCTGCGCT
AAGGAATGAAACCCTTCCAGCTCGATCTGCTCTTCGTCTGCTTCTTCCTCTTCAGTCAAGAGCTGGGCCTCCAG
AAGAGAGGATGCTGTCTGGTGCTGGGCTACATGGCCAAGGACAAGTTTCGGAGAATGAATGAAGGCCAAGTCTA
TTCCTTCAGCCAGCAGCCCAGGACCAGGTGGTGGTGCGGGACAGCCAGTGACGCTACTTTGCGCCATCCCCG
AATACGATGGCTTCGTTCTGTGGATCAAGGACGGCTTGGCTCTGGGTGTGGGCAGGGACCTCTCAAGTTACCCA
CAGTACCTGGTGGTAGGGAACCACCTGTCAGGGGAGCACCACCTGAAGATCCTGAGGGCAGACGTGCAAGACGA
TGCGGTGTACAGTGCCAGGCCATCCAGGCCGCCATCCGCTCCCGCCCCGCACGCCTCACAGTCCTGGTGCCGC
CTGATGACCCCGTCATCCTGGGGGGCCCTGTGATCAGCCTGCGTGCGGGGACCCTCTCAACCTCACCTGCCAC
GCAGACAATGCCAAGCCTGCAGCCTCCATCATCTGGTTGCGAAAGGGAGAGGTCATCAATGGGGCCACCTACTC
CAAGACCCTGCTTCGGGACGGCAAGCGGGAGAGCATCGTCAGCACCCTCTTCATCTCCCCTGGTGACGTGGAGA
ATGGCCAGAGCATCGTGTGTCGTGCCACCACAAAGCCATCCCCGGAGGAAAGGAGACGTCGGTCACCATTGAC
ATCCAGCACCCTCCACTGGTCAACCTCTCGGTGGAGCCACAGCCAGTGCTGGAGGACAACGTCGTCACTTTCCA
CTGCTCTGCAAAGGCCAACCCAGCTGTCACCCAGTACAGGTGGGCCAAGCGGGGCCAGATCATCAAGGAGGCAT
CTGGAGAGGTGTACAGGACCACAGTGGACTACACGTACTTCTCAGAGCCCGTCTCCTGTGAGGTGACCAACGCC
CTGGGCAGCACCAACCTCAGCCGCACGGTTGACGTCTACTTTGGGCCCCGGATGACCACAGAACCCCAATCCTT
GCTCGTGGATCTGGGCTCTGATGCCATCTTCAGCTGCGCCTGGACCGGCAACCCATCCCTGACCATCGTCTGGA
TGAAGCGGGGCTCCGGAGTGGTCCTGAGCAATGAGAAGACCCTGACCCTCAAATCCGTGCGCCAGGAGGACGCG
GGCAAGTACGTGTGCGGGCTGTGGTGCCCCGTGTGGGAGCCGGGGAGAGAGAGGTGACCCTGACCGTCAATGG
ACCCCCCATCATCTCCAGCACCCAGACCCAGCACGCCCTCCACGGCGAGAAGGGCCAGATCAAGTGCTTCATCC
GGAGCACGCCGCCGCCGGACCGCATCGCCTGGTCCTGGAAGGAGAACGTCTGGAGTCGGGCACATCGGGGCGC
TATACGGTGGAGACCATCAGCACCGAGGAGGGCGTCATCTCCACCCTGACCATCAGCAACATCGTGCGGGCCGA
CTTCCAGACCATCTACAACTGCACGGCCTGGAACAGCTTCGGCTCCGACACTGAGATCATCCGGCTCAAGGAGC
AAGGTTCGGAAATGAAGTCGGGAGCCGGGCTGGAAGCAGAGTCTGTGCCGATGGCCGTCATCATTGGGGTGGCC
GTAGGAGCTGGTGTGGCCTTCCTCGTCCTTATGGCAACCATCGTGGCGTTCTGCTGTGCCCGTTCCCAGAGAAG
TACGGGAGGGAGATCCGGGATCTCAGGGAGGGGGACAGAGAAAAGGCCAGGCTTAGGCTGCCCCGGAGAGCAAGT
AAGCAGGAGTGCAATGAACAGGGGTCCTAACAGTGCTGTGAGCTCCTGGGGCAGGGAGTGGGTCTGATGCATCG
GTGTATGTGAGCCTGGGCAACATGGCGCCTGGCAGAGTGGGCGCTAGGCTGAGGTTGACCTGGACTAGACTGAA
CTTCATCTGCAGGGCAGCCAGCATTTTGGATTGAACACATAGCTCTTTCAGTCAGGAACTGTACAGAAAGATAG
GGGGAAAAGCGGTTTGTGGTTTGATCCTTGCTCTACAAGAGCTGTTAGTCTAGAGAGACCCCATCTCTACAACA
AAATAAAAAATAAAGAGCTGCTAGTCTCACCAGAAAAGCAGGTCACTCACACAGCTGTGGGGGAGTGGGTGGGGA
AGCAATAAAGGAATTGCTTTGAGAAAACTTAA

【図１２２】

**FIGURE 122**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA148004
><subunit 1 of 1, 600 aa, 1 stop

MKPFQLDLLFVCFFLFSQELGLQKRGCCLVLGYMAKDKFRRMNEGQVYSFSQQPQDQVVVSGQPVTLLCAIPEY
DGFVLWIKDGLALGVGRDLSSYPQYLVVGNHLSGSHHHLKILRAELQDDAVYECQAIQAAIRSRPARLTVLVPPD
DPVILGGPVISLRAGDPLNLTCHADNAKPAASIIWLRKGEVINGATYSKTLLRDGKRESIVSTLFISPGDVENG
QSIVCRATNKAIPGGKETSVTIDIQHPPLVNLSVEPQPVLEDNVVTFHCSAKANPAVTQYRWAKRGQIIKEASG
EVYRTTVDYTYPSEPVSCEVTNALGSTNLSRTVDVYPGPRMTTEPQSLLVDLGSDAIFSCAWTGNPSLTIVWMK
RGSGCVVLSNEKTLTLKSVRQEDAGKYVCRAVVPRVGAGEREVTLTVNGPPIISSTQTQHALHGEKGQIKCFIRS
TPPPDRIAWSWKENVLESGTSGRYTVETISTESGVISTLTISNIVRADFQTTYNCTAWNSFGSDTEIIRLKEQG
SEMKSGAGLEAESVPMAVIIGVAVGAGVAFLVLMATIVAFCCARSQRSTGGRSGISGRGTEKKARLRLPRRASK
QECNEQGS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-17
膜貫通ドメイン
アミノ酸　534-555
Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　167-171;253-257;324-328;498-502
グリコサミノグリカン接着部位
アミノ酸　523-527;574-578
cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　204-208;370-374;588-592
チロシンキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　40-49;300-308;389-397
Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　45-51;62-68;84-90;103-109;192-198;236-242;
374-380;436-442;478-484;539-545;543-549;
568-574
アミド化部位：
アミノ酸　202-206
ロイシンジッパーパターン：
アミノ酸　8-30

【図１２３Ａ】

**FIGURE 123A**

GCGCTAGGTTTCGCCGGCCGCGCGGCCAGATGAGGGGGCGATGGAGCTGGAGCCTGAGC
TGCTGTTGCAGGAGGCCCGCGAGAACGTGGAGGCAGCGCAGAGCTACCGGCGGGAGCTGG
GTCACCGGCTTGAGGGGCTGCGTGAGGCGCGGAGGCAGATCAAAGAAAGTGCATCACAGA
CAAGGGATGTTCTCAAACAGCATTTTAATGATTTAAAGGGAACCCTTGGAAAGCTCCTGG
ATGAGCGATTGGTGACCCTTTTGCAAGAGGTGGACACCATTGAACAGGAGACCATTAAAC
CACTAGATGACTGCCAGAAGCTCATAGAACACGGAGTCAACACTGCAGAGGACTTAGTCC
GAGAAGGTGAAATCGCCATGCTTGGTGGTGTGGAGAAGAGAATGAGAAACTGTGGAGCT
TTACCAAAAAGGCCTCGCACATTCAGTTGGACAGCTTACCAGAAGTACCTTTACTGGTTG
ATGTGCCTTGTTTATCTGCTCAGTTGGATGACTCAATTCTTAACATAGTGAAAGACCACA
TTTTTAAGCATGGAACAGTAGCATCTCGCCCACCAGTACAGATAGAAGAACTAATAGAGA
AACCTGGAGGCATCATTGTACGATGGTGTAAGGTGGATGATGACTTTACAGCCCAAGATT
ACAGGCTCCAGTTTCGTAAATGTACTTCAAATCATTTGAGGATGTATATGTAGGTTCTG
AAACTGAATTCATAGTATTGCACATAGACCCCAACGTTGATTACCAGTTCAGAGTCTGCG
CCCGAGGAGATGGCCGACAGGAGTGGAGTCCTTGGAGTGTCCCCCAGATAGGTCATTCCA
CATTGGTGCCTCATGAGTGGACAGCTGGTTTTGAGGGGTACAGTCTGAGCAGTCGAAGAA
ATATAGCACTTCGGAACGATTCTGAATCATCGGGTGTTCTCTACTCCAGAGCTCCGACTT
ATTTCTGTGGGCAGACATTAACATTCAGAGTTGAAACTGTGGGACAGCCAGACAGAAGAG
ATAGCATAGGAGTGTGTGCAGATAAAACAGGATGGATATGACTCTCTGCAGCGGGATCAAG
CTGTGTGCATTAGTACAAATGGTGCAGTTTTTGTCAATGGAAAAAGAAATGACAAATCAGT
TACCCGCAGTTACTTCTGGGTCCACTGTCACGTTTGACATTGAAGCCGTGACTCTAGGAA
CCACCAGTAATAATGAAGGTGGACACTTCAAGCTTCGAGTAACTATAAGTTCAAATAATA
GAGAAGTGGTTTTTGACTGGTTACTTGATCAGTCTTGTGGTTCTCTTTACTTTGGATGCT
CATTTTTCTATCCTGGATGGAAAGTGTTAGTGTTTTAGATGTTTGGGTGCTTGGCTTTGG
TTTTCAGGGTCTAACGTAGCTGTCCTCAGCCCAGCGTAGTTGTAATTGCTTTAAAAAAAA
AGTTGAATTCATCTCTAACTTAGGCCATTGGAAAGTGTTTACTGGATTCATTTTGTAATA
TTTTAGCAAAAAGAGACTTCAATGTTGTGGACAAAATCATACAATTCAGTCAATTTTATT
TTTAGCATACTGTTAAATATCACATCACAATAAAAATCAAATTGGCATTAAAAGTATAGA
AGATATAGGAAGTTCTATACCCTTCCACTGTACTTCTCAAAGTTGGTTATTAGACCAGGA
AAACTTAATGTAATATTATTTTTAAAATCATCTTAAAGGATCCAAGTCCATGTAACTCTT
TAGAACAAGAGGAATAGGTCAGATAGAAGAAGCTGTGTAATGTATTAATACATCCGTTCA
TGTGCTGTCCACATGAATGTGTTGACTGTGCTCTCCATGTTCAGGTATTGTAAGCAGTG
TTGACTTTTATCCCCTCTTCAGTAATCTTTAAGTCCCCAAAACATTATAACTTTTTCTTT
TTTTGTTGAGACGGAGTCTCACTCTTGTCACTCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGTGATCTCA
GTTCACTGCAACCTCTGCCTCCCACGTTCAAGCGATCCTCCTGCCTCAGGCTCCTGAGTA
GCTGGGATTACAGGCGTCGGCCACCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACA
GGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGACCTCAGGTGTTCCACCCACC
TCAGCCTTCCAAAGTGCTAGGATTACAGGTGTGAGCCACTGCAGTGGACCAATTTTTGTA
TTTTTTTAAATGCTTGACCAAGTGTCTAAAATAGGCAAGTAGTACCTTTTGTTCTTTCAT
TGCAATTTGATACAGTATAGGCTACAGTATTTTTACAGGGTAAAACTAGTTATGGCAGTA
GTATGCACAGCAGTGTTAGCCATTTCATATGTATGTAATATGCACGTGTGTATCCAATCT
GCCTGTGACATGCATTTTACTCTTTGCAGAGAATGAGCTGCAGTCCAGTTTAATGTCAGT
TTAATAAGTGGTCTCTTTTTAGCAGAGCAAAAAAATATAGCGTAAATACTTATTTTTTTT

【図１２３Ｂ】

**FIGURE 123B**

AAAAACTTACTTAAATTTGTGTGTAAAAATATTTATTTGAAGGACTTTAATATGTAAAAAT
AATTGTCTTCTATGCCACCCTACAGATTTTATTTTAATGTGAATTATTTTTTTCATTTCA
TTTTTACCAGTATAGTAAAAAAGTAGAAAAAGCAAGTATGATATTTTTGTAAGATAATTTA
TTTGGGGATTCATGTTCCCTGTTAGACAATCATGACCTTTTCTACTTGTCTTTTTATATTA
TAAGTAGTAGATTTCCACTTGTTTAGGGATTAAGAAGATGTTCTAGAATGTAGATACCTT
GTCCAGCCATAGGAATCAAAATAAAAAACTAAAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAGA

【図１２４】

**FIGURE 124**

><Mon Mar 6 13:50:32 2000 DNA144839 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA144839
><subunit 1 of 1, 442 aa, 1 stop
><MW: 49766, pI: 5.06, NX(S/T): 1
MRGAMELEPELLLQEARENVEAAQSYRRELGHRLEGLREARRQIKESASQTRDVLKQHFN
DLKGTLGKLLDERLVTLLQEVDTIEQETIKPLDDCQKLIEHGVNTAEDLVREGEIAMLGG
VGEENEKLWSFTKKASHIQLDSLPEVPLLVDVPCLSAQLDDSILNIVKDHIFKHGTVASR
PPVQIEELIEKPGGIIVRWCKVDDDFTAQDYRLQFRKCTSNHFEDVYVGSETEFIVLHID
PNVDYQFRVCARGDGRQEWSPWSVPQIGHSTLVPHEWTAGFEGYSLSSRRNIALRNDSES
SGVLYSRAPTYFCGQTLTFRVETVGQPDRRDSIGVCARKQDGYDSLQRDQAVCISTNGAV
PVNGKEMTNQLPAVTSGSTVTFDIEAVTLGTTSNNEGGHFKLRVTISSNNREVVFDWLLD
QSCGSLYFGCSFFYPGWKVLVF

【図１２５】

**FIGURE 125**

AACATGGCTGCGGCGCCTGGGCTGCTCGTCTGGCTGCTCGTGCTCCGGCTGCCCTGGCGGGTGCCGGGCCAGCT
GGACCCCAGCACTGGCCGGCGGTTCTCGGAGCACAAACTCTGCGCGGACGACGAATGCAGCATGATGTACCGCG
GTGAGGCTCTTGAAGATTTCACAGGCCCGGATTGTCGTTTTGTGAATTTTAAAAAAGGTGATCCTGTATATGTT
TACTATAAACTGGCAAGAGGATGGCCTGAAGTTTGGGCTGGAAGTGTTGGACGCACTTTTGGATATTTTCCAAA
AGATTTAATCCAGGTAGTTCATGAATATACCAAAGAAGAGCTACAAGTTCCAACAGATGAGACGGATTTTGTTT
GTTTTGATGGAGGAAGAGATGATTTTCATAATTATAATGTAGAAGAACTTTTAGGGTTTTTGGAACTGTACAAT
TCTGCAGCTACAGATTCTGAGAAAGCTGTAGAAAAAACTTTACAGGATATGGAAAAAAACCCTGAATTATCTAA
GGAAAGGGAACCTGAACCTGAACCAGTAGAAGCCAACTCAGAGGAAAGTGATAGTGTATTCTCAGAAAACACTG
AGGATCTTCAGGAACAGTTTACAACTCAGAAGCACCACTCCCATGCAAACAGCCAAGCAAATCATGCTCAGGGA
GAGCAGGCTTCATTTGAATCTTTGAAGAAATGCTGCAAGATAAACTAAAAGTGCCAGAAAGTGAAAACAACAA
AACCAGCAATAGTTCTCAGGTCTCAAATGAACAGGATAAGATTGATGCCTATAAACTTTTGAAAAAAGAAATGA
CTCTAGACTTGAAAACCAAATTTGGCTCAACAGCTGATGCACTTGTATCTGATGATGAGACAACCAGACTCGTT
ACTTCATTAGAAGATGATTTTGATGAGGAATTGGATACTGAGTATTATGCAGTTGGAAAGGAAGATGAGGAGAA
CCAAGAAGACTTTGATGAGTTGCCATTACTTACCTTTACAGATGGGGAAGATATGAAAACTCCAGCAAAGTCTG
GCGTTGAGAAATATCCAACAGATAAAGAGCAGAATTCAAATGAAGAGGACAAGGTTCAGCTAACTGTGCCCCCT
GGCATCAAAAATGATGATAAAAATATACTAACAACCTGGGGGGACACTATCTTCTCTATTGTCACAGGAGGTGA
AGAAACAAGAGATACGATGGATTTAGAGAGCTCTAGTTCAGAGGAAGAAAAAGAAGATGATGATGATGCATTAG
TCCCAGATAGCAAACAGGGGAAACCACAGTCAGCAACAGATTATAGTGACCCTGACAATGTAGATGATGGTCTT
TTTATTGTAGACATTCCTAAAACAAATAATGACAAAGAAGTAAACGCAGAACATCACATTAAAGGAAAAGGGAG
GGGAGTTCAGGAATCCAAGAGGGGCCTGGTACAAGATGAGACAGAATTAGAGGATGAAAATCAAGAAGGCTTTA
AAACAGAGCCCATAAAACTATGACCTCTGAGGTTTCATTGGAAAGAAAGTGTACTGTGCATTATCCATTACAGT
AAAGGATTTCATTGGCTTCAAAATCCAAAAGTTTATTTTAAAAGGTTGTTGTTAGAACTAAGCTGCCTTGGCA
GTGTGCATTTTTGAGCCAAACAATTCAAAAATGTCATTTCTTCCCTAAATAAAAATCACCTTTTAAGCTAGAGC
GTCCTTACAACTTTGAAATGTGCAATAAAGAATACCTGTGTTTTAGCTAATGTAGCATATGTAATTGCAAAATG
ATTTAGAATGTCATGAAAAATATGAACATTTCCTGTGGAAATGCTTTAAGAACATGTATTTCCATTATCCTATT
TTTAGTGTACACCAGCTGAATACGGAGCAATGGTGTTTATAAGCGTTTTTTTAAACTATCTGGTCACAAAGACT
GTTACGCTAAAAATGTTTACTAAAAGATCACTAAACTATCTCCCCTCTTGCTGAAGTTCTTTGTAGTAATAGCT
CATAAAAATTTGTTTATTAATATTTAAAAAAAAAAAAAA

【図１２６】

**FIGURE 126**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA150157
><subunit 1 of 1, 499 aa, 1 stop
><MW: 56471, pI: 4.31, NX(S/T): 2
MAAAPGLLVWLLVLRLPWRVPGQLDPSTGRRFSEHKLCADDECSMMYRGEALEDFTGPDC
RFVNPKKGDPVVYVYKLARGWPEVWAGSVGRTFGYPPKDLIQVVHEYTKEELQVPTDETD
FVCFDGGRDDFHNYNVEELLGFLELYNSAATDSEKAVEKTLQDMEKNPELSKERERPEPEP
VEANSEESDSVFSENTEDLQEQFTTQKHHSHANSQANHAQGKQASFRSFPEEMLQDKLKVP
ESENNKTSNSSQVSNRQDKIDAYKLLKKEMTLDLKTKPGSTADALVSDDETTRLVTSLED
DFDEELDTEYYAVGKEDEENQEDFDELPLLTFTDGEDMKTPAKSGVEKYPTDKEQNSNEE
DKVQLTVPPGIKNDDKNILTTWGDTIFSIVTGGEETRDTWDLESSSSEEEKEDDDDALVP
DSKQGKPQSATDYSDPDNVDDGLPIVDIPKTNNDKEVNAEHHIKGKGRGVQESKRGLVQD
ETELEDENQEGFKTEPIKL

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-22

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　245-249;249-253

cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　30-34

チロシンキナーゼリン酸化部位

アミノ酸　66-72

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　392-398;469-475

アミド化部位：

アミノ酸　28-32

アミノアシル転移ＤＮＡシンテターゼクラスＩＩ　シグネチャー　1:

アミノ酸　47-70

【図１２７】

**FIGURE 127**

CAGCGCGCGAGGCTCCGTGAGTGTGTCTCCTGCGCGCTGAGAGCGGGGGGAGGCGGAGG
ACCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGGGGAGAATGCCCGGAGCCGCCGCCGCTGCC
GCCGCCGCCGCCGCCGCGATGCTCCCGGCTCAGGAGGCTGCCAAGCTGTACCACACCAAC
TATGTGCGGAACTCGCGGGCCATCGGCGTGCTGTGGGCCATCTTCACCATCTGCTTTGCC
ATCGTCAACGTGGTGTGCTTCATCCAGCCCTACTGGATAGGCGACGGCGTGGACACCCCG
CAAGCCGGCTATTTCGGGCTCTTCCACTACTGCATCGGCAACGGCTTCTCCCGGGAGCTG
ACCTGCAGGGGCAGCTTCACGGACTTCTCCACGCTGCCCTCGGGCGCCTTCAAAGCCGCC
TCCTTCTTTATCGGCCTCTCCATGATGCTCATCATTGCCTGCATCATTTGCTTTACCCTC
TTCTTCTTCTGCAACACGGCCACTGTGTACAAGATATGTGCCTGGATGCAGCTCACCTCC
GCTGCCTGCCTTGTGCTTGGCTGTATGATTTTCCCTGATGGCTGGGACTCAGATGAAGTA
AAACGGATGTGTGGAGAAAAGACAGACAAGTACACTCTTGGGGCTTGCTCAGTCCGCTGG
GCATACATCCTGGCTATTATTGGAATTTTGGATGCCCTGATCCTCTCATTTCTAGCATTT
GTGCTTGGTAATCGACAAGACAGCTTGATGGCAGAGGAACTGAAGGCAGAAAACAAAGTT
CTGCTAAGCCAATATTCTCTAGAATGACACAAAACAAATCGAATAACAGCTAAACAAAT
CGAATAACAGCTAAACGAATCGAATAACAGCTTTTGTACATCAACATCAAGAAGGAATAC
GCCTGAGAGAGATCAGAGTATATAG

【図１２８】

**FIGURE 128**

><Sequence Version 1, Tue Mar 26 12:00:43 2002 DNA295801 [min]
></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA295801
><subunit 1 of 1, 236 aa, 1 stop
><MW: 25769, pI: 5.86, NX(S/T): 0
MPGAAAAAAAAAAAMLPAQEAAKLYHTNYVRNSRAIGVLWAIFTICFAIVNVVCPIQPYW
IGDGVDTPQAGYFGLFHYCIGNGFSRELTCRGSFTDPSTLPSGAFKAASFFIGLSMMLII
ACIICFTLFFFCNTATVYKICAWWQLTSAACLVLGCMIFPDGWDSDEVKRMCGEKTDKYT
LGACSVRWAYILAIIGILDALILSFLAFVLGNRQDSLMAEELKAENKVLLSQYSLE

【図１２９】

**FIGURE 129**

ACACAACTTCAGCTGAGGAACTTGGCACGGCCAGCTTGGGACCCAGGACCCTAACGCAGA
GGCGCTGTGTTTGGAAGTCCCGCTATCACGGCCCCCCAGATGGGGCCTGGACGATGCCTC
CTGACGGCCTTGTTGCTTCTGGCCCTGGCGCCACCGCCGGAAGCCTCCCAGTACTGCGGC
CGCCTTGAATACTGGAACCCAGACAACAAGTGCTGCAGCAGCTGCCTGCAACGCTTCGGG
CCGCCCCCCTGCCCGGACTATGAGTTCCGGGAAAACTGCGGACTCAATGACCACGGCGAT
TTCGTAACGCCCCCGTTCCGAAAGTGTTCTTCTGGGCAGTGCAACCCCGACGGCGCGGAG
CTATGTAGCCCCTGCGGCGGCGGAGCCGTGACCCCTACTCCCGCCGCGGGCGGGGCAGA
ACCCCGTGGCGCTGCAGAGAGAGGCCGGTCCCTGCCAAGGGGCACTGCCCCCTCACACCT
GGAAACCCAGGCGCCCCTAGCTCCCAGGAGCGCAGCTCACCAGCAAGTTCCATTGCCTGG
AGGACCCCTGAGCCTGTCCCTCAGCAGGCCTGGCCGAATTTCCTTCCGCTCGTGGTGCTG
GTCCTGCTCCTGACCTTGGCGGTGATAGCGATCCTCCTGTTTATTCTGCTCTGGCATCTC
TGCTGGCCCAAGGAGAAAGCCGACCCCTATCCCTATCCTGGCTTGGTCTGCGGAGTCCCC
AACACCCACACCCCTTCCTCCTCGCATCTGTCCTCCCCAGGCGCCCTGGAGACAGGGGAC
ACATGGAAGGAGGCCTCACTACTTCCACTCCTGAGCAGGGAACTGTCCAGTCTGGCGTCA
CAACCCCTGTCTCGCCTCCTGGATGAGCTGAGGTGCTGGAAAGAGCTGATTGTACTGCTG
GACCCTGAGCCTGGGCCAGGTGGGGGTATGGCCCATGGCACTACTCGACACCTGGCCGCA
AGATATGGGCTGCCTGCTGCCTGGTCCACCTTTGCCTATTCGCTGAGGCCGAGTCGCTCG
CCGCTGCGGGCTCTGATTGAGATGGTGGTGGCAAGGGAGCCCTCTGCCTCCCTGGGCCAG
CTTGGCACACACCTCGCCCAGCTAGGGCGGGCAGATGCATTGCGGGTGCTGTCCAAGCTT
GGCTCATCTGGGGTTTGCTGGGCTTAACACCCAATAAAGAACTTTGCTGACTACTAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１３０】

**FIGURE 130**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA255219
><subunit 1 of 1, 355 aa, 1 stop
><MW: 37895, pI: 7.13, NX(S/T): 0
MGPGRCLLTALLLLALAPPPEASQYCGRLEYWNPDNKCCSSCLQRFGPPPCPDYEPRENC
GLNDHGDFVTPPFRKCSSGQCNPDGAELCSPCGGGAVTPTPAAGGGRTPWRCRERPVPAK
GHCPLTPGNPGAPSSQRRSSPASSIAWRTPEPVPQQAWFNFLFLVVLVLLLTLAVIAILL
FILLWHLCWPKRKADPYPYPGLVCGVPNTHTPSSSHLSSPGALETGDTWKEASLLPLLSR
ELSSLASQPLSRLLDELRVLEELIVLLDPEPGPGGCMAHGTTRHLAARYGLPAAWSTPAY
SLRPSRSPLRALIEMVVAREPSASLGQLGTHLAQLGRADALRVLSKLGSSGVCWA

【図１３１】

**FIGURE 131**

ATGTGGTGGAGAGTTCTCAGCTTGCTGGCATGGTTCCCCTTGCAAGAGGCCTCTCTGACT
AACCACACAGAAACCATCACCGTGGAGGAAGGCCAGACGCTCACTCTAAAGTGTGTCACT
TCTCTGAGGAAGAACTCCTCCCTCCAGTGGCTGACCCCCTCAGGGTTCACCATTTTTTTA
AATGAGTATCCTGCTTTAAAAAATTCCAAATACCAGCTTCTTCATCACTCGGCCAATCAG
CTCTCCATCACTGTGCCTAACGTAACCCTGCAAGATGAAGGCGTGTACAAGTGCTTACAT
TACAGCGACTCTGTAAGCACAAAGGAAGTGAAAGTGATTGTGCTGGCAACTCCTTTCAAG
CCAATCCTGGAAGCTTCAGTTATCAGAAAGCAAAATGGAGAAGAACATGTTGTACTCATG
TGCTCCACCATGAGAAGCAAGCCCCCTCCGCAGATAACCTGGCTACTTGGGAATAGCATG
GAAGTGTCCGGTGGAACGCTCCATGAATTTGAAACTGATGGGAAGAAATGTAATACTACC
AGCACTCTCATAATCCACACTTATGGCAAAAATTCAACGGTGGACTGCATTATCCGACAC
AGAGGCCTGCAAGGGAGAAAACTAGTAGCACCCTTCCGGTTTGAAGATTTGGTTACTGAT
GAAGAGACAGCTTCAGATGCTCTGGAGAGAAACTCTCTATCCTCTCAAGACCCACAGCAG
CCCACCAGTACTGTCTCAGTAACGGAAGATTCTAGTACATCGGAGATTGACAAGGAAGAG
AAAGAACAAACCACTCAAGATCCTGACTTGACCACCGAAGCAAATCCTCAGTATTTAGGA
CTGGCAAGAAAGAAAAGTGGCATCCTGCTGCTCAGCTGGTGTCTTCCTCATTTTCATA
CTCTTCATCATAGTCCAGCTCTTCATCATGAAGCTGAGGAAAGCACATGTGATATGGAAG
AGAGAAAACGAAGTTTCAGAACACACACTAGAAAGTTACAGATCAAGGTCAAATAATGAA
GAAACATCATCTGAAGAGAAAAATGGCCAATCTTCCCACCCTATGCGTTGCATGAACTAC
ATCACAAAGTTGTACTCAGAAGCAAAAACAAAGAGGAAGGAAAATGTACAACATTCAAAA
TTAGAAGAAAAGCACATCCAAGTACCAGAAGAGTATTGTGTAGTGCTCTCTGCAATGGAAC
ATGTGATTTCAGGGTTGCCGCAGTGTCACCTCAGTGGACCAGCCTGGGGGAAGGAGCTTA
ATTGCTGAGACATTAATAATGACCTCTTAGTGCAATGCAAGATGGTGTCCTCGGATAATG
ATCTGCCCCGGAGCTAGGGCAGCAACATGAGGACCAAACCATGCACATAAAGCTTGTAGT
TTAAAAAAGAAAAGCAAAAAAATAATTATGCCTGACACTACTTCAGAGCAGGAGGATTCT
ACGAAGCCTTGGGGATCAGGGTCAGTGTGAGCAGCTAACATCCTACCTCAAATGGAACAG
GATTTTTTGATGCTTGCTCTAATGGAACTGTTTTAAAAATTTTTTTTTCTTTTTAATAT
TTTCTTCTGGTCACAAAATAAAGAAATTTGGGATGCAAAGTACCTAAAGATCTCTGATCC
TAAGAAGTTACTTCTGGCCAGGCGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAG
GCTGAGGTAGGCAGATCACTTGAGGTCAGGAGTTGGAGACCAGCCTGGCCAACATAGTGA
AACCCCGTCTCTACTAAAAATGCAAAAATTAGCCAGGCGTAGTGGTGCGCACCTGTAGTC
TCAGATACTTGGGAGGCTGAGGGTGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGTGGAGATTGCAG
TGAGTCAAGATCTCACCACTGAACTCCAGCCTGGGCGACAGAGGGAGACTCTGTCTCAAA
AAAAAAGAAGTTACTTCCAAGACAGACTTTTAACATGTAACCAGCACAAAGCAATGTCAG
GGAGGAGTGATACATGACAATAAATGAGTCAGATGAGCAAGAAGGCCCCAGAACCCATGC
CCCAAGGCACAAAGAGGAGCTCAGGGTAGGCCCAAAGATTCGAATTCCTTAGATTACTAA
ATCACATGAGCGGACCTTGTCTGTCAGATAAGATTTTTACCTGGAAATTCCATGACCAAT
ACATGTGCAAAAGAAAATGATGGGTTGAATTTACTGATTATTGACCTAATGGATGGCTTT
TTAAAATGTTTTAATAAAAAGCAGAATAGATGTTTGTTTTTCTAGTGGTTATACCAAGCT
ATACTTCCTGTTTTCACGTGTGAAAGTAACATGGGACATGCCTTTCTTTTCCGATCAGTT
TATTTAAGCTATACAGCAAACTTTGGCATTTATGTGGAGCATTTCTCATTGTTGGAATCT
GAATAAACCAATTACAAAATAAAAA

【図１３２】

**FIGURE 132**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA256561
><subunit 1 of 1, 393 aa, 1 stop
><MW: 44669, pI: 6.77, NX(S/T): 5
MWWRVLSLLAWFPLQEASLTNHTETITVEEGQTLTLKCVTSLRKNSSLQWLTPSGFTIFL
NEYPALKNSKYQLLHHSANQLSITVPNVTLQDEGVYKCLHYSDSVSTKEVKVIVLATPFK
PILEASVIRKQNGEEHVVLMCSTMRSKPPPQITWLLGNSMEVSGGTLHEFETDGKKCNTT
STLIIHTYGKNSTVDCIIRHRGLQGRKLVAPFREDLVTDEETASDALERNSLSSQDPQQ
PTSTVSVTEDSSTSEIDKEEKEQTTQDPDLTTEANPQYLGLARKKSGILLLTLVSFLIFI
LFIIVQLFIMKLRKAHVIWKRENEVSEHTLESYRSRSNNEETSSEEKNGQSSHPMRCMNY
ITKLYSEAKTKRKENVQHSKLEEKHIQVPESIV

【図１３３】

**FIGURE 133**

GTTAACCAGCGCAGTCCTCCGTGCGTCCCGCCCGCCGCTGCCCTCACTCCCGGCCAGGATG
GCATCCTGTCTGGCCCTGCGCATGGCGCTGCTGCTGGTCTCCGGGGTTCTGGCCCCTGCGG
TGCTCACAGACGATGTTCCACAGGAGCCCGTGCCCACGCTGTGGAACGAGCCGGCCGAGCT
GCCGTCGGGAGAAGGCCCCGTGGAGAGCACCAGCCCCGGCCCGGAGCCCGTGGACACCGGT
CCCCCAGCCCCCACCGTCGCGCCAGGACCCGAGGACAGCACCGCGCAGGAGCGGCTGGACC
AGGGCGGCCGGGTCGCTGGGGCCCGGCGCTATCGCGCCATCGTGATCGCCGCCCTGCTGGC
CACCTGCGTGGTGCTGGCGCTCGTGGTCGTCGCGCTGAGAAAGTTTTCTGCCTCCTGAAGC
GAATAAAGGGGCCGCGCCCGGCCGCGGCGCGACTCGGCAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１３４】

**FIGURE 134**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA76398
><subunit 1 of 1, 121 aa, 1 stop
><MW: 12073, pI: 4.11, NX(S/T): 0
MASCLALRMALLLVSGVLAPAVLTDDVPQEPVPTLWNEPAELPSGEGPVESTSPGREPVDT
GPPAPTVAPGPEDSTAQERLDQGGGSLGPGAIAAIVIAALLATCVVLALVVVALRKFSAS

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-19

膜貫通ドメイン
アミノ酸　91-110

グリコサミノグリカン接着部位
アミノ酸　44-47

**cAMP-** および **cGMP**依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　116-119

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　91-96

【図１３５】

**FIGURE 135**

GGAGCCTCCTAATGCAGTCTTCTGCACAGTCCTGGGGACTGACTGACTGAATCACACCTCT
GGGGCTGGGGGCTGCTGACATGTGTGCCTTTCCTTGGCTGCTTCTTCTCCTGCTGCTCCAG
GAGGGCAGCCAAAGGAGACTCTGGAGATGGTGTGGATCCGAGGAAGTGGTTGCGGTCCTTC
AGGAGTCCATCAGCCTCCCCCTGGAAATACCACCAGATGAAGAGGTTGAGAACATCATCTG
GTCCTCTCACAAAAGTCTTGCCACTGTGGTGCCAGGGAAAGAGGGACATCCAGCTACCATC
ATGGTGACCAATCCACACTACCAGGGCCAAGTGAGCTTCCTGGACCCCAGCTATTCCCTGC
ATATCAGCAATCTGAGCTGGGAGGATTCAGGGCTTTACCAAGCTCAAGTCAACCTGAGAAC
ATCCCAGATCTCTACCATGCAGCAGTACAATCTATGTGTCTACCATCCTAACTATGCTTCT
GAGAAGCCTTCAACAGCCTTCTGCCTCCTGGCCAAGGGATTGCTCATCTTCTTGCTCTTGG
TAATTCTGGCCATGGGACTCTGGGTCATCCGAGTCCAGAAAAGACACAAAATGCCAAGGAT
GAAGAAACTCATGAGAAACAGAATGAAATTGAGGAAGGAGGCAAAGCCTGGCTCCAGCCCT
GCCTGACTGCTCCTTGGGAACCCCAGTCCTGAGCTTGGTTTCTTCCCAGCACCCAGAGAAT
CCTTCCTCAGCTCTCTTCTTTCCAGGGGAAGGAGGTGCTCAGGGGTGGGTATCCAGAGAGC
CATACTTCTGAGGGAAGACTGGCTGGCAATAAAGTCAAATTAAGTGACCACA

【図１３６】

**FIGURE 136**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA96879
><subunit 1 of 1, 198 aa, 1 stop
><MW: 22584, pI: 9.40, NX(S/T): 1
MCAFPWLLLLLLLQEGSQRRLWRWCGSEEVVAVLQESISLPLEIPPDEEVENIIWSSHKS
LATVVPGKEGHPATIMVTNPHYQGQVSFLDPSYSLHISNLSWEDSGLYQAQVNLRTSQIS
TMQQYNLCVYHPNYASEKPSTAFCLLAKGLLIFLLLVILAMGLWVIRVQKRHKMPRMKKL
MRNRMKLRKEAKPGSSPA

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-18

膜貫通ドメイン
アミノ酸　144-165

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　99-103

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　106-112

【図１３７】

**FIGURE 137**

CGGCTCGAGGCCCTTTGTGAGGGCTGTGAGCTGCGCCTGACGGTGGCACCATGAGCAGCTCAGGTGGGGCGCCC
GGGGCGTCCGCCAGCTCTGCGCCGCCCGCGCAGGAAGAGGGCATGACGTGGTGGTACCGCTGGCTGTGTCGCCT
GTCTGGGGTGCTGGGGGCAGTCTCTTGCGCGATCTCTGGCCTCTTCAACTGCATCACCATCCACCCTCTGAACA
TCGCGGCCGGCGTGTGGATGATCATGAATGCCTTCATCTTGTTGCTGTGTGAGGCGCCCTTCTGCTGCCAGTTC
ATCGAGTTTGCAACACAGTGGCGGAGAAGGTGGACCGGCTGCGCTCCTGGCAGAAGGCTGTCTTCTACTGCGG
GATGGCGGTCGTTCCCATCGTCATCAGCCTGACCCTGACCACGCTGCTGGGCAACGCCATCGCCTTTGCTACGG
GGGTGCTGTACGGACTCTCTGCTCTGGGCAAAAAGGGCGATGCGATCTCCTATGCCAGGATCCAGCAGCAGAGG
CAGCAGGCGGATGAGGAGAAGCTGCGGAGACCCTGGAGGGGGAGCTGTGAAGGCTGGGCGCCCCTCCCTCCC
TGTCCCCTCTTCTGGCTCTGTGTGGGTCCAAGTGAGGCCTGGACTGTCCACGCTGAGGCACAGCCTGGAGAGGG
GCCTTTGCACGTGTCCCTACACCTGGAGTCCTCTGCTCCTTCTCCAGACTGGCTTAAGCCAGGAGCCACTGGC
TGCTGGTGTGAGGGTCTGGGCTGCTGGACTTGAGGCAGAGCCTGCAGCAGCTGTGTGGACACTACCCAGCCCTA
CTCCTCTGCTGGGTGGGTCTGCAGATCTCACACCACAGACAGGGCTGCCTGTGACCTGCTGTGACCTGGGAGCA
GCTTCCCCTGGAGATGCTGGTCCTGGCTTGAGGGGAGGGCAAGTGGGACCCTGCCACCTGGGCACTGAGCAGA
GGACCTCCCCCAGCTCTCTTAGCAGGTGGAGCCCCAGGGCCTGGGACAGCCTGCCGCTGCCAGCAACCTCCCA
CTGCTGCCTAGGGTGCAGCGCCCACTGTCACCCTGCCTTCTGAAGAAGCCCACAGGGCTCCTAAGGTGCACCCC
GGTACCTGGAACTGCAGCCTTGGCAGTGACTGGACAGCTGGGTGGGGGATGCTCCCTGCTGGCCCTGGGAACCT
TGGACAGGCCACCTCAAGGCCCCTCGGCTGCCCCTCCTCCCTGGGCCTGCTGGGGCCCCTAGGTTCTACCCATC
ACCCCCGCCCCTGCTGGCCTTGGTGCTAAGGAAGTGGGGAGAGCAGGCTCTCCCTGGCACCGAGGGTGCCCAC
CCTCTCCCTGGTGTGGCCCCGTCAACATCAGCCACAGCCCAGCCCCATTAGTGGGTTAGTGGGTCTGACCTCAG
CCCCACTCAGGTGCTCCTGCTGGCCTGCCCAAGCCCTGCCCTCAGGGAGCTTCTGCCTTTAAGAACTGGGCAG
AGGCCACAGTCACCTCCCCACACAGAGCTGTCCCCACTGCCCTGGGTGCCAGGCTGTCCGAGCCAGGCCTACC
CAGGGAGGATGCAGAGAGCTGGTGCCCAGGATGTGCACCCCCATATTCCCTCTGCCCTGTGGCCTCAGCCCGCT
GGCCTCTCTGACCGTGAGGCTGGCTCTCAGCCATCGGGCAGGTGCCTGGTCAGGCCTGGCTTAGCCCAGGTGGG
GCTTGGCAGAAGCGGGCGGGTGTGGAAGATATTCCATCTGGGGCCAACCCCAGGCTGGGCCTGCGCTGAGCTTC
TGGAGCGCAGGTACTGGGTCTTGCTAAGTGAACTGTTTCCCAGGAACACCTCTCGGGCCCATCTGCGTCTGAGG
CTGGGAGTGGCATCTGAGGCCGGGAGTGGCATCTGAGGCCAGGAGTGGCAGGCTGGTGGGCTGGGCGTGGGGTT
TTCTGGGCCCTGCCCAGTACTGCCCTGGGGACTTGGTGGGCTCCTGGGTCAGCAGCATCCCACCCCTGGGAGTC
TGGCCAGCTGAGCCCCAGGGTGGCAGGGGCATTATAGCCTGGTGGACATGTGCCTTCAGGGTTCCTCCGGGGCC
ACCTTCCTCAGGCCAGTGCTGGGTTCAAAGGGCTGTGTGTGTGTGTTTGTGTGTATGTATGTGTGTGG
GTGCACACATCTGTCCCATGTATGCAGTGAGACCTGTCTACCTCCCACAAGGAGCAAGGGCTCTGCCCGCCCTC
TGCTCATTCCTACCCAGGTAGTGGGACCCCGGGCCCCCTTCTGCCTGGCTTGCCTGCTTCTGCCCTTTCCAGAG
GGGTCTCACTGACAGCCAGAGACAGCAGGAGAAGGGTTGGCTGTGGATCAAGGAAGGCTGCCCCTGTACCCTGT
GGGGAAATGGTGGGTGCATGGCTGGATGCAGAGGTGGAAGGCCCTGGGCCACAGGCGAGAGTGGGCGTGTCACC
TGTCCCAGGTTCCCAGCAAGTCTGCAGCTGTGCAGTCCTGGGGTCCCTGACCCTGTCGCCCAGGGGGCGTGCTG
TCCAGCAGGGGCCCTGCCTTGCAAGGAACGTCTCTCCGGCGGCTGGGCCGCTCCTGCCTGGTCTGGGCTGTGTG
TGGCGCCCTTTCCTCCTTGTTTGTTCCTCTGTGTTCTGTGTGCGTCTTAAGCAATAAAGCGTGGCCGTGGGAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１３８】

**FIGURE 138**

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA119516

><subunit 1 of 1, 172 aa, 1 stop

><MW: 18470, pI: 5.45, NX(S/T): 0

MSSSGGAPGASASSAPPAQEEGMTWWYRWLCRLSGVLGAVSCAISGLFNCITIHPL
NIAAGVWMIMNAFILLLCEAPFCCQFIEFANTVAEKVDRLRSWQKAVFYCGMAVV
PIVISLTLTTLLGNAIAFATGVLYGLSALGKKGDAISYARIQQQRQQADEEKLAETLE
GEL

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-42

膜貫通ドメイン

アミノ酸　64-77;109-128

チロシンキナーゼリン酸化部位：

アミノ酸　142-150

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　5-11;6-12;9-15;35-41;38-44;46-52;124-130;132-138

アミド化部位：

アミノ酸　140-144

【図１３９】

**FIGURE 139**

CGGCTCGAGCTCGAGCCGAATCGGCTCGAGGGGCAGTGGAGCACCCAGCAGGCCGCCAACA
TGCTCTGTCTGTGCCTGTACGTGCCGGTCATCGGGGAAGCCCAGACCGAGTTCCAGTACTT
TGAGTCGAAGGGGCTCCCTGCCGAGCTGAAGTCCATTTTCAAGCTCAGTGTCTTCATCCCC
TCCCAGGAATTCTCCACCTACCGCCAGTGGAAGCAGAAAATTGTACAAGCTGGAGATAAGG
ACCTTGATGGGCAGCTAGACTTTGAAGAATTTGTCCATTATCTCCAAGATCATGAGAAGAA
GCTGAGGCTGGTGTTTAAGATTTTGGACAAAAAGAATGATGGACGCATTGACGCGCAGGAG
ATCATGCAGTCCCTGCGGGACTTGGGAGTCAAGATATCTGAACAGCAGGCAGAAAAAATTC
TCAAGAGCATGGATAAAAACGGCACGATGACCATCGACTGGAACGAGTGGAGAGACTACCA
CCTCCTCCACCCCGTGGAAAACATCCCCGAGATCATCCTCTACTGGAAGCATTCCACGATC
TTTGATGTGGCTGAGAATCTAACGGTCCGGATGAGTTCACAGTGGAGGAGAGGCAGACGG
GGATGTGGTGGAGACACCTGGTGGCAGGAGGTGGGGCAGGGGCCGTATCCAGAACCTGCAC
GGCCCCCCTGGACAGGCTCAAGGTGCTCATGCAGGTCCATGCCTCCCGCAGCAACAACATG
GGCATCGTTGGTGGCTTCACTCAGATGATTCGAGAAGGAGGGGCCAGGTCACTCTGGCGGG
GCAATGGCATCAACGTCCTCAAAATTGCCCCCGAATCAGCCATCAAATTCATGGCCTATGA
GCAGATCAAGCGCCTTGTTGGTAGTGACCAGCAGACTCTGAGATTCACGAGAGGCTTGTG
GCAGGGTCCTTGGCAGGGGCCATCGCCCAGAGCAGCATCTACCCAATGGAGGTCCTGAAGA
CCCGGATGGCGCTGCGGAAGACAGGCCAGTACTCAGGAATGCTGGACTGCGCCAGGAGGAT
CCTGGCCAGAGAGGGGGTGGCCGCCTTCTACAAAGGCTATGTCCCCAACATGCTGGGCATC
ATCCCCTATGCCGGCATCGACCTTGCAGTCTACGAGACGCTCAGAATGGCTGGCTGCAGC
ACTATGCAGTGAACAGCGCGACCCGGCGTTTGTGTCCTGGCCTGTGGCACCATGTC
CAGTACCTGTGGCCAGCTGGCCAGCTACCCCCTGGCCCTAGTCAGGACCCGGATGCAGGCG
CAAGCCTCTATTGAGGGCGCTCCGGAGGTGACCATGAGCAGCCTCTTCAAACATATCCTGC
GGACCGAGGGGGCCTTCGGGCTGTACAGGGGCTGGCCCCCAACTTCATGAAGGTCATCCC
AGCTGTGAGCATCAGCTACGTGGTCTACGAGAACCTGAAGATCACCCTGGGCGTGCAGTCG
CGTGACGGGGGGAGGGCCGCCCGGCAGTGGACTCGCTGATCCTGGGCCGCAGCCTGGGGT
GTGCAGCCATCTCATTCTGTGAATGTGCCAACACTAAGCTGTCTCGAGCCAAGCTGTGAAA
ACCCTAGACGCACCCGCAGGGAGGGTGGGGAGAGCTGGCAGGCCCAGGGCTTGTCCTGCTG
ACCCCAGCAGACCCTCCTGTTGGTTCCAGCGAAGACCACAGGCATTCCTTAGGGTCCAGGG
TCAGCAGGCTCCGGGCTCACATGTGTAGGACAGGACATTTTCTGCAGTGCTGCCAATAG
TGAGCTTGGAGCCTGGAGGCCGGCTAGTTCTTCCATTTCACCCTTGCAGCCAGCTGTTGG
CCACGGCCCCTGCCCTCTGGTCTGCCGTGCATCTCCCTGTGCCCTCTTGCTGCCTGCCTGT
CTGCTGAGGTAAGGTGGGAGGAGGGCTACAGCCCACATCCCACCCCCTCGTCCAATCCCAT
AATCCATGATGAAAGGTGAGGTCACGTGGCCTCCCAGGCCTGACTTCCCACACCTACAGCAT
TGACGCCAACTTGGCTGTGAAGGAAGAGGAAAGGATCTGGCCTTGTGGTCACTGGCATCTG
AGCCCTGCTGATGGCTGGGGCTCTCGGGCATGCTTGGGAGTGCAGGGGGCTCGGGCTGCCT
GGCCTGGCTGCACAGAAGGCAAGTGCTGGGGCTCATGGTGCTCTGAGCTGGCCTGGACCCT
GTCAGGATGGGCCCCACCTCAGAACCAAACTCACTGTCCCCACTGTGGCATGAGGGCAGTG
GAGCACCATGTTTGAGGGCGAAGGCCAGAGCGTTGTGTTCTGGGAGGGAAGGAAAAG
GTGTTGGAGGCCTAATTATGGACTGTTGGGAAAAGGGTTTTGTCCAGAAGGACAAGCCGG
ACAAATGAGCGACTTCTGTGCTTCCAGAGGAAGACGAGGGAGCAGGAGCTTGGCTGACTGC
TCAGAGTCTGTTCTGACGCCCTGGGGGTTCCTGTCCAACCCCAGCAGGGGCGCAGCGGGAC
CAGCCCCACATTCCACTTGTGTCACTGCTTGGAACCTATTTATTTTGTATTTATTGAACA
GAGTTATGTCCTAACTATTTTTATAGATTGTTTAATTAATAGCTTGTCATTTCAAGTTC
ATTTTTATTCATATTTATGTTCATGGTTGATTGTACCTTCCCAAGCCCGCCCAGTGGGAT
GGGAGGAGGAGAAGGGGGCCTTGGGCCGCTGCAGTCACATCTGTCCAGAGAAATTCC
TTTTGGGACTGGAGGCAGAAAAGCGGCCAGAAGGCAGCAGCCCTGGCTCCTTCCTTTGGC
AGGTTGGGGAAGGGCTTGCCCCCAGCCTTAGGATTTCAGGGTTGACTGGGGGCGTGGAGA
GAGAGGGAGGAACCTCAATAACCTTGAAGGTGGAATCCAGTTATTCCTGCGCTCGCAGGG
TTTCTTTATTTCACTCTTTTCTGAATGTCAAGGCAGTGAGGTGCCTCTCACTGTGAATTTG
TGGTGGGCGGGGGCTGAGGAGAGGGTGGGGGGCTGGCTCCGTCCCTCCCAGCCTTCTGCT
GCCCTTGCTTAACAATGCCGGCCAACTGGCGACCTCACGGTTGCACTTCCATTCCACCAGA
ATGACCTGATGAGGAAATCTTCAATAGGATGCAAAGATCAATGCAAAAATTGTTATATATG
AACATATAACTGGAGTCGTCAAAAAGCAAATTAAGAAAGAATTGGACGTTAGAAGTTGTCA
TTTAAAGCAGCCTTCTAATAAAGTTGTTTCAAAGCTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１４０】

**FIGURE 140**

MLCLCLYVPVIGEAQTEFQYFESKGLPAELKSIFKLSVFIPSQEFSTYRQWKQKIVQAGDKDLDGQLDFEEFVH
YLQDHEKKLRLVFKILDKNDGRIDAQEIMQSLRDLGVKISEQQAEKILKSMDKNGTMTIDWNEWRDYHLLHPV
ENIPEIILYWKHSTIFDVGENLTVPDEFTVEERQTGMWWRHLVAGGGAGAVSRTCTAPLDRLKVLMQVHASRSN
NMGIVGGFTQMIREGGARSLWRGNGINVLKIAPESAIKFMAYEQIKRLVGSDQETLRIHERLVAGSLAGAIAQS
SIYPMEVLKTRMALRKTGQYSGMLDCARRILAREGVAAFYKGYVPNMLGIIPYAGIDLAVYETLKNAWLQHYAV
NSADPGVFVLLACGTMSSTCGQLASYPLALVRTRMQAQASIEGAPEVTMSSLFKHILRTEGAFGLYRGLAPNFM
KVIPAVSISYVVYENLKITLGVQSR

重要な特徴：

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-16

膜貫通ドメイン：

アミノ酸　284-304, 339-360, 376-394

ミトコンドリアエネルギー転移タンパク質 シグネチャー

アミノ酸　206-215, 300-309

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　129-133, 169-173

延長因子方向カルシウム結合タンパク質

アミノ酸　54-73, 85-104, 121-140

【図１４１】

**FIGURE 141**

GTGGACTCTGAGAAGCCCAGGCAGTTGAGGACAGGAGAGAGAAGGCTGCAGACCCAGAGGG
AGGGAGGACAGGGAGTCGGAAGGAGGAGGAGGACAGAGGAGGGCACAGAGACGCAGAGCAAGGG
CGGCAAGGAGGAGACCCTGGTGGGAGGAAGACACTCTGGAGAGAGAGGGGGCTGGGCAGAG
ATGAAGTTCCAGGGGCCCCTGGCCTGCCTCCTGCTGGCCCTCTGCCTGGGCAGTGGGGAGG
CTGGCCCCCTGCAGAGCGGAGAGGAAAGCACTGGGACAAATATTGGGGAGGCCCTTGGACA
TGGCCTGGGAGACGCCCTGAGCGAAGGGGTGGGAAAGGCCATTGGCAAAGAGGCCGGAGGG
GCAGCTGGCTCTAAAGTCAGTGAGGCCCTTGGCCAAGGGACCAGAGAAGCAGTTGGCACTG
GAGTCAGGCAGGTTCCAGGCTTTGGCGCAGCAGATGCTTTGGGCAACAGGGTCGGGGAAGC
AGCCCATGCTCTGGGAAACACTGGGCACGAGATTGGCAGACAGGCAGAAGATGTCATTCGA
CACGGAGCAGATGCTGTCCGCGGCTCCTGGCAGGGGGTGCCTGGCCACAGTGGTGCTTGGG
AAACTTCTGGAGGCCATGGCATCTTTGGCTCTCAAGGTGGCCTTGGAGGCCAGGGCCAGGG
CAATCCTGGAGGTCTGGGGACTCCGTGGGTCCACGGATACCCCGGAAACTCAGCAGGCAGC
TTTGGAATGAATCCTCAGGGAGCTCCCTGGGGTCAAGGAGGCAATGGAGGGCCACCAAACT
TTGGGACCAACACTCAGGGAGCTGTGGCCCAGCCTGGCTATGGTTCAGTGAGAGCCAGCAA
CCAGAATGAAGGGTGCACGAATCCCCCACCATCTGGCTCAGGTGGAGGCTCCAGCAACTCT
GGGGGAGGCAGCGGCTCACAGTCGGGCAGCAGTGGCAGTGGCAGCAATGGTGACAACAACA
ATGGCAGCAGCAGTGGTGGCAGCAGCAGTGGCAGCAGCAGTGGCAGCAGCAGTGGCGGCAG
CAGTGGCGGCAGCAGTGGTGGCAGCAGTGGCAACAGTGGTGGCAGCAGAGGTGACAGCGGC
AGTGAGTCCTCCTGGGGATCCAGCACCGGCTCCTCCTCCGGCAACCACGGTGGGAGCGGCG
GAGGAAATGGACATAAACCCGGGTGTGAAAAGCCAGGGAATGAAGCCCGCGGGAGCGGGGA
ATCTGGGATTCAGGGCTTCAGAGGACAGGGAGTTTCCAGCAACATGAGGGAAATAAGCAAA
GAGGGCAATCGCCTCCTTGGAGGCTCTGGAGACAATTATCGGGGGCAAGGGTCGAGCTGGG
GCAGTGGAGGAGGTGACGCTGTTGGTGGAGTCAATACTGTGAACTCTGAGACGTCTCCTGG
GATGTTTAACTTTGACACTTTCTGGAAGAATTTTAAATCCAAGCTGGGTTTCATCAACTGG
GATGCCATAAACAAGGACCAGAGAAGCTCTCGCATCCCGTGACCTCCAGACAAGGAGCCAC
CAGATTGGATGGGAGCCCCCACACTCCCTCCTTAAAACACCACCCTCTCATCACTAATCTC
AGCCCTTGCCCTTGAAATAAACCTTAGCTGCCCCACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１４２】

## FIGURE 142

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA59212

><subunit 1 of 1, 440 aa, 1 stop

><MW: 42208, pI: 6.36, NX(S/T): 1

MKPQGPLACLLLALCLGSGRAGPLQSGEESTGTNIGEALGHGLGDALSEGVCKAIGKEAGGAAGSKVSEALQG
TREAVGTGVRQVPGPGAADALGNRVGEAAHALGNTGHEIGRQAEDVIRHGADAVRGSWQGVTPGHSGAWETSGGH
GIPGSQGGLGQGQGNPGGLGTPWVHGYPGNSAGSPCNNPQGAPWGQGGNGGPPNFGTNTQGAVAQPGYGSVRA
SNQNSGCTNFPPSGSGGGSSNSGGSGSQSGSSGSGSNGDNNNGSSSGSSGSSSGSSSGSSSGGSSGGSSGGSSGN
SGGSGRGDSGSESSWGSSTGSSSGNHGGSGGGNGHKPGCEKPGNEARGSGESGIQGFRGQGVSSNMREISKEGNR
LLGGSCDNYRGQGSSWGSGGGDAVGGVNTVNSSTSPGMFNPDTPWKNFKSKLGFINWDAINKDQRSSRIP

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-21

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　265-269

グリコサミノグリカン接着部位

アミノ酸　235-239, 237-241, 244-248, 255-259, 324-328, 388-392

カゼインキナーゼＩＩリン酸化部位

アミノ酸　26-30, 109-113, 259-263, 300-304, 304-308

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　17-23, 32-38, 42-48, 50-56, 60-66, 61-67, 64-70, 74-80, 90-96, 96-102, 130-136, 140-146, 149-155, 152-158, 155-161, 159-165, 163-169, 178-184, 190-196, 194-200, 199-205, 218-224, 236-242, 238-244, 239-245, 240-246, 245-251, 246-252, 249-252, 253-259, 256-262, 266-272, 270-276, 271-277, 275-281, 279-285, 283-289, 284-290, 287-293, 288-294, 291-297, 292-298, 295-301, 298-304, 305-311, 311-317, 315-321, 319-325, 322-328, 323-329, 325-331, 343-349, 354-360, 356-362, 374-380, 381-387, 383-389, 387-393, 389-395, 395-401

細胞接着配列

アミノ酸　301-304

【図１４３】

## FIGURE 143

GGGCTGTTGATTTGTGGGGGATTTTGAAGAGAGGAGGAATAGGAGGAAGGGGTTGAGGGGC
TGCCTCTGGCATATGCACACACTCACACATTCTGTCACACCCGTCACACACACATACCATG
TTCTCCATCCCCCCAGGTCCAGCCCTCAGTGCTGTCCCATCCAGCAGGGCTACCCTGAAGC
TCTGGCTGCAGCCCTCCCGTCCAGTGGGCAGGCGGCTTCATCCCTCCTTTCTCTCCCAAAG
CCCAACTGCTGTCACTGCATGCTCTGCCAAGGAGGAGGGAACTGCAGTGACAGCAGGAGTA
AGAGTGGGAGGCAGGACAGAGCTGGGACACAGGTATGGAGAGGGGGTTCAGCGAGCCTAGA
GAGGGCAGACTATCAGGGTGCCGGCGGTGAGAATCCAGGGAGAGGAGCGGAAACAGAAGAG
GGGCAGAAGACCGGGGCACTTGTGGGTTGCAGAGCCCCTCAGCCATGTTGGGAGCCAAGCC
ACACTGGCTACCAGGTCCCCTACACAGTCCCGGGCTGCCCTTGGTTCTGGTGCTTCTGGCC
CTGGGGGCCGGGTGGGCCCAGGAGGGGTCAGAGCCCGTCCTGCTGGAGGGGGAGTGCCTGG
TGGTCTGTGAGCCTGGCCGAGCTGCTGCAGGGGGGCCCGGGGGAGCAGCCCTGGGAGAGGC
ACCCCCTGGGCGAGTGGCATTTGCTGCGGTCCGAAGCCACCACCATGAGCCAGCAGGGAA
ACCGGCAATGGCACCAGTGGGGCCATCTACTTCGACCAGGTCCTGGTGAACGAGGGCGGTG
GCTTTGACCGGGCCTCTGGCTCCTTCGTAGCCCCTGTCCGGGGTGTCTACAGCTTCCGGTT
CCATGTGGTGAAGGTGTACAACCGCCAAACTGTCCAGGTGAGCCTGATGCTGAACACGTGG
CCTGTCATCTCAGCCTTTGCCAATGATCCTGACGTGACCCGGGAGGCAGCCACCAGCTCTG
TGCTACTGCCCTTGGACCCTGGGGACCGAGTGTCTCTGCGCCTGCGTCGGGGGAATCTACT
GGGTGGTTGGAAATACTCAAGTTTCTCTGGCTTCCTCATCTTCCCTCTCTGAGGACCCAAG
TCTTTCAAGCACAAGAATCCAGCCCCTGACAACTTTCTTCTGCCCTCTCTTGCCCCAGAAA
CAGCAGAGGCAGGAGAGAGACTCCCTCTGGCTCCTATCCCACCTCTTTGCATGGGACCCTG
TGCCAAACACCCAAGTTTAAGAGAAGAGTAGAGCTGTGGCATCTCCAGACCAGGCCTTTCC
ACCCACCCACCCCCAGTTACCCTCCCAGCCACCTGCTGCATCTGTTCCTGCCTGCAGCCCT
AGGATCAGGGCAAGGTTTGGCAAGAAGGAAGATCTGCACTACTTTGCGGCCTCTGCTCCTC
CGGTTCCCCCACCCCAGCTTCCTGCTCAATGCTGATCAGGGACAGGTGGCGCAGGTGAGCC
TGACAGGCCCCCACAGGAGCCCAGATGGACAAGCCTCAGCGTACCCTGCAGGCTTCTTCCT
GTGAGGAAAGCCAGCATCACGGATCTCAGCCAGCACCGTCAGAAGCTGAGCCAGCACCGTA
TGGGCTAGGGTGGGAGGCTCAGCCACAGGCAGAAGGGTGGGAAGGGCCTGGAGTCTGTGGC
TGGTGAGGAAGGAAGGAGGGTGTATTGTCTAGACTGAACATGGTACACATTCTGCATGTAT
AGCAGAGCAGCCAGCAGGTAGCAATCCTGGCTGTCCTTCTATGCTGGATCCCAGATGGACT
CTGGCCCTTACCTCCCCACCTGAGATTAGGGTGAGTGTGTTTGCTCTGGCTGAGAGCAGAG
CTGAGAGCAGGTATACAGAGCTGGAAGTGGACCATGGAAAACATCGATAACCATGCATCCT
CTTGCTTGGCCACCTCCTGAAACTGCTCCACCTTTGAAGTTTGAACTTTAGTCCCTCCACA
CTCTGACTGCTGCCTCCTTCCTCCCAGCTCTCTCACTGAGTTATCTTCACTGTACCTGTTC
CAGCATATCCCCACTATCCTCTCTTTCTCCTGATCTGTGCTGTCTTATTCTCCTCCTTAGGC
TTCCTATTACCTGGGATTCCATGATTCATTCCTTCAGACCCTCTCCTGCCAGTATGCTAAA
CCCTCCCTCTCTCTTTCTTATCCCGCTGTCCCATTGGCCCAGCCTGGATGAATCTATCAAT
AAAACAACTAGAGAATGGTGGTCAGTGAGACACTATAGAATTACTAAGGAGAAGATGCCTC
TGGAGTTTGGATCGGGTGTTACAGGTACAAGTAGGTATGTTGCAGAGGAAAATAAATATCA
AACTGTATACTAAAATTAAAAA

【図１４４】

## FIGURE 144

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA71180

><subunit 1 of 1, 205 aa, 1 stop

><MW: 21521, pI: 7.07, NX(S/T): 1

MLGAKPHWLPGPLHSPGLPLVLVLLALGAGWAQEGSEPVLLEGSCLVVCEPGRAAAGGPGGAALGRAPPGRVAP
AAVRSHHHEPAGETGNGTSGAIYFDQVLVNEGGGFDRASGSFVAPVRGVYSFRFHVVKVYNRQTVQVSLMLNTW
PVISAPANDPDVTREAATSSVLLPLDPGDRVSLRLRRGNLLGGWKYSSFSGFLIFPL

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-32

【図１４５】

## FIGURE 145

CAGCAGTGGTCTCTCAGTCCTCTCAAAGCAAGGAAAGAGTACTGTGTGCTGAGAGACC**ATG**
GCAAAGAATCCTCCAGAGAATTGTGAAGACTGTCACATTCTAAATGCAGAAGCTTTTAAAT
CCAAGAAAATATGTAAATCACTTAAGATTTGTGGACTGGTGTTTGGTATCCTGGCCCTAAC
TCTAATTGTCCTGTTTTGGGGGAGCAAGCACTTCTGGCCGGAGGTACCCAAAAAAGCCTAT
GACATGGAGCACACTTTCTACAGCAATGGAGAGAAGAAGAAAGATTTACATGGAAATTGATC
CTGTGACCAGAACTGAAATATTCAGAAGCGGAAATGGCACTGATGAAACATTGGAAGTGCA
CGACTTTAAAAACGGATACACTGGCATCTACTTCGTGGGTCTTCAAAAATGTTTTATCAAA
ACTCAGATTAAAGTGATTCCTGAATTTTCTGAACCAGAAGAGGAAATAGATGAGAATGAAG
AAATTACCACAACTTTCTTTGAACAGTCAGTGATTTGGGTCCCAGCAGAAAAGCCTATTGA
AAACCGAGATTTTCTTAAAAATTCCAAAATTCTGGAGATTTGTGATAACGTGACCATGTAT
TGGATCAATCCCACTCTAATATCAGTTTCTGAGTTACAAGACTTTGAGGAGGAGGGAGAAG
ATCTTCACTTTCCTGCCAACGAAAAAAAAGGGATTGAACAAAATGAACAGTGGGTGGTCCC
TCAAGTGAAAGTAGAGAAGACCCGTCACGCCAGACAAGCAAGTGAGGAAGAACTTCCAATA
AATGACTATACTGAAAATGGAATAGAATTTGATCCCATGCTGGATGAGAGAGGTTATTGTT
GTATTTACTGCCGTCGAGGCAACCGCTATTGCCGCCGCGTCTGTG**TAA**CCTTTACTAGGCTA
CTACCCATATCCATACTGCTACCAAGGAGGACGAGTCATCTGTCGTGTCATCATGCCTTGT
AACTGGTGGGTGGCCCGCATGCTGGGGAGGGTC**TAA**TAGGAGGTTTGAGCTCAAATGCTTA
AACTGCTGGCAACATATAATAAATGCATGCTATTCAATGAATTTCTGCCTATGAGGCATCT
GGCCCCTGGTAGCCAGCTCTCCAGAATTACTTGTAGGTAATTCCTCTCTTCATGTTCTAAT
AAACTTCTACATTATCACCAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【図１４６】

## FIGURE 146

></usr/seqdb2/sst/DNA/Dnaseqs.min/ss.DNA73727

><subunit 1 of 1, 317 aa, 1 stop

><MW: 37130, pI: 5.18, NX(S/T): 3

MAKNPPENCRDCHILNAEAFKSKKICKSLKICGLVPGILALTLIVLFWGSKHFWPEVPKKAYDMEHTFYSNGRK
KKIYMEIDPVTRTEIPRSGNGTDETLEVHDFKNGYTGIYFVGLQKCFIKTQIKVIPEFSEPEEEIDENEEITTT
FFEQSVIWVPAEKPIENRDFLKNSKILEICDNVTMYWINPTLISVSELQDFEEEGKDLHFPANEKKGIEQNEQN
VVPQVKVEKTRHARQASEEELPINDYTENGIEFDPMLDERGYCCIYCRRGNRYCRRVCEPLLGYYPYPYCYQGG
RVICRVIMPCNWWVARMLGRV

タンパク質の重要な特徴：

シグナルペプチド：

アミノ酸　1-40

膜貫通ドメイン

アミノ酸　25-47 ( II 型 )

Ｎ－グリコシル化部位

アミノ酸　94-97, 180-183

グリコサミノグリカン接着部位

アミノ酸　92-95, 70-73, 85-88, 133-136, 148-151, 192-195, 239-242

Ｎ－ミリストイル化部位

アミノ酸　33-38, 95-100, 116-121, 215-220, 272-277

マイクロボディＣ末端標的シグナル

アミノ酸　315-317

シトクロム　ｃファミリーヘム結合部位シグネチャー

アミノ酸　9-14

【図１４７】

**FIGURE 147**

CACGCCTCCCGCTGCCAGCCCGGCACCGGGATCTTAATCAGTCACTATGAAAACTCATTAG
CTCCACAGCA**ATG**AGTCCTCCACTGCTGAAGCTTGGCGCTGTTGCTTAGTACCATGGCAATG
ATCTCAAACTGGATGTCCCAAACTCTCCCATCCTTGGTGGGACTGAACACCCACGAGGCTGT
CGACTCCGGATACCTTAACTCAGATTAGTCCTAAAGAAGGGTGGCAGGTGTACAGCTCAGC
TCAGGATCCTGATGGGCGGTGCATTTGCACAGTTGTTGCTCCAGAACAAACCTGTGTTCC
CGGGATGCCAAAAGCAGGCAACTTCGCCAACTACTGGAAAAGGTTCAGAACATGTCCCAGT
CTATTGAAGTCTTAAACTTGAGAACTCAGAGAGATTTCCAATATGTTTTAAAAATGGAAAC
CCAAATGAAAGGGCTGAAGGCAAAATTTCGGCAGATTGAAGATGATCGAAAGACACTTATG
ACCAAGCATTTTCAGGAGTTGAAAGAGAAAATGGACGAGCTCCTGCCTTGATCCCCGTGC
TGGAACAGTACAAAACAGATGCTAAGTTAATCACCCAGTTCAAGGAGGAAATAAGGAATCT
GTCTGCTGTCCTCACTGGTATTCAGGAGGAAATTGGTGCCTATGACTACGAGGAACTACAC
CAAAGAGTGCTGAGCTTGGAAACAAGACTTCGTGACTGCATGAAAAAGCTAACATGTGGCA
AACTGATGAAAATCACAGGCCCAGTTACAGTCAAGACATCTGGAACCGATTTGGTGCTTG
GATGACAGACCCTTTAGCATCTGAGAAAAACAACAGAGTCTGGTACATGGACAGTTATACT
AACAATAAAATTGTTCGTGAATACAAATCAATTGCAGACTTTGTCAGTGGGCTGTAATCAA
GGACATACAACCTTCCTTTCAAGTGGGCAGGAACTAACCATGTTGTCTACAATGGCTCACT
CTATTTTAACAAGTATCAGAGTAATATCATCATCAAATACAGCTTTGATATGGGAGAGTG
CTTGCCCAACGAAGCCTGGAGTATGCTGGTTTCATAATGTTTACCCTACACATGGGGTG
GATTCTCTGACATCGACCTAATGGCTGATGAAATCGGGCTGTGGGCTGTGTATGCAACTAA
CCAGAATGCAGGCAATATTGTCATCAGCCAACTTAACCAGATACCTTGGAGGTGATGAAG
AGCTGGAGCACTGGCTACCCCAAGAGAAGTGCAGGGGAATCTTTCATGATCTGTGGGACAC
TGTATGTCACCAACTCCACTTAACTGGAGCCAAGGTGTATTATTCCTATTCCACCAAAAC
CTCCACATATGAGTACACAGACATTCCCTTCCATAACCAATACTTTCACATATCCATGCTT
GACTACAATGCAAGAGATCGAGCTCTCTATGCCTGGAACAATGGCCACCAGGTGCTGTTCA
ATGTCACCCTTTTCCATATCATCAAGACAGAGGATGACACA**TAG**GCAAATGTGACATGTTT
TCATTGATTTAAACAGTGTGATTTGTGATAAACTCTATAAGACCCCTTCCGTTTTTTTCTT
CACTATTATTTTTCATCATTTCTCCAAAGCAAAGCATTTTATTGTAAGTTGGTGTTTCA
AAAACATAGCTGAGCTTGTCTAACTTACCATGTTGGAAACACATCTTAACTTCTAAATTTA
CAAGGCCTATCATGTCCTTGTCATGAAAAGCACTAAAAAAAAAAAAGAGTTTAAGTGGCTA
AAGTCATAGTTTTGCAAGAGATTAATGATCTGCCTTATATTAGAGTCAGAGACTAATGGTG
GCTTAAATGCACGAATGTCTTTTTTTTTAAAACTGTCATTTTTACTGTCTTTTGCTCCAT
CTCAGGAAATATTTTGGTAGGAATTAGGAGAACAAAAGCACTTTTATCCCATTTATTTCT
TTAAAAAATGTAAGGATTTCATTTATATTGAAAAATAATTAATCATTTTGCTGTTAACA
CAATTCTCTGATGCGGTGCTGTACAGTCATTTTAAATCTCTTGCTAACATTTTATTGGCA
GTATGTATTTCTACCATTGTAACCACCATTGTGCTATTGTATCTCTTCACTTCTGTGAAAG
TAATATTTTTTATAAAANACACTGNAATTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAACAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAA

【図１４８】

**FIGURE 148**

MSPPLLKLGAVLSTMAMISNWMSQTLPSLVGLNTTRLSTPDTLTQISPKEGWQVYSSAQDPDGRCICTVVAPEQ
NLCSRDAKSRQLRQLLEKVQNMSQSIEVLNLRTQRDPQYVLKMETQMKGLKAKFRQIEDDRKTLMTKHFQELKE
KMDELLPLIPVLEQYKTDAKLITQFKEEIRNLSAVLTGIQEEIGAYDYEELHQRVLSLETRLRDCMKKLTCGKL
MKITGPVTVKTSGTRFGAWMTDPLASRKNNRVWYMDSYTNNKIVREYKSIADFVSGAESRTYNLPFKWAGTNHV
VYNGSLYFNKVQSNIIIKYSFDMGRVLAQRSLEYAGFHNVYPYTWGGFSDIDLMADEIGLWAVYATNQNAGNIV
ISQLNQDTLEVMKSWSTGYFKRSAGESFMICGTLYVTNSHLTGAKVYYSYSTKTSTYEYTDIPFHNQYFHISML
DYNARDRALYAWNNGHQVLFNVTLFHIIKTEDDT

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-16

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　33-37, 95-99, 179-183, 299-303, 465-469

cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　215-219

チロシンキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　106-114

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　9-15, 31-37, 235-241, 239-245

【図１４９】

**FIGURE 149**

AACGAAGCGTGCGCGCTTTGGTAACCGGCTAGAAATCCCGCACGCGCGCCTGCCTCCTCTC
CCCAGGCCTGAGCTGCCCCTCCCACTGCCTTTCCTTCTTCCCGCGAGTCAGAAGCTTCGCG
AGGGCCCAGAGAGGCGGTGGGGTGGGCGACCCTACGCCAGCTCCGGGCGGGAGAAAGCCCA
CCCTCCTCCCGCGCCCCAGGAAACCGCCGGCGTTCGGCGCTGCGCAGAGCC**ATG**GAATTCTC
CTGGCTGGAGACGCGCTGGGCGCGGCCCTTTTACCTGGCGTTCGTGTTCTGCCTGGCCCTG
GGGCTGCTGCAGGCCATTAAGCTGTACCTGCGGAGGCAGCGGCTGCTGCGGGACCTGCGCC
CCTTCCCAGCGCCCCCCACCCACTGGTTCCTTGGGCACCAGAAGTTTATTCAGGATGATAA
CATGGAGAAGCTTGAGGAAATTATTGAAAAATACCCTCGTGCCTTCCCTTTCTGGATTGGG
CCCTTTCAGGCATTTTTCTGTATCTATGACCCAGACTATGCAAAGACACTTCTGAGCAGAA
CAGATCCCAAGTCCCAGTACCTGCAGAAATTCTCACCTCCACTTCTTGGAAAAGGACTAGC
GGCTCTAGACGGACCCAAGTGGTTCCAGCATCGTCGCCTACTAACTCCTGGATTCCATTTT
AACATCCTGAAAGCATACATTGAGGTGATGGCTCATTCTGTGAAAATGATGCTGGATAAGT
GGGAGAAGATTTGCAGCACTCAGGACACAAGCGTGGAGGTCTATGAGCACATCAACTCGAT
GTCTCTGGATATAATCATGAAATGCGCTTTCAGCAAGGAGACCAACTGCCAGACAAACAGC
ACCCATGATCTTTATGCAAAGCCATATTTGAACTCAGCAAAATCATATTTCACCGCTTGT
ACAGTTTGTTGTTATCACAGTGACATAATTTTCAAACTCAGCCCTCAGGGCTACCGCTTCCA
GAAGTTAAGCCGAGTGTTGAATCAGTACACAGATACAATAATCCAGGAAAGAAAGAAATCC
CTCCAGGCTGGGGTAAAGCAGGATAACACTCCGAAGAGGAAGTACCAGGATTTTCTGGATA
TTGTCCTTTCTGCCAAGGATGAAAGTGGTAGCAGCTTCTCAGATATTGATGTACACTCTGA
AGTGAGCACATTCCTGTTGGCAGGACATGACACCTTGGCAGCAAGCATCTCCTGGATCCTT
TACTGCCTGGCTCTGAACCCTGAGCATCAAGAGAGATGCCGGGAGGAGGTCAGGGGCATCC
TGGGGGATGGGTCTTCTATCACTTGGGACCAGCTGGGTGAGATGTCGTACACCACAATGTG
CATCAAGGAGACGTGCCGATTGATTCCTGCAGTCCCGTCCATTTCCAGAGATCTCAGCAAG
CCACTTACCTTCCCAGATGGATGCACATTGCCTGCAGGGATCACCGTGGTTCTTAGTATTT
GGGGTCTTCACCACAACCCTGCTGTCTGGAAAAACCCAAAGGTCTTTGACCCCTTGAGGTT
CTCTCAGGAGAATTCTGATCAGAGACACCCCTATGCCTACTTACCATTCTCAGCTGGATCA
AGGAACTGCATTGGGCAGGAGTTTGCCATGATTGAGTTAAAGGTAACCATTGCCTTGATTC
TGCTCCACTTCAGAGTGACTCCAGACCCCACCAGGCCTCTTACTTTCCCCAACCATTTTAT
CCTCAAGCCCAAGAATGGGATGTATTTGCACCTGAAGAAACTCTCTGAATGT**TAG**ATCTCA
GGGTACAATGATTAAACGTACTTTGTTTTTCGAAGTTAAATTTACAGCTAATGATCCAAGC
AGATAGAAAGGGATCAATGTATGGTGGGAGGATTGGAGGTTGGTGGGATAGGGGTCTCTGT
GAAGAGATCCAAAATCATTTCTAGGTACACAGTGTGTCAGCTAGATCTGTTTCTATATAAC
TTTGGGAGATTTTCAGATCTTTTCTGTTAAACTTTCACTACTATTAATGCTGTATACACCA
ATAGACTTTCATATATTTTCTGTTGTTTTTAAAATAGTTTTCAGAATTATGCAAGTAATAA
GTGCATGTATGCTCACTGTCAAAAATTCCCAACACTAGAAAATCATGTAGAATAAAAATTT
TAAATCTCACTTCACTTAGCCGACATTCCATGCCCTGACCAATCCTACTGCTTTTCCTAAA
AACAGAATAATTTGGTGTGCATTCTTTCAGACTTTTTCCTATACATTTTATATGTAGAAAT
GTAGCAATGTATTTGTATAGATGTGATCATTCCTATATTGTTATTGATTTTTTCACTTAA
TAAAAATTCACCTTATTCCTTAAAA

【図１５０】

**FIGURE 150**

MEFSWLETRWARPFYLAFVFCLALGLLQAIKLYLRRQRLLRDLRPFPAPPTHWFLGHQKFIQDDNMEKLEEIIE
KYPRAFPFWIGPFQAPFCIYDPDYAKTLLSRTDPKSQYLQKPSPPLLGKGLAALDGPKWFQHRRLLTPGFHFNI
LKAYIEVMAHSVKMMLDKWEKICSTQDTSVEVYEHINSMSLDIIMKCAFSKETNCQTNSTHDPYAKAIFELSKI
IPHRLYSILYHSDIIFKLSPQGYRFQKLSRVLNQYTDTIIQERKKSLQAGVKQDNTPKRKYQDFLDIVLSAKDE
SGSSFSDIDVHSEVSTFLLAGHDTLAASISWILYCLALNPEHQERCREEVRGILGDGSSITWDQLGEMSYTTMC
IKETCRLIPAVPSISRDLSKPLTFPDGCTLPAGITVVLSIWGLHHNPAVWKNPKVFDPLRFSQENSDQRHPYAY
LPFSAGSRNCIGQSFAMIELKVTIALILLHFRVTPDPTRPLTFPNHFILKPKNGMYLHLKKLSEC

タンパク質の重要な特徴：
シグナルペプチド：
アミノ酸　1-29

膜貫通ドメイン
アミノ酸　310-330, 397-413, 459-473

Ｎ－グリコシル化部位
アミノ酸　206-210

cAMP-および cGMP 依存性プロテインキナーゼリン酸化部位
アミノ酸　265-269, 504-520

Ｎ－ミリストイル化部位
アミノ酸　25-31, 298-304, 353-359, 450-456, 456-462

シトクロム　P450 ヘム－鉄　リガンド シグネチャー
アミノ酸　447-457

シトクロム　P450 ヘム－鉄　リガンドタンパク質
アミノ酸　444-475

【配列表】
2008532516000001.app

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/007353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01K67/027 C07K14/47 C07K14/515 C07K16/18 G01N33/50
C12N5/10 A61K39/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01K C07K G01N A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, Sequence Search, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| | -/-- | |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 26 January 2007 | 25/05/2007 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Mandl, Birgit |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/007353

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | INABA TOSHIMORI ET AL: "Angiopoietin-like protein 3 mediates hypertriglyceridemia induced by the liver X receptor." THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 278, no. 24, 13 June 2003 (2003-06-13), pages 21344-21351, XP002416869 ISSN: 0021-9258 | 1-3,18, 21,26, 27,42, 45,50, 51,67, 82,85, 91,96, 121,136 |
| Y | the whole document | 4-17,19, 20, 22-25, 28-41, 43,44, 56-62, 68-81, 83,84, 97, 122-135, 137,138 |
| X | KOISHI RYUTA ET AL: "Angptl3 regulates lipid metabolism in mice" NATURE GENETICS, vol. 30, no. 2, February 2002 (2002-02), pages 151-157, XP002321851 ISSN: 1061-4036 cited in the application | 1-3,18, 21,26, 27,42, 45,50, 51,67, 82,85, 91,96, 121,136 |
| | the whole document | |
| Y | WO 02/40662 A (DELTAGEN INC) 23 May 2002 (2002-05-23) | 4-17,19, 20, 22-25, 28-41, 43,44, 56-62, 68-81, 83,84, 97, 122-135, 137,138 |
| | the whole document | |
| X | WO 00/53757 A2 (GENENTECH INC) 14 September 2000 (2000-09-14) | 1,2, 22-26, 50,67, 91,96, 121 |
| | page 82, line 8 - page 90, line 15<br>page 96, line 29 - page 99, line 38<br>page 101, line 20 - page 104, line 5<br>examples 2-4<br>claims 1-80 | |
| | -/-- | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/007353

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 02/45495 A (DELTAGEN INC.)<br>13 June 2002 (2002-06-13)<br>the whole document | 1-149 |
| A | CAPECCHI M R: "TARGETED GENE REPLACEMENT"<br>SCIENTIFIC AMERICAN, March 1994 (1994-03),<br>pages 52-59, XP002940139<br>ISSN: 0036-8733<br>the whole document | 1-149 |
| A | SHIMAMURA M ET AL: "Leptin and insulin down-regulate angiopoietin-like protein 3, a plasma triglyceride-increasing factor"<br>BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS,<br>vol. 322, no. 3,<br>24 September 2004 (2004-09-24), pages 1080-1085, XP004536498<br>ISSN: 0006-291X<br>the whole document | 1-149 |
| A | INUKAI K ET AL: "ANGPTL3 is increased in both insulin-deficient and -resistant diabetic states"<br>BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS,<br>vol. 317, no. 4, 14 May 2004 (2004-05-14), pages 1075-1079, XP004502878<br>ISSN: 0006-291X<br>the whole document | 1-149 |
| A | ANDO Y ET AL: "A DECREASED EXPRESSION OF ANGIOPOIETIN-LIKE 3 IS PROTECTIVE AGAINST ATHEROSCLEROSIS IN APOE-DEFICIENT MICE"<br>JOURNAL OF LIPID RESEARCH,<br>vol. 44, no. 6, 2 April 2003 (2003-04-02), pages 1216-1223, XP008038574<br>ISSN: 0022-2275<br>abstract | 1-149 |
| A | CONKLIN D ET AL: "IDENTIFICATION OF A MAMMALIAN ANGIOPOIETIN-RELATED PROTEIN EXPRESSED SPECIFICALLY IN LIVER"<br>GENOMICS,<br>vol. 62, 1999, pages 477-482, XP002937815<br>ISSN: 0888-7543<br>cited in the application<br>the whole document | 1-149 |
| T | LI CAI: "Genetics and regulation of angiopoietin-like proteins 3 and 4."<br>CURRENT OPINION IN LIPIDOLOGY APR 2006,<br>vol. 17, no. 2, April 2006 (2006-04),<br>pages 152-156, XP009077842<br>ISSN: 0957-9672<br>the whole document | 1-149 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 26-45, 50, 51, 56-62, 67-85, 96, 97, 103-120 and 144-149 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

---

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 46-49, 52-55, 63-66, 86-90, 92-95, 98-120, 139-149

Present claims 46-49, 52-55, 63-66, 86-90, 92-95, 98-120, 139-149 relate to compounds/methods defined by reference to a desirable characteristic or property. Claims 46-49, 52-55, 63-66, 86-90, 92-95, 98-102, 139-143 relate to agents identified by certain methods and claims 103-120 and 144-149 relate to the use of these agents. The claims cover all compounds/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for none of such compounds/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds/methods by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/007353

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 26-45, 50, 51, 56-62, 67-85, 96, 97, 103-120 and 144- 149 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 46-49, 52-55, 63-66, 86-90, 92-95, 98-120, 139-149
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-149 (all partially)

**Remark on Protest**

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /007353

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-149 (all partially)

A method of identifying a phenotype associated with a disruption of a gene which encodes for a PRO179 polypeptide;and subject-matter related thereto.

---

Invention 2 - Invention 75: claims 1-149 (all partially)

A method of identifying a phenotype associated with a disruption of a gene which encodes for PRO181, PRO244, PRO247, PRO269, PRO293, PRO298, PRO339, PRO341, PRO347, PRO531, PRO537, PRO718, PRO773, PRO860, PRO871, PRO872, PRO813, PRO828, PRO1100, PRO1114, PRO1115,PRO1126, PRO1133, PRO1154, PRO1185, PRO1194, PRO1287, PRO1291, PRO1293, PRO1310, PRO1312, PRO1335, PRO1339, PRO2155, PRO1356, PRO1385, PRO1412, PRO1487, PRO1758, PRO1779, PRO1785, PRO1889, PRO90318, PRO3434, PRO3579, PRO4322, PRO4343, PRO4347, PRO4403, PRO4976, PRO260,PRO6014, PRO6027, PRO6181, PRO6714, PRO9922, PRO7179, PRO7476, PRO9824, PRO19814, PRO19836, PRO20088, PRO70789, PRO50298, PRO51592, PRO1757, PRO4421, PRO9903, PRO1106, PRO1411, PRO1486, PRO1565, PRO4399 or PRO4404 polypeptide, respectively; and subject-matter related thereto.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/007353

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 0240662 A | 23-05-2002 | AU 1798902 A | 27-05-2002 |
| WO 0053757 A2 | 14-09-2000 | NONE | |
| WO 0245495 A | 13-06-2002 | AU 3953902 A | 18-06-2002 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *A61P 9/00* | *(2006.01)* | A61P | 25/00 | | 4C085 |
| *A61P 35/00* | *(2006.01)* | A61P | 9/00 | | |
| *A61P 37/02* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | | |
| *A61P 19/08* | *(2006.01)* | A61P | 37/02 | | |
| *A61P 25/22* | *(2006.01)* | A61P | 19/08 | | |
| *A61P 25/24* | *(2006.01)* | A61P | 25/22 | | |
| *A61P 25/20* | *(2006.01)* | A61P | 25/24 | | |
| *A61P 25/18* | *(2006.01)* | A61P | 25/20 | | |
| *A61P 25/28* | *(2006.01)* | A61P | 25/18 | | |
| *A61P 27/02* | *(2006.01)* | A61P | 25/28 | | |
| *A61P 27/12* | *(2006.01)* | A61P | 27/02 | | |
| *A61P 3/10* | *(2006.01)* | A61P | 27/12 | | |
| *A61P 9/10* | *(2006.01)* | A61P | 3/10 | | |
| *A61P 9/04* | *(2006.01)* | A61P | 9/10 | | |
| *A61P 9/12* | *(2006.01)* | A61P | 9/10 | 103 | |
| *A61P 9/08* | *(2006.01)* | A61P | 9/04 | | |
| *A61P 17/00* | *(2006.01)* | A61P | 9/12 | | |
| *A61P 17/02* | *(2006.01)* | A61P | 9/08 | | |
| *A61P 29/00* | *(2006.01)* | A61P | 17/00 | | |
| *A61P 13/12* | *(2006.01)* | A61P | 17/02 | | |
| *A61P 19/10* | *(2006.01)* | A61P | 29/00 | 101 | |
| *A61P 19/02* | *(2006.01)* | A61P | 13/12 | | |
| *A61P 7/06* | *(2006.01)* | A61P | 19/10 | | |
| *A61P 7/00* | *(2006.01)* | A61P | 19/02 | | |
| *A61P 25/02* | *(2006.01)* | A61P | 7/06 | | |
| *A61P 1/16* | *(2006.01)* | A61P | 7/00 | | |
| *A61P 1/04* | *(2006.01)* | A61P | 25/02 | | |
| *A61P 17/06* | *(2006.01)* | A61P | 1/16 | | |
| *A61P 37/08* | *(2006.01)* | A61P | 1/04 | | |
| *A61P 11/06* | *(2006.01)* | A61P | 17/06 | | |
| *A61P 27/16* | *(2006.01)* | A61P | 37/08 | | |
| *A61P 37/06* | *(2006.01)* | A61P | 11/06 | | |
| *G01N 33/50* | *(2006.01)* | A61P | 27/16 | | |
| *G01N 33/15* | *(2006.01)* | A61P | 37/06 | | |
| *C12Q 1/68* | *(2006.01)* | G01N | 33/50 | Z | |
| | | G01N | 33/15 | Z | |
| | | C12Q | 1/68 | A | |

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
1．サランラップ

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ホーナー, アリソン アン バイヤーズ
アメリカ合衆国 テキサス ７７５３９, ディキンソン, フォーク クレスト レーン ４３３
(72)発明者 クラーク, キャサリン アン ビー.
アメリカ合衆国 テキサス ７７４７８, シュガー ランド, モーニング ミスト コート １１１０
(72)発明者 コームズ, キャサリン イー.
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８０, スプリング, カントリー フォレスト コート ５２
(72)発明者 ディソーベージュ, フレデリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティー, シューティング スター アイル １８７
(72)発明者 エドワーズ, ジョエル
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８２, ザ ウッドランズ, ノース ゴールデンバイン サークル ６２
(72)発明者 ゴドフスキー, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１０, バーリンゲーム, イーストン ドライブ ２６２７
(72)発明者 グラント, ディアナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４８０４, リッチモンド, サン マテオ ストリート ２０１１
(72)発明者 ファン, ウェンフー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２６, サン ディエゴ, ウエストビュー パークウェイ １１７７８, アパートメントナンバー６８
(72)発明者 ケッチャーサイド, ローレライ ダイアン
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８４, ザ ウッドランズ, イー. ラセット グローブ サークル ３４
(72)発明者 マシー, エリン マリー
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８４, コンロー, マンションズ ビュー ドライブ １５０００, アパートメント２２０１
(72)発明者 モンゴメリー, チャールズ エー.
アメリカ合衆国 オクラホマ ７４３４６, ジェイ, ピー. オー. ボックス ５２７
(72)発明者 ペイン, ボビー ジョー
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８１, ザ ウッドランズ, エイコーン クラスター コート ２３
(72)発明者 ピーターソン, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４１１４, サンフランシスコ, グランド ビュー アベニュー ７０６
(72)発明者 チャン, ニ ナンシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２６, サン ディエゴ, ウエストビュー パークウェイ １１７７８, アパートメントナンバー６８
(72)発明者 シュリック, ジェフリー ジェイ.
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８４, コンロー, ステーブルリッジ ドライブ ２２６７
(72)発明者 シー, チェン－チェン
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８２, ザ ウッドランズ, シルバー クレセント コート

５３
(72)発明者 スパークス, メアリー ジーン
アメリカ合衆国 テキサス ７７３５４, マグノリア, ブラック フォレスト ドライブ ７２１８
(72)発明者 スタラ, ジョイ
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８２, ザ ウッドランズ, セントリー メイプル プレイス ２４６
(72)発明者 ビアトール, コリーン エム.
アメリカ合衆国 テキサス ７７０９５, ヒューストン, エヌ. キャニオン トレイス １６５２２
(72)発明者 ボゲル, ピーター
アメリカ合衆国 テキサス ７７３８２, ザ ウッドランズ, グレイリン ウッズ プレイス ７
(72)発明者 イェ, ウェイラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４４０４, フォスター シティー, バーカンティン ストリート １１９
(72)発明者 イェー, ユン－ファ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４００２, ベルモント, マソニック ウェイ ６２０, ユニット ディー
(72)発明者 ディン, チヨン
アメリカ合衆国 コロラド ８０５０３, ロングモント, フローレンティン サークル ３８０７

Ｆターム(参考) 2G045 AA29 AA35 CB17 DA13 FB02
4B024 AA01 AA11 CA04 CA09 CA20 DA12 EA04 GA11 GA14 HA14
4B063 QA01 QQ42 QQ53 QR08 QR42 QR56 QR62 QS25 QS34 QS36 QX02 QX07
4B065 AA26X AA72X AA93X AB01 AC14 BA02 BA03 BB18 BC03 CA24 CA46
4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA052 ZA122 ZA162 ZA182 ZA202 ZA212 ZA332 ZA342 ZA362 ZA392 ZA402 ZA422 ZA452 ZA512 ZA552 ZA592 ZA682 ZA752 ZA812 ZA892 ZA962 ZA972 ZB072 ZB082 ZB112 ZB132 ZB152 ZB262 ZC352
4C085 AA13 AA14