

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】令和 3 年 3 月 11 日 (2021.3.11)

【公表番号】特表 2020-508053 (P2020-508053A)

【公表日】令和 2 年 3 月 19 日 (2020.3.19)

【年通号数】公開・登録公報 2020-011

【出願番号】特願 2019-545353 (P2019-545353)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 0 7 K 14/705 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 P 21/02 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/543 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/12

C 0 7 K 14/705 Z N A

C 0 7 K 19/00

C 1 2 N 15/62 Z

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/02 C

G 0 1 N 33/53 N

G 0 1 N 33/543 5 0 1 A

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 29 日 (2021.1.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトまたはカニクイザルの単量体トランスフェリン受容体 (T f R) アピカルドメインを含む単離された組換え T f R コンストラクトであって、
前記 T f R のプロテアーゼ様ドメインまたは螺旋ドメインを含まず、かつ
保存されたエピトープまたは抗原を提示し、かつ／または天然のヒト T f R のアピカルド

メインのおよその 3 次元構造を保持するか、もしくは約 2 未満の平均二乗偏差 (R M S D) を有する、

前記 T f R コンストラクト。

【請求項 2】

前記 3 次元構造が X 線結晶解析により測定される、請求項 1 に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 3】

N 末端から C 末端に向かって

(a) T f R アピカルドメインの C 末端フラグメント を含む第 1 のポリペプチドと、

(b) 任意選択的なリンカーと、

(c) 前記 T f R アピカルドメインの N 末端フラグメント を含む第 2 のポリペプチドとを含む、

前記第 1 のポリペプチド、前記任意選択的なリンカー、及び前記第 2 のポリペプチドが直列に融合されている、

T f R コンストラクト。

【請求項 4】

(a) 前記第 1 のポリペプチドの最後のアミノ酸が前記第 2 のポリペプチドの最初のアミノ酸と融合されている、かつ／または

(b) 前記 T f R アピカルドメインの前記 C 末端フラグメントが、25～55 個のアミノ酸を含み、かつ／もしくは前記 T f R アピカルドメインの前記 N 末端フラグメントが、75～120 個のアミノ酸を含む、かつ／または

(c) 前記第 1 のポリペプチドが、TISRAAA EKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSE (SEQ ID NO: 427) の配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列を含むか、もしくは前記第 1 のポリペプチドが、SEQ ID NO: 427 の配列に対して最大 7 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、かつ／または

(d) 前記第 2 のポリペプチドが、DKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQT (SEQ ID NO: 428) の配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列を含むか、もしくは前記第 2 のポリペプチドが、SEQ ID NO: 428 の配列に対して最大 16 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、かつ／または

(e) 前記 T f R アピカルドメインが、SEQ ID NO: 107 または 108 の配列を含む、

請求項 3 に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 5】

アレナウイルスに結合する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 6】

(A)

(a) SEQ ID NO: 427 の配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列を含む前記第 1 のポリペプチドと、

(b) 前記任意選択的なリンカーと、

(c) SEQ ID NO: 428 の配列に対して少なくとも 90 % の配列同一性を有する配列を含む前記第 2 のポリペプチドと

を含む、または

(B)

(a) SEQ ID NO: 427 の配列に対して最大 7 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む前記第 1 のポリペプチドと、

(b) 前記任意選択的なリンカーと、

(c) SEQ ID NO: 428 の配列に対して最大 16 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む前記第 2 のポリペプチドと

を含む、

請求項 3～5 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 7】

(a) 前記第 1 のポリペプチドが C 末端において、SKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIK (SEQ ID NO: 429) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性もしくは最大 5 個のアミノ酸の変化を有する配列、もしくはそのフラグメントを更に含み、任意で前記フラグメントが SEQ ID NO: 430～433 のいずれか 1 つの配列を有する、

(b) 前記第 2 のポリペプチドが C 末端において、KFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTP (SEQ ID NO: 434) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性もしくは最大 5 個のアミノ酸の変化を有する配列、もしくはそのフラグメントを更に含み、任意で前記フラグメントが SEQ ID NO: 435～438 のいずれか 1 つの配列を有する、

(c) 前記第 1 のポリペプチドが N 末端において、GFPSFNHTQFPSSRSSLNIPVQ (SEQ ID NO: 439) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性もしくは最大 5 個のアミノ酸の変化を有する配列、もしくはそのフラグメントを更に含み、任意で前記フラグメントが SEQ ID NO: 440～443 のいずれか 1 つの配列を有する、

(d) 前記第 2 のポリペプチドが N 末端において、SKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIIV (SEQ ID NO: 444) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性もしくは最大 5 個のアミノ酸の変化を有する配列、もしくはそのフラグメントを更に含み、任意で前記フラグメントが SEQ ID NO: 445～448 のいずれか 1 つの配列を有する、

(e) 前記第 1 のポリペプチドが、SSGLPNIPVQTISRAAAELKFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSSESKNVKLTMSN (SEQ ID NO: 449) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性もしくは最大 10 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、かつ／または

(f) 前記第 2 のポリペプチドが、DSAQNSVIIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELS (SEQ ID NO: 450) の配列に対して少なくとも 90% の配列同一性または最大 20 個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、

請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 8】

(a) SEQ ID NO: 449 の配列を有する前記第 1 のポリペプチドと、SEQ ID NO: 450 の配列を有する前記第 2 のポリペプチドとを含み、前記第 1 のポリペプチドの C 末端が前記第 2 のポリペプチドの N 末端に融合されている、または

(b) SSGLPNIPVQTISRAAAELKFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTMSN (SEQ ID NO: 451) の配列を有する前記第 1 のポリペプチドと、DSAQNSVIIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLSPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLS (SEQ ID NO: 452) の配列を有する前記第 2 のポリペプチドとを含み、前記第 1 のポリペプチドの C 末端が前記第 2 のポリペプチドの N 末端に融合されている、

請求項 3～7 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 9】

(a) 前記リンカーがアミノ酸 1～10 個の長さであり、任意で前記リンカーが、G、G、G、G、G、もしくは GGGG (SEQ ID NO: 453) である、または

(b) 前記リンカーがタンパク質のループドメインを含み、任意で前記タンパク質のループドメインの N 末端と C 末端との間の距離が 5 Å 未満である、

請求項 3～8 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 10】

(a) 精製ペプチドを更に含み、任意で前記精製ペプチドが、前記 T f R コンストラクトの N 末端もしくは C 末端に融合されている、

(b) 切断ペプチドを更に含み、任意で前記切断ペプチドが、前記 T f R コンストラクトの N 末端もしくは C 末端に融合されている、かつ／または

(c) 可溶性である、

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクト。

【請求項 1 1】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクトをコードするヌクレオチド配列を含む、単離ポリヌクレオチド。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載のポリヌクレオチドまたは請求項 1 2 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 1 4】

T f R のアピカルドメインに結合する物質を同定する方法であって、

(a) 請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクトを前記物質と接触させる工程と、

(b) 前記物質が前記 T f R コンストラクトに結合するかどうかを決定する工程とを含む、任意で、

(i) 前記物質が、ポリペプチドもしくはタンパク質である、

(i i) 前記物質が、改変 F c ポリペプチドもしくは改変 F c ポリペプチド二量体である、

、
(i i i) 前記物質が抗体である、かつ／または

(i v) 前記決定する工程 (b) が、E L I S A もしくは表面プラズモン共鳴によって行われる、

前記方法。

【請求項 1 5】

請求項 3 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T f R コンストラクトを作製する方法であって、直列に融合された第 1 のポリヌクレオチドと第 2 のポリヌクレオチドとを含む遺伝子を発現させることを含み、前記第 1 のポリヌクレオチドが前記 T f R アピカルドメインの前記 C 末端フラグメントをコードし、前記第 2 のポリヌクレオチドが前記 T f R アピカルドメインの前記 N 末端フラグメントをコードする、前記方法。

【請求項 1 6】

(a) 発現されると、前記 T f R アピカルドメインの N 末端フラグメントの最初のアミノ酸が前記 T f R アピカルドメインの C 末端フラグメントの最後のアミノ酸と一次配列で連結されるように、前記第 1 のポリヌクレオチドと前記第 2 のポリヌクレオチドとが直列に融合される、

(b) 前記遺伝子が、任意選択的なタンパク質リンカーをコードする任意選択的なリンカーポリヌクレオチドを更に含み、発現されると、前記 T f R アピカルドメインの N 末端フラグメントの最初のアミノ酸が前記リンカーの最後のアミノ酸と一次配列で連結され、前記リンカーの最初のアミノ酸が前記 T f R アピカルドメインの C 末端フラグメントの最後のアミノ酸と一次配列で連結される、

(c) 発現されると、発現されたタンパク質が環状構造の形となるように、前記遺伝子が、直列な前記第 1 のポリヌクレオチド、前記任意選択的なリンカーポリヌクレオチド、及び前記第 2 のポリヌクレオチドをコードする、かつ／または

(d) 前記発現されたタンパク質を精製して前記 T f R コンストラクトを得ることを更に含む、

請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法に従って作製された、T f R コンストラクト。

【請求項 1 8】

S E Q I D N O : 1 0 9、1 1 0、3 0 1、4 6 8、および 4 6 9 のうちのいずれか 1 つと少なくとも約 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含み、任意で S E Q I D

N O : 1 0 9、1 1 0、3 0 1、4 6 8、および 4 6 9 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 3 に記載の T f R コンストラクト。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

更なる態様において、本明細書では、(a) 上記のパラグラフに記載されるポリペプチドと、(b) 治療または診断物質とを含む結合体であって、血液脳関門を通過して輸送されることが可能な結合体が提供される。いくつかの実施形態では、治療または診断物質の脳への取り込みは、ポリペプチドの非存在下での治療または診断物質の取り込みに対して少なくとも10倍、20倍、30倍、40倍、または50倍増加する。

[本発明1001]

単量体のトランスフェリン受容体(TfR)アピカルドメインを含む単離された組換えTfRコンストラクトであって、前記TfRのプロテアーゼ様ドメインまたは螺旋ドメインを含まない、前記TfRコンストラクト。

[本発明1002]

保存されたエピトープまたは抗原を提示し、かつ／または天然のヒトTfRのアピカルドメインのおよその3次元構造を保持するか、もしくは約2未満の平均二乗偏差(RMSD)を有する、本発明1001のTfRコンストラクト。

[本発明1003]

前記3次元構造がX線結晶解析により測定される、本発明1001または1002のTfRコンストラクト。

[本発明1004]

(a) TfRアピカルドメインの第1の部分の配列を含む第1のポリペプチドと、
(b) 任意選択的なリンカーと、
(c) 前記TfRアピカルドメインの第2の部分の配列を含む第2のポリペプチドと
を含み、
完全長のTfR配列に対して、前記TfRアピカルドメインの前記第1の部分の配列が前記TfRアピカルドメインの前記第2の部分の配列のC末端側であり、
前記第1のポリペプチド、前記任意選択的なリンカー、及び前記第2のポリペプチドが直列に融合されている、
TfRコンストラクト。

[本発明1005]

前記第2の部分の最後のアミノ酸が前記第1の部分の最初のアミノ酸と融合されている、本発明1004のTfRコンストラクト。

[本発明1006]

前記第1のポリペプチドが、完全長TfRアピカルドメインのC末端フラグメントを含み、前記第2のポリペプチドが、前記完全長TfRアピカルドメインのN末端フラグメントを含む、本発明1004または1005のTfRコンストラクト。

[本発明1007]

前記第1のポリペプチドが、
TISRAAAEKLFNGMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSE (SEQ ID NO:427)
の配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、本発明1004～1006のいずれかのTfRコンストラクト。

[本発明1008]

前記第1のポリペプチドが、SEQ ID NO:427の配列に対して最大7個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、本発明1004～1006のいずれかのTfRコンストラクト。

[本発明1009]

前記第2のポリペプチドが、

DKNGRLLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRA
GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQT (SEQ ID NO:428)

の配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む、本発明1004～1008のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1010]

前記第2のポリペプチドが、SEQ ID NO:428の配列に対して最大16個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、本発明1004～1008のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1011]

前記 T f R アピカルドメインが、SEQ ID NO:107または108の配列を含む、本発明1001～1010のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1012]

アレナウイルスに結合する、本発明1001～1011のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1013]

(a) SEQ ID NO:427の配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む前記第1のポリペプチドと、

(b) 前記任意選択的なリンカーと、

(c) SEQ ID NO:428の配列に対して少なくとも90%の配列同一性を有する配列を含む前記第2のポリペプチドと

を含む、本発明1004～1012のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1014]

(a) SEQ ID NO:427の配列に対して最大7個のアミノ酸の変化を有する配列を含む前記第1のポリペプチドと、

(b) 前記任意選択的なリンカーと、

(c) SEQ ID NO:428の配列に対して最大16個のアミノ酸の変化を有する配列を含む前記第2のポリペプチドと

を含む、本発明1004～1012のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1015]

前記第1のポリペプチドがC末端において、配列

SKNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIK (SEQ ID NO:429)

に対して少なくとも90%の配列同一性もしくは最大5個のアミノ酸の変化を有する配列、またはそのフラグメントを更を含む、本発明1004～1014のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1016]

前記第2のポリペプチドがC末端において、配列

KFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTP (SEQ ID NO:434)

に対して少なくとも90%の配列同一性もしくは最大5個のアミノ酸の変化を有する配列、またはそのフラグメントを更を含む、本発明1004～1015のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1017]

前記第1のポリペプチドがN末端において、配列

GFPSFNHTQFPSSRSSLNIPVQ (SEQ ID NO:439)

に対して少なくとも90%の配列同一性もしくは最大5個のアミノ酸の変化を有する配列、またはそのフラグメントを更を含む、本発明1004～1016のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1018]

前記第2のポリペプチドがN末端において、配列

SKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIV (SEQ ID NO:444)

に対して少なくとも90%の配列同一性もしくは最大5個のアミノ酸の変化を有する配列、またはそのフラグメントを更を含む、本発明1004～1017のいずれかの T f R コンストラクト。

ト。

[本発明1019]

前記第1のポリペプチドが、配列

SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSN

(SEQ ID NO:449)

に対して少なくとも90%の配列同一性または最大10個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、本発明1004～1018のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1020]

前記第2のポリペプチドが、配列

DSAQNSVIIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTP

VNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELS (SEQ ID NO:450)

に対して少なくとも90%の配列同一性または最大20個のアミノ酸の変化を有する配列を含む、本発明1004～1019のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1021]

前記第1のポリペプチドが前記第2のポリペプチドと直列に直接融合されている、本発明1004～1020のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1022]

SEQ ID NO:449の配列を有する前記第1のポリペプチドと、SEQ ID NO:450の配列を有する前記第2のポリペプチドとを含み、前記第1のポリペプチドのC末端が前記第2のポリペプチドのN末端に融合されている、本発明1004～1021のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1023]

SSGLPNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCKMVTSENKSVKLTIVSN

(SEQ ID NO:451)

の配列を有する前記第1のポリペプチドと、

DSAQNSVIIIVDKNGGLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLDSP

VNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVKADLS (SEQ ID NO:452)

の配列を有する前記第2のポリペプチドと

を含み、前記第1のポリペプチドのC末端が前記第2のポリペプチドのN末端に融合されている、本発明1004～1021のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1024]

前記リンカーがアミノ酸1～10個の長さである、本発明1004～1020、1022、及び1023のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1025]

前記リンカーが、G、GG、GGG、またはGGGG (SEQ ID NO:453) である、本発明1024の T f R コンストラクト。

[本発明1026]

前記リンカーがタンパク質のループドメインを含む、本発明1004～1020、1022、及び1023のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1027]

前記タンパク質のループドメインのN末端とC末端との間の距離が5 Å未満である、本発明1026の T f R コンストラクト。

[本発明1028]

精製ペプチドを更に含む、本発明1001～1027のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1029]

前記精製ペプチドが、前記 T f R コンストラクトのN末端またはC末端に融合されてい

る、本発明1028の T f R コンストラクト。

[本発明1030]

切断ペプチドを更に含む、本発明1001～1029のいずれかの T f R コンストラクト。

[本発明1031]

前記切断ペプチドが、前記 T f R コンストラクトの N 末端または C 末端に融合されている、本発明1030の T f R コンストラクト。

[本発明1032]

本発明1001～1031のいずれかの T f R コンストラクトをコードするヌクレオチド配列を含む、単離ポリヌクレオチド。

[本発明1033]

本発明1032のポリヌクレオチドを含むベクター。

[本発明1034]

本発明1032のポリヌクレオチドまたは本発明1033のベクターを含む宿主細胞。

[本発明1035]

T f R のアピカルドメインに結合する物質を同定する方法であって、

(a) 本発明1001～1031のいずれかの T f R コンストラクトを前記物質と接触させる工程と、

(b) 前記物質が前記 T f R コンストラクトに結合するかどうかを決定する工程とを含む、前記方法。

[本発明1036]

前記物質が、ポリペプチドまたはタンパク質である、本発明1035の方法。

[本発明1037]

前記物質が、改変 F c ポリペプチドまたは改変 F c ポリペプチド二量体である、本発明1035または1036の方法。

[本発明1038]

前記物質が抗体である、本発明1035または1036の方法。

[本発明1039]

前記決定する工程 (b) が、E L I S A または表面プラズモン共鳴によって行われる、本発明1035～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

組換え T f R アピカルドメインコンストラクトを作製する方法であって、直列に融合された第1のポリヌクレオチドと第2のポリヌクレオチドとを含む遺伝子を発現させることを含み、前記第1のポリヌクレオチドが完全長の T f R アピカルドメインの C 末端フラグメントをコードし、前記第2のポリヌクレオチドが前記完全長の T f R アピカルドメインの N 末端フラグメントをコードする、前記方法。

[本発明1041]

発現されると、前記ドメインの N 末端フラグメントの最初のアミノ酸が前記ドメインの C 末端フラグメントの最後のアミノ酸と一次配列で連結されるように、前記第1のポリヌクレオチドと前記第2のポリヌクレオチドとが直列に融合される、本発明1040の方法。

[本発明1042]

前記遺伝子が、任意選択的なタンパク質リンカーをコードする任意選択的なリンカーポリヌクレオチドを更に含み、発現されると、前記ドメインの N 末端フラグメントの最初のアミノ酸が前記リンカーの最後のアミノ酸と一次配列で連結され、前記リンカーの最初のアミノ酸が前記ドメインの C 末端フラグメントの最後のアミノ酸と一次配列で連結される、本発明1040または1041の方法。

[本発明1043]

発現されると、発現されたタンパク質が環状構造の形となるように、前記遺伝子が、直列な前記第1のポリヌクレオチド、前記任意選択的なリンカーポリヌクレオチド、及び前記第2のポリヌクレオチドをコードする、本発明1040～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

前記発現されたタンパク質を精製して前記単離された組換えT f Rアピカルドメインコンストラクトを得ることを更に含む、本発明1040～1043のいずれかの方法。

[本発明1045]

本発明1040～1044のいずれかの方法に従って作製された、単離された組換えヒトT f Rアピカルドメインコンストラクト。

[本発明1046]

S E Q I D N O：109、110、及び301のうちのいずれか1つのアミノ酸配列を含む、単離された組換えT f Rアピカルドメインコンストラクト。

[本発明1047]

S E Q I D N O：109、110、及び301のうちのいずれか1つと少なくとも約90%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、単離された組換えT f Rアピカルドメインコンストラクト。