

(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2015-512246

(P2015-512246A)

(43) 公表日 平成27年4月27日(2015.4.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 A	4 B O 2 4
C O 7 K 16/00 (2006.01)	C O 7 K 16/00 Z N A	4 B O 6 4
C O 7 K 19/00 (2006.01)	C O 7 K 19/00	4 B O 6 5
C O 7 K 14/71 (2006.01)	C O 7 K 14/71	4 C O 7 6
C O 7 K 14/47 (2006.01)	C O 7 K 14/47	4 C O 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 202 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-500675 (P2015-500675)	(71) 出願人	514231402
(86) (22) 出願日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		パーミオン バイオロジクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月9日 (2014.10.9)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ワン ケンドール スクエア
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/032686	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02013/138795		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成25年9月19日 (2013.9.19)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/611,493		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成24年3月15日 (2012.3.15)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 細胞内抗体および抗体様モイエティの送達のための細胞透過組成物ならびに使用方法

(57) 【要約】

本開示は、細胞内送達のための、S u r f + 透過ポリペプチドおよびA A Mモイエティを含む複合体、ならびに使用方法に関する。表面正電荷、正味正電荷、少なくとも4 k D aの分子量、および0.75より高い1分子量あたりの電荷比を有するS u r f + 透過ポリペプチド；および細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、抗体または抗体模倣モイエティ（A A Mモイエティ）を含む、融合タンパク質であって、ここで、該細胞内標的に結合する該A A Mモイエティは、可変重鎖（V_H）ドメインおよび可変軽鎖（V_L）ドメインを含む一本鎖F_v（s c F_v）であり；該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、融合タンパク質。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

表面正電荷、正味正電荷、少なくとも 4 k D a の分子量、および 0.75 より高い 1 分子あたり電荷比を有する S u r f + 透過ポリペプチド；および細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、抗体または抗体模倣モイエティ（A A M モイエティ）

を含む、融合タンパク質であって、ここで、該細胞内標的に結合する該 A A M モイエティは、可変重鎖（V_H）ドメインおよび可変軽鎖（V_L）ドメインを含む一本鎖 F v（s c F v）であり；

該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、融合タンパク質。

10

【請求項 2】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、約 + 10 ～ 約 + 40 の総電荷を含むように操作されたポリペプチドである、請求項 1 に記載の融合タンパク質。

【請求項 3】

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

S u r f + 透過ポリペプチドであって、ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであり、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの該ドメインは、少なくとも 4 k D a の分子量および 0.75 より高い 1 分子あたり電荷比を有し、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの該ドメインは、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷／分子量比より高い電荷／分子量比を有する、S u r f + 透過ポリペプチド；および

20

細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、抗体または抗体模倣モイエティ（A A M モイエティ）であって、ここで、該 A A M モイエティは、可変重鎖（V_H）ドメインおよび可変軽鎖（V_L）ドメインを含む一本鎖 F v（s c F v）である、抗体または抗体模倣モイエティ（A A M モイエティ）を含む；

ここで、該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害し；

該融合タンパク質は、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない、融合タンパク質。

30

【請求項 4】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約 + 5 ～ + 17 または約 + 10 ～ + 20 の理論上の実効電荷を有する、請求項 3 に記載の融合タンパク質。

【請求項 5】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの 1 分子あたり電荷比より高い 1 分子あたり電荷比を有する、請求項 3 または 4 に記載の融合タンパク質。

【請求項 6】

前記完全長の天然に存在するヒトポリペプチドが、0.75 未満の 1 分子あたり電荷比を有する、請求項 3 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

40

【請求項 7】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約 + 12 の理論上の実効電荷を有する、請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 8】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約 + 14 の理論上の実効電荷を有する、請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 9】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約 + 15 の理論上の実効電荷を有する、請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

50

【請求項 10】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、約 +16 の理論上の実効電荷を有する、請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 11】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも約 14 kDa の分子量を有する、請求項 3～10 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 12】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも約 15 kDa の分子量を有する、請求項 3～10 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 13】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、150 アミノ酸残基未満である、請求項 3～12 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 14】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも 1.0 の電荷／分子量比を有する、請求項 3～13 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 15】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、少なくとも 0.9 の電荷／分子量比を有する、請求項 3～13 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 16】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、完全長の天然に存在する線維芽細胞増殖因子レセプター 10 (FGF-10) のドメインである、請求項 3～15 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 17】

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2、3、4 または 5 個のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を含むバリエーションである、請求項 3～16 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 18】

前記 Surf + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒト線維芽細胞増殖因子レセプター 10 (FGF-10) のドメインである、請求項 1 または 2 に記載の融合タンパク質。

【請求項 19】

前記ドメインが、配列番号 666 に示されているアミノ酸配列を有する、請求項 3～18 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 20】

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2、3、4 または 5 個のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を含むバリエーションである、請求項 3～19 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 21】

前記ドメインが、前記天然に存在するポリペプチドの対応するドメインと比べて、1、2、3 または 4 個のアミノ酸置換を有する完全長の天然に存在するヒト線維芽細胞増殖因子レセプター 10 (FGF-10) のドメインである、請求項 20 に記載の融合タンパク質。

【請求項 22】

前記 Surf + 透過ポリペプチドと前記 AAM モイエティとが、リンカーによって相互接続されている、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 23】

前記リンカーが、グリシン残基およびセリン残基を含む可撓性リンカーである、請求項 22 に記載の融合タンパク質。

【請求項 24】

前記リンカーが、切断可能である、請求項 22 または 23 に記載の融合タンパク質。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド 3 陰イオン輸送タンパク質、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1、BCL 2 / アデノウイルス E1B 19 kDa タンパク質相互作用タンパク質 3、ベーターディフェンシン 1 プレプロタンパク質、カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質 6、c p G 結合タンパク質アイソフォーム 2、C-X-C モチーフケモカイン 10 前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ MYST 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 300、ホメオボックスタンパク質 Nkx-3.1、致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2、雄性特異的致死性 3 ホモログアイソフォーム a、Na (+) / H (+) 交換制御コファクター NHE-RF 1、ペプチジルプロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、ペプチジルプロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、POU ドメインクラス 2 関連因子 1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム PAP 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2 アイソフォーム b、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 3 アイソフォーム 1 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 4 アイソフォーム J M - a / C V T - 2 前駆体、RING 1 および Y Y 1 結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質 2、ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガンマ、タリン-1、T 細胞表面糖タンパク質 CD 4 アイソフォーム 1 前駆体、転写因子 A P - 1、転写因子 N F - E 2 45 kDa サブユニットアイソフォーム 2、転写因子 S p 1 アイソフォーム b、電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 C アイソフォーム 23、ジンクフィンガータンパク質 224、ジンクフィンガータンパク質 268 アイソフォーム c、ジンクフィンガータンパク質 28 ホモログ、ジンクフィンガータンパク質 32、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム a、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム b もしくはジンクフィンガータンパク質 40 からなる群より選択されるポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷 / 分子量比を有する前述のもののいずれかのドメイン、ならびに

(b) 細胞内標的に結合する A A M モイエティであって、ここで、前記 A A M モイエティは、可変重鎖 (V_H) ドメインおよび可変軽鎖 (V_L) ドメインを含む一本鎖 F v (s c F v) である、A A M モイエティを含む、融合タンパク質。

【請求項 26】

融合タンパク質であって、該融合タンパク質は、

(a) 配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷 / 分子量比を有するそのドメイン、ならびに

(b) 細胞内標的に結合する A A M モイエティであって、ここで、前記 A A M モイエティは、可変重鎖 (V_H) ドメインおよび可変軽鎖 (V_L) ドメインを含む一本鎖 F v (s c F v) である、A A M モイエティを含む、融合タンパク質。

【請求項 27】

(a) が、配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷 / 分子量比を有するそのドメインを含む、請求項 26 に記載の融合タンパク質。

【請求項 28】

(a) が、配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも 95% ~ 100% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 26 または 27 に記載の融合タンパク質。

【請求項 29】

前記融合タンパク質が、細胞を透過し、前記細胞内標的に結合することにより、該細胞内部において該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、請求項 25～28 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 30】

請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 31】

請求項 30 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 32】

請求項 31 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 33】

融合タンパク質を生成する方法であって、該方法は、

(i) 培養培地中に請求項 32 に記載の宿主細胞を提供し、該宿主細胞を該細胞からのタンパク質の発現に適した条件下で培養する工程；および

(ii) 該融合タンパク質を発現させる工程

を含む、方法。

【請求項 34】

前記培養培地から前記融合タンパク質を単離する工程をさらに含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

細胞における細胞内標的の活性を阻害する方法であって、該方法は、

請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を提供する工程、および

該標的を発現する細胞を前記複合体と接触させる工程

を含む、方法。

【請求項 36】

請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質および薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物。

【請求項 37】

前記融合タンパク質が、グリコシル化、リン酸化またはペグ化から選択される修飾を含む、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 38】

前記融合タンパク質が、グリコシル化されていない、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質。

【請求項 39】

細胞における細胞内標的の活性を調節する方法であって、該方法は、

請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の融合タンパク質を提供する工程であって、該融合タンパク質は、細胞を透過し、該細胞内標的に結合し、該標的と別のタンパク質との結合を阻害する、工程；および

該細胞内標的を発現する細胞を前記複合体と接触させる工程

を含む、方法。

【請求項 40】

少なくとも 4 kDa の分子量および 0.75 より高い 1 分子量あたりの電荷比を有する Surf+透過ポリペプチド、ならびに

AAMモイエティ

を含む複合体であって、

ここで、該 Surf+透過ポリペプチドは、該 AAMモイエティと会合されており、

該 AAMモイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該 Surf+透過ポリペプチドとは異なる、

複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 4 1】

S u r f + 透過ポリペプチドを含む第 1 部分、および
少なくとも 4 k D a の分子量および 0 . 7 5 より高い 1 分子量あたりの電荷比を有する A
A M モイエティを含む第 2 部分
を含む複合体であって、
ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティと会合されており、
該 A A M モイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該 S u r f + 透過ポリペ
プチドを含む部分とは異なる、
複合体。

【請求項 4 2】

少なくとも 4 k D a の分子量および 0 . 7 5 より高い 1 分子量あたりの電荷比を有する S
u r f + 透過ポリペプチドからなる第 1 部分、ならびに
A A M モイエティを含む第 2 部分
を含む複合体であって、
ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティと会合されており、
該 A A M モイエティは、細胞内標的に結合し、該細胞内標的は、該 S u r f + 透過ポリペ
プチドを含む部分とは異なる、
複合体。

【請求項 4 3】

前記複合体が、リンカーをさらに含む、請求項 4 0 ~ 4 2 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 4 4】

前記リンカーが、前記第 1 部分および前記第 2 部分を相互接続する、請求項 4 3 に記載の
複合体。

【請求項 4 5】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、請求項 4 0 ~ 4 4 のいづ
れかに記載の複合体。

【請求項 4 6】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドである、
請求項 4 0 ~ 4 4 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 4 7】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメイ
ンである、請求項 4 0 ~ 4 5 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 4 8】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインが、該完全長の天然に存在するヒト
ポリペプチドの電荷 / 分子量比より高い電荷 / 分子量比を有する、請求項 4 7 に記載の複
合体。

【請求項 4 9】

前記ドメインが、少なくとも 0 . 7 5 の電荷 / 分子量比を有するが、該完全長の天然に存
在するヒトポリペプチドが、0 . 7 5 未満の電荷 / 分子量比を有する、請求項 4 7 に記載
の複合体。

【請求項 5 0】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメイン
であり、前記複合体が、該完全長の天然に存在するヒトタンパク質を含まない、請求項 4
0 ~ 4 9 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 5 1】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメイン
であり、前記第 1 部分の電荷 / 分子量が 0 . 7 5 未満になり得るように、前記複合体が、
該ドメインと連続した該完全長の天然に存在するヒトタンパク質由来の十分なさらなるア
ミノ酸配列を含まない、請求項 5 0 に記載の複合体。

【請求項 5 2】

前記ドメインが、150アミノ酸残基未満である、請求項47～51のいずれかに記載の複合体。

【請求項53】

前記第1部分が、150アミノ酸残基未満である、請求項41～52のいずれかに記載の複合体。

【請求項54】

前記Surf+透過ポリペプチドが、DNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、またはDNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項40～53のいずれかに記載の複合体。

【請求項55】

前記Surf+透過ポリペプチドが、RNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、RNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する、請求項40～53のいずれかに記載の複合体。

【請求項56】

前記Surf+透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する、請求項40～53のいずれかに記載の複合体。

【請求項57】

前記Surf+透過ポリペプチドが、C-CもしくはC-X-Cクラスのケモカインとしての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、該完全長ポリペプチドは、C-CまたはC-X-Cクラスのケモカインとしての内因性の機能を有する、請求項40～53のいずれかに記載の複合体。

【請求項58】

前記Surf+透過ポリペプチドが、抗体でも抗体の抗原結合フラグメントでもない、請求項40～57のいずれかに記載の複合体。

【請求項59】

前記AAMモイエティが、完全長の抗体分子を含む、請求項40～58のいずれかに記載の複合体。

【請求項60】

前記AAMモイエティが、抗体フラグメントを含む、請求項40～58のいずれかに記載の複合体。

【請求項61】

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体(s c F v)、F(a b')2フラグメント、F a bフラグメントまたはF dフラグメントである、請求項60に記載の複合体。

【請求項62】

前記AAMモイエティが、ラクダ科動物の抗体、I g N A R、または抗体様分子のF cドメイン内に操作された標的結合ドメインを含む抗体様分子である、請求項40～58のいずれかに記載の複合体。

【請求項63】

前記AAMモイエティが、二重特異性抗体を含む、請求項40～58のいずれかに記載の複合体。

【請求項64】

前記AAMモイエティが、タンパク質骨格を含む抗体模倣物を含む、請求項40～58のいずれかに記載の複合体。

【請求項65】

前記AAMモイエティが、D A R P i nポリペプチド、A d n e c t i n（登録商標）ポリペプチドまたはA n t i c a l i n（登録商標）ポリペプチドを含む、請求項64に記載の複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 66】

前記 A A M モイエティが、S r c 相同ドメイン（例えば、S H 2 または S H 3 ドメイン）、P D Z ドメイン、ベーターラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、E G F 様ドメイン、K r i n g l e ドメイン、P A N ドメイン、G l a ドメイン、S R C R ドメイン、K u n i t z / ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、K a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、T r e f o i l (P 型) ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、C U B ドメイン、チログロブリン I 型リピート、L D L レセプタークラス A ドメイン、S u s h i ドメイン、L i n k ドメイン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、M A M ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、W A P 型 4 ジスルフィド コアドメイン、F 5 / 8 C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 E G F 様ドメインまたは C 2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、請求項 40～58 のいずれかに記載の複合体。

10

【請求項 67】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、非共有結合的に会合されている、請求項 40～66 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 68】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、共有結合性の相互接続を介して会合されている、請求項 40～67 のいずれかに記載の複合体。

20

【請求項 69】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーによって相互接続されている、請求項 68 に記載の複合体。

【請求項 70】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドまたは該 S u r f + 透過ポリペプチドを含む部分と前記 A A M モイエティとが、リンカーなしで直接相互接続されている、請求項 68 に記載の複合体。

【請求項 71】

前記リンカーが、ペプチドリinkerであり、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティが、融合タンパク質を形成する、請求項 69 に記載の複合体。

30

【請求項 72】

前記リンカーが、アミド、エステルまたはジスルフィド結合を含む、請求項 69 に記載の複合体。

【請求項 73】

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、請求項 69～72 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 74】

前記切断可能なリンカーが、天然に存在する細胞酵素によって切断され得る、請求項 73 に記載の複合体。

40

【請求項 75】

前記細胞酵素が、エンドソームプロテアーゼまたはエンドソームエステラーゼである、請求項 74 に記載の複合体。

【請求項 76】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、+5～+17 の総実効電荷を有する、請求項 40～75 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 77】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、天然に存在するアタキシン-7 アイソフォーム、C- C モチーフケモカイン 24 前駆体またはシトクロム c のドメインであり、該ドメインは

50

、表面正電荷およびその対応する天然に存在する完全長ポリペプチドの電荷／分子量比より高い電荷／分子量比を有する、請求項４０～７６のいずれかに記載の複合体。

【請求項７８】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、C－Cモチーフケモカイン２４前駆体、ベーターデ
ィフェンシン１０３前駆体、シトクロム c、線維芽細胞増殖因子１０前駆体、シグナル認
識粒子１４ k D a タンパク質、C－X－Cモチーフケモカイン１４前駆体もしくは線維芽細胞増殖
因子８アイソフォーム B 前駆体から選択される天然に存在するタンパク質、または前述の
もののいずれかのドメインであり、該ドメインは、表面正電荷および少なくとも 0. 7 5
の電荷／分子量比を有する、請求項４０～７６のいずれかに記載の複合体。

【請求項７９】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、C－Cモチーフケモカイン２６前駆体の完全長ポリ
ペプチドもしくはドメイン；H B－E G F（プロヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体）
のドメイン；タンパク質 D E K アイソフォーム 1 のドメイン；肝細胞増殖因子アイソフォ
ーム 1 プレタンパク質のドメイン；シトクロム c の完全長ポリペプチドもしくはドメイン
；C－X－Cモチーフケモカイン２４前駆体の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；ま
たはアタキシシン 7 アイソフォーム a のドメインである、請求項４０～７６のいずれかに記
載の複合体。

【請求項８０】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、以下：ヒストン－リジン N－メチルトランスフェラ
ーゼ M L L アイソフォーム 1 前駆体；転写因子 A P－1；プロヘパリン結合 E G F 様成長
因子前駆体；タンパク質 D E K アイソフォーム 1；肝細胞増殖因子アイソフォーム 1 プレ
タンパク質；上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体；フォークヘッドボックス
タンパク質 K 2；プレ m R N A プロセシング因子 4 0 ホモログ A；アタキシシン－7 アイソ
フォーム a、E 3 S U M O タンパク質リガーゼ P I A S 1；血小板因子 4 前駆体；終末
糖化産物特異的レセプターアイソフォーム 2 前駆体；ステロール調節エレメント結合タン
パク質 2；ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 3 0 0；U 1 核内低分子リボ核タンパ
ク質 A；プレ B 細胞白血病転写因子 1 アイソフォーム 2；ホメオボックスタンパク質 N k
x 3. 1；ホメオボックスタンパク質 H o x－A 9；B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソ
フォーム 1；E T S ドメイン含有タンパク質 E l k－4 アイソフォーム a；下垂体ホメオ
ボックス 3；グラニューライシンアイソフォーム N K G 5；基本転写因子 I I F サブユニッ
ト 1；ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニット S A P 3 0；ヘテロクロマチンタン
パク質 1 結合タンパク質 3；致死性（３）悪性脳腫瘍様タンパク質 2；C C A A T／エン
ハンサー結合タンパク質ベータ；トロポニン T，心筋アイソフォーム 2；C R E B 結合タ
ンパク質アイソフォーム B；サイクリック A M P 依存性転写因子 A T F－2；カテプシン
E アイソフォーム a プレタンパク質；グリシンレセプターサブユニットアルファ－1 アイ
ソフォーム 1 前駆体；C R E B 結合タンパク質アイソフォーム b；下垂体アデニル酸シク
ラーゼ活性化ポリペプチド前駆体；マスターマインド様タンパク質 1；B C L 2／アデノ
ウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3；カテリシジン抗菌ペプチ
ド；上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体；転写因子 N F－E 2 4 5 k D a
サブユニットアイソフォーム 2；インテグリンベーター 1 アイソフォーム 1 D 前駆体のい
ずれかのドメインであり、該ドメインは、少なくとも 0. 7 5 の 1 分子量あたりの電荷比
を有するが、対応する完全長の天然に存在するポリペプチドは、0. 7 5 未満の電荷／分
子量比を有する、請求項４０～７６のいずれかに記載の複合体。

【請求項８１】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、荷電多胞体タンパク質 6；ホメオボックスタンパク
質 N k x 3. 1；B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1；致死性（３）悪性脳腫
瘍様タンパク質 2；カテプシン E アイソフォーム a プレタンパク質；B C L 2／アデノウ
ウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3；カテリシジン抗菌ペプチド
のドメインである、請求項４０～７６のいずれかに記載の複合体。

【請求項８２】

10

20

30

40

50

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体 (H B E G F) のドメインであり、該ドメインは、表面正電荷および約 8.9 k D a の分子量を有する、請求項 40 ~ 76 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 83】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、その総実効電荷を増加させるように改変された、天然に存在するヒトポリペプチドである、請求項 40 ~ 82 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 84】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、約 +10 ~ 約 +40 の総電荷を含むように操作されたポリペプチドである、請求項 40 または請求項 83 に記載の複合体。

【請求項 85】

前記 A A M モイエティが、標的に結合し、該標的は、キナーゼ、転写因子または腫瘍性タンパク質である、請求項 40 ~ 84 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 86】

前記 A A M モイエティが、標的に結合し、該標的が、N F A T - 2、カルシニューリン、J A K - 1、J A K - 2、S O C S 1、S O C S 3、r a s または E r k である、請求項 40 ~ 85 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 87】

前記 A A M モイエティが、細胞のサブコンパートメントに局在している標的に結合する、請求項 40 ~ 86 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 88】

細胞の前記サブコンパートメントが：核、ミトコンドリア、細胞質または細胞膜の細胞質面である、請求項 87 に記載の複合体。

【請求項 89】

前記複合体が、該複合体の検出または精製を容易にする 1 つ以上のタグをさらに含む、請求項 40 ~ 88 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 90】

前記複合体が、核局在化シグナルをさらに含む、請求項 40 ~ 89 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 91】

前記複合体が、ミトコンドリアマトリックス局在化シグナルまたはペルオキシソーム標的化配列をさらに含む、請求項 40 ~ 89 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 92】

前記複合体が、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティに対して N 末端に存在する、請求項 40 ~ 91 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 93】

前記複合体が、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、該 S u r f + 透過ポリペプチドは、該 A A M モイエティに対して C 末端に存在する、請求項 40 ~ 91 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 94】

前記融合タンパク質が、一般式：

S u r f + 透過ポリペプチド部分 - リンカー - A A M モイエティ
を含む、請求項 92 に記載の複合体。

【請求項 95】

前記融合タンパク質が、一般式：

A A M モイエティ - リンカー - S u r f + 透過ポリペプチド部分
を含む、請求項 93 に記載の複合体。

【請求項 96】

前記融合タンパク質が、該融合タンパク質の検出または精製を容易にする 1 つ以上のタグを含む、請求項 94 または 95 に記載の複合体。

10

20

30

40

50

【請求項 97】

前記融合タンパク質が、前記複合体または前記 A A Mモイエティを細胞のサブコンパートメントに標的化するのを促進する局在化シグナルを含む、請求項 94～96 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 98】

請求項 92～97 のいずれかに記載の融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸。

【請求項 99】

請求項 98 に記載の核酸を含むベクター。

【請求項 100】

請求項 99 に記載のベクターを含む宿主細胞。

【請求項 101】

融合タンパク質を生成する方法であって、該方法は、

(i) 培養培地中に請求項 61 に記載の宿主細胞を提供し、該宿主細胞を該細胞からのタンパク質の発現に適した条件下で培養する工程；および

(ii) 該融合タンパク質を発現させる工程

を含む、方法。

【請求項 102】

前記培養培地から前記融合タンパク質を単離する工程をさらに含む、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

細胞内に A A Mモイエティを送達する方法であって、該方法は、

請求項 40～97 のいずれかに記載の複合体を提供する工程、および

該複合体と細胞を接触させる工程

を含む、方法。

【請求項 104】

細胞における細胞内標的の活性を阻害する方法であって、該方法は、

S u r f + 透過ポリペプチドを含む第 1 部分、および

A A Mモイエティを含む第 2 部分であって、該 A A Mモイエティは、該細胞内標的に結合し、該細胞内標的を阻害する、第 2 部分

を含む複合体を提供する工程；

該標的を発現する細胞を該複合体と接触させる工程

を含む、方法。

【請求項 105】

H i f 1－アルファ活性、S T A T－5 活性または r a s 活性の阻害を必要とする被験体の細胞においてそれらの活性を阻害する方法であって、該方法は、

S u r f + 透過ポリペプチドおよび A A Mモイエティを含む複合体を該被験体に投与する工程であって、該 A A Mモイエティは、H i f 1－アルファ、S T A T－5 または r a s

に結合し、それらの活性を阻害する、工程

を含む、方法。

【請求項 106】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと該 A A Mモイエティとが、非共有結合性または共有結合性の結合によって会合されている、請求項 103～105 のいずれかに記載の方法。

【請求項 107】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、請求項 104～106 のいずれかに記載の方法。

【請求項 108】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、天然に存在するヒトポリペプチドである、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

10

20

30

40

50

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 110】

前記完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷／分子量比より高い電荷／分子量比を有する、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

前記ドメインが、少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0.75 未満の電荷／分子量比を有する、請求項 109 または 110 に記載の方法。

10

【請求項 112】

前記ドメインが、150 アミノ酸残基未満である、請求項 109 ～ 111 のいずれかに記載の方法。

【請求項 113】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または DNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 104 ～ 112 のいずれかに記載の方法。

【請求項 114】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、または RNA 結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 104 ～ 112 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 115】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 104 ～ 112 のいずれかに記載の方法。

【請求項 116】

前記 A A M モイエティが、完全長の抗体分子を含む、請求項 104 ～ 115 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 117】

前記 A A M モイエティが、抗体フラグメントを含む、請求項 104 ～ 115 のいずれかに記載の方法。

【請求項 118】

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体 (s c F v)、F (a b')₂ フラグメント、F a b フラグメントまたは F d フラグメントである、請求項 117 に記載の方法。

【請求項 119】

前記 A A M モイエティが、ラクダ科動物の抗体、I g N A R、または抗体様分子の F c ドメイン内に操作された標的結合ドメインを有する抗体様分子である、請求項 104 ～ 115 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 120】

前記 A A M モイエティが、二重特異性抗体を含む、請求項 104 ～ 115 のいずれかに記載の方法。

【請求項 121】

前記 A A M モイエティが、抗体様タンパク質骨格を含む、請求項 104 ～ 115 のいずれかに記載の方法。

【請求項 122】

前記 A A M モイエティが、D A R P i n ポリペプチド、A d n e c t i n (登録商標) ポリペプチドまたは A n t i c a l i n (登録商標) ポリペプチドを含む、請求項 121 に

50

記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記 A A M モイエティが、S r c 相同ドメイン（例えば、S H 2 または S H 3 ドメイン）、P D Z ドメイン、ベーターラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、E G F 様ドメイン、K r i n g l e ドメイン、P A N ドメイン、G l a ドメイン、S R C R ドメイン、K u n i t z / ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、K a z a l 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、T r e f o i l （P 型）ドメイン、フォン・ビルブラン ト因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、C U B ドメイン、チログロブリン I 型リピート、L D L レセプタークラス A ドメイン、S u s h i ドメイン、L i n k ドメ イン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、M A M ドメイン、フォ ン・ビルブラン ト因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、W A P 型 4 ジスルフィド コアドメイン、F 5 / 8 C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 E G F 様ドメ インまたは C 2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、請求項 1 0 4 ~ 1 1 5 のいずれかに 記載の方法。

10

【請求項 1 2 4】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、非共有結合的に会合され ている、請求項 1 0 4 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、共有結合性の相互接続を 介して会合されている、請求項 1 0 4 ~ 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 1 2 6】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、リンカーによって相互接 続されている、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記 S u r f + 透過ポリペプチドと前記 A A M モイエティとが、リンカーなしで直接相互 接続されている、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記リンカーが、ペプチドリinkerであり、前記 S u r f + 透過ポリペプチドおよび前記 A A M モイエティが、融合タンパク質を形成する、請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記リンカーが、アミド、エステルまたはジスルフィド結合を含む、請求項 1 2 6 に記載 の方法。

30

【請求項 1 3 0】

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、請求項 1 2 6、1 2 8 または 1 2 9 に記載 の方法。

【請求項 1 3 1】

前記切断可能なリンカーが、天然に存在する細胞酵素によって切断され得る、請求項 1 3 0 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記細胞酵素が、エンドソームプロテアーゼまたはエンドソームエステラーゼである、請 求項 1 3 1 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 3】

請求項 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体および薬学的に許容され得るキャリアを含 む、組成物。

【請求項 1 3 4】

前記複合体が、細胞を透過し得る、請求項 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 1 3 5】

前記複合体が、前記 A A M モイエティを介して前記標的に結合する、請求項 4 0 ~ 1 1 7 のいずれかに記載の複合体。

【請求項 1 3 6】

50

前記複合体が、グリコシル化、リン酸化またはペグ化から選択される修飾を含む、請求項 40～117のいずれかに記載の複合体。

【請求項 137】

前記複合体が、グリコシル化されていない、請求項 40～135のいずれかに記載の複合体。

【請求項 138】

Surf+透過ポリペプチド、および細胞内標的に結合する AAMモイエティを含む、融合タンパク質。

【請求項 139】

Surf+透過ポリペプチドを含む第1ポリペプチド部分、および細胞内標的に結合する AAMモイエティを含む第2ポリペプチド部分を含む、融合タンパク質。

【請求項 140】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、ヒトポリペプチドである、請求項 138または139に記載の融合タンパク質。

【請求項 141】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、天然に存在するヒトポリペプチドである、請求項 138または139に記載の融合タンパク質。

【請求項 142】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、請求項 138～141のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 143】

完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの前記ドメインが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷／分子量比より高い電荷／分子量比を有する、請求項 142に記載の融合タンパク質。

【請求項 144】

前記ドメインが、少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するが、該完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0.75未満の電荷／分子量比を有する、請求項 142に記載の融合タンパク質。

【請求項 145】

前記ドメインが、150アミノ酸残基未満である、請求項 142～144のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 146】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、DNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはDNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 138～145のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 147】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、RNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはRNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 138～145のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 148】

前記 Surf+透過ポリペプチドが、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するヒトポリペプチドであるか、またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである、請求項 138～145のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 149】

前記 AAMモイエティが、完全長の抗体分子を含む、請求項 138～148のいずれかに

10

20

30

40

50

記載の融合タンパク質。

【請求項 150】

前記 AAMモイエティが、抗体フラグメントを含む、請求項 138～148 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 151】

前記抗体フラグメントが、一本鎖抗体 (scFv)、F(ab')₂フラグメント、FabフラグメントまたはFdフラグメントである、請求項 150 に記載の融合タンパク質。

【請求項 152】

前記 AAMモイエティが、ラクダ科動物の抗体、IgNAR、または抗体様分子のFcドメインに操作された標的結合ドメインを有する抗体様分子である、請求項 138～148 のいずれかに記載の融合タンパク質。

10

【請求項 153】

前記 AAMモイエティが、二重特異性抗体を含む、請求項 138～148 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 154】

前記 AAMモイエティが、タンパク質骨格を含む抗体模倣物を含む、請求項 138～148 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 155】

前記 AAMモイエティが、DARPinポリペプチド、Adnectin (登録商標) ポリペプチドまたはAnticalin (登録商標) ポリペプチドを含む、請求項 154 に記載の融合タンパク質。

20

【請求項 156】

前記 AAMモイエティが、Src 相同ドメイン (例えば、SH2 または SH3 ドメイン)、PDZ ドメイン、ベーターラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、EGF 様ドメイン、Kringledメイン、PANドメイン、Gladメイン、SRCRドメイン、Kunitz/ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、Kazal 型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、Trefoil (P 型) ドメイン、フォン・ビルブラン因子 C 型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、CUBドメイン、チログロブリン I 型リピート、LDL レセプタークラス A ドメイン、Sushi ドメイン、Link ドメイン、トロンボスポンジン I 型ドメイン、C 型レクチンドメイン、MAMドメイン、フォン・ビルブラン因子 A 型ドメイン、ソマトメジン B ドメイン、WAP 型 4 ジスルフィドコアドメイン、F5/8C 型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型 EGF 様ドメインまたは C2 ドメイン由来の標的結合骨格を含む、請求項 138～148 のいずれかに記載の融合タンパク質。

30

【請求項 157】

前記 Surf+透過ポリペプチドまたは該 Surf+透過ポリペプチドを含む部分と前記 AAMモイエティとが、リンカーによって相互接続されている、請求項 138～156 のいずれかに記載の融合タンパク質。

【請求項 158】

前記 Surf+透過ポリペプチドまたは該 Surf+透過ポリペプチドを含む部分と前記 AAMモイエティとが、リンカーなしで直接相互接続されている、請求項 138～156 のいずれかに記載の融合タンパク質。

40

【請求項 159】

前記リンカーが、切断可能なリンカーである、請求項 157 に記載の融合タンパク質。

【請求項 160】

複合体であって、該複合体は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド 3 陰イオン輸送タンパク質、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1、BCCL2/アデノウイルス E1B 19 kDa タンパク質相互作用タンパク質 3、ベーターディフェンシン 1 プレプロタンパク質、カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質 6、cpg 結

50

合タンパク質アイソフォーム 2、C-X-Cモチーフケモカイン 10 前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ MYST 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 300、ホメオボックスタンパク質 Nkx-3.1、致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2、雄性特異的致死性 3 ホモログアイソフォーム a、Na (+) / H (+) 交換制御コファクター NHE-RF 1、ペプチジルプロリル cis-trans イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、ペプチジルプロリル cis-trans イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、POUドメインクラス 2 関連因子 1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム PAP 前駆体、レセプターチロシントキナーゼ erbB-2 アイソフォーム b、レセプターチロシントキナーゼ erbB-3 アイソフォーム 1 前駆体、レセプターチロシントキナーゼ erbB-4 アイソフォーム JM-a / CVT-2 前駆体、RING 1 および YY 1 結合タンパク質、ステロイド調節エレメント結合タンパク質 2、ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガンマ、タリニン-1、T 細胞表面糖タンパク質 CD 4 アイソフォーム 1 前駆体、転写因子 AP-1、転写因子 NF-E 2 45 kDa サブユニットアイソフォーム 2、転写因子 Sp 1 アイソフォーム b、電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 C アイソフォーム 23、ジンクフィンガータンパク質 224、ジンクフィンガータンパク質 268 アイソフォーム c、ジンクフィンガータンパク質 28 ホモログ、ジンクフィンガータンパク質 32、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム a、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム b およびジンクフィンガータンパク質 40 からなる群より選択されるポリペプチド、ならびに

10

20

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該 AAMモイエティは、該複合体中の該 AAMモイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

【請求項 161】

複合体であって、該複合体は、

(a) アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド 3 陰イオン輸送タンパク質、B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1、BCL 2 / アデノウイルス E 1 B 19 kDa タンパク質相互作用タンパク質 3、ベーターディフェンシン 1 プレプロタンパク質、カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質 6、c p G 結合タンパク質アイソフォーム 2、C-X-Cモチーフケモカイン 10 前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ MYST 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 300、ホメオボックスタンパク質 Nkx-3.1、致死性 (3) 悪性脳腫瘍様タンパク質 2、雄性特異的致死性 3 ホモログアイソフォーム a、Na (+) / H (+) 交換制御コファクター NHE-RF 1、ペプチジルプロリル cis-trans イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、ペプチジルプロリル cis-trans イソメラーゼ NIMA 相互作用 1、POUドメインクラス 2 関連因子 1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム PAP 前駆体、レセプターチロシントキナーゼ erbB-2 アイソフォーム b、レセプターチロシントキナーゼ erbB-3 アイソフォーム 1 前駆体、レセプターチロシントキナーゼ erbB-4 アイソフォーム JM-a / CVT-2 前駆体、RING 1 および YY 1 結合タンパク質、ステロイド調節エレメント結合タンパク質 2、ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガンマ、タリニン-1、T 細胞表面糖タンパク質 CD 4 アイソフォーム 1 前駆体、転写因子 AP-1、転写因子 NF-E 2 45 kDa サブユニットアイソフォーム 2、転写因子 Sp 1 アイソフォーム b、電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 C アイソフォーム 23、ジンクフィンガータンパク質 224、ジンクフィンガータンパク質 268 アイソフォーム c、ジンクフィンガータンパク質 28 ホモログ、ジンクフィンガータンパク質 32、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム a、ジンクフィンガータンパク質 347 アイソフォーム b もしくはジンクフィンガータンパク質 40 からなる群より選択されるポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なく

30

40

50

とも 0.75 の電荷／分子量比を有する前述のもののいずれかのドメイン、ならびに

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該 AAMモイエティは、該複合体中の該 AAMモイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

【請求項 162】

複合体であって、該複合体は、

(a) 配列表の Section 2 に示されていて、そのような配列表において PDB 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメイン、ならびに

10

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該 AAMモイエティは、該複合体中の該 AAMモイエティと会合されている該ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

【請求項 163】

(a) が、配列表の Section 2 に示されていて、そのような配列表において PDB 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメインを含む、請求項 162 に記載の複合体。

20

【請求項 164】

(a) が、配列表の Section 2 に示されていて、そのような配列表において PDB 識別名によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも 95%～100% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 162 または 163 に記載の複合体。

【請求項 165】

複合体であって、該複合体は、

(a) 配列表の Section 1 に示されていて、そのような配列表において GenBank アクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメイン、ならびに

30

(b) AAMモイエティ

を含み、ここで、該 AAMモイエティは、該複合体中の該 AAMモイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／または該複合体は、融合タンパク質である、複合体。

【請求項 166】

(a) が、配列表の Section 1 に示されていて、そのような配列表において GenBank アクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 kDa の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメインを含む、請求項 165 に記載の複合体。

40

【請求項 167】

(a) が、配列表の Section 1 に示されていて、そのような配列表において GenBank アクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列と少なくとも 95%～100% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む、請求項 165 または 166 に記載の複合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2012年3月15日に出願した米国仮出願第 61/611,493 号の利益

50

を主張する。米国仮出願第 6 1 / 6 1 1 , 4 9 3 号の内容全体は、参考として本明細書に引用される。

【背景技術】

【0002】

開示の背景

治療用途、診断用途または他の用途における使用を目的とした作用物質 (a g e n t) の有効性は、それが細胞膜または組織を透過して標的に接近する能力および／または生物学的活性の所望の変化を誘導する能力に大きく依存することが多い。多くの治療薬物、診断用または他の製品の候補は、タンパク質、核酸、有機小分子または無機小分子に関係なく、インビトロでは有望な生物学的活性を示すが、多くが、しばしば、インビボにおいて不適当な体内分布をもたらす生理化学的特性に起因して、標的細胞に到達できないかまたは標的細胞を透過できず、所望の効果を達成できない。目的の細胞または細胞コンパートメント内への適切な送達は、抗体および抗体様モイエティ (a n t i b o d y - l i k e m o i e t i e s) などのより大きな分子にとって特に喫緊の課題である。

10

【0003】

一般に、特定のレセプター媒介機構が無ければ、抗体などのタンパク質は、うまく細胞を透過しない。細胞内へのポリペプチドの送達を容易にする方法および組成物を特定することは、タンパク質に基づく治療法、診断法および生物学的アッセイにとって、非常に興味深い。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

開示の要旨

本開示は、抗体および抗体模倣モイエティ (本明細書中で「A A Mモイエティ (A A M m o i e t i e s) 」または「A A Mモイエティ (a n A A M m o i e t y) 」と称される) を細胞内に送達するための組成物および方法を提供する。理論に拘束されるものではないが、本開示は、A A Mモイエティが、表面正電荷を有する細胞透過ポリペプチド (本明細書中で「S u r f + 透過ポリペプチド」と称される) とA A Mモイエティを複合体化することによって細胞に送達され得るという発見に少なくとも部分的に基づく。本開示は、I n t r a p h i l i n 技術の重要な応用法の例示である。S u r f + 透過ポリペプチド部分およびA A Mモイエティ部分を含む複合体、ならびにそのような複合体を生成するためおよび使用するための方法も提供される。

30

【0005】

1つの態様において、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドおよび細胞内標的に結合するA A Mモイエティを含む複合体を提供する。ある特定の実施形態において、そのA A Mモイエティは、S u r f + 透過ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合する。換言すれば、A A Mモイエティの標的は、A A Mモイエティと複合体化されているS u r f + 透過ポリペプチドではない。

【0006】

関連する態様において、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドを含む第1部分および細胞内標的に結合するA A Mモイエティを含む第2部分を含む (またはそれらからなる) 複合体を提供する。ある特定の実施形態において、そのA A Mモイエティは、S u r f + 透過ポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合する。換言すれば、A A Mモイエティの標的は、A A Mモイエティと複合体化されているS u r f + 透過ポリペプチドではない。

40

【0007】

別の態様において、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドおよび細胞内標的に結合するA A Mモイエティを含む融合タンパク質を提供する。関連する態様において、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドを含む第1ポリペプチド部分および細胞内標的に結合するA A Mモイエティを含む第2ポリペプチド部分を含む融合タンパク質を提供する。いくつかの実施形態において、その融合タンパク質は、単一のポリペプチド鎖である。

50

【0008】

別の態様において、本開示は、（a）アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド3陰イオン輸送タンパク質、B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1、BC L2／アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3、ベーターディフェンシン1プレプロタンパク質、カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質6、c p G結合タンパク質アイソフォーム2、C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300、ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1、致死性（3）悪性脳腫瘍様タンパク質2、雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa、Na（+）／H（+）交換制御コファクターNH E-RF1、ペプチジルプロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、ペプチジルプロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、POUドメインクラス2関連因子1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームPAP前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-2アイソフォームb、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-3アイソフォーム1前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-4アイソフォームJM-a／CVT-2前駆体、RING1およびYY1結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ、タリン-1、T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体、転写因子AP-1、転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2、転写因子Sp1アイソフォームb、電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23、ジンクフィンガータンパク質224、ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc、ジンクフィンガータンパク質28ホモログ、ジンクフィンガータンパク質32、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームbおよびジンクフィンガータンパク質40からなる群より選択されるポリペプチド、ならびに（b）AAMモイエティを含む複合体を提供する。ある特定の実施形態において、そのAAMモイエティは、前記複合体中のAAMモイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／またはその複合体は、融合タンパク質である。換言すれば、AAMモイエティの標的は、AAMモイエティと複合体化されているSurf+透過ポリペプチドではない。複合体および融合タンパク質には、ある特定の実施形態において、単一のポリペプチド鎖が含まれる。

【0009】

別の態様において、本開示は、（a）アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド3陰イオン輸送タンパク質、B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1、BC L2／アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3、ベーターディフェンシン1プレプロタンパク質、カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質6、c p G結合タンパク質アイソフォーム2、C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300、ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1、致死性（3）悪性脳腫瘍様タンパク質2、雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa、Na（+）／H（+）交換制御コファクターNH E-RF1、ペプチジルプロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、ペプチジルプロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、POUドメインクラス2関連因子1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームPAP前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-2アイソフォームb、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-3アイソフォーム1前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-4アイソフォームJM-a／CVT-2前駆体、RING1およびYY1結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ、タリン-1、T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体、転写因子AP-1、転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイ

ソフォーム 2、転写因子 S p 1 アイソフォーム b、電位依存性 L 型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 C アイソフォーム 2 3、ジンクフィンガータンパク質 2 2 4、ジンクフィンガータンパク質 2 6 8 アイソフォーム c、ジンクフィンガータンパク質 2 8 ホモログ、ジンクフィンガータンパク質 3 2、ジンクフィンガータンパク質 3 4 7 アイソフォーム a、ジンクフィンガータンパク質 3 4 7 アイソフォーム b もしくはジンクフィンガータンパク質 4 0 からなる群より選択されるポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有する前述のもののいずれかのドメイン、および (b) A A M モイエティを含む複合体を提供する。ある特定の実施形態において、その A A M モイエティは、前記複合体中の A A M モイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／またはその複合体は、融合タンパク質である。換言すれば、A A M モイエティの標的は、A A M モイエティと複合体化されている S u r f + 透過ポリペプチドではない。複合体および融合タンパク質には、ある特定の実施形態において、単一のポリペプチド鎖が含まれる。

10

【0010】

別の態様において、本開示は、(a) 配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメイン、ならびに (b) A A M モイエティを含む複合体を提供する。ある特定の実施形態において、その A A M モイエティは、前記複合体中の A A M モイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／またはその複合体は、融合タンパク質である。換言すれば、A A M モイエティの標的は、A A M モイエティと複合体化されている S u r f + 透過ポリペプチドではない。ある特定の実施形態において、(a) のポリペプチドは、配列表の S e c t i o n 2 に示されていて、そのような配列表において P D B 識別名によって特定されるアミノ酸配列のいずれかの配列、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメインと比べて 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、そのアミノ酸置換は、保存的置換である。他の実施形態において、その置換の少なくとも半分は、保存的置換である。ある特定の実施形態において、その置換は、ポリペプチドの実効電荷および／または電荷／分子量を変化させない。ある特定の実施形態において、その置換は、ポリペプチドを超荷電する (s u p e r c h a r g e) ことを目的としている。複合体および融合タンパク質には、ある特定の実施形態において、単一のポリペプチド鎖が含まれる。

20

30

【0011】

別の態様において、本開示は、(a) 配列表の S e c t i o n 1 に示されていて、そのような配列表において G e n B a n k アクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかと少なくとも 85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99% もしくは 100% 同一のアミノ酸配列を含むポリペプチド、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメイン、ならびに (b) A A M モイエティを含む複合体を提供する。ある特定の実施形態において、その A A M モイエティは、前記複合体中の A A M モイエティと会合されているポリペプチドとは異なる細胞内標的に結合し、かつ／またはその複合体は、融合タンパク質である。換言すれば、A A M モイエティの標的は、A A M モイエティと複合体化されている S u r f + 透過ポリペプチドではない。ある特定の実施形態において、(a) のポリペプチドは、配列表の S e c t i o n 1 に示されていて、そのような配列表において G e n B a n k アクセッション番号によって特定されるアミノ酸配列のいずれかの配列、または表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有するそのドメインと比べて 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換を含む。ある特定の実施形態において、そのアミノ酸置換は、保存的置換である。他の

40

50

実施形態において、その置換の少なくとも半分は、保存的置換である。ある特定の実施形態において、その置換は、ポリペプチドの実効電荷および／または電荷／分子量を変化させない。ある特定の実施形態において、その置換は、ポリペプチドを超荷電することを目的としている。

【0012】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体は、リンカー（例えば、1、2、3、4個、4個より多いリンカー）を含む。例えば、リンカーは、複合体の第1部分および第2部分を相互接続し得る。さらにまたはあるいは、リンカーは、AAMモイエティの一部（例えば、scFvのVHおよびVLドメイン）を相互接続し得る。

10

【0013】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、ヒトポリペプチドである。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、非ヒトポリペプチド（例えば、マウス、ラット、非ヒト霊長類）であるか、または天然に存在しないタンパク質であるか、または原核生物タンパク質である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドである。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである。ある特定の実施形態において、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインは、その完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの電荷／分子量比より高い電荷／分子量比を有する。他の実施形態において、そのドメインは、少なくとも0.75の電荷／分子量比を有するが、その完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0.75未満の電荷／分子量比を有する。なおも他の実施形態において、そのドメインは、少なくとも0.75の電荷／分子量を有するが、その完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、正味負電荷を有する。電荷／分子量に基づく比較に加えて、完全長ポリペプチドのドメイン（例えば、ある程度の構造を有するフラグメント）は、実効電荷の差異に基づいて完全長ポリペプチドと比較され得る（例えば、そのドメインは、より高いまたは低い実効電荷を有し；そのドメインは、正味正電荷を有するが、完全長ポリペプチドは、正味負電荷を有する）。

20

【0014】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインであり、複合体は、完全長の天然に存在するヒトタンパク質を含まない。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインであり、複合体は、第1部分の電荷／分子量が0.75未満になり得るのに十分なさらなるアミノ酸配列（このアミノ酸配列は、前記ドメインと連続した前記完全長の天然に存在するヒトタンパク質由来である）を含まない。

30

【0015】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長ポリペプチドのドメインであり、そのドメインは、約300、250、200、175、150、140、130、125、120、110アミノ酸残基以下であるか、または100アミノ酸残基未満である。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、完全長ポリペプチドのドメインであり、そのドメインは、約90、80、75、70、65、60、55、50または45アミノ酸残基以下である。当然のことながら、Surf+透過ポリペプチドは、4kDaという最小質量を有するので、Surf+透過ポリペプチドとしての使用に好適なドメインも、少なくとも4kDaの質量を有する。さらに、Surf透過ポリペプチドは、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有する。したがって、Surf+透過ポリペプチドとしての使用に好適なドメインもまた、この基準を満たす。数多くの例示的なドメインが、本明細書中で特定される。

40

【0016】

50

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、本開示の複合体の第1部分のサイズが、記載され得る。例えば、第1部分は、約500、450、400、350、300、250、200、175、150、140、130、125、120、110アミノ酸残基以下であり得るか、または100アミノ酸残基未満であり得る。他の実施形態において、第1部分は、約90、80、75、70、65、60、55、50または45アミノ酸残基以下であり得る。当然のことながら、複合体の第1部分は、Surf+透過ポリペプチドを含む。したがって、さらなるアミノ酸残基が存在してもよいが、第1部分の領域は、Surf+透過ポリペプチドの特徴を有し得る（それらの特徴が、第1部分全体にわたって考慮されたときに当てはまらないとしても（例えば、第1部分のSurf+透過ポリペプチド領域は、少なくとも0.75電荷／分子量比を有するが、第1部分全体は有しないとしても））。前述のサイズは、例示的（*emep l a r y*）であって、それより大きいSurf+透過ポリペプチドまたは第1部分もまた企図されることに注意されるべきである。

【0017】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、内因性の機能を有する。例えば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、DNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、またはDNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する完全長ポリペプチドのドメインである。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、RNA結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、その完全長ポリペプチドは、RNA結合タンパク質としての内因性の機能を有する。なおも他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、その完全長ポリペプチドは、ヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有する。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、C-CもしくはC-X-Cクラスのケモカインとしての内因性の機能を有するポリペプチドであるか、または完全長ポリペプチドのドメインであり、その完全長ポリペプチドは、C-CまたはC-X-Cクラスのケモカインとしての内因性の機能を有する。

【0018】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体は、本明細書中に詳細に記載されるような、ある特定の特徴を有するSurf+透過ポリペプチドを含まない。例えば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、抗体または抗体の抗原結合フラグメントではない。

【0019】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体において使用するためのAAMは、完全長の抗体分子もしくはその抗原結合フラグメントまたは二重特異性抗体もしくは二重特異性抗体フラグメントである。他の実施形態において、AAMモイエティは、ラクダ科動物の抗体、IgNAR、または抗体様分子のFcドメインに操作された標的結合ドメインを含む抗体様分子である。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、タンパク質骨格（例えば、フィブロネクチンベースの骨格）を含む抗体模倣物を含む。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、DARPinポリペプチド、Adnectin（登録商標）ポリペプチドまたはAnticalin（登録商標）ポリペプチドを含む。他の実施形態において、AAMモイエティは、Src相同ドメイン（例えば、SH2またはSH3ドメイン）、PDZドメイン、ベーターラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビター、EGF様ドメイン、Kringledメイン、PANドメイン、Gladメイン、SRCRドメイン、Kunitz／ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、Kazal型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、Trefoil（P型）ドメイン、フォン・ビルブラン因子C型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、CUBドメイン、チログロブリンI型リ

ピート、LDLレセプタークラスAドメイン、Sushiドメイン、Linkドメイン、トロンボスポンジンI型ドメイン、C型レクチンドメイン、MAMドメイン、フォン・ビルブランド因子A型ドメイン、ソマトメジンBドメイン、WAP型4ジスルフィドコアドメイン、F5/8C型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型EGF様ドメインまたはC2ドメイン由来の標的結合骨格を含む。

【0020】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体の2つの部分または構成要素は、非共有結合的に会合されている。他の実施形態において、それらは、共有結合的に会合されている。会合は、直接であってもよいし、切断可能なリンカーを含むリンカーを介してでもよい。複合体の2つの部分は、共有結合性と非共有結合性の両方の相互作用を介して会合され得る。

10

【0021】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体は、融合タンパク質である（例えば、Surf+透過ポリペプチドまたはSurf+透過ポリペプチドを含む部分は、直接またはリンカーを介して、AAMモイエティまたはAAMモイエティを含む部分に融合される）。好適な融合タンパク質としては、例えば、単一のポリペプチド鎖としての融合物が挙げられる。

【0022】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、+3、+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+16、+17、+18、+19、+20または+20より高い総正味正電荷を有する。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、+5~+17、+4~+10、+3~+8、+5~+14、+7~+15などの総実効電荷を有する。同様に、ある範囲の電荷/分子量比、ならびにある範囲の質量を有するSurf+透過ポリペプチドもまた企図される。例えば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14または約15kDaの質量を有する。しかしながら、それより大きいSurf+透過ポリペプチドもまた、企図され、本明細書中に記載される。

20

【0023】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、天然に存在するアタキシナー7アイソフォームa、C-Cモチーフケモカイン24前駆体またはシトクロムcのドメインであり、そのドメインは、表面正電荷、および対応する天然に存在する完全長ポリペプチドの電荷/分子量比より高い電荷/分子量比を有する。例示的なドメインは、図1および2に提供されている。しかしながら、他の好適なドメインは、4kDaの質量、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する、図1または2に記載されている任意のドメインの小さいドメインを含む。

30

【0024】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、C-Cモチーフケモカイン24前駆体、ベーターディフェンシン103前駆体、シトクロムc、線維芽細胞増殖因子10前駆体、シグナル認識粒子14kDaタンパク質、C-X-Cケモカイン14前駆体もしくは線維芽細胞増殖因子8アイソフォームB前駆体から選択される天然に存在するタンパク質、または前述のもののいずれかのドメインであり、そのドメインは、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する。例示的なドメインは、図1および2に提供されている。しかしながら、他の好適なドメインは、4kDaの質量、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する、図1または2に記載されている任意のドメインの小さいドメインを含む。

40

【0025】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実

50

施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、C - Cモチーフケモカイン 2 6 前駆体の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；H B - E G F（プロヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体）のドメイン；タンパク質 D E K アイソフォーム 1 のドメイン；肝細胞増殖因子アイソフォーム 1 プレタンパク質のドメイン；シトクロム c の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；C - X - Cモチーフケモカイン 2 4 前駆体の完全長ポリペプチドもしくはドメイン；またはアタキシシン 7 アイソフォーム a のドメインである。

【0026】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、以下：ヒストンリージン N - メチルトランスフェラーゼ M L L アイソフォーム 1 前駆体；転写因子 A P - 1；プロヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体；タンパク質 D E K アイソフォーム 1；肝細胞増殖因子アイソフォーム 1 プレタンパク質；上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体；フォークヘッドボックスタンパク質 K 2；プレ m R N A プロセシング因子 4 0 ホモログ A；アタキシシン 7 アイソフォーム a、E 3 S U M O タンパク質リガーゼ P I A S 1；血小板因子 4 前駆体；終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム 2 前駆体；ステロール（s e r o l）調節エレメント結合タンパク質 2；ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 3 0 0；U 1 核内低分子リボ核タンパク質 A；プレ B 細胞白血病転写因子 1 アイソフォーム 2；ホメオボックスタンパク質 N k x 3. 1；ホメオボックスタンパク質 H o x - A 9；B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1；E T S ドメイン含有タンパク質 E l k - 4 アイソフォーム a；下垂体ホメオボックス 3；グラニューライシン（g r a n u l y s i n）アイソフォーム N K G 5；基本転写因子 I I F サブユニット 1；ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニット S A P 3 0；ヘテロクロマチンタンパク質 1 結合タンパク質 3；致死性（3）悪性脳腫瘍様タンパク質 2；C C A A T / エンハンサー結合タンパク質ベータ；トロポニン T，心筋アイソフォーム 2；C R E B 結合タンパク質アイソフォーム B；サイクリック A M P 依存性転写因子 A T F - 2；カテプシン E アイソフォーム a プレタンパク質；グリシンレセプターサブユニットアルファ 1 アイソフォーム 1 前駆体；C R E B 結合タンパク質アイソフォーム b；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体；マスターマインド（m a s t e r m i n d）様タンパク質 1；B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3；カテリシジン抗菌ペプチド；上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体；転写因子 N F - E 2 4 5 k D a サブユニットアイソフォーム 2；インテグリンベーター 1 アイソフォーム 1 D 前駆体のいずれかのドメインであり、そのドメインは、少なくとも 0. 7 5 という 1 分子量あたりの電荷比を有するが、対応する完全長の天然に存在するポリペプチドは、0. 7 5 未満の電荷 / 分子量比を有する。

【0027】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、荷電多胞体タンパク質 6；ホメオボックスタンパク質 N k x 3. 1；B 細胞リンパ腫 6 タンパク質アイソフォーム 1；致死性（3）悪性脳腫瘍様タンパク質 2；カテプシン E アイソフォーム a プレタンパク質；B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3；カテリシジン抗菌ペプチドのドメインである。

【0028】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、ヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体（H B E G F）のドメインであり、そのドメインは、表面正電荷および約 8. 9 k D a の分子量を有する。

【0029】

S u r f + 透過ポリペプチドの構造的および機能的特質を有する数多くの例示的なドメインおよび完全長ポリペプチドが、本明細書中に提供される。同様に、S u r f + 透過ポリペプチドの適切な機能的および構造的特徴を有する明確に例証されるドメインのフラグ

10

20

30

40

50

メントもまた、本開示の範囲内のドメインであり、本開示の複合体における使用に適している。

【0030】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、その総実効電荷を増加させるように改変された天然に存在するヒトポリペプチドである（例えば、それは、超荷電されている）。例えば、Surf+透過ポリペプチドは、約+10～約+40の総電荷を含むように操作されたポリペプチドであり得る。超荷電（Supercharging）は、超荷電の前の電荷と比べたときの電荷の変化とも記載され得る。したがって、本開示は、実効電荷を負から正に増加させること（例えば、+3、+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+20などだけ増加させること）によってポリペプチドを超荷電した実施形態を企図する。あるいは、本開示は、すでに正に帯電したポリペプチドにおける実効電荷を増加させるようにポリペプチドを超荷電する実施形態を企図する。例えば、超荷電は、実効電荷を+3、+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+20などだけ増加させ得る。

10

【0031】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、AAMモイエティは、標的に結合し、その標的は、キナーゼ、転写因子または腫瘍性タンパク質である。他の実施形態において、AAMモイエティは、標的に結合し、その標的は、NFAT-2、カルシニューリン、JAK-1、JAK-2、SOCS1、SOCS3、rasまたはErkである。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、細胞のサブコンパートメント（例えば、核、ミトコンドリア、細胞質または細胞膜の細胞質面）に局在している標的に結合する。

20

【0032】

前述もしくは以下の任意の態様のある特定の実施形態または本明細書中に記載される実施形態において、複合体は、Surf+透過ポリペプチドおよびAAMモイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、そのSurf+透過ポリペプチドは、そのAAMモイエティに対してN末端に存在する。他の実施形態において、複合体は、Surf+透過ポリペプチドおよびAAMモイエティを含む融合タンパク質であり、ここで、そのSurf+透過ポリペプチドは、AAMモイエティに対してC末端に存在する。

30

【0033】

別の態様において、本開示は、本明細書中に開示されるSurf+透過ポリペプチドのいずれかをコードするヌクレオチド配列を含む核酸、または本明細書中に開示されるSurf+透過（Penetrating）ポリペプチドを含むポリペプチド部分をコードするヌクレオチド配列を提供する。同様に、本開示は、本明細書中に開示されるAAMモイエティのいずれかをコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。さらに、本開示（disclosure）は、本開示の複合体を含む融合タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含む核酸を提供する。

【0034】

別の態様において、本開示は、本開示の核酸のいずれかを含むベクター、ならびにそのようなベクターを含む宿主細胞、ならびにポリペプチドおよび複合体を生成する方法を提供する。

40

【0035】

別の態様において、本開示は、細胞内にAAMモイエティを送達する方法を提供する。その方法は、本明細書中で論じられるいずれの複合体にも適用可能である。そのような複合体が提供され、その複合体と細胞が接触される。そのような接触の後、AAMモイエティは、細胞内に送達される。

【0036】

同様に、本開示は、細胞における細胞内標的の活性を阻害する方法および細胞における

50

細胞内標的に結合する方法を提供する。S u r f + 透過ポリペプチド部分およびA A Mモイエティ部分の任意の組み合わせから形成される複合体を含む本明細書中に記載される複合体のいずれもが、そのような方法における使用に適している。

【0037】

別の態様において、本開示は、本開示の複合体および薬学的に許容され得るキャリアを含む組成物を提供する。S u r f + 透過ポリペプチド部分およびA A Mモイエティ部分の任意の組み合わせから形成される複合体を含む本明細書中に記載される複合体のいずれもが、そのような組成物における使用に適している。

【0038】

前述または以下のいずれかのある特定の実施形態において、本開示の複合体は、細胞を透過し得る。同様に、ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、A A Mモイエティを介して標的に結合する。

【0039】

本開示は、前述の態様および実施形態のいずれかのすべての組み合わせ、ならびに詳細な説明および実施例に示される実施形態のいずれかとの組み合わせを企図する。

【0040】

別段説明されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者が通常理解している意味と同じ意味を有する。本明細書中に記載される方法および材料と類似または等価な方法および材料を、本開示の実施または試験において使用することができるが、好適な方法および材料が、本明細書中に記載される。それらの材料、方法および例は、単なる例示であって、限定すること目的としていない。本開示の他の特色は、以下の詳細な説明および請求項から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1-1】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-2】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-3】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-4】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-5】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-6】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-7】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-8】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-9】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-10】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-11】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-12】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-13】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-14】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-15】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-16】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-17】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-18】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図1-19】図1は、ヒトポリペプチドの表である。

【図2-1】図2は、図1に提示されたヒトポリペプチドのサブセットの表である。

【図2-2】図2は、図1に提示されたヒトポリペプチドのサブセットの表である。

【図2-3】図2は、図1に提示されたヒトポリペプチドのサブセットの表である。

【図2-4】図2は、図1に提示されたヒトポリペプチドのサブセットの表である。

【発明を実施するための形態】

【0042】

開示の詳細な説明

(i) Surf+透過ポリペプチドと呼ばれる、表面正電荷を有する細胞透過ポリペプチド、および(ii)抗体または抗体模倣分子(例えば、細胞内標的に結合するAAMモイエティと呼ばれるタンパク質骨格を含むポリペプチド)を含む複合体が、本明細書中に提供される。そのようなタンパク質複合体をコードするかまたはそのようなタンパク質複合体のSurf+透過ポリペプチドもしくはAAMモイエティ部分をコードする核酸分子、ならびにそのような複合体を生成するおよび使用方法もまた提供される。理論に拘束されるものではないが、Surf+透過ポリペプチドは、細胞を透過し、AAMモイエティと複合体化されているとき、細胞内へのAAMモイエティの送達を促進する(例えば、細胞内へのAAMモイエティの内部移行を促進する)。いったん細胞内(例えば、サイトゾル、核または他の細胞コンパートメント)に入ると、AAMモイエティは、その細胞内に発現されているまたは局在化している標的分子に結合し得、標的分子に対するその作用(affect)に基づいて細胞活性に影響し得る。例として、AAMモイエティは、細胞内標的(例えば、ポリペプチドまたはペプチド)に結合し得、以下の機構のうちの1つ以上を介して標的の活性および/または細胞の活性を変化させ得る:(i)標的の1つ以上の機能を阻害する;(ii)標的の1つ以上の機能を活性化させる;(iii)標的の活性を増加または低下させる;(iv)標的の分解を促進または阻害する;(v)標的の局在化を変更する;および(vi)標的と別のタンパク質との結合を妨げる(例えば、標的と結合パートナーとの結合を妨げる)。したがって、本明細書中に記載されるタンパク質および複合体は、AAMモイエティ、例えば、治療的、診断的および研究用の作用物質を、インビボ、エキソビボまたはインビトロにおいて細胞に送達するために提供される。

10

20

【0043】

本明細書中に詳細に記載されるように、本開示の複合体の一部は、共有結合性または非共有結合性の相互作用を介して会合され得る。例示的な相互接続としては、ペプチド結合を介した(直接またはリンカーを介した)融合および化学的な方法を介した(直接またはリンカーを介した)融合が挙げられる。さらに、本明細書中に詳細に記載されるように、分子の2つの部分の間の会合は、細胞内への内部移行後も持続し得るか、または一過性のものであり得る。例えば、複合体の2つの部分が、切断可能なリンカーを介して共有結合的に連結されている場合、その会合は、Surf+透過ポリペプチド部分が首尾良く細胞内にAAMモイエティを送達した後に破壊され得る(例えば、複合体は、いったん細胞内に入ったら、必要に応じて破壊され得る)。

30

【0044】

本開示は、Surf+透過ポリペプチドのクラスのメンバーが細胞内に送達されるかまたは細胞内にカーゴ分子を送達するために使用される、IntraphilinTM技術の例示的な応用法を提供する。本願では、ある特定のSurf+透過ポリペプチドが、AAMモイエティと複合体化され、これらの複合体は、細胞内へのAAMモイエティの送達に有用である。

【0045】

本開示をさらに詳細に記載し続ける前に、本開示が、特定の組成物またはプロセス工程に限定されず、そのような組成物またはプロセス工程は変化し得ることが理解されるべきである。本明細書および添付の請求項において使用されるとき、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、複数の指示対象を含むことに注意されなければならない。

40

【0046】

別段定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学用語は、本開示が関係する分野の当業者が通常理解している意味と同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academi

50

c Press; および the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press は、本開示において使用される用語の多くの一般的な辞書を当業者に提供する。

【0047】

アミノ酸は、本明細書中において、一般に公知の3文字記号または IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission が推奨する1文字記号によって言及され得る。同様に、ヌクレオチドは、一般に認められている1文字コードによって言及され得る。

【0048】

抗体の可変ドメイン、相補性決定領域 (CDR) およびフレームワーク領域 (FR) におけるアミノ酸のナンバリングは、別段示されない限り、Kabat ら、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) に示されているような Kabat 定義に従う。このナンバリングシステムを使用すると、実際の直鎖状のアミノ酸配列は、可変ドメインの FR もしくは CDR の短縮またはそれらへの挿入に対応する、より少ないまたは追加のアミノ酸を含むことがある。例えば、重鎖可変ドメインは、H2 の残基 52 の後に単一のアミノ酸挿入 (Kabat によるところの残基 52a) および重鎖 FR 残基 82 の後に挿入残基 (例えば、Kabat によるところの残基 82a、82b および 82c など) を含む得る。残基の Kabat ナンバリングは、所与の抗体に対して、その抗体の配列の相同性の領域における、「標準的な」Kabat ナンバリング配列とのアラインメントによって決定され得る。フレームワーク残基の最大のアラインメントには、そのナンバリングシステムにおける、Fv 領域に対して使用される「スペーサー」残基の挿入が必要であることが多い。さらに、任意の所与の Kabat 部位番号におけるある特定の個別の残基の同一性は、種間または対立遺伝子の相違に起因して、抗体鎖ごとに異なり得る。

【0049】

用語「本開示の複合体」は、少なくとも1つの AAM モイエティ部分と会合された Surf + 透過ポリペプチド部分 (例えば、本明細書中に記載される Surf + 透過ポリペプチドのいずれか) を含む複合体のことを指すために使用される。抗体または抗体模倣物であり得る AAM モイエティは、細胞内に発現された標的または細胞内に別途存在する標的に結合し、Surf + 透過ポリペプチドは、AAM モイエティを細胞内に送達するように機能する。

【0050】

本明細書中で使用されるとき、免疫グロブリンとしても知られる用語「抗体 (antibody)」および「抗体 (antibodies)」は、モノクローナル抗体 (完全長モノクローナル抗体を含む)、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの異なるエピトープ結合フラグメントから形成される多重特異性抗体 (例えば、二重特異性抗体)、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ科動物化 (camelised) 抗体、キメラ抗体、マウスまたは他の非ヒト抗体、一本鎖 Fv (scFv)、Fab フラグメント、F(ab')₂ フラグメント、所望の生物学的活性を示す抗体フラグメント (例えば、抗原結合部分)、ジスルフィド連結 Fv (dsFv) および抗イディオタイプ (抗 Id) 抗体 (例えば、本開示の抗体に対する抗 Id 抗体を含む)、細胞内抗体、ならびに上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントを包含する。免疫グロブリンには、当該分野において認められている機能的フラグメント、例えば、免疫グロブリンの Fc、Fab、scFv、Fv または他の誘導体もしくは組み合わせ、可変領域の重鎖および軽鎖のドメイン (例えば、Fd、V_L、V_K、V_H)、ならびにインタクトな抗体の定常領域 (例えば、CH₁、CH₂、CH₃、CH₄、C_L および C_K) ならびにループ構造によって接続された免疫グロブリンドメインの2本のベータ鎖からなるミニドメインが含まれる。特に、抗体には、免疫グロブリ

ン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性なフラグメントまたは他の機能的フラグメント、すなわち、少なくとも1つの抗原結合を含む分子が含まれる。免疫グロブリン分子は、任意のアイソタイプ（例えば、I g G、I g E、I g M、I g D、I g AおよびI g Y）、サブアイソタイプ（例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g A 1およびI g A 2）またはアロタイプ（例えば、G m、例えば、G 1 m（f、z、aまたはx）、G 2 m（n）、G 3 m（g、bまたはc）、A m、E mおよびK m（1、2または3））であり得る。抗体は、任意の哺乳動物（ヒト、サル、ブタ、ウマ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウスなど、または鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の動物が挙げられるがこれらに限定されない）に由来し得る。

【0051】

本明細書中で使用されるとき、所与の値または範囲の文脈における用語「約」とは、所与の値または範囲の20%以内、好ましくは、10%以内、より好ましくは、5%以内の値または範囲のことを指す。

【0052】

本明細書中で使用される「および／または」は、他のものを伴うまたは伴わない2つの明記された特色または構成要素の各々の明確な開示として解釈されるべきであることを本明細書中で指摘するために都合がよい。例えば、「Aおよび／またはB」は、(i) A、(ii) B、ならびに(iii) AおよびBの各々が本明細書中に個別に示されたかのように、これらの各々の明確な開示として解釈されるべきである。

【0053】

本明細書中で使用されるとき、用語「～と会合されている」または「～によって会合する」は、本開示の複合体のS u r f +透過ポリペプチドおよびA A Mモイエティ部分に関して使用されるとき、これらの部分が、直接、またはA A Mモイエティが細胞内に送達されるように十分に安定な構造を形成する1つ以上のさらなるモイエティ（連結作用物質として働くモイエティを含む）を介して、互いと物理的に会合されているまたは接続されていることを意味する。会合は、非共有結合性の相互作用（例えば、静電相互作用；親和性またはアビディティなど）および／または共有結合性の相互接続を介した会合であり得る。いずれの場合も、会合は、直接の、またはリンカーモイエティを介した、またはさらなるポリペプチド配列を介した、会合であり得る。さらに、会合は、複合体の一部を相互接続するリンカーの切断などによって、破壊可能であり得る。その複合体は、S u r f +透過ポリペプチドの一部およびA A Mモイエティ部分が、直接またはリンカーもしくは他のさらなるポリペプチド配列を介して、融合タンパク質としてペプチド結合によって接続されている融合タンパク質であり得る。ある特定の実施形態において、その融合タンパク質は、単一のポリペプチド鎖である。ある特定の実施形態において、A A Mモイエティは、複合体中に存在するS u r f +透過ポリペプチドとは異なる細胞内標的（例えば、細胞内に発現されているまたは存在する標的）に結合する。換言すれば、ヒトS u r f +透過ポリペプチドは、細胞内部で内因的に発現され得るが、ある特定の実施形態において、A A Mモイエティにとっての標的分子は、S u r f +透過ポリペプチドではなく、かつ／またはその複合体中に存在するのと同じS u r f +透過ポリペプチドではない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体のS u r f +透過ポリペプチド部分は、抗体または抗体の抗原結合フラグメントではない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体のS u r f +透過ポリペプチド部分は、抗体模倣分子ではない。

【0054】

本明細書中で使用されるとき、用語「超荷電する」とは、タンパク質の任意の改変のことを指し、その主な目的は、タンパク質の実効電荷または表面電荷を増加させることにより、そのタンパク質を、S u r f +透過ポリペプチドとしての使用に適したものにするか、またはその使用に対する適合性を改善することである。改変としては、アミノ酸配列の変更または正に帯電したモイエティの付加が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

S u r f +透過ポリペプチド

10

20

30

40

50

「S u r f + 透過ポリペプチド」は、本明細書中で使用されるとき、細胞内への侵入を促進すること、ならびに少なくとも以下の特徴：少なくとも 4 k D a の質量、少なくとも 0.75 の電荷／分子量比、およびそのポリペプチドが細胞内への侵入を促進することができるような表面正電荷の存在を有することができるポリペプチドである。S u r f + 透過ポリペプチドは、それ自体が細胞内に侵入し得、かつ／または細胞内への作用物質（例えば、抗体または抗体模倣物）の侵入を促進するようにその作用物質と会合され得る。表面正電荷を有することに加えて、S u r f + 透過ポリペプチドは、正味正電荷も有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくとも 4 k D a の質量および 0.75 より高い電荷／分子量比を有する。S u r f + 透過ポリペプチドは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチド、または 1 つ以上のアミノ酸の付加、欠失もしくは置換を有する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのバリエーションを含む、ヒトポリペプチドであり得る。さらに、そのようなヒトポリペプチドには、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメイン、または 1 つ以上のアミノ酸の付加、欠失もしくは置換を有するそのようなドメインのバリエーションが含まれる。誤解を避けるために、用語「ヒトポリペプチド」は、別段特定されない限り、ドメイン（例えば、構造的フラグメントおよび機能的フラグメント）を含む。さらに、S u r f + 透過ポリペプチドには、表面正電荷および少なくとも 0.75 の電荷／分子量比の、1 つ以上の領域を有するように操作されたヒトまたは非ヒトタンパク質（超荷電されたポリペプチドを含む）が含まれる。本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドの数多くの例、ならびに S u r f + 透過ポリペプチドのサブカテゴリーの数多くの例を提供する。本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドのサブカテゴリーのいずれか、ならびに本明細書中に記載される特定のポリペプチドのいずれかが、A A M モイエティを含む複合体の一部として提供され得ることを企図する。さらに、任意のそのような複合体は、細胞内に A A M モイエティを送達するために使用され得る。

【0056】

本文脈において、「ヒトポリペプチドのバリエーション」は、1 つ以上のアミノ酸の置換、付加または欠失によって天然に存在する（完全長またはドメイン）ヒトポリペプチドとは異なるポリペプチドである。ある特定の実施形態において、これらのアミノ酸配列の変更は、ポリペプチドの総実効電荷を増加させるため、および／またはポリペプチドの表面電荷を増加させるため（例えば、ポリペプチドを超荷電するため）であり得る。あるいは、アミノ酸配列の変更は、他の目的のため（例えば、ペグ化に好適な部位を提供するため、または生成を容易にするため）であり得る。行われる特定の変更に関係なく、ヒトポリペプチドのバリエーションは、そのバリエーションが、非ヒト生物由来のタンパク質よりも、天然に存在するヒトタンパク質と密接な関係があるように、その天然に存在するヒトポリペプチドと配列および／または構造に基づいて十分に類似であり得る。ある特定の実施形態において、バリエーションのアミノ酸配列は、天然に存在するヒトタンパク質と少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、97 %、98 % または 99 % 同一である。ある特定の実施形態において、天然に存在するヒトポリペプチドのバリエーションは、細胞透過活性および少なくとも 0.75 または 0.75 より高い電荷／分子量比を有する S u r f + 透過ポリペプチドであるが、そのバリエーションが由来している天然に存在するヒトポリペプチドは、細胞透過活性を有さず、かつ／または 0.75 未満の電荷／分子量比を有する。ある特定の実施形態において、そのバリエーションは、ポリペプチドのさらなる超荷電をもたらさない。例えば、そのバリエーションは、アミノ酸配列の変更を生じるが、ポリペプチドの実効電荷、表面電荷および／または電荷／分子量比の変更を生じない。

【0057】

ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、表面正電荷、少なくとも 4 k D a の質量および少なくとも 0.75 または 0.75 より高い電荷／分子量比を有するヒトポリペプチドである。そのようなヒトポリペプチドは、天然に存在するヒトポリペプチド（天然に存在するヒトポリペプチドのフラグメントでもあり得る）、または 1 つ以上のアミノ酸の付加、置換（s u b s t i t u t i o n s）、欠失（例えば、表面正電荷、電荷／分子量比または正味正電荷を増加させる（または変化させない）付加、置換または

欠失)を有するそのバリエーションであり得る。

【0058】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであるヒトポリペプチドである。天然に存在するヒトポリペプチドのドメインは、表面正電荷および細胞を透過する能力を有することに加えて、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75または0.75より高い電荷/分子量比を有する。ある特定の実施形態において、本開示において使用するためのSurf+透過ポリペプチドは、少なくとも0.75または0.75より高い電荷/分子量比を有する天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであるが、対応する完全長の天然に存在するヒトタンパク質は、0.75未満の電荷/分子量比を有する。さらにまたはあるいは、ある特定の実施形態において、そのようなドメインは、対応する完全長の天然に存在するヒトタンパク質の総正味正電荷より高い総正味正電荷を有する。

10

【0059】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、少なくとも4、5、6、10、20、50、100、200kDaまたは250kDaの質量を有する。例えば、Surf+透過ポリペプチドは、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28kDaの質量を有し得る。別の例として、Surf+透過ポリペプチドは、約4~30kDa、約5~25kDa、約4~20kDa、約5~18kDa、約5~15kDa、約4~12kDa、約5~10kDaなどの質量を有し得る。なおも他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド(例えば、天然に存在するまたは改変されたSurf+透過ポリペプチドタンパク質)の分子量は、およそ5kDa~およそ250kDa(例えば、10~250kDa、50~250kDaまたは50~100kDa)の範囲である。例えば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、およそ4kDa~およそ100kDaの範囲である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、およそ10kDa~およそ45kDaの範囲である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、およそ5kDa~およそ50kDaの範囲である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、およそ5kDa~およそ27kDaの範囲である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、およそ10kDa~およそ60kDaの範囲である。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの分子量は、約5kDa、約7.5kDa、約10kDa、約12.5kDa、約15kDa、約17.5kDa、約20kDa、約22.5kDa、約25kDa、約27.5kDa、約30kDa、約32.5kDaまたは約35kDaである。Surf+透過ポリペプチドの質量(4kDaという最小質量を含む)がモノマー質量のことを指すことが理解されるべきである。しかしながら、ある特定の実施形態において、複合体の一部として使用するためのSurf+透過ポリペプチドは、二量体、三量体、四量体またはそれより高次の多量体である。

20

30

【0060】

ある特定の実施形態において、本開示において使用するためのSurf+透過ポリペプチドは、ジスルフィド結合の数を最小にするように選択される。換言すれば、Surf+透過ポリペプチドは、多くとも2または3または4つのジスルフィド結合を有し得る(例えば、そのポリペプチドは、0、1、2、3または4個のジスルフィド結合を有する)。本開示において使用するためのSurf+透過ポリペプチドは、システインの数を最小にするようにも選択され得る。換言すれば、Surf+透過ポリペプチドは、多くとも2つのシステインまたは多くとも4つのシステイン、多くとも6つのシステインまたは多くとも8つのシステイン(例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8個のシステイン)を有し得る。本開示において使用するためのSurf+透過ポリペプチドは、グリコシル化部位を最小にするようにも選択され得る。換言すれば、そのポリペプチドは、多くとも1または2または3つのグリコシル化部位(例えば、N結合型またはO結合型グリコシル化；

40

50

0、1、2または3個の部位)を有し得る。

【0061】

上で定義されたように、Surf+透過ポリペプチドは、表面正電荷を有する。そのSurf+透過ポリペプチドは、生理学的条件下では総正味正電荷も有する。Surf+透過ポリペプチドが、天然に存在するポリペプチドのドメインであるとき、総正味正電荷は、そのドメインの総正味正電荷であることに注意すること。例えば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、少なくとも+4、+5、+10、+15、+20、+25、+30、+35、+40または+50の総正味正電荷を有する。さらなる例として、Surf+透過ポリペプチドは、約+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+16、+17、+18、+19、+20、+21、+22、+23、+24、+25または+25より高い総正味正電荷を有し得る。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、生理学的条件下において9以上のpI（例えば、約9～約13のpIまたは9と13との間（両端を含むかまたは含まない）のpI）を有する。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、生理学的条件下において9より高いまたは9.5より高いが、10未満のpIを有する。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、生理学的条件下において約9～9.5または約9～10または約9.5～10または約10～10.5または約10～10.3のpIを有する。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、生理学的条件下において約10～11、約10.5～11、約11～12、約11.5～12、約12～13または約12.5～13のpIを有する。Surf+透過ポリペプチドが、改変された（例えば、改変されていないタンパク質と比べて表面電荷および／または総正味正電荷を増加させるように改変された）ポリペプチドであり得、その改変されたポリペプチドが、改変されていないポリペプチドと比較して、高い安定性および／または高い細胞透過能力を有し得ることに注意すること。改変されていないポリペプチドは、細胞透過能力を有しなかったが、場合によっては、改変されたポリペプチドは、細胞透過能力を有し得る。

【0062】

理論上の実効電荷は、好都合な簡潔表現として役立つ。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド（例えば、天然に存在するSurf+透過ポリペプチドまたは改変されたSurf+透過ポリペプチド）上の理論上の実効電荷は、少なくとも+1、+2、+3、+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+16、+17、+18、+19、+20、+21、+22、+23、+24、+25、+30、+35、+40または+50である。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド（例えば、天然に存在するSurf+透過ポリペプチドまたは改変されたSurf+透過ポリペプチド）上の理論上の実効電荷は、約+1、+2、+3、+4、+5、+6、+7、+8、+9、+10、+11、+12、+13、+14、+15、+16、+17、+18、+19、+20、+21、+22、+23、+24、+25、+30、+35、+40または+50である。例えば、天然に存在するSurf+透過ポリペプチド上の理論上の実効電荷は、例えば、少なくとも+1、少なくとも+2、少なくとも+3、少なくとも+4、少なくとも+5、少なくとも+10、少なくとも+15、少なくとも+20、少なくとも+25、少なくとも+30、少なくとも+35、少なくとも+40もしくは少なくとも+50または約+1～+5、+1～+10、+5～+10、+5～+15、+10～+20、+15～+20、+20～+30、+30～+40もしくは+40～+50などであり得る。Surf+透過ポリペプチドが、改変された（例えば、改変されていないタンパク質と比べて表面電荷および／または総正味正電荷を増加させるように改変された）ポリペプチドであり得、その改変されたポリペプチドが、改変されていないポリペプチドと比較して、高い安定性および／または高い細胞透過能力を有し得ることに注意すること。改変されていないポリペプチドは、細胞透過能力を有しなかったが、場合によっては、改変されたポリペプチドは、細胞透過能力を有し得る。

【0063】

ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 0.75、0.8、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5 または 3.0 の電荷：分子量比（例えば、電荷／MW または電荷／分子量とも称される）を有する。この比は、S u r f + 透過ポリペプチドの理論上の実効電荷と、キロダルトンを単位とするその分子量との比である。ある特定の実施形態において、電荷／分子量は、約 0.75 ～ 2.0 である。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドの電荷／分子量比は、0.75 より高い。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであり、ここで、そのドメインは、少なくとも 0.75 または 0.75 より高い電荷／分子量比を有するが、対応する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0.75 未満の電荷／分子量を有する。

10

【0064】

例えば、ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 0.75 または 0.75 より高い電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 0.8 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.0 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.2 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.4 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.5 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.6 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.7 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.8 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 1.9 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 2.0 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 2.5 の電荷：分子量比を有する。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、少なくともおよそ 3.0 の電荷：分子量比を有する。

20

30

【0065】

ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、天然に存在するヒトポリペプチドまたは天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであり、それは、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの内因性の機能に基づいて選択される。例として、本開示において使用するための S u r f + 透過ポリペプチドは、例えば、DNA 結合タンパク質、RNA 結合タンパク質またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有し得る。したがって、ある特定の実施形態において、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチドの一部が、(i) 少なくとも 0.75 または 0.75 より高い電荷／分子量比を有するが、その天然に存在する完全長ヒトポリペプチドは少なくとも 0.75 の電荷／分子量比を有しない、天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであり、(ii) そのドメインが、DNA 結合タンパク質、RNA 結合タンパク質またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の天然の機能を有する天然に存在するヒトポリペプチドに由来する、複合体を提供する。他の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、例えば、DNA 結合タンパク質、RNA 結合タンパク質またはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能を有しない。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、ヒストンまたはヒストン様タンパク質としての内因性の機能を有しない。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、ホメオドメイン含有タンパク質としての内因性の機能を有しない。

40

【0066】

ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、三次構造を有する。そ

50

のような三次構造の存在は、S u r f + 透過ポリペプチドを構造化されていない短い細胞透過ペプチド (C P P) (例えば、ポリ-アルギニンおよびポリ-リジン) と区別し、S u r f + 透過ポリペプチドを、いくらかの二次構造を有するが三次構造を有しない細胞透過ペプチド (例えば、ペネトラチン (p e n e t r a t i n) およびアンテナペディア (a n t e n a p e d i a)) とともに区別する。

【0067】

ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、抗体または抗体の抗原結合フラグメントではない。上で述べたように、S u r f + 透過ポリペプチドは、数多くの特徴に基づいて、当該分野で公知の様々な短い細胞透過ペプチドと識別可能である。例えば、S u r f + 透過ポリペプチドは、サイズ、形状および構造、電荷分布などに基づいて識別可能である。さらに、ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドおよび S u r f + 透過ポリペプチドを含む複合体は、短い C P P または短い C P P を含む複合体と比べて改善された細胞透過特徴を有する。それにもかかわらず、さらに明確にするために、ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、短い C P P をさらに含まない。さらなる例示的な裏付けが本明細書中に提供される。

【0068】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、H I V - T a t に対する完全長配列、または細胞透過活性を付与すると当該分野で公知のその一部を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、H I V - T a t のタンパク質形質導入ドメインを含まず、例えば、連続したアミノ酸配列 YGRKKR RQRRR (配列番号612) を含まない。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドを含む本開示の複合体は、同じカーゴに融合された H I V - T a t の全部または一部を含む複合体よりも効率的に細胞を透過する。

【0069】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、アンテナペディアタンパク質 (例えば、D r o s o p h i l l i a アンテナペディアタンパク質またはその哺乳動物オルソログ) のタンパク質形質導入ドメインを含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、線維芽細胞増殖因子 4 (F G F - 4) の h - 領域のタンパク質形質導入ドメインを含まない。他の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、F G F ポリペプチドまたはその 16 残基の細胞透過ポリペプチドフラグメントを含まない。

【0070】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、ペネトラチンと称される 16 アミノ酸残基配列: RQIKIWFQ NRRMKWKK (配列番号613) を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、S y n B 1 と称される 19 アミノ酸残基配列: R G G R L S Y S R R R F S T S T G R A を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、トランスポートタン (t r a n s p o r t a n) と称される以下のアミノ酸配列: GWTLSAGYLLGKINLKALAALAKKIL (配列番号614) を含まない。

ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、以下のアミノ酸配列 R K M L K S T R R Q R R を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分は、以下のアミノ酸配列のうちの 1 つ以上から選択されるアミノ酸配列を含まない: YGRKKRRQRRR (配列番号615); WLRIKAWLRIKA (配列番号616); WLRIKA WLRIKAWLRIKA (配列番号617); KLALKLALKALKALKLA (配列番号618); KETWWETWWTEWSQPKKKRK V (配列番号619); AGGGGYGRKKRRQRRR (配列番号620); KETWWETWWTEWSQPKKKRK V (配列番号621); GLWRALWRLLRSLWRLLWKA (配列番号622); GLWRALWRALWRSLWKLKRKV (配列番号623); GLWRALWRALR

10

20

30

40

50

SLWKLKRKV(配列番号624);GLWRALWRGLRSLWKLKRKV(配列番号625);GLWRALWRGLRSLWKKKRKV(配列番号626);GLWRALWRLLRSLWRLLWKA(配列番号627);GLWRALWRALWRSLWKLKWKV(配列番号628);GLWRALWRALWRSLWKSRRKV(配列番号629);GLWRALWRALWRSLWKKKRKV(配列番号630);GLWRALWRLLRSLWRLLWSQ(配列番号631);TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK(配列番号632);RKKRRRESRKKRRRES(配列番号633);GRPRESGKKRKRRLKP(配列番号634);GKRKKKGKLGKKRDP(配列番号635);GKRKKKGKLGKKRPRSR(配列番号636);RKKRRRESRRARRSPRHL(配列番号637);SRRARRSPRESGKKRKRKR(配列番号638);VKRGLKLHRVPRVTRMDV(配列番号639);VKRGLKLHRVPRVTRDV(配列番号640);SRRARRSPRHLGSG(配列番号641);LRRERQSRLRRERQSRGAYDLRRERQSRLRRERQSR(配列番号642);WEAALAEALAEALAEALAEALAAKGSWYSMRKMSMKIRPFFPQQ(配列番号643);KTRYYSMKKTTMKIIPFNRL(配列番号644);RGADYSLRAVRMKIRPLVTQ(配列番号645);LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP(配列番号646);TSPLNIHNGQKL(配列番号647);およびNSAAFEDLRVLS(配列番号648)。

【0071】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の *Surf* + 透過ポリペプチド部分は、*HSV-1* 構造タンパク質 *Vp22* (DAATATRGRSAASRPTERPAPARSASRPRRVE) (配列番号649) を含まない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の *Surf* + 透過ポリペプチド部分は、9個連続したアルギニン残基（例えば、ポリ-*Arg9*）を含まない（または必要に応じて、7または8個連続したアルギニン残基を含まない）。他の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の *Surf* + 透過ポリペプチド部分は、9個連続したリジン残基（例えば、ポリ-*Lys9*）を含まない（または必要に応じて、7または8個連続したリジン残基を含まない）。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の *Surf* + 透過ポリペプチド部分は、マウス転写因子 *Mph-1* の *PTD* (*YARVRRRGPRR*) (配列番号650)、*Sim-2* (*AKAARQAAR*) (配列番号651)、*HIV-1* ウイルスタンパク質 *Tat* (*YGRKKRRQRRR*) (配列番号652)、*Drosophila* のアンテナペディアタンパク質 (*Antp*) (*RQIKIWFQNRRMKWKK*) (配列番号653)、*MTS* (*AAVALLPAVLLALLAPAAADQNQLMP*) (配列番号654) ならびに短い両親媒性ペプチドキャリア *Pepp-1* (*KETWWETWWTEWSQPKKKRKV*) (配列番号655) および *Pepp-2* (*KETWFETWFTEWSQPKKKRKV*) (配列番号656) を含まない。

【0072】

ある特定の実施形態において、*Surf* + 透過ポリペプチドは、トキシンではない。ある特定の実施形態において、*Surf* + 透過ポリペプチドは、ホメオドメインではない。ある特定の実施形態において、本開示の複合体および／または本開示の複合体の *Surf* + 透過ポリペプチド部分は、ホメオドメインを含まない。

【0073】

前述では、*Surf* + 透過ポリペプチドおよび *Surf* + 透過ポリペプチドのサブカテゴリーの特徴についての説明が提供された。本開示は、本開示において使用するための任意の *Surf* + 透過ポリペプチドが、前述のもののいずれかの特色のいずれか1つまたは任意の組み合わせの存在または非存在に基づいて記載され得ることを企図する。そのような特色を有するポリペプチドのさらなる特色および特定の例が、下記に詳細に記載される。そのような特色および特色の組み合わせ（上に示された特色との組み合わせを含む）は、特許請求されている開示に従った使用のための *Surf* + 透過ポリペプチドを記載するためにも使用され得る。そのような任意のポリペプチドまたはカテゴリーまたはサブカテゴリーは、本開示の複合体の一部として使用され得る（例えば、本開示は、そのような任意のポリペプチドを含む複合体を提供する）。

【0074】

例示的な *Surf* + 透過ポリペプチド

この項は、*Surf* + 透過ポリペプチドおよび *Surf* + 透過ポリペプチドのカテゴリーの例を提供する。

【0075】

例えば、*AA* *M* モイエティとの複合体の形で使用され得るおよび／または本明細書中に

記載されるようにAAMモイエティを細胞内に送達するために使用され得るSurf+透過ポリペプチドには、核酸結合タンパク質、例えば、DNA結合タンパク質、RNA結合タンパク質またはヘパリン結合タンパク質が含まれる。換言すれば、Surf+透過ポリペプチドとして機能し得る天然に存在するタンパク質は、天然の内因性の機能（例えば、DNA、RNAまたはヘパリン結合タンパク質としての内因性の機能）を有し得る。いくつかの実施形態において、AAMモイエティ（例えば、非抗体タンパク質骨格（例えば、抗体模倣物または抗体様分子）または抗体分子）の送達において使用され得るSurf+透過ポリペプチドは、DNA結合タンパク質（例えば、ヒストン構成要素またはヒストン様タンパク質）であり得る。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、ヒストンリンカーH1であるヒストン構成要素を含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、コアヒストンH2Aであるヒストン構成要素を含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、コアヒストンH2Bであるヒストン構成要素を含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、コアヒストンH3であるヒストン構成要素を含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、コアヒストンH4であるヒストン構成要素を含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、古細菌（archaeal）ヒストン様タンパク質HPHAを含む。ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、細菌ヒストン様タンパク質TmHUを含む。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、前述のヒストン構成要素またはヒストン様タンパク質のいずれかから選択されるタンパク質を含まない。前述のタンパク質が、DNA結合タンパク質としての内因性の天然の機能を有することに注意されるべきである。本開示に係るSurf+透過ポリペプチドとして使用されるとき、本開示は、細胞透過機能を有するドメインがDNA結合活性を調節するドメインでもあるか否かに関係なく、完全長ポリペプチドおよび完全長ポリペプチドのドメインを含むヒトポリペプチドの使用を企図する。

【0076】

いくつかの実施形態において、AAMモイエティ（例えば、非抗体タンパク質骨格（例えば、抗体模倣物または抗体様分子）または抗体分子）を送達するために使用されるSurf+透過ポリペプチドは、RNA結合タンパク質（例えば、リボソームタンパク質（例えば、L11、S7、S9または核小体低分子（small nucleolar）タンパク質（snRNP）、例えば、ヌクレオリン、フィブリラリン、NOP77P）、RNAポリメラーゼ（例えば、RNAポリメラーゼIまたはII）、RNAse、転写因子（例えば、転写性Uタンパク質（tUTP）、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（hALP）、上流結合因子（UBF）、スプライシングタンパク質（例えば、snRNP（例えば、U1またはU2）またはSR因子）、Laタンパク質またはhnRNP（不均一なリボ核（ribonuclear）タンパク質）（例えば、hnRNP A1、hnRNP MまたはhnRNP L）である。換言すれば、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、前述のRNA結合タンパク質のいずれかを含む。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、前述のRNA結合タンパク質のいずれかから選択されるタンパク質を含まない。前述のタンパク質が、RNA結合タンパク質としての内因性の天然の機能を有することに注意されるべきである。本開示に係るSurf+透過ポリペプチドとして使用されるとき、本開示は、細胞透過機能を有するドメインがRNA結合活性を調節するドメインでもあるか否かに関係なく、完全長ポリペプチドおよび完全長ポリペプチドのドメインを含むヒトポリペプチドの使用を企図する。

【0077】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分は、天然に存在するポリペプチド（例えば、天然に存在するヒトポリペプチド）を含む。そのような天然に存在するポリペプチドの例（およびUniProt識別番号）としては、DEK（ID No. : P35659）、HB-EGF（ID No. : Q99075）またはc-Jun（ID No. : P05412）；HGF（ID No. : P14210）；サイクロン（

cyclon) (ID No. : Q9H6F5) ; PNRC1 (ID No. : Q12796) ; RNPS1 (ID No. : Q15287) ; SURF6 (ID No. : O75683) ; AR6P (ID No. : Q66PJ3) ; NKAP (ID No. : Q8N5F7) ; EBP2 (ID No. : Q99848) ; LSM11 (ID No. : P83369) ; RL4 (ID No. : P36578) ; KRR1 (ID No. : Q13601) ; RY-1 (ID No. : Q8WVK2) ; BriX (ID No. : Q8TDN6) ; MNDA (ID No. : P41218) ; H1b (ID No. : P16401) ; サイクリン (ID No. : Q9UK58) ; MDK (ID No. : P21741) ; ミッドカイン (ID No. : P21741) ; PROK (ID No. : Q9HC23) ; FGF5 (ID No. : P12034) ; SFRS (ID No. : Q8N9Q2) ; AKIP (ID No. : Q9NWT8) ; CDK (ID No. : Q8N726) ; ベーターディフェンシン (ID No. : P81534) ; ディフェンシン3 (ID No. : P81534) ; PAVAC (ID No. : P18509) ; PACAP (ID No. : P18509) ; エオタキシナー3 (ID No. : Q9Y258) ; ヒストンH2A (ID No. : Q7L7L0) ; HMGB1 (ID No. : P09429) ; TERF1 (ID No. : P54274) ; PIAS 1 (ID No. : O75925) ; Ku70 (ID No. : P12956) ; HRX (ID No. : Q03164) が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、複合体は、以下：U4/U6・U5トリ- snRNP関連タンパク質3 (ID No. : Q8WVK2) ; ベーターディフェンシン (ID No. : P81534) ; タンパク質 SFRS121P1 (ID No. : Q8N9Q2) ; ミッドカイン (ID No. : P21741) ; C-Cモチーフケモカイン26 (ID No. : Q9Y258) ; サーフアット (surf e it) 遺伝子座タンパク質6 (ID No. : O75683) ; オーロラキナーゼA相互作用タンパク質 (ID No. : Q9NWT8) ; NF-カッパー-B活性化タンパク質 (ID No. : Q8N5F7) ; ヒストンH1.5 (ID No. : P16401) ; ヒストンH2Aタイプ3 (ID No. : Q7L7L0) ; 60Sリボソームタンパク質L4 (ID No. : P36578) ; セリンリッチドメイン1を有するRNA結合タンパク質のアイソフォーム1 (ID No. : Q15287-1) ; サイクリン依存性キナーゼインヒビター2Aのアイソフォーム4 (ID No. : Q8N726-1) ; プロキネチン (prokineticin) -2のアイソフォーム1 (ID No. : Q9HC23-1) ; ADPリボシル化因子様タンパク質6相互作用タンパク質4のアイソフォーム1 (ID No. : Q66PJ3-1) ; 線維芽細胞増殖因子5のアイソフォームlong (ID No. : P12034-1) ; またはサイクリン-L1のアイソフォーム1 (ID No. : Q9UK58-1) のうちの1つを含むSurf+透過ポリペプチド部分を含む。

【0078】

さらなる例示的なSurf+透過ポリペプチドが、図1および2に提供される。本開示は、それらのポリペプチドのいずれかまたはそのフラグメントが、本開示の複合体において使用され得ることを企図する。さらに、さらなる好適なドメインが、本明細書中に記載される。したがって、本開示は、Surf+透過ポリペプチド含有部分を含む複合体を企図する。この複合体の部分は、図1もしくは2に提供されるSurf+透過ポリペプチドのいずれか、または図1もしくは2に提供される完全長もしくは完全長に近い天然に存在するポリペプチド、または少なくとも4kDaの質量、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有する前述のもののいずれかのドメインを含み得る。図1は、Surf+透過ポリペプチドであり、本開示において（例えば、複合体において、および/またはAAMモイエティを細胞内に送達するために）使用され得る、天然に存在するヒトタンパク質の例示的なドメインについての情報を提供している。図2は、図1に提供されたタンパク質のサブセットについての類似の情報を提供している。各エントリーについて、PDB ID番号（およびチェーン）、ならびにGenBankに提供されている完全長配列に対するフラグメントの末端残基（例えば、部分配列開始および部分配列終了のエ

ントリー)が提供されている。GenBankに提供されている完全長タンパク質配列に対するアミノ酸配列は、本明細書中の下記の配列表のSection 1に転載されている。PDB ID番号およびチェーンによって識別される特定のドメインに対するアミノ酸配列は、下記の配列表のSection 2に転載されている。タンパク質名の右の5列は、例証されているフラグメントについての情報を提供している(例えば、天然に存在するヒトポリペプチドのフラグメントについて(そのフラグメントはSurf+透過ポリペプチドである))。例えば、これらの列は、フラグメントの電荷/分子量、質量、正味正電荷、長さ(アミノ酸残基の#)、および対応する完全長タンパク質に対するフラグメントのサイズ(%FL)を示している。完全長タンパク質に対するGenBankアクセッション番号のすぐ左である、その隣のカラムは、完全長タンパク質のサイズを示している。参照配列(Refseq)の列(完全長タンパク質に対するアクセッション番号)の右の4列は、フラグメントが由来する完全長の天然に存在するタンパク質についての情報を提供している。この情報は、完全長タンパク質の電荷/分子量、完全長タンパク質の分子量、完全長タンパク質に対する実効電荷(場合によっては負であり得る)を含む。図1から明らかであるように、いくつかのタンパク質について、Surf+透過ポリペプチドとして使用され得る非重複ドメインが、所与の天然に存在するヒトタンパク質に対して同定された。

10

【0079】

図1の再検討から理解できるように、場合によっては、完全長の天然に存在するタンパク質とドメインの両方が、Surf+透過ポリペプチドを示唆する特徴(例えば、表面正電荷、少なくとも0.75の電荷/分子量比など)を有する。しかしながら、他の場合において、完全長タンパク質は、そのような特徴を有さないが、そのタンパク質のドメインは、そのような特徴を有する。ある特定の実施形態において、本開示は、Surf+透過ポリペプチドが少なくとも以下の特徴:表面正電荷、少なくとも4kDaの質量、少なくとも0.75または0.75より高い電荷/分子量比を有し、かつ天然に存在するヒトポリペプチドのドメインである、複合体を提供する。ある特定の実施形態において、選択されたドメインは、対応する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの1分子量あたりの電荷比より高い1分子量あたりの電荷比を有する。他の実施形態において、選択されたドメインは、少なくとも0.75または0.75より高い1分子量あたりの電荷比を有するが、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、0.75未満の1分子量あたりの電荷比を有する。他の実施形態において、選択されたドメインは、対応する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの理論上の実効電荷より高い理論上の実効電荷を有する。他の実施形態において、選択されたドメインは、正味正電荷を有し、対応する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドは、正味負電荷を有する。本開示は、完全長の天然に存在するヒトタンパク質の指定のドメイン、ならびにSurf+透過ポリペプチドの電荷および分子量の特徴を有する他のドメインのいずれかの使用を企図する。さらに、本開示は、Surf+透過ポリペプチドの電荷および分子量の特徴を有する完全長の天然に存在するヒトポリペプチドの使用を企図する。さらに、本開示は、前記ヒトポリペプチドのドメインだけがSurf+透過ポリペプチドとして機能するとしても、複合体が完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含み得ることを企図する。そのような場合、必要に応じて、さらなるポリペプチド配列が、Surf+透過ポリペプチドをAAMモイエティと相互接続するために使用され得る。したがって、ある特定の実施形態において、本開示は、Surf+透過ポリペプチドを含む第1ポリペプチド部分を含む複合体を提供する。そのようなSurf+透過ポリペプチドは、必要に応じて、例えば、Surf+透過ポリペプチドがドメインである天然に存在するポリペプチド中に内因的に存在するさらなる配列とともに提供され得るか、またはSurf+透過ポリペプチドがドメインである天然に存在するポリペプチド中に内因的に存在するさらなる配列なしで存在し得る。ある特定の実施形態において、同じ天然に存在するポリペプチドに由来するさらなる配列の存在は、0.75未満の電荷/分子量比を有するSurf+透過ポリペプチドを含む部分をもたらしさない。しかしながら、ある特定の実施形態において、同じ天然に存在するポリペプチドに由来するさら

20

30

40

50

なる配列の存在は、0.75未満の電荷／分子量比を有するS u r f＋透過ポリペプチドを含む部分をもたらす。誤解を避けるために、「S u r f＋透過ポリペプチドを含む部分」とは、S u r f＋透過ポリペプチド、および同一または類似の天然に存在するまたは天然に存在しないポリペプチドに由来するさらなる配列のことを指す。この部分には、異種リンカー配列、核局在化シグナル、または無関係の異なる生物学的機能を有することを目的としたさらなる部分（例えば、複合体の半減期を延長するモイエティ）が含まれない。

【0080】

前述は、本開示の複合体の一部として使用され得るS u r f＋透過ポリペプチドのサブカテゴリーの例示である。誤解を避けるために、天然に存在するヒトタンパク質のドメインが、1つ以上のアミノ酸の置換、欠失または付加を導入することなどによって改変され得ることが理解されるべきである。得られるドメインは、そのドメインが、配列および／または構造に基づいて、その天然に存在するヒトタンパク質のドメインとして容易に識別可能である限り、天然に存在するヒトポリペプチドのドメインであるとなおも見なされるだろう。

【0081】

ある特定の実施形態において、S u r f＋透過ポリペプチド部分は、図2に提示されている完全長の天然に存在するポリペプチドまたは完全長ポリペプチドのドメインを含む（またはそれらからなる）。ある特定の実施形態において、本開示は、図2に提示されているヒトポリペプチド（完全長またはドメイン）と会合したA A Mモイエティを含む複合体を提供する。しかしながら、注意されるべきであるように、図に示されているドメインは、単なる例示である。好適なドメイン（例えば、図1および2におけるP D Bによって特定されるドメイン）が特定されているので、好適なサブドメインまたは非重複ドメインは、容易に特定され得る。したがって、ある特定の実施形態において、本開示は、少なくとも4 k D aの質量、表面正電荷および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有する、図1または2に示されている任意のドメインならびにそのフラグメント（サブドメイン；ドメインともみなされる）の使用を企図する。

【0082】

さらに例証するために、ある特定の実施形態において、S u r f＋透過ポリペプチドは、C－Cモチーフケモカイン26前駆体の完全長もしくはドメイン（例えば、完全長タンパク質の24位から開始する約71アミノ酸残基のフラグメント、＋13の実効電荷、および1.55の電荷／MWを有する）、H B－E G Fのドメイン（プロヘパリン結合E G F様成長因子前駆体、例えば、完全長タンパク質の72位から開始する約79アミノ酸残基のフラグメント、＋12の正味正電荷および1.35の電荷／分子量）、タンパク質D E Kアイソフォーム1のドメイン（例えば、完全長タンパク質の78位から開始する約131アミノ酸残基のフラグメント、＋19の正味正電荷および1.26の電荷／分子量）、肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレタンパク質のドメイン（例えば、完全長タンパク質の31位から開始する約131アミノ酸残基のフラグメント、＋14の正味正電荷および1.23の電荷／分子量）、シトクロムcの完全長もしくはドメイン（例えば、完全長タンパク質の2位から開始する約104アミノ酸残基のフラグメント、＋9の正味正電荷および0.77という1分子量あたりの電荷）、C－X－Cモチーフケモカイン24前駆体の完全長もしくはドメイン（例えば、完全長タンパク質の34位から開始する約78アミノ酸残基のフラグメント、＋13の正味正電荷、および1.37という1分子量あたりの電荷）、またはアタキシシン7アイソフォームaのドメイン（例えば、330位から開始する約74アミノ酸残基のフラグメント、＋9の正味正電荷および1.03という電荷（c h a r e）／分子量）である。ある特定の実施形態において、本開示は、A A Mモイエティおよび前述の完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのいずれかまたはそのドメインを含む複合体を提供し、そのドメインは、S u r f＋透過ポリペプチドの電荷および電荷／分子量の特徴を有する。ある特定の実施形態において、複合体（本開示の複合体）は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインを含むが、その複合体は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない。

10

20

30

40

50

【0083】

さらなる例証として、他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、以下：
 ヒストンリージンN-メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム1前駆体；転写因子AP-1；プロヘパリン結合EGF様成長因子前駆体；タンパク質DEKアイソフォーム1；肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレタンパク質；上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体；フォークヘッドボックスタンパク質K2；プレmRNAプロセッシング因子40ホモログA；アタキシニン-7アイソフォームa、E3 SUMOタンパク質リガーゼPIAS1；血小板因子4前駆体；終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体；ステロール調節エレメント結合タンパク質2；ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300；U1核内低分子リボ核タンパク質A；プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2；ホメオボックスタンパク質Nkx3.1；ホメオボックスタンパク質Hox-A9；B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1；ETSドメイン含有タンパク質Elk-4アイソフォームa；下垂体ホメオボックス3；グラニュライシンアイソフォームNKG5；基本転写因子IIFサブユニット1；ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニットSAP30；ヘテロクロマチンタンパク質1結合タンパク質3；致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2；CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ；トロポニンT，心筋アイソフォーム2；CREB結合タンパク質アイソフォームB；サイクリックAMP依存性転写因子ATF-2；カテプシンEアイソフォームaプレタンパク質；グリシンレセプターサブユニットアルファ-1アイソフォーム1前駆体；CREB結合タンパク質アイソフォームb；下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体；マスターマインド様タンパク質1；BCL2/アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3；カテリシジン抗菌ペプチド；上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体；転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2；インテグリンベーター1アイソフォーム1D前駆体；C-Cモチーフケモカイン5前駆体；フォークヘッドボックスタンパク質O1、O3もしくはO4；タリン1；TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム1もしくは2；テロメア反復結合因子1もしくは2；またはラクトランスフェリンアイソフォーム1前駆体のいずれかのドメインであり、そのドメインは、少なくとも0.75という1分子量あたりの電荷比を有するが、対応する完全長の天然に存在するポリペプチドは、0.75未満の電荷/分子量比を有する。前述の各々について、好適なフラグメントは、図1に提供されている。さらに、Surf+透過ポリペプチドのこのサブカテゴリーの他の例は、図1に提供されており、図1から直ちに明らかになる。ある特定の実施形態において、本開示は、AAMモイェティおよび前述の完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのいずれかまたはそのドメインを含む複合体を提供し、そのドメインは、Surf+透過ポリペプチドの電荷および電荷/分子量の特徴を有する。ある特定の実施形態において、複合体(本開示の複合体)は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインを含むが、その複合体は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、図1に提供されているポリペプチドまたは特定のフラグメントのうちの1つを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、HRX(Uniprot番号Q03164またはPDB 2J2Sにおいて特定されるフラグメントを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、c-Jun(Uniprot番号P05412またはPDB 1JNMにおいて特定されるフラグメントを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、ディフェンシン3(Uniprot番号P81534またはPDB 1KJ6において特定されるフラグメントを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、HBEGF(Uniprot番号Q99075またはPDB 1XDTにおいて特定されるフラグメントを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および/またはSurf+透過ポリペプチド部分は、N-Dek(Uniprot番号P35659またはPDB 2JX3において特定されるフラグメントを含まない。

10

20

30

40

50

い。ある特定の実施形態において、複合体および／またはS u r f +透過ポリペプチド部分は、H G F (U n i p r o t 番号P 1 4 2 1 0またはP D B 2 H G Fにおいて特定されるフラグメントを含まない。ある特定の実施形態において、複合体および／またはS u r f +透過ポリペプチド部分は、H I S T 4 (U n i p r o t 番号P 6 2 8 0 5またはP D B 2 C V 5において特定されるフラグメントを含まない。

【0084】

さらなる例証として、他の実施形態において、S u r f +透過ポリペプチドは、荷電多胞体タンパク質6 (例えば、1.07の電荷／分子量を有する約39アミノ酸残基のフラグメント) ; ホメオボックスタンパク質N k x 3.1 (例えば、0.96の電荷／分子量を有する約69アミノ酸残基のフラグメント) ; B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1 (例えば、0.93という1分子量あたりの電荷を有する約74アミノ酸残基のフラグメント) ; 致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2 (例えば、0.87の電荷／分子量を有する約43アミノ酸残基のフラグメント) ; カテプシンEアイソフォームaプレタンパク質 (例えば、1.66の電荷／分子量を有する約35アミノ酸残基のフラグメント) ; B C L 2 / アデノウイルスE 1 B 19 k D a タンパク質相互作用タンパク質3 (例えば、1.02の電荷／分子量を有する約45アミノ酸残基のフラグメント) ; カテリシジン抗菌ペプチド (例えば、1.34の電荷／分子量を有する約37アミノ酸残基のフラグメント) のドメインである。ある特定の実施形態において、本開示は、A A M モイエティおよび前述の完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのいずれかまたはそのドメインを含む複合体を提供し、そのドメインは、S u r f +透過ポリペプチドの電荷および電荷／分子量の特徴を有する。ある特定の実施形態において、複合体(本開示の複合体)は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインを含むが、その複合体は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない。

【0085】

さらなる例証として、他の実施形態において、S u r f +透過ポリペプチドは、アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド3陰イオン輸送タンパク質、B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1、B C L 2 / アデノウイルスE 1 B 19 k D a タンパク質相互作用タンパク質3、ベーターディフェンシン1プレプロタンパク質、カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質6、c p G結合タンパク質アイソフォーム2、C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼM Y S T 3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp 300、ホメオボックスタンパク質N k x - 3.1、致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2、雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa、N a (+) / H (+) 交換制御コファクターN H E - R F 1、ペプチジループロリルc i s - t r a n s イソメラーゼN I M A 相互作用1、ペプチジループロリルc i s - t r a n s イソメラーゼN I M A 相互作用1、P O U ドメインクラス2関連因子1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームP A P 前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼe r b B - 2 アイソフォームb、レセプターチロシンタンパク質キナーゼe r b B - 3 アイソフォーム1前駆体、レセプターチロシンタンパク質キナーゼe r b B - 4 アイソフォームJ M - a / C V T - 2 前駆体、R I N G 1 およびY Y 1 結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ、タリン-1、T細胞表面糖タンパク質C D 4 アイソフォーム1前駆体、転写因子A P - 1、転写因子N F - E 2 45 k D a サブユニットアイソフォーム2、転写因子S p 1 アイソフォームb、電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1 C アイソフォーム23、ジンクフィンガータンパク質224、ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc、ジンクフィンガータンパク質28ホモログ、ジンクフィンガータンパク質32、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームbまたはジンクフィンガータンパク質40のいずれかのドメインから選択される。ある特定の実施形態において、選択されたドメインは、図2に提示されているドメインまたはそのバリエーションである。ある特定の実施形態において、複合体(本開示の複

10

20

30

40

50

合体)は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドのドメインを含むが、複合体は、完全長の天然に存在するヒトポリペプチドを含まない。

【0086】

ある特定の実施形態において、本開示は、AAMモイエティおよび以下：アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体、バンド3陰イオン輸送タンパク質、B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1、BCL2／アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3、ベーターディフェンシン1プレプロタンパク質、カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質、荷電多胞体タンパク質6、cpg結合タンパク質アイソフォーム2、C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体、上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体、ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3、ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300、ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1、致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2、雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa、Na(+)/H(+)交換制御コファクターNHE-RF1、ペプチジループロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、ペプチジループロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1、POUドメインクラス2関連因子1、前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームPAP前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-2アイソフォームb、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-3アイソフォーム1前駆体、レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-4アイソフォームJM-a/CVT-2前駆体、RING1およびYY1結合タンパク質、ステロール調節エレメント結合タンパク質2、ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ、タリン-1、T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体、転写因子AP-1、転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2、転写因子Sp1アイソフォームb、電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23、ジンクフィンガータンパク質224、ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc、ジンクフィンガータンパク質28ホモログ、ジンクフィンガータンパク質32、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa、ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームbまたはジンクフィンガータンパク質40の完全長(または実質的に完全長)の天然に存在するヒトポリペプチドのいずれかを含む複合体を提供する。

【0087】

図1は、Surf+透過ポリペプチドであるドメインの特定の例を提供している。対応する天然に存在するヒトタンパク質の他のフラグメント(例えば、列挙されているフラグメントの表面正電荷を保持するが、より短いまたは長い重複フラグメント(例えば、開始残基または終了残基は異なるが、表面正電荷の機能的コアは保持されており;そのフラグメントは、列挙されているフラグメントの必須の構造を保持する))もまた好適であり得ることが認識されるべきである。必須の構造を保持するが長さが異なるフラグメントは、質量、長さおよび/または電荷/分子量が異なり得る。しかしながら、必須の構造、表面電荷および少なくとも0.75という電荷/分子量は、維持される。さらに、図1は、Surf+透過ポリペプチドとして使用され得る2つ以上の非重複ドメインのいくつかのヒトポリペプチドに対する例を提供している。

【0088】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体のSurf+透過ポリペプチド部分は、ヒトポリペプチドのドメイン(例えば、天然に存在するヒトポリペプチドのドメイン)であるか、またはそれを含む。複合体は、完全長の天然に存在するタンパク質としてのその状況以外でドメインを含み得る(例えば、その複合体は、そのドメインが一部である完全長ヒトポリペプチドを含まない)。あるいは、ドメインは、その完全長ポリペプチドの状況で、またはSurf+透過ポリペプチドがドメインである天然に存在するタンパク質に由来するさらなるポリペプチド配列(しかし全部より小さい)の状況で、提供され得る(例えば、複合体は、そのドメインが特定された一部である完全長ヒトポリペプチドを含まない)。

【0089】

いくつかの実施形態において、本開示の複合体（例えば、ポリペプチドと会合された A M モイエティを含む複合体）は、下記の表 1 に列挙されるポリペプチドを含む。換言すれば、いくつかの実施形態において、複合体は、S u r f + 透過ポリペプチドを含む一部を含み、S u r f + 透過ポリペプチドを含む一部は、表 1 に列挙されるポリペプチドから選択される。ある特定の実施形態において、複合体は、連続したアミノ酸残基として提供される、完全長ポリペプチドの少なくとも約 10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 % または 100 % を含む。

【0090】

【表 1 - 1】

表1. 本開示の複合体において使用され得る例示的な天然に存在する分子

タンパク質名	Refseq ^a
60Sリボソームタンパク質L10	NP_006004.2
終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体	NP_001193858.1
アタキシン-7アイソフォームa	NP_000324.1
B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1	NP_001124317.1
BCL2/アデノウイルスE1B 19kDaタンパク質相互作用タンパク質3	NP_004043.2
カテリシジン抗菌ペプチド	NP_004336.2
カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質	NP_001901.1
C-Cモチーフケモカイン13前駆体	NP_005399.1
C-Cモチーフケモカイン24前駆体	NP_002982.2
C-Cモチーフケモカイン5前駆体	NP_002976.2
C-Cモチーフケモカイン7前駆体	NP_006264.2
CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ	NP_005185.2
荷電多胞体タンパク質6	NP_078867.2
CREB結合タンパク質アイソフォームb	NP_001073315.1
C-X-Cモチーフケモカイン14前駆体	NP_004878.2
C-X-Cモチーフケモカイン2	NP_002080.1
サイクリックAMP依存性転写因子ATF-2	NP_001871.2
シトロクロムc	NP_061820.1
E3 SUMO-タンパク質リガーゼPIAS1	NP_057250.1
エオタキシン前駆体	NP_002977.1
上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体	NP_005219.2
上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体	NP_005219.2
ETSドメイン含有タンパク質Elk-4アイソフォームa	NP_001964.2
線維芽細胞増殖因子10前駆体	NP_004456.1
線維芽細胞増殖因子8アイソフォームB前駆体	NP_006110.1
フォークヘッドボックスタンパク質K2	NP_004505.2
フォークヘッドボックスタンパク質O1	NP_002006.2
フォークヘッドボックスタンパク質O3	NP_963853.1
フォークヘッドボックスタンパク質O4アイソフォーム1	NP_005929.2
基本転写因子IIFサブユニット1	NP_002087.2
グリシンレセプターサブユニットアルファ-1アイソフォーム1前駆体	NP_001139512.1
グラニューライシンアイソフォームNKG5	NP_006424.2
ヘパリン結合増殖因子2	NP_001997.5
肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレプロタンパク質	NP_000592.3
ヘテロクロマチンタンパク質1結合タンパク質3	NP_057371.2
ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3	NP_001092883.1
ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300	NP_001420.2
ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニットSAP30	NP_003855.1
ヒストンH3様セントロメアタンパク質Aアイソフォームa	NP_001800.1

10

20

30

40

【表 1 - 2】

ホメオボックスタンパク質Hox-A9	NP_689952.1
ホメオボックスタンパク質Hox-B1	NP_002135.2
ホメオボックスタンパク質NANOG	NP_079141.2
ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1	NP_006158.2
インテグリンベータ-1アイソフォーム1D前駆体	NP_391988.1
致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2	NP_113676.2
肝臓で発現される抗菌ペプチド2前駆体	NP_443203.1
リンホタクチン前駆体	NP_002986.1
主要なセントロメア自己抗原B	NP_001801.1
雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa	NP_523353.2
マスターマインド様タンパク質1	NP_055572.1
max二量体化タンパク質1アイソフォーム2	NP_001189442.1
核小体転写因子1アイソフォームa	NP_055048.1
副甲状腺ホルモン関連タンパク質アイソフォーム2プレプロタンパク質	NP_945315.1
ペプチジル-プロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1	NP_006212.1
下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体	NP_001108.2
下垂体ホメオボックス3	NP_005020.1
血小板因子4前駆体	NP_002610.1
POUドメインクラス2関連因子1	NP_006226.2
POUドメイン、クラス2、転写因子1アイソフォーム3	NP_001185715.1
プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2	NP_001191890.1
プレmRNAプロセッシング因子40ホモログA	NP_060362.3
RAF癌原遺伝子セリン/トレオニン-タンパク質キナーゼ	NP_002871.1
レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-2アイソフォームb	NP_001005862.1
レセプターチロシンタンパク質キナーゼerbB-4アイソフォームJM-a/CVT-2前駆体	NP_001036064.1
網膜芽細胞腫関連タンパク質	NP_000312.2
リボヌクレアーゼH1	NP_002927.2
RING1およびYY1結合タンパク質	NP_036366.3
RNA結合モチーフタンパク質、Y染色体、ファミリー1メンバーB	NP_001006121.1
SAMポインテッド(pointed)ドメイン含有Ets転写因子	NP_036523.1
セリン/アルギニンリッチスプライシング因子1アイソフォーム1	NP_008855.1
血清応答因子	NP_003122.1
性別決定領域Yタンパク質	NP_003131.1
シグナル認識粒子14kDaタンパク質	NP_003125.3
核内低分子リボ核タンパク質SmD2アイソフォーム1	NP_004588.1
核内低分子リボ核タンパク質SmD3	NP_004166.1
ステロール調節エレメント結合タンパク質1アイソフォームa	NP_001005291.1
ステロール調節エレメント結合タンパク質2	NP_004590.2
ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ	NP_001029058.1
タリン-1	NP_006280.3
TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム1	NP_003185.1

10

20

30

40

【表 1 - 3】

TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム2	NP_001165556.1
T細胞白血病ホモオボックスタンパク質2	NP_057254.1
T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体	NP_000607.1
T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム3	NP_001181946.1
テロメア反復結合因子1アイソフォーム1	NP_059523.2
テロメア反復結合因子2	NP_005643.1
THAPドメイン含有タンパク質1アイソフォーム1	NP_060575.1
転写因子AP-1	NP_002219.1
転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2	NP_001129495.1
転写因子SOX-2	NP_003097.1
転写因子Sp1アイソフォームb	NP_003100.1
転写活性化因子Mybアイソフォーム1	NP_001123645.1
転写活性化因子Mybアイソフォーム4	NP_001155128.1
トロポニンT, 心筋アイソフォーム2	NP_001001430.1
腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C	NP_443177.1
U1核内低分子リボ核タンパク質A	NP_004587.1
電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23	NP_001161097.1
ジンクフィンガーRan結合ドメイン含有タンパク質2アイソフォーム2	NP_005446.2

10

20

^a 「Refseq」は、ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/RSfaq.html#backgroundにおけるウェブ上でのNCBI Reference Sequence IDである。

【0091】

複合体において使用される特定のSurf+透過ポリペプチドまたはSurf+透過ポリペプチドのカテゴリーに関係なく、本開示は、その複合体が完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインを含むが、その完全長の天然に存在するヒトタンパク質を連続したアミノ酸配列として含まない実施形態を企図する。しかしながら、完全長の天然に存在するヒトタンパク質のドメインが、複合体に対してSurf+透過ポリペプチドの機能を提供しているときでさえ、またはSurf+透過ポリペプチドの一部がさらなるポリペプチド配列を含む（細胞透過を達成するために必要または十分である配列よりも長い配列）とき、本開示は、そのドメインが完全長（または実質的に完全長）の天然に存在するタンパク質の状況で提供され、その複合体が完全長の天然に存在するヒトタンパク質を含む実施形態を企図する。

30

【0092】

いくつかの実施形態において、複合体は、Surf+透過ポリペプチドを含む一部を含み、そのSurf+透過ポリペプチドを含む一部は、図1または2に列挙されるポリペプチドから選択される。ある特定の実施形態において、複合体は、Surf+透過ポリペプチドがドメインである完全長ポリペプチドの少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%または100%を、連続したアミノ酸残基として含む。

40

【0093】

例証目的で、本開示は、数多くのヒトポリペプチドを含む数多くの例示的なSurf+透過ポリペプチドを提供している。しかしながら、使用に適したSurf+透過ポリペプチドには、他の種（例えば、マウス、ラット、サルなど）に由来するポリペプチドも含まれる。したがって、本開示は、これらの他の生物に由来する天然に存在するポリペプチド

50

(および *Surf* + 透過ポリペプチドの特徴を有するそのドメイン) の使用を企図する。したがって、1つの実施形態において、本開示は、*AAM*モイエティと会合した、天然に存在する哺乳動物ポリペプチド (例えば、マウス、ラット、サルなど) またはそのドメインである *Surf* + 透過ポリペプチドを含む複合体を提供する。

【0094】

超荷電

さらに、ある特定の実施形態において、*Surf* + 透過ポリペプチドは、正電荷を増加させるようにさらに改変 (例えば、超荷電) され得るか、またはそのようにさらに改変された、天然に存在するタンパク質または非ヒトタンパク質を含む。これらには、超荷電の前に少なくとも 0.75 または 0.75 より高い電荷 / 分子量比を有するポリペプチド、ならびに超荷電の前に少なくとも 0.75 の電荷 / 分子量比を有しないポリペプチドが含まれる。例は、ストレプトアビジンが +52 の正味正電荷を有するように超荷電された、実施例に記載される +52 ストレプトアビジンである。別の例は、*GFP* が +36 の正味正電荷を有するように超荷電された、実施例に記載される +36 *GFP* である。

【0095】

Surf + 透過ポリペプチドは、天然に存在し得るか、またはタンパク質の表面上もしくは表面付近の 1 つ以上の保存されたもしくは保存されていないアミノ酸をより極性のもしくはより帯電したアミノ酸残基に変更することによって生成され得る。改変されるアミノ酸残基は、疎水性、親水性、帯電したもの、またはそれらの組み合わせであり得る。*Surf* + 透過ポリペプチドは、タンパク質を超荷電するために、そのタンパク質に帯電したモイエティを付着させることによって生成され得る。

【0096】

天然ならびに非天然のタンパク質 (例えば、操作されたタンパク質) は、例えば、タンパク質の実効電荷を増加させるように、改変され得る。改変され得るタンパク質の例としては、レセプター、膜結合タンパク質、膜貫通タンパク質、酵素、転写因子、細胞外タンパク質、治療的タンパク質、サイトカイン、メッセンジャータンパク質、DNA 結合タンパク質、RNA 結合タンパク質、シグナル伝達に関与するタンパク質、構造タンパク質、細胞質タンパク質、核タンパク質、疎水性タンパク質、親水性タンパク質などが挙げられる。

【0097】

天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチド、または超荷電のために改変されるタンパク質は、植物、動物および / または微生物の任意の種に由来し得る。ある特定の実施形態において、そのタンパク質は、哺乳動物タンパク質である。ある特定の実施形態において、そのタンパク質は、ヒトタンパク質である。ある特定の実施形態において、天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチドまたは改変されるタンパク質は、研究において一般に使用される生物に由来する。例えば、天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチド、または改変されるタンパク質は、霊長類 (例えば、類人猿、サル)、げっ歯類 (例えば、ウサギ、ハムスター、スナネズミ)、ブタ、イヌ、ネコ、魚類 (例えば、*Danio rerio*)、線形動物 (例えば、*C. elegans*)、酵母 (例えば、*Saccharomyces cerevisiae*) または細菌 (例えば、大腸菌) に由来し得る。ある特定の実施形態において、そのタンパク質は、非免疫原性である。他のある特定の実施形態において、そのタンパク質は、非抗原性である。ある特定の実施形態において、そのタンパク質は、固有の生物学的活性を有しないか、または生物学的活性を有しないように改変されている。ある特定の実施形態において、そのタンパク質は、その標的化能力に基づいて選択される。

【0098】

本開示のある特定の実施形態において、超荷電という用語は、*Surf* + 透過ポリペプチドに対して行われる変更、または *Surf* + 透過ポリペプチドとして機能し、*Surf* + 透過ポリペプチドの定義を満たすように、あるポリペプチドに対して行われる変更のことを指すために使用されるが、*AAM*モイエティとの会合に起因する電荷または電荷密度

の変更を含まない。

【0099】

いくつかの実施形態において、天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチド、または改変されるタンパク質は、その構造が、例えば、NMRまたはX線結晶構造解析によって特徴付けられているものである。いくつかの実施形態において、天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチド、または改変されるタンパク質は、その構造が、例えば、スレッディングホモロジーモデリングまたはデノボ構造予測によって予測されているものである。いくつかの実施形態において、天然に存在する *Surf* + 透過ポリペプチド、または改変されるタンパク質は、その構造が生化学的活性（例えば、酵素活性、タンパク質間相互作用など）と相関しているおよび／または関係しているタンパク質である。ある特定の実施形態において、改変されるタンパク質の固有の生物学的活性は、有害な作用および／または望まれない作用のリスクを低下させるために、低下されるかまたは排除される。あるいは、改変されるタンパク質の生物学的活性は、増加もしくは増強され得るか、またはそのタンパク質の天然に存在しない生物学的活性は、電荷が改変された *Surf* + 透過ポリペプチドの作製と同時の電荷改変の結果としてもたらされ得る。

10

【0100】

Surf + 透過ポリペプチドを生成するようにタンパク質が改変される実施形態の場合、改変されるタンパク質の表面残基は、当該分野で公知の任意の方法を用いて特定され得る。ある特定の実施形態において、表面残基は、そのタンパク質のコンピュータモデリングによって特定される。ある特定の実施形態において、そのタンパク質の3次元構造は、公知であり、かつ／または決定されており、表面残基は、そのタンパク質の構造を可視化することによって特定される。ホモロジーモデリングおよびデノボ構造予測は、タンパク質の3D構造をモデル化するための2つの方法であり；そのような方法は、NMRまたは結晶構造がない場合に特に有用である。いくつかの実施形態において、表面残基は、コンピュータソフトウェアを使用して予測される。特にある特定の実施形態において、溶媒露出表面積（*Accessible Surface Area*）（*ASA*）が、表面露出を予測するために使用される。高い *ASA* 値は、表面に露出されている残基を示唆するのに対し、低い *ASA* 値は、その残基との溶媒相互作用の排除を示唆する。ある特定の実施形態において、側鎖原子1つあたりの平均隣接原子数（*Average Neighbor Atoms per Sidechain Atom*）（*AvNAPSA*）値が、表面露出を予測するために使用される。*AvNAPSA* は、コンピュータプログラムとして実行されている表面露出の自動化された基準である。低い *AvNAPSA* 値は、表面に露出した残基を示唆するのに対し、高い値は、タンパク質の内部における残基を示唆する。ある特定の実施形態において、タンパク質の二次構造および／または三次構造を予測するためにソフトウェアが使用され、表面残基または表面付近の残基は、この予測に基づいて特定される。いくつかの実施形態において、表面残基の予測は、それらの残基の疎水性および親水性ならびにタンパク質の一次配列におけるクラスター形成に基づく。インシリコにおける方法に加えて、タンパク質の表面残基は、様々な生化学的手法、例えば、プロテアーゼ切断、表面修飾、誘導体化、ラベリング、水素-ジュウテリウム交換実験などを用いても特定され得る。本発明者らは、そのようなモデリングが、*Surf* + 透過ポリペプチドの特徴を有する完全長タンパク質のドメインの特定にも有用であることに注意する。

20

30

40

【0101】

次いで、必要に応じて、表面残基のうち、どれが保存されているか、またはそのタンパク質の機能にとって重要であるかを判断する。しかしながら、そのタンパク質の根底にある生物学的活性が、保持されるべきであるか、1つ以上の天然に存在しない生物学的活性によって、低下されるべきであるか、増大されるべきであるか、または増強されるべきであるとしても、保存されたアミノ酸は、改変されることがある。保存残基の特定は、当該分野で公知の任意の方法を用いて決定され得る。ある特定の実施形態において、保存残基は、目的のタンパク質の一次配列を関連タンパク質とアラインメントすることによって特定される。これらの関連タンパク質は、同じファミリーのタンパク質に由来し得る。関連

50

タンパク質は、異なる種に由来する同じタンパク質でもあり得る。例えば、保存残基は、異なる種に由来する同じタンパク質の配列をアラインメントすることによって特定され得る。例えば、類似の機能または生物学的活性のタンパク質がアラインメントされ得る。好ましくは、2、3、4、5、6、7、8、9、10個または10個より多い異なる配列が、そのタンパク質における保存されたアミノ酸を決定するために使用される。ある特定の実施形態において、それらの配列の50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、90%超または95%超が、特定の位置において同じアミノ酸を有する場合、その残基は、保存されていると見なされる。他の実施形態において、それらの配列の50%超、60%超、70%超、75%超、80%超、90%超または95%超が、特定の位置において同じまたは類似の（例えば、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；グリシンおよびアラニン；グルタミンおよびアスパラギン；またはアスパラギン酸およびグルタミン酸）アミノ酸を有する場合、その残基は、保存されているとみなされる。本明細書中に記載されるようなタンパク質配列をアラインメントするためおよび比較するために、多くのソフトウェアパッケージが利用可能である。当業者によって認識され得るように、保存残基が初めに決定されてもよいし、表面残基が初めに決定されてもよい。その順序は重大ではない。ある特定の実施形態において、コンピュータソフトウェアパッケージは、表面残基および／または保存残基を決定し得、必要に応じて、同時にそれを行い得る。タンパク質における重要な残基は、タンパク質の突然変異誘発によっても特定され得る。例えば、タンパク質における重要なアミノ酸残基を決定するために、タンパク質のアラニンスキャニングが使用され得る。いくつかの実施形態において、部位特異的突然変異誘発が使用され得る。ある特定の実施形態では、タンパク質の元の生物学的活性を保存することは、重要でないため、保存残基を特定する工程およびそれらを保存する工程は、行われない。

【0102】

各表面残基は、疎水性または親水性と特定される。ある特定の実施形態では、残基に疎水性スコアが割り当てられる。例えば、各表面残基に、オクタノール／水logP値が割り当てられ得る。他の疎水性パラメータも使用してよい。アミノ酸に対するそのような尺度は、Janin, 1979, Nature, 277:491; Wolfendenら、1981, Biochemistry, 20:849; Kyteら、1982, J. Mol. Biol., 157:105; Roseら、1985, Science, 229:834; Cornetteら、1987, J. Mol. Biol., 195:659; Charton and Charton, 1982, J. Theor. Biol., 99:629（これらの各々が、参考として援用される）に論じられている。これらの疎水性パラメータのいずれもが、改変する残基を決定するために本発明の方法において使用され得る。ある特定の実施形態において、親水性残基または荷電残基が、改変のために特定される。表面付近の残基は、a) 表面残基ではないが、一次アミノ酸配列においてもしくは3次元構造内においてすぐ近くに隣接している残基、またはb) ポリペプチドの三次構造が変更されると表面残基になり得る、表面残基ではない残基である。Surf+透過ポリペプチド(Polypeptide is)における表面付近の残基の寄与は、本明細書中に記載される方法を用いて測定された。

【0103】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドの生成に向けて、少なくとも1つの特定された表面残基または表面付近の残基を、改変のために選択する。ある特定の実施形態において、疎水性残基を、改変のために選択する。他の実施形態において、親水性残基および／または荷電残基を、改変のために選択する。ある特定の実施形態において、2つ以上の残基を、改変のために選択する。ある特定の実施形態において、特定された残基のうちの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個または10個以上を、改変のために選択する。ある特定の実施形態において、10個超、15個超、20個超または25個超の残基を、改変のために選択する。

【0104】

ある特定の実施形態では、あるタンパク質の複数のバリエーション（各々が、異なる改変を

有する)が生成され、最良のバリエーションを決定するために、細胞への生物学的モイエティの送達、薬物動態、安定性、生体適合性および／もしくは生物学的活性または生物物理的特性(例えば、発現レベル)に関して試験される。いくつかの実施形態において、タンパク質バリエーションのライブラリーが、発現宿主(例えば、ファージ、細菌、酵母または哺乳動物細胞)を含むインビボ系またはインビトロ系(例えば、mRNAディスプレイ、リボソームディスプレイまたはポリソームディスプレイ)において作製される。そのようなライブラリーは、 10 、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 個または 10^9 個より多い、可能性のあるバリエーション(1つ以上の残基の置換、欠失、および1つ以上の残基の挿入を含む)を含み得る。このライブラリーに由来するバリエーションを試験することによって、結晶構造などの構造的情報が不明であるかまたは入手可能でないポリペプチドからSurf+透過ポリペプチドが生成され得る。

10

【0105】

ある特定の実施形態において、改変のために選択される残基は、より親水性の残基(正に帯電した残基を含む)に変異される。代表的には、残基は、より親水性の天然のアミノ酸に変異される。ある特定の実施形態において、残基は、生理学的pHにおいて正に帯電したアミノ酸に変異される。例えば、残基は、アルギニンまたはリジンまたはヒスチジンに変更され得る。ある特定の実施形態において、改変される残基のすべてが、同じ代替りの残基に変更される。例えば、選択された残基のすべてが、アルギニン残基、リジン残基またはヒスチジン残基に変更される。他の実施形態において、選択された残基は、種々の残基に変更される；しかしながら、最終的な残基のすべてが、生理学的pHにおいて正に帯電している。ある特定の実施形態において、正に帯電したタンパク質を生成するために、変異されるすべての残基が、アルギニンもしくはリジンもしくはヒスチジン残基またはそれらの組み合わせに変換される。別の例を挙げれば、改変のために選択されたすべての残基が、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンおよび／またはグルタミンであり、これらの残基は、アルギニン、リジンまたはヒスチジンに変異される。

20

【0106】

いくつかの実施形態において、タンパク質は、そのタンパク質上の総実効電荷を増加させるように改変され得る。ある特定の実施形態において、理論上の実効電荷は、改変されていないタンパク質と比べて、少なくとも+1、少なくとも+2、少なくとも+3、少なくとも+4、少なくとも+5、少なくとも+10、少なくとも+15、少なくとも+20、少なくとも+25、少なくとも+30、少なくとも+35または少なくとも+40増加される。ある特定の実施形態において、選択されたアミノ酸は、非イオン性の極性残基(例えば、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、グルタミンおよびアスパラギン)に変更される。いくつかの実施形態において、総実効電荷を増加させることは、表面上または表面付近の正に帯電した残基の総数を増加させることを含む。

30

【0107】

ある特定の実施形態において、荷電アミノ酸残基に変異されるアミノ酸残基は、一次アミノ酸配列において互いに少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20または少なくとも25アミノ酸残基離れている。ある特定の実施形態において、正に帯電したアミノ酸残基(例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン)に変異されるアミノ酸残基は、一次アミノ酸配列において互いに少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも15、少なくとも20または少なくとも25アミノ酸残基離れている。ある特定の実施形態において、2個より少ないアミノ酸またはたった2、3、4もしくは5個だけ連続したアミノ酸が改変されることにより、電荷が改変されたSurf+透過ポリペプチドが生成される。あるいは、表面の突出がポリペプチドに存在する場合、2、3、4、5、6、7、8、9または10個超の連続したアミノ酸が改変されることにより、電荷が改変されたSurf+透過ポリペプチドが生成される。

40

50

【0108】

ある特定の実施形態において、表面に露出したループ、ヘリックス、ターンまたは他の二次構造は、わずか1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30個または30個より多い荷電残基を含み得る。タンパク質の表面にわたる荷電残基の分布は、より安定したタンパク質を可能にし得る。ある特定の実施形態において、15～20アミノ酸の一次配列あたり1、2、3、4または5残基だけが、荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。ある特定の実施形態において、10アミノ酸の一次配列あたり平均して1、2、3、4または5残基だけが、荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。ある特定の実施形態において、15アミノ酸の一次配列あたり平均して1、2、3、4または5残基だけが荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。ある特定の実施形態において、20アミノ酸の一次配列あたり平均して1、2、3、4または5残基だけが荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。ある特定の実施形態において、25アミノ酸の一次配列あたり平均して1、2、3、4または5残基だけが荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。ある特定の実施形態において、30アミノ酸の一次配列あたり平均して1、2、3、4または5残基だけが荷電アミノ酸（例えば、アルギニン、リジンまたはヒスチジン）に変異される。

10

【0109】

ある特定の実施形態において、電荷が改変されたSurf+透過ポリペプチドの変異された荷電アミノ酸残基の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%が、溶媒に露出される。ある特定の実施形態において、電荷が改変されたSurf+透過ポリペプチドの変異された荷電アミノ酸残基の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%が、タンパク質の表面上に存在する。ある特定の実施形態において、変異された荷電アミノ酸残基の5%未満、10%未満、20%未満、30%未満、40%未満、50%未満が、溶媒に露出されない。ある特定の実施形態において、変異された荷電アミノ酸残基の5%未満、10%未満、20%未満、30%未満、40%未満、50%未満が、内部のアミノ酸残基である。

20

【0110】

いくつかの実施形態において、所定の1つ以上の基準を用いて、アミノ酸が改変のために選択される。例えば、正に超荷電された（superpositively charged）タンパク質を生成するために、ASAまたはAvNAPSA値を使用して、ある特定の閾値より高いASA値またはある特定の閾値より低いAvNAPSA値を有するアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンおよび／またはグルタミン残基が特定され得、これらの残基の1つ以上（例えば、すべて）が、アルギニン、リジンまたはヒスチジンに変更され得る。いくつかの実施形態において、正に超荷電されたタンパク質を生成するために、ASA計算値を使用して、ある特定の閾値より高いASA値を有するアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンおよび／またはグルタミン残基が特定され、これらの1つ以上（例えば、すべて）が、アルギニン、リジンまたはヒスチジンに変更される。いくつかの実施形態において、正に超荷電されたタンパク質を生成するために、AvNAPSAを使用して、ある特定の閾値より低いAvNAPSAを有するアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンおよび／またはグルタミン残基が特定され、これらの1つ以上（例えば、すべて）が、アルギニンに変更される。いくつかの実施形態において、正に超荷電されたタンパク質を生成するために、AvNAPSAを使用して、ある特定の閾値より低いAvNAPSAを有するアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギンおよび／またはグルタミン残基が特定され、これらの1つ以上

30

40

50

(例えば、すべて)が、ヒスチジンに変更される。

【0111】

いくつかの実施形態において、溶媒に露出される残基は、隣接残基の数によって特定される。通常、より多い隣接残基を有する残基は、より少ない隣接残基を有する残基よりも溶媒に露出されない。いくつかの実施形態において、溶媒に露出される残基は、アミノ酸側鎖の向きを説明する半球露出度 (half sphere exposure) によって特定される (Hamelryck, 2005, Proteins, 59:8-48; 参照により本明細書中に援用される)。いくつかの実施形態において、溶媒に露出される残基は、各残基の溶媒に露出される表面積、接近可能な表面積および/または溶媒から排除される表面を算出することによって特定される。例えば、Leeら、J. Mol. Biol. 55(3):379-400, 1971; Richmond, J. Mol. Biol. 178:63-89, 1984 (これらの各々は参照により本明細書中に援用される) を参照のこと。

10

【0112】

タンパク質における所望の改変または変異は、当該分野で公知の任意の手法を用いて達成され得る。そのような変更をタンパク質配列に導入するための組換えDNA法は、当該分野で周知である。ある特定の実施形態において、改変は、タンパク質をコードするポリヌクレオチドの部位特異的突然変異誘発によって行われる。変異を導入するための他の手法は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., Sambrook, FritschおよびManiatis編 (Cold Spring Harbor Laboratory Press:1989); 学術論文であるMethods in Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.); Ausubelら、Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999) (これらの各々は参照により本明細書中に援用される) に論じられている。改変されたタンパク質は、発現され、試験される。ある特定の実施形態において、一連のバリエーションが調製され、各バリエーションは、その生物学的活性および安定性を測定するために試験される。その後の使用のために選択されるバリエーションは、最も安定なバリエーション、最も活性なバリエーション、または活性と安定性の最も大きい全体的な組み合わせを有するバリエーションであり得る。第1セットのバリエーションが調製された後、さらなるセットのバリエーションが、第1セットからの学習に基づいて調製され得る。バリエーションは、代表的には、当該分野で公知の組換え手法を用いて、作製され、過剰発現される。

20

30

【0113】

当業者によって認識され得るように、タンパク質のフラグメント、機能タンパク質ドメインおよび相同タンパク質もまた、本開示の範囲内であるとみなされる。例えば、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100アミノ酸長または100より長いアミノ酸長の参照タンパク質の任意のタンパク質フラグメント (参照ポリペプチド配列よりも少なくとも1アミノ酸残基短い) がその他は同一であるポリペプチド配列を意味する) が、本明細書中に提供される。別の例では、本明細書中に記載される配列のいずれかと約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%または約100%同一である一続きの約20、約30、約40、約50または約100アミノ酸を含む任意のタンパク質が、本開示に従って使用され得る。ある特定の実施形態において、本開示に従って使用されるタンパク質配列は、本明細書中に提供されるまたは言及される配列のいずれかに示されているような2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれ以上の変異を含む。

40

【0114】

抗体または抗体模倣モイエティ (AAMモイエティ)

本開示は、上に記載されたようなSurf+透過ポリペプチド部分、およびそのSurf+透過ポリペプチド部分と会合した抗体または抗体模倣モイエティ (AAMモイエティ

50

）部分を含む複合体を提供する。本願のこの項では、本開示の複合体のAAMモイエティ部分について記載し、数多くの代表的な例を提供する。本開示は、そのような任意のAAMモイエティが、任意のSurf+透過ポリペプチドまたはSurf+透過ポリペプチドのカテゴリーと会合して、複合体を形成し得る（例えば、Surf+透過ポリペプチドを含むまたはそれからなる部分と会合し得る）ことを企図する。そのような複合体は、細胞透過能力（例えば、Surf+透過ポリペプチド部分によって提供される細胞透過能力）を有し、細胞内へのAAMモイエティの送達を促進する。下記で詳細に記載されるように、本開示の文脈において使用するためのAAMモイエティは、細胞内（intracellular）標的に結合する（例えば、細胞内部で発現された標的または細胞内部に別途存在する標的に結合する）。したがって、本開示は、AAMモイエティが標的分子に結合し得る細胞内にそのAAMモイエティを送達するための複合体および方法を提供する。

10

【0115】

本明細書中で使用されるとき、「AAMモイエティ」は、細胞内に発現された標的分子または細胞内に別途存在する標的分子（細胞内標的）に特異的に結合する抗体または抗体模倣分子である。抗体模倣分子は、抗体様分子とも称される。抗体模倣物は、標的分子に結合するが、結合は、少なくとも抗体の可変重鎖または可変軽鎖を含む抗原結合部分以外の結合単位によって媒介される。したがって、抗体模倣物において、標的への結合は、異なる抗原結合単位（例えば、タンパク質骨格または他の操作された結合単位）によって媒介される。抗体模倣物の数多くのカテゴリーが、当該分野で周知であり、下記でさらに詳細に記載される。

20

【0116】

用語「標的」とは、AAMモイエティが特異的に結合する（例えば、非特異的な相互作用とは異なる親和性および特異性で結合する）、細胞内部で発現された分子または細胞内部に別途存在する分子のことを指す。ある特定の実施形態において、標的は、ペプチドまたはポリペプチド（グリコシル化された、リン酸化された、または別途翻訳後修飾された、ペプチドまたはポリペプチドを含む）である。用語「細胞内標的」とは、その標的が、細胞内部に存在しつつ、AAMモイエティによって接触され得るように、細胞において発現されたまたは細胞に別途存在する分子のことを指す。例えば、細胞によって取り込まれた分泌ポリペプチドは、いくらかの時間にわたって、細胞内部に存在する。したがって、そのような分泌ポリペプチドは、細胞内部に存在している間、AAMモイエティによって接触されるのに利用可能な細胞内標的であり得る。ある特定の実施形態において、細胞内標的は、その内因性の局在が細胞内部である標的である（例えば、その標的は分泌されない）。

30

【0117】

ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、細胞内に発現された標的または細胞内に別途存在する標的に結合し、その標的は、AAMモイエティと複合体化されているSurf+透過ポリペプチドとは異なる。換言すれば、AAMモイエティと複合体化されているSurf+透過ポリペプチドまたはSurf+透過ポリペプチド部分は、AAMモイエティの内因性の標的でもない。しかしながら、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、それ自体が同じ標的に結合し得るか、または同じ標的に対していくらかの親和性を有し得ることが可能である。しかしながら、これは、許容できるものであり、前述の説明によって排除されると意図されていない。

40

【0118】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、AAMモイエティを含み、ここで、そのAAMモイエティは、細胞内部で発現された標的分子に結合する抗体である。ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、AAMモイエティを含み、ここで、そのAAMモイエティは、抗体模倣物（例えば、細胞内部で発現された標的に結合するタンパク質骨格または他の結合単位を含むタンパク質）である。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、その標的に結合し、その標的は、細胞において発現されたポリペプチドである。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、ポリペプチドなどのその標

50

的分子に高親和性で（例えば、少なくとも 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} もしくは 10^{-11} Mの親和性で、または $10^{-6} \sim 10^{-8}$ 、 $10^{-7} \sim 10^{-10}$ もしくは $10^{-9} \sim 10^{-11}$ Mの範囲内の親和性で）結合する。ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、別のポリペプチドに対する親和性よりも少なくとも100、少なくとも1000または少なくとも10000倍密接な親和性でその標的に結合する。AAMモイエティがその標的に結合する親和性に関係なく、結合は、非特異的結合（例えば、バックグラウンドまたはポリペプチドの一般的な粘性に起因する結合）を含まないと理解される。

【0119】

標的は、細胞外にも発現され得ることが認識されるべきである。しかしながら、本開示の文脈において、主要な目的は、細胞内へのAAMモイエティの送達を容易にすることにより、細胞内部で発現された標的へのAAMモイエティの結合を促進することである。それにもかかわらず、ポリペプチドなどの標的モイエティが細胞外にも発現されるという事実は、標的としてのその適合性を限定しない。標的ポリペプチドの非限定的な例は、「用途」という表題の本開示の一部に詳細に記載されている。しかしながら、これら（these）は、例としてのみ働く。

【0120】

標的へのAAMモイエティの結合は、通常、1つ以上の生物学的結果または有用性を有することを目的としている。例えば、AAMモイエティの結合は、標的の活性の阻害（例えば、別のタンパク質への結合を妨げることによって、標的の分解を促進することによって、またはその必要な作用部位から標的を隔離することによって）に有用であり得る。AAMモイエティの結合は、標的を発現している細胞の可視化またはモニタリングを容易にする標的の標識にも有用であり得る。特定の公知の標的ポリペプチドであれば、標的に結合するおよび所望の機能を有する、例えば、標的の活性を阻害するまたは活性を変化させずに標的に結合する（好適な標識物質として働くように）AAMモイエティを同定するための数多くの方法が存在する。標的に結合するAAMモイエティを作製および試験する例示的な方法は、本明細書中に記載される。

【0121】

ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、タンパク質骨格を含む抗体模倣物である。骨格に基づくAAMモイエティは、位置決めのまたは構造的な構成要素および標的に接触する構成要素を有し、ここで、その標的に接触する残基は、概して集中している。したがって、ある実施形態において、骨格に基づくAAMモイエティは、2つのタイプの領域（構造的な領域および標的に接触する領域）を含む骨格を含む。標的に接触する領域は、第1の標的に対する骨格に基づくAAMモイエティが、第2の標的の骨格に基づくAAMモイエティと比較されたとき、構造的な領域よりも多様性を示す（ここで、両方のAAMモイエティは、同じカテゴリーであり、例えば、両方ともが、Adnectinであるか、または両方ともがAnticalin（登録商標）である）。その構造的な領域は、種々の標的に結合するAAMモイエティにわたって、より保存されている傾向がある。これは、抗体のCDRおよびフレームワーク領域と類似している。Anticalin（登録商標）の場合、第1のクラスは、ループに対応し、第2のクラスは、逆平行鎖に対応する。

【0122】

ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、サブユニットに基づくAAMモイエティである。これらのAAMモイエティは、標的に高親和性で結合するドメインを形成する、標的との分散された接触点を提供する、サブユニットのアセンブリに基づく（例えば、DARPinで見られるような）。

【0123】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体の一部として使用するためのAAMモイエティは、5～250、10～200、5～15、10～30、15～30、20～25 kDの分子量を有する。AAMモイエティは、1つ以上のポリペプチド鎖を含み得る。

【0124】

AAMモイエティは、抗体に基づくものであり得るか、または抗体に基づかないものであり得る。

【0125】

本開示において特徴づけられる組成物および方法における使用に適したAAMモイエティは、抗体分子（例えば、完全長抗体およびその抗原結合フラグメント、ならびにラクダ科動物などの単ドメイン抗体）を含む。例えば、抗体分子は、細胞内に抗体分子を送達するためのSurf+透過ポリペプチドと複合体化される。その抗体分子は、例えば、障害の処置のため、発現をモニターするための標識のため、または研究もしくは臨床目的での診断物質として、例えば、標的を阻害するか、標識するか、または活性化する、細胞内標的、例えば、細胞内ポリペプチドに結合する。

10

【0126】

他の好適なAAMモイエティとしては、骨格タンパク質を含むように操作されたポリペプチド（例えば、DARPin、Adnectin（登録商標）またはAnticalin（登録商標））が挙げられる。これらは、本開示の文脈において、細胞内へのAAMモイエティの送達を促進するためにSurf+透過ポリペプチドと複合体化され得る抗体模倣モイエティの例示である。骨格タンパク質（例えば、複合体のAAMモイエティ部分）は、例えば、障害の処置のため、発現をモニターするために標識するため、または研究目的での診断物質として、例えば、標的を阻害するか、標識するか、または活性化する、細胞内標的、例えば、細胞内のポリペプチドに結合する。阻害は、例えば、立体阻害によるもの、例えば、基質とのタンパク質相互作用を阻止することによるものであり得るか、または阻害は、例えば、標的タンパク質の分解を引き起こすことによるものであり得る。

20

【0127】

細胞内への送達用のAAMモイエティは、例えば、処置、予防、診断、イメージングまたは標識のための作用物質であり得る。いくつかの実施形態において、そのAAMモイエティは、標的細胞において望ましい活性を有するが、AAMモイエティを送達するSurf+透過ポリペプチドは、不活性であり、すなわち、そのSurf+透過ポリペプチドは、細胞の内部にその物質を送達すること以外、その細胞において観察可能な生物学的機能を有しない。他の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、少なくとも1つの所望の生物学的活性を有し、例えば、そのポリペプチドは、標的分子に対するAAMモイエティの作用を改変する（例えば、増強する）か、またはそのSurf+透過ポリペプチドは、高親和性結合リガンドによって標的化される第1の分子とは異なる第2の標的分子に結合し、その第2の標的分子の活性に影響する。

30

【0128】

例示的なAAMモイエティおよびAAMモイエティのサブカテゴリーをより詳細に説明する前に、AAMモイエティ自体が、電荷、サイズおよび電荷分布の特徴を有することが理解されるべきである。しかしながら、そのような電荷または電荷分布の特徴は、Surf+透過ポリペプチド部分の電荷の特徴を記載するとき、またはSurf+透過ポリペプチド部分が超荷電されているのかもしくは改変されているのかを評価するとき、考慮されない。むしろ、超荷電とは、単にAAMモイエティへの複合体化によって生じる、Surf+透過ポリペプチドに対する変化以外の、Surf+透過ポリペプチドに対する変化のことを指す。

40

抗体分子

【0129】

本明細書中で使用されるとき、用語「抗体」または「抗体分子」とは、標的への結合を媒介するのに十分な配列（例えば、抗体可変領域の配列）を含むタンパク質のことを指し、実施形態では、少なくとも1つの免疫グロブリン可変領域またはその抗原結合フラグメントを含む。

【0130】

抗体分子は、例えば、完全長の成熟抗体またはその抗原結合フラグメントであり得る。

50

抗体または免疫グロブリンとしても知られる抗体分子は、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの異なるエピトープ結合フラグメントから形成される多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ科動物化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fv（scFv）、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、所望の生物学的活性を示す抗体フラグメント（例えば、抗原結合部分）、ジスルフィド連結Fv（dsFv）および抗イディオタイプ（抗Id）抗体（例えば、本開示の抗体に対する抗Id抗体を含む）、細胞内抗体および上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントを包含する。特に、抗体には、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性なフラグメント、すなわち、少なくとも1つの抗原結合部位を含む分子が含まれる。免疫グロブリン分子は、任意のアイソタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgAおよびIgY）、サブアイソタイプ（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）またはアロタイプ（例えば、Gm、例えば、G1m（f、z、aまたはx）、G2m（n）、G3m（g、bまたはc）、Am、EmおよびKm（1、2または3））であり得る。抗体は、任意の哺乳動物（ヒト、サル、ブタ、ウマ、ウサギ、イヌ、ネコ、マウスなどが挙げられるがこれらに限定されない）または鳥類（例えば、ニワトリ）などの他の動物に由来し得る。抗体分子は、単一ドメイン抗体、例えば、ナノボディ（nanobody）、例えば、ラクダ科動物またはラマもしくはアルパカに由来する単一ドメイン抗体あるいはサメ抗体（IgNAR）であり得る。単一ドメイン抗体は、例えば、可変重鎖ドメイン（VHH）だけを含む。抗体分子は、遺伝的に操作された単一ドメイン抗体でもあり得る。代表的には、抗体分子は、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、ラクダ科動物抗体、サメ抗体またはインビトロにおいて生成された抗体である。

【0131】

フラグメントの例としては、(i) VL、VH、定常軽鎖ドメイン（CL）および定常重鎖ドメイン1（CH1）ドメインを有するFabフラグメント；(ii) VHおよびCH1ドメインを有するFdフラグメント；(iii) 単一抗体のVLおよびVHドメインを有するFvフラグメント；(iv) VHまたはVLドメインを有するdAbフラグメント（Ward, E. S. ら、Nature 341, 544-546 (1989)；McCafferty ら (1990) Nature, 348, 552-555；およびHolt ら (2003) Trends in Biotechnology 21, 484-490）；(v) 単離されたCDR領域；(vi) 2つの連結されたFabフラグメントを含む二価のフラグメントであるF(ab')₂フラグメント、(vii) VHドメインおよびVLドメインが、それら2つのドメインが会合して抗原結合部位を形成するのを可能にするペプチドリンカーによって連結されている、一本鎖Fv分子（scFv）（Bird ら、Science, 242, 423-426, 1988およびHouston ら、PNAS USA, 85, 5879-5883, 1988）、(viii) 二重特異性一本鎖Fv二量体（例えば、WO1993/011161に開示されているような）および(ix) 遺伝子融合によって構築される多価のまたは多重特異性のフラグメントである「ダイアボディ」（例えば、WO94/13804およびHolliger, P. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 6444-6448, 1993に開示されているような）が挙げられる（include）。Fv、scFvまたはダイアボディ分子は、VHおよびVLドメインを連結するジスルフィド架橋の組み込みによって安定化され得る（Reiter, Y. ら、Nature Biotech, 14, 1239-1245, 1996）。CH3ドメインに接合されたscFvを含むミニボディ（Minibodies）もまた作製され得る（Hu, S. ら、Cancer Res., 56, 3055-3061, 1996）。結合フラグメントの他の例は、重鎖CH1ドメインのカルボキシル末端における数残基（抗体ヒンジ領域由来の1つ以上のシステインを含む）の付加によってFabフラグメントと異なるFab'、および定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するFab'フラグメントであるFab'-SHである。これらの抗体フラグメントは、当業者に公知の従来の手法を使用して得られ、それらのフラグメ

ントは、インタクトな抗体と同じ様式で、有用性についてスクリーニングされる。好適なフラグメントは、ある特定の実施形態において、ヒト抗体またはげっ歯類抗体から得られてもよい。

【0132】

用語「抗体分子」は、インタクトな分子ならびにその機能的フラグメントを含む。抗体分子の定常領域は、抗体の特性を改変するために（例えば、Fcレセプター結合、抗体のグリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞の機能、または補体の機能の1つ以上を増加または減少させるために）、変更、例えば、変異され得る。ある特定の実施形態（embodiments）において、本開示において使用するための抗体は、標識され、半減期を延長するために改変されるなど。例えば、ある特定の実施形態において、抗体は、化学的に（例えば、PEG化またはリポソーム内の組み込みによって）改変される。

10

【0133】

抗体分子は、単一ドメイン抗体でもあり得る。単一ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部分である抗体を含み得る。例としては、重鎖抗体、天然に軽鎖を欠いている抗体、重鎖を欠いている軽鎖、従来の4本の鎖の抗体から得られる単一ドメイン抗体、ならびに操作された抗体、および抗体から得られる骨格以外の単一ドメイン骨格が挙げられるが、これらに限定されない。単一ドメイン抗体は、当該分野のいずれかの単一ドメイン抗体、または任意の将来の単一ドメイン抗体であり得る。単一ドメイン抗体は、任意の種（マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚類、サメ、ヤギ、ウサギおよびウシを含むがこれらに限定されない）に由来し得る。本開示の1つの態様において、単一ドメイン抗体は、魚類に見られる免疫グロブリンの可変領域（例えば、サメの血清中に見られる新規抗原レセプター（NAR）として知られる免疫グロブリンアイソタイプから得られるもの）から得ることができる。NARの可変領域から得られる単一ドメイン抗体（「IgNAR」）を作製する方法は、WO03/014161およびStreitsov（2005）Protein Sci. 14:2901-2909に記載されている。別の態様によると、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠いている重鎖抗体として知られる天然に存在する単一ドメイン抗体である。そのような単一ドメイン抗体は、例えば、WO9404678に開示されている。明確にする理由で、天然に軽鎖を欠いている重鎖抗体に由来するこの可変ドメインは、4本の鎖の免疫グロブリンの従来のVHとそれを区別する、VHHまたはナノボディとして本明細書中で知られる。そのようなVHH分子は、Camelidae種、例えば、ラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカおよびグアナコにおいて産生される抗体に由来し得る。Camelidae以外の他の種も、天然に軽鎖を欠いている重鎖抗体を産生し得；そのようなVHHも、本開示の範囲内である。

20

30

【0134】

VHおよびVL領域は、「フレームワーク領域」（FR）と呼ばれるより保存された領域とともに散在する「相補性決定領域」（CDR）と呼ばれる超可変性の領域に細区画され得る。フレームワーク領域およびCDRの範囲は、いくつかの方法によって正確に定義されている（Kabat, E. A., ら（1991）Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U. S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia, C. ら（1987）J. Mol. Biol. 196:901-917; およびOxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアが使用しているAbM定義を参照のこと。例えば、Antibody Engineering Lab Manual（Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, HeidelbergにおけるProtein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains）を広く参照のこと。VHおよびVLの各々は、代表的には、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端に配置された3つのCDRおよび4つのFRを含む：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

40

50

【0135】

抗体分子のVHまたはVL鎖は、重鎖または軽鎖の定常領域の全部または一部分をさらに含み、それによって、免疫グロブリン重鎖または軽鎖がそれぞれ形成され得る。1つの実施形態において、抗体分子は、2本の免疫グロブリン重鎖および2本の免疫グロブリン軽鎖の四量体である。免疫グロブリン重鎖および軽鎖は、ジスルフィド結合によって接続され得る。重鎖定常領域は、代表的には、3つの定常ドメインCH1、CH2およびCH3を含む。軽鎖定常領域は、代表的には、CLドメインを含む。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体分子の定常領域は、代表的には、宿主の組織または因子（免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典補体系の第1成分（C1q）を含む）への抗体の結合を媒介する。

10

【0136】

用語「免疫グロブリン」は、生化学的に区別され得る様々な広いクラスのポリペプチドを含む。当業者は、重鎖が、それらの中でもいくつかのサブクラス（例えば、 $\gamma 1 \sim \gamma 4$ ）を有するガンマ、ミュー、アルファ、デルタまたはイプシロン（ γ 、 μ 、 α 、 δ 、 ϵ ）として分類されることを認識するだろう。この鎖の性質が、抗体の「クラス」をそれぞれIgG、IgM、IgA、IgDまたはIgEと決定する。免疫グロブリンサブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1などは、十分特徴付けられており、機能的な特殊化を付与すると知られている。これらのクラスおよびアイソタイプの各々の改変バージョンは、本開示に照らして、当業者には容易に識別可能であり、従って、本開示の範囲内に含まれる。すべての免疫グロブリンクラスもまた、本開示の範囲内である。軽鎖は、カッパーまたはラムダ（ κ 、 λ ）として分類される。各重鎖クラスは、カッパーまたはラムダ軽鎖と結合され得る。

20

【0137】

用語「抗原結合フラグメント」とは、目的の標的に特異的に結合する能力を保持する完全長抗体の1つ以上のフラグメントのことを指す。完全長抗体の「抗原結合フラグメント」という用語の範囲内に包含される結合フラグメントの例としては、(i) VL、VH、CLおよびCH1ドメインを有する一価のフラグメントであるFabフラグメント；(ii) ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結された2つのFabフラグメントを含む二価のフラグメントであるF(ab')₂フラグメント；(iii) VHおよびCH1ドメインを有するFdフラグメント；(iv) 抗体の単一アームのVLおよびVHドメインを有するFvフラグメント、(v) VHドメインを有するdAbフラグメント（Wardら（1989）Nature 341:544-546）；および(vi) 機能を保持する単離された相補性決定領域（CDR）が挙げられる。さらに、Fvフラグメントの2つのドメインVLおよびVHは、別個の遺伝子によってコードされるが、それらは、組換え方法を使用して、VLおよびVH領域が対になって、一本鎖Fv（scFv）として知られる一価の分子を形成する単一のタンパク質鎖として生成されるのを可能にする合成リンカーによって接合され得る。例えば、Birdら（1988）Science 242:423-426；およびHustonら（1988）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883を参照のこと。

30

【0138】

用語「抗原結合部位」とは、標的抗原またはそのエピトープに結合する界面を形成する決定基を含む抗体分子の一部分のことを指す。タンパク質（またはタンパク質模倣物）に関して、抗原結合部位は、代表的には、標的抗原またはそのエピトープに結合する界面を形成する1つ以上のループ（少なくとも4つのアミノ酸またはアミノ酸模倣物のループ）を含む。代表的には、抗体分子の抗原結合部位は、少なくとも1つもしくは2つのCDRまたはそれ以上の、代表的には、少なくとも3、4、5もしくは6つのCDRを含む。

40

【0139】

使用される抗体のタイプに関係なく、ある特定の実施形態において、抗体は、1つ以上のアミノ酸残基を、天然に存在しないもしくは非標準的なアミノ酸で置き換えたもの、1つ以上のアミノ酸残基を、天然に存在しないもしくは非標準的な形態に改変したもの、ま

50

たは1つ以上の天然に存在しないもしくは非標準的なアミノ酸をその配列に挿入したものを含み得る。配列中の変更の数および位置の例は、本明細書中の他の箇所に記載される。天然に存在するアミノ酸には、標準的な1文字コードによってG、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、Eとして特定される20種の「標準的な」L-アミノ酸が含まれる。非標準的なアミノ酸には、ポリペプチド骨格に組み込まれ得るかまたは既存のアミノ酸残基の改変に起因し得る、他の任意の残基が含まれる。非標準的なアミノ酸は、天然に存在するものであり得るか、または天然に存在しないものであり得る。いくつかの天然に存在する非標準的なアミノ酸（例えば、4-ヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシリジン、3-メチルヒスチジン、N-アセチルセリンなど（Voet & Voet, Biochemistry, 2nd Edition, (Wiley) 1995)）は、当該分野で公知である。N-アルファ位において誘導体化されるそれらのアミノ酸残基は、アミノ酸配列のN末端にだけ位置し得る。通常、アミノ酸は、L-アミノ酸であるが、D-アミノ酸であってもよい。ゆえに、変更は、L-アミノ酸からD-アミノ酸への改変、またはD-アミノ酸によるL-アミノ酸の置き換えを含み得る。メチル化された形態、アセチル化された形態および／またはリン酸化された形態のアミノ酸もまた公知であり、本開示におけるアミノ酸は、そのような改変に供され得る。

【0140】

ある特定の実施形態において、特許請求される方法において使用される抗体は、可変ドメイン全体の内部に変異をもたらす、1つ以上の選択されたVHおよび／またはVL遺伝子のランダム突然変異誘発を使用して作製される。そのような手法は、エラープローンPCRを使用したGramら、1992, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3576-3580によって記載されている。いくつかの実施形態において、1つまたは2つのアミノ酸置換が、可変ドメイン全体またはCDRのセットの内部において行われる。

【0141】

使用され得る別の方法は、VHまたはVL遺伝子のCDR領域に対する突然変異誘発を指示するものである。そのような手法は、Barbasら、1994, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91:3809-3813およびSchierら、1996, J. Mol. Biol. 263:551-567によって開示されている。

抗体の調製

【0142】

AAMモイエティとして使用するための好適な抗体は、当該分野で周知の方法を用いて調製され得る。例えば、抗体は、組換え的に生成され得、ファージディスプレイを使用して生成され得、ハイブリドーマ技術を使用して生成され得るなど。手法の非限定的な例は、下記に簡潔に記載される。

【0143】

一般に、特にマウス起源の、モノクローナル抗体またはそれらの機能的フラグメントを調製する場合、特に、手引き書“Antibodies” (Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor N. Y., pp. 726, 1988)に記載されている手法またはKoehler and Milstein, Nature, 256:495-497, 1975によって記載されたハイブリドーマから調製する手法を参照することができる。

【0144】

モノクローナル抗体は、例えば、標的抗原またはそのフラグメントの1つに対して免疫された動物から得られる細胞から得ることができる。好適なフラグメントおよびそれらを含むペプチドまたはポリペプチドを使用することにより、動物を免疫することにより、標的抗原に対する抗体が産生され得る。

【0145】

モノクローナル抗体は、例えば、標的抗原、または前記モノクローナル抗体によって認

識されるエピトープを含むそのフラグメントの1つを予め固定化しておいたアフィニティークラムにおいて精製され得る。より詳細には、モノクローナル抗体は、プロテインAおよび／またはGにおけるクロマトグラフィーに続くまたは続かない、本質的には、残留するタンパク質夾雑物ならびにDNAおよびリポ多糖 (lipopolysaccharide) (LPS) を排除することを目的としているイオン交換クロマトグラフィーに続くまたは続かない、二量体または他の多量体の存在に起因する潜在的な凝集体を排除するための、SepharoseTMゲルにおける排除クロマトグラフィーによって精製され得る。1つの実施形態において、これらの全手法が、同時にまたは連続的に使用され得る。

【0146】

モノクローナル抗体および他の抗体を手に入れること、ならびに組換えDNA技術の手法を使用して、標的抗原に結合する他の抗体またはキメラ分子を生成することが可能である。そのような手法は、抗体の免疫グロブリン可変領域またはCDRをコードするDNAを、異なる免疫グロブリンの定常領域、または定常領域＋フレームワーク領域に導入することを含み得る。例えば、EP-A-184187、GB2188638AまたはEP-A-239400および多数のその後の文献を参照のこと。抗体を生成するハイブリドーマまたは他の細胞は、遺伝子変異、または生成された抗体の結合特異性を変更するもしくは変更しない可能性がある他の変更に供され得る。

【0147】

抗体操作の分野において利用可能なさらなる手法は、ヒト抗体およびヒト化抗体を単離することを可能にした。例えば、ヒトハイブリドーマが、Kontermann, R & Dubel, S, Antibody Engineering, Springer-Verlag New York, LLC; 2001, ISBN: 3540413545によって記載されているように作製され得る。アンタゴニストを生成するための別の確立された手法であるファージディスプレイは、多くの刊行物、例えば、Kontermann & Dubel, 前出およびWO92/01047 (下記でさらに論じられる)、ならびに米国特許である米国特許第5,969,108号、米国特許第5,565,332号、米国特許第5,733,743号、米国特許第5,858,657号、米国特許第5,871,907号、米国特許第5,872,215号、米国特許第5,885,793号、米国特許第5,962,255号、米国特許第6,140,471号、米国特許第6,172,197号、米国特許第6,225,447号、米国特許第6,291,650号、米国特許第6,492,160号および米国特許第6,521,404号に詳細に記載されている。

【0148】

マウス抗体遺伝子が不活性化され、マウス免疫系の他の構成要素はインタクトなままでヒト抗体遺伝子で機能的に置き換えられたトランスジェニックマウスが、ヒト抗体を単離するために使用され得る。Mendez, M. ら (1997) Nature Genet, 15(2): 146-156。ヒト化抗体は、当該分野で公知の手法 (例えば、例えば、WO91/09967、米国特許第5,585,089号、EP592106、米国特許第5,565,332号およびWO93/17105に開示されている手法) を用いて生成され得る。さらに、WO2004/006955には、非ヒト抗体の可変領域のCDR配列に対する基準の (canonical) CDR構造タイプを、ヒト抗体配列、例えば、生殖細胞系列抗体遺伝子セグメントのライブラリーに由来する対応するCDRに対する基準のCDR構造タイプと比較することによって、ヒト抗体遺伝子から可変領域フレームワーク配列を選択することに基づいて抗体をヒト化するための方法が記載されている。非ヒトCDRに対する類似の基準のCDR構造タイプを有するヒト抗体可変領域は、ヒトフレームワーク配列が選択されるヒト抗体配列のメンバーのサブセットを形成する。そのサブセットメンバーは、ヒトCDR配列と非ヒトCDR配列との間のアミノ酸の類似度によってさらにランク付けされ得る。WO2004/006955の方法では、最高位のヒト配列は、選択されたサブセットメンバーのヒトフレームワークを使用して、ヒトCDR配列を非ヒトCDR対応物で機能的に置き換えるキメラ抗体を構築するためにフレームワ

ーク配列を提供するために選択され、それにより、非ヒト抗体とヒト抗体との間でフレームワーク配列を比較する必要なく、高親和性かつ低免疫原性のヒト化抗体が提供される。この方法に従って生成されるキメラ抗体もまた開示される。

【0149】

合成抗体分子は、例えば、Knappikら、J. Mol. Biol. (2000) 296, 57-86またはKrebsら、Journal of Immunological Methods 254 2001 67-84によって記載されているように、合成され、好適な発現ベクター内に組み立てられたオリゴヌクレオチドを用いる、作製された遺伝子からの発現によって生成され得る。

【0150】

どのようにして目的の抗体が最初に同定または作製されたかに関係なく、いずれのそのような抗体も、その後、組換え手法を用いて生成され得ることに注意すること。例えば、抗体をコードする核酸配列が、宿主細胞において発現され得る。そのような方法は、重鎖および軽鎖をコードする核酸配列を別個のベクターから発現する工程、ならびに同じベクターからそれらの核酸配列を発現する工程を含む。種々の細胞型を使用するこれらのおよび他の手法は、当該分野で周知である。

【0151】

当該分野で公知のこれらのおよび他の手法を使用して、任意の標的に特異的に結合する抗体が、作製され得る。抗体は、いったん作製されると、それらが所望の標的抗原に結合することを確認するため、および所望の特性を有する抗体を選択するために、試験され得る。そのような所望の特性としては、所望の親和性プロフィールおよび交差反応性プロフィールを有する抗体の選択が挙げられるが、これらに限定されない。多数の候補抗体が作製され得る場合、当業者は、意図される使用法に適した抗体を選択するために、多数の候補抗体を容易にスクリーニングできる。さらに、それらの抗体は、標的に結合し、かつ特定の機能（例えば、標的の活性を阻害する能力、または標的の活性を阻害せずに標的に結合する能力）を有する抗体を特定する機能アッセイを使用してスクリーニングされ得る。したがって、標的に結合し、かつ意図される目的に適した抗体が容易に作製され得る。

【0152】

抗体をコードする核酸（例えば、遺伝子）が、その核酸の全部または一部分を発現するベクターにクローニングされ得る。例えば、その核酸は、抗体をコードする遺伝子のフラグメント（例えば、一本鎖抗体（scFv）、F(ab')₂フラグメント、FabフラグメントまたはFdフラグメント）を含み得る。

【0153】

抗体は、改変、例えば、Fc機能を変化させる改変、例えば、FcレセプターもしくはC1qまたはその両方との相互作用を低下させるまたは除去するようにFc機能を変化させる改変も含み得る。例えば、ヒトIgG4定常領域は、ヒンジ領域を固定するために、SerからProへの変異を残基228に有し得る。

【0154】

別の例では、ヒトIgG1定常領域は、1つ以上の残基、例えば、米国特許第5,648,260号におけるナンバリングに従って、例えば、残基234および237の1つ以上において変異され得る。他の例示的な改変としては、米国特許第5,648,260号に記載されている改変が挙げられる。

【0155】

Fcドメインを含むいくつかの抗体の場合、Fc領域がグリコシル化された抗体を合成するように抗体生成システムが設計され得る。別の例では、IgG分子のFcドメインは、CH2ドメイン内のアスパラギン297においてグリコシル化される。このアスパラギンは、二分岐型のオリゴ糖での修飾用の部位である。このグリコシル化は、Fcγレセプターおよび補体C1qによって媒介されるエフェクター機能に参与する（Burton and Woof (1992) Adv. Immunol. 51:1-84; Jefferysら (1998) Immunol. Rev. 163:59-76）。Fcドメインは、

10

20

30

40

50

アスパラギン 297 に対応する残基を適切にグリコシル化する哺乳動物発現系において産生され得る。Fc ドメインは、他の真核生物の翻訳後修飾も含み得る。

【0156】

抗体は、例えば、循環、例えば、血液、血清、リンパ液、気管支肺胞洗浄または他の組織中におけるその安定化および／または保持を、例えば、少なくとも 1.5、2、5、10 または 50 倍改善するモイエティを用いて改変され得る。

【0157】

例えば、本明細書中に記載される方法によって生成される抗体は、ポリマー、例えば、実質的に非抗原性のポリマー（例えば、ポリアルキレンオキシドまたはポリエチレンオキシド）と会合され得る。好適なポリマーは、重量によって実質的に変化し得る。約 200 ~ 約 35,000 ダルトン（または約 1,000 ~ 約 15,000 および 2,000 ~ 約 12,500）の範囲の数平均分子量（molecular number average weights）を有するポリマーが、使用され得る。

【0158】

例えば、本明細書中に記載される方法によって生成される抗体は、水溶性ポリマー、例えば、親水性ポリビニルポリマー、例えば、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンに結合体化され得る。そのようなポリマーの非限定的なリストとしては、ポリアルキレンオキシドホモポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（PEG）またはポリプロピレングリコール）、ポリオキシエチレン化ポリオール、その共重合体およびそのブロック共重合体が挙げられるが、ただし、そのブロック共重合体の水溶性は維持される。さらなる有用なポリマーとしては、ポリオキシアルキレン（例えば、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、およびポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとのブロック共重合体（Pluronic））；ポリメタクリレート；カルボマー；サッカリドモノマーである D-マンノース、D-および L-ガラクトース、フコース、フルクトース、D-キシロース、L-アラビノース、D-グルクロン酸、シアル酸、D-ガラクトツロン酸、D-マンヌロン酸（例えば、ポリマンヌロン酸またはアルギン酸）、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、D-グルコースならびにノイラミン酸を含む分枝状または非枝状の多糖（ホモ多糖およびヘテロ多糖、例えば、ラクトース、アミロペクチン、デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、アミロース、硫酸デキストラン、デキストラン、デキストリン、グリコーゲン、または酸ムコ多糖の多糖サブユニット、例えば、ヒアルロン酸を含む）；糖アルコールのポリマー（例えば、ポリソルビトールおよびポリマンニトール）；ヘパリンまたはヘパロン（heparin）が挙げられる。

【0159】

抗体模倣分子

抗体模倣分子は、標的分子との結合を容易にする構造を有する、タンパク質骨格または他の非抗体標的結合領域を含む抗体様分子、例えば、ポリペプチドである。抗体模倣物が、骨格を含むとき、抗体模倣物の骨格構造は、抗体によく似ているが、抗体模倣物は、免疫グロブリンの CDR およびフレームワーク構造を含まない。しかしながら、抗体と同様に、異なるアミノ酸配列を有する（が同じ基本的な骨格構造を有する）骨格タンパク質のプールが、作製され得、所望の特徴（例えば、特定の標的に結合する能力；ある特定の親和性で特定の標的に結合する能力；特定の標的に結合して、ある特定の結果（例えば、標的の活性の阻害）をもたらす能力）を有する抗体模倣分子を特定するためにスクリーニングされ得る。このように、標的に結合し、所望の機能を有する抗体模倣分子は、容易に作製され得、抗体が試験され得るのと同ほとんど同じ方法で試験され得る。抗体模倣分子のクラスの例は数多く存在し；それらの各々は、独特の骨格構造によって特徴づけられる。抗体模倣分子のこれらのクラスのいずれもが、本開示の複合体の AAM モイエティ部分として使用され得る。例示的なクラスは、下記に記載され、それらとしては、DARPin ポリペプチド、Adnectin（登録商標）ポリペプチドおよび Anticalin（登録商標）ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0160】

ある特定の実施形態において、抗体模倣モイエティ分子は、免疫グロブリンではない免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバー（例えば、T細胞レセプターまたは細胞接着タンパク質、例えば、CTLA-4、NCAMおよびテロキン（*telokin*））に由来する結合部位部分を含み得る。そのような分子は、免疫グロブリンの折り畳みの立体構造を保持し、標的抗原またはエピトープに特異的に結合することができる、結合部位部分を含む。いくつかの実施形態において、本開示の抗体模倣モイエティ分子は、免疫グロブリンの折り畳み（例えば、アンキリンリピートタンパク質またはフィブロネクチン）に基づかないが、それにもかかわらず、標的抗原またはエピトープに特異的に結合することができる、タンパク質トポロジーを有する結合部位も含む。

【0161】

抗体模倣モイエティ分子は、人工的に多様化された結合部位を有する結合分子のライブラリーからの標的結合バリエーションの選択または単離によって特定され得る。多様化されたライブラリーは、完全にランダムなアプローチ（例えば、エラープローンPCR、エキソシンプリングまたは指向進化）を使用して作製され得るか、または当該分野において認識されているデザインストラテジーによって助けられ得る。例えば、結合部位がその同族の標的分子と相互作用するとき通常関与するアミノ酸の位置が、その結合部位をコードする核酸内の対応する位置に縮重コドン、トリヌクレオチド、ランダムペプチドまたはループ全体を挿入することによってランダム化され得る（例えば、U. S. Pub. No. 20040132028を参照のこと）。アミノ酸の位置は、標的分子との複合体の形での結合部位の結晶構造の調査によって特定され得る。ランダム化のための候補位置には、ループ、平面、ヘリックスおよび結合部位の結合空洞が含まれる。ある特定の実施形態において、多様化に対する候補である可能性がある結合部位内のアミノ酸は、免疫グロブリンの折り畳みとの相同性によって特定され得る。例えば、フィブロネクチン結合分子のライブラリーを作製するために、フィブロネクチンのCDR様ループ内の残基がランダム化され得る（例えば、Koidera, J. Mol. Biol., 284:1141-1151（1998）を参照のこと）。ランダム化され得る結合部位の他の部分としては、平面が挙げられる。ランダム化の後、次いで、多様化されたライブラリーは、所望の結合の特徴を有する結合分子を得るために、選択またはスクリーニング手順に供され得る。例えば、選択は、当該分野において認識されている方法（例えば、ファージディスプレイ、酵母ディスプレイまたはリボソームディスプレイ）によって達成され得る。

【0162】

1つの実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、フィブロネクチン結合分子に由来する結合部位を含む。フィブロネクチン結合分子（例えば、フィブロネクチンタイプI、IIまたはIIIドメインを含む分子）は、免疫グロブリンとは対照的に鎖内ジスルフィド結合に依存しないCDR様ループを示す。FnIIIループは、有用な治療的ツールを開発するために、ランダム変異、ならびに標的の結合、選択およびさらなる変異を反復する指向進化スキームに供され得る領域を含む。フィブロネクチンに基づく「アドレス指定可能な（*addressable*）」治療的結合分子（「FATBIM」）が、標的抗原またはエピトープに特異的または優先的に結合するように開発され得る。フィブロネクチン結合ポリペプチドを作製するための方法は、例えば、WO01/64942、ならびに米国特許第6,673,901号、同第6,703,199号、同第7,078,490号および同第7,119,171号（これらは参照により本明細書中に援用される）に記載されている。

【0163】

FATBIMには、例えば、Adnectin（登録商標）と呼ばれる、フィブロネクチンに基づく結合分子の種が含まれる。本明細書中で使用されるとき、「モノボディ（*monobodies*）」とも呼ばれる「Adnectin（登録商標）」は、抗体を機能的に模倣し、代表的には、高度に特異的かつ高親和性の標的タンパク質結合を示す、遺伝的に操作されたタンパク質である。いくつかの実施形態において、Adnectin（登録商標）は、抗体よりもはるかに少ないアミノ酸残基を含み、他の実施形態において、A

10

20

30

40

50

d n e c t i n (登録商標)は、ほぼ、抗体の単一可変ドメインとしてのサイズである。1つの実施形態において、A d n e c t i n (登録商標)は、およそ90アミノ酸、例えば、94アミノ酸を含み、I g Gタイプの抗体よりも15倍小さく、抗体の単一可変ドメインのサイズに匹敵する約10kDaの分子質量を有する。ある特定の実施形態において、A d n e c t i n (登録商標)の構造は、ヒトフィブロネクチンの構造に基づき、より詳細には、ヒトフィブロネクチンの第10の細胞外タイプI I Iドメインの構造に基づく。このドメインは、3つの相補性決定領域に類似した、樽形を形成する7つのベータシートおよび各側面に3つの露出ループを有する抗体可変ドメインに類似した構造を有する。しかしながら、抗体とは異なり、A d n e c t i n (登録商標)は、代表的には、金属イオンに対する結合部位および中央のジスルフィド結合を欠く。A d n e c t i n (登録商標)は、第2のベータシートと第3のベータシートとの間および第6のベータシートと第7のベータシートとの間のループを改変することによって(すなわち、フィブロネクチンの第10の細胞外タイプI I IドメインのループB CおよびF Gを改変することによって)、種々の標的タンパク質に対する特異性を有するように操作され得る。A d n e c t i n (登録商標)は、例えば、米国特許第7, 115, 396号に記載されている。ある特定の実施形態において、本開示は、A d n e c t i nと会合したS u r f +透過ポリペプチド(例えば、ヒトフィブロネクチンの構造に基づく抗体模倣物)を含む複合体を提供し、ここで、そのA d n e c t i nは、細胞内に発現された標的に結合する。換言すれば、ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、フィブロネクチンに基づく骨格構造(例えば、フィブロネクチンの第10の細胞外のタイプI I Iドメイン)を含むA A Mモイ

10

20

【0164】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、アフイボディ(a f f i b o d y)に由来する結合部位を含む。本明細書中で使用されるとき、「A f f i b o d y (登録商標)」分子は、ブドウ球菌プロテインA(S P A)の免疫グロブリン結合ドメインに由来する(例えば、N o r dら、N a t . B i o t e c h n o l . , 15:772-777(1997)を参照のこと)。A f f i b o d y (登録商標)は、特定の標的に結合する独特の結合部位を有する抗体模倣物である。A f f i b o d y (登録商標)分子は、小さい(例えば、58アミノ酸を有する3つのアルファヘリックスからなり、約6kDaのモル質量を有する)場合があり、不活性な形式を有し(F c機能無し)、標的化モイエットとしてヒトにおいて首尾良く試験された。A f f i b o d y (登録商標)分子は、高温(90℃)または酸性条件およびアルカリ性条件(それぞれp H 2.5またはp H 11)に耐えると示されている。本開示において使用されるA f f i b o d y (登録商標)結合部位は、S P Aのドメイン(例えば、ドメインB)に由来するS P A関連タンパク質(例えば、プロテインZ)を突然変異誘発し、標的抗原またはエピトープに対する結合親和性を有する変異体S P A関連ポリペプチドについて選択することによって、合成され得る。アフイボディ結合部位を作製するための他の方法は、米国特許第6, 740, 734号および同第6, 602, 977号ならびにW O 00/63243(これらの各々は参照により本明細書中に援用される)に記載されている。ある特定の実施形態において、本開示は、A f f i b o d yに会合したS u r f +透過ポリペプチドを含む複合体を提供し、ここで、そのA f f i b o d yは、細胞内に(i n t r a c e u l l a r l y)発現された標的に結合する。

30

40

【0165】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、アンチカリンに由来する結合部位を含む。本明細書中で使用されるとき、「A n t i c a l i n (登録商標)」は、ヒトリボカリンに由来する抗体機能模倣物である。リボカリンは、疎水性小分子(例えば、ステロイド、ピリン、レチノイドおよび脂質)に結合して輸送する天然に存在する結合タンパク質のファミリーである。A n t i c a l i n (登録商標)の主要な構造は、野生型リボカリンに似ている。このタンパク質の構造の中央の元素は、その開放端における4つのループを支持する8本の逆平行鎖のベーターバレル構造である。これらのループは、リ

50

ポカリンの天然の結合部位を形成し、大規模なアミノ酸置換によってインビトロにおいて再形成され、ゆえに、新規結合特異性がもたらされ得る。

【0166】

Anticalin（登録商標）は、規定のリガンドに対する高親和性および特異性ならびに迅速な結合カINETIXSを有し、それらの機能特性は、抗体の機能特性と似ている。しかしながら、Anticalin（登録商標）は、抗体にまさるいくつかの利点（より小さいサイズ、単一ポリペプチド鎖という組成、および遺伝子レベルで容易に操作され得る4つの超可変ループの単純なセットを含む）を有する。Anticalin（登録商標）は、例えば、抗体よりも約8倍小さく、約180アミノ酸のサイズおよび約20kDaの質量を有する。Anticalin（登録商標）は、抗体よりも良好な組織透過性を有し、70℃までの温度において安定であり、また、抗体とは異なり、Anticalin（登録商標）は、細菌細胞（例えば、大腸菌細胞）において大量に産生され得る。さらに、抗体および他のほとんどの抗体模倣物は、タンパク質のような高分子にだけ方向づけられ得るが、Anticalin（登録商標）は、小分子にも選択的に結合することができる。Anticalin（登録商標）は、例えば、米国特許第7,723,476号に記載されている。ある特定の実施形態において、本開示は、Affibodyと会合したSurf+透過ポリペプチドを含む複合体を提供し、ここで、そのAffibodyは、細胞内に発現された標的に結合する。

【0167】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、システインリッチポリペプチド由来の結合部位を含む。本開示の実施において使用されるシステインリッチドメインは、代表的には、アルファヘリックス、ベータシートまたはベータバレル構造を形成しない。代表的には、ジスルフィド結合が、3次元構造へのそのドメインの折り畳みを促進する。通常、システインリッチドメインは、少なくとも2つのジスルフィド結合、より代表的には、少なくとも3つのジスルフィド結合を有する。例示的なシステインリッチポリペプチドは、Aドメインタンパク質である。Aドメイン（時折、「補体型リピート（complement-type repeats）」と呼ばれる）は、約30～50または30～65アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、そのドメインは、約35～45アミノ酸、場合によっては、約40アミノ酸を含む。その30～50アミノ酸の中に、約6個のシステイン残基が存在する。その6つのシステインのうち、ジスルフィド結合は、代表的には、以下のシステインの間に：C1とC3との間、C2とC5との間、C4とC6との間に見られる。Aドメインは、リガンド結合モイエティを構成する。そのドメインのシステイン残基は、ジスルフィド連結されて、コンパクトで安定な機能的に独立したモイエティを形成する。これらのリピートのクラスターは、リガンド結合ドメインを構成し、クラスター形成の差異（differential clustering）は、リガンド結合に関して特異性を付与し得る。Aドメインを含む例示的なタンパク質としては、例えば、補体構成要素（例えば、C6、C7、C8、C9およびI因子）、セリンプロテアーゼ（例えば、エンテロペプチダーゼ、マトリプターゼ（matrilysin）およびコリン（corin））、膜貫通タンパク質（例えば、ST7、LRP3、LRP5およびLRP6）およびエンドサイトーシスレセプター（例えば、ソルチリン（Sortilin）関連レセプター、LDLレセプター、VLDLR、LRP1、LRP2およびApobE2）が挙げられる。所望の結合特異性のAドメインタンパク質を生成するための方法は、例えば、WO02/088171およびWO04/044011（これらの各々は参照により本明細書中に援用される）に開示されている。

【0168】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、リピートタンパク質由来の結合部位を含む。リピートタンパク質は、積み重なって連続的なドメインを形成する連続コピーの小さい（例えば、約20～約40アミノ酸残基の）構造単位またはリピートを含むタンパク質である。リピートタンパク質は、そのタンパク質におけるリピートの数を調整することによって、特定の標的結合部位に適するように改変され得る。例示的なリピートタンパ

ク質としては、設計アンキリンリピートタンパク質 (designed ankyrin repeat proteins) (すなわち、DARPin) (例えば、Binzら、Nat. Biotechnol., 22: 575-582 (2004) を参照のこと) またはロイシンリッチリピートタンパク質 (すなわち、LRRP) (例えば、Pancerら、Nature, 430: 174-180 (2004) を参照のこと) が挙げられる。

【0169】

本明細書中で使用されるとき、「DARPin」は、代表的には、高度に特異的かつ高親和性の標的タンパク質結合を示す遺伝的に操作された抗体模倣タンパク質である。DARPinは、最初に、天然のアンキリンタンパク質から得られた。ある特定の実施形態において、DARPinは、アンキリンタンパク質の3、4または5つのリピートモチーフを含む。ある特定の実施形態において、アンキリンリピートの単位は、30～34アミノ酸残基からなり、タンパク質間相互作用を媒介するように機能する。ある特定の (ceratin) 実施形態において、各アンキリンリピートは、ヘリックス・ターン・ヘリックスの立体構造を示し、そのようなタンデム反復の一続きは、ほぼ直鎖状のアレイに詰め込まれて、比較的柔軟性のループによって接続されたヘリックス・ターン・ヘリックスバンドルを形成する。ある特定の実施形態において、アンキリンリピートタンパク質の球状構造は、リピート内およびリピート間の疎水性相互作用および水素結合相互作用によって安定化される。アンキリンリピートの反復性の性質および細長い性質は、タンパク質の安定性、フォールディングおよびアンフォールディングならびに結合特異性における、アンキリンリピートタンパク質の独特の特徴に対する分子基盤を提供する。理論に拘束されることを望むものではないが、アンキリンリピートタンパク質は、特定の配列を認識せず、相互作用する残基は、アンキリンリピートタンパク質とその標的タンパク質の両方の分子全体に不連続に分散されていると考えられている。さらに、数千のアンキリンリピート配列が利用できるおかげで、合理的デザインを使用することにより、任意の数のタンパク質を標的化するDARPinとして使用するためのアンキリンリピートドメインの特異性および安定性の改変が実行可能になった。DARPinドメインの分子質量は、代表的には、4または5リピートDARPinに対して、それぞれ約14または18kDaである。DARPinは、例えば、米国特許第7,417,130号に記載されている。アンキリン繰り返し単位の今までに決定されたすべての三次構造は、ベーターヘアピンの後の2つの逆平行のアルファヘリックスから構成され、繰り返し単位をその次の繰り返し単位と接続するループで終わる特徴を共有する。アンキリン繰り返し単位で作られたドメインは、その繰り返し単位を、伸長したおよび湾曲した構造に積み重ねることによって形成される。ウミヤツメおよび他の無顎類の獲得免疫系の一部分に由来するLRRP結合部位は、それらが、リンパ球成熟中に一連のロイシンリッチリピート遺伝子の組換えによって形成されるという点において、抗体に似ている。DARPinまたはLRRP結合部位を作製するための方法は、WO02/20565およびWO06/083275 (これらの各々は参照により本明細書中に援用される) に記載されている。

【0170】

本開示における使用に適したAAMモイエティの別の例は、結合領域が抗体分子のFcドメイン内に操作される技術に基づく。これらの抗体様分子は、本開示において使用するためのAAMモイエティの別の例である。ある特定の実施形態において、抗体模倣物は、定常ドメインおよび/または可変ドメインの非CDRループを用いて操作され、それによって、非CDRループを介したエピトープへの結合を媒介する、免疫グロブリン (immunoglobulin) のCH2およびCH3ドメインを含む抗体様分子の全部または一部を含む。例示的な技術としては、F-Starの技術 (例えば、抗原結合Fc分子 (FcabTM と呼ばれる) または二重の機能を有する完全長抗体様分子 (mAb^{2TM})) が挙げられる。FcabTM (抗原結合Fc) は、これらの抗体様分子の「圧縮」バージョンである。これらの分子は、天然にはホモ二量体 (50kDa) として折り畳まれる、抗体のFc部分のCH2およびCH3ドメインを含む。抗原結合部位がCH3ドメイン内に

操作されるが、その分子は、従来の抗体可変領域を欠く。

【0171】

類似の抗体様分子は、mAb^{2TM}分子と称される。さらなる結合ドメイン（例えば、2つ）を有する完全長IgG抗体は、CH3ドメイン内に操作された。CH3ドメイン内に操作されたさらなる結合部位のタイプに応じて、これらの分子は、二重特異性もしくは多重特異性であり得るか、または別途、組織標的化を促進し得る。

【0172】

この技術は、例えば、WO08/003103、WO12/007167ならびに米国出願20090298195（これらの開示は、参照により本明細書によって援用される）に記載されている。

【0173】

他の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、Src相同ドメイン（例えば、SH2またはSH3ドメイン）、PDZドメイン、ベーターラクタマーゼ、高親和性プロテアーゼインヒビターまたは小ジスルフィド結合タンパク質骨格（例えば、サソリ毒）に由来する結合部位を含む。これらの分子に由来する結合部位を作製するための方法は、当該分野において開示されており、例えば、Pannira, J. Biol. Chem., 277:21666-21674 (2002)、Schneiderら、Nat. Biotechnol., 17:170-175 (1999); Legendreら、Protein Sci., 11:1506-1518 (2002); Stoopら、Nat. Biotechnol., 21:1063-1068 (2003); およびVitaら、PNAS, 92:6404-6408 (1995)を参照のこと。なおも他の結合部位は、EGF様ドメイン、Kringledメイン、PANドメイン、Glaドメイン、SRCRドメイン、Kunitz/ウシ腓トリプシンインヒビタードメイン、Kazal型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、Treffoil (P型)ドメイン、フォン・ビルブラン因子C型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、CUBドメイン、チログロブリンI型リピート、LDLレセプタークラスAドメイン、Sushiドメイン、Linkドメイン、トロンボスポンジンI型ドメイン、免疫グロブリン様ドメイン、C型レクチンドメイン、MAMドメイン、フォン・ビルブラン因子A型ドメイン、ソマトメジンBドメイン、WAP型4ジスルフィドコアドメイン、F5/8C型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、ラミニン型EGF様ドメイン、C2ドメインおよび当業者に公知の他のそのようなドメイン、ならびにそれらの誘導体および/またはバリエーションからなる群より選択される結合ドメインに由来し得る。例示的な抗体模倣モイェティ分子およびそれを作製する方法は、Stemmerら、“Protein scaffolds and uses thereof”、米国特許公開番号20060234299（2006年10月19日）およびHeyら、Artificial, Non-Antibody Binding Proteins for Pharmaceutical and Industrial Applications, TRENDS in Biotechnology, vol. 23, No. 10, 表2およびpp. 514-522（2005年10月）にも見られる。

【0174】

1つの実施形態において、抗体模倣分子は、Kunitzドメインを含む。本明細書中で使用される「Kunitzドメイン」は、ある特定のプロテアーゼ、例えば、セリンプロテアーゼを阻害する保存されたタンパク質ドメインである。Kunitzドメインは、比較的小さく、代表的には、約50～60アミノ酸長であり、約6kDaの分子量を有する。Kunitzドメインは、代表的には、塩基性の電荷を有し、折り畳まれたペプチドのコンパクトかつ安定な性質に寄与するジスルフィド結合を形成する2、4、6もしくは8個またはそれ以上の配置によって特徴づけられる。例えば、多くのKunitzドメインは、3つのジスルフィド結合を形成する6つの保存されたシステイン残基を有する。Kunitzドメインのジスルフィドリッチα/βフォールドは、2、3（代表的には）もしくは4つまたはそれ以上のジスルフィド結合を含み得る。

【0175】

Kunitzドメインは、例えば、3つのジスルフィド結合で安定化された、および堅い立体構造 (confirmation) において主要な決定基であるP1残基を特徴づける反応性部位領域を含む、西洋ナシ形の構造を有する。これらのインヒビターは、活性部位間隙内へのP1残基の挿入によって、その生理的に関連する高分子基質に対する標的タンパク質 (例えば、セリンプロテアーゼ) の接近を競合的に妨げる。プロテイナーゼ阻害性ループにおけるP1残基は、主要な特異性決定基を提供し、特定のKunitzタンパク質が、標的化されたプロテイナーゼに対して有する阻害活性の多くを規定する。代表的には、反応性部位 (P) のN末端側は、PのC末端側よりもエネルギー的に重要である。ほとんどの場合、リジンまたはアルギニンが、P1位を占めることにより、タンパク質基質中のそれらの残基に隣接して切断するプロテイナーゼを阻害する。他の残基、特に、インヒビターループ領域における他の残基は、結合の強度に寄与する。一般に、標的タンパク質における約10~12アミノ酸残基およびプロテイナーゼにおける20~25残基は、安定したプロテイナーゼ-インヒビター複合体の形成において直接接触しており、約600~900Åの埋没領域 (buried area) を提供する。P部位における残基および周辺の残基を改変することによって、Kunitzドメインは、最適なタンパク質、例えば、最適な細胞内タンパク質を標的化するおよび阻害するまたは活性化するように設計され得る。Kunitzドメインは、例えば、米国特許第6,057,287号に記載されている。

10

【0176】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣分子は、Affilin (登録商標) である。本明細書中で使用されるとき、「Affilin (登録商標)」分子は、タンパク質および低分子化合物に対して特定の親和性について設計された小さい抗体模倣タンパク質である。新しいAffilin (登録商標) 分子は、2つのライブラリー (その各々が、異なるヒト由来骨格タンパク質に基づく) から非常に迅速に選択され得る。Affilin (登録商標) 分子は、免疫グロブリンタンパク質に対していかなる構造的相同性も示さない。一般に使用されるAffilin (登録商標) 骨格は2つ存在し、そのうちの一方は、ガンマ結晶のヒトの眼の水晶体構造タンパク質であり、他方は、「ユビキチン」スーパーファミリータンパク質である。両方のヒト骨格は、非常に小さく、高温安定性を示し、pH変化および変性剤に対してほとんど抵抗性である。この高い安定性は、主に、これらのタンパク質の広範なベータシート構造に起因する。ガンマ結晶由来タンパク質の例は、WO200104144に記載されており、「ユビキチン様」タンパク質の例は、WO2004106368に記載されている。

20

30

【0177】

別の実施形態において、本開示の抗体模倣モイエティ分子は、Avimerである。Avimerは、インビトロエキソシヤフリングおよびファージディスプレイによって、ヒト細胞外レセプタードメインの大きなファミリーから進化されて、結合特性および阻害特性を有するマルチドメインタンパク質を生成する。複数の独立した結合ドメインの連結は、アビディティーをもたらすと示されており、従来の単一エピトープ結合タンパク質と比べて、親和性および特異性の改善をもたらす。ある特定の実施形態において、Avimerは、30~35アミノ酸の2つ以上のペプチド配列 (各々がリンカーペプチドによって連結される) からなる。それらの個別の配列は、様々な膜レセプターのAドメインに由来し、ジスルフィド結合およびカルシウムによって安定化された堅い構造を有する。各Aドメインは、標的タンパク質のある特定のエピトープに結合し得る。同じタンパク質の異なるエピトープに結合するドメインの組み合わせは、このタンパク質に対する、アビディティーとして知られる作用である親和性を増加させる (ゆえにこの名称)。他の潜在的な利点としては、大腸菌における複数の標的に特異的な分子の単純かつ効率的な生成、改善された熱安定性、およびプロテアーゼに対する抵抗性が挙げられる。ナノモル濃度以下の親和性を有するAvimerが、種々の標的に対して得られている。あるいは、それらのドメインは、種々の標的タンパク質上のエピトープに方向づけられ得る。このアプローチ

40

50

は、二重特異性モノクローナル抗体の開発においてとられるアプローチに似ている。ある研究では、抗インターロイキン6アビマーを抗免疫グロブリンGドメインで延長することによって、その血漿半減期が延長され得る。Avimerに関するさらなる情報は、米国特許出願公開番号2006/0286603、2006/0234299、2006/0223114、2006/0177831、2006/0008844、2005/0221384、2005/0164301、2005/0089932、2005/0053973、2005/0048512、2004/0175756（これらのすべてが、それらの全体が本明細書によって参照により援用される）に見られる。

【0178】

前述は、抗体模倣物のクラスの数多くの例を提供している。ある特定の実施形態において、本開示は、AAMモイエティ部分が、細胞内標的に結合する抗体模倣物（例えば、前述のクラスの抗体模倣物のいずれか）である複合体を提供する。これらの任意の抗体模倣物は、Surf+透過ポリペプチドまたはSurf+透過ポリペプチドを含む一部（Surf+透過ポリペプチドのサブカテゴリーまたは特定の例のいずれかを含む）と複合体化され得る。

【0179】

複合体の形成

本開示は、(i) Surf+透過ポリペプチド部分、および(ii)そのSurf+透過ポリペプチド部分と会合したAAMモイエティ部分（例えば、少なくとも1つのAAMモイエティ）を含む複合体を提供する。その複合体は、例えば、細胞内への送達に有用であり、ゆえに、細胞内へのAAMモイエティの送達を容易にし、その細胞内で、そのAAMモイエティは、その細胞内標的に結合し得る。本開示の複合体の例、ならびにその複合体の一部がどのように会合されるかおよび／または作製されるかが下記に提供される。本開示は、(i) Surf+透過ポリペプチド部分、および(ii)そのSurf+透過ポリペプチド部分と会合したAAMモイエティ部分（例えば、少なくとも1つのAAMモイエティ）を含む複合体を提供する。そのAAMモイエティ部分は、細胞内標的に結合し、Surf+透過ポリペプチド部分は、細胞内への複合体の侵入、ひいてはAAMモイエティの侵入を容易にする。いったん細胞内に入ると、AAMモイエティ部分は、細胞内に発現された標的に結合し得る。ある特定の実施形態において、AAMモイエティとSurf+透過ポリペプチドとの会合は、破壊可能である。したがって、ある特定の実施形態において、いったん複合体が細胞に入ったら、その会合は、破壊され得、AAMモイエティだけが、標的に結合し得るか、または標的に結合し続け得る。しかしながら、その会合は、破壊される必要はなく、複合体は、細胞内への侵入の後、インタクトなままに残存してもよい。

【0180】

本開示の複合体は、ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分に加えて、部分を含み得る。例えば、複合体は、1つ以上のリンカーを含み得、複合体は、その複合体を細胞内の位置に局在化させるのを助ける配列を含み得、かつ／または複合体は、その複合体もしくはその複合体の一部の検出および／もしくは精製を容易にするタグを含み得る。これらのさらなる配列は、N末端、C末端または内部に位置し得る。さらに、さらなる部分は、Surf+透過ポリペプチド部分、AAMモイエティ部分またはその両方に相互接続され得る。

【0181】

融合タンパク質を含む本開示の複合体は、細胞内(intracellular)標的に結合するAAMモイエティと会合した、細胞を透過するSurf+透過ポリペプチドを含む。これらの複合体は、融合タンパク質などの複合体として提供されるとき、細胞を透過し、AAMモイエティを介して細胞内標的に結合する。複合体または融合タンパク質として提供されるとき（例えば、Surf+透過ポリペプチドおよびAAMモイエティが会合されるとき）、その複合体は、細胞を透過し、AAMモイエティは、その細胞内標的に結合することができる。例として、AAMモイエティは、細胞内標的（例えば、ポリペプ

チドまたはペプチド)に結合し得、以下の機構のうちの1つ以上を介して標的の活性および／または細胞の活性を変化させ得る：(i)標的の1つ以上の機能を阻害する；(ii)標的の1つ以上の機能を活性化させる；(iii)標的の活性を増加または低下させる；(iv)標的の分解を促進または阻害する；(v)標的の局在化を変更する；および(vi)標的と別のタンパク質との結合を妨げる。

【0182】

ある特定の実施形態において、複合体のSurf+透過ポリペプチドおよびAAMモイエティ部分は、共有結合的に会合される。例えば、これらの2つの部分は、融合され得る(例えば、その複合体は、融合タンパク質を含む)。共有結合性の相互作用は、直接的であっても、間接的であってもよい(リンカーを介して)。非共有結合性の相互作用などのさらなる相互作用も、それらの2つの部分の間の会合に関与し得る。したがって、いくつかの実施形態において、そのような共有結合性の相互作用は、1つ以上のリンカーによって媒介される。いくつかの実施形態において、リンカーは、切断可能なリンカーである。ある特定の実施形態において、切断可能なリンカーは、アミド、エステルまたはジスルフィド結合を含む。例えば、そのリンカーは、細胞酵素によって切断可能なアミノ酸配列であり得る。ある特定の実施形態において、その酵素は、プロテアーゼである。他の実施形態において、その酵素は、エステラーゼである。いくつかの実施形態において、その酵素は、他の細胞型よりもある特定の細胞型において高度に発現される酵素である。例えば、その酵素は、非腫瘍細胞よりも腫瘍細胞において高度に発現される酵素であり得る。リンカーにおいて使用される例示的な配列およびそれらのリンカーを切断する酵素を表2に提示する。

【0183】

【表2】

表2. 例示的な切断可能なリンカーの配列。

切断可能な配列 (sequencer)	配列番号	リンカーを標的化する酵素
X-AGVF-X	670	リソソームチオールプロテイナーゼ(例えば、Duncanら、Biosci.Rep.,2:1041-46,1982(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)
X-GFLG-X	671	リソソームシステインプロテイナーゼ(例えば、Vaseyら、Clin.Canc.Res.,5:83-94,1999(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)
X-FK-X	672	乳癌などの多くの固形腫瘍において過剰発現されるカテプシンB-ユビキタス(例えば、Dubowchikら、Bioconjugate Chem.,13:855-69,2002;(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)
X-A*L-X	673	リソソーム加水分解酵素(例えば、Trouetら、Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,79:626-29,1982(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)
X-A*LA*L-X	674	乳癌などの多くの固形腫瘍において過剰発現されるカテプシンB-ユビキタス(例えば、Schmidら、Bioconjugate Chemistry,18:702-16,2007(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)
X-AL*AL*A-X	675	カテプシンD-ユビキタス(例えば、Czerwinskiら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95:11520-25,1998(参照により本明細書中に援用される)を参照のこと)

「X」は、Surf+透過ポリペプチドまたはAAMモイエティを表す。

「*」は、観察された切断部位を指す。

【0184】

他の例示的なリンカーとしては、可撓性リンカー(例えば、グリシンおよびセリンの1つ以上のリピート(Gly/Serリンカー))が挙げられる。ある特定の実施形態において、その可撓性リンカーは、グリシン、アラニンおよび／またはセリンのアミノ酸残基を含む(comprises)。単純なアミノ酸(例えば、単純な側鎖(例えば、H、CH

3 または CH_2OH)を有するおよび／または非分枝のアミノ酸)は、そのリンカー内により高い可撓性(例えば、2次元または3次元の可撓性)を提供する。さらに、交互のグリシン、アラニンおよび／またはセリン残基は、リンカーにさらに高い可撓性を提供し得る。それらのアミノ酸は、機能的なままで、リンカーと一致した任意の様式で交替／反復し得る(例えば、発現されたおよび／または活性な融合タンパク質をもたらす)。例示的な可撓性リンカーとしては、 $\text{gly-gly-gly-gly-ser}$ 、 gly-ser 、 ala-ser および ala-gly のリピートを含むリンカーが挙げられる。他の組み合わせも可能である。

【0185】

ある特定の実施形態において、 Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティは、自己スプライシングされて、ペプチド結合を介して Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティを接合する、インテインを含む構築物を使用することによって融合される。

10

【0186】

別の実施形態において、例えば、融合構築物の発現が实际的でない(例えば、不十分である)かまたは可能でない場合、 Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティを含むウイルスの2Aペプチド構築物を使用することによって合成される。この実施形態において、 Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティの遺伝子は、そのバイシストロニックな構築物上で発現され得、2Aペプチドは、それらの2つのタンパク質の翻訳時「切断」をもたらす(*Trichas*ら、*BMC Biology* 6:40, 2008)。

20

【0187】

本開示は、 Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティ部分が共有結合または非共有結合によって会合された複合体を企図する。いずれの場合も、会合は、直接的であってもよいし、1つ以上のさらなる介在リンカー(*liners*)または介在モイエティを介してでもよい。

【0188】

いくつかの実施形態において、 Surf +透過ポリペプチドおよびAAMモイエティは、化学的またはタンパク質性のリンカーまたはスペーサーを通じて会合される。例示的なリンカーおよびスペーサーとしては、置換もしくは非置換のアルキル鎖、ポリエチレングリコール誘導体、アミノ酸スペーサー、糖、または当該分野において通常の脂肪族もしくは芳香族のスペーサーが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0189】

好適なリンカーとしては、例えば、ホモ二官能性およびヘテロ二官能性の架橋分子が挙げられる。ホモ二官能性の分子は、少なくとも2つの同じ反応性官能基を有する。ホモ二官能性分子上の反応性官能基としては、例えば、アルデヒド基および活性エステル基が挙げられる。アルデヒド基を有するホモ二官能性分子としては、例えば、グルタルアルデヒドおよびスバルアルデヒド(*subaraldehyde*)が挙げられる。

【0190】

少なくとも2つの活性エステル単位を有するホモ二官能性リンカー分子は、ジカルボン酸およびN-ヒドロキシスクシンイミドのエステルを含む。そのようなN-スクシンイミジルエステルのいくつかの例としては、スベリン酸ジスクシンイミジルおよびジチオービス(スクシンイミジルプロピオネート)ならびにそれらの可溶性ビススルホン酸およびビススルホン酸塩(例えば、それらのナトリウム塩およびカリウム塩)が挙げられる。

40

【0191】

ヘテロ二官能性リンカー分子は、少なくとも2つの異なる反応基を有する。反応性のジスルフィド結合を含むヘテロ二官能性試薬の例としては、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジル-ジチオ)プロピオネート(*Carlsson*ら、1978. *Biochem*

50

． J．， 173：723－737）、ナトリウム S－4－スクシンイミジルオキシカルボニル－アルファ－メチルベンジルチオスルフェートおよび 4－スクシンイミジルオキシカルボニル－アルファ－メチル－（2－ピリジルジチオ）トルエンが挙げられる。チオール基と反応する二重結合を有する反応基を含むヘテロ二官能性試薬の例としては、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（cyclohexane）－1－カルボキシレートおよびスクシンイミジル m－マレイミドベンゾエートが挙げられる。他のヘテロ二官能性分子としては、スクシンイミジル 3－（マレイミド）プロピオネート、スルホスクシンイミジル 4－（p－マレイミド－フェニル）ブチレート、スルホスクシンイミジル 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、マレイミドベンゾイル－5 N－ヒドロキシースクシンイミドエステルが挙げられる。

10

【0192】

架橋タンパク質の他の手段は、アクセプター基と選択的に相互作用する親和性分子結合対を利用する。結合対の一方の実体が、Surf＋透過ポリペプチドに融合され得るか、または別途連結され得、結合対の他方の実体が、AAMモイエティに融合され得るか、または別途連結され得る。例示的な親和性分子結合対としては、ビオチンおよびストレプトアビジンならびにそれらの誘導体；金属結合分子；ならびにこれらの分子のフラグメントおよび組み合わせが挙げられる。例示的な親和性結合対としては、StreptTag（WHPQFEK）（配列番号 657）／SBP（ストレプトアビジン結合タンパク質）、セルロース結合ドメイン／セルロース、キチン結合ドメイン／キチン、S－ペプチド／RNAseA の S－フラグメント、カルモジュリン結合ペプチド／カルモジュリン、およびマルトース結合タンパク質／アミロースが挙げられる。

20

【0193】

1つの実施形態において、Surf＋透過ポリペプチドおよび AAMモイエティは、ユビキチン（およびユビキチン様）結合体化によって連結される。

【0194】

本開示は、Surf＋透過ポリペプチドおよび AAMモイエティ（例えば、抗体分子、または非抗体分子骨格、例えば、DARPin、Adnectin（登録商標）、Anticalin（登録商標）もしくは Kunitzドメインポリペプチド）をコードする核酸も提供する。Surf＋透過ポリペプチドおよび AAMモイエティの複合体は、必要に応じてペプチドリンカーによって分断された融合タンパク質として発現され得る。そのペプチドリンカーは、切断可能であり得るか、または切断不可能であり得る。融合タンパク質をコードする核酸は、任意の方向でその融合物を発現し得る。例えば、その核酸は、C末端の AAMモイエティ（例えば、抗体）に融合された N末端の Surf＋透過ポリペプチドを発現し得るか、または C末端の Surf＋透過ポリペプチドに融合された N末端の AAMモイエティを発現し得る。

30

【0195】

Surf＋透過ポリペプチドをコードする核酸は、AAMモイエティをコードする核酸を有するベクターとは別個のベクター上に存在し得る。Surf＋透過ポリペプチドおよび AAMモイエティは、別々に発現され得、細胞内送達のために細胞に導入する前に複合体化され得る（化学的連結を含む）。単離された複合体は、薬学的組成物として被験体に投与するために製剤化され得る。

40

【0196】

本開示は、Surf＋透過ポリペプチドもしくは AAMモイエティをコードする核酸を含むかまたは融合タンパク質として複合体を含む宿主細胞も提供する。その宿主細胞は、例えば、原核細胞（例えば、大腸菌）または真核細胞であり得る。

【0197】

ある特定の実施形態において、複合体をコードする組換え核酸またはその一部は、発現構築物における 1つ以上の調節ヌクレオチド配列に作動可能に連結され得る。調節ヌクレオチド配列は、通常、発現のために使用される宿主細胞にとって適切なものであり得る。数多くのタイプの適切な発現ベクターおよび好適な調節配列が、種々の宿主細胞に対して

50

当該分野で公知である。代表的には、前記1つ以上の調節ヌクレオチド配列としては、プロモーター配列、リーダー配列またはシグナル配列、リボソーム結合部位、転写開始配列および転写終結配列、翻訳開始配列および翻訳終結配列、ならびにエンハンサー配列またはアクチベーター配列が挙げられ得るが、これらに限定されない。当該分野で公知であるような構成的プロモーターまたは誘導性プロモーターが、本開示によって企図される。それらのプロモーターは、天然に存在するプロモーター、または2つ以上のプロモーターのエレメントを組み合わせたハイブリッドプロモーターであり得る。発現構築物は、プラスミドなどのエピソードとして細胞に存在し得るか、または発現構築物は、染色体に挿入され得る。好ましい実施形態において、発現ベクターは、形質転換された宿主細胞の選択を可能にする選択マーカー遺伝子を含む。選択マーカー遺伝子は、当該分野で周知であり、使用される宿主細胞によって異なり得る。ある特定の態様において、本開示は、本開示の複合体（例えば、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む複合体）ポリペプチドをコードし、少なくとも1つの調節配列に作動可能に連結されたヌクレオチド配列を含む発現ベクターに関する。調節配列は、当該分野において認識されており、コードされているポリペプチドの発現を指示するように選択される。したがって、調節配列という用語には、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御領域が含まれる。例示的な調節配列は、Goeddel; Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, CA (1990)に記載されている。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択および／または発現が望まれるタンパク質のタイプなどの因子に依存し得ることが理解されるべきである。さらに、ベクターのコピー数、そのコピー数を調節する能力、およびベクターによってコードされる他の任意のタンパク質（例えば、抗菌マーカー）の発現もまた、考慮されるべきである。

10

20

【0198】

本開示は、融合タンパク質として複合体をコードする核酸を含むかまたはその核酸でトランスフェクトされた宿主細胞も提供する。その宿主細胞は、例えば、原核細胞（例えば、大腸菌）または真核細胞であり得る。他の好適な宿主細胞は、当業者に公知である。

【0199】

複合体または複合体の一部をコードする核酸配列に加えて、組換え発現ベクターは、さらなる核酸配列（例えば、宿主細胞においてベクターの複製を制御する配列（例えば、複製開始点）および選択マーカー遺伝子）を有し得る。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易にする。例示的な選択マーカー遺伝子としては、大腸菌において使用するためのアンピシリン耐性遺伝子およびカナマイシン耐性遺伝子が挙げられる。

30

【0200】

本開示はさらに、本開示の融合タンパク質を生成する方法に関する。例えば、発現ベクターでトランスフェクトされた宿主細胞は、ポリペプチドの発現が生じるのを可能にする適切な条件下において培養され得る。そのポリペプチドは、分泌され得、細胞とポリペプチドを含む培地との混合物から単離され得る。あるいは、そのポリペプチドは、細胞質中または膜画分中に保持され得、それらの細胞が、回収され、溶解され、タンパク質が単離され得る。細胞培養物には、宿主細胞、培地および他の副産物が含まれる。細胞培養に好適な培地は、当該分野で周知である。そのポリペプチドは、タンパク質を精製するための当該分野で公知の手法（イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、限外濾過、電気泳動、およびそのポリペプチドの特定のエピトープに特異的な抗体を用いたイムノアフィニティー精製を含む）を使用して、細胞培養培地、宿主細胞またはその両方から単離され得る。好ましい実施形態において、ポリペプチドは、その精製を容易にするドメインを含む融合タンパク質である。

40

【0201】

Surf+透過ポリペプチドをコードする核酸は、AAMモイエティをコードする核酸を有するベクターとは別個のベクター上に存在し得る。その複合体の一部は、別々に発現

50

され得、細胞内送達のために細胞に導入する前に複合体化され得る。単離された複合体は、薬学的組成物として被験体に投与するために製剤化され得る。

【0202】

本開示の組換え核酸は、クローニングされた遺伝子またはその一部を、原核細胞、真核細胞（酵母、鳥類、昆虫または哺乳動物）またはその両方における発現に適したベクターにライゲートすることによって、生成され得る。組換えポリペプチドを生成するための発現媒体には、プラスミドおよび他のベクターが含まれる。例えば、好適なベクターとしては、以下のタイプのプラスミドが挙げられる：大腸菌などの原核細胞における発現用の、pBR322由来プラスミド、pEMBL由来プラスミド、pEX由来プラスミド、pBTac由来プラスミドおよびpUC由来プラスミド。好ましい哺乳動物発現ベクターは、細菌におけるそのベクターの増殖を促進する原核生物の配列と、真核細胞において発現される1つ以上の真核生物の転写単位の両方を含む。pcDNA1/amp、pcDNA1/neo、pRc/CMV、pSV2gpt、pSV2neo、pSV2-dhfr、pTk2、pRSVneo、pMSG、pSVT7、pkoneoおよびpHyg由来ベクターは、真核細胞のトランスフェクションに適した哺乳動物発現ベクターの例である。これらのベクターのいくつかは、原核細胞と真核細胞の両方において複製および薬物耐性選択を容易にするために、細菌のプラスミド（例えば、pBR322）由来の配列で改変される。あるいは、ウイルス（例えば、ウシパピローマウイルス（BPV-1）またはエプスタイン・バーウイルス（pHEBo、pREP由来およびp205））の誘導体が、真核細胞におけるタンパク質の一過性の発現のために使用され得る。プラスミドの調製および宿主生物の形質転換において使用される様々な方法は、当該分野で周知である。原核細胞と真核細胞の両方に対する他の好適な発現系、ならびに一般的な組換え手順については、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., Sambrook, FritschおよびManiatis編（Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989）の第16および17章を参照のこと。場合によっては、バキュロウイルス発現系を使用することによって組換えポリペプチドを発現することが望ましいことがある。そのようなバキュロウイルス発現系の例としては、pVL由来ベクター（例えば、pVL1392、pVL1393およびpVL941）、pAcUW由来ベクター（例えば、pAcUW1）およびpBlueBac由来ベクター（例えば、 β -gal含有pBlueBac111）が挙げられる。

【0203】

融合遺伝子を作製するための手法は、周知である。本質的に、種々のポリペプチド配列をコードする様々なDNAフラグメントの接合は、ライゲーション用の平滑末端またはスタガー末端（stagger-ended termini）、適切な末端を提供する制限酵素消化、必要に応じて付着末端の充填（filling-in）、望ましくない接合を回避するアルカリホスファターゼ処理、および酵素的ライゲーションを使用して、従来の手法に従って行われる。別の実施形態において、融合遺伝子は、自動DNA合成装置を含む従来の手法によって合成され得る。あるいは、遺伝子フラグメントのPCR増幅が、2つの連続した遺伝子フラグメント（それらはその後、アニールされて、キメラ遺伝子配列を生成し得る）の間に相補的なオーバーハングを生じるアンカープライマーを使用して行われ得る（例えば、Current Protocols in Molecular Biology, eds. Ausubelら、John Wiley & Sons: 1992を参照のこと）。

【0204】

本開示の融合ポリペプチドまたはタンパク質は、数多くの方法で作製され得ることが理解されるべきである。例えば、Surf+透過ポリペプチドおよびAAMモイエティは、別々に作製され得、例えば、それぞれのタンパク質をコードする核酸構築物から2つの別個の細胞培養物において組換え的に生成され得る。それらのタンパク質は、生成されたら、直接またはリンカーを介して化学的に結合体化され得る。別の例として、融合ポリペ

チドは、融合ポリペプチド全体（必要に応じて、1つ以上のリンカー、タグまたは他のモイエティを含む）が、その複合体の S u r f + 透過ポリペプチド部分と A A Mモイエティ部分の両方をコードするヌクレオチド配列を含む核酸構築物から生成される、インフレーション融合物として生成され得る。

【0205】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、A A Mモイエティの活性が維持されつつ、結合（例えば、共有結合または非共有結合によるもの）が形成される条件下において形成される。

【0206】

A A Mモイエティの活性（例えば、標的結合）に対する結合の影響を最小にするために、A A Mモイエティへのいずれの結合も、A A Mモイエティの標的と相互作用する領域から離れたタンパク質上の部位に存在し得る。

【0207】

さらに、切断可能なリンカーの場合、S u r f + 透過ポリペプチドと A A Mモイエティとの間でリンカーを切断する酵素は、A A Mモイエティには影響を及ぼさず、A A Mモイエティの構造は、インタクトなままに残り、A A Mモイエティは、標的結合活性を保持する。

【0208】

他の実施形態において、A A Mモイエティの活性は維持されつつ、複合体の S u r f + 透過ポリペプチドおよび A A Mモイエティ部分は、例えば、細胞内で、結合（例えば、共有結合または非共有結合）が解離される条件下において、分離される。例えば、S u r f + 透過ポリペプチドおよび A A Mモイエティは、A A Mモイエティの活性を干渉しないプロテアーゼに感受性の切断可能なペプチドリinkerによって接合され得る。

【0209】

いくつかの実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチド部分および A A Mモイエティ部分は、エンドソームのより低い p H に起因して、エンドソーム内で分離される。したがって、これらの実施形態において、リンカーは、より低い p H に応答して切断されるかまたは破壊されるが、A A Mモイエティの活性は、影響されない。

【0210】

いくつかの実施形態において、A A Mモイエティは、細胞内標的に結合し、その細胞内標的の活性を阻害する（または活性化する）が、A A Mモイエティは、なおも S u r f + 透過ポリペプチドと複合体化されている。したがって、その複合体は、標的タンパク質に対する A A Mモイエティの活性の前に、細胞内で解離しない。他の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドおよび A A Mモイエティは、細胞内への送達後に解離し、例えば、A A Mモイエティは、S u r f + 透過ポリペプチドからの解離の後に、その細胞内標的と相互作用し得る。

【0211】

本開示は、複合体の前述の説明が、本明細書中に記載されるいずれの実施形態および実施形態の組み合わせにも適用可能であることを企図することに注意されるべきである。例えば、上記の説明は、A A Mモイエティ部分が、さらなる配列（例えば、それ自体の天然に存在するポリペプチドに由来するさらなる配列）の文脈において提示される S u r f + 透過ポリペプチド（P o l y p e p t i d）を含む部分と会合されている複合体の文脈において適用可能である。この文脈において、任意の相互接続が、複合体の2つの部分（A A M部分および S u r f + 透過ポリペプチド部分）を介するが、その相互接続は、S u r f + 透過ポリペプチドと A A Mモイエティとの間で直接的なものではない可能性がある。

【0212】

改変

上で詳述されたように、本開示は、S u r f + 透過ポリペプチド（天然に存在するものまたはタンパク質の改変によって生成されるもの）が、化学的または生物学的に改変され得ることを企図する。例えば、1つ以上のアミノ酸が、一次配列に付加され得るか、一次

10

20

30

40

50

配列から削除され得るか、または変更され得る。これには、ポリペプチドを超荷電する（例えば、表面正電荷、実効電荷または電荷／分子量を増加させる）ことを目的とした変更が含まれる。しかしながら、S u r f + 透過ポリペプチドに対する改変には、タンパク質を超荷電することを目的としないバリエーションも含まれる。

【0213】

この項では、さらなる改変が記載される。その改変は、本開示の複合体に対する改変であり得、その改変は、S u r f + 透過ポリペプチド部分またはA A Mモイエティ部分のいずれかまたは両方に直接または間接的に付け加えられ得る。例えば、ポリヒスチジンタグまたは他のタグが、複合体または複合体のいずれかの部分の精製を助けるために、複合体またはその複合体のいずれかのポリペプチド部分に付加され得る。複合体の生物学的、生化学的および／または生物物理的特性を変化させるために、他のペプチド、タンパク質または小分子が、その複合体上に付加され得る。例えば、標的化ペプチドが、S u r f + 透過ポリペプチドまたは複合体の一次配列に付加され得る。

【0214】

S u r f + 透過ポリペプチドまたは複合体の他の改変としては、翻訳後修飾または生成後修飾（例えば、グリコシル化、リン酸化、アシル化、脂質化、ファルネシル化、アセチル化、タンパク質分解など）が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドまたは複合体は、その免疫原性を低下させるように改変され得る。ある特定の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドまたは複合体は、半減期またはバイオアベイラビリティを改善するように改変され得る。

【0215】

ある特定の実施形態において、複合体または複合体のいずれかの部分は、例えば、S u r f + 透過ポリペプチド、A A Mモイエティおよび／または複合体の血清半減期を延長するために、可溶性ポリマーまたは炭水化物に結合体化され得る。例えば、S u r f + 透過ポリペプチド、A A Mモイエティまたは複合体は、ポリエチレングリコール（P E G）ポリマー、例えば、モノメトキシP E Gに結合体化され得る。安定化材料として有用な他のポリマーは、天然の、半合成の（改変された天然の）または合成の起源であり得る。例示的な天然ポリマーとしては、天然に存在する多糖、例えば、アラビナン、フルクタン、フカン、ガラクトン、ガラクトツロナン、グルカン、マンナン、キシラン（例えば、イヌリン）、レバン、フコイダン、カラギナン、ガラトカロロス（g a l a t o c a r o l o s e）、ペクチン酸、ペクチン（アミロース、プルラン、グリコーゲン、アミロペクチン、セルロース、デキストラン、デキストリン、デキストロース、グルコース、ポリグルコース、ポリデキストロース、プスツラン、キチン、アガロース、ケラチン、コンドロイチン、デルマタン、ヒアルロン酸、アルギン酸、キサランチンガム（x a n t h i n g u m）、デンプンおよび様々な他の天然ホモポリマーまたはヘテロポリマーを含む）（例えば、以下のアルドース、ケトース、酸またはアミンのうちの1つ以上を含むもの：エリトロース（e r y t h o s e）、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、デキストロース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、エリトルロース、リブロース、キシルロース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、マルトース、セロビオース、グリシン、セリン、トレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、グルクロン酸、グルコン酸、グルカル酸、ガラクトツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミンおよびノイラミン酸、ならびにそれらの天然に存在する誘導体）が挙げられる。したがって、好適なポリマーとしては、例えば、タンパク質、例えば、アルブミン、ポリアルギネートおよびポリラクチド-コグリコリドポリマーが挙げられる。例示的な半合成ポリマーとしては、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースおよびメトキシセルロースが挙げられる。例示的な合成ポリマーとしては、ポリホスファゼン、ヒドロキシアパタイト、フルオロアパタイトポリマー、ポリエチレン（

例えば、ポリエチレングリコール（例えば、BASF, Parsippany, N. J. から商業的に入手可能な PLURONICTM と称される化合物のクラス）、ポリオキシエチレンおよびポリエチレンテレフタレート）、ポリプロピレン（例えば、ポリプロピレングリコール）、ポリウレタン（例えば、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ塩化ビニルおよびポリビニルピロリドン）、ナイロンを含むポリアミド、ポリスチレン、ポリ乳酸、フッ素化炭化水素ポリマー、フッ素化炭素ポリマー（例えば、ポリテトラフルオロエチレン）、アクリレート、メタクリレートおよびポリメチルメタクリレートならびにそれらの誘導体が挙げられる。

【0216】

当業者は、本開示の範囲から逸脱することなく、本開示の Surf+透過ポリペプチド、AAMモイエティまたは複合体を改変する多数の方法を想像し得る。ある特定の実施形態において、改変の主な目的は、改変されていない複合体に対してその複合体をさらに超荷電する以外の目的である。本開示は、前述の改変のいずれもが、複合体の Surf+透過ポリペプチド部分または複合体の AAMモイエティ部分に対するものであり得ることを企図する。さらに、その改変は、複合体の形成の前に、複合体化（例えば、融合タンパク質の形成）と同時に、または複合体（例えば、融合タンパク質）の形成後の生成後の工程として、行われ得る。

【0217】

改変のさらなる例としては、意図された細胞内の位置に複合体を局在化することを促進する局在化ドメインが挙げられる。再度、局在化ドメインは、Surf+透過ポリペプチド部分またはAAMモイエティ部分に直接または間接的に付け加えられ得る。例示的な局在化ドメインとしては、例えば、核局在化シグナル、ミトコンドリアマトリックス局在化シグナルなどが挙げられる。ある特定の実施形態では、AAMモイエティに局在化ドメインを付け加えることが好ましい場合があり、細胞内への侵入の後に、Surf+透過ポリペプチドとAAMモイエティとの間の会合が破壊される（例えば、切断可能なリンカーの切断によって）場合、そのAAMモイエティは、なおもその局在化ドメインを含み得る。

【0218】

前述は、その主な目的が、改変されていない複合体と比べてその複合体をさらに超荷電すること以外である、本開示の複合体の改変の単なる例示である。

【0219】

検出可能モイエティ

本開示の複合体が、検出可能モイエティを含むように改変され得ることがさらに企図される。検出可能モイエティには、複合体または複合体の一部の検出を可能にする、蛍光性のもしくは別途検出可能なポリペプチド、ペプチド、放射性のもしくは他のモイエティが含まれる。そのような検出可能モイエティは、複合体のポリペプチド配列に含められ得るか、またはそれに作動可能に連結され得る（例えば、融合タンパク質において、または共有結合もしくは非共有結合によって）。本開示は、検出可能モイエティが、複合体の Surf+透過ポリペプチド部分および／または複合体の AAMモイエティ部分および／または任意のリンカー部分に直接または間接的に付け加えられ得ることを企図する。

【0220】

例示的な蛍光タンパク質としては、緑色蛍光タンパク質、青色蛍光タンパク質、シアン蛍光タンパク質または黄色蛍光タンパク質が挙げられる。他の例示的な蛍光タンパク質としては、高感度緑色蛍光タンパク質（EGFP）、スプリットGFP、AcGFP、TurboGFP、Emerald、Azami Green、ZsGreen、EBFP、Sapphire、T-Sapphire、ECFP、mCFP、Cerulean、CYPet、AmCyan1、Midori-Ishi Cyan、mTFP1（Teal）、高感度黄色蛍光タンパク質（EYFP）、Topaz、Venus、mCitrine、YPet、PhiYFP、ZsYellow1、mBanana、Kusabira Orange、mOrange、dTomato、dTomato-Tandem、DsRed、DsRed2、DsRed-Express（T1）、DsRed-Mono

mer、mTangerine、mStrawberry、AsRed2、mRFP1、JRed、mCherry、HcRed1、mRaspberry、HcRed1、HcRed-Tandem、mPlumおよびAQ143が挙げられるが、これらに限定されない。

【0221】

本開示に従って使用され得るさらなる好適な標識としては、蛍光性、化学発光性、色素生産性、リン光性および／または放射性の標識が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、エピトープタグが、複合体に含められるとき、その複合体は、そのエピトープタグと免疫反応性である抗体を使用して検出可能である。

【0222】

本開示の任意の複合体は、複合体の形成後に、その複合体が細胞を透過する能力を保持していること、およびAAMモイエティがその標的に特異的に結合する能力を保持していることを確かめるために容易に試験され得る。この試験は、その複合体が、融合タンパク質であるか（直接またはリンカーを介して）、または化学融合物であるか、または別の方法で会合されているかに関係なく、行われ得る。例として、Surf+透過ポリペプチドは、細胞透過活性についてのみ試験され得、AAMモイエティは、その標的への特異的結合について試験され得る（インビトロまたはエキソビボにおいて）。選択されたSurf+透過ポリペプチドが細胞を透過すること、およびAAMモイエティがその標的に結合することを確認した後、任意の好適な方法を使用して、複合体が生成される。複合体が形成された後、複合体の形成が細胞透過活性を干渉しなかったこと、およびSurf+透過ポリペプチドがこのカーゴと会合した状態で細胞を透過することを確認するために、細胞透過活性が再度評価される。さらに、複合体が形成された後、複合体の形成によって、AAMモイエティがその標的に特異的に結合する能力を干渉されないことを確かめるために、AAMモイエティ（複合体中に存在する）の特異的結合が試験される。

【0223】

用途

本開示は、(i) Surf+透過ポリペプチド部分および(ii) AAMモイエティ部分を含む複合体を提供し、ここで、そのSurf+透過ポリペプチド部分は、AAMモイエティ部分と会合している。本開示は、そのような複合体を使用するための方法も提供する。全体にわたって詳述されるように、AAMモイエティは、細胞において発現された標的に結合し、複合体としてAAMモイエティを提供することは、細胞内へのAAMモイエティの送達を促進する（例えば、Surf+透過ポリペプチドの細胞透過能力に起因して）。AAMモイエティは、いったん細胞内に入ったら、その標的に結合し得る。そのような結合は、AAMモイエティがSurf+透過ポリペプチド部分に複合体化されたままである間に生じ得るか、またはそのような結合は、複合体のその2つの部分の切断後または解離後に生じ得る。さらに、結合は、初めは、AAMモイエティがSurf+透過ポリペプチドに複合体化されている間に生じ得るが、次いで、その複合体は、破壊され得るかまたは切断され得、その後、AAMモイエティだけが、標的（例えば、細胞において発現された標的ポリペプチドまたはペプチド）に結合される。

【0224】

いずれのAAMモイエティも、Surf+透過ポリペプチドとの複合体として提供され得、本発明の系を使用して細胞に送達され得る。抗体および抗体模倣物を容易に作製するおよび試験することができること、ひいては標的に結合することができ、所望の活性（例えば、標的の機能を阻害すること、標的の機能を促進すること、標的の機能を干渉せずにまたは変更せずに結合すること）を有することができるAAMモイエティを作製することができることから、この系は、細胞において発現される実質的に任意の標的（例えば、ポリペプチドまたはペプチド）と組み合わせて使用され得る。したがって、本開示の複合体は、研究での使用、治療的な使用、診断的な使用、イメージングでの使用などを含む数多くの用途を有し、そのような使用は、幅広い標的および適応症にわたって適用可能である。

。

10

20

30

40

50

【0225】

以下では、特定の標的の例を含む特定の例が提供される。しかしながら、本開示の複合体の潜在的な使用法は、特定の標的ポリペプチドまたはペプチドに限定さない。むしろ、一般的な使用法としては、少なくとも以下が挙げられる。本開示の複合体は、細胞内へのAAMモイエティの送達に有用であり、それらは、標的タンパク質の標識（例えば、細胞、組織および生物全体のイメージング用）に有用である。標識は、タンパク質発現、疾患進行、細胞運命、タンパク質局在化などの調査研究を行う際に、有用であり得る。標識は、診断的にまたは予後診断的に有用であり得る（例えば、標的の発現が特定の状態と相関する場合）。ある特定の実施形態において、標識を目的としたAAMモイエティは、それが標的の機能を干渉しないように選択され得る（例えば、標的に結合するが、標的の活性を変化させないモイエティ）。

10

【0226】

さらに、本開示の複合体は、標的の発現、疾患状態における標的の存在／非存在、標的活性の阻害または促進の影響などを研究する調査環境において使用され得る。本開示の複合体は、インビトロまたはインビボでのこれらの研究に適している。細胞内へのAAMモイエティの送達を促進することによって、本開示の複合体は、AAMモイエティが細胞を透過することができないときに得られる偽陰性の結果を回避するのを助ける（例えば、そのAAMモイエティは、発現された標的と細胞内で接触できないので、実験不能（non-experiment）である）。

【0227】

さらに、本開示の複合体は、ヒトまたは動物（ある疾患または状態の動物モデルを含む）において細胞内への治療的なAAMモイエティの送達を促進することによる治療的な使用法を有する。再度、本開示の複合体を使用することにより、細胞を効率的に透過できないこと、またはその生物にとって別段毒性ではない濃度において細胞を効率的に透過できないことに起因したAAMモイエティの失敗が減少する。

20

【0228】

本開示の複合体が、研究、診断、予後診断または治療の状況において使用されるかに関係なく、その結果は、AAMモイエティが、その細胞をその複合体と接触させた（例えば、培養中の細胞を接触したまたは被験体に投与された）後に細胞内に送達されることである。AAMモイエティは、いったん細胞内に入ったら、その細胞内標的に結合する。

30

【0229】

ある特定の実施形態において、AAMモイエティは、核または細胞のサイトゾルにおいて発現される標的に結合する。いくつかの実施形態において、AAMモイエティは、膜に会合した標的、例えば、細胞膜のサイトゾル側、核膜のサイトゾル側またはミトコンドリア膜のサイトゾル側に局在化している標的に結合する。

【0230】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、細胞の核における細胞内（intracellular）標的（例えば、NFAT（活性化されたT細胞の核因子）（例えば、NFAT-2）、STAT（転写のシグナル伝達物質および活性化因子）（例えば、STAT-3、STAT-5またはSTAT-6）またはROrgammaT（レチノイン酸関連オーファンレセプター）に結合するAAMモイエティと複合体化される。

40

【0231】

ある特定の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、細胞のサイトゾルにおける細胞内標的（例えば、FK506、カルシニューリンまたはJanusキナーゼ（例えば、JAK-1またはJAK-2）に結合するAAMモイエティと複合体化される。

【0232】

別の実施形態において、Surf+透過ポリペプチドは、細胞膜のサイトゾル（cytosolic）側に局在化する細胞内標的（例えば、ras、PI3K（ホスホイノシチド-3-キナーゼ）またはfms関連チロシンキナーゼ1（血管内皮増殖因子／血管透

50

過性因子レセプター)) に結合する A A M モイエティと複合体化される。

【0233】

なおも他の実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、ミトコンドリア膜のサイトゾル側に局在化する細胞内標的 (例えば、B c l - 2) に結合する A A M モイエティと複合体化される。

【0234】

いくつかの実施形態において、A A M モイエティは、キナーゼ、転写因子または腫瘍性タンパク質に結合する。例えば、A A M モイエティは、キナーゼ (例えば、J A K キナーゼ (例えば、J A K - 1 または J A K - 2) または b - r a f (v - r a f マウス肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ B 1) または E r k (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ 1 (例えば、E r k 1)) に結合し得る。さらなる例として、A A M モイエティは、転写因子 (例えば、H i f 1 - アルファ、S T A T (例えば、S T A T - 3、S T A T - 5 または S T A T - 6) または I R F - 1 (インターフェロン制御因子 1)) に結合し得る。いくつかの実施形態において、A A M モイエティは、癌遺伝子 (例えば、r a s、b - r a f または A k t (v - a k t マウス胸腺腫ウイルス癌遺伝子ホモログ 1)) に結合する。

10

【0235】

いくつかの実施形態において、本開示に係る (i) S u r f + 透過ポリペプチド部分および (i i) A A M モイエティ部分を含む複合体は、治療目的のために使用され得るか、または診断目的のために使用され得る。処置され得る疾患または症状は、標的に依存する (例えば、その標的は、A A M モイエティによる結合が治療的な利益を有する標的である) 。

20

【0236】

例えば、本開示に係る複合体は、種々の疾患、障害および／または症状 (以下のうちの 1 つ以上: 自己免疫障害; 炎症性障害; および癌を含む増殖性障害を含むがこれらに限定されない) のいずれかの処置のために使用され得る。1 つの実施形態において、複合体によって処置される疾患は、心臓血管の障害、または黄斑変性症などの血管新生の障害である。別の実施形態において、複合体によって処置される疾患は、眼疾患、例えば、加齢黄斑変性症 (A M D)、糖尿病性黄斑浮腫 (D M E)、網膜色素変性症またはブドウ膜炎である。

【0237】

いくつかの実施形態において、複合体は、以下のうちの 1 つ以上の処置に有用である: 感染症; 神経障害; 呼吸器障害; 消化器障害; 筋骨格系障害; 内分泌障害、代謝障害または栄養障害; 泌尿器系障害; 心理的障害; 皮膚障害; 血液およびリンパ系の障害; など。

30

【0238】

ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、A A M モイエティを介して、表 3 に示されるタンパク質 (各々が細胞内標的) に結合する。換言すれば、複合体の A A M モイエティ部分は、細胞内部に発現されたまたは別途位置する標的 (細胞内標的) に結合する (例えば、特異的に結合する)。ある特定の実施形態において、そのタンパク質の標的化は、列挙される疾患の研究、診断、予後診断、モニタリングまたは処置において有用であり得る。

40

【0239】

【表 3 - 1】

表3. 例示的な細胞内標的タンパク質。

疾患	標的	タンパク質クラス	標的の細胞内位置
癌、加齢黄斑変性症、虚血、関節リウマチ (rheumtoid arthritis)	Hif1-アルファ	Txn因子	核
ドライアイ、乾癬	カルシニューリン	ホスファターゼ	サイトソル
乾癬	ペプチジルプロリルイソメラーゼA(シクロフィリンA)	ペプチジルプロリルイソメラーゼ	サイトソル
乾癬	ペプチジルプロリルイソメラーゼA(FK506結合タンパク質/イムノフィリン)	ペプチジルプロリルイソメラーゼ	サイトソル
ドライアイ、乾癬	NFAT(NFAT-2)	Txn因子	核
癌、移植片拒絶、再狭窄、糖原病	ラパマイシンの機構的標的/哺乳動物標的であるmTOR、FRAP1;(セリン/トレオニンキナーゼ)	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル
骨髄線維症、癌、炎症	Janusキナーゼ(例えば、JAK-1およびJAK-2)	非レセプターチロシンキナーゼ	サイトソル
炎症性疾患(関節リウマチ、痛風、クローン病)、癲癇(epilepsy)、ハンチントン病	SOCS1、SOCS3(サイトカインシグナル伝達のサプレッサー)	STAT結合タンパク質	サイトソル
自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症および癌、加齢黄斑変性症、ブドウ膜炎	STAT-3(転写のシグナル伝達物質および活性化因子)	Txn因子	核
癌(セザリ病)	STAT-5	Txn因子	核
自己免疫疾患、例えば、アトピー性皮膚炎および気腫、COPD、肺線維症、急性喘息	STAT-6	Txn因子	核
癌	Ras	GTPase、シグナル伝達タンパク質	細胞膜のサイトソル側
メラノーマなどの癌	b-raf	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル
癌、クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病	Erk	Txn因子	細胞型および疾患に応じて複数の位置
癌	MAPキナーゼ(マイトジェン活性化キナーゼ)	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル
癌	Jnk(C-JunN末端キナーゼ)	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル
癌	MEK(MAP/Erkキナーゼ)	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル
癌	PI3K(ホスファチジルイノシトール3キナーゼ)	脂質キナーゼ	細胞膜のサイトソル側
癌	AKT	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトソル

10

20

30

40

【表 3 - 2】

炎症性疾患(関節炎、痛風、炎症性腸疾患)、神経疾患(neurodiseases)(ハンチントン病、癲癇)および代謝疾患、例えば、2型糖尿病および肥満症、クリオピリン関連周期性症候群、慢性閉塞性肺疾患	カスパーゼ-1(システイン-アスパラギン酸プロテアーゼ)	プロテアーゼ	サイトゾル
炎症性疾患、例えば、乾癬、関節リウマチ、加齢黄斑変性症、癌、デュシェンヌ型筋ジストロフィ、ALSおよび悪液質誘導心臓萎縮	IKK γ (IKKガンマ)としても知られるNEMO	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	サイトゾル
炎症性疾患(関節リウマチ、痛風、クローン病)、癲癇、ハンチントン病、化膿菌感染症	MyD88(ミエロイド系分化一次応答)	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	サイトゾル
炎症性疾患(関節炎、痛風、炎症性腸疾患)、神経疾患(ハンチントン病、癲癇)および代謝疾患、例えば、2型糖尿病および肥満症、クリオピリン関連周期性症候群、慢性閉塞性肺疾患	ASC	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	サイトゾル
炎症性疾患(関節炎、痛風、炎症性腸疾患)、神経疾患(ハンチントン病、癲癇)および代謝疾患、例えば、2型糖尿病および肥満症、クリオピリン関連周期性症候群、慢性閉塞性肺疾患	NLRP3(インフラマソーム(inflammasome)成分)	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	サイトゾル
炎症性疾患および自己免疫疾患、例えば、炎症性腸疾患、多発性硬化症、痛風、関節炎、乾癬	レチノイン酸関連オーファンレセプター(ROR γ T)(RORgammaT)	Txn因子	核
癌	チミジル酸シンターゼ	代謝酵素	サイトゾルおよび核
癌	ablチロシンキナーゼ;bcr-abl(染色体転座の産物)	チロシンキナーゼ	サイトゾル
	インターフェロン制御因子1(IRF-1)-転写因子	Txn因子	核

10

20

30

40

【表 3 - 3】

癌	fms関連チロシンキナーゼ1(血管内皮増殖因子/血管透過性因子レセプター)	チロシンキナーゼ	細胞膜のサイトゾル側
癌	fms関連チロシンキナーゼ3	チロシンキナーゼ	細胞膜のサイトゾル側
癌	キナーゼ挿入ドメインレセプター(タイプIIIレセプターチロシンキナーゼ)	チロシンキナーゼ	細胞膜のサイトゾル側
癌	マクrofアージ刺激1レセプター(c-met関連チロシンキナーゼ)	チロシンキナーゼ	細胞膜のサイトゾル側
癌、糖尿病性網膜症	タンパク質キナーゼ Cファミリー(アルファ、ベータ)	セリン/トレオニンキナーゼ	細胞型および疾患に応じて複数の位置(サイトゾル、細胞膜と会合)
癌	ベータチューブリン/微小管	細胞骨格構造タンパク質	サイトゾル
癌、シャルコー・マリー・トウス、神経変性(neurogenerative)疾患、眼障害	キネシンおよび染色体結合KIF	微小管結合モータータンパク質	サイトゾル
癌、腎疾患、呼吸器疾患、聴力損失	ダイニン	微小管結合モータータンパク質	サイトゾル
炎症、疼痛	プロスタグランジン-エンドペルオキシドシンターゼ2(プロスタグランジンG/Hシンターゼおよびシクロオキシゲナーゼ)COX-2	シクロオキシゲナーゼ	膜のサイトゾル面
癌	Rho結合タンパク質キナーゼ	セリン/トレオニンキナーゼ	サイトゾル
癌	Auroraタンパク質キナーゼ	セリン/トレオニンキナーゼ	核-サイトゾル(核膜の破壊前および破壊中の機能)
	インスリンレセプター基質(IRS)	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	原形質膜のサイトゾル面
癌	接着斑キナーゼ(PTK2)	チロシンキナーゼ	サイトゾル
癌	サイクリン依存性キナーゼ	セリン/トレオニンキナーゼ	核
癌	Bcl-2	調節結合タンパク質/アダプター骨格タンパク質	ミトコンドリア外膜
癌	テロメラーゼ	逆転写酵素	核
癌	シトクロムc	電子伝達経路構成要素、調節結合タンパク質/アダプター骨格	サイトゾル(ミトコンドリアから放出されるとき)

10

20

30

40

【表 3 - 4】

		タンパク質(アポトーシスを刺激するという状況においてのみ)	
--	--	-------------------------------	--

【0240】

前述は、単に細胞内標的の例示である。本開示は、任意の標的に対する応用法である（例えば、任意の細胞内標的に結合する A A M モイエティを含む複合体を生成する）。

【0241】

標的または特定の使用方法に関係なく、ある特定の実施形態において、複合体は、有効量で細胞または生物に投与される。用語「有効量」は、細胞または被験体に投与されたとき所望の効果を及ぼすのに十分な、送達される作用物質の量である。本開示の文脈において、有効量は、細胞内への複合体の送達を促進するのに十分な量および標的への A A M モイエティの結合を促進するのに十分な量であり得る。治療の状況において、有効量は、疾患、障害および／または状態を処置する（例えば、それらの 1 つ以上の徴候を軽減するか、改善するか、またはその発生を遅延させる）のに十分な量である。

【0242】

1 つの実施形態において、A A M モイエティは、二重特異性であり、例えば、二重特異性抗体またはその二重特異性フラグメントである。二重特異性抗体を含む複合体は、同時にまたは異なる時点において、2 つの異なる標的ポリペプチドに結合し得る。

【0243】

本開示の複合体は、治療目的などのために臨床の状況において使用され得る。治療的な複合体は、1 つ以上の標的（例えば、ポリペプチド標的）に結合するおよびその活性を減少させる A A M モイエティを含み得る。そのような A A M モイエティは、高レベルの 1 つ以上の特定の標的または高活性レベルの 1 つ以上の特定の標的に関連する疾患、障害および／または症状を処置するために特に有用である。

【0244】

いくつかの実施形態において、複合体は、検出可能である（例えば、S u r f + 透過ポリペプチド部分および A A M モイエティ部分の一方または両方が、検出可能な標識で改変される）。例えば、複合体の一方または両方の部分が、少なくとも 1 つの蛍光モイエティを含み得る。いくつかの実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチド部分は、固有の蛍光性質を有する。いくつかの実施形態において、複合体の一方または両方の部分は、少なくとも 1 つの蛍光性モイエティと会合され得る（例えば、フルオロフォア、蛍光色素などに結合体化され得る）。あるいはまたはさらに、複合体の一方または両方の部分は、少なくとも 1 つの放射性モイエティを含み得る（例えば、タンパク質は、ヨウ素-131 またはイットリウム-90 などを含み得る）。そのような検出可能モイエティは、標的部位への複合体の送達の検出および／またはモニタリングに有用であり得る。

【0245】

検出可能な標識と会合した複合体は、検出、イメージング、疾患の病期分類、診断または患者選択において使用され得る。好適な標識としては、蛍光標識、化学発光標識、酵素標識、比色標識、リン光標識、密度に基づく標識、例えば、電子密度に基づく標識および通常の造影剤における標識ならびに／または放射性標識が挙げられる。

【0246】

いくつかの実施形態において、本開示において特徴づけられる複合体は、研究目的で、例えば、研究の状況において A A M モイエティを細胞に効率的に送達するために、使用され得る。いくつかの実施形態において、複合体は、細胞に抗体分子または他の A A M モイエティを効率的に伝達する研究ツールとして使用され得る。いくつかの実施形態において、複合体は、細胞の活性に対する A A M モイエティの影響を研究する目的で、細胞内に A A M モイエティを効率的に導入する研究ツールとして使用され得る。ある特定の実施形態

10

20

30

40

50

において、複合体は、標的ペプチドまたはタンパク質の生物学的活性（例えば、標的が阻害される場合または作動される（agonized）場合などに、何が起きるか）を研究する目的で、細胞内にAAMモイエティを送達するために使用され得る。ある特定の実施形態において、複合体は、AAMモイエティの生物学的活性（例えば、それが標的活性を阻害するか、標的活性を促進するかなど）を研究する目的で、細胞内に導入され得る。

【0247】

薬学的組成物

本開示は、本開示の複合体（例えば、AAMモイエティ部分と会合したSurf+透過ポリペプチド部分）を提供する。この項では、例示的な組成物（例えば、薬学的に許容され得るキャリア中に製剤化された本開示の複合体の組成物）について記載する。本明細書中に記載される、任意のSurf+透過ポリペプチドおよび（amd）任意のAAMモイエティを含む任意の複合体は、本開示のこの項に従って製剤化され得る。

10

【0248】

したがって、ある特定の態様において、本開示は、1つ以上のそのような複合体および1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む、薬学的組成物などの組成物を提供する。薬学的組成物は、必要に応じて、1つ以上のさらなる治療的に活性な物質を含み得る。いくつかの実施形態によると、1つ以上のSurf+透過ポリペプチドまたは1つ以上の本開示の複合体（例えば、少なくとも1つのAAMモイエティと会合したSurf+透過ポリペプチドを含む複合体）を含む薬学的組成物を必要とする被験体に送達されるべき、それらの1つ以上のSurf+透過ポリペプチドまたは1つ以上の本開示の複合体を含む薬学的組成物を投与する方法が提供される。いくつかの実施形態において、組成物は、ヒトに投与される。本開示の目的で、句「活性成分」とは、本明細書中に記載されるように送達されるSurf+透過ポリペプチド部分と複合体化されたAAMモイエティ部分のことを広く指す。

20

【0249】

本明細書中に提供される薬学的組成物の説明は、主として、ヒトへの投与に適した薬学的組成物に関するものであるが、そのような組成物が、ありとあらゆる動物への投与に広く適しており、ならびに研究での使用にも適しているかまたは適合できることが当業者によって理解されるだろう。ヒトへの投与に適した薬学的組成物を様々な動物への投与に適するようにするためのその組成物の改変は、十分に理解されており、通常熟練した獣医薬理学者は、たとえあったとしても単なる通常の実験を用いて、そのような改変を設計および／または実施することができる。薬学的組成物の投与が企図される被験体または患者としては、ヒトおよび／または他の霊長類；商業的に関連性のある哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ、マウスおよび／またはラット）を含む哺乳動物；ならびに／または商業的に関連性のある鳥類（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウおよび／またはシチメンチョウ）を含む鳥類が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0250】

本明細書中に記載される薬学的組成物の製剤は、薬理学の分野において公知のまたは今後開発される任意の方法によって調製され得る。通常、そのような調製方法は、活性成分を賦形剤および／または他の1つ以上の副成分と混和する工程、次いで、必要であればおよび／または望ましくは、その生成物を所望の単回用量または複数回用量の単位に成形するおよび／または包装する工程を含む。

40

【0251】

本開示に係る薬学的組成物は、単一単位用量および／または複数の単一単位用量として、まとめて調製、包装および／または販売され得る。本明細書中で使用されるとき、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む薬学的組成物の別々の量である。活性成分の量は、通常、被験体に投与され得る活性成分の投与量、および／またはそのような投与量の好都合な分割量（例えば、そのような投与量の2分の1または3分の1）と等しい。

【0252】

本開示に係る薬学的組成物中の活性成分、薬学的に許容され得る賦形剤および／または

50

任意のさらなる成分の相対量は、処置される被験体の独自性、サイズおよび／または症状に応じて、ならびにさらに、組成物が投与されるべき経路に応じて、変動し得る。例として、組成物は、0.1%～100% (w/w) の活性成分を含み得る。

【0253】

薬学的製剤は、薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含み得、その賦形剤は、本明細書中で使用されるとき、所望の特定の剤形に適するような、任意のおよびすべての溶媒、分散媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散補助物質または懸濁補助物質、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などを含む。Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; 参照により本明細書中に援用される) では、薬学的組成物を製剤化する際に使用される様々な賦形剤およびそれを調製するための公知の手法が開示されている。任意の従来の賦形剤媒体が、ある物質またはその誘導体と不適合である場合を除いて（例えば、任意の望ましくない生物学的作用をもたらすことによって、または別途、薬学的組成物の他の任意の構成要素と有害な様式で相互作用することによって）、その使用は、本開示の範囲内であると企図される。

10

【0254】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容され得る賦形剤は、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%純粋である。いくつかの実施形態において、賦形剤は、ヒトにおける使用および動物での使用について承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、United States Food and Drug Administrationによって承認されている。いくつかの実施形態において、賦形剤は、薬学的グレードである。いくつかの実施形態において、賦形剤は、米国薬局方 (USP)、欧州薬局方 (EP)、英国薬局方および／または国際薬局方の基準を満たしている。

20

【0255】

薬学的組成物の製造において使用される薬学的に許容され得る賦形剤としては、不活性な希釈剤、分散剤および／もしくは造粒剤、界面活性剤および／もしくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、滑沢剤、ならびに／または油が挙げられるが、これらに限定されない。そのような賦形剤は、必要に応じて、薬学的製剤に含められ得る。カカオバターおよび坐剤ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香料および／または芳香剤などの賦形剤が、処方者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

30

【0256】

経口および非経口投与用の液体の剤形としては、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤および／またはエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体の剤形は、活性成分に加えて、当該分野において通常使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。経口組成物は、不活性な希釈剤のほかに、佐剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香料ならびに／または芳香剤）を含み得る。非経口投与に対するある特定の実施形態において、組成物は、可溶化剤（例えば、Cremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマーおよび／またはそれらの組み合わせ）と混合される。

40

【0257】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁液は、好適な

50

分散剤、湿潤剤および／または懸濁剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤および／または溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、滅菌された注射可能な溶液、懸濁液および／またはエマルジョンであり得る。使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液、U. S. P. および等張性塩化ナトリウム溶液である。滅菌された固定油は、従来、溶媒または懸濁媒として使用されている。この目的のために、合成モノーまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油が、使用され得る。オレイン酸などの脂肪酸が、注射可能物の調製において使用され得る。

【0258】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、および／または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌された注射可能な媒質に溶解もしくは分散され得る滅菌された固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0259】

活性成分の効果を延ばすために、しばしば、皮下または筋肉内注射からの活性成分の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性または非晶質の材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、そしてその溶解速度は、結晶サイズおよび結晶型に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された薬物の形態の遅らされた吸収は、その薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、薬物のマイクロカプセル (microencapsule) マトリックスをポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーの形で形成することによって作製される。薬物とポリマーとの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度が調整され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、薬物を、体組織と適合性のあるリボソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによって調製される。

【0260】

直腸または膣への投与用の組成物は、代表的には、外界温度では固体であるが体温では液体であるがゆえに、直腸または膣腔において融解して活性成分を放出する好適な非刺激性の賦形剤 (例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックス) と組成物を混合することによって調製され得る坐剤である。

【0261】

経口投与用の固体の剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性成分は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤と混合される。カプセル、錠剤および丸剤の場合、その剤形は、緩衝剤を含み得る。

【0262】

組成物の局所的投与用および／または経皮的投与用の剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬および／またはパッチが挙げられ得る。通常、活性成分は、必要であり得るとき、薬学的に許容され得る賦形剤、ならびに／または任意の必要とされる保存剤および／もしくは緩衝剤と滅菌条件下において混和される。さらに、本開示は、身体への化合物の調節された送達を提供するという付加的な利点を有することが多い経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、例えば、化合物を妥当な媒質に溶解および／または分注することによって、調製され得る。あるいはまたはさらに、速度は、律速膜を提供することによって、ならびに／または化合物をポリマーマトリックスおよび／もしくはゲルに分散することによって、調整され得る。

【0263】

本明細書中に記載される皮内用の薬学的組成物を送達する際に使用するための好適なデバイスとしては、短針デバイス (例えば、米国特許第4, 886, 499号; 同第5, 190, 521号; 同第5, 328, 483号; 同第5, 527, 288号; 同第4, 270, 537号; 同第5, 015, 235号; 同第5, 141, 496号; および同第5,

417, 662号に記載されているもの)が挙げられる。皮内用組成物は、皮膚内に入る針の有効貫通長を限定するデバイス(例えば、PCT公開WO99/34850に記載されているものおよびその機能的等価物)によって投与され得る。液体ジェット式注射器を介して、および/または角質層を貫通して真皮に達するジェットをもたらず針を介して、液体組成物を真皮に送達するジェット式注射デバイスが好適である。ジェット式注射デバイスは、例えば、米国特許第5,480,381号;同第5,599,302号;同第5,334,144号;同第5,993,412号;同第5,649,912号;同第5,569,189号;同第5,704,911号;同第5,383,851号;同第5,893,397号;同第5,466,220号;同第5,339,163号;同第5,312,335号;同第5,503,627号;同第5,064,413号;同第5,520,639号;同第4,596,556号;同第4,790,824号;同第4,941,880号;同第4,940,460号;ならびにPCT公開WO97/37705およびWO97/13537に記載されている。皮膚の外層を通して真皮まで粉末の形態のワクチンを加速するために圧縮ガスを使用する弾道的粉末/粒子送達デバイスが好適である。あるいはまたはさらに、従来の注射器が、皮内投与の従来のマントー法において使用され得る。

【0264】

局所的投与に適した製剤としては、液体および/または半液体の調製物、例えば、リニメント剤、ローション剤、水中油型および/もしくは油中水型エマルジョン(例えば、クリーム、軟膏および/またはペースト)ならびに/または溶液および/もしくは懸濁液が挙げられるが、これらに限定されない。局所的に投与可能な製剤は、例えば、約1%~約10%(w/w)の活性成分を含み得るが、活性成分の濃度は、溶媒における活性成分の溶解限度と同じ高さの濃度であり得る。

【0265】

薬学的組成物は、頬側前庭を介した肺投与に適した製剤として調製、包装および/または販売され得る。そのような製剤は、活性成分を含み、約0.5nm~約7nmまたは約1nm~約6nmの範囲内の直径を有する、乾燥粒子を含み得る。そのような組成物は、噴霧剤の流れが、粉末を分散させるように向けられ得る乾燥粉末レザバーを備えるデバイスを使用した投与、および/または自己推進溶媒(self propelling solvent)/粉末分散容器(例えば、低沸点噴霧剤に溶解および/または懸濁された活性成分を密閉容器内に含むデバイス)を使用した投与のための乾燥粉末の形態であるのが好都合である。そのような粉末は、重量基準で少なくとも98%の粒子が0.5nm超の直径を有し、数基準で少なくとも95%の粒子が、7nm未満の直径を有する、粒子を含む。あるいは、重量基準で少なくとも95%の粒子が、1nm超の直径を有し、数基準で少なくとも90%の粒子が、6nm未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、固体の微粉希釈剤(例えば、糖)を含み得、単位用量の形態で提供されるのが好都合である。

【0266】

肺送達用に製剤化された薬学的組成物は、活性成分を溶液および/または懸濁液の液滴の形態で提供し得る。そのような製剤は、必要に応じて滅菌され、活性成分を含む、水性のおよび/または希薄なアルコール性の溶液および/または懸濁液として、調製、包装および/または販売され得、任意の噴霧化デバイスおよび/または霧化デバイスを使用して都合よく投与され得る。そのような製剤は、1つ以上のさらなる成分をさらに含み得、それらの成分としては、香味料(例えば、サッカリンナトリウム)、揮発油、緩衝剤、界面活性剤および/または保存剤(例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル)が挙げられるが、これらに限定されない。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1nm~約200nmの範囲内の平均直径を有し得る。

【0267】

肺送達にとって有用であると本明細書中に記載される製剤は、薬学的組成物の鼻腔内送達にとって有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、活性成分を含み、かつ約0.2μm~500μmの平均粒子を有する、粗末である。そのような製剤は、鼻呼吸が行われ

る様式で、すなわち、鼻に近づけて保持された粉末の容器から鼻腔を通った急速な吸入によって、投与される。

【0268】

経鼻投与に適した製剤は、例えば、わずか約0.1% (w/w) および100% (w/w) もの活性成分を含み得、本明細書中に記載されるさらなる成分の1つ以上を含み得る。薬学的組成物は、頬側投与に適した製剤として調製、包装および／または販売され得る。そのような製剤は、例えば、従来の方法を使用して作製される錠剤および／または舐剤の形態であり得、例えば、0.1%～20% (w/w) の活性成分、口内で溶解可能なおよび／または分解可能な組成物、ならびに必要に応じて、本明細書中に記載されるさらなる成分の1つ以上を含むバランスであり得る。あるいは、頬側投与に適した製剤は、活性成分を含む、粉末ならびに／あるいはエアロゾル化されたおよび／または霧化された溶液および／または懸濁液を含み得る。そのような粉末化された、エアロゾル化されたおよび／またはエアロゾル化された製剤は、分散されたとき、約0.1 nm～約200 nmの範囲内の平均粒径および／または液滴サイズを有し得、さらに、本明細書中に記載される任意のさらなる成分の1つ以上を含み得る。

10

【0269】

薬学的組成物は、眼投与に適した製剤として、調製、包装および／または販売され得る。そのような製剤は、例えば、水性または油性の液体賦形剤中に0.1/1.0% (w/w) 溶液および／または懸濁液の活性成分を含む、例えば、点眼剤の形態であり得る。そのような点眼剤は、緩衝剤、塩および／または本明細書中に記載される1つ以上のその他の任意のさらなる成分をさらに含み得る。他の有用な眼投与可能な製剤には、マイクロ結晶型および／またはリポソーム調製物中に活性成分を含む製剤が含まれる。点耳剤および／または点眼剤は、本開示の範囲内であると企図される。

20

【0270】

ある特定の実施形態において、医薬品を含む、本開示の複合体および本開示の組成物は、非発熱性である。換言すれば、ある特定の実施形態において、組成物は、実質的に発熱物質を含まない。1つの実施形態において、本開示の製剤は、エンドトキシンおよび／または関連する発熱性物質を実質的に含まない発熱物質非含有製剤である。エンドトキシンには、微生物の内部に閉じ込められていて、その微生物が破壊されるかまたは死んだときにだけ放出されるトキシンが含まれる。発熱性物質には、細菌および他の微生物の外膜由来の、発熱を誘導する熱安定性物質（糖タンパク質）も含まれる。これらの物質の両方ともが、ヒトに投与された場合、発熱、血圧低下およびショックを引き起こし得る。潜在的な悪影響に起因して、少量のエンドトキシンでも、静脈内投与される薬学的薬物溶液から除去されなければならない。The Food & Drug Administration（「FDA」）は、静脈内用の薬物が適用されている単一の1時間という時間において5エンドトキシン単位（EU）／用量／キログラム体重という上限を設定した（The United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum 26（1）：223（2000））。治療的タンパク質が、比較的多い投与量で、および／または長時間にわたって（例えば、患者の全生涯にわたって）投与されるとき、少量の有害なおよび危険なエンドトキシンでも、危険であり得る。ある特定の実施形態において、組成物中のエンドトキシンおよび発熱物質のレベルは、10 EU/mg未満（less than）、または5 EU/mg未満、または1 EU/mg未満、または0.1 EU/mg未満、または0.01 EU/mg未満、または0.001 EU/mg未満である。

30

40

【0271】

医薬品の製剤化および／または製造において通常考慮すべき点は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005（参照により本明細書中に援用される）に見られ得る。

【0272】

50

投与

本開示は、細胞内にAAMモイエティを送達するための方法を提供する。細胞または組織が、AAMモイエティおよびSurf+透過ポリペプチドを含む複合体と接触され、それによって、細胞内へのAAMモイエティの送達が促進される。

【0273】

本開示は、Surf+透過ポリペプチド/AAMモイエティの複合体を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む方法、ならびに細胞または培養中の細胞をそのような複合体と接触させる方法を提供する。本開示は、本明細書中に記載されるような本開示の任意の複合体（例えば、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む複合体）が投与され得ることを企図する。本開示の複合体（薬学的組成物としての複合体を含む）は、研究、診断、イメージング、予後診断または治療の目的で、投与され得るか、または別途使用され得、疾患、障害および/または症状の予防、処置、診断、研究またはイメージングに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して、使用され得るか、または投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体の種、齢および全般的な症状、疾患の重症度、特定の組成物、投与の様式、活性の様式などに応じて、被験体ごとに変動し得る。本開示に係る組成物は、代表的には、投与を容易にするためおよび投与量を均一にするために、投薬単位形態（dosage unit form）に製剤化される。しかしながら、本開示の組成物の総1日使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるだろう。任意の特定の患者に対する特定の治療的に有効な、予防的に有効な、または適切なイメージングの用量レベルは、種々の因子（処置されている障害およびその障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の齢、体重、全般的な健康状態、性別および食餌；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置の持続期間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む）に依存し得る。

【0274】

送達されるべき少なくとも1つの作用物質を含むSurf+透過ポリペプチド/AAMモイエティの複合体（例えば、本開示の複合体）、および/またはその薬学的、予防的、診断的、研究用もしくはイメージング用組成物が、動物、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、家畜、ネコ、イヌ、マウス、ラットなど）に投与され得る。いくつかの実施形態において、送達されるべき少なくとも1つの作用物質を含む本開示の複合体、および/またはその薬学的、予防的、診断的、研究用もしくはイメージング用組成物が、ヒトに投与される。

【0275】

送達されるべき少なくとも1つの作用物質を含む本開示の複合体、および/または本開示に係るその薬学的、予防的、研究診断的もしくはイメージング用組成物は、任意の経路によって送達され得、選択された投与経路またはインビトロでの用途に適した様式で製剤化され得る。いくつかの実施形態において、本開示の複合体、および/またはその薬学的、予防的、診断的もしくはイメージング用組成物は、種々の経路（経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、鞘内、皮下、脳室内（心室内）、経皮的、皮内、直腸、腔内、腹腔内、局所的（例えば、粉末、軟膏、クリーム、ゲル、ローションおよび/または液滴によるもの）、粘膜、経鼻、頬側、経腸、硝子体、腫瘍内、舌下；気管内注入、気管支注入および/もしくは吸入；経口スプレー、経鼻スプレーおよび/もしくはエアロゾル、ならびに/または門脈カテーテルを含む）の1つ以上によって投与される。投与に適した他のデバイスとしては、例えば、マイクロニードル、皮内用針（intradermal specific needles）、Foleyカテーテル（例えば、膀胱内注入用）およびポンプ、例えば、連続的放出用が挙げられる。

【0276】

いくつかの実施形態において、本開示の複合体、および/またはその薬学的、予防的、診断的、研究用もしくはイメージング用組成物は、全身静脈内注射によって投与される。

特定の実施形態において、本開示の複合体、および／またはその薬学的、予防的、研究診断的もしくはイメージング用組成物は、静脈内および／または経口的に投与され得る。特定の実施形態において、本開示の複合体、および／またはその薬学的、予防的、研究診断的もしくはイメージング用組成物は、その複合体が血液脳関門、血管関門（vascular barrier）または他の上皮性関門を越えるのを可能にする方法で、投与され得る。

【0277】

送達されるべき少なくとも1つのAAMモイエティを含む本開示の複合体は、他の1つ以上の治療的、予防的、診断的、研究用またはイメージング用の作用物質と組み合わせて使用され得る。「～と組み合わせて」は、それらの作用物質が、同時に投与されなければならないこと、および／または一緒に送達されるように製剤化されなければならないことを含意することを目的としていないが、これらの送達方法は、本開示の範囲内である。本開示の組成物は、他の1つ以上の所望の治療薬、他の試薬または医学的手技と同時に、それらの前に、またはそれらに続いて、投与され得る。通常、各作用物質は、その作用物質に対して決定された、用量および／またはタイムスケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、本開示は、薬学的、予防的、診断的、研究用またはイメージング用組成物のバイオアベイラビリティを改善する、それらの代謝を減少させるおよび／または改変する、それらの排出を阻害する、ならびに／またはそれらの体内分布を改変する作用物質と組み合わせた、それらの組成物の送達を包含する。

【0278】

組み合わせて使用される治療的、予防的、診断的、研究用またはイメージング用の活性な作用物質は、単一の組成物として一緒に投与されてもよいし、異なる組成物として別々に投与されてもよいことがさらに認識されるだろう。通常、組み合わせて使用される作用物質が、それらが個別に使用されるレベルを超えないレベルで使用され得ることが予想される。いくつかの実施形態において、組み合わせて使用されるレベルは、個別に使用されるレベルより低いだろう。

【0279】

併用レジメンにおいて使用される治療（治療薬または手技）の特定の組み合わせは、所望の治療薬および／または手技の適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮するだろう。使用される治療が、同じ障害に対して所望の効果を達成し得ること（例えば、本開示に係る癌を処置するために有用な組成物が、化学療法剤と同時に投与され得ること）、またはそれらが、異なる効果（例えば、任意の有害作用の制御）を達成し得ることも認識されるだろう。

【0280】

キット

本開示は、本開示の方法を便利におよび／または効率的に行うための種々のキット（または薬学的パッケージ）を提供する。代表的には、キットは、ユーザーが被験体の複数の処置を行うことおよび／または所望の使用法（例えば、研究室での使用または診断的使用）のために複数の実験を行うことを可能にするのに十分な量および／または数の構成要素を備え得る。あるいは、キットは、1回の使用のためのものとして設計され得、そのように意図され得る。キットの構成要素は、使い捨てであり得るか、または再利用可能であり得る。

【0281】

いくつかの実施形態において、キットは、（i）本明細書中に記載されるようなSurf+透過ポリペプチドおよび送達されるべきAAMモイエティ；ならびに（ii）AAMモイエティ（例えば、少なくとも1つのAAMモイエティ）と会合したSurf+透過ポリペプチドを含む複合体を形成するための指示書（または表示）のうちの1つ以上を備える。必要に応じて、そのようなキットは、研究、診断または治療の状況においてその複合体を使用するための指示書をさらに備え得る。

【0282】

いくつかの実施形態において、キットは、(i) 本明細書中に記載されるような S u r f + 透過ポリペプチド部分および送達されるべき A A M モイエティ部分、またはそのような A A M モイエティと会合したそのような S u r f + 透過ポリペプチドの複合体；(i i) 少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る賦形剤；(i i i) 薬学的、予防的、診断的またはイメージング用組成物を被験体に投与するための注射器、針、アプリケーターなど；ならびに (i v) 薬学的組成物を調製するためおよび／またはその組成物を被験体に投与するための指示書および／または表示のうちの 1 つ以上を備える。

【0283】

いくつかの実施形態において、キットは、(i) 本開示の複合体（例えば、送達されるべき A A M モイエティ部分と会合した本明細書中に記載されるような S u r f + 透過ポリペプチド部分）を含む薬学的組成物；(i i) 薬学的、予防的、診断的またはイメージング用組成物を被験体に投与するための注射器、針、アプリケーターなど；ならびに (i i i) 薬学的、予防的、診断的またはイメージング用組成物を被験体に投与するための指示書および／または表示のうちの 1 つ以上を備える。必要に応じて、そのキットは、注射器、針またはアプリケーターを備える必要はないが、その代わりに、バイアル、チューブ、または使用するまでの長期間もしくは短期間の保管に適した他の容器内に組成物を提供する。

10

【0284】

いくつかの実施形態において、キットは、S u r f + 透過ポリペプチドを生成するために目的のタンパク質を改変する（例えば、そのタンパク質を超荷電することによって）のに有用な 1 つ以上の構成要素を備える。これらのキットは、代表的には、必要とされる試薬のすべてまたはほとんどを備える。ある特定の実施形態において、そのようなキットは、操作されたまたは別途改変された本開示に係る S u r f + 透過ポリペプチドを設計する際に研究者を助けるコンピュータソフトウェアを備える。ある特定の実施形態において、そのようなキットは、部位特異的突然変異誘発を行うために必要な試薬を備える。

20

【0285】

いくつかの実施形態において、キットは、さらなる構成要素または試薬を備え得る。例えば、キットは、緩衝剤、試薬、プライマー、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、酵素、緩衝剤、細胞、培地、プレート、チューブ、指示書、ベクターなどを備え得る。

【0286】

いくつかの実施形態において、キットは、2 つ以上の容器を備える。ある特定の実施形態において、キットは、疾患、障害もしくは症状を診断もしくは予後診断するためまたは研究用に使用するための、S u r f + 透過ポリペプチド、および必要に応じて、送達されるべき少なくとも 1 つの A A M モイエティ分子、または S u r f + 透過ポリペプチドおよび送達されるべき少なくとも 1 つの A A M モイエティを含む複合体が入った 1 つ以上の第 1 の容器を備え得；そのキットは、同じ疾患、障害もしくは症状の予防、管理もしくは処置に有用な、または同じ研究用途にとって有用な他の 1 つ以上の予防的作用物質または治療的作用物質が入った 1 つ以上の第 2 の容器も備える。

30

【0287】

いくつかの実施形態において、キットは、本開示の複合体、または S u r f + 透過ポリペプチド、および必要に応じて、送達されるべき少なくとも 1 つの A A M モイエティを含む薬学的、予防的、診断的またはイメージング用組成物のいくつかの単位剤形を備える。いくつかの実施形態において、その単位剤形は、静脈内、筋肉内、鼻腔内、経口、局所的または皮下送達に適している。したがって、本明細書中の本開示は、各送達経路に適した、溶液、好ましくは、滅菌された溶液を包含する。記憶補助物が、例えば、数字、文字および／もしくは他のしるしの形態で、ならびに／またはカレンダー挿入物とともに、提供され得、剤形が投与され得る処置スケジュールにおける日数／時間が指定される。薬学的、予防的、診断的またはイメージング用組成物の剤形と類似のまたは異なる形態の、プラセボ剤形および／またはカルシウム栄養補助食品が、剤形が毎日摂取されるキットを提供するように含められ得る。

40

50

【0288】

いくつかの実施形態において、そのキットは、特定の投与経路に従って組成物を投与するのに適したまたはスクリーニングアッセイを実施するのに適したデバイスをさらに備え得る。

【0289】

キットは、1つ以上の器または容器を備え得、ある特定の個別の構成要素または試薬が、別々に収容され得る。例示的な容器としては、バイアル、ボトル、充填済みの注射器、I Vバッグ、プリスター包装（1つ以上の丸剤を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。キットは、商業的販売のために比較的嚴重に閉じ込めた状態で個別の容器を同封するための手段（例えば、指示書、発泡スチロールのような包装材料などが同封され得るプラスチックの箱）を備え得る。キットの内容物は、研究室において便利に使用されるように包装され得る。

10

【0290】

研究室での使用および／または診断的使用のために販売されるキットの場合、そのキットは、必要に応じて、適切な使用法、安全性の考慮すべき事柄および使用に関する任意の制限を示す警告を備え得る。さらに、研究室での使用および／または診断的使用のために販売されるキットの場合、そのキットは、必要に応じて、特定の診断的使用または研究室での使用に有用な他の1つ以上の試薬（例えば、ポジティブまたはネガティブコントロール試薬）を備え得る。

20

【0291】

治療的使用および／または診断的使用のために販売されるキットの場合、キットは、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制している行政機関が定める形態の警告も備え得、その警告は、（a）ヒトへの投与に対する製造、使用もしくは販売の機関による承認、（b）使用についての指図、またはその両方を反映している。

【0292】

本開示のこれらおよび他の態様は、以下の実施例（本開示の特にある特定の実施形態を例証することを目的としていて、請求項によって定義されるようなその範囲を限定することを目的としていない）を考慮するとさらに十分理解されるだろう。

【実施例】

【0293】

本開示は、本明細書中で広く説明されてきたが、単に本開示のある特定の態様および実施形態の例示を目的として含められ、本開示を限定することを目的としていない、以下の実施例を参照することにより、より容易に理解されるだろう。

30

【0294】

実施例1：微小管局在化複合体

1つの例証において、チューブリンに対する抗体が、1つ以上のシステイン上のスルフヒドリル基においてビオチン化され、超荷電されたストレプトアビジン（+52SAV）に結合体化される。+52SAVは、Surf+透過ポリペプチドの例である。それは、高い正味正電荷、表面正電荷を有し、細胞を透過する。+52SAVは、4つのモノマーの四量体であり、それらのモノマーの各々は、+13の実効電荷を有する。各モノマーの質量は、16.54kDaであり、四量体の電荷／分子量比は、0.79である。

40

+52SAV四量体の各モノマーは、以下のアミノ酸配列を有する：

【0295】

DPSKDSKAQVSAAGITGTWYNQLGSTFIVTAGAKGALTGTYESAVGNAKSRYVLTGRYDSAPATKSGTALGWTVAWK
NKYRNAHSATTWSGQYVGGAKARINTQWLLTSGTTKAKAWKSTLVGHDTFTKVKPSAASIDAACKAGVNNGNPLDAVQQ(
配列番号658)。

【0296】

この複合体のインビトロ解析の場合は、培養中の細胞を+52SAV-チューブリン抗体複合体と接触させる。その複合体は、細胞によって内部移行される。いったん細胞内に入ると、チューブリン抗体は、その標的（例えば、細胞における微小管によって発現され

50

たチューブリン)に結合し、それは、細胞の固定および透過処理の後の、チューブリン抗体に対する抗体を用いた免疫蛍光法によって検出される。

【0297】

インビボでの研究の場合は、+52SAV-チューブリン抗体複合体を、ラットの皮下に注射し、様々な組織サンプルのパンチ生検および／または回収の後、チューブリン抗体に対する抗体を用いて免疫組織化学を行うことにより、組織透過および体内分布が検出される。

【0298】

好適なコントロールが行われ、そのコントロールは、AAMモイエティだけでは、透過処理されていない細胞に効率的に透過しないこと、またはAAMモイエティだけでは、複合体のレベルより実質的に低いレベルにおいて、透過処理されていない細胞に効率的に透過しないことを確かめるための抗チューブリン抗体のみの使用、ならびにSurf+透過ポリペプチドが単独では細胞内標的に特異的に結合しないことを確かめるためのSurf+透過ポリペプチドのみの使用を含む。

【0299】

+52SAVの発現および精製：His6xタグ化+52SAVを、Terrific Broth培地(Boston Bioproducts, Ashland, MA)中で生育され、37℃で4時間、1mM IPTGを用いて誘導された、BL21(DE3)細胞において発現させた。細胞を、細胞ペースト1グラムあたり5mLの溶解緩衝液(1×Bugbuster(登録商標)(EMD Chemicals, Rockland, MA)、20mM Hepes pH7.5、150mM NaCl、25U/mL Benzonase(EMD Chemicals, Rockland, MA)、0.1mg/mLリゾチームおよびEDTA非含有1×プロテアーゼインヒビター(Roche, South San Francisco, CA))で溶解した。その溶解産物の遠心分離から得られた封入体ペレットを、溶解緩衝液で3回洗浄し、次いで、6Mグアニジウム塩酸塩、pH1.5に再懸濁し、同じ緩衝液に対して一晚透析した。変性タンパク質を、50mM Hepes pH7.5、150mM NaClおよび0.3Mグアニジウム塩酸塩に対する透析によってリフォールディングした。リフォールディングされた+52SAVの親和性精製を、Iminobiotin Agaroseを製造者の指示書(Pierce(登録商標), Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL)に従って使用して行った。

【0300】

抗体のビオチン化：商業的に入手可能な抗チューブリン抗体(ヒツジポリクローナル; Cytoskeleton, Inc., Denver, CO)のジスルフィド結合を、37℃において1時間、10mMベーターメルカプトエタノールとともにインキュベーションすることによって還元した。残留しているベーターメルカプトエタノールを、ZebaTM Spin Desalting Columns(Pierce(登録商標), Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL)を製造者の指示書に従って使用してその抗体から除去した。得られた還元された抗体を、EZ Link(登録商標)BMCC-Biotin(Pierce(登録商標), Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL)を製造者の指示書に従って使用して、遊離スルフヒドリル基上でビオチン化した。ビオチン化のレベル(通常、抗体1つあたり1~2ビオチン分子)を、Fluorescence Biotin Quantitationキット(Pierce(登録商標), Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL)を使用して測定した。

【0301】

抗体/+52SAV複合体の作製：+52SAVを、ビオチン化された抗体および遊離ビオチンとインキュベートすることにより、1:1モル比の、+52SAVに結合された抗体が生成された。次いで、この複合体を、陽イオン交換樹脂(SPセファロース、高速

流；GE Healthcare）を使用して精製した。

【0302】

細胞の取り込みおよび可視化：HeLa細胞（ATCC, Manassas, VA）を、タンパク質での処理の1日前に、96ウェルディッシュの1ウェルあたり 10^4 細胞という密度でプレーティングした。チューブリン抗体の取り込みおよび細胞内の微小管に対するその抗体の結合は、用量を変化させること（0.05～2 μ M）、および抗体／+52 SAV複合体と細胞との経時的インキュベーションによって評価されるだろう。処理の後、細胞を、4%パラホルムアルデヒドで固定した後、0.5%サポニンで透過処理する。固定され、透過処理された細胞を、蛍光標識された二次抗体とインキュベートし、蛍光顕微鏡法によって可視化する。

10

【0303】

前述の例において、+52 SAVは、ヒトSurf+透過ポリペプチド（例えば、PDB番号によって特定される特定のドメインを含む図1もしくは図2に示される天然に存在するポリペプチドのフラグメント、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有するそれらのフラグメント）によって置き換えられてもよい。図1および2においてGenBankアクセッション番号によって特定される完全長タンパク質についてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 1に提供される。図1および2においてPDB識別名によって特定されるタンパク質のドメインについてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 2に提供される。

20

【0304】

さらに、商業的に入手可能な抗チューブリン抗体が、組換え的に生成された抗チューブリン抗体によって置き換えられてもよい。組換え的に生成された抗体の使用は、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む融合タンパク質として複合体を生成することを容易にする。これらの例に示される特定の実施形態の、他の好適な実施形態によるそのような置き換えは、明確に企図される。

【0305】

実施例2：核孔局在化複合体

別の例証において、ヌクレオポリンに対する抗体（マウスモノクローナル[QE5]；Abcam, Cambridge, MA）が、1つ以上のシステイン上のスルフヒドリル基においてビオチン化され、超荷電されたストレプトアビジン（+52 SAV）に結合体

30

【0306】

この複合体のインビトロ解析の場合は、培養中の細胞を+52 SAV-ヌクレオポリン抗体複合体と接触させる。その複合体は、細胞によって内部移行される。いったん細胞内に入ると、ヌクレオポリン抗体は、細胞における核孔に結合し（例えば、核孔によって発現された、その標的であるヌクレオポリンに結合し）、それは、細胞の固定および透過処理の後の、ヌクレオポリン抗体に対する抗体を用いた免疫蛍光法によって検出される。

【0307】

インビボでの研究の場合は、+52 SAV-ヌクレオポリン抗体複合体を、ラットの皮下に注射し、様々な組織サンプルのパンチ生検および／または回収の後、ヌクレオポリン抗体に対する抗体を用いて免疫組織化学を行うことにより、組織透過および体内分布が検出される。+52 SAV-抗体複合体を調製するためおよび試験するための方法は、上に記載されたとおりだろう。

40

【0308】

前述の例において、+52 SAVは、ヒトSurf+透過ポリペプチド（例えば、PDB番号によって特定される特定のドメインを含む図1もしくは図2に示される天然に存在するポリペプチドのフラグメント、または表面正電荷、少なくとも4 kDaの質量および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有するそれらのフラグメント）によって置き換えられてもよい。図1および2においてGenBankアクセッション番号によって特定される完全長タンパク質についてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 1に提供

50

される。図1および2においてPDB識別名によって特定されるタンパク質のドメインについてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 2に提供される。

【0309】

さらに、商業的に入手可能な抗体が、組換え的に生成される抗体によって置き換えられてもよい。組換え的に生成された抗体の使用は、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む融合タンパク質として複合体を生成することを容易にする。これらの例に示される特定の実施形態の、他の好適な実施形態によるそのような置き換えは、明確に企図される。

【0310】

実施例3：ゴルジ局在化複合体

別の例証において、p58ゴルジタンパク質に対する抗体（マウスモノクローナル[58K-9]；Abcam）が、1つ以上のシステイン上のスルフヒドリル基においてビオチン化され、超荷電されたストレプトアビジン（+52SAV）に結合体化される。

【0311】

この複合体のインビトロ解析の場合は、培養中の細胞を+52SAV-p58ゴルジ抗体複合体と接触させる。その複合体は、細胞によって内部移行される。いったん細胞内に入ると、p58ゴルジ抗体は、細胞における核周囲のゴルジ装置に結合し、それは、細胞の固定および透過処理の後の、p58ゴルジ抗体に対する抗体を用いた免疫蛍光法によって検出される。

【0312】

インビボでの研究の場合は、+52SAV-p58ゴルジ抗体複合体を、ラットの皮下に注射し、様々な組織サンプルのパンチ生検および／または回収の後、p58ゴルジ抗体に対する抗体を用いて免疫組織化学を行うことにより、組織透過および体内分布が検出される。+52SAV-抗体複合体を調製するためおよび試験するための方法は、上に記載の通りに従う。

【0313】

前述の例において、+52SAVは、ヒトSurf+透過ポリペプチド（例えば、PDB番号によって特定される特定のドメインを含む図1もしくは図2に示される天然に存在するポリペプチドのフラグメント、または表面正電荷、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有するそれらのフラグメント）によって置き換えられてもよい。図1および2においてGenBankアクセッション番号によって特定される完全長タンパク質についてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 1に提供される。図1および2においてPDB識別名によって特定されるタンパク質のドメインについてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 2に提供される。

【0314】

さらに、商業的に入手可能な抗体が、組換え的に生成される抗体によって置き換えられてもよい。組換え的に生成された抗体の使用は、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む融合タンパク質として複合体を生成することを容易にする。これらの例に示される特定の実施形態の、他の好適な実施形態によるそのような置き換えが、明確に企図される。

【0315】

実施例4：阻害性複合体

別の例証において、カスパーゼ1に対する中和抗体（マウスモノクローナル[D57A2]；Cell Signaling Technology, Inc.（登録商標），Danvers, MA）が、1つ以上のシステインにおけるスルフヒドリル基においてビオチン化され、超荷電されたストレプトアビジン（+52SAV）に結合体化される。

【0316】

この複合体のインビトロ解析の場合は、培養中の細胞を+52SAV-カスパーゼ抗体複合体と接触させる。その複合体は、細胞によって内部移行される。内部移行は、上に記載されたように、カスパーゼ1抗体に対する二次抗体を用いた免疫蛍光法を使用して確か

10

20

30

40

50

められる。細胞内部でのカスパーゼ1抗体の機能活性は、例えば、ELISAアッセイなどの細胞上清のイムノアッセイ（このアッセイには商業的に入手可能なキットが利用可能である（Pierce（登録商標）、Thermo Fisher Scientific Inc.、Rockford, IL））によってモニターされ得る、プロ-IL-1 β のプロセシングの阻害および分泌された活性なIL-1 β のレベルの低下に対する影響を測定することによってアッセイされる。そのようなアッセイは、カスパーゼ1に対する中和抗体が、いったん細胞内に送達されたら、その機能を維持する（例えば、その抗体が、カスパーゼ1の活性を阻害する）ことを確かめるために使用される。

【0317】

インビボ研究の場合は、尿酸ナトリウム結晶+C18遊離脂肪酸をマウスの関節内に注射して、関節腫脹を誘導する。そのような関節腫脹は、肉眼でのスコアリング、^{99m}Tcの取り込み、局所的なIL-1 β のレベル、および/またはその関節内への免疫細胞の流入の定量によってモニターされ得、これらの方法の各々は、以前に報告されている（Joosten LA, ら（2010）Arthritis & Rheumatism 62:3237-3248）。カスパーゼ1中和抗体が、IL-1 β のレベルを低下させることから、その複合体を、局所的なIL-1 β レベルの上昇によって全体的または部分的に引き起こされる徴候を軽減する能力について評価する。用量を変化させた研究および経時的研究（尿酸結晶+C18遊離脂肪酸の注射の前、注射と同時および注射後を含む）を用いて、+52SAV-カスパーゼ1抗体複合体を関節内に注射する。注射の後、処置されたマウスを、処置されていないマウスと比較して、関節腫脹の阻害について評価する。

【0318】

前述の例において、+52SAVは、ヒトSurf+透過ポリペプチド（例えば、PDB番号によって特定される特定のドメインを含む図1もしくは図2に示される天然に存在するポリペプチドのフラグメント、または表面正電荷、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75の電荷/分子量比を有するそれらのフラグメント）によって置き換えられてもよい。図1および2においてGenBankアクセッション番号によって特定される完全長タンパク質についてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection1に提供される。図1および2においてPDB識別名によって特定されるタンパク質のドメインについてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection2に提供される。

【0319】

さらに、商業的に入手可能な抗体が、組換え的に生成される抗体によって置き換えられてもよい。組換え的に生成された抗体の使用は、Surf+透過ポリペプチド部分およびAAMモイエティ部分を含む融合タンパク質として複合体を生成することを容易にする。これらの例に示される特定の実施形態の、他の好適な実施形態によるそのような置き換えが、明確に企図される。

【0320】

実施例5：天然に存在するSurf+透過ポリペプチドを含む複合体

別の例証において、HBEGFの細胞透過フラグメントなどの天然に存在するヒトSurf+透過ポリペプチドが、AAMモイエティ（例えば、Adnectin（登録商標）、DARPin、ナノボディ、scFvまたは単一VHドメイン抗体もしくは単一VLドメイン抗体）に対するキメラ融合タンパク質の発現のために、インフレイムで融合される。HBEGFおよびAAMモイエティは、直接連結され得るが、この実施例では、それらの2つのモイエティは、(G₄S)₃（すなわち、(Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)₃）リンカーなどのリンカーを介して相互接続される。好適なHBEGFフラグメントは、PDB ID 1XDTに示されており、約79アミノ酸残基のポリペプチドである（例えば、完全長HBEGFタンパク質のアミノ酸残基約72~147を含む）。このHBEGFドメインは、天然に存在するヒトSurf+透過ポリペプチドの例である。それは、表面正電荷、少なくとも0.75の電荷/分子量および少なくとも4kDaの分子量を有する。詳細には、このポリペプチドは、約8.9kDaの分子量、+12の実

効電荷および1.35の電荷／分子量を有する。さらに、このHBEGFフラグメントは、少なくとも0.75の電荷／分子量を有するSurf＋透過ポリペプチドの例示であるが、その完全長の天然に存在するタンパク質の電荷／分子量は、0.75未満である（例えば、完全長HBEGFの電荷／分子量は、約0.52である）。表面正電荷、少なくとも4kDaの質量、少なくとも0.75の電荷／分子量比および細胞透過能を有するHBEGFのサブドメイン（例えば、より小さい機能的フラグメント）もまた、使用され得る。

【0321】

必要に応じて、上記複合体は、検出および／または精製を容易にする1つ以上のタグを含む。1つの例において、6×Hisタグを含む10アミノ酸配列が、融合タンパク質のN末端に付け加えられ(MGHHHHHHGG)（配列番号659）、リンカー配列としての9アミノ酸mycエピトープタグ＋2つのグリシン(GGEQKLISEEDL)（配列番号660）が、融合タンパク質のC末端に付け加えられる。

【0322】

インビトロ解析の場合、このHis-HBEGF-リンカー-AAMモイエティ-myc融合タンパク質を、細胞と接触させ、その細胞が内部移行する。その細胞内での蓄積は、抗myc抗体（マウスモノクローナル[9E10]；Abcam, Cambridge, MA）を用いる免疫蛍光法によってモニターされる。

【0323】

AAMモイエティは、チューブリンに結合するscFvであり得る。His-HBEGF-リンカー-チューブリンscFv-myc融合タンパク質を、細胞と接触させ、その細胞が内部移行し、mycタグ化チューブリンscFvは、細胞における微小管に結合し、続いてそれは、固定、透過処理の後、抗mycタグ抗体を用いた免疫蛍光法によって検出され得る。

【0324】

この例および他の例に対して、融合タンパク質の順序は、複合体のSurf＋透過ポリペプチド部分が、複合体のAAMモイエティ部分に対してC末端に位置するように、例えば、myc-チューブリンscFv-リンカー-HBEGF-Hisであるように、変更され得る。

【0325】

HBEGFの発現および精製：His-HBEGF-チューブリンscFv-myc融合タンパク質を、ProgroTM培地(Expression Technologies, San Diego, CA)中で生育され、22℃において19時間、0.5mM IPTGを用いて誘導された、SHuffle（登録商標）細胞(New England Biolabs, Ipswich, MA)において発現させた。細胞を、上に記載されたように溶解緩衝液中で溶解した。その溶解産物の上清を、HiTrapTM IMACカラム(GE Healthcare, Piscataway, NJ)に続くSP-HP陽イオン交換カラム(GE Healthcare, Piscataway, NJ)、最後にSuperdexTM 75 10/300GLゲル濾過カラム(GE Healthcare, Piscataway, NJ)における分画に供することにより、融合タンパク質を精製した。その融合タンパク質は、高塩PBS緩衝液(8mMリン酸ナトリウム、2mMリン酸カリウム、2.7mM KCl、0.5M NaCl, pH7.4)中に保管される。

【0326】

細胞の取り込みおよび可視化：HeLa細胞を、上記のとおりプレーティングし、用量を変化させた研究(0.05～2μM)およびHis-HBEGF-チューブリンscFv-myc融合タンパク質の取り込みについての経時的研究に供した。融合タンパク質とのインキュベーションの後、細胞を上に記載されたように固定し、透過処理する。固定され、透過処理された細胞を、蛍光標識された二次抗体とともにインキュベートし、蛍光顕微鏡法によって可視化する。

10

20

30

40

50

【0327】

前述の例において、Surf+透過ポリペプチドは、ヒトSurf+透過ポリペプチド（例えば、PDB番号によって特定される特定のドメインを含む図1もしくは図2に示される天然に存在するポリペプチドのフラグメント、または表面正電荷、少なくとも4kDaの質量および少なくとも0.75の電荷／分子量比を有するそれらのフラグメント）によって置き換えられてもよい。図1および2においてGenBankアクセッション番号によって特定される完全長タンパク質についてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 1に提供される。図1および2においてPDB識別名によって特定されるタンパク質のドメインについてのアミノ酸配列情報は、配列表のSection 2に提供される。

【0328】

実施例6：抗体模倣モイエティを含む複合体

いくつかの実施形態において、複合体中のAAMモイエティは、Adnectin（登録商標）配列、例えば、ナイーブな野生型Fn3 Adnectin（登録商標）であり、それは、細胞内に標的結合タンパク質を有しないが、本開示のSurf+透過ポリペプチドとの融合における生物物理学的特性および生化学的特性について、ならびに細胞内への取り込みのモニタリングについて研究される。

【0329】

あるいは、Surf+透過ポリペプチドとHA4またはFc12 Adnectin（登録商標）配列との複合体が作製され、研究される。これらの特定のAAMモイエティは、Greben, Fra (2011) Cell 147:306-319によって記載されているような、AbelsonキナーゼのSH2ドメインに結合する。得られる複合体は、細胞によって内部移行され、細胞質のBcr-Ablキナーゼ融合タンパク質に結合する（AAMモイエティを介して）。いずれの複合体も、上に記載されたアッセイを使用するなど、インビトロおよび／またはインビボで研究される。さらに、そのような複合体は、先に記載されているように（Greben, Fra (2011) Cell 147:306-319）、Bcr-Ablキナーゼを有するマウスBaF3細胞においてAblキナーゼ活性および白血病誘発を阻害する能力について、用量を変化させた研究および経時的な研究において、評価され得る。

【0330】

実施例7：抗体模倣モイエティを含む複合体

いくつかの実施形態において、Surf+透過ポリペプチドに複合体化された（例えば、融合タンパク質として化学的に結合体化されたまたは複合体化された）AAMモイエティは、設計アンキリンリピートタンパク質、すなわち、DARPin（例えば、ナイーブDARPin、または先に記載されたような（Wyller, E. ら (2007) Protein Science 16:2013-2022）、IKKγ/NEMOのCC2-LZドメインに結合する2A1および2F6 DARPin）である。これらの複合体のいずれかに対して、Hisタグが、必要に応じて、大腸菌からの精製を容易にするために融合タンパク質に付け加えられ、mycエピトープタグが、必要に応じて、細胞内部のmycタグ化DARPinタンパク質の細胞内の取り込み、局在化および残留性をモニターするためにDARPin配列に付け加えられる。

【0331】

HEK293T細胞を、pIgκ-lucなどのNF-κBレポータープラスミドで一過性にトランスフェクトし、β-ガラクトシダーゼを発現するレポータープラスミドでコトランスフェクトする。24時間後、細胞を10ng/mL TNF-αで刺激し、細胞溶解産物を両方のレポータータンパク質の活性についてアッセイする（ここで、β-ガラクトシダーゼ活性は、トランスフェクションおよびレポータータンパク質活性を正規化するために使用される）。先に記載されているように（Wyller, E. ら (2007) Protein Science 16:2013-2022）、TNF-α刺激後のNEMO活性の阻害およびNF-κB活性化の低下に関する、用量を変化させた研究および経時的な研究のために、His-Surf+透過ポリペプチド-リンカー-DARPin-m

10

20

30

40

50

y c 融合タンパク質を細胞と接触させる。

【0332】

実施例8：標的の細胞内局在化

本開示は、細胞内にAAMモイエティを送達するための複合体および方法を提供する。特定のAAMモイエティの標的は、それ自体が、例えば、核、ペルオキシソーム、細胞質、ミトコンドリア、細胞膜の細胞質面などに局在化し得る。

【0333】

いくつかの実施形態において、特定のAAMモイエティの標的は、核に局在化している。必要に応じて、核局在化配列(NLS)、例えば、ペプチド配列DPKKKRKV(配列番号661)が、複合体に含められ、その複合体は、核への標的化を促進する以下の例示的な構造のいずれかを有する：His-Surf+透過ポリペプチド-リンカー-NLS-AAMモイエティ-myc；His-Surf+透過ポリペプチド-リンカー-AAMモイエティ-NLS-myc；NLS-AAMモイエティ-リンカー-Surf+透過ポリペプチド；AAMモイエティ-NLS-リンカー-Surf+透過ポリペプチド。全体にわたって詳述されるように、Hisおよび/またはmycタグは、存在してもよいし、存在しなくてもよいし、別のタグで置き換えられてもよい。さらに、さらなるリンカーが、存在してもよいし、存在しなくてもよい。接触および細胞内への透過の後、AAMモイエティは、核に移行し、核の内部に蓄積する。細胞核内での蓄積は、抗myc抗体を用いた免疫蛍光法によってモニターされ、生細胞または固定された細胞の蛍光顕微鏡法によって検出される。

【0334】

いくつかの実施形態において、標的は、ペルオキシソームに局在化している。必要に応じて、ペルオキシソーム標的化配列(PTS)が、AAMモイエティのC末端に付け加えられる(His-Surf+透過ポリペプチド-リンカー-myc-AAMモイエティ-PTS)。接触および細胞内への透過の後、AAMモイエティ部分は、ペルオキシソームに移行し、ペルオキシソームの内部に蓄積する。細胞内での蓄積は、抗myc抗体を用いた免疫蛍光法によってモニターされる。あるいは、PTSは、複合体の別の部分(例えば、Surf+透過ポリペプチド部分)に付け加えられ得る。

【0335】

いくつかの実施形態において、標的は、原形質膜のサイトゾル面に局在化している。必要に応じて、原形質膜局在化シグナル配列(KLNPPDESGPGCMSCKCVLS)(配列番号662)が、原形質膜のサイトゾル面への標的化および結合を促進するために、AAMモイエティのC末端に付け加えられる(His-Surf+透過ポリペプチド-リンカー-AAMモイエティ-myc-膜局在化シグナル)。接触および細胞内への透過の後、AAMモイエティは、原形質膜のサイトゾル面に移行し、原形質膜のサイトゾル面に蓄積し、それは、抗myc抗体を用いた免疫蛍光法によってモニターされ、生細胞または固定された細胞の蛍光顕微鏡法によって検出される。あるいは、原形質膜局在化シグナルは、複合体の別の部分(例えば、Surf+透過ポリペプチド部分)に付け加えられ得る。

【0336】

いくつかの実施形態において、標的は、ミトコンドリアのマトリックスに局在化している。必要に応じて、ミトコンドリアマトリックス局在化シグナル配列(MLS)が、AAMモイエティのN末端に付け加えられ、それにリンカー配列、次いでSurf+透過ポリペプチドが続く(MLS-AAMモイエティ-myc-リンカー-Surf+透過ポリペプチド)。接触および細胞内への透過の後、AAMモイエティは、ミトコンドリアのマトリックスに移行し、ミトコンドリアのマトリックスの内部に蓄積する。細胞内での蓄積は、抗myc抗体を用いた免疫蛍光法によってモニターされ、生細胞または固定された細胞の蛍光顕微鏡法によって検出される。あるいは、MLSは、複合体の別の部分(例えば、Surf+透過ポリペプチド部分)に付け加えられ得る。

【0337】

実施例9：ハンチンチンタンパク質に対する一本鎖抗体(scFv)との、表面荷電融

合タンパク質

AAMモイエティ（この場合、ハンチンチンタンパク質；細胞内標的に特異的に結合するscFv）にグリシンーセリンリンカーを介して融合された、超荷電されたGFPタンパク質（Surf+透過ポリペプチドの別の例、この場合、電荷が操作されたタンパク質）を含む複合体を、発現させ、精製した。また、その複合体を、N末端上においてMycタグでタグ化し、C末端上においてHis₆タグでタグ化した。AAMモイエティを欠くコントロールもまた、発現させ、精製した。それらの複合体は、融合タンパク質であり、以下として表され得る：

- ・Myc-+36GFP-(G₄S)₂-C4-His₆；
- ・Myc-+36GFP-His₆；

ここで、「+36GFP」は、超荷電されたGFP部分を表し；「C4」は、この実施例において使用される特定のAAMモイエティを表し；(G₄S)₂は、超荷電されたGFP部分をAAMモイエティに連結するために使用されるリンカーを表す（このリンカーは、GS10とも称される）。この特定の例において、超荷電されたGFP部分は、+36の実効電荷を有する。+36GFPのアミノ酸配列は、配列番号663に示されている。この例におけるAAMモイエティは、ハンチンチンタンパク質；細胞内標的に特異的に結合するscFvである。この一本鎖Fvは、細胞内標的に結合するscFvであるので細胞内抗体としても知られ、「C4」と表される。そのC4-scFvは、ハンチンチンタンパク質の最初の17アミノ酸に結合し、その遺伝子がアデノ随伴ウイルスベクター（AAV2/1）の形でマウスに送達されたとき、凝集表現型を遅延させると証明されている（J Neuropathol Exp Neurol. 2010. 69（10）：1078-1085）。換言すれば、そのscFvは、細胞内タンパク質に結合し、結合したタンパク質が、別のタンパク質、この場合、別のハンチンチン（huntington）タンパク質分子に結合するのを妨げる。これは、AAMが細胞内標的の活性に影響し得る1つの機構の例である。この例において、AAMは、結合したタンパク質が、異なるタンパク質または同じタンパク質の別の分子であり得るその結合パートナー（タンパク質）に結合するのを妨げている。

【0338】

タンパク質が透過できないことは、そのようなウイルスに基づくアプローチへの使用を制限している。

【0339】

この例において、その複合体は、融合タンパク質であり、GFPおよびscFv部分は、ペプチドリナーを介して相互接続されている。この融合タンパク質は、単一ポリペプチド鎖である（例えば、それらの部分は、単一ポリペプチド鎖を形成するように接続されている）。ここで、そのペプチドリナーは、10アミノ酸リンカー、詳細には（GGGS）₂である。この特定の例において、GFP部分は、そのscFvに対してN末端に存在する。しかしながら、他の実施形態において、GFP部分は、そのscFv部分に対してC末端に存在し得る。さらに、リンカーの配列および／または長さは、変動し得、融合タンパク質は、タグを有してもよいし、有しなくてもよい。GFP-scFv融合タンパク質（Myc-+36GFP-(G₄S)₂-C4-His₆）に対するアミノ酸配列は、配列番号664に示されている。コントロール複合体（Myc-+36GFP-His₆）のアミノ酸配列は、配列番号665に示されている。

【0340】

実施例10：AAMモイエティのその標的への結合は、Surf+透過ポリペプチドとの融合タンパク質として細胞内に送達されたとき維持される

実施例9に記載された複合体（Myc-+36GFP-(G₄S)₂-C4-His₆）が、細胞内に効率的に送達されて、mHTTの凝集を破壊し得ることを証明する実験を行った。換言すれば、その融合タンパク質は、細胞に透過する能力を有し、C4（scFv；AAMモイエティ）がその細胞内標的に結合し、この標的とその結合パートナーとの結合を破壊する能力をなおも保持する（例えば、その他のタンパク質が同じであるか異な

10

20

30

40

50

るかに関係なく、別のタンパク質への結合を破壊する)。

【0341】

C4は、以前に、ウイルス系を使用して一過性のトランスフェクションによって送達されたとき、HTT凝集を阻止すると示された(Butler and Messer, PLoS One 2011, 6; e29199)。このアッセイは、C4が、Surf+透過ポリペプチドを介して細胞(cells)に送達されたとき、その活性を維持するかを評価するために使用された。このアッセイでは、46個のグルタミンリピートおよび赤色蛍光タンパク質タグ(HDex1-RFP)を含むHTTエキソン1タンパク質フラグメントを、一過性のトランスフェクションによってST14A細胞において発現させた。ST14A細胞は、未熟なCNS細胞の代表的な細胞株である、不死化されたラットニューロン前駆細胞である。そのタンパク質は、処理されないままの場合、細胞内に点状の凝集物を形成し、それは、蛍光顕微鏡法によって可視化され得る。アッセイは、以下のとおりである：

1. HDex1-46Q-RFPをコードするプラスミドとともにjetPEITMを使用して細胞をトランスフェクトする
2. トランスフェクションの4時間後に培地を交換する
3. トランスフェクションの6時間後に2 μ Mの濃度の精製されたMyc-+36GFP-(G₄S)₂-C4-His₆またはMyc-+36GFP-His₆を加える。
4. トランスフェクションの48時間後に、緑色蛍光、赤色蛍光および位相差における生細胞イメージングを行う。
5. HA標識のために、各群のサンプルを固定する。
6. 各サンプル中の凝集物の数を数える。

【0342】

結果は、+36GFP-リンカー-C4融合タンパク質が、48時間後に、2マイクロモル濃度の+36GFP単独と比べてHDex1-46QRFP(HTT46Q-RFP)の凝集を30%減少させることを示唆した。それらの細胞においてHTT46Q-RFPによって形成された凝集物の数を、赤色蛍光に対するイメージングのときに見られた凝集物の数を数えることによって測定した。視覚的な計数は、+36GFPで処理された細胞と比べて、+36GFP-リンカー-C4で処理された細胞において30%少ない凝集物を示した。これらの結果は、+36GFPが、C4をST14A細胞の細胞質に効率的に送達し、その細胞質において、C4は、HTTに結合することができ、HTTの凝集を妨げることができることを示唆する。

【0343】

この実施例において観察された凝集の30%減少は、有意である。ButlerおよびMesserが行った実験では、C4が、プロテオソーム分解を標的化するPEST配列との細胞内抗体としてウイルス性トランスフェクションを介して発現された場合、トランスフェクションの48時間後に、凝集が、HDex1-25Qについて51%およびHDex1-72Qについて78%減少した(Butler and Messer, PLoS One 2011, 6; e29199)。しかしながら、そのような実験では、細胞内抗体は、その時間経過にわたっておそらく連続的に発現されており、PEST配列は、HTTをプロテオソーム分解に対して標的化することによって凝集をさらに減少させ得る。この実施例において観察された30%減少は、C4 scFvがSurf+透過ポリペプチドに融合されたタンパク質の単回の投与において顕著である。ヒトSurf+透過ポリペプチドの使用は、下記に記載される。

【0344】

配列：

Myc-(+36)GFP-His₆(ここで、下線の配列は+36GFPを示している。

MEQKLI SEEDLGSASKGERLFRGKVPILVELKGDVNGHKFSVRGKGKDATRGLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLT
YGVQCFSRYPKHKMRHDFFKSAMPKGYVQERTISFKKDGKYKTRAEVKFEGRTLNVNRIKLKGRDFKEKGNILGHKLRYNFNS

HKVYITADKRKNGIKAKFKIRHNVKDGSVQLADHYQQNTPIGRGPVLLPRNHYLSTRSKLSKDPKEKRDHMLLEFVTAA
GIKHGRDERYKGHHHHHHH(配列番号665)

【0345】

My c - (+ 3 6) G F P - (G ₄ S) ₂ - C 4 _ s c F v - H i s 6 (ここで、下線の配列は、N末端からC末端に向かって、G F P、リンカー、C 4 _ s c F vである)。
MEQKLISEEDLGSASKGERLFRGKVPILVELKGDVNGHKFSVRGKGKDTRGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTYYG
VQCFSRYPKHMKRHDFFKSAMPKGYVQERTISFKKDGKYKTRAEVKFEGRTLNVRIKLKGRDFKEKGNILGHKLRYNFNS
HKVYITADKRKNGIKAKFKIRHNVKDGSVQLADHYQQNTPIGRGPVLLPRNHYLSTRSKLSKDPKEKRDHMLLEFVTAA
GIKHGRDERYKGHHHHHHHSGGGGSGGGGSGVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN
KYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYFDLWGRGTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGSALTQP
ASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGAYNYVSWYQQYPGKAPKLLIYDVSNRPSGISNRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEAD
YYCSSFANSGLPFGGGTKVTVLGGHHHHHHH(配列番号664)

10

【0346】

実施例11：A A Mモイエティに融合されたF G F 1 0のドメインを含む融合タンパク質

いくつかの実施形態において、S u r f + 透過ポリペプチドは、完全長のプロセシングされていない天然に存在するF G F 1 0より高い表面正電荷、総正味正電荷および電荷／分子量比を有するF G F 1 0のドメインである。S u r f + 透過ポリペプチドに融合され得る例示的なA A Mモイエティは、s c F vである。そのような融合タンパク質では、F G F 1 0部分は、A A Mモイエティに対してNまたはC末端に存在し得る。

20

【0347】

それらの融合タンパク質は、必要に応じて、F G F 1 0部分をA A Mモイエティに相互接続するリンカーを含む。好適なリンカーとしては、グリシン／セリンリッチリンカーが挙げられる。そのリンカーは、存在するとき、血清中で安定なタンパク分解性の切断部位（例えば、カテプシンクラスプロテアーゼによって切断可能な部位）も含み得る。切断可能なリンカーは、内部移行後に、F G F 1 0部分からのA A Mモイエティの分離を可能にする。

【0348】

以下の例示的な融合タンパク質が作製される：

My c - F G F 1 0部分 - G S ₁₀ - A A M - H i s ₆

30

ここで、例えば、：

F G F 1 0部分は、完全長の天然に存在するヒトF G F 1 0のドメインであり；

A A Mは、A A Mモイエティであり、s c F vであり得；

(G S) ₁₀は、リンカーアミノ酸配列「G G G G S G G G G S」であり；

H i s ₆は、タグ「H H H H H H」であり；

My cは、タグ「E Q K L I S E E D L」である。

【0349】

上記融合タンパク質は、細胞によって内部移行され、目的の標的に結合する（A A Mモイエティを介して）。その融合タンパク質は、インビトロおよび／またはインビボにおいて（本明細書中に記載されるアッセイを使用するなどして）研究される。

40

【0350】

例示的な融合タンパク質は、F G F 1 0のドメインをハンチンチンタンパク質に特異的なs c F vに融合することによって生成される融合タンパク質である。その融合タンパク質は、N末端上においてMy cタグでタグ化され、C末端上においてH i s x 6タグでタグ化される。A A Mモイエティを欠くコントロールもまた、作製される。それらの複合体は、以下として表され得る：

・My c - F G F 1 0 - H i s ₆

・My c - F G F 1 0 - G S ₁₀ - C 4 - H i s ₆

ここで、「F G F 1 0」は、F G F 1 0のドメインを表し、「C 4」は、上に記載されたように、この実施例において使用される特定のA A Mモイエティを表し；G S ₁₀は、リ

50

ンカー（FGF10部分をAAMモイエティに連結するために使用される（G₄S）₂としても知られる）を表す。

【0351】

この特定の例において、FGF10部分は、配列番号666に示されるアミノ酸配列を有する。

【0352】

この実施例におけるAAMモイエティは、ハンチンチンタンパク質に特異的なscFvである。「C4」と表されるこのscFvは、ハンチンチンタンパク質の最初の17アミノ酸を標的化し、その遺伝子がアデノ随伴ウイルスベクター（AAV2/1）の形でマウスに送達されたとき、凝集表現型を遅延させると証明されている（J Neuropathol Exp Neurol. 2010. 69（10）：1078-1085）。

【0353】

複合体Myc-FGF10-GS₁₀-C4-His₆が、細胞内に効率的に送達されて、mHTTの凝集を破壊し得ることを証明する実験が行われる。実験手順は、上記で概略を述べたとおりである。

【0354】

実施例12：AAMモイエティに融合されたFGF10のバリエーションドメインを含む融合タンパク質

天然に存在するドメインと比べて1つ以上のアミノ酸の付加、欠失または置換を有するFGF10のバリエーションドメインをAAMモイエティに融合することによって融合タンパク質を生成する。この複合体は、N末端上においてMycタグでタグ化され、C末端上においてHis₆タグでタグ化される。AAMモイエティを欠くコントロールもまた、生成される。それらの複合体は、以下として表され得る：

- ・Myc-FGF10（mut4）-His₆
- ・Myc-FGF10（mut4）-GS₁₀-C4-His₆

ここで、「FGF10（mut4）」は、FGF10のバリエーションドメインを表し、「C4」は、この実施例において使用される特定のAAMモイエティを表し；GS₁₀は、バリエーションFGF10部分をAAMモイエティに連結するために使用されるリンカーを表す。

【0355】

この特定の実施例において、バリエーションFGF10部分は、配列番号667に示されるアミノ酸配列を有する。このバリエーションFGF10部分は、有糸分裂促進作用を最小にするように改変されており、以下の変異：R78A/T114R/E158A/K195Aを含む。例えば、Yehら、PNAS（2003）100：2266-71；Ibrahimら、Mol Cell Biol.（2005）25：671-84；およびWangら、Cytokine（2010）49：338-43を参照のこと。FGF10（mut4）-scFv融合タンパク質（Myc-FGF10（mut4）-GS₁₀-C4-His₆）に対するアミノ酸配列は、配列番号668に示されている。コントロール複合体（Myc-FGF10（mut4）-His₆）のアミノ酸配列は、配列番号669に示されている。

【0356】

この実施例におけるAAMモイエティは、ハンチンチンタンパク質に特異的なscFvである。「C4」と表されるこのscFvは、ハンチンチンタンパク質の最初の17アミノ酸を標的化し、その遺伝子がアデノ随伴ウイルスベクター（AAV2/1）の形でマウスに送達されたとき、凝集表現型を遅延させると証明されている（J Neuropathol Exp Neurol. 2010. 69（10）：1078-1085）。

【0357】

複合体Myc-FGF10（mut4）-GS₁₀-C4-His₆が、細胞内に効率的に送達されて、mHTTの凝集を破壊し得ることを証明する実験が行われる。その融合タンパク質の活性を評価するための実験は、上記で概略を述べたとおりである。

【0358】

Myc-FGF10(mut4)-His6

MEQKLISEEDLGSGRHVRSYNHLQGDVAWRKLFSFTKYFLKIEKNGKVSGETTKENCPYSILEIRSVEIGVVAVKAINSNY
YLAMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRANTS AHFLPMVVHSGH
GHHHHHH (配列番号669)

Myc-FGF10(mut4)-GS10-C4_scFv-His6

MEQKLISEEDLGSGRHVRSYNHLQGDVAWRKLFSFTKYFLKIEKNGKVSGETTKENCPYSILEIRSVEIGVVAVKAINSNY
YLAMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRANTS AHFLPMVVHSGH
GGGSGGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI
SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYFDLWGRGTLTVTVSSGGGSGGGSGGGGSQSALTQPASVSGSPGQSITI
SCTGTSSDIGAYNYVSWYQQYPGKAPKLLIYDVSNRPSGISNRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEADYYCSSFANSGLPLF
GGGTKVTVLGGHGHGHHHHHH (配列番号668)

10

【0359】

配列表情報

以下の配列情報は、GenBankアクセッション番号および／またはPDB識別名によつて図1および2において言及されるアミノ酸配列に対する詳細な説明を提供することを目的としている。したがって、そのような配列情報のすべてが、発明の詳細な説明の一部としてみなされるべきであり、Surf+透過ポリペプチド、ならびにSurf+透過ポリペプチドを含む複合体の一部としての使用に適したポリペプチドに対するさらなる説明を提供する。

20

【0360】

本開示は、この配列表に提供されるアミノ酸配列のいずれかの中から選択されるアミノ酸配列、ならびにそれらの機能的フラグメント（例えば、表面正電荷、少なくとも4kDaの質量、少なくとも0.75の電荷／分子量比を有する、それらのドメイン）を含む複合体を企図する。そのようなポリペプチドは、本開示の複合体における使用に適している。さらに、ある特定の実施形態において、本開示の複合体は、前述のもののいずれかと少なくとも85%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一のアミノ酸配列を含む。

【0361】

配列表のSection1：図1および2においてGenBankアクセッション番号によつて言及される完全長配列に対するアミノ酸配列情報。

30

【0362】

図1においてGENBANKアクセッション番号によつて特定される天然に存在するタンパク質についてGENBANKにおいて開示されているアミノ酸配列情報。

【0363】

NP_001184033.1 ヒストンーリジンN-メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム1前駆体

MAHSCRWRFPARPGTTGGGGGGRRGLGGAPRQRPALLLP GPVPVGGGGPGAPPSPPAVAAAAAAGSSGAGVPGGAAA
ASAASSSSASSSSSSSSASSGPALLRVGPGFDAALQVSAAIGTNLRRFRAVFGESEGGGGSGEDEQFLGFGSDEEVRVR
SPTRSPSVKTSRKPGRPRSGSDRNSAILSDPSVFSPLNKSETKSGDKIKKKDSKSIKKRGRPPPTFPGVKIKITHGKD
ISELPKGNKEDSLKKIKRTPSATFQQATKIKKLRAKLSPLKSKFKTGKLQIGRKGQVQIVRRRGRPPSTERIKTPSGLLI
NSELEKPQKVRKDKEGTPPLTKEDKT VVRQSPRRIKPVRIIPSSKRTDATIAKQLLQRAKKAQKKIEKEAAQLQGRKVK
TQVKNI RQFIMPVVS AISSRIKTPRRFIEDEDYDPPIKIARLESTPNSRFSAPSCGSSEKSSAASQHSSQMSSDSSRSS
SPSVDTSTDSQASEEIQVLPEERSDTPEVHPPLPISQSPENESNDRRSRRYSVSERSFGSRTTKKLSTLQSAPQQQTSSS
PPPPLTPPPPLQPASSISDHTPWLMPTIPLASPFLPASTAPMQGRKKSILREPTFRWTS LKHSRSEPQYFSSAKYAKE
GLIRKPIFDNFRPPPLTPEDVGFASGFSASGTAASARLFSPLHSGTRFDMHKRSPLLRAPRFTPSEAHSRIFESVTLPSN
RTSAGTSSSGVSNRKRKRKFVSPIRSEPRSPSHMRTRSGRLSSSELSP LTPPSSVSSSLISVSP LATSALNPTFTFPS
HSLTQSGESAEKNQRPRKQTSAPAEPFSSSSPTPLFPWFTPGSQTERGRNKDKAPEELSKDRDADKSVEKDKSRERDRER
EKENKRESRKEKRKKGSEIQSSSALYPVGRVSKEKVVGEDVATSSSAKKATGRKKSSSHDSGTDITSVTLGDTTAVKTKI

40

50

LIKKGRGNLEKTNLDLGPAPSLEKEKTLCLSTPSSSTVKHSTSSIGSMLAQADKLPMTDKRVASLLKKAKAQLCKIEKS
 KSLKQTDQPKAQGGESDSSETSVRGPRIKHVCRRAAVALGRKRAVFPDDMPTLSALPWEEREKILSSMGNDKSSIAGSE
 DAEPLAPPKPKPVTRNKAPQEPVKKGRSRRCGQCPGCVCTNCLDKPKFGGRNKKQCKMRKCQNLQWM
 PSKAYLQKQAKAVKKKEKSKTSEKKDSKESSVVKNVVDSSQKPTPSAREDPAPKKSSSEPPPRKPVEEKSEEGNV SAPG
 PESKQATTPASRKSSKQVSQPALVIPPQPPTTGPPRKEVPKTTTPEPKKKQPPPPESGPEQSKQKKVAPRPSIPVKQKPK
 EKEKPPPVNKQENAGTLNLSLSTLSNGNSSKQKIPADGVHRI RVDKFEDCEAENVWEMGGGLILTSVPI TPRVVCFLCASS
 GHVEFVYCQCCEPFHKFCLEENERPLEDQLENWCCRRCKFCHVCGRQHQAATKQLLECNKCRNSYHPECLGPNYPTKPTK
 KKKVWICTKCVRKSCGSTTPGKGWDAQWSDHDFSLCHDCAKLFAGNFCPLCDKCYDDDDYESKMMQCGKCDRWVHSCKE
 NLSGTEDEMYEILSNLPESVAYTCVNCTERHPAEWRLALEKELQISLKQVLTALLNSRTTSHLLRYRQAAKPPDLNPETE
 ESIPSRSSPEGPDPVLTVEVSKQDDQQLDLEGVKRKMDDQNYTSVLEFSDDIVKIIQAAINSDDGGQPEIKKANSMVKSF
 FIRQMERVFPWFVSVKSRFWEPNKVSSNSGMLPNAVLPPSLDHNYAQWQEREENSHTEQPPLMKKIIPAPKPKGPGEPS
 PTLHPPTPPIILSTDRSREDSPELNPPPGIEDNRQCALCLTYGDDANDAGRLLYIGQNEWTHVNCALWSAEVFEDDDGS
 LKNVHMAVIRGKQLRCEFCQKPGATVGCCLTSTCTSNYHFMCSRAKNCVFLDDKKVYCQRHRDLIKGEVVPENGFEVFRRV
 FVDFEGISLRRKFLNGLEPENIHMMIGSMTIDCLGILNDLSDCEDKLFPIGYQCSRVYVSTTDARKRCVYTCKIVECRPP
 VVEPDINSTVEHDENRTIAHSPTSFTESSKESQNTAEIISPPSPDRPPHSQTSQSGCYHVISKVPRIRTPSYSPQSRP
 GCRPLPSAGSPPTTHEIVTVGDPLSSGLRSIGSRRHSTSSLSQPSKLRIMSPMRTGNTYSRNNVSSVSTGTATDLE
 SSAKVVDHVLGPLNSSTSLGQNTSTSSNLQRTVVTVGNKNSHLDGSSSSEMKSASDLVSKSSSLKGEKTKVLSSKSSE
 GSAHNVAYPGIPKLAPQVHNTTSRELNVSKIISFAEPSSVSFSKEALSFPHLHLRGQRNDRDQHTDSTQSANSSPEDDT
 EVKTLKLSGMSNRSSIINEHMGSSSRDRRQKGGKSKETFKKHSSKSFLPEPGQVTTGEEGNLKPFEFMDVLTPEYMGQR
 PCNNVSSDKIGDKGLSMPGVKAPPMQVEGSAKELQAPRKRTVKVTLTPLKMNESQSKNALKESSPASPLQIESTSPTE
 PISASENPGDGPVAQPSNNSTSCQDSQSNNYQNLVQDRNLMLPDGPKPQEDGSFKRRYPRRSARARSNMFFGLTPLYGV
 RSYGEEDIPFYSSSTGKKRGRSAEGQVDGADDLSTDEDDLYYNNFTRTVISSGGEERLASHNLFREEEQCDLPKISQL
 DGVDGTESDTSVTATTRKSSQIPKRNGKENG TENLKIDRPEDAGEKEHVTKSSVGHKNEPKMDNCHSVSRVKTQGDLSL
 EAQLSSLESSRRVHTSTPSDKNLLDNTYNTLLKSDSDNNNSDDCGNIIIPSDIMDFVLKNTPSMQALGESPESSSELLNL
 GEGGLDSNREKDMGLFEVFSQQLPTTEPVDSSVSSISAEQFELPLELPSDLVLTTRSPVPSQNPRLAVISDSGE
 KRVTITEKSVASSESDPALLSPGVDPTPEGHMTPDHFIQGHMDADHISPPCGSVEQGHGNNQDLTRNSSTPGLQVPVSP
 TVPIQNNQKYVPNSTDSPGPSQISNAAVQTTPPHLKPAATEKLIVVNQNMQPLYVLQTLPNGVTQKIQLTSSVSSTPSVME
 NTSVLGPMGGGLTLTGLNPSLPTSQSLFPSASKGLLPMSSHQHLHSFPAATQSSFPPIISNPPSGLLIGVQPPDPQLL
 VSESSQRTDLSTTVATPSSGLKKRPI SRLQTRKNKLAPSSTPSNIAPSDVSNMTLINFTPSQLPNHPSLLDLGSLNTS
 SHRTVPNI IKRSKSSIMYFEPAPLLPQSVGGTAATAAGTSTISQDTSHTSGSVSGLASSSSVLNVVSMQTTTTPTSSAS
 VPGHVTLTNPRLLGTPDIGSISNLLIKASQQSLGIQDQPVALLPSSGMFPQLGTSQTPSTAAITAASSICVLPSTQTTGI
 TAASPSGEADEHYQLQHVNLASKTGIIHSSQRDLDSASGPQVSNFTQTV DAPNSMGLEQNKALSSAVQASPTSPGGSPS
 SPSSGQRSASPSVPGPTKPKPKTKRFQLPLDKNGGKKHKVSHLRTSSSEAHIPDQETTSLSGTGTPGAEEAQDASVE
 QSSQKECGQPAQGVAVLPEVQVTQNPANEQESAEPKTVEEEESNFSSPLMLWLQEQKQKESITEKKPKKGLVFEISSDD
 GFQICAESIEDAWKSLTDKVQEARSNARLKQLSFAGVNGLRMLGILHDAVVFLIEQLSGAKHCRNYKFRFHKPEEANEPP
 LNPHGSARAEVHLRKSADFMDNFASKHRQPPEYNPNDEEEEVQLKSARRATSM DLPMRFRHLKKTKEAVGVYRSP
 IHGRGLFCKRNIDAGEMVIEYAGNVI RS IQTDKREKYYSKGI GCYMFRIDDSVV DATMHGNAARFINHSCEPNCYSRV
 INIDGQKHIVIFAMRKIYRGEELTYDYKFP IEDASNKLPNCNGAKKCRKFLN(配列番号1)

NP_002219.1 転写因子AP-1

MTAKMETTFYDDALNASFLPSESGPYGYSNPKILKQSMTLNLADPVGSLKPHLRKNSDLLTSPDVGLLKLASPELERLI
 IQSSNGHITTTPTPTQFLCPKNVTDEQEGFAEGFVRALAEHSQNTLPSVTSAAQPVNGAGMVAPAVASVAGGSGSGGFS
 ASLHSEPPVYANLSNPNFNGALSSGGGAPSYGAAGLAFPAQPPQQQPPHHLPPQMPVQHPRLQALKEEPQTVPEMPGETP
 PLSPIDMESQERIKAEKRMRNRIAASKCRKRLER IARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNHVNSGC
 QLMLTQQLQTF(配列番号2)

NP_006063.1 C-Cモチーフケモカイン26前駆体

MMGLSLASAVLLASLLSLHLGTATRGSDISKTCFQYSHKPLPWTWVRSYEFTSNSCSQR
 AVIFTTKRGKKVCTHPRKKVWQKYISLLKTPKQL(配列番号3)

NP_001936.1 プロヘパリン結合 E G F 様成長因子前駆体

MKLLPSVVLKFLAAVLSALVTGESLERLRRGLAAGTSNPDPTVSTDQLLPLGGGRDRKVRDLQEADLDLLRVTLSSKP
QALATPNKEEHGKRKKKGKGLGKKRDPCLRKYKDFCIHGCEKYVKELRAPSCICHPGYHGERCHGLSLPVENRLYTYDHT
TILAVVAVVLLSSVCLLVIVGLLMFRYHRRGGYDVENEKVKLGMTNSH(配列番号4)

NP_003463.1 タンパク質DEKアイソフォーム1

MSASAPAAEGEGTPTQPASEKEPEMPGPREESEEEEEDEDEEEEEEEKEKSLIVEGKREKKKVERLTMQVSSSLQREPFTI
AQKGQKLCIEIERIHFFLSKKKTDELRLNLHKLLYNRPGTVSSSLKKNVGQFSGFPFEKGSVQYKKKEEMLKKFRNAMLKSI
CEVLDLERSGVNSELVKRILNFLMHPKPSGKPLPKSKKTCGSKGSKKERNSSGMARKAKRTKCPEILSDESSSDEDEKKNK
EESDDEDEKESSEEPKKTAKREKPKQKATSKSKSVKSANVKKADSSTTKKNQNSKKESESEDSSDDEPLIKKLKKPP
TDEELKETIKKLLASANLEEVMTKQICKKVYENPTYDLTERKDFIKTTVKELIS(配列番号5)

10

NP_000592.3 肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレプロタンパク質

MWVTKLLPALLLQHVLHLLLLPIAIPYAEGQRKRRTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIK
TKKVNTADQCANRCTRNGLPFTCKAFVFDKARKQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIRNCIIGKGRSYKGT
SITKSGIKCQPWSSMIPHEHSFLPSSYRGKDLQENYCRNPRGEEGGPWCFSTNPEVRYEVC DIPQCSEVECMTNGESYR
GLMDHTESGKICQRWDHQTPHRHKFLPERYPDKGFDDNYCRNPDGQPRPWCYTLDPHTRWEYCAIKTCADNTMNDTDVPL
ETTECIQGQGEYRGTVNTIWNIGPCQRWDSQYPHEHDMTPENFKCKDLRENYCRNPDGSESPWCFTTDPNIRVGYCSQI
PNCDSHGGQDCYRGNGKNYMGNSLQTRSGLTCSMWDNMEDLHRHIFWEPDASKLNENYCRNPDDAHGPWCYTGNPLIP
WDYCPISRCEGDTTPTIVNLDHPVISCAKTKQLRVVNGIPTRTNIGWMVSLRYRNKHCIGGSLIKESWVLTARQCFPSRD
LKDYEAWLGIHDVHGRGDEKCKQVLNVSQVLVYGPEGSDLVLMKLARPAVLDDFVSTIDLPNYGCTIPEKTS CSVYGWGYT
GLINYDGLLRVAHLYIMGNEKCSQHHRGKVTLNESEICAGAEKIGSGPCEGDYGGPLVCEQHMKRMVLGVIVPGRGCAIP
NRPGIFVRVAYYAKWIIHKIILTYKVPQS(配列番号6)

20

NP_001075020.1 ベーターディフェンシン103前駆体

MRIHYLLFALLFLFLVPVPGHGGIINTLQKYYCRVRGGRC AVLSCLPKEEQIGKCSTRGR
KCCRRKK(配列番号7)

NP_078884.2 エンドヌクレアーゼV I I I 様1

MPEGPELHLASQFVNEACRALVFGGCVEKSSVSRNPEVPFESSAYRISASARGKELRLIL
SPLPGAQPQQEPLALVFRFGMSGSFQLVPREELPRHAHLRFYTAPPGPRLALCFVDIRRF
GRWDLGGKWQPGRGPCVLQEYQQFRENVLRLNADKAFDRPICEALLDQRFFNGIGNYLRAEILYRLKIPPF EKARSVLEA
LQQHRPSPELTLSQKIRTKLQNPDLLELCHSVPKVEVVQLGGKGYGSESGEEDFAAFRAWLRCYGMPPGMSSSLQDRHGRTIW
FQGDGPPLAPKGRKSRKKKSKATQLSPEDRVEDALPPSKAPSRTRRAKRDLPKRTATQRPEGTSLQDPEAPTVPKKGRR
KGRQAASGHCRPRKVKADIPSLEPEGTSAS(配列番号8)

30

NP_061820.1 シトクロムc

MGDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGKHKGTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNKGIIWGEDTLMEYLENPKKYIPGTK
MIFVGIIKKKEERADLIAYLKATNE(配列番号9)

40

NP_004456.1 線維芽細胞増殖因子10前駆体

MWKWILTHCASAFPHLPGCCCCFLLLFLVSSVPVTCQALGQDMVSPEATNSSSSSFSSP
SSAGRHVRSYNHLQGDVRWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCPYSILEITSVEIGV
VAVKAINSNYLAMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEENGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRKNTSAH
FLPMVVHS(配列番号10)

NP_002982.2 C-Cモチーフケモカイン24前駆体

MAGLMTIVTSLFLGVCAHHIIP TGSVVIPSPCCMFFVSKRIPENRVVSYQLSSRSTCLK
AGVIFTTKKGQFCGDPKQEWVQRYMKNLDAKQKKASPRARAVAVKGPVQRYPGNQTTTC(配列番号11)

50

NP_003125.3 シグナル認識粒子14kDaタンパク質

MVLLSESEQFLTELTRLFQKCRITSGSVYITLKKYDGRTPKIPKKGTVEGFEPADNKCLLRA
TDGKKKISTVVSKEVNKFQMAYSNLLRANMDGLKKRDKKNTKKTAAAAAATAPTTAATTAATAAQ (配
列番号12)

NP_005219.2 上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLK
TIQEVAGYVLIALNTVERIPLNLQIIRGNMYEENSALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEIILHGAVRFSNNPALCNVE
SIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLSGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRGRGKSPSDCCHNQCAAGC
TGPRESDECLVCRKFRDEATCKDTCPPMLLYNPITYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRYVVDHGSVCVRACGADSYEMEE 10
DGVKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVE
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGGFSLAVVSLNITSGLRSLKEISDGDVVISGNKNLCYANTINWKKL
FGTSGQTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGECVDKCNLLEGEPRFVENSECICHP
ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNG
PKIPSATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRIILKETEFKKIKVLGS
GAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLD
YVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPKWK
MALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVCKWMIDADSRPK
FRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPDTSNFYRALMDEEDMDDVDVADEYLIPOQGGFSSPSTSRTPLSSLSA
TSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPS 20
RDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTPQTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFFPKAKPNGIFKGSTAENAEYLRV
APQSSEFIGA (配列番号13)

NP_004878.2 C-X-Cモチーフケモカイン14前駆体

MSLLPRRAPVSMRLAAALLLLLLALYTARVDGSKCKCSRKGPKIRYSDVKKLEMKPKYPHCEEKMIITTKSVSRYRG
QEHCLHPKLQSTKRFIKWYNWNEKRRVYEE (配列番号14)

NP_004505.2 フォークヘッドボックスタンパク質 K 2

MAAAAAALSGAGTPPAGGGAGGGGAGGGGSPGGWAVARLEGREFEYLMKKRSVTIGRNSSQGSVDVSMGHSSFISRRHL
EIFTPPGGGGHGGAAPELPPAQPRPDAGDFYLRLCLGKNGVFDGVFQRRGAPPLQLPRVCTFRFPSTNIKITFTALSSE 30
KREKQEASESPVKAQPHISPLTINIPDTMAHLISPLPSPTGTISAANSCPSSPRGAGSSGYKVRVMPDNLNLMADNSQ
PENEKEASGGDSPKDDSKPPSYAQLIVQAITMAPDKQLTLNGIYTHITKNYPYRTADKGWQNSIRHNLNRYFIKVP
RSQEEP GKGSFWRIDPASESKLIEQAFRKRRPRGVPCFRTPGLPLSSRSAPASPNHAGVLSAHSSGAQTPELSREGSPA
PLEPEPGAAQPKLAVIQEARFAQSAPGSPSSQPVLITVQRQLPQAIKPVITYTATPVTSTSQPPVVQTVHVVHQIPAV
SVTSVAGLAPANTYTVSGQAVVTPAAVLAPPKAEAEQENGHDREVKVKVEPIPAIGHATLGTASRIIQTAQTPVQTVTIV
QQAPLGQHQLPIKTVTQNGTHVASVPTAVHGVNNAASPLHMLATHASASASLPTKRHNGDQPEQPELKRICKTEDEGEG
VIALSVDTPPAAVREKGVQN (配列番号15)

NP_060362.3 プレ m R N A プロセシング因子 40 ホモログ A

MCSGSGRRRSSLSPTMRPGTGAERGGLMMGHPGMHYAPMGHMPMGQRANMPVPHGMMPQMPPMGPPMGQMPGMMSSV 40
MPGMMSHMSQASMQPALPPGVNSMDVAAGTASGAKSMWTEHKSPDGRTYYYNTETKQSTWEKPDDLKTPAEQLLSKCPW
KEYKSDSGKPYYYNSQTKESRWAKPKELEDLEGYQNTIVAGSLITKSNLHAMIKAEESSKQEECTTTSTAPVPTTEIPTT
MSTMAAAEAAAAVVAAAAAANASTSASNTVSGTVPVPEVTSIVATVVDNENTVTISTEEQAQLTSTPA
IQDQSVEVSSNTGEETSKQETVADFTPKKEEESQPAKKTWTWNTKEEAKQAFKELLKEKRVPSNASWEQAMKMIINDPR
YSALAKLSEKKQAFNAYKVQTEKEEKEEARSKYKEAKESFQRFLNHEKMTSTTRYKKAQMFGEVWNAISERDRLEI
YEDVLFFLSKKEKEQAKQLRKRNRWEALKNILDNMANVTYSTTWSEAAQYLMNPTFAEDEELQNMDEKDALICFEEHIRA
LEKEEKEEKQKSLRERRRRQRKNRESFQIFLDELHEHGQLHSMSSWMELYPTISSDIRFTNMLGQPGSTALDLFKFYVED
LKARYHDEKKIKDILKDKGFVVEVNTTFEDFVAIISSTKRSTTLDAAGNIKLAFNLSLEKAEAREREREKEEARKMKRKE
SAFKSMLKQAAPPIELDAVWEDIRERFVKEPAFEDITLESEKRKIFKDFMHVLEHECQHHSKNNKHSKSKKHHRKRSR
SRSGSDSDDDSHSKKKRQRSESRASEHSSSAESERSYKSKKHKKKSKKRRHKSDSPESDAEREKDKKEKDRESEKDR 50

TRQRSESKHKSPKKKTGKDSGNWDTSGSELSEGELEKRRRTLLEQLDDDDQ(配列番号16)

NP_004166.1 核内低分子リボ核タンパク質 S m D 3

MSIGVPIKVLHEAEGHIVTCTENTGEVYRGKLI EAEDNMNCQMSNITVTYRDGRVAQLEQVYIRGSKIRFLILPDMLKNA
PMLKSMKNKNQSGAGRGKAAILKAQVAARGRGRGMGRGNIFQKRR(配列番号17)

NP_000324.1 アタキシニン-7アイソフォーム a

MSERAADDVRGEPRRAAAAAAGGAAAAAARQQQQQQQQQPPPPQQRQQHPPPPPRRTRPEDGGPGAASSTAAAMATVGE
RRPLPSPEVMLGQSWNLWVEASKLPKGKDTGTELDESFKFEGKNREVMLGCREDMPIFGFCPAHDDFYLVVCNDCNQVVKPQ
AFQSHYERRHSSSSKPLAVPPTSVFSFFPSLSKSKGGSASGSNRSSSGVLSASSSSSKLLKSPKEKLQLRGNTRPMHP
IQQSRVPHGRIMTPSVKVEKIHPKMDGTLLKSAVGPTCPATVSSLVKPGLNCPSPKPTLPSPGQILNGKGLPAPPTLEK
KPEDNSNNRKFLNKRLSEREFDPDIHCGVIDLDTKKPCTRSILTCKTHSLTQRRRAVQGRKRFRDVLAEHKNKTREKELIR
HPDSQQPPQPLRDPHPAPRPTSQEPHQNPBGVIPSSEKPFVASKPKPHTPSLPRPPGCPAQGGGSAIDPPPVHESPHPP
LPATEPASRLSSEEGEGDDKEESVEKLDCHYSGHHQPASFCFTGSRQIGRGYVVFDSRWNRRLRCALNLMVEKHLNAQLW
KKIPVPSTTSPISTRIPHRTNSVPTSQCGVSYLAAATVSTSPVLLSSTCISPNSKSVPAHGTTLNAQPAASGAMPVCS
MQSRQVSSSSSSPSTPSGLSSVPSSPMSRKPQKLKSSKSLRPKESSGNSTNCQNASSSTSGGSGKKRKNSSPLLHVHSSSS
SSSSSSSSSHMESFRKNCVAHSGPPYPSTVTSSHSIGLNCVTNKANAVNVRHDQSGRGPPTGSPAESIKRMSVMVNSSDS
TLISLGPFIHQSNELPVNSHGSFSSHTPLDKLIGKKRKCSPPSSSSINNSSSKPTKVAKVPAVNNVHMKHTGTIPGAQGLM
NSSLLHQPKARP(配列番号18)

10

20

NP_057250.1 E3 SUMOタンパク質リガーゼPIAS1

MADSAELKQMVMSLRVSELQVLLGYAGRNKHGRKHELLTKALHLLKAGCSPAVQMKIKELYRRRFPQKIMTPADLSIPNV
HSSPMPATLSPSTIPQLTYDGHPASSPLLVPVSLGPKHELELPHLTSALHPVHPDIKLQKLPFYDLLDELIKPTSLASDN
SQRFRETCFALATPQQVQIISSSMDISGTCDFTVQVQLRFCLSETSCPQEDHFPNLCVKVNTKPCSLPGYLPPTKNG
VEPKRPSRPINITSLVRLSTTVPNTIVVSWTAEIGRNYSMAYVLVKQLSSTVLLQRLRAKGI RNPDSRALIKEKLTADP
DSEIATTSRLVSLCPLGKMRLTIPCRALTCSHLQCFDATLYIQMNEKKPTWVCPVCDKKAPYEHLIIDGLFMEILKYCT
DCDEIQFKEDGTWAPMRSKKEVQEVSA SYNGVDGCLSSSTLEHQVASHHQSSNKNKKVEVIDLTIDSSSDEEEEEPSAKRT
CPSLSPTSPLNKGI LSLPHQASPVSRTPSLPAVDTSYINTSLIQDYRHPFHMTMPYDQLQGLDFFFPFLSGDNQHYNTSL
LAAAAAAVSDQDLLHSSRFPPYTSSQMFLDQLSAGGSTSLPTTNGSSSGSNSSLVSSNSLRESHSTVTNRSSDTAS I
FGIIPDIIISLD(配列番号19)

30

NP_002610.1 血小板因子4前駆体

MSSAAGFCASRPGLLFLGLLLLPLVFAFASAEAEEDGDLQCLCVKTTTSQVRPRHITSLEV
IKAGPHCPTAQLIATLKNRGI CLDLQAPLYKKI IKKLLES(配列番号20)

NP_001193858.1 終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム 2 前駆体

MAAGTAVGAWVLVLSLWGAVGAQNITARIGEPLVLKCKGAPKKPPQRLEWKLNTGRTEAWKVLSPPQGGGPWDSVARVLP
NGSLFLPAVGIIQDEGIFRCQAMNRNGKETKSNYRVRVYQIPGKPEIVDSASELTAGVPNKVVEESRRSRKRKPCEQEVGTC
VSEGSYPAGTLSWHLDGKPLVPNEKGVSVKEQTRRHPTGLFTLQSELMVTPARGGDPRTFSCSFSPGLPRHRALRTAP
IQPRVWEPVPLEEVQLVVEPEGGA VAPGGTVTLTCEVPAQPSQIHWMKDGVPLPLPPSPVLILPEIGPQDQGTYS CVAT
HSSHGPQESRAVSISII EPGEEGPTAGSVGGSGLTLALALGILGGLGTAALLIGVILWQRRQRRGEERKAPENQEEEE
RAELNQSEEPEAGESSTGGP(配列番号21)

40

NP_006110.1 線維芽細胞増殖因子8アイソフォーム B 前駆体

MGSPRSALSCLLLHLLVLCLQAQVTVQSSPNFTQH VREQSLVTDQLSRRLIRTYQLYSRT
SGKHVQVLANKRINAMAEDGDPFAKLIVETDTFGSRVRVARGAETGLYICMNKKGKLI AKSNGKGKDCVFTEIVLENNYTA
LQNAKYEGWYMAFTRKGRPRKGSKTRQH QREVFHMKRLPRGHHTEQSLRFEFLNYPPFTRSLRGSQRTWAPEPR(配列
番号22)

NP_004590.2 ステロール調節エレメント結合タンパク質 2

50

MDDSGELGGLETMETLTELGDELTLGDIDEMLQFVSNQVGEFPDLFSEQQLCSSFPGSGGSGSSSSGSSSSSSSSSSNGRGSS
SGAVDPSVQSRFTQVTLPSFSPSAASPQAPTLQVKVSPTSVPPTTPRATPILQPRPQPQPQPQTQLQQQTVMITPTFSTTP
QTRIIQQPLIYQNAATSFQVLQPQVQSLVTSSQVQPVTIQQQVQTVQAQRVLTQTANGTLQTLAPATVQTVAAPVQVQVP
VLVQPQIIKTDLSVLTTLKTDGSPVMAAVQNPAALTTPPIQTAALQVPTLVGSSGTILTTMPVMMGQEKVPIKQVPGGV
KQLEPPKEGERRTTHNII EKRYRSSINDKII ELKDLVMGTDAMHKSGVLRKAI DYIKYLQQVNHKLQRQENMVLKLANQK
NKLLKGI DLGSLVDNEVDLKI EDFNQNVLLMSPPASDSGSQAGFSPYSIDSEPGSPLLDDAKVKDEPDSPVALGMVDRS
RILLCVLTLFLCLSFNPLTSLQWGGAHDSQHPHSGSGRSVLSFESGSGGWFDWMPTLLLWLNVGVI VLSVVFVKLLVHG
EPVIRPHSRSSVTFWRHRKQADLDLARGDFAAAAGNLQTCLAVLGRALPTSRLDLACSLSWNVIRYSLQKLRLVRWLLKK
VFQCRRTAPATEAGFEDEAKTSARDAALAYHRLHLHITGKLPAGSACSDVHMALCAVNLAECAEEKIPPSTLVEIHLTA
AMGLKTRCGGKLGFLASYFLSRAQSLCGPEHSAVPDSLRLWLCPLGQKFFMERSWSVKSAAKESLYCAQRNPADPIAQVH
QAFCKNLLERAI ESIVKPPQAKKKAGDQEEESCEFFSALEYLKLHSHFVDSVGVMSPPLSRSSVLKSALGPDII CRWWTSA
ITVAISWLQGDAAVRSHFTKVERIPKALEVTESPLVKAIFHACRAMHASLPGKADGQSSSFCHCERASGHLWSSLNVSG
ATSDPALNHVVQLLTCDLLLSLRTALWQKQASASQAVGETYHASGAELAGFQRDLSLRLLAHSFRPAYRKVFLHEATVR
LMAGASPTRTHQLLEHSLRRRTTQSTKHGEVDAPGQQRERATAILLACRHLPLSFLSSPGQRAVLLAEAARTLEKVGDRR
SCNDCQQMIVKLGCGTAIAAS (配列番号23)

10

NP_078867.2 荷電多胞体タンパク質 6

MGNLFGRKKQSRVTEQDKAII LQLKQQRDKLRQYQKRI AQQLERERALARQLLRDGRKERAKLLKKKKRYQEQLLDRTENQ
ISSLEAMVQSI EFTQI EMKVMGLQFGNECLNMKHQVMSIEEVERILDETQEAVEYQRQIDELLAGSFTQEDEDAILEEL
SAITQEQLIELPEVPSEPLPE
KIPENVPVKARPRQAELVAAS (配列番号24)

20

NP_001029058.1 ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ

MNAKVVVVVLVLVLTALCLSDGKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQ
EYLEKALNKGRREEKVGKKEKIGKKKRQKKRKAQKRKN (配列番号25)

NP_001420.2 ヒストンアセチルトランスフェラーゼ p 3 0 0

MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDLPEDELINTELGLTNGGD
INQLQTSGLMVQDAASKHKQLSELLRSGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQSSPGLGLINSMVKSPMTQAGLTSPNMGMT
SGPNQGPTQSTGMNSPVNPAMGMNTGMNAGMNPGLAAGNGQGIMPQVMNGSIGAGRGRQNMQYPNPGMGSAGNLLT
EPLQQGSPQMGQTGLRGPQPLKMGMMNPNPYGSPYTQNPQGQIGASGLGLQIQTKTVLSNNLSPFAMDKKAVPGGGMP
NMGQQPAPVQVQPGLVTPVAQGMGSGAHTADPEKRKLIQQQLVLLHAKHCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHLT
HCQSGKSCQVAHCASSRQII SHWKNCTRHDPCVCLPLKNAGDKRNQQPILTGAPVGLGNPSSSLGVGQQSAPNLSTVSQID
PSSIERAYAALGLPYQVNQMPTQPQVQAKNQNNQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGVNGGVGVQTPSLLSDSMLHSAINSQ
NPMSENASVPSLGPMPATAAPSTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVAQIFPTPDPAALKDRRMENLVAYARKVEGDMY
ESANNRAEYHLLAEKII YKIQKELEEKRRTLRKQKNMLPNAAGMVPVSMNPGPNMGQPQPGMTSNGPLPDPSMIRGSVPN
QMMPRITPQSGLNQFGQMSMAQPPIVPRQTPPLQHHGQLAQPGALNPPMGYGRMQQPSNQGFPLPQTQFSPQGMNVTNI
PLAPSSGQAPVSQAQMSSSSCPVNSPIMPPGSGGSHIHCPLQPLQALHQNPSPPVPSRTPTPHHTPPSIGAQQPPATTIP
APVPTPPAMPPGPQSQUALHPPPRQTPTPPTTQLPQQVQPSLPAAPSADQPQQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPL
SQPAVSI EGQVSNPPSTSSTEVNSQAI AEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEPADTQPEDISESKVEDCKMESTETEERSTELK
TEIKEEDQPSTSATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQLLGI PDYFDIVKSPMDLS
TIKRKLDTGQYQEPWQYVDDI WLMFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKLEFSPQTLCCYGK
QLCTIPRDATYYSYQNRHYFCEKCFNEIQGESVSLGDDPSQPQTINKEQFSKRKNDTLDPELFVECTEGRKMHQICVL
HHEII WPAGFVCDGCLKKSARTRKENKFSAKRLPSTRLGTFLLENRVNDFLRRQNHPESEGEVTVRVVHASDKTVEVKPGMK
ARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHVQEYGSDCPPPNQRRVYISYLDVHFFRPKCLRTAVYHEILIG
YLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAVSERIVHDYKDI FKQATEDRLTSAKE
LPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEEEEERKREENTSNESTDVTGKDSKNAKKKNNKTSKNKSSLSRGNKKKPGMPNVSNDL
SQKLYATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSPLPIVDPDPLIPCDLMDGRDAFLTLARDKHLEFSSLRAQWSTMCMLVELHT
QSQDRFVYTCNECKHHVETRWHTVCEDYDLCITCYNTKNHDHKMEKLGGLDDESNQQAATQSPGDSRRLSIQRCIQ
SLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIIKQKLRRQQQLQH

30

40

50

RLQQAQMLRRRMASMQRTGVVGQQQLPSPTPATPTTPTGQQPTTPQTPQPTSQPPQTPPNSMPPYLPRTQAAGPVSQGK
AAGQVTPPTPPQTAQPPLPGPPPAAVEMAMQIQRAAETQRQMAHVQIFQRPIQHQMPPMTMPMAPMGMNPPPMTRGPSGHL
EPGMGPTGMQQQPWSQGGLPQPQLQSGMPRPAMMSVAQHGGPLNMAPQPGLGQVGISPLKPGTVSQQALQNLRLTLRS
PSSPLQQQQVLSILHANPQLLAFAIKQRAAKYANSNPQPIPGQPGMPQGQPGLPQPTMPGQQGVHSNPAMQNMNPMQAGV
QRAGLPQQQPQQQLPMMGMSPPQAQQMNMNHNTPMSQFRDILRRQQMMQQQQQGGAGPGIGPGMANHNQFQQPQGVGY
PQQQQRMQHMQMGMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLQQQMGSPVQPNMSPQQHMLPNQAQSPHLQGGQIP
NSLSNQVRSPQVPSPRPQSQPPHSSPSPRMQPQSPHHVSPQTSSPHPLVAAQANPMEQGHFASPDQNSMLSQLASNP
GMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQSTLDIH (配列番号26)

NP_004587.1 U1核内低分子リボ核タンパク質A

10

MAVPETRPNHTIYINNLEKIKKDELKKSLEYAIFSQFGQILDILVSRSLKMRGQAFVIFK
EVSSATNALRSMQGFPPFYDKPMRIQYAKTDSIDI AKMKGTFVERDRKREKRKPKSQETPATKKAVQGGGATPVVGAVQGP
VPGMPMTQAPRIMHHMPGQPPYMPPPGMI PPPGLAPGQIPPGAMPPQQLMPGQMPPAQPLSENPPNHILFLTNLPEETN
ELMLSMLFNQFPGFKEVRLVPRHDI AFVEFDNEVQAGAARDALQGFKITQNNAMKISFAKK (配列番号27)

NP_001191890.1 プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2

MDEQPRLMHSHAGVGMAGHPGLSQHLQDGAGGTEGEGGRKQDIGDILQQIMTITDQSLDEAQARKHALNCHRMKPALFNV
LCEIKEKTVLSIRGAQEEETDPQLMRLDNMLLAEGVAGPEKGGGSAASGAGSDNSVEHSDYRAKLSQIRQI
YHTELEKYEQACNEFTTHVMNLLREQSRTRPISPKEIERMVSIIHRKFSSIQMQLKQSTCEAVMILRSRFLDARRKRRNF
NKQATEILNEYFYSHLSNPYPSEEAKEELAKKCGITVSQVSNWFGNKRIRYKKNIGKFQEEANIYAAKTAVTATNVSAHG
SQANSPSTPNSAGGYSPCYQPDRRIQ (配列番号28)

20

NP_006158.2 ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1

MLRVPEPRPGEAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQRQGRTSSQRQRDPEPEPEP
EPEGGRSRAQAQNDQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLLDSENTSGALPRLPQTP
KQPQKRSRAAFSHTQVIELERKFHQKYLAPERAHLAKNLKLTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEKHSSLPAL
KEEAFSRASLVSVNSYPYYPYLYCVGSWSPAFW (配列番号29)

NP_689952.1 ホメオボックスタンパク質Hox-A9

MATTGALGNYYVDSFLLGADADEL SVGRYAPGTLGQPPRQAATLAEHPDFSPCSFQSKATVFGASWNPVHAAGANAVPA
AVYHHHHHPYVHPQAPVAAAAPDGRYMRSWLEPTGALSFAGLPSSRPYGIKPEPLSARRGDCPTLDHTLSLTDYACG
SPPVDREKQPSEGAFFSENNAENESGGDKPPIDPNNPAANWLHARSTRKKRCPYTKHQTLELEKEFLFNMYLTRDRRYEVA
RLNLNTERQVKIWFQNRMRMKMKKINKDRAKDE (配列番号30)

30

NP_001124317.1 B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1

MASPADSCIQFTRHASDVLLNLNRLRSRDILTDVVIVVSREQFRAHKTVLMACSGLFYSIFTDQLKCNLSVINLDPEINP
EGFCILLDFMYTSRLNLREGNIMAVMATAMYLQMEHVVDTCRKFIKASEAEMVSAIKPPREEFLNSRMLMPQDIMAYRGR
EVVENNLPLRSAPGCESRAFAPSLYSGSLSTPPASYSMYSHLPVSSLLFSDEEFRDVRMPVANPFPKERALPCDSARPVPG
EYSRPTLEVSPNVCHSNIYSPKETIPEEARSDMHYSVAEGLKPAAPSARNAPYFPCDKASKEEERPSEDEIALHFEPN
APLNRKGLVSPQSPQKSDCQPNSTESCSSKNACILQASGSPPAKSPTDPKACNWKYKFIVLNSLNQNAKPEGPEQAEL
GRLSPRAYTAPPACQPPMEPENLDLQSPTKLSASGEDSTIPQASRLNNIVNRSMTGSPRSSSESHSPLYMHPKCTSCGS
QSPQHAEMCLHTAGPTFPPEEMGETQSEYSDSSCENGAFECNECDRCFSEEASLKRHTLQTHSDKPYKCDRCQASFRYKGN
LASHKTVHTGEKPYRCNICGAQFNRPANLKTHTRIHSGEKPYKCETCGARFVQVAHLRAHVLIHTGEKPYPCICGTRFR
HLQTLKSHLRHTGEKPYHCEKCNLHFRHKSQRLRLHLRQKHGAITNTKVQYRVSATDLPPPELPKAC (配列番号31)

40

NP_001964.2 ETSドメイン含有タンパク質Elk-4アイソフォームa

MDSAITLWQFLLQLLQKPQNKHMCWTSNDGQFKLLQAEVVARLWGRKNKPNMNYDKLSRALRYYYVKNIIKKVNGQKF
VYKFVSYPEILNMDPMTVGRIEGDCESLNFSEVSSSKDVENGKDKPPQPGAKTSSRNDYIHSGLYSSFTLNSLSSNV
KLFKLIKTENPAEKLAEEKSPQEPTPSVIKFVTTSPSKPPVEPVAATISIGPSISPSSEETIQALETLVSPKLPSEAPT
SASNVMATAFATTPPISSIPPLQEPPRTPSPPLSSHPDIDTDIDSVASQPMELPENLSLEPKDQDSVLLEKDKVNNSSRSK

50

KPKGLELAPTLVITSSDPSPILGILSPSLPTASLTPAFFSQTPILTPSPLLSSIHFWSTLSPVAPLSPARLQGANTLFQF
PSVLNSHGPFTLSGLDGPST
PGPFSPDLQKT(配列番号32)

NP_005020.1下垂体ホメオボックス3

MEFGLLSEAEARSPALSLSDACTPHPQLPEHGCKGQEHSDSEKASASLPGGSPEDGSLKK
KQRRQRTHFTSQQLQELEATFQNRYPDMSTREEIAVWTNLTEARVRVWFKNRRKWRKRERSQQAELOCKGSFAAPLGGL
VPPYEEVYPGYSYGNWPPKALAPPLAAKTFPFAFNSVNVGPLASQPVFSPSSIAASMVPSAAAAPGTVPGPGALQGLGG
GPPGLAPAAVSSGAVSCPYASAAAAAASSPYVYRDPNCSSLASLRLKAKQHASFSPAVHGPppaANLSPCQYAVR
PV(配列番号33)

10

NP_006424.2 グラニューライシンアイソフォーム N K G 5

MATWALLLLAAMLLGNPGLVFSRLSPEYYDLARAHLRDEEKSCPCLAQEGPQGDLLTKTQELGRDYRTCLTIVQKLKKM
DKPTQRSVSNAATRVCRTRGRSRWRDVCNFMRRYQSRVTQGLVAGETAQQICEDLRLCIPSTGPL(配列番号34)

NP_002087.2 基本転写因子 I I F サブユニット 1

MAALGPSSQNVTEYVVRVPKNTTKKYNIMAFNAADKVNFAATWNQARLERDLNKKIYQEEEMPESGAGSEFNRLREEAR
RKKYGIVLKEFRPEDQPWLLRVNGKSGRKFKGIKKGGVTENTSYYIFTQCPDGAFAFPVHNWYNFTPLARHRTLTAEEA
EEEWERRNKNVNLHFSIMQQRRLKDQDQDEDEEEKEKRGRRKASELRIDLEDDLEMSSDASDASGEEGGRVPKAKKKAPL
AKGGRKKKKKKGSDDEAFEDSDDGDFEGQEVDMYSDGSSSSQEEPESKAKAPQQEEGPKGVDEQSDSSESESEKPPPEED
KEEEEEKKAPTPQEKRRKDSSEESDSSEESDIDSEASSALFMAKKKTPPKRERKPSGGSSRGNSRPGTPSAEGGSTSST
LRAAASKLEQGRVSEMPAAKRLRLDTGPQSLSGKSTPQPPSGKTPNSGDVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTK
KTGLSSEQTVNLAQILKRLNPERKMINDKMHSLSKE(配列番号35)

20

NP_003855.1 ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニット S A P 3 0

MNGFTPDEMSSRGDAAAAVAAVAAAAAASAGNGTGAGTGAEVPGAGAVSAAGPPGAAGPGPGQLCCLREDGERCGRAA
GNASFSSKRIQKSIQKKVKIELDKSARHLYICDYHKNLIQSVNRNRKRKGSDDDDGGDSPVDIDTPEVDLYQLQVNTLRR
YKRHFKLPTRPGLNKAQLVEIVGCHFRSIPVNEKDTLTYFIYSVKNDKNKSDLKVDSGVH(配列番号36)

NP_057371.2 ヘテロクロマチンタンパク質1結合タンパク質3

MATDTSQGELVHPKALPLIVGAQLIHADKLGEKVEDSTMPIRRTVNSTRETTPKSKLAEG
EEEEPEPDISSEESVSTVEEQENETPPATSSAEQPKGEPENEEKEENKSSEETKKDEKD
QSKEKEKKVKKTIPSWATLSASQLARAQKQTPMASSPRPKMDAILTEAIIKACFQKSGASVVAIRKYIIHKYPSLELERRG
YLLKQALKRELNRGVIKQVKKGASGSFVVVQKSRKTPQKSRNRKNRSSAVDPEPQVKLEDVLPLAFTRLCEPKEASYSL
IRKYVSQYYPKLRVDIRPQLLKNALQRAVERGQLEQITGKGASGTFQLKKSKEKPLLGGSLMEYAILSAIAAMNEPKTCS
TTALKKYVLENHPGTNSNYQMHLKKTLQKCEKNGWMEQISGKGFSGTFQLCFPYPPSPGVLFPPKKEPDDSRDEDEDEDE
SSEEDSEDEEPPPKRRLLQKKTAKSPGKAASVKQRGSKPAPKVSAAQRGKARPLPKKAPPAKTPAKKTRPSSTVIKKPS
GGSSKKPATSAKEVKLPGKGKSTMKKSFRVKK(配列番号37)

30

NP_002977.1 エオタキシン前駆体

MKVSAALLWLLLIAAAFSPQGLAGPASVPTTCCFNLANRKIPLQRLESYRRITSGKCPQK
AVIFKTKLAKDICADPKKKWVQDSMKYLDQKSPTPKP(配列番号38)

40

NP_443203.1 肝臓で発現される抗菌ペプチド2前駆体

MWHLKLCAVLMIFLLLLGQIDGSPPIPEVSSAKRRPRRMTPFWRGVSLRPIGASCRDDSEC
ITRLCRKRRCSLSVAQE(配列番号38)

NP_113676.2 致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2

MEKPRSIEETPSSEPMEEEEDDDLELFGGYDSFRSYNSSVGSESSSYLEESSEAEENEDRE
AGELPTSPLHLLSPGTPRSLDGSSEPAVCEMCGIVGTREAFFSKTKRFCSVSCSRSYSS

50

NSKKASILARLQGKPPTKKAKVLHKAAWSAKIGAF LHSQGTGQLADGTPTGQDALVLGFDWGKFLKDHSYKAAPVSCFKH
VPLYDQWEDVMKGMKVEVLNSDAVLP SRVYWIASVIQTAGYRVLLRYEGFENDASHDFWCNLGTVDVHPIGWCAINSKIL
VPPRTIHAKFTDWKGYLMKRLVGSRTL PVDFHIKMVESMKYPFRQGMRLLEVVDKSQVSRTRMAVVDTVIGGRLRLLYEDG
DSDDDFWCHMWSPLIHPVGWSRRVGHGIKMSERRSDMAHHPTFRKIYCDAPVYLFKKVRAVYTEGGWFEEGMKLEAIDPL
NLGNICVATVCKVLLDGYLMICVDGGPSTDGLDWFCYHASSHAIFPATFCQKNDIELTPPKGYEAQTFNWNENYLEKTKSK
AAPSRLFNMDCPNHGFKVGMKLEAVDLMEPRLICVATVKRVVHRLLSIHFDGWDSEYDQWVDCESPD IYPVGWCELTGYQ
LQPPVAAEPATPLKAKEATKKKKKQFGKKRKRIPPTKTRPLRQGSKKPLLEDDPQGARKISSEPVPGEI IAVRVKEEHL
VASPDKASSPELPVSVENIKQETDD (配列番号39)

NP_002986.1 リンホタクチン前駆体

10

MRLILALLGICSLTAYIVEGVGSEVSDKRTC VSLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIF
ITKRGLKVCADPQATWVRDVRSMDRKSNT RNNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG (配列番号40)

NP_005185.2 C C A A T / エンハンサー結合タンパク質ベータ

MQRLVAWDPA CLPLPPPPAFKSMEVANFY YEADCLAAAYGGKAAAPAAPPAARPGPRPPAGELG SIGDHERAIDFSPYLE
PLGAPQAPAPATATDTFEAAPPAPAPAPASSGQHDFLSDFLSDDYGGKNCKKPAEYGYVSLGRLGAAKGALHPGCFAPL
HPPPPPPPPAELKAEPGFEPADCKRKEEAGAPGGGAGMAAGFPYALRAYLGYQAVPSGSSGSLSTSSSSSPPGTPSPAD
AKAPPTACYAGAAPAPSQVKS KAKKTVDKHSDEYKIRRRERN IAVRKS RDKAKMRNLETQH KVLLETAENERLQKKVEQL
SRELSTLRNLFKQLPEPLASSGHC (配列番号41)

20

NP_001001430.1 トロポニンT, 心筋アイソフォーム2

MSDIEEVVEEYEEEEQEEAAVEEQEEAAEEDAEAEAEETEETRAEED EEEEEAKEAEDGPMEE SKPKPRSFMPNLVPPKIP
DGERVDFDDIHRKRMEKDLNELQALIEAHFENR KKEEEELVSLKDRIERRRAERA EQQRIRNEREKERQNLAEERARRE
EEENRRKA EDEARKKKALSNNMHFGGYIQKQAQTERKSGKRQTEREKKKKI LAERRKVLAI DHLNEDQLREKAKELWQSI
YNLEAEKFDLQEKFQKQKYEINVLNRNINDNQVSKTRGKAKVTGRWK (配列番号42)

NP_001073315.1 CREB結合タンパク質アイソフォームb

MAENLLDGP NP NKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDELIPNGGELGLLNSGNLV
PDAASKHKQLSELLRGSGSSINPGIGNVSASSPVQQLGGQAQGPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQAAST
SGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPAT SQTGPGICMNAFNQTHPGLLNSNSGHS LINQASQQAQVMNGSLGAAGRGR
GAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGGMAKMGITGNTSPFGQPF SQAGGQPMGATGVNPQLASK
QSMVNSLPTFTDIKNTSVTNVPMNSQMQT SVGIVPTQAIATGPTADPEKRKLIQQQLVLLHAKHCQRREQANGEVRAC
SLPHCRTMKNVLNMTHCQAGKACQAILGSPASGIQNTIGSVGTGQQNATSLSNPNPIDPSSMQRAYAALGLPYMNQPQT
QLQPQVPGQPAQPQTHQQMRTLNLPLGNPNMNI PAGGITTDQPPNLI SESALPTSLGATNPLMNDGSNSGNI GTLSTIP
TAAPPSSTGVRKGWHEHVTQDLRSHLVHKL VQAIFFPTPDPAALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLAEKI
YKIQKELEEKRRLHKQGI LGNQPALPAPGAQPPV I PQAQPV RPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPM SLGNVQLPQAP
MGPRASP MNH SVQMNSMGSVPGMAI SPSRMPQPPNMGAHTNNMMAQAPAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTG
VSQGVPGAALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQ SPLHPTPPPASTAAGMPSLQHTTPPGMT PPQPAAPTQPSTPVSSSGQT
PTPTPGSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVATPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQAAA SIDNRVPTPSSV
ASAETNSQQPGPDVPVLEMKTETQAEDTEPD PGESKGEPRSEMMEEDLQGASQVKEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVE
VKEEESSSNGTASQSTSPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQLLGIPDYFDIVKNPMDLSTI
KRKLDTGQYQEPWQYVDDVWLMFNNAWLYNRKTSRVYKFC SKLAEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKYEFSQTLCCYQKQL
CTIPRDAAYYSYQNR YHFCEKCFTEIQGENVT LGDDPSQPQTISKDQFEKKKNDTLDPEFPVDCKEGRKMHQICVLHY
DI I WPSGFVCDNCKKTGRPRKENKFS AKRLQTTRLGNHLEDRVNKFLRRQNHP EAGEVFVRV VASSDKTVEVKPGMKSR
FVDSGEMSESFPYRTKALFAFEEIDGVDVCFFGMHVQEYGSDCPPPNTRRVYISYLD SIHFFRPRCLRTAVYHEILIGYL
EYVKKLGYVTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAFAERI IHDYKDI FKQATEDRLTS AKELP
YFEGDFWPNVLEESIKELEQEEEEERKKEESTAASETTEGSQGD SKNAKKNNKNTNKNKSSI SRANKKKPSMPNVSN DLS
QKLYATMEKHKEVFFVIHLHAGPVINTLPPIVDPDPLLSCDLMDGRDAFLT LARDKHWEFSSLRRSKWSTLCMLVELHTQ
GQDRFVYTCNECKHHVETRWHCTVCEDYDL CINCYN TKSHAHKMVKWGLGLDDEGSSQGE PQSKSPQESRRLSIQR CIQS
LVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPVCKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLN I KHKLRQQQIQHR

30

40

50

LQQAQLMRRRMATMNTNRNVPQQSLPSPTSAPPGTPTQQPSTPQTPQPPAQPPSPVSMSPAGFPSVARTQPPTTVSTGKP
TSQVPAPPPPAQPPPAAVEAARQIEREAQQQHLRYVNINNSMPPGRGTGMPGSGMAPVSLNVPRPNQVSGPVMPSMPP
GQWQQAPLPQQQPMPGLPRPVI SMQAQAAVAGPRMPSPVQPPRS I SPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLN I LKSNPQLMA
AFIKQRTAKYVANQPGMQPQGLQSQPGMQPQPGMHQQPSLQNLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGH
NPNMASMNPQYREMLRRQLLQQQQQQQQQQQQQQQGSAGMAGGMAGHGQFQQPQGGYPPAMQQQQRMQQHLPLQG
SSMGQMAAQMGQLGQMGQPGLGADSTPNIQQALQQRILQQQQMKQQIGSPGQPNPMSPQQHMLSGQPQASHLPQQIATS
LSNQVRSPAPVQSPRPQSQPPHSSPSPRIQPQPSPHHVSPQTGSPHPGLAVTMASSIDQGH LGNPEQSAMPLPQLNTPSRS
ALSSELSLVGDTTGDITLEKFVEGL (配列番号43)

NP_001871.2 サイクリックAMP依存性転写因子ATF-2 10
MKFKLHVNSARQYKDLWNMSDDKPFCLTAPGCGQRFTNEDHLAVHKKHEMTLKFGPARNDSVIVADQTPTPTRFLKNCE
EVGLFNELASPFENEFKKASEDDIKKMPLDLSPLATPIIRSKIIEPSVVETTHQDSPLPHPESTTSDEKEVPLAQTAQPT
SAIVRPASLQVPNVLLTSSD
SSV I IQQAVPSPTSSTVITQAPSSNRPIVPVPGPFLLLHL PNGQTMPVAIPASITSSNV
HVPAAVPLVRPVTMVPSVPGIPGPSSQPQVQSEAKMRLKAALTQQHPPVTNGDTVKGHSGSLVRTQSEESRPQSLQQPAT
STTETPASPAHTTPQTQSTSGRRRRRAANEDPDEKRRKFLE
RNRAAASRCRQKRKVWVSLEKKAEDLSSLNGQLQSEVTLLRNEVAQLKQLLLAHKDCPVTAMQKKSGYHTADKDDSSD
ISVPSSPHTEAIIQHSSVSTSNGVSSTS KAEAVATSVLTQMA DQSTEPALSQIVMAPSSQSQPSGS (配列番号44)

NP_001901.1 カテプシンEアイソフォームaプレプロタンパク質 20
MKTLLLLLLVLLELGEAQGSLHRVPLRRHPSLKKKLRRARSQ LSEFWKSHNLDMIQFTESC
SMDQSAKEPLINYLDM EYFGTISIGSPPQNFTVIFDTGSSNLWVPSVYCTSPACKTHSRF
QPSQSSTYSQPGQSFSIQYGTGSLSGIIGADQVSVEGLTVVGQQFGESVTEPGQTFVDAE
FDGILGLGYPSLAVGGVTPVFDNMMAQNLDLPMFSVYMSSNPEGGAGSELI FGGYDHSFSGSLNWVPVTKQAYWQIAL
DNIQVGGTVMFCSEGCQAI VDTGTSLITGPSDKIKQLQNAIGAAPVDGEYAVECANLNVMPDVTFTINGVPYTLSP TAYT
LLDFVDGMQFCSSGFQGLDIHPPAGPLWILGDVFI RQFYSVFDRGNNRVGLAPAVP (配列番号45)

NP_001139512.1 グリシンレセプターサブユニットアルファ-1アイソフォーム1前駆体 30
MYSFNTLRRLYLWETIVFFSLAASKEAEEAARSAPKPMSPSDFLDKLMGRTSGYDARIRPNF
KGPPNVNVCNIFINSFGSIAETTMDYRVNIFLRQQWNPRLAYNEYPDDSLDLDP SMLDS
IWKPD LFFANEKGAHFHEITTDNKLLRISRNGNVLYSIRITLTLACPM DLKNFPM DVQTC
IMQLESFGYTMNDLIFEWQE QGAVQVADGLTLPQFILKEEKDLRYCTKH YNTGKFTCIEARFH LERQM GYYLIQMYIPSL
LIVILSWISFWINMDAAPARVGLGITT VLTMTTQSSG SRA
SLPKVSYVKAIDIWMAVCLLFVFSALLEYAAVNFVSRQH KELLRFRKR RHHKSPMLNLFQE DEAGEGRFNFSAYGMGPA
CLQAKDGISVKGANNSNTTNPPPPAPSKSPEEMRKLFIQRAKKIDKISRIGFPMAFLIFNMFYWIIYKIVRREDVHNQ (配
列番号46)

NP_001108.2 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体 40
MTMCSGARLALLVYGIIMHSSVYSSPAAAGLRFPGIRPEEEAYGEDGNPLPDFDGSEPPG
AGSPASAPRAAAAWYRPAGRRDVAHGILNEAYRKVLDQLSAGKHLQSLVARGVGGSLGGGAGDDAEPLSKRHSDGIFTDS
YSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQ RVKNKGRR IAYL (配列番号47)

NP_055572.1 マスターマインド様タンパク質1 50
MVLPTCPMAEFALPRHSAVMERLRRRIELCRRHHSTCEARYEAVSPERLELERQHTFALH
QRCIQAKAKRAGKHRQPPAATAPAPAAPAPRLDAADGPEHGRPATHLHDTVKRNLDSATSPQNGDQQNGYGD LFP GHKKT
RREAPLGVAISSNGLPPASPLGQSDKPSGADALQSSGKHS LGLDSL NKKRLADSS LHLNGG S NPSESFPLSLN K E L K Q E P
VEDLPCMITGTVGSISQSNLMPDLNLNEQE WKELIEELNRSVPDEDMKDLFNEDFEEKKDPESSGSATQTPLAQDINIKT
EFSPA AFEQEQLGSPQVRAGSAGQTF LGPSSAPVSTDSPSLGGSQTLFHTSGQPRADNPSPNLMPASAQAQNAQRALAGV
VLPSQGPGGASELSSAHQLQQIAAKQKREQMLQNPPQATPAPAPGQMSTWQQTG PSHSSLDVPYPM EKPA SPSSYKQDFT
NSKLLMPSV NKSSPRPGPYLQPSHVNLLSHQPPSNLNQNSANNQGSVLDYGNTKPLSHYKADCGQSGPGSGQSKPALM

AYLPQQLSHISHEQNSLFLMKPKPGNMPFRSLVPPGQEQNPSSVPVQAQATSVGTQPPAVSVASSHNSSPYLSSQQQAAV
MKQHQLLLDQQKQREQQQKHLQQQQFLQRQQHLLAEQEKQQFQRHLTRPPPQYQDPTQGSFPQQVGQFTGSSAAVPGMNT
LGPSNSSCPRVFPQAGNLMMPGPGHASVSSLPTNSGQQDRGVAQFPGSQNMPQSSLYGMASGITQIVAQPPPQATNGHAH
IPRQTNVGQNTSVSAAAYGQNSLGSGLSQQHNGKTLNPGLTKPPVPRVSPAMGGQNSSWQHQQMPNLSGQTPGNSNVSPF
TAASSFHMQQQAHLMSSPQFSQAVPNRPMAPMSSAAAVGSLPPVSAQQRTSAPAPAPPPTAPQQGLPGLSPAGPELGA
FSQSPASQMGGGRAGLHCTQAYPVRTAGQELPFAYSGQPGGSLSSVAGHTDLIDSLLKNRTSEEWMSDLDLGLSQ (配
列番号48)

NP_004043.2 B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 1 9 k D a タンパク質相互作用タンパ
ク質 3

10

MSQNGAPGMQEESLQGSWVELHFSNNGNGGSPASVSIYNGDMEKILLDAQHESGRSSSKSSHCDSPPRSQTPQDTNRAS
ETDTHSIGEKNSSQSEDDIERRKEVESILKKNSDWIWDW
SSRPENIPPKEFLFKHPKRTATLSMRNTSVMKKGGIFSAEFLKVFLPSLLLSHLLAIGLG
IYIGRRLLTTSTSTF (配列番号49)

NP_004336.2 カテリシジン抗菌ペプチド

MKTQRDGHSLGRWSLVLLLLGLVMPLAIIAQVLSYKEAVLRAIDGINQRSSDANLYRLLDLDPRPTMDGDPDTPKPVST
VKETVCPRTTQQSPEDCDFKKDGLVKRCMGTVTNLNARGSFDISCDKDNKRFALLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRKIDF
LRNLVPRTES (配列番号50)

20

NP_001181946.1 T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム3

MGKKLPLHLTLPLQALPQYAGSGNLTALAEAKTGKLHQEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKLMLSLKLENKEAKVSK
REKAVVWLNPEAGMWQCLLSDSGQVLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLLFIFGLGIFFCVRCRHRRRQAERMS
QIKRLLSEKKTCCPHRFQKTCSPI (配列番号51)

NP_005219.2 上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体

MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLK
TIQEVAGYVLIALNTVERIPIENLQIIRGNMYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVE
SIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNLHSGCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGC
TGPRESDECLVCRKFRDEATCKDTCPPMLLYNPPTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEE
DGVKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSI SGDLHLIPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKE
ITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVVISGKNLCYANTINWKKL
FGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECICHP
ECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPNTG
PKIPSATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGS
GAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLD
YVREHKDNI GSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTQPHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVP IKW
MALESILHRIYTHQSDVWSYGVTWELMTFGSKPYDGI PASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYIMVCKWMDADSRPK
FRELIIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPDTSNFYRALMDEEDMDVDVDADEYLI PQQGFFSSPSTSRTPLLSLSA
TSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPS
RDPHYQDPHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFFPKAKPNGIFKGSTAENAEYLRV
APQSSEFIGA (配列番号52)

30

40

NP_001129495.1 転写因子NF-E2 45kDaサブユニットアイソフォーム2

MSPCPPQQSRNRVIQLSTSELGEMELTWQEIMSITELQGLNAPSEPSFEPQAPAPYLGPP
PPTYCPCSIHPDSGFPLPPPPYELPASTSHVPDPYPYSYGNMAIPVSKPLSLSGLLSEPL
QDPLALLDIGLPAGPPKPQEDPESDSGLSLNYSDAESLELEGTEAGRRESEYVEMYVVEY
PYSLMPNSLAHSNYTLPAAEPTLALEPSSGPVRAKPTARGEAGSRDERRALAMKIPFPTD
KIVNLPVDDFNELLARYPLTESQLALVRDIRRRGKNKVAAQNCRKRLKETIVQLERELER
LTNERERLLRARGEADRTLEVMRQQLTELYRDI FQHLRDESGNSYSPEEYALQQAADGTI

50

FLVPRGTKMEATD(配列番号53)

NP_008855.1 セリン／アルギニンリッチスプライシング因子1アイソフォーム1

MSGGGVIRGPAGNNDCRIYVGNLPPDIRTKDIEDVFYKYGAIRDIDLKNRRGGPPFAFVE
FEDPRDAEDAVYGRDGYDYDGYRLRVEFPRSGRGTGRGGGGGGGGAPRGRYGPPSRSENRRVVVSGLPSPGSWQDLKDH
MREAGDVCYADVYRDGTGVVEFVRKEDMTYAVRKLDNTKFRSHEGETAYIRVKVDGPRSPSYGRSRSRSRSRSRSRSN
SRSRSYSPRRSRGSPRYSRHSRSRSRT(配列番号54)

NP_945315.1 副甲状腺ホルモン関連タンパク質アイソフォーム2プレプロタンパク質

MQRRLVQQWSVAVFLLSYAVPSCGRSVEGLSRRLKRAVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHAEIRATSEVSP 10
NSKSPNTKNHPVRFGSDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLK
TPGKKKKKGKPGKRKEQEKKKRRTRSAWLDSGVTGSGLEGDHLSDTSTTSLELDSR(配列番号55)

NP_391988.1 インテグリンベータ-1アイソフォーム1D前駆体

MNLQPIFWIGLISSVCCVFAQTDENRCLKANAKSCGECIQAGPNCGWCTNSTFLQEGMPTSARCDDLEALKKKGCPDDI
ENPRGSKDIKKKNVTNRSGTAEKLPEDITQIQPQQLVLRRLRSGEPQTFTLKFKRAEDYPIDLYYLMDSL SYSMKDDLE
NVKSLGTDLMNEMRRITSDFRIGFGSFVEKTVMPYISTTPAKLRNPCTSEQNCTSPFSYKNVLSLTNKGEVFNELVGKQR
ISGNLDSPEGGFDAIMQVAVCGSLIGWRNVTRLLVFSTDAGFHFAGDGKLGGLVLPNDGQCHLENMYTMSHYDYDPSIA
HLVQKLSENNIQTIFAVTEEFQPVYKELKNLIPKSAVGTLSANSSNVIQLIIDAYNSLSSEVILENGKLSEGVITISYKSY 20
CKNGVNGTGENGRCNSNISIGDEVQFEISITSNKC PKKDSDFKIRPLGFTTEEVEVILQYICECECQSEGIPESPKCHEG
NGTFECGACRCNEGRVGRHCECSTDEVNSEMDAYCRKENSSEICSNNGECVCGQCVCRKRDNTNEIYSGKFCECDNFNC
DRSNGLICGGNGVCKCRVCECNPNYTGSACDCSLDTSTCEASNGQICNGRGICECGVCKCTDPKFQGGQTCMCQTCLGVC
AEHKECVQCRAFNKGKKDTCTQEC SYFNITKVESRDKLPQVPQDPVSHCKEKDVDDCWFFYFTYSVNGNNEVMHVVEN
PECPTGPDIIPIVAGVVAGIVLIGLALLLIWKLLMIHDRREFAKFEKEKMNKWDQTENPIYKSPINNFKPNPNYGRKAG
L(配列番号56)

NP_006004.2 60S リボソームタンパク質L10

MGRRPARYRYCKNKPYPKSRFCRGVPDAKIRIFDLGRKKAKVDEFFPLCGHMSDEYEQLSSEALEAARI CANKYMKVSC
GKDGFHIRVRLHPFHVIRINKMLSCAGADRLQTGMRGAFGKPQGTVARVHIGQVIMSIRTKLQNKHEVIEALRRAKFKFP 30
GRQKIHISKKWGF TKFNADEFEDMVAEKRLIPDGCGVKYIPNRPGLDKWRALHS(配列番号57)

NP_001193858.1 終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体

MAAGTAVGAWVLVLSLWGAVVGAQNITARIGEPLVLKCKGAPKPPQRLKWLNTGRTEAWKVLSPPQGGGPWDSVARVLP
NGSLFLPAVGIIQDEGIFRCQAMNRNGKETKSNYRVRVYQIPGKPEIVDSASELTAGVPNKVVEESRRSRKRPCEQEVGTC
VSEGSYPAGTLSWHLDGKPLVPNEKGVSVKEQTRRHPEGLFTLQSELMVTPARGGDPRTFSCSFSPGLPRHRALRTAP
IQPRVWEPVPLEEVQLVVEPEGGAVAPGGTVTLTCEVPAQPSPIHWMKDGVPPLPSPVLIILPEIGPQDQGTYS CVAT
HSSHGPQESRAVSISIEPGEEGPTAGSVGSGGLTALALGILGGLGTAALLIGVILWQRRQRREERKAPENQEEEE
RAELNQSEEPEAGESSTGGP(配列番号58)

NP_005399.1 C-Cモチーフケモカイン13前駆体

MKVSAVLLCLLLMTAAFPQGLAQPDALNVPSTCCFTFSSKKISLQRLKSYVITTSRCPQ 40
KAVIFRTKLKKEICADPKEKWVQNYMKHLGRKAHTLKT(配列番号59)

NP_002976.2 C-Cモチーフケモカイン5前駆体

MKVSAAALAVILIATALCAPASASPYSSDTTPCCFAYIARPLPRAHIKEYFYTSGKCSNP
AVVFVTRKNRQVCANPEKKWVREYINSLEMS(配列番号60)

NP_006264.2 C-Cモチーフケモカイン7前駆体

MKASALLCLLLTAAAFSPQGLAQPVGINTSTTCCYRFINKKIPKQRLESYRRTTSSHCP
REAVIFKTKLDKEICADPTQKWVQDFMKHLDKKTQTPKL(配列番号61) 50

NP_002080.1 C-X-Cモチーフモカイン2

MARATLSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAASRRAGAPLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSV
KVKSPGPHCAQTEVIATLKNQKACLNPASPMVKKIIEKMLKNGKSN(配列番号62)

NP_002006.2 フォークヘッドボックスタンパク質01

MAEAPQVVEIDPDFEPLPRPRSCWPLPRPEFSQSNSATSSPAPSGSAAANPDAAAGLPS
ASAAAVSADFMSNLSLLEESDFPQAPGSVAAAIAAAAAAATGGLCGDFQGPEAGCLHPAPPQPPPPGPLSQHPPVPPA
AAGPLAGQPRKSSSSRRNAWGNLSYADLITKAIESSAEKRLTSLQIYEWVMKSVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLHLH
SKFIRVQNEGTGKSSWWMLNPEGKSGKSPRRRAASMDNNSKFAKSRRAAKKKASLQSGQEGAGDSPGSQFSKWPPASPG 10
SHSNDDFDNWSTFRPRTSSNASTISGRLSPIMTEQDDLGEGDVHSMVYPPSAAKMASTLPSLSEISNPENMENLLDNLNL
LSSPTSLTVSTQSSPGTMMQQTPCYSFAPPNTSLNSPSPNYQKYTYGQSSMSPLPQMPIQTLQDNKSSYGGMSQYNCAPG
LLKELLTSDSPPHNDIMTPVDPGVAQPNRSVLGQNVMMGPNSVMSTYGSQASHNKMNPSSHTHPGHAQQTSAVNGRPLP
HTVSTMPHTSGMNRLTQVKTPVQVPLPHPMQMSALGGYSSVSSCNGYGRMGLLHQEKLPDLDGMFIERLDCDMESIIRN
DLMDGDTLDFNFDNVLPNQSFPHSVKTTTHSWVSG(配列番号63)

NP_963853.1 フォークヘッドボックスタンパク質03

MAEAPASPAPLSPLEVELDPEFEPQSRPRSCWPLQRPELQASPAKPSGETAADSMIPEE
EDDEDDEDGGGRAGSAMAIGGGGGSGTLGSGLLLED SARVLAPGGQDPGSGPATAAGGLSGGTQALLQPQQPLPPPQPGA
AGGSGQPRKCSSRRNAWGNLSYADLITRAIESSPDKRLTSLQIYEWVMRCVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLHLHSRFRF 20
MRVQNEGTGKSSWWIINPDGGKSGKAPRRRAVSMDNSNKYTKSRGRAAKKKAALQTAPESADDSPLSKWPGSPTSRS
DELDAWTDFRSRTNSNASTVSGRLSPIMASTELDEVQDDAPLSPMLYSSSASLSPSVSKPCTVELPRLTDMAGTMNLND
GLTENLMDLLDNITLPPSQSPPTGGMLQRRSSFPYTTKGSGLSPTSSFNSTVFGPSSLSLRQSPMQTIQENKPATFS
SMSHYGNQTLQDLLTSDSLSHSDVMMTQSDPLMSQASTAVSAQNSRRNVMLRNDPMMSFAAQPNQGSVLVNQNLHHQHQT
QGALGGSRALSNSVSNMGLSESSSLGSAKHQQQSPVSQSMQTLSDSLSGSSLYSTSANLPMVGHEKFPDLDLDMFNGSL
ECDMESIRSELMDADGLDFNFDLSLISTQNVVGLNVGNFTGAKQASSQSWVPG(配列番号64)

NP_005929.2 フォークヘッドボックスタンパク質04アイソフォーム1

MDPGNENSATEAAAIDLDPDFEPQSRPRSCWPLPRPEIANQPSEPPEVEPDLGEKVHT
EGRSEPIILLPSRLPEPAGGPQPGILGAVTGPRKGSRRNAWGNQSYAELISQAIESAPEK 30
RLTLAQIYEWVMRTVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLHLHSHKFIKVHNEATGKSSWWMLNPEGKSGKAPRRRAASMD
SSKLLRGRSKAPKKKPSVLPAPPEGATPTSPVGHFAKWSGSPCSRNRREADMWTTFRPRSSSNASSVSTRLSPLRPESEV
LAEIIPASVSSYAGVPPTLNEGLELLDGLNLTSLSHLLSRSGLSGFSLQHPGVTGPLHTYSSSLFSPAEGPLSAGEGCF
SSSQALEALLTSDTPPPPADVLTQVDPILSQAPTLLLLGLPSSSKLATGVGLCPKPLE
APGPSSLVPTLSMIAPPPVMASAPIPKALGTPVLTPTPEAASQDRMPQDLDLDMYMENLE
CDMDNIISDLMDEGEGLDFNFEPDP(配列番号65)

NP_002087.2 基本転写因子IIFサブユニット 1

MAALGPSSQNVTEYVVRVPKNTTKKYNIMAFNAADKVNFAATWNQARLERDLSNKKIYQEEEMPESGAGSEFNRLREEAR
RKKYGIVLKEFRPEDQPWLLRVNGKSGRKFKGIKKGGVTENTSYYIFTQCPDGAFAFPVHNWYNFTPLARHRTLTAEEA 40
EEEWERRNKVLNHF SIMQRRRLKDQDQDEDEEEKEKRGRRKASELR IHDLEDDLEMSSDASDASGEEGGRVPKAKKKAPL
AKGGRKKKKKKGSDDAEFEDSDDGDFEGQEVYMSDGSSSSQEEPESKAKAPQQEEGPKGVDEQSDSSEESSEEEKPPEED
KEEEEEKKAPTQEKRRKDSSEESDSSEESDIDSEASSALFMAKKKTTPKRERKPSGGSSRGNSRPGTPSAEGGSTSST
LRAAASKLEQKGRVSEMPAAKRLRLDTGPQSLSGKSTPQPPSGKTTNPNSGDVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTK
KTGLSSEQTVNVLAQILKRLNPERKMINDKMHFSLKE(配列番号66)

NP_002087.2 基本転写因子IIFサブユニット 1

MAALGPSSQNVTEYVVRVPKNTTKKYNIMAFNAADKVNFAATWNQARLERDLSNKKIYQEEEMPESGAGSEFNRLREEAR
RKKYGIVLKEFRPEDQPWLLRVNGKSGRKFKGIKKGGVTENTSYYIFTQCPDGAFAFPVHNWYNFTPLARHRTLTAEEA
EEEWERRNKVLNHF SIMQRRRLKDQDQDEDEEEKEKRGRRKASELR IHDLEDDLEMSSDASDASGEEGGRVPKAKKKAPL 50

AKGGRKKKKKKGSDDEAFEDSDDGDFEGQEVYMSDGSSSSQEEPEKAKAPQQEEGPKGVDEQSDSSESEEEKPPPEED
KEEEEEKKAPTQKEKKRRKDSSEESDSSEESDIDSEASSALFMAKKKTPPKRERKPSGGSSRGNSRPGTPSAEGGSTST
LRAAASKLEQKGRVSEMPAAKRLRLDTGPQSLSGKSTPQPPSGKTTNSGDVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTK
KTGLSSEQTVNVLAQILKRLNPERKMINDKMHFSLKE (配列番号67)

NP_001997.5 ヘパリン結合増殖因子2

MVGVGGGDVEDVTTPRPGGCQISGRGARGCNGIPGAAAWAALPRRRPRRHPSVNPRAAGSPRTRGRRTTEERPSGSRLG
DRGRGRALPGGRLGGRGRGRAPERVGGGRGRGTAAAPRAAPAARGSRPGPAGTMAAGSITTLPALPEDGGSGAFPPGHFK
DPKRLYCKNGGFFLRIPHDPGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVSIGKVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECEFFERL
ESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLGSKTGPQKAILFLPMSAKS (配列番号68)

10

NP_000592.3 肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレプロタンパク質

MWVTKLLPALLLQHVLHLLLLPIAIPYAEGQRKRRTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIK
TKKVNTADQCANRCTRNGKLPFTCKAFVFDKARKQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIRNCIIGKGRSYKGT
SITKSGIKCQPWSSMIPHEHSFLPSSYRGKDLQENYCRNPRGEEGGPWCFSTSNPEVRYEVCIPQCSEVECMTCNGESYR
GLMDHTESGKICQRWDHQTPHRHKFLPERYPDKGFDDNYCRNPDGQPRPWCYTLDPHTRWEYCAIKTCADNTMNDTDVPL
ETTECIQGQGEYRGTVNTIWNIGPCQRWDSQYPHEHDMTPENFKCKDLRENYCRNPDGSESPWCFTTDPNIRVGYSQI
PNCDSHGQDCYRGNNGKNYMGNSLQTRSGLTCSMWDKNMEDLHRHIFWEPDASKLNENYCRNPDDDAHGPWCYTGNPLIP
WDYCPISRCEGDTTPTIVNLDHPVISCAKTKQLRVVNGIPTRTNIGWMVSLRYRNKHICGGSLIKESWVLTARQCFFPSRD
LKDYEAWLGIHDVHGRGDEKCKQVLNVSQLVYGPEGSDLVLMKLARPAVLDDFVSTIDLPNYGCTIPEKTSCTSVYGWGYT
GLINYDGLLRVAHLYIMGNEKCSQHHRGKVTLNESEICAGAEKIGSGPCEGDYGGPLVCEQHKMRMVLGVIVPGRGCAIP
NRPGIFVRVAYYAKWIKIILTYKVPQS (配列番号69)

20

NP_001092883.1 ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3

MVKLANPLYTEWILEAIKKVKKQKQRPSEERICNAVSSSHGLDRKTVLEQLELSVKDGTI
LKVSNGKLSYKDPDNPGRIALPKPRNHGKLDNKQNVWDNKLIKRAVEGLAESGGSTLKSIERFLKGQKDVSAIFGGSAA
SGFHQQRLRAIKRAIGHGRLLKDGPLYRLNTKATNVDGKESCESLSCLPPVSLLPHEKDKPVAEPIPICSFCLGTKEQNR
EKKPEELISCADCGNSGHPSCLFSPELTVRVKALRWQIECKTCSSCRDQGNADNMLFCDCSDRGFHMCECDPPLTRM
PKGMWICQICRPRKKGRKLLQKKAQIKRRYTNPIGRPKNRLKKQNTVSKGPFSSKVRTGPRGRKRKIITLSSQSASSSSE
EGYLERIDGLDFCRDSNVSLKFNKTKGLIDGLTKFFTPSPDGRKARGEVDYSEQYIRIKRGRNRSSTSDWPTDNQDGW
DGKQENEERLFGSQEIMTEKDMELFRDIQEALQKVGVGTGPPDPQVRCPSVIEFGKYEIHTWYSSPYPQEYSRLPKLYLC
EFCLKYMKSRITLQQHMKKCGWFHPPANEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQ
NDVKGCHLVGYFSKEKHCQQKYNVSCIMILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSUIL
ECLYHQNDKQISIKKLSKLTGICPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECLRWTPVI
VSNSVVSEEEEEAEEGENEPPQCQERELEISVGKSVSHENKEQDSYSVESEKKPEVMAVSVSTRLSKQVLPHDSLANS
QPSRRGRWGRKNRKTQERFGDKDSKLLLEETSSAPQEYQYGECEKSEATQEYTESEEQLVASEEQPSQDGKPDLPKRRL
SEGVEPWGQLKKSPEALKCRLTEGSERLPRRYSEGDRAVLRGFSESESESESESESESPRSSPILTKPTLKRKKPFLHRR
RRVRKRKHNNSSVVTETISETTEVLDEPFEDSDSERPMPRLPTFEIDEEEEEDENELFPREYFRRLSSQDVLRCQSSS
KRKSKDEEEDDESDADDTPILKPVSLLRKRDVKNSPLEP
DTSTPLKKKKGWPKGKSRKPIHWKKRPGRKPGFKLSREIMPVSTQACVIEPIVSIPKAGR
KPKIQESETVEPKEDMPLPEERKEEEMQAEAEAEAEEGEEEDAAASSEVPAASPADSSNS
PETETKEPEVEEEEEKPRVSEEQRQSEEEQEEPEPEEEEDAAAEATAQNDDHDADDED
DGHLESTKKKELEEQTREDVKEEPGVQESFLDANMQKSREIKDKEETELDSEEEQPSH
DTSVVSEQMAGSEDDHEEDSHTKEELIELKEEEEIPHSELDTVQAVQSLTQEESEHE
GAYQDCEETLAACQTLQSYTQADEDPQMSMVEDCHASEHNSPISSVQSHPSQSVRSVSSPNVPALESGYTQISPEQGSLS
APSMQNMETSPMDVPSVSDHSQQVVDSGFSDLGSIESTTENYENPSSYDSTMGGSICGNSSSQSSCSYGGSSSSSLTQ
SSCVVTQQMAMSGSSCSMMQSSSVQPAANCISKSPQSCVVERPPSNQQQQPPPPPPQPPPPPPQPPPPPPQPPPPPPQPP
QQPQPQPQPQPQPQPPLSQCSMNNSFTAPMIMEIPESGSTGNISIERIPGDFG
AGSYSQPSATFSLAKLQQLTNTIMDPHAMPYSHSPAVTSYATSVLSNTGLAQLAPSHPL
AGTPQAQATMTPPPNLASTTMNLTSPLLQCNSATNIGIPHTQRLQGQMPVKGHISIRSK

30

40

50

SAPLPAAAAHQQLYGRSPSAVAMQAGPRALAVQRMGMVNLMPPTAYNVNSMNMNTLNAMEYSYRMTQPMNSSYHSNP
AYMNQTAQYPMQMGMGMSQAYTQQPMQPNPHGNMNYTGPSSHHSYMNAAGVPKQSLNGPYMRR (配列番号70)

NP_001800.1 ヒストンH3様セントロメアタンパク質Aアイソフォームa
MGPRRRSRKPEAPRRRSPSTPTPGPSRRGSPSLGASSHQHSRRRQGWLKEIRKLQKSTHL
LIRKLFP SRLAREICVKFTRGVDFNWQAQALLALQEAAEAFLVHLFEDAYLLTLHAGRVTLFPKDVQLARRIRGLEEGLG
(配列番号71)

NP_002135.2 ホメオボックスタンパク質Hox-B1
MDYNRMNSFLEYPLCNRGPSAYSASHTSPFPSSAQAVDSYASEGRYGGGLSSPAFQQNSGYPAQQPPSTLGVPFPSSA
PSGYAPAACSPSYGPSQYYPLGQSEGDDGGYFHPSSYGAQLGGLSDGYGAGGAGPGPYPPQHPYPGNEQTASFAPAYADLL
SEDKETPCPSEPNTPTARTFDWMKVKNRPPKTAKVSEPLGSPSGLRTNFTTRQLTELEKEFHFNKYLSRARRVEIAATL
ELNETQVKIWFQNRMRKQKKREREGRVPPAPPGCPKEAAGDASDQSTCTSPEASPSVTS (配列番号72)

NP_079141.2 ホメオボックスタンパク質NANOG
MSVDPACQSLPCFEASDCKESSMPVICGPEENYPSLQMSAEMPHETVSPPLSSMDL
LIQDSPDSSTSPKKGQPTSAEKSVAKKEDKVPVKKQKTRTVFSSTQLCVLNDRFQRQKYL
SLQQMQELSNILNLSYKQVKTWFQNRMKSKRWQKNWPKNSNGVTQKASAPTYPSTLYSSYHQGLVNPTGNLPMWSNQ
TWNSTWSNQTNISQWSNHSWNTQTWCTQSWNNQAWNSPFYNCGEESLQSCMQFPNSPASDLEAALEAAGEGLNVIQQT
TRYFSTPQTMDLFLNYSNMMPQEDV (配列番号73)

NP_001801.1 主要なセントロメア自己抗原B
MGPKRRQLTFREKSRI IQEVEENPDLRKGEIARRFNIPPSTLSTILKNKRAILASERKYG
VASTCRKTNKLSPYDKLEGLLIAWFQQIRAAGLPVKGIILKEKALRIAEELGMDDFTASN
GWLDRFRRRRHGVVSCSGVARARARNAAPRTPAAPASPAAVPSEGSGGSTTGWRRAREEQPPSVAEGYASQDVFSATETSLW
YDFLPDQAAGLCGGDGRPRQATQRLSVLLCANADGSEKLPLVAGKSAKPRAGQAGLPCDYTANSKGGVTTQALAKYLKA
LDTRMAAESRRVLLLAGRLAAQSLDTSGLRHVQLAFFPPGTVHPLERGVVQVKGHYRQAMLLKAMAALLEGQDPSGLQLG
LTEALHFVAAAQWAVEPSDIAACFREAGFGGPNATITTSKSEGESEEEEEEEEEEEEEEGEGEEEEEEEEEGEGEGE
ELGEEEEVEEGDVDSDEEEEEDEESSSEGLEAEDWAQGVVEAGGSFGAYGAQEEAQCPTLHFLEGGEDSDSDSEEDDE
EEDDEDEDDDDDEEDGDEVVPSFGEAMAYFAMVKRYLTSFPIDDRQVSHILHLEHDLVHVTRKNHARQAGVRGLGHQS (配列番号74)

NP_523353.2 雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa
MSASEGMKFKFHSGEKVLCEPDPTKARVLYDAKIVDVIVGKDEKGRKIPEYLHFNWNRSDRWAAEDHVLRTDENR
RLQRKLARKAVARLRSTGRKKKRCRLPGVDSVLKGLPTEEKDENDENSLSSSSDCSENKDEEISEESDIEEKTEVKEEPE
LQTRREMEERTITIEIPEVLKKQLEDDCYINRRKRLVKLPQNTIITILES YVKHFAINAAFSANERPRHHHVMPHANM
NVHYIPAENVDLCKEMVDGLRITFDYTLPLVLLPYEQAYKKVTSSKFFLPKESATSTNRSQEELSPSPPLLNSTP
QSTESQPTTGEPATPKRRKAEPEALQSLRRSTRHSANCDR
LSESSASPQPKRRQQDTSASMPKFLHLEKKTPVHSRSSPIPLTPSKEGSAVFAGFEGR
RTNEINEVLSWKLVPDNYPPGDQPPPPSYIYGAQHLLRLFLVKLPEILGKMSFSEKNLKA
LKHFDLFLRFLAEYHDDFFPESAYVAACEAHYSTKNPRAIY (配列番号75)

NP_001189442.1 max二量体化タンパク質1アイソフォーム2
MAAAVRMNIQMLLEAADYLERREREAEHGYASMLPYNNKDRDALKRRNKSCKNNSSSRSTHNEMEKNNRAHLRLCLEKLK
GLVPLGPSSRHTTSLTKAKLHIKKLEDCDRKAVHQIDQLQREQRHLKRQLEKLGIERIRMDSIGSTVSSERSDSDRE
IDVDVESTDYLTGDLWSSSSVSDSDERGSMQSLGSDGYSSSTSIKRIKLQDSHKACLGL (配列番号76)

NP_055048.1 核小体転写因子1アイソフォームa
MNGEADCPTDLEMAAPKGQDRWSQEDMLTLECMKNNLPSNDSSKFKTTESHMDWEKVAFKDFSGDMCKLKWVEISNEVR
KFRTLTELILDAQEHVKNPYKGGKLLKHPDFPKKPLTPYFRFFMEKRAKYAKLHPMSNLDLTKILSKKYKELPEKKKMK

10

20

30

40

50

YIQDFQREKQEFERNLARFREDHPDLIQNAKKSDIPEKPKTPQQWLWYTHEKKVYLKVRPDATTKEVKDSLKGQWSQLSDK
KRLKWIHKALEQRKEYEEMRDYIQKHPELNI SEEGITKSTLTKAERQLKDKFDGRPTKPPPNSSLYCAELMANMKDVP
STERMVLCSQQWKLLSQKEKDAYHKKCDQKKKDYEVELLRFLESLPEEEQQRVLGEEKMLNINKKQATSPASKKPAQEGG
KGGSEKPKRPVSAMFIFSEEKRRQLQEERPELSESELTRLLARMWNDLSEKKKAKYKAREAAALKAQSERKPGGEREERGK
LPESPRAEEIWWQSVIGDYLARFKNDRVKALKAMEMTWNMEKKEKLMWIKKAAEDQKRYERELSEMRAPPAATNSSKK
MKFQGEPPKPPMNGYQKFSQELLSNGELNHLPLKERMVEIGSRWQRISQSQKEHYKKLAEEQQKQYKVLHDLWVKSLSQP
DRAAYKEYISNKRKSMTKLRGPNPKSSRTTLQSKSESEEDDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDEDE
GDENEDEDEDEDEDEDEDEDEDENESESSSSSSSSSGDSSSDSDSN(配列番号77)

NP_006212.1 ペプチジル-プロリル c i s - t r a n s イソメラーゼ N I M A 相互作用 10

MADEEKLPPGWEKMSRSSGRVYFNFHITNASQWERPSGNSSSSGGKNGQGEPARVRCSHLLVKHSQSRPPSSWRQEKITR
TKEEALELINGYIQIKSGEEDFESLASQFSDCSSAKARGDLGAFSRGQMOKPFEDASFALRTGEMSGPVFTDSGIHIL
RTE(配列番号78)

NP_001108.2 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体

MTMCSGARLALLVYGIIMHSSVYSSPAAAGLRFPGRPEEEAYGEDGNPLPDFDGSEPPG
AGSPASAPRAAAAWYRPAGRRDVAHGILNEAYRKVLDQLSAGKHLQSLVARGVGGSLGGGAGDDAEPLSKRHSDGIFTDS
YSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQRVKNKGRR IAYL(配列番号79)

20

NP_006226.2 P O U ドメインクラス 2 関連因子 1

MLWQKPTAPEQAPAPARPYQGV RVKEPVKELLRRKRGHASSGAAPATAVVLPHQPLATYTTVGPSCLDMEGSVSAVTEE
AALCAGWLSQPTPATLQPLAPWTPYTEYVPHEAVSCPYSADMYVQPVCPSTTVVGPSSVLTYASPLITNVTTTRSSATPA
VGPPLEGPEHQAPLTYFPWPQLSTLPTSTLQYQPPAPALPGPQFVQLPIS IPEPVLQDMEDPRRAASSLTIDKLLLEEE
DSDAYALNHTLSVEGF(配列番号80)

NP_001185715.1 P O U ドメイン, クラス 2, 転写因子 1 アイソフォーム 3

MADGGAASQDESSAAAAAADSRMNNPSETSKPSMESGDGNTGTQTNGLDQFQKQPVVPGGAI STAQAQAFGLHLHQVQLA
GTSLQAAAQSLNVQSKSNEESGDSQQPSQPSQPSVQAAIPQTQLMLAGGQITGDLQQLQQLQQQNLNLQQFVLVHPTTN
LQPAQFIIISQTPQGQGLLQAQNLTLQLPQQSQANLLQSQPSITLTSQPATPTRTIAATPIQTL PQSQSTPKRIDTPSLE
EPDLEELEQFAKTFKQRRIKLGFTQGDVGLAMGKLYGNDFSQTTISRFEALNLSFKNMCKLKLPLEKWLND AENLSSDS
SLSSPSALNSPGIEGLSRRRKKRTS IETNIRVALEKS FLE
NQKPTSEEITMIADQLNMEKEVIRVWFCNRRQKEKRINPPSSGGTSSSPIKAI FSPSTSL
VATTPSLVTSSAATTLTVSPVLPLTSAAVTNLSVTGTSDTTSNNTATVISTAPPASSAVT
SPSLSPSPSASASTSEASSASETSTTQTTSTPLSSPLGTSQVMVTASGLQTAAAAALQGA
AQLPANASLAAMAAAAGLNPSLMAPSQFAAGGALLSLNPGTLGALSPALMSNSTLATIQALASGGSLPITSLDATGNLV
FANAGGAPNIVTAPLFLNPQNLSLLTSNPVSLVSAASA
GNSAPVASLHATSTSAESI QNSLFTVASASGAASTTTTASQAQ(配列番号81)

30

NP_001191890.1 プレ B 細胞白血病転写因子 1 アイソフォーム 2

MDEQPRLMHSHAGVGMAGHPGLSQHLQDGAGGTEGEGGRKQDIGDILQQIMTITDQSLDEAQARKHALNCHRMKPALFNV
LCEIKEKTVLSIRGAQEEETDPQLMRLDNMLLAEGVAGPEKGGGSAASGAGSDNSVEHSDYRAKLSQIRQI
YHTELEKYEQACNEFTTHVMNLLREQSRTRIPSPKEIERMVSIIHRKFSSIQMLKQSTCEAVMILRSRFLDARRKRRNF
NKQATEILNEYFYSHLSNPYPSEEAKKEELAKKCGITVSQVSNWFGNKRIRYKKNIGKFQEEANIYAAKTAVTATNVSAHG
SQANSPSTPNSAGGYSPCYQPDRRIQ(配列番号82)

40

NP_002871.1 R A F 癌原遺伝子セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ

MEHIQGAWKTI SNGFGFKDAVFDGSSCISPTIVQQFGYQRRASDDGKLTDPSTKTSNTIRVFLPNKQRTVVNVNRNGMSLHD
CLMKALKVRGLQPECCAVFRLHEHKGKKARLDWNTDAASLIGELQVDFLDHVPLTTHNFARKTFLKLAFCDICQKFL
NGFRQCQTCGYKFHEHCSTKVPTMCVDWSNIRQLLLFPNSTIGDSGVPALPSLTMRMRRESVSRMPVSSQHRYSTPHAFTF

50

NTSSPSSEGLSLQRQRSTSTPNVHMVSTTLPVDSRMIEDAIRSHSESASPSALSSSPNNLSPTGWSQPKTPVPAQRERAP
VSGTQEKNKIRPRGQRDSSYYWEIEASEVMLSTRIGSGSFGTVYKKGKWHGDVAVKILKVVDPTPEQFQAFRNEVAVLKRT
RHNVILLFMGYMTKDNLAIVTQWCEGSSLYKHLHVQETKQMFQLIDIIARQTAQGMDYLHAKNI IHRDMKSNNIFLHEGL
TVKIGDFGLATVKSRSWGSQQVEQPTGSVLWMAPEVIRMQDNNPFSFQSDVYSYGVILVYELMTGELPYSHINNRDQIIFM
VGRGYASPDLSKLYKNCPKAMKRLVADCVKKVKEERPLFPQILSSI ELLQHSLPKINRSASEPSLHRAAHTEDINACTLT
TSPRLPVF (配列番号83)

NP_001005862.1 レセプターチロシントランスポーターファミリー member 2 アイソフォーム b
MKLRLPASPETHLDMRLRHLVYQGCQVVGQNLLETYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGQTQLFED
NYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRTVACAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLFHNFHSGICELHCPA
LVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPHLNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHL
REVRVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPLDSVVFQNLQV
IRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHNNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGGLA
CHQLCARGHCWGPPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPEQCQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHY
KDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIIISAVVGILLVVVLGVV
FGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPV
AIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLGLICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRRGLGSQDLLNWCQIA
KGMSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEHADGGKVPKWMMALESILRRRFTHQSDVWSYGV
TVWELMTFGAKPYDGIPIREIPDLLEKGERLPQPPICITIDVYIMVVKCWMIDSECRPRFRELVSFESRMARDPQRFVVIQ
NEDLGASPLDSTFYRSLEDDDMGDLVDAEEYLVPPQGGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEA
PRSPPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAGKLQSLPTHDPSPQLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNPDPVRPQPP
SPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFVAFGGAVENPEYLTPOGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPER
GAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV(配列番号84)

NP_001036064.1 レセプターチロシントランスポーター e r b B - 4 アイソフォーム J
M - a / C V T - 2 前駆体

MKPATGLVWVSVLLVAAGTVQPSDSQSV CAGTENKLSLSDLEQQYRALRKYYENCEVVMGNLEITSIEHNRDLSFLRSV
REVTGYVLVALNQFRYLPLENLRIRG TKLYEDRYALAI FLNRYRKDGNFGLQELGLKNLTEILNGGVYVDQNKFLCYADI
IHWQDIVRNPWPSNLTIVSTNGSSGCGRCHKSC TGR CWGPTENHCQTLTRTVCAEQCDGR CYGPYVSDCCHRECAGGCSG
PKD TDCFACMNFND SGACVTQCPQTFVYNPTTFQLEHNFNAKYTYGAF CVKKCPHNFVVDSSSCVRACPSSKMEVEENGI
KMCKPCTD ICPKACDGI GTGSLMSAQTV DSSNIDKFINCTKINGNLI FLVTGIHGDPYNAIEAIDPEKLN VFRTVREITG
FLNIQSWPPNM TDFSVFSNLVTIGGRVLYSGLSL LILKQQGITS LQFQSLKEISAGNIYITDNSNL CYYHTINWTTLFST
INQRI VIRDNRAENCTAEGMVCNHL CSSDGCWGPGPDQCLSCRRFSRGRICIESCNLYDGEFREFENGSI CVECDPQCE
KMEDGLLTCHGPGPDNCTKCSHF KDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCGNPTSHDCIYYPWTG
HSTLPQHARTPLI AAGVIGGLF ILVIVGLTFAYVYRRKSI KKKRALRRFLET ELVEPLTPSGTAPNQAQLRI LKETELKR
VKVLGSGAFGT VYKGIWVPEGETVKIPVAIKILNETTGPKANVEFMDEALIMASMDHPLVRL LGVCLSP TIQLVTQLMP
HGCLLEYVHEHKDNI GSQ LLLNWC VQIAKGM MYLEERRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLEGDEKEYNADGG
KMPIKWMAL ECIHYRKFTHQSDVWSYGV TIWELMTFGGKPYDGIPTREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYVMVMVKCWMID
ADSRPKFKELAAEF SRMARDPQRYLV IQGDDRMKLPSPND SKFFQNL LDEEDLEDDMMDAEEYLVPQAFNI PPPIYTSRAR
IDSNRNQFVYRDGGFAAEQGVSVPYRAP TSTIPEAPVAQGATAE I FDDSCCNGTLRKP VAPHVQEDSSTQRY SADPTVFA
PERSPRGELDEEGYMPMRDKPKQEYLN PVEENPFVSRRKNGDLQALDNPEYHNASNGPPKAEDEYVNEPLYLNTFANTL
GKAEYLKNNI L SMPEKAKKAFDNPDYWNHSLPPRSTLQHPDYLQEYSTKYFYKQNGRI RPIVAENPEYLS EFS LKPGTVL
PPPPYRHRNTVV (配列番号85)

NP_000312.2 網膜芽細胞腫関連タンパク質

MPPKTPRKTAATAAAAAAEPAPPPPPPEEDPEQDSGPEDLPLVRLEFEETEEPDF TALCQKLKIPDHVRERAWLTWEK
VSSVDGVLGGYIQKKKELWGICIFIAAVDLDEMSFTFTELQKNIEISVHKFFNLLKEIDTSTKVDNAMSRLKKYDVLFA
LFSKLERTCELIYLTQPSSSISTEINSALVLKVSWITFLAKGEVLQMEDDLVISFQLMLCVLDYFIKLSPPMLLKEPYK
TAVIPINGSRPTPRRGONRSARIAKOLENDRITIEVLCKEHECNIDEVKNVYFKNFIIPFMNSLGLVTSNGLPEVENLSKR

YEEIYLKNKDLARLFLDHDKTLQTDSIDSFETQRTPRKSNLDEEVNVI PPHTPVRTVMNTIQQLMMLNSASDQPSENL
ISYFNNCTVNPKE SILKRVKDIGYIFKEKFAKAVGQGCVEIGSQRYKLGVRLYYRVMESMLKSEEEERLSIQNF SKLLNDN
IFHMSLLACALEVVMATYSRSTSQNLDSGTDLSFPWILNVLNLKAFDFYKVI ESFIKAEGNLTREMIKHLERCEHRIMES
LAWLSDSPLFDLIKQSKDREGPTDHLESACPLNLPLQNNHTAADMYLSPVRSPKKKGSTTRVNSTANAETQATSAFQTQK
PLKSTSLSLFYKKVYRLAYLRLNTLCERLLSEHPELEHI IWTFLQHTLQNEYELMRDRHLDQIMMCSMYGICKVKNI DLK
FKIIVTAYKDLPHAVQETFKRVLIKEEEYDSIIVFYNSVFMQRLKTNILQYASTRPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLRIP
GGNIYISPLKSPYKISEGLPTPTKMTPRSRIILV SIGESFGTSEKFQKINQMCNSDRVLKRSAEGSNPPKPLKKLRFDIE
GSDEADGSKHLPGESKFQQK
LAEMTSTRTRMQKQKMNDSDMTSNKEEK(配列番号86)

10

NP_002927.2 リボヌクレアーゼH1

MSWLLFLAHRVALAALPCRRGSRGFGMFYAVRRGRKTGVFLTWNECRAQVDRFPAARFKKFATEDEAWAFVRKSASPEVS
EGHENQHGESEAKASKRLREPLDGDGHESAEPYAKHMKPSVEPAPPVSRDTFSYMGDFVVVYTDGCCSSNGRRRPRAGI
GVYWGPGHPLNVGIRLPGRQTNQRAEIIHAACKAIEQAKTQNI NKLVLYTDSMFTINGITNWNVQGWKKNGWKTSAGKEVIN
KEDFVALERLTQGMDIQWMHVPGHSGFIGNEEADRLAREGAKQSED(配列番号87)

NP_036366.3 RING1およびYY1結合タンパク質

MTMGDKKSPTRPKRQAKPAADEGFWDCSVCTFRNSAEAFKCSI CDVRKGTSTRKPRINSQ LVAQQVAQQYATPPPPKKEK
KEKVEKQDKEKPEKDKEISPSVTKKNTNKKTKPKSDILKDPPSEANSIQSANATTKTSETNHTSRPRLKNVDRSTAQQLA
VTVGNTVVIITDFKEKTRSSSTSSSTVTSSAGSEQNQSSSGSESTDKGSSRSSTPKGDMSAVNDESF(配列番号88)

20

NP_001006121.1 RNA結合モチーフタンパク質、Y染色体、ファミリー1メンバーB

MVEADHPGKLFIGGLNRETNEKMLKAVFGKHGPISEVLLIKDRTSKSRGFAFITFENPAD
AKNAAKDMNGKSLHGKAIKVEQAKKPSFSQSGRRRPPASSRNRSPSGSLRSARGSRGGTRGWLPSQEGHLDDGGYTPDLK
MSYSRGLIPVKRGPSSRSGGPPPKKSAPSAVARSNSWMGSGPMSQRRENYGVPPRRATISSWRNDRMSTRHDGYATNDG
NHPSCQETRDIYAPPSRGYAYRDNGHSNRDEHSSRGYRNHRSSRETRDIYAPPSRGHAYRDYGHSSRRDESYSRGYRNRRSSR
ETREYAPPSRGHGYRDYGHSSRRHESYSRGYRNHPSSRETRDIYAPPHRDYAYRDYGHSSWDEHSSRGYSYHDGYGEALGRD
HSEHLGSSSYRDALQRYGTSHGAPPARGPRMSYGGSTCHAYSNTRDRYGRSWESYSSCGDFHYCDREHVCRKDQRNPPSL
GRVLDPREAYGSSSYVASIVDGGESRSEKGDSSRY(配列番号89)

30

NP_036523.1 SAMポインテッドドメイン含有Ets転写因子

MGSASPLSSVSPSHLLLPDPTVSRTGLEKAAAAGAVGLERRDWSPSPPATPEQGLSAFYL
SYFDMLYPEDSSWAAKAPGASSREEPPEEPEQCPVIDSQAPAGSLDLVPGGLTLEEHSLE
QVQSMVVGEVLKDIETACKLLNITADPMDWSPSNVQKWLWTEHQYRLPPMGKAFQELAGKELCAMSEEQFRQRSPLGGD
VLHAHLDIWKSAAWMKERTSPGAIIHYCASTSEESWTDSEVDSSCSGQPIHLWQFLKELLLKPHSYGRFIRWLNKEKGIFK
IEDSAQVARLWGI RKNRPAMNYDKLSRSIRQYYKKGIRKPDISQRLVYQFVHPI(配列番号90)

NP_003122.1 血清応答因子

MLPTQAGAAAAALGRGSALGGS LNRTPTGRPGGGGGTRGANGGRVPGNGAGLGPGRLEREAAAAAATTPAPTAGALYSGSE
GDSESGEEEEELGAERRGLKRSLSMEIGMVVGPEASAAATGGYGPVSGAVSGAKPGKKTRGRVKIKMEFIDNKLRRYTT
FSKRKTGIMKKAYELSTLTGTQVLLLVASETGHVYTFATRKLQPMITSETGKALIQTCLNSPDSPPRSDPTTDQRMSATG
FEETDLTYQVSESDSSGETKDTLKPAFTVTNLP GTTSTIQTAPSTSTTMQVSSGPSFPITNYLAPVSASVSPSAVSSANG
TVLKSTGSGPVSSGGLMQLPTSFTLMPGGAQAQVPVQAIQVHQAPQASPSRDSSTDLTQTSSSGTVTLPATIMTSSVP
TTVGGHMMYPSPHAVMYAPTSGLGDGSLTVLNAFSQAPSTMQVSHSQVQEPGGVPQVFLTASSGTVQIPVSAVQLHQMAV
IGQQAGSSSNLTELQVVNLDTAHSTKSE(配列番号91)

40

NP_003131.1 性別決定領域Yタンパク質

MQSYASAMLSVFNSSDDYSPAVQENIPALRRSSSFLCTESCNSKYQCETGENSKGNVQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMAL
ENPRMRNSEISKQLGYQWKMLTEAEKWPFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRKAKMLPKNC SLLPADPASVLCSEVQLD
NRLYRDDCTKATHSRMEHQLGHLPPINAASSPQQRDYSHWTKL(配列番号92)

50

NP_004588.1 核内低分子リボ核タンパク質 S m D 2 アイソフォーム 1

MSLLNPKPKSEMTPEELQKREEEEFNTGPLSVLTQSVKNNTQVLINCRNNKKLLGRVKAFDRHCNMVLENVKEMWTEVPKS
GKGGKKSKPVNKDRYISKMFLRGDSVIVVLRNPLIAGK(配列番号93)

NP_001005291.1 ステロール調節エレメント結合タンパク質 1 アイソフォーム a

MDEPPFSEAALEQALGEPCLDAALLTDIEGEVGAGRGRANGLDAPRAGADRGAMDCTFEDMLQLINNQDSDFPGLFDPP
YAGSGAGGTDPA SPDTSSPGSLSPPPATLSSSLEAFLSGPQAAPSPLSPPQPAPTPLKMYPSMPAFSPGPGIKEESVPLS
ILQTPTPQPLPGALLPQSFAPAPPQFSSSTPVLGYSPPPGGFSTGSPPGNTQQPLPGLPLASPPGVPPVSLHTQVQSVVP
QQLLTVTAAPTAAPVTTTTSQIQQVPVLLQPHFIKADSLLLTAMKTDGATVKAAGLSPLVSGTTVQTGPLPTLVSGGTI 10
LATVPLVVD AEKLPINRLAAGSKAPASASRGEKRTAHNAIEKRYRSSINDKIEELKDLVVGTEAKLNKSAVLRKAIDYI
RFLQHSNQKLKQENLSLRTAVHKSLSKDLVSACGSGGNTDVLMEGVKTEVEDTLTPPPSDAGSPFQSSPLSLGSRGSGS
GGSGDSEPDSPVFEDSKAKPEQRP SLHSRGM LDRSRLALCTLVFLCLSCNPLASLLGARGLPSPSDTTSVYHSPGRNVL
GTESRDGP GWAQWLLPPVWVLLNGLLVLSVLLFVYGEVPVTRPHSGPAVYFWRHRKQADLDLARGDFAQAAQQLWLALR
ALGRPLPTSHLDLACSLWNLI RHLLQRLWVGRWLAGRAGGLQQDCALRVDASASARDAALVYHKLHLQHTMGKHTGGHL
TATNLALSALNLAECAGDAVSATLAEIYVAAALRVKTS LPRALHFLTRFFLSARQACLAQSGSVPPAMQWLCHPVGHR
FFVDGDWSVLSTPWESLYSLAGNPVDPLAQVTQLFREHLLERALNCVTQPNPSPGSADGDKEFSDALGYLQLLNSCSDAA
GAPAYSFSISSMATTGTGVDPAKWWASLTAVVIHWLRRDEEAAERLCPLVEHLPRVLQESERPLPRAALHSFKAARALL
GCAKAESGPASLTICEKASGYLQDSLATT PASSIDKAVQLFLCDLLLVVRTSLWRQQQPPAPAPAAQGTSSRPQASALE 20
LRGFQRDLSSLRRLAQSF RPAMRRVFLHEATARLMAGASPTRTHQLLDRSLRRRAGPGGKGGA VAEELEPRPTRREHA EAL
LLASCYLPPGFLSAPGQVRGMLAEAAARTLEKLGDRRLHDCQQMLMRLGGGTTVTSS(配列番号94)

NP_006280.3 タリナー 1

MVALSLKISIGNVVKTMQFEPSTMVYDACRIIRERIPEAPAGPPSDFGLFLSDDDPKKG I
WLEAGKALDYMLRNGDTMEYRKKQRPLKIRMLDGT VKTIMVDDSKTVTDM LMTICARIGITNHDEYSLVRELMEEKKEE
ITGTLRKDKTLLRDEKKMEKLKQKLHTDDELNWL DHGRTLREQV EEHETLLLRKFFYSDQNVD SRDPVQLNLLYVQAR
DDILNGSHPV SFDKACEFAGFQCQIQFGPHNEQKHKAGFLDLKDFLPKEYVKQKGERKIFQAHKNCGQMSEIEAKVRYVK
LARSLKTYGV SFFLVKEKMKGKNKLVPRLLGITKECVMRVEDEKTEVIEQEWNL TNIKRWAASPKSFTLDFGDYQDGYYSV
QTTEGEQIAQLIAGYIDIILKKKSKDHFGLGDEESTMLEDSVSPKKSTVLQQQYNRVGKVEHGSVALPAIMRSGASGP
ENFQVGSMPPAQQQITSGQMHRGHMPPLTSAQQALTGTINSSMQAVQAAQATLDDFDTL PPLGQDAASKAWRNKMD ESK 30
HEIHSQVDAITAGTASVVNLTAGDPAETDYTAVGCAVTTISSNLTEMSRGVKLLAALLEDEGGSGRPLLQAAKGLAGAVS
ELLRSAQPASAEPRQNLLQAAGNVGQASGELLQQIGESDTPHFQDALMQLAKAVASAAAALVLKAKSVAQRTEDSGLQT
QVIAAATQCALSTS QLVACTKV VAPTISSPVCQEQLVEAGRLVAKAVEGCVSASQAATEDGQLLRGVGAAATAVTQALNE
LLQHVKAHATGAGPAGRYDQATDTILTVTENIFSSMGDAGEMVRQARILAQATSDLVNAIKADAEGESDLENSRKLLSAA
KILADATAKMVEAAKGAAHPDSEEQQQRLREAAEGLRMATNAAAQNAIKKKLVQRLEHAAKQAAA SATQTIAAAQHAAS
TPKASAGPQPLL VQ SCKAVAEQI PLLVQGVRSQAQPDSPSAQLALIAASQSFLQPGGKMVA AAKASVPTIQDQASAMQL
SQCAKNLGTALAE LRTAAQKAQEACGPLEMDSALS VVQNLEKDLQEVKAAARDGK LKPLPGETMEKCTQDLGNSTKAVSS
AIAQLLGEVAQGNENYAGIAARDVAGGLRSLAQ AARGVAALTS DPAVQAI VLD TASDVLDKASSLIEEAKKAAGHPGDPE
SQQRLAQVAKAVTQALNRCV SCLPGQRDV DNALRAVG DASKRLLSDSLPPSTGT FQEAQSRLNEAAAGLNQAATELVQAS 40
RGTPQDLARASGRFGQDFSTFLEAGVEMAGQAPSQEDRAQVVS NLKGISMSSSKLLLA AKALSTDPAAPNLKSQ LAAAAAR
AVTDSINQLITMCTQQAPGQKECDNALRELETVRELL ENPVQPINDM SYFGCLDSVMENSKVLGEAMTGISQNAKNGNLP
EFGDAISTASKALCGFTEAAAQAAYLVGVSDPNSQAGQQGLVEPTQFARANQAIQMACQSLGEPGCTQAQVLSAATIVAK
HTSALCNSCRLASARTTNPTAKRQFVQSAKEVANSTANLVKTIKALDGAFTENRAQCRAATAPLLEAVDNL SAFASNPE
FSSIPAQISPEGRAAMEPIVISA KTMLESAGGLIQ TARALAVNPRDPPSWSVLAGHSRTVSDSIKKLITSMRDKAPGQLE
CETAIAALNSCLRDLDQASLAAVSQQ LAPREGISQEALHTQMLTAVQEISHLIEPLANAARAEASQLGHKVSQMAQYFEP
LTLAAVGAASKTLSHPQQMALLDQTKTLAESALQLLYTAKEAGGNPKQA AHTQEAL EEA VQMMTEAVEDLT TTTLNEAASA
AGVVGGMVDSITQAINQLDEGPMGEPEGSFVDYQTTMVRTAKAIAVTVQEMVTKSNTSPEELGPLANQLTSDYGR LASEA
KPAAVAAENEEIGSHIKHRVQELGHGCAALVT KAGALQCSPSDAYTKKELIECARRVSEKVS HVLAALQAGNRGTQACIT
AASAVSGIIADLDTT IMFATAGTLNREGTET FADHREGILKTAKVLVEDTKVLVQNAAGSQEKLAQAAQSSVATITRLAD 50
VVKLGAASLGAEDPETQVVLINAVKDVAKALGD LISATKAAAGKVGDPAVWQLKNSAKVMVTNVTSL LKTVKAVEDEAT

KGTRALEATTEHIRQELAVFCSPEPPAKTSTPEDFIRMTKGITMATAKAVAAGNSCRQEDVIATANLSRRAIADMLRACK
EAYHPEVAPDVRRLRALHYGREGANGYLELLDHVLLTLQKPSPELKQQLTGHSKRVAAGSVTELIQAAEAMKGTWVDPED
PTVIAENELLGAAAAIEAAAKKLEQLKPRAPKEADESLNFEEQILEAAKSIAAATSALVKAASAAQRELVAQGVGAIP
ANALDDGQWSQGLISAARMVAAATNNLCEAANAAVQGHASQEKLISSAKQVAASTAQLLVACKVKADQDSEAMKRLQAAG
NAVKRASDNLVKAAQKAAAFEEQENETVVVKEKMGVGGIAQIIAAQEMLRKERELEEARKKLAQIRQQQYKFLPSELRDE
H(配列番号95)

NP_003185.1 TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム1

MDQNNSLPPYAQGLASPQAMTPGIPFSPMPYGTGLTPQPIQNTNSLSILEEQQRQQQ
QQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQAVAAAQVQSTSQQATQGTSGQAPQLFHSQTLTTAPLPGTTPLYP
SPMTPMTPITPATPASESSGIVPQLQNIIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIFSSGKMV
CTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGS CDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYRMIKPRI
VLLIFVSGKVVLTKAKVRAEIIYEAFENIYPILKGFRKTT(配列番号96)

10

NP_001165556.1 TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム2

MTPGIPFSPMPYGTGLTPQPIQNTNSLSILEEQQRQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQQAVAAA
AVQSTSQQATQGTSGQAPQLFHSQTLTTAPLPGTTPLYPSPMTPMTPITPATPASESSGIVPQLQNIIVSTVNLGCKLDL
KTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIFSSGKMVCTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMV
SCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYRMIKPRIVLLIFVSGKVVLTKAKVRAE
IYEAFENIYPILKGFRKTT(配列番号97)

20

NP_057254.1 T細胞白血病ホメオボックスタンパク質2

MEPGMLGPHNLPHHEPISFGIDQILSGPETPGGGLGLGRGGQGHGENGAFSGGYHGASGYGPAGSLAPLPSSGVGPGGV
IRVPAHRPLPVPPPAGGAPAVPGPSGLGGAGGLAGLTFPMDSGRRFAKDRLTAALSPFSGTTRRIGHPYQNRTPPKRKKP
RTSFSRSQVLELERRFLRQKYLASAERAALAKALRMTDAQVKTWFQNRRTKWRRQTAEEREAEERHRAGRLLHLQDQDALP
RPLRPPLPPDPLCLHNSSLFALQNLQPWAEDNKVASVSGLASVV(配列番号98)

NP_000607.1 T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体

MNRGVPRHLLLVQLALLPAATQGKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIFHWKNSNQIKILGNQGSFLTGKPSKLNDR
DSRRSLWDQGNFPLIIKNLKI ESDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANS DTHLLQGQSLTTLTLESPPGSSPSVQCRSPRG
KNIQGGKTL SVSQLELQDSG
TWTCTVLQNKKEVEFKIDIVVLAQKASSIVYKKEGEQVEFSFPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKE
VSVKRVTDPKLQMGKKLPLHLTLPLQALPQYAGSGNLTALAEAKTGKLGHEVNLVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPKML
SLKLENKEAKVSKREKAVVVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFILGLIFFCV
RCRHRRRQAERMSQIKRLLSEKKTQCQPHRFQKTCSPI(配列番号99)

30

NP_059523.2 テロメア反復結合因子1アイソフォーム1

MAEDVSSAAPSPRGCADGRDADPTEEQMAETERNDEEQFECQELLECCQVQVGAPEEEEEEEEDAGLVAEAEAVAAGWMLD
FLCLSLCRAFRDGRSEDFRRTNSAEAIHGLSSLTACQLRTIYICQFLTRIAAGKTLDAQFENDERITPLESALMIWGS
IEKEHDKLHEEIQNLIKIQ
IAVCMENGNFKEAEVFERIFGDPNSHMPFKSKLLMII SQKDTFHSFFQHFSYNHMEKI
KSYVNYVLEKSSSTFLMKAANKVVEKRTRTITSQDKPSGNDVEMETEANLDTRKSVSDKQSAVTESSSEGTVSLLRSHKN
LFLSKLQHGTTQDLNKKERRVGTPTQSTKKKKESRRATESRIPVSKSQPTPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGE
GNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRMCKKLKLISSDSED(配列番号100)

40

NP_005643.1 テロメア反復結合因子2

MAGGGGSSDGSRAAGRRASRSSGRARRGRHEPGLGGPAERGAGEARLEEAVNRWVLKFYFHEALRAFRGSRYGDFRQIR
DIMQALLVRPLGKEHTVSRLLRMQCLSRIEEENLDCSFDMEAEITPLESAINVLEMIKTEFTL TEAVVSSRKLKVEA
AVIICIKNEFEKASKILKKHMSKDPTTQKLRNDLLNIREKNLAHPVIQNFSYETTFQKMLRFLESHLDDAEPYLLTMA
KKALKSESAASSTGKEDKQAPGPVEKPPREPARQLRNPPTTIGMMTLKAAFKTLSGAQDSEAAFAKLDQKDLVLPTQAL

50

PASPALKNKRPRKDENESSAPADGEGGSELQPKNKRMTISRLVLEEDSQSTEPSAGLNSSQEAAASAPPSKPTVLNQPLPG
EKNPKVPKGKWNSSNGVEEKETWVEEDELQVQQAAPDEDSTTNITKKQKWTVEESEWVKAGVQKYGEGNWAAISKNYPFV
NRTAVMIKDRWRTMKRLGMN(配列番号101)

NP_060575.1 T H A P ドメイン含有タンパク質1アイソフォーム1

MVQSCSAYGCKNRYDKDKPVSFHKFPLTRPSLCKEWEAAVRRKNFKPTKYSSICSEHFTPDCFKRECNNKLLKENAVPTI
FLCTEPHDKKEDLLEPQEQLPPPPLPPPVSVQVDAAIIGLLM
PPLQTPVNLVFCDHNYTVEDTMHQKRRIHQLEQQVEKLRRKKLTAQQRCCRQERQLEKLKEVVHFQKEKDDVSERGYVI
LPNDYFEIVEVPA(配列番号102)

10

NP_002219.1 転写因子AP-1

MTAKMETTFYDDALNASFLPSESGPYGYSNPKILKQSMTLNLADPVGSLKPHLRKNSDLLTSPDVGLLKLASPELERLI
IQSSNGHITTTPTPTQFLCPKNVTDEQEGFAEGFVRALAE
LHSQNTLPSVTSAAQPVNGAGMVAPAVASVAGGSGSGGSASLHSEPPVYANLSNFPNGALSSGGGAPSYGAAGLAFPAQ
PQQQQPPHHLPPQMPVQHPRQLALKEEPQTVPEMPGETPPLSPIDMESQERIKAEKRMNRNIAASKCRKRLERIARL
EEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNHVNSGCQLMLTQQQLQTF(配列番号103)

NP_003097.1 転写因子SOX-2

MYNMMETELKPPGPQQTSGGGGGNSTAAAAGGNQKNSPDRVKRPMNAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWK
LLESETEKRPFIDEAKRLRALHMKHEPDYKYRPRRKTCTLMKKDKYTLPGGLLAPGGNSMASGVGVGAGLGAGVNRQMDSY
AHMNGWSNGSYSMMQDQLGYQPQHPGLNAHGAAQMPMHRYDVSALQYNSMTSSQTYMNGSPTYSMSYSQQGTPGMALGSM
GSVVKSEASSSPVVTSSSHSRAPCQAGDLRDMISMYLPGAEVPEPAAPSRLHMSQHYQSGPVPGTAINGTLPLSHM(配
列番号104)

20

NP_003100.1 転写因子Sp1アイソフォームb

MDEMTAVVKIEKGVGGNNGGNGGGGAFSQARSSSTGSSSSSTGGGGQESQPSPLALLAATCSRIESPNENSNNSSQGSPQS
GGTGELDLTATQLSQGANGWQIISSSSGATPTSKEQSGSSTNGSNGSESSKNRTVSGGQYVVAAPNLQNQQVLTGLPGV
MPNIQYQVIPQFQTVDGQQLQFAATGAQVQQDGSQIQIIPGANQQIITNRGSGGNIIAAMPNLLQQAQVPLQGLANNVLS
GQTQYVTNPVALNGNITLLPVNSVSAATLTPSSQAVTISSSGSQESGSQPVTSQTTISSASLVSSQASSSSFFTANASY
STTTTTSNMGIMNFTTSGSSGTNSQGQTPQRVSGLQGS DALNIQQNQTSGGSLQAGQQKEGEQNNQQTQQQQILIQPQLVQ
GGQALQALQAAPLSGQTFTTQAISQETLQNLQLQAVPNSGPIIIRTPTVGPNGQVSWQTLQLQNLQVQNPQAQITLAPM
QGVSLGQTSSSNTTLTPIASAASIPAGTVTVNAAQLSSMPGLQTINLSALGTSGIQVHPIQGLPLAIANAPGDHGAQLGL
HGAGGDGIHDDTAGGEEGENSPDAQPQAGRRTRREACTCPYCKDSEGRGSGDPGKKKQHI CHIQCGCKVYGKTSHLRAHL
RWHTERPFCMTWSYCGKRFTRSDQLQRHKRTHTEKKFACPECPKRFMRSDHLSKHIKTHQNKKGPGVALSVGTLPLD
SGAGSESGTATPSALITTNMVAMEAICPEGIARLANSGINVMQVADLQSIINISGNGF(配列番号105)

30

NP_001123645.1 転写活性化因子Mybアイソフォーム1

MARRPRHSIYSSDEDDDEFEMCDHDYDGLLPKSGKRHLGKTRWTRREEDEKLKKLVEQNGTDDWKVIANYLPNRTDVQCQH
RWQKVLNPELIKGPWTKEDQRVIELVQKYGPKRWSVIAKHLKGRIGKQCRERWHNHLNPEVKKTSWTEEDRIIYQAHK
RLGNRWAEIAKLLPGRTDNAIKNHNSTMRKVEQEGYLQESSKASQPAVATSFQKNSHLMGFAQAPPTAQLPATGQPTV
NNDYSYYHISEAQNVSSHVPYPVALHVNI VNPQAAAAIQRHYNDEDPEKEKRIKELELLLMSTENELKGQVLPQTQNH
TCSYPGWHSTTIADHTRPHGDSAPVSLGEGHSTPSLPADPGSLPEESASPARCMIVHQGTILDNVKNLLEFAETLQFID
SDSSSWCDLSSFEFFEEADFPSQHHGKALQLQOREGNGTKPAGEPSPRVNKRMLSESSLDPKVLPPARHSTIPLVIL
RKKRGQASPLATGDCSSSIFADVSSSTPKRSPVKSLPSPSPQFLNTSSNHENSLEMPSLTSTPLIGHKLTVTTPFHRDQ
TVKTQKENTVFRTPAIKRSILESSPRTPTPFKHALAAQEIKYGPLKMLPQTPSHLVEDLQDVIKQESDESGIVAETFQENG
PPLKKIKQEVESPTDKSGNFFCSHHWEGDSLNTQLFTQTSPVADAPNILTSSVLMAPASEDEDNVLKAFTVPKNRSLAS
PLQPCSSTWEPASCGKMEEQMTSSSQARKYVNAFSARTLVM(配列番号106)

40

NP_001155128.1 転写活性化因子Mybアイソフォーム4

MARRPRHSIYSSDEDDDEFEMCDHDYDGLLPKSGKRHLGKTRWTRREEDEKLKKLVEQNGTDDWKVIANYLPNRTDVQCQH

50

RWQKVLNPELIKGPWTKEEDQQRVIELVQKYGPKRWSVIAKHLKGRIGKQCRERWHNHLNPEVKKTSWTEEDRIIYQAHK
RLGNRWAEIAKLLPGRDTNAIKNHWNSTMRRKVEQEGYLQESSKASQPAVATSFQKNSHLMGFAQAPPTAQLPATGQPTV
NNDYSYYHISEAQNVSSHVPYPVALHVNI VNPQAAAAIQRHYNDEDPEKEKRIKELELLLMSTENELKGQQTQNHSTCS
YPGWHSTTIADHTRPHGDSAPVSCLEHHSTPSLPADPGSLPEESASPARCMI VHQGTI LDNVKNLLEFAETLQFIDSDS
SSWCDLSSFEFFEEADFPSQHHHTGKALQLQQREGNGTKPAGEPSPRVKNRMLSESSLDPKVLPPARHSTIPLVILRKK
RGQASPLATGDCSSFIFADVSSSTPKRSPVKSLPFSPSQFLNTSSNHENSLEMPSTLTSTPLIGHKLTVTTPFHRDQTVK
TQKENTVFRTPAIKRSILESSPRTPTPFKHALAAQEIKYGPLKMLPQTPSHLVEDLQDVIKQESDESGIVAEFQENGPPPL
LKKIKQEVESPTDKSGNFFCSHHWEGDSLNTQLFTQTSPVADAPNILTSSVLMAPASEDEDNLKAFTVPKNRSLASPLQ
PCSSTWEPASCGKMEEQMTSSSQARKYVNAFSARTLVM(配列番号107)

10

NP_443177.1 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C

MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRPKPAGASSPAPRTALQPQ
ESVGAGAGEAALPLPGLLFGAPALLGLALVLALVLVLVGLVSWRRRQRRLRGASSAEAPDGDKDAPEPLDKVILSPGISDA
TAPAWPPPGEDEPGTTPPGHSVPVPATELGSTELVTTKTAG
PEQQ(配列番号108)

NP_004587.1 U1核内低分子リボ核タンパク質A

MAVPETRPNHTIYINNLEKIKKDELKKSLEYAIFSQFGQILDILVSRSLKMRGQAFVIFK
EVSSATNALRSMQGFPPFYDKPMRIQYAKTDSDI AKMKGTFFVERDRKREKRKPKSQETPATKKAVQGGGATPVVGAVQGP
VPGMPPMTQAPRIMHHMPGQPPYMPPPGMI PPPGLAPGQIPPGAMPPQQLMPGQMPPAQPLSENPPNHILFLTNLPEETN
ELMLSMLFNQFPFGFKEVRLVPRHDI AFVEFDNEVQAGAARDALQGFKITQNNAMKISFAKK(配列番号109)

20

NP_001161097.1 電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソ
フォーム23

MVNENTRMYIPEENHQGSNYGSPRAHANMNANAAAGLAPEHIPTPGAALSWQAAIDAARQAKLMGSAGNATISTVSSTQ
RKRQQYGKPKKQGSTTATRPPRALLCLTLKNPIRRACISIVEWKPFEEIILLTIFANCVALAIYIPFPEDDSNATNSNLE
RVEYLFLIIFTVEAFLKVIAYGLLFHPNAYLRNGWNLLDFIIVVVGFLFSAILEQATKADGANALGGKGAGFDVKALRAFR
VLRPLRLVSGVPSLQVVLNSIIKAMVPLLHIALLVLFVIIYAIIGLELFMGKMKHKTCYNQEGIADVPAEDDPSPCALET
GHGRQCQNGTVCKPGWDGPKHGITNFDNFAFAMLTVFQCI TMEGWDVLYWMQDAMGYELPWVYFVSLVIFGSFFVLNLV
LGVLSGEFSKEREKAKARGDFQKLREKQQLLEEDLKGYLWDWITQAEIDIPENEDEGMDEEKPRNMSMPTSETESVNTENVA
GGDIEGENCGARLAHRISKSKFSRYWRRWNRFCRRKCRAAVKSNVFWLVIFLVFLNTLTIASSEHYNQPNWLTEVQDTAN
KALLALFTAEMLLKMYSLGLQAYFVSLFNRFDCFVVCGLLETILVETKIMSPLGISVLRVCVRLRLRIFKITYWNSLSNL
VASLLNSVRSIASLLLLLFLFIIIFSLLGMQLFGGKFNDEMQRRTSTFDNFPQSLLTVFQILTGEDWNSVMYDGMAYG
GPSFPGMLVCIYFIILFICGNYILLNVFLAIAVDNLADAESLTSAQKEEEEEKERRKLARTASPEKKQELVEKPAVGESK
EEKIELKSITADGESPPATKINMDDLQPNENEDKSPYPNPETTGEEDDEEPEMPVGPRPRPLSELHLKEKAVPMPEASAF
FIFSSNNRFLQCHRI VNDTIFTNLILFFILLSSI SLAAEDPVQHTSFRNHILFYFDIVFTTIFTIEIALKMTAYGAFLH
KGSFCRNYFNILDLLVVSLSISFGIQSSAINVVKILRVLRLVRLPRAINRAKGLKHVVQCVFVAIRTIGNIVIVTTLQ
FMFACIGVQLFKGKLYTCSDDSSKQTEAECKGNYITYKDGEVDHPIIQPRSWENSKFDFDNVLAAMMALFTVSTFEGWPEL
LYRSIDSHTEDKGPIYNYRVEISIFFIIYIIIIAIFMMNIFVGFVIVTFQEQQGEQYKNCELDKNQRQCVEYALKARPLR
RYIPKNQHQQYKVWYVNSTYFEYLMFVLIILLNTICLAMQHYGQSCLFKIAMNINMLFTGLFTVEMILKLI AFKPKHYFC
DAWNTFDALIVVGSIVDIAITEVNNAEENSRI SITFFRLFRVMRLVKLLSRGEGIRTLWLTFIKSFQALPYVALLIVMLF
FIYAVIGMQVFGKIALNDTTEINRNNNFQTFPQAVLLLFRCATGEAWQDIMLACMPGKKCAPESEPSNSTEGETPCGSSF
AVFYFISFYMLCAFLIINLFAVIMDNFDYLTRDWSILGPHHLDEFKRIWAEDYPEAKGRIKHLDVVTLLRRIQPPLGFG
KLCPHRVACKRLVSMNPLNSDGTVMFNATLFAVVRTALRIKTEGNLEQANEELRAIIKKIWKRTSMKLLDQVVPAGDD
EVTVGKFYATFLIQEYFRKFKKRKEQGLVGKPSQRNALSILQAGLRTLHDIGPEIRRAISGDLTAEELDKAMKEAVSAAS
EDDIFRRAGGLFGNHVSYYQSDGRSAFPQTFTTQRPLHINKAGSSQGDTESPSHEKLV DSTFTPSYSSTGSGNANINNAN
NTALGRLPRPAGYPSTVSTVEGHGPPLSPAIRVQEVAWKLSSNRMHCCDMLDGGTFPPALGPRRAPPCLLHQQLQGSILAGL
REDTPCIVPGHASLCCSSRVGEWLPAGCTAPQHARCHSRESQAAMAGQEETSQDETYEVKMNHDTEACSEPSLLSTEMLS
YQDDENRQLTLPEEDKRDIRQSPKRGFLRSASLGRRASFHLECLKRQKDRGGDISQKTVLPLHLVHHQALAVAGLSPLLQ
RSHSPASFRPRPFATPPATPGSRGWPPQPVPTLRLEGVESSEKLNSSFPSIHCGSWAETTPGGGGSSAARRVRPVSLMVPS

30

40

50

QAGAPGRQFHGSASSLVEAVLISEGLGQFAQDPKFIEVTTQELADACDMTIEEMESAADNILSGGAPQSPNGALLPFVNC
RDAGQDRAGGEEDAGCVRARGRPSEEEELQDSRVYVSSL(配列番号110)

NP_005446.2 ジンクフィンガー R a n 結合ドメイン含有タンパク質 2 アイソフォーム 2
MSTKNFRVSDGDWICPDKKCGNVNFARRTSCNRCGREKTTEAKMMKAGGTEIGKTLAEKSRGLFSANDWQCKTCSNVNWA
RRSECNMCNTPKYAKLEERTGYGGGFNERENVEYIEREESDGEYDEFGRKKKKYRGKAVGPASILKEVEDKESEGEDEE
DEDLSKYKLDEDEDEDADLSKYNLDASEEEDSNKKKSNRRSRSKSRSSHSRSSSRSSSPSSSRSRSRSRSSSSSSQSR
SRSSSRERSRSGSKSRSSSRSHRSGSSSPRKRSYSSSSSSPERNRKRSRSRSSSSGDRKK
RRTRSRSPESQVIGENTKQP(配列番号111)

10

NP_005185.2 C C A A T / エンハンサー結合タンパク質ベータ
MQRLVAWDPACLPLPPPPPAFKSMEVANFYEADCLAAAYGGKAAPAAPPAARPGPRPPAGELGSI GDHERAIDFSPYLE
PLGAPQAPAPATATDTFEAAPPAPAPAPASSGQHDFLSDLFSDDYGGKNCKKPAEYGYVSLGRLGAAKGALHPGCFAPL
HPPPPPPPPPAELKAEPGFEPADCKRKEEAGAPGGGAGMAAGFPYALRAYLGYPVPSGSSGSLSTSSSSSPPGTSPAD
AKAPPTACYAGAAPAPSQVKSAAKKTVDKHSDEYKIRRRERNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQL
SRELSTLRNLFKQLPEPLASSGHC(配列番号112)

NP_061820.1 シトクロム c
MGDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNKGIIWGEDTLMEYLENPKKYIPGTK
MIFVGIKKKEERADLIAYLKATNE(配列番号113)

20

NP_004505.2 フォークヘッドボックスタンパク質 K2
MAAAAAALSGAGTPPAGGGAGGGGAGGGGSPPGWAVARLEGREFEYLMKKRSVTIGRNSSQGSVDVSMGHSSFISRRHL
EIFTPPGGGGHGGAAPELPPAQPRPDAGDFYLRLCLGKNVFDVGVFQRRGAPPLQLPRVCTFRFPSTNIKITFTALSSE
KREKQEASESPKAVQPHISPLTINIPDTMAHLISPLPSPTGTISAANSCPSSPRGAGSSGYKVGVRMPSDLNLMDNSQ
PENEKEASGGDSPKDDSKPPSYAQLIVQAITMAPDKQLTLNGIYTHITKNYPYYRTADKGWQNSIRHNLNLNRYFIKVP
RSQEEPGKGSFWRIDPASESKLIEQAFRRRPRGVPFCFRTPLGPLSSRSAPASPNHAGVLSAHSSGAQTPELSREGSPA
PLEPEPGAAQPKLAVIQEARFAQSAPGSPLSSQPVLITVQRQLPQAIKPVITYTVATPVTSTSQPPVVQTVHVVHQIPAV
SVTSVAGLAPANTYTVSGQAVVTPAAVLAPPKAEAEQENGHDREVKVKVEPIPAIGHATLGTASRIIQTATTPVQTVTIV
QQAPLGQHQLPIKTVTQNGTHVASVPTAVHGVNNAASPLHMLATHASASASLPTKRHNGDQPEQPELKRIKTEDGEGI
VIALSVDTPPAAVREKGVQN(配列番号114)

30

NP_002986.1 リンホタクチン前駆体
MRLLIALLGICSLTAYIVEGVGSEVSDKRTCVSLLTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIF
ITKRGLKVCADPQATWVRDVRSMDRKSNTNRNMIQTKPTGTQQTNTAVTLTG(配列番号115)

NP_004166.1 核内低分子リボ核タンパク質 S m D 3
MSIGVPIKVLHEAEGHIVTCTNTGEVYRGKLI EAEDNMNCQMSNITVTYRDGRVAQLEQVYIRGSKIRFLIILPDMLKNA
PMLKSMKNKNQSGAGRGKAAILKAQVAARGRGRGMGRGNIFQKRR(配列番号116)

40

NP_001029058.1 ストローマ細胞由来因子 1 アイソフォームガンマ
MNAKVVVVVLVLTLALCLSDGKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQ
EYLEKALNKGRREEKVGKKEIGKKKRQKKRKAQKRKN(配列番号117)

NP_001091046.1 アンジオゲニン前駆体
MVMGLGVLLLVFVLGLTPPTLAQDNSRYTHFLTQHYDAKPQGRDDRYCESIMRRRGLTSPCKDINTFIHGKRSIKAI
CENKNGNPHRENLRISKSSFQVTTCKLHGGSPWPPCQYRATAGFRNVVACENGLPVHLDQSIFFRRP(配列番号118)

NP_005209.1 ベーターディフェンシン 1 プレプロタンパク質
MRTSYLLLFTLCLLLSEMASGGNFLTGLGHRSDHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQTCTY

50

RGKAKCCK(配列番号119)

NP_001137288.1 脳由来神経栄養因子アイソフォーム a プレプロタンパク質

MTILFLTMVISYFGCMKAAPMKEANIRGQGGLAYPGVRTHGTLESVNGPKAGSRGLTSLADTFEHVIEELLDEDQKVRPN
EENNKDADLYTSRVMSSQVPLEPPLFLLEEYKNYLDAANMSMRVRRHSDPARRGELSVCDSEWVTAADKKTAVDMS
GGTVTVLEKVPVSKGQLKQYFYETKCNPMGYTKEGCRGIDKRHWSQCRTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFIRIDTSCVCT
LTIKRGR(配列番号120)

NP_665905.1 C-Cモチーフケモカイン23アイソフォームCKベータ8前駆体

MKVSVAAALSCMLVLTALGSQARVTKDAETEFMMSKLPLENPVLLDRFHATSADCCISYTPRSIPCSLLESYFETNSECSK
PGVIFLTKKGRRFCANPSDKQVQVCVRMLKLDTRIKTRKN(配列番号121)

NP_001720.1 プロベータセルリン前駆体

MDRAARCSGASSLPLLLALALGLVILHCVVADGNSTRSPETNGLLCGDPEENCAATTTQS
KRKGHFSRCPKQYKHYCIKGRCRFVVAEQTPSCVCDEGYIGARCERVDLFYLRGDRGQILVICLIAMVVFIIILVIGVCT
CCHPLRKRKRKKKEEEMETLGKDITPINEDIEETNIA(配列番号122)

NP_001029058.1 ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ

MNAKVVVVVLVLTALCLSDGKPVSLSYRCPCRFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQ
EYLEKALNKGRREEKVGKKEKIGKKKRQKKRKAQKRKN(配列番号123)

NP_060575.1 THAPドメイン含有タンパク質1アイソフォーム1

MOVQSCSAYGCKNRYDKDKPVSFHKFPLTRPSLCKEWEAAVRRNFKPTKYSSICSEHFTPDCKFKRECNNKLLKENAVPTI
FLCTEPHDKKEDLLEPQEQLPPPPLPPPVSVQDAAIGLLM
PPLQTPVNLSVFCDHNYTVEDTMHQRKRIHQLEQQVEKLRKKLKTAAQRCRRQERQLEKLKEVVHFQKEKDDVSERGYVI
LPNDYFEIVEVPA(配列番号124)

NP_001129687.1 アルテミン (artemin) アイソフォーム3前駆体

MELGLGGLSTLSHCPWPRQQAPLGLSAQPALWPTLAALALLSSVAEASLGSAPRSPAPRE
GPPPVLASPAGHLPGGRTARWCSGRARRPPPPQSPRPAPPPPPAPPSALPRGGRAARAGGPG
SRARAAGARGCRLRSQVLPVVALGLGHRSEDLVRFRFCSGSCRRARSPHDLSLASLLGAGALRPPPGSRPVSQPCCRPTR
YEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATACGLG(配列番号125)

NP_001121128.1 システインおよびグリシンリッチタンパク質3

MPNWGGGAKCGACEKTVYHAEIQCNGRSFHKTCFHCMAKRKALDSTTVAHAESEIYCKVCYGRRYGPKGIGYGQGAGCL
STDTEGHLGLQFQQSPKPARSVTTSNPSKFTAKFGESEKPCRCGKSVYAAEKVMGGGKPPWHKTCFRCAICGKSLESTNVT
DKDGELYCKVCYAKNFGPTGIGFGGLTQQVEKKE(配列番号126)

NP_002383.2 E3ユビキチンタンパク質リガーゼMdm2アイソフォームMDM2

MVRSRQMCNTNMSVPTDGAVTTSQIPASEQETLVRPKPLLLKLLKSVGAQKDTYTMKEVLFYLGQYIMTKRLYDEKQQHI
VYCSNDLLGDLFGVPSFSVKEHRKIYTMIRNLVVVNQQESSDSGTSVSENCHLEGGSDQKDLVQELQEEKPSSSHLVS
RPSTSSRRRAISETTEENSDELSEGERQKRHKSDSISLSFDESLALCVIREICCERSSSSESTGTSPNPDL DAGVSEHSGD
WLDQDSVSDQFSVEFEVESLDESYSLSEEGQELSDDEDEVYQVTYQAGESDTSFEEDPEISLADYWKCTSCNEMNPP
LPSHCNRCWALRENWLPEDKGKDKGEISEKAKLENSTQAEEGFDPDCKKTI VNSRESCVEENDDKITQASQSQESDY
SQPSTSSSIYSSQEDVKEF
EREETQDKEESVESLPLNAIEPCVICQGRPKNGCIVHGKTGHLMACFTCAKKLKKRNKP
CPVCRQPIQMIVLTYFP(配列番号127)

NP_002384.2 タンパク質Mdm4アイソフォーム1

MTSFSTSAQCSTSDSACRISPGQINQVRPKPLLLKILHAAGAQGEMFTVKEVMHYLGQYI

10

20

30

40

50

MVKQLYDQQEQHMYCGDILLGELLGRQSFVSKDPSPLYDMLRKNLVTLATATTDAAQTLALAQDHSM DIPSQDQLKQSA
EESSTSRKRTTEDDIPTLPTSEHKCIHSREDEDLIENLAQDETSRLDLGFEEWDVAGLPWWFLGNLRSNYTPRSNGSTDL
QTNQDVGTAIVSDTTDDLWFLNESVSEQLGVGIVKEAADTEQTSEEVGKVSDDKKVIEVGKNDLLEDSKSLSDDTDVEVTS
EDEWQCTECKKFNSPSKRYCFRCWALRKDWYSDCSKLTHSLSTSDITAIPEKENEGNDVPCDRTTISAPVVRPKDAYIKK
ENSKLFDPCNSVEFLDLAHSSESQETISSMGEQLDNLSEQRTDTENMEDCQNLKPCSLCEKRPRDGNIIHGRTGHLVTC
FHCARRLKKAGASCPICKKEIQLVIVKFIA (配列番号128)

NP_003055.1 抗ロイコプロテイナーゼ前駆体

MKSSGLFPFLVLLALGTLAPWAVEGSGKSFKAGVCPPKKSAQCLRYKKPECQSDWQCPGKKRCCPDTCGIIKCLDPVDTPN
PTRRKPGKCPVTYGGCLMLNPPNFCMDGQCKRDLKCCMGKSCVSPVKA (配列番号129)

10

NP_055408.2 c p G 結合タンパク質アイソフォーム 2

MEGDGSDPEPPDAGEDSKSENGENAPIYICIRKPDINCFMIGDNCNEWFHGDCIRITEK
MAKAIREWYCRECREKDPKLEIRYRHKKSRERDGNERSSEPRDEGGGRKRPVDPDLQRRAGSGTGVGAMLAGSASPH
KSSPQPLVATPSQHHQQQQQIKRSARMCGECEACRRTEDCGHCDFCRDMKKFGGPNKIRQKCRLRQCQLRARESYYKYP
SSLSPVTPSESLPRRRPLPTQQQPQPSQKLGRIREDEGAVASSTVKEPPEATATPEPLSDEDLPLDPDLYQDFCAGAFD
DHGLPWMSDTEESPFLDPALRKRAVKVHVKRREKKSEKKKEERYKRHRQKQKHDKWKHPPERADAKDPASLPQCLGPGC
VRPAQPSSKYCSDDCGMKLAANRIYEILPQRIQQWQQSPCIAEEHGKKLLERIRREQQSARTRLQEMERRFHELEAII LR
AKQQAVREDEESNEGSDDDTLQIFCVSCGHPINPRVALRHMERCYAKYESQTSFGSMYPTRI EGATRLFCDVYNPQSKT
YCKRLQVLCPEHSRDPKVPADDEVCGCPLVRDVFELTGDFCRLPKRQCNRYHCWEKLRRAEVDLERVRVWYKLDLFEQER
NVRTAMTNRAGLLALMLHQTIIQHDPLTTDLRSSADR (配列番号130)

20

NP_002926.2 好酸球カチオン性タンパク質前駆体

MVPKLFTSQICLLLLLGLMGVEGSLHARPPQFTRAQWFAIQHISLNPPRCTIAMRAINNY
RWRCKNQNTFLRTTFANVVNVCNQSI RCPHNRTLNNCHRSRFRVPLLHCDLINPGAQNI SNCTYADRPGRRFYVVACDN
RDPRDSPRYPVVPHLDTTI (配列番号131)

NP_001127757.1 エストロゲン関連レセプターガンマアイソフォーム 2

MSNKDRHIDSSCSSFIKTEPSSPASLTDSVNHHSPPGSSDASGSYSSTMNGHQNGLDSP
LYPSAPILGGSGPVRLKYDDCSSTIVEDPQTKCEYMLNSMPKRLCLVCGDIASGYHYGVA
SCEACKAFFKRTIQGNI EYSCPATNECEITKRRRKSCQACRFMKCLKVGMKEGVRLDRVRGGRQKYKRRIDAENSPYLN
PQLVQPAKKPYNKIVSHLLVAEPEKIYAMPDPTVPDSDIKALTTLCDLADRELVVIIGWAKHIPGFSTLSLADQMSLLQS
AWMEILILGVYRSLSFEDE
LVYADDYIMDEQSKLAGLLDLNNAIILQLVKKYKSMKLEKEEFVTLKAI ALANSDSMHIEDVEAVQKLQDVLHEALQDYE
AGQHMEDPRRAGKMLMTLPLLRQTSTKAVQHFNKILEGKVPMHKLFLEMLEAKV (配列番号132)

30

NP_002948.1 レチノイン酸レセプターRXR-α

MDTKHFLPLDFSTQVNSSLTSPTRGSGMAAPSLHPSLGPGLGSPGQLHSPISTLSSPING
MGPPFSVISSPMGPHSMVPTTPTLGFSTGSPQLSSPMNPVSSSEDIKPPLGLNGVLKVP
AHPSGNMASFTHICAICGDRSSGKHGYGVYSCGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGM
KREAVQEERQRGKDRNENEVESTSSANEDMPVERILEAE LAVEPKTETYVEANMGLNPSSPNDPVTNICQAADKQLFTLV
EWAKRIPHFSSELPLDDQVILLRAGWNELLIASFSHRSIAVKDGI LLATGLHVHRNSAHSAGVGAIFDRVLTELVS KM RDM
QMDKTELGLRAIVLFNPDSKGLSNPAEVEALREKVYASLEAYCKHKYPEQPGRFKLLLRPALRSI GLKCLEHLFFFK
LIGDTPIDTFLMEMLEAPHQMT (配列番号133)

40

NP_115961.2 リボヌクレアーゼ7前駆体

MAPARAGFCPLLLLLLLGLWVAEIPVSAKPKGMTSSQWFKIQHMQPSPQACNSAMKNINKHTKRCKDLNTFLHEPFSSVA
ATCQTPKIACKNGDKNCHQSHGAVSLTMCKLTSGKYPNCRYKEKRQNKSYVVACKPPQKKDSQQFHLVPVHLDRVL (配
列番号134)

50

NP_003394.1 転写抑制因子タンパク質YY1

MASGDTLYIATDGESEMPAEIVELHEIEVETIPVETIETTTVGEEEEDDDDEDGGGGDHG
GGGGHGHAGHHHHHHHHHHPPMIALQLPTDDPTQVHHHQEVILVQTREEVVGDDSDGLRAEDGFEDQILIPVPAPAG
GDDDYIEQTLVTVAAAGKSGGGSSSSGGGRVKKGGGKKSGLSYLGGAGAAGGGGADPGNKKWEQKQVQIKTLEGEFS
VTMWSSDEKKIDHETVVEEQIIGENSPPDYSEYMTGKKLPPGGIPGIDLSDPKQLAEFARMKPRKIKEDDAPRTIACPH
KGCTKMFRDNSAMRKHLHHTHGRPVHVCAECGKAFVSSKLRHQLVHTGEKPFQCTFEGCGKRFSLDFNLRTHVRHTGD
RPYVCPFDGCNKKFAQSTNLKSHILTHAKAKNNQ (配列番号135)

NP_001020539.2 血管内皮増殖因子Aアイソフォーム d

MTDRQTD TAPSPSYHLLPGRRRRTV DAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVALKLFVQLLGCSRFGGAVVRAGEAEP SGAA
RSASSGREEPQPEEGEEEEEEKEEERGPQWRLGARKPGSWTGEAAVCADSAPAARAPQALARASGRGGRVARRGAEESGPP
HPSRRGSASRAGPGRASETMNFLLSVWHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFM DVYQ RSYCHPIETLVD
IFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPT EESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQH NKCECRPKKDRARQE
NPCGPCSERRKHLFVQDPQTCCKSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR (配列番号136)

10

NP_077742.2 ウィルムス腫瘍タンパク質アイソフォーム B

MQDPASTCVPEPASQHTLRSRGPGLQQPEQQGVDRDPGGIWAKLGAEEASAERLQGRRSRGASGSEPPQMGSDVRDLNALL
PAVPSLGGGGGALPVSGAAQWAPVLDFAPPGASAYGSLGGPAPPPAPPPPPPPPHSF IKQEPSWGAEPHEEQCLSAF
TVHFSGQFTGTAGACRYGPFPPPPPSQASSGQARMFPNAPYLPSCLESQPAIRNQGYSTVTFDGTSPSYGHTPSHHAAQFP
NHSFKHEDPMGQQGSLGEQQYSVPPPVYGCHTPTDCTGSQALLRTPYSSDNLQMTSQLECMTNQMNLGATLKGVA
GSSSSVKWTEGQSNHSTGYESDNHTTPI LCGAQYRIHTHGVFRGIQDVRRVPGVAPTLVRSASETSEKRPFMCAYPGCNK
RYFKLSHLQMHSRKHTGEKPYQCDFKDCERRFSRSDQLKRHRHTGVKPFQCKTCQRKFSRSDHLKTHTRHTGEKPF
CRWPSCQKKFARSDELVRHHNMHQRNMTKLQAL (配列番号137)

20

NP_004371.2 CREB結合タンパク質アイソフォームa

MAENLLDGPNNPKRAKLSSPFASANDSTDFGSLFLENDLDELIPNGGELGLLNSGNLV
PDAASKHKQLSELLRGGSGSSINPGIGNVSASSPVQQGLGGQAQGGQPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQAAS
SGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPATSTGTGPGICMNANFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQGQAQVMNGSLGAAGRGR
GAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGGMAMGKITGNTSPFGQPFPSQAGGQPMGATGVNPQLASK
QSMVNSLPTFPTDIKNTSVTNVPNMSQMOTSVGIVPTQAIATGPTADPEKRKLIQQQLVLLLHAHKCQRREQANGEVRAC
SLPHCRTMKNVLNTHMTHCQAGKACQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDPCVCLPLKNASDKRNQQTILGSPASGIQNTIGSV
GTGQQNATSLSNPNPIDPSSMQRAYAALGLPYMNQPQTQLQPQVPGQQAQPTHTQQMRTLNLGNPNMNI PAGGITTDQ
QPPNLI SESALPTSLGATNPLMNDGSNSGNI GTLSTIPTAAPPSSSTGVRKGWHEHVTQDLRSHLVHKLVAIFPTPDPA
LKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLLAEKIIYKIQKELEEKRRSRHLHKQGI LGNQPALPAPGAQPPVIPAQ
VRPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPMSLGNVQLPQAPMGPRAAAPMNHSVQMNSMGSPVGMASIPSRMPQPPNMMGAHT
NNMAQAQAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTGVSQGGVPGAALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQSPLHPTPPPA
STAAGMPSLQHTTPPGMTPPQAAAPTQPSTPVSSSGQTPTPTPGSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVA
TPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQAAASIDNRVPTSSVASAETNSQQPGPDVPVLEMKTETQAEDTEPDPGESKGEPRSE
MMEEDLQGASQVKEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVEKEEEEESSNGTASQSTSPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEA
LYRQDPESLPPFRQVPDPQLLGI PDYFDIVKNPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYVDDVWLMFNNAWLYNRKTSRVYKFC
SKLAEVFEQEI DPVMQSLGYCCGRKYEFSPTLCCYGKQLCTIPRDAAYYSYQNRYPHFCEKCFTEIQGENVTLGDDPSQP
QTTISKDQFEKKKNDTLDPEPFVDCKECGRKMHI CVLHYDI IWPSGFVCDNCLKKTGRPRKENKFSAKRLQTTTLGNH
LED RVNKFLLRRQNHPEAGEVFVRVVASDDKTVEVKPGMKSRFVDSGEMSESFYPRTKALFAFEEIDGVDVCF
FGMHVQEYGS DPPPNTRRVYISYLDSIHFFRPRCLRTAVYHEILIGYLEYVKKLGYVTGHIWACPPSEGDDYIFHCH
PPDQKIPKPKRLQ EWYKMLDKAFAERIHDYKDI FKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEE
EERKKEESTAASETTEGSQGD SKNKKKKNNKKTNKNKSSI SRANKKKPSMPNVSNLDSQKLYATMEKHKEVFFV
IHLHAGPVINTLPPIVDPDPLLSCDLMDGRDAFLT LARDKHWEFSSLRRSKWSTLCMLVELHTQGQDRFVYTCNECK
HHVETRWHCTVCEDYDLICINCYNTKSHAH KMVKWGLGLDDEGSSQGEPPQSKSPQESRRLSIQRCIQSLV
HACQCRNANCSLPSQCQMKRNVQHTKGCKRKRTNGGCPVCK QLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKHKL
RQQQIQHRLQQAQLMRRRMATMNTNRNPQQSLPSPTSAPPGTPTQQPSTP OTPOPPAOPOPSPVSMSPAGF
PSVARTOPPTTVSTGKPTSQVPAPPPPAQPPPAAVEAAROIEREA0000HLYRVNINNS

30

40

50

MPPGRTGMGTPGSQMAPVSLNVRPNQVSGPVMPSMPPGQWQQAPLPQQQPMPGLPRPVI SMQAQAAVAGPRMPSPVQPPR
SISPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLN ILKSNPQLMAAFI KQRTAKYVANQPGMQPQPGLQSQPGMQPQPGMHQQPSLQ
NLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGHNPNMASMNPQYREMLRRQLLQQQQQQQQQQQQQQQQQQGSAG
MAGGMAGHGQFQQPQPGGYPPAMQQQQRMQQHLPQLQGSSMGQMAAQMGQLGQMGQPGLGADSTPNIQQALQQRILQQQQ
MKQQIGSPGQPNPMSPPQQHMLSGQPQASHLPGQQIATSLSNQVRSAPVQSPRPQSQPPHSSSPRIQPQPSPHHVSPQT
GSPHPGLAVTMASSIDQGHGHNPEQSAMLPLQNTPSRSALSSEL SLVGDTTGDTLEKFVEGL (配列番号138)

NP_004371.2 CREB結合タンパク質アイソフォームa

MAENLLDGGPPNPKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDELIPNGGELGLLNSGNLV
PDAASKHKQLSELLRGSGSSINPGIGNVSASSPVQQGLGGQAQGPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQAAS 10
SGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPATSTGTGPGICMNAFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQGAQVMNGSLGAAGRGR
GAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGGMAKMGITGNTSPFGQPFSSQAGGQPMGATGVNPNQLASK
QSMVNSLPTFTDIKNTSVTNVPMNSQMOTSVGIVPTQAIATGPTADPEKRKLIQQQLVLLHAKHCQRREQANGEVRAC
SLPHCRTMKNVLNMTHTCQAGKACQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDPCVCLPLKNASDKRNQQTILGSPASGIQNTIGSV
GTGQQNATSLSNPNIDPSSMQRAYAAALGLPYMNQPTQLQPQVPGQPAQPQTHQQMRTLNLGNNPMNIPAGGITTDQ
QPPNLI SESALPTSLGATNPLMNDGNSNGNIGTLSTIPTAAPSSSTGVRKGWHEHVTQDLRSHLVHKLVAIFPTPDPA 20
ALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLLAEKIYKIQKELEEKRRLHKGILGNQPALPAPGAQPPVIPAQAP
VRPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPMISLGNVQLPQAPMGPRAASPMNHSVQMNSMGSVPGMAISPSRMPQPPNMMGAHT
NNMAQAPAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTVSGQVPGAALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQSPHLPTPPPA
STAAGMPSLQHTTTPPGMTTPPQPAAPTQPSTPVSSSGQTPTPTPGSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVA 20
TPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQAAASIDNRVPTPSSVASAETNSQQPGPDVPVLEMKTETQAEDTEPDPGESKGEPRSE
MMEEDLQGASQVKEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVKEEESSSNGTASQSTSPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEA
LYRQDPESELPRFPVDPQLLIPDYFDIVKNPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYVDDVWLMFNNAWLYNRKTSRVYKFCCK
LAEVFEQEI DPVMQSLGYCCGRKYEFSPTLCCYGKQLCTIPRDAAYSYQNRHYFCEKCFTEIQGENVTLGDDPSQPQT
TISKDQFEKKKNDTLDPEPFVDCKEGRKMHQICVLHYDIIWPSGFVCDNCLKKTGRPRKENKFSAKRLQTTRLGNHLED
RVNKFLLRRQNHPEAGEVFVRVVASDDKTVEVKPGMKSRFVDSGEMSESFPYRTKALFAFEEIDGVDVCFFGMHVQEYGS 30
DCKNKKKNNKTKNKKSSISRANKKPSMPNVNDLSQKLYATMEKHKEVFFVILHLAGPVINTLPPIVDPDPLSCDL
MDGRDAFLT LARDKHWEFSSLRSSKWTLCMLVELHTQGQDRFVYTCNECKHHVETRWHCTVCEDYDLINCYNKTSKSHAH
KMKVWGLGLDDEGSSQGEPSKSPQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPVCK
QLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLN IKHKLRRQQIQHRLQQAQLMRRRMATMNTRNVPQQSLSPSPTSAPPGTPTQQPSTP
QTPQPPAQPPSPVSMSPAGFPVSARTQPPTTVSTGKPTSQVPAPPPPAQPPPAAVEAARQIEREAQQQQLHYRVNINNS
MPPGRTGMGTPGSQMAPVSLNVRPNQVSGPVMPSMPPGQWQQAPLPQQQPMPGLPRPVI SMQAQAAVAGPRMPSPVQPPR
SISPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLN ILKSNPQLMAAFI KQRTAKYVANQPGMQPQPGLQSQPGMQPQPGMHQQPSLQ
NLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGHNPNMASMNPQYREMLRRQLLQQQQQQQQQQQQQQQQQQGSAG
MAGGMAGHGQFQQPQPGGYPPAMQQQQRMQQHLPQLQGSSMGQMAAQMGQLGQMGQPGLGADSTPNIQQALQQRILQQQQ
MKQQIGSPGQPNPMSPPQQHMLSGQPQASHLPGQQIATSLSNQVRSAPVQSPRPQSQPPHSSSPRIQPQPSPHHVSPQT
GSPHPGLAVTMASSIDQGHGHNPEQSAMLPLQNTPSRSALSSEL SLVGDTTGDTLEKFVEGL (配列番号139) 40

NP_001116214.1 エストロゲンレセプターアイソフォーム4

MTMTLHTKASGMALLHQIQGNELEPLNRPQLKIPLERPLGEVYLDSSKPAVYNYPEGAAYEFNAAAAANAQVYGQTGLPY
GPGSEAAAFSGNGLGGFPPLNSVSPSPLMLLHPPQLSPFLQPHGQVPPYILENEPSGYTVREAGPPAFYRPNSDNRRQG
GRERLASTNDKGSMAKESAKETRYCAVCNDYASGYHYGVWSCEGCKAFFKRSIQGHNDYMCATNQCTIDKNRRKSCQAC
RLRKCYEVGMMKGGIRKDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNLSLALSLTADQMVSA
DAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPG
KLLFAPNLLLDNRNQKQKVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEFVCLKSIIILLNSGVYTFLLSSTLKSLEEKDHIHRVLD
KITDTLILHMAKAGTLTQQQHQLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLEMLDAHRLHAPTSRGGASV
EETDQSHLATAGSTSSHSLQKYYITGEAEGFPATV (配列番号140)

NP_849180.1 肝細胞核因子4-アルファアイソフォームa

MRLSKTLVDMMDADYSAALDPAYTTLEFENVQVLTMGNDTSPSEGTNLNAPNSLGVSAICAICGDRATGKHYGASSCDGC
KGFFRRSVRKNHMYSCRFSRQCVVDKDKRNQCRYCRLKKCFRAGMKKEAVQNERDRISTRRSSYEDSSLPSINALLQAEV
LSRQITSPVSGINGDIRAKKIASIADVCESMKEQLLVLEWAKYIPAFCELPDLDQVALLRAHAGEHLLLGATKRSMVFK
DVLLLGN DYIVPRHCPELAEMSRVSI RILDELVLFPQELQIDDNEYAYLKA I IFFDPAKGLSDPGKI KRLRSQVQVSLE
DYINDRQYDSRGRFGELLLLLLPTLQSITWQMIEQIQFIKLFGMAKIDNLLQEMLLGGSPSDAPHAHHPLHPLMQEHMGT
NVIVANTMPHLSNGQMSTPETPQSPPPGGSGSEPYKLLPGAVATIVKPLSAIPQPTITKQEVI (配列番号141)

NP_001420.2 ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300

MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDLPEDELINTELGLTNGGD 10
INQLQTSLSLMVQDAASKHKQLSELLRSGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQSSPGLGLINSMVKSPMTQAGLTSPNMGMT
SGPNQGPTQSTGMMNSPVNQPAMGMNTGMNAGMNPGLAAGNGQGIMPQNVMNGSIGAGRGRQNMQYPNPGMGSAGNLLT
EPLQQGSPQMGGQTGLRGPQPLKMGMMNPNPYGSPYTQNPQQIGASGLGLQIQTKTVLSNNLSPFAMDKKAVPGGGMP
NMGQQPAPVQVQPGLVTPVAQMGSGAHTADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHMT
HCQSGKSCQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDPCVCLPLKNAGDKRNQQPILTGAPVGLGNPSSLGVGQQSAPNLSTVSQID
PSSIERAYAALGLPYQVNQMPTQPQVQAKNQNNQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGVNGGVGVQTPSLSDSMLHSAINSQ
NPMSENASVPSLGPMPATAAPSTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVAIFPTPDPAALKDRRMENLVAYARKVEGDMY
ESANNRAEYHLLAEKIYKIQKELEEKRRRLQKQNMPLNAAGMVPVSMNPGPNMGQPQPGMTSNGPLPDPSPMIRGSVPN
QMMPRITPQSGNLQFGQMSMAQPPIVPRQTPPLQHHGQLAQPGALNPPMGYGRMQQPSNQGFPLPQTQFPSPQGMNVTNI
PLAPSSGQAPVSQAQMSSSSCPVNSPIMPPGSQGSHIHCPQLPQPALHQNSPSPVPSRTPTPHHTPPSIGAQPPATTIP 20
APVPTPPAMPPGPQSQUALHPPPRQTPTPTTQLPQQVQPSLPAAPSADQPQQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPL
SQPAVSIEGQVSNPPSTSSTEVNSQIAEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEPADTQPEDISESKVEDCKMESTETERSTELK
TEIKEEDQPSTSATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQLLGIPTYFDIVKSPMDLS
TIKRKLDTGQYQEPWQYVDDIWLMFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKLEFSPQTLCCYGK
QLCTIPRDATYYSYQNRHYFCEKCFNEIQGESVSLGDDPSQPQTTINKEQFSKRKNDTLDPELFVECTECGRKMHQICVL
HHEI IWPAGFVCDGCLKKSARTRKENKFSAKRLPSTRLGTFLENRVNDFLRRQNHPESEGEVTVRVVHASDKTVEVKPGMK
ARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHVQEYGSDCPPPNQRRVYISYLDVHFFRPKCLRTAVYHEILIG
YLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAVSERIVHDYKDIKFQATEDRLTSAKE
LPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEEEEERKREENTSNESDVTKGDSKNAKKNNKTSKNKSSLSRGNKKKPGMPNVNDL
SQKLYATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSPLPIVDPDPLIPCDLMDGRDAFLTLARDKHLEFSSLRRAQWSTMCMLVELHT 30
QSQDRFVYTCNECKHHVETRWHTVCEDYDLCTCYNTKNHDHKMEKLGGLDDESNNQAAATQSPGDSRRLSIQRCIQ
SLVHACQCRNANCSLPSQCKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKQKLRRQQQLQH
RLQQAQMLRRRMASMQRTGVVGQQQLPSPTPATPTTPTGQQPTTPQTPQPTSQPPQTPPNMPPYLPRTQAAGPVSQGK
AAGQVTPPTPPQTAQPLPGPPAAVEMAMQIQRAAETQRQMAHVQIFQRPIQHQMPPMTMAPMGMNPPPMTRGPSGHL
EPGMGPTGMQQQPPWSQGGLPQPQQLQSGMPRPAMMSVAQHGPLNMAPQPGLGQVGISPLKPGTVSQQALQNLRLTLRS
PSSPLQQQQVLSILHANPQLLAFAFIKQRAAKYANSNPQIPGQPGMPQGQPGLPPTMPGQQGVHNSPAMQNMNPMQAGV
QRAGLPQQQPQQQLQPPMGMSPQAQQMNHNHTMPSQFRDILRRQMMQQQQQAGGPGIGPGMANHNQFQQPQGVGY
PQQQQRMQHMQMQQGNMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLLQQQMGSVPQPNPMSPPQQHMLPNQAQSPHLQGGQIP
NSLSNQVRSPQVPSPRPQSQPPHSSPSRMPQPPSPHHVSPQTSSPHPLVAAQANPMEQGHFASPDQNSMLSQLASNP
GMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQSTLDIH (配列番号142) 40

NP_001420.2 ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300

MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDLPEDELINTELGLTNGGD
INQLQTSLSLMVQDAASKHKQLSELLRSGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQSSPGLGLINSMVKSPMTQAGLTSPNMGMT
SGPNQGPTQSTGMMNSPVNQPAMGMNTGMNAGMNPGLAAGNGQGIMPQNVMNGSIGAGRGRQNMQYPNPGMGSAGNLLT
EPLQQGSPQMGGQTGLRGPQPLKMGMMNPNPYGSPYTQNPQQIGASGLGLQIQTKTVLSNNLSPFAMDKKAVPGGGMP
NMGQQPAPVQVQPGLVTPVAQMGSGAHTADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHMT
HCQSGKSCQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDPCVCLPLKNAGDKRNQQPILTGAPVGLGNPSSLGVGQQSAPNLSTVSQID
PSSIERAYAALGLPYQVNQMPTQPQVQAKNQNNQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGVNGGVGVQTPSLSDSMLHSAINSQ
NPMSENASVPSLGPMPATAAPSTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVAIFPTPDPAALKDRRMENLVAYARKVEGDMY 50

ESANNRAEYHLLAEKIYKIQKELEEKRRTRLQKQNMPLPNAAGMVPVSMNPGPNMGQPQPGMTSNGPLPDPSPMIRGSVPN
 QMMPRITPQSGLNQFGQMSMAQPPIVPRQTPPLQHHGQLAQPGALNPPMGYGRMQQPSNQGFPLPQTQFSPSQGMNVTNI
 PLAPSSGQAPVSQAQMSSSSCPVNSPIMPPGSQGSIHCPQLPQPALHQNSPSPVPSRTPTPHHTPPSIGAQPPATTIP
 APVPTPPAMPPGPQSQUALHPPPRQTPTPTTTQLPQQVQPSLPAAPSADQPQQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPL
 SQPAVSI EGQVSNPPSTSSSTEVNSQAI AEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEPADTQPEDISESKVEDCKMESTETEERSTELK
 TEIKEEEDQPSTSATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQLLGI PDYFDIVKSPMDLS
 TIKRKLDTGQYQEPWQYVDDIWL MFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKLEFSPQTLCCYGK
 QLCTIPRDATYYSYQNRHYFCEKCFNEIQGESVSLGDDPSQPQTTINKEQFSKRKNDTLDPELFFVECTECGRKMHQICVL
 HHEI IWPAGFVCDGCLKKSARTRKENKFSAKRLPSTRLGTFLENRVNDFLRRQNHPESEGEVTVRVVHASDKTVEVKPGMK
 ARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHVQEYGSDCPPPNQRRVYISYLDVHFFRPKCLRTAVYHEILIG
 YLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEYKMKMLDKAVSERIVHDYKDI FKQATEDRLTSAKE
 LPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEEEEERKREENTSNESTDVTKGDSKNAKKKNNKKT SKNKSSLSRGNKKKPGMPNVSNDL
 SQKLYATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSLPPIVDPDPLIPCDLMDGRDAFLT LARDKHLEFSSLRRAQWSTMCMLVELHT
 QSQDRFVYTCNECKHHVETRWHTVCEYDLCITCYNTKNHDHMEKLGLGLDDESNNQQAATQSPGDSRRLSIQRCIQ
 SLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKQKL RQQQLQH
 RLQQAQMLRRRMAQMRTGVVGQQGLPSPTPATPTTPTGQQPTTPQTPQPTSQPQPTPPNSMPPYLPRTQAAGPVSQGK
 AAGQVTPPTPPQTAQPLPGPPPAVEMAMQIQRAAETQRQMAHVQIFQRP IQHQMPPMTMAPMGMNPPPMTRGPSGHL
 EPGMGPTGMQQQPWSQGGLPQPQQLQSGMPRPAMMSVAQHGGPLNMAPQPGLGQVGISPLKPGTVSQQALQNLRLRS
 PSSPLQQQQVLSILHANPQLLAAF IKQRAAKYANSNPQPIPGQPGMPQGQPLQPPTMPGQQGVHSNPAMQNMNPMQAGV
 QRAGLPQQQPQQQLPMPGMSPPQAQQMNMNHTMPSQFRDILRRQMMQQQQQQGAGPGIGPGMANHNQFQQPQGVGY
 PQQQQRMQHMQMGMQGNMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLQLQQMGSPVQPNPMSPPQHHMLPNQAQSPHLQGGQIP
 NSLSNQVRSPQVPSPRPQSQPPHSSPSRPMQPPSPHHVSPQTSSPHPLVAAQANPMEQGHFASPDQNSMLSQLASNP
 GMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQSTLDIH (配列番号143)

NP_005924.2 ヒストンーリジンNーメチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム2
 前駆体

MAHSCRWRFPARPGTTGGGGGGRRGLGGAPRQRPALLLPGPVGGGGPGAPPSPPAVAAAAAAGSSGAGVPGGAAA
 ASAASSSSASSSSSSSSASSGPALLRVGPGFDAALQVSAAIGTNLRRFRVFGESGGGGSGEDEQFLGFGSDEEVRVR
 SPTRSPSVKTSRKRPRGRPSGSDRNSAILSDPSVFSPLNKSETKSGDKIKKDSKSEKKRGRPPPTFPGVKIKITHGKD
 ISELPGKNKEDSLKKIKRTPSATFQQATKIKKLRAKLSPLKSKFKTGKLQIGRKGQVIVRRRGRPPSTERIKTPSGLLI
 NSELEKPQKVRKDKEGTPPLTKEDKTVVVRQSPRRIKPVRIIPSSKRTDATIAKQLLQRAKKGAKKIEKEAAQLQGRKVK
 TQVKNIRQFIMPVVSASSRIIKTPRRFIEDEDYDPPIKIARLESTPNSRFSAPSCGSSEKSSAASQHSQMSDSSRSS
 SPSVDTSTDQASEEIQVLPEERSDTPVHPPPLPISQSPENESNDRSRRRYSVRSERSFGSRTTKKLSTLQSAPQQQTSSS
 PPPPLTPPPPLQPASSISDHTPWLMPTIPLASPFLPASTAPMQGRKSLIREPTFRWTSLKHSRSEPQYFSSAKYAKE
 GLIRKPIFDNFRPPPLTPEDVGFASGFSASGTAASARLFSPLHSGTRFDMHKRSPLLRAPRFTPSEAHSRIFESVTLPSN
 RTSAGTSSSGVSNRKRKRKFVSPIRSEPRSPSHMRTRSGRLSSSELSPLTPPSSVSSSLISVSPATSALNPTFTFPS
 HSLTQSGESAEKNQRPRKQTSAPAEFSSSSPTPLFPWFTPGSQTERGRNKDKAPEELSKDRDADKSVEKDKSRERDRER
 EKENKRESRKEKRKKGSEIQSSSALYPVGRVSKEKVVEDVATSSSAKKATGRKKSSSHDSGTDITSVTLGDDTTAVKTKI
 LIKKGRGNLEKTNLDLGPTAPSLEKEKTLCLSTPSSSTVKHSTSSIGSMLAQADKLPMTDKRVASLLKKAKAQLCKIEKS
 KSLKQTDQPKAQGESDSETSVRGPRIKHVCRRAAVALGRKRAVFPDDMPTLSALPWEEREKILSSMGNDKSSIAGSE
 DAEPLAPPKIPKPVTRNKAPQEPVKKGRRSRRCGQCPGCVPEDCGVCTNCLDKPKFGGRNKKQCKMKRKCQNLQWM
 PSKAYLQKQAKAVKKKEKSKTSEKKDSKESSVVKNVVDSSQKPTPSAREDPAPKKSSSEPPPRKPVEEKSEEGNVSAPG
 PESKQATTASRKSSKQVSQPALVIPPQPPTTGPPRKEVPKTTPEPKKKQPPPPESGPEQSKQKKVAPRPSIPVKQKPK
 EKEKPPPVNKQENAGTLNLSLSTLSNGNSSKQKIPADGVHRI RVDKFEDCEAENVWEMGGLGILTSVPIITPRVVCFLCASS
 GHVEFVYCQCCEPFHKFCLEENERPLEDQLENWCCRRCKFCHVCGRQHQAATKQLLECCKRNSYHPECLGPNYPTKPTK
 KKKVWICTKCVRCKSCGSTTPGKGWDAQWSDHDFSLCHDCAKLFAGNFCPLCDKCYDDDDYESKMMQCGKCDRWVHSKCE
 NLSDEMYEILSNLPESVAYTCVNCTERHPAEWRLALEKELQISLKQVLTALLNSRTTSHLLRVRQAAPPDLPNPEETES
 PSRSSPEGPDPPVLTEVSKQDDQQLDLEGVKRMDQGNYSVLEFSDDIVKIIQAAINSDDGGQPEIKKANSMVKSFFIR
 QMERVFVPFVSKSRFWEPNKVSSNSGMLPNAVLPPSLDHNYAQWQEREENSHTEQPPLMKKIIPAPKPKGPGEPSPTP
 LHPPTPPI LSTDRSREDSPELNPPPGIEDNRQCALCLTYGDDSSANDAGRLLYIGQNEWTHVNCALWSAEVFEDDDGSLKN

VHMAVIRGKQLRCEFCQKPGATVGCCLTSCTSNYHFMCSRAKNCVFLDDKKVYCQRHRDLIKGEVVPENGFEVFRRVFVD
 FEGISLRRKFLNGLEPENIHMMIGSMTIDCLGILNDLSDCEDKLFPIGYQCSRUYWSTTDARKRCVYTCKIVECRPPVVE
 PDINSTVEHDENRITIAHSPTSFTESSKESQNTAEIISPPSPDRPPHSQTSKSCYYHVISKVPRI RTPSYSPQTSRPGCR
 PLPSAGSPTPTTHEIVTVGDPLLSSGLRSIGSRRHSTSSLSQORSKLRI MSPMRTGNTYSRNNVSSVSTTGATDLESSA
 KVDHVLGLPLNSSTSLGQNTSTSSNLQRTVVTVGNKNSHLDGSSSSSEMKSASDLVSKSSSLKGEKTKVLSSKSSEGSA
 HNVAYPGIPKLAPQVHNTTSRELVNSKIGSFAEPSSVSFSSKEALSFPHLHLRGQRNDRDQHTDSTQSANSSPDEDTEVK
 TLKLSGMSNRSSIINEHMGSSSRDRRQKGGKSKCTFKKEKHSSKSFLPEPGQVTTGEEGNL
 KPEFMDEVLTPEYMGQRPCNNVSSDKIGDKGLSMPGVPKAPPMQVEGSAKELQAPRKRTVKVTLTPLK MENESQSKNALK
 ESSPASPLQIESTSPTEPISASENPGDGPVAPQSPNNTSC
 QDSQSNNYQNLVPQDRNLMLPDGPKPQEDGSFKRRYPRRSARARSNMFFGLTPLYGVRSYGEEDIPFYSSSTGKKRGKRS
 AEGQVDGADDLSTSEDDLYYYNFTRTVISSGGEERLASHNLFREEEQCDLPKISQLDGVDGTESDTSVTATTRKSSQI
 PKRNGKENG TENLKIDRPED
 AGEKEHVTKSSVGHKNEPKMDNCHSVSRVKTQGQDSLEAQLSSLESSRRVHTSTPSDKNLLDTYNTELLKSDSDNNNSDD
 CGNILPSDIMDFVLKNTPSMQALGESPESSSSSELLNLGEGGLDLSNREKDMGLFEVFSQQLPTTEPVDSSVSSSI SAEEQ
 FELPLELPSDLSVLTTSPVPSQNPRLAVISDSGEKRVITITEKSVASSESDPALLSPGVDPTPEGHMTDPDHF IQGHMD
 ADHISSPPCGSVEQGHGNNQDLTRNSSTPGLQVPVSPTVPIQNKQYVPNSTDSPGPSQISNAAVQTPPHLKPATEKLIV
 VNQNMQLYVLQTL PNGVTQKIQLTSSVSSTPSVMTNTSVLGPMGGGLTTLTGLNPSLPTSQSLFPSASKGLLPM SHHQ
 HLHSFPAATQSSFPPIINPPSGLLIGVQPPDPQLLVSESSQRTDLSTTVATPSSGLKKRPI SRLQTRKNKKLAPSSTP
 SNIAPSDVVSNTLINFTPSQLPNHPSLLDLGSLNTSSHRTVPNI IKRSKSSIMYFEPAPLLPQSVGGTAATAAGTSTIS
 QDTSHTLSGVSGLASSSSVLNVSMQTTTTPTSSASVPGHVTLTNPRLLGTPDIGSINLLIKASQQSLGIQDQPVALP
 PSSGMFPQLGTSQTPSTAAITAASSICVLPSTQTTGITAASPSGEADEHYQLQHVNLQLLASKTG IHSSQRDLDSASGPQV
 SNFTQTVDPAPNSMGLEQNKALSSAVQASPTSPGGSPSSPSSGQRSASPSVPGPTKPKPKTKRFQLPLDKNGKHKHVSHL
 RTSSSEAHIPDQETTSLSGTGTPGAEEAQQDTASVEQSSQKECGQPAGQVAVLPEVQVTQNPANEQESAEPKTVEEEEE
 NFSSPLMLWLQEQKRKESITEKKPKGLVFEISSDDGFQICAESI EDAWKSLTDKVQEARSNARLKQLSFAGVNLRLML
 GILHDAVVFLIEQLSGAKHCRNYKFRFHKPEEANEPLNPHGSARA EVHLRKS AFDMFNFLASKHRQPPEYNPNDEEEEEE
 VQLKSARRATSMDLPMRFRHLKKTSSKEAVGVYRSP IHGRGLFCKRNIDAGEMVIEYAGNVIRSIQTDKREKYYDSKGI
 GCYMFRIDDSEVVDATMHGNAARFINHSCEPNCYSRVINIDGQKHIVIFAMRKIYRGEELTYDYKFPIEDASNKLPCNCG
 AKKCRKFLN(配列番号144)

10

20

NP_068370.1 核レセプターサブファミリー1群Dメンバー1

30

MTTLDNNNTGGVITYIGSSGSSPSRTSPESLYSDNSNGSFQSLTQGCPTYFPPSPTGSLTQDPARSFGSIPPSLSDDG
 PSSSSSSSSSSSSSFYNGSPPGSLQVAMEDSSRVSPSKSTSNITKLNGMVLLCKVCGDVASGFHYGVHACEGCKGFFRSI
 QQNIQYKRCLKNENCIVIRINRNRCCQCRFKKCLSVGMSRDAVRFRGRI PKREKQRM LAEMQSAMNLANQLSSQCPLETS
 PTQHPTPGMPGSPPPAPVPSPLVGFQFPQQLTPPRSPSPEPTVEDVISQVARAHREIFTYAHDKLGSSPGNFNANHAS
 GSPPATTPHRWENQGCPPAPNDNNTLAAQRHNEALNGLRQAPSSYPPTWPPGPAHHSCHQSNSNGHRLCPHVVAAPEGK
 APANSRQGN SKNVLLACPMNMPHGRSGRTVQEIWEDFSMSFTPAVREVVEFAKHIPGFRDLSQHDQVTLLKAGTFEVL
 MVRFASLFNVKDQTMFLSRTTYSLSLQELGAMGMGDLLSAMFDFSEKLSNLALTEEEELGLFTAVVLVSADRSGMENSASVE
 QLQETLLRALRALVLKNRPLETSRFTKLLLLKLPDLRLTNMHSKLLSFRVDAQ(配列番号145)

NP_003813.1 核レセプターサブファミリー5群Aメンバー2アイソフォーム2

40

MSSNSDTGDLQESLKHGLTPIVSQFKMVNYSYDEDLEELCPVCGDKVSGYHYGLLTCECKGFFKRTVQNNKRYTCIENQ
 NCQIDKTQKRCPYCRFQKCLSVGMKLEAVRADRMGRGNKFGPMYKRDRAKQKQKALIRANGLKLEAMSQVIQAMP
 SDLTISSAIQNIHSASKGLPLNHAALPPTDYDRSPFVTSPISMTMPHGSQYQYTYGHFPSRAIKSEYDPYTSSPESIMG
 YSYMSYQTSSPASIPHLILELLKCEPDEPQVQAKIMAYLQQEQANRSKHEKLSTFGLMCKMADQTLFSIVEWARSSIFF
 RELKVDDQMKLLQNCWSELLILDHIYRQVVHGKEGSI FLVTGQQVDYSIIASQAGATLNNLMSHAQELVAKLRSLQFDQR
 EFVCLKFLVLVFLSDVKNLENFQLVEGVQEQVNAALLDYTMCNYPQQTEKFGQLLLRLPEIRAI SMQAEELYKYHLNGDV
 PYNLLIEM LHAKRA(配列番号146)

NP_001138773.1 レチノイン酸レセプターアルファアイソフォーム1

MASNSSSCPTPGGHLNGYPVPPYAFFFPMLGGLSPPGALTTLQHQLPVSGYSTPSPAT

50

IETQSSSSEEIVSPSPSPPLPRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKGFFRRSIQKNM
VYTCHRDKNCI INKVTRNRCQYCRLQKCFEVGMSKESVRNDRNKKKKEVPKPECSESYTLTPEVGELIEKVRKAHQETFP
ALCQLGKYTTNNSSEQRVSLDIDLWDKFSELSTKCI IKT
EFAKQLPGFTTLTIADQITLLKAACLDILILRICTRYTPEQDTMTFSDGLTLNRTQMHN
GFGPLTDLVFAFANQLLPLEMDDAETGLLSAICLICGDRQDLEQPDVRDMLQEPLLEALK
VYVRKRRPSRPHMFPKMLMKITDLRSISAKGAERVITLKMEIPGSMPLIQEMLENSEGL
DTLSGQPGGGGRDGGGLAPPPGSCSPSLSPSSNRSSPATHSP (配列番号147)

NP_002948.1 レチノイン酸レセプターRXR-α

MDTKHFLPLDFSTQVNSSLTSPTRGSGMAAPSLHPSLGPGLGSPGQLHSPISTLSSPINGMGPPFSVISSPMGPHMSVP
TTPTLGFSTGSPQLSSPMNPVSSSEDIKPPLGLNGVLKVPAPHSNGMASFTKHICAICGDRSSGKHGYVSCEGCKGFFK
RTVRKDLTYTCRDNKDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGMKREAVQEERQRGKDRNENEVESTSSANEDMPVERILEAEL
AVEPKTETYVEANMGLNPSSPNDPVTNICQAADKQLFTLVWEAKRIPHFSSELPLDDQVILLRAGWNELLIASFSHRSIAV
KDGILLATGLHVHRNSAHSAGVGAI FDRVLTELVS KMMDQMDKTELGLCLRAIVLFNPDSKGLSNPAEVEALREKVYASL
EAYCKHKYPEQGRFAKLLRLPALRSIGLKCLEHLFFFKLIGDTPIDTFLMEMLEAPHQMT (配列番号148)

10

NP_001017536.1 ビタミンD3レセプターアイソフォームVDRB1

MEWRNKKRSDWLSMVLRTAGVEEAFGSEVSVRPHRRAPLGSTYLPPAPSGMEAMAASSTSLPDPGDFDRNVPRICGVCGR
ATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKALFTCPFNGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFILTDEEVQRKREMILKR
KEEEALKDSLRLPKLSEEQQRIIAII LLDAHHKTYDPTYSDFCQFRPPVRVNDGGGSHPSRPNRHTPSFSGDSSSSSCSDHC
ITSSDMMDDSSFSNLDLSEEDSDDPSVTLELSQLSMLPHLADLVSYSIQKVI GF AKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEV
IMLRNESFTMDMSWTCGNQDYKYRVSDVTKAGHSLELIEPLIKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQDAA
LIEAIQDRLSNTLQTYIRCRHPPPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPECSMKLTPLVLEVFGEIS (配
列番号149)

20

NP_000917.3 プログステロンレセプターアイソフォーム

BMTELKAKGPRAPHVAGGPPSPEVGSPLLCRPAAGPFGSQTSDTLPEVSAIPISLDGLLFRPCQGGQDPSDEKTQDQQS
LSDVEGAYSRAEATRGAGGSSSSPPEKDSGLLDSVLDTLAPSGPGSQSPSPPACEVTSSWCLFGPELPEDPPAAPATQR
VLSPLMSRSGCKVGDSSGTAAAHKVLPRGLSPARQLLLPASESPHWSGAPVKPSPQAAAVEVEEEDGSESEESAGPLLKG
KPRALGGAAGGGAAGVPPGAAAGVALVPKEDSRFSAPRVALVEQDAPMAPGRSPLATTVMDFIHVPI LPLNHALLAAR
TRQILLEDES YDGGAGAASAFAPPRSSPCASSTPVAVGDFPDCAYPDAEPKDDAYPLYSDFQPPALKI KEEEEEAEASAR
SPRSYL VAGANPAAFPDFPLGPPPLPPRATPSRPGEA AVTAAPASASVSSASSSGSTLECILYKAEGAPPQGGPFAPP
CKAPGASGCLLPDGLPSTASAAAAAGAAPALYPALGLNGLPQLGYQAAVLKEGLPQVYPPYLNLYLRPDSEASQSPQYSF
ESLPQKICLICGDEASGCHYGVLTCGSCKVFFKRAMEQHNYLCAGRNDICVDKIRRKNC PACRLRKCCQAGMVLGGRKF
KKFNKVRVVRALDAVALPQPVGVPNESQALSQRFTFSPGQDIQLIPPLINLLMSIEPDVIYAGHDNTKPDTS SLLTSLN
QLGERQLLSVVKWSKSLPGFRNLHIDDQITLIQYSWMSLMVFLGWRSYKHVSGQMLYFAPDLILNEQRMKESFYSLCL
TMWQIPQEFVKLQVSQEEFLCMKVLLLLNTIPLEGLRSQTQFEEMRSSYIRELIKAI GLRQKGVVSSSRFYQLTKLLDN
LHDLVKQLHLYCLNTFIQSRALSVEFPMMSEVIAAQLPKILAGMVKPLL FHKK (配列番号150)

30

NP_001073315.1 CREB結合タンパク質アイソフォームb

MAENLLDGPPNPKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDELI PNGGELGLLNSGNLVPDAASKHKQLSELLRGGSGS
SINPGIGNVSASSPVQQLGGQAQGPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQAASSTSGPTPAASQALNPQAQKQVG
LATSSPATSTGPGICMNANFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQGQAQVMNGSLGAAGRGRGAGMPYPTPAMQGASSSVLA
ETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGMAKMGITGNTSPFGQPFSSQAGGQPMGATGVNPQLASKQSMVNSLPTFTD IKNTSVT
NVPNMSQMOTSVGIVPTQAIATGPTADPEKRKLIQQQLVLLHAKCQRREQANGEVRACSLPHCRTMKNVLNHNHMCQA
GKACQAILGSPASGIQNTIGSVGTGQQNATSLSNPNPIDPSSMQRAYAALGLPYMNQPQTQLQPQVPGQQAQPQTHQMQ
RTLNLPLGNNPMNIPAGGITTDQPPNLI SESALPTSLGATNPLMNDGSNSGNI GTLSTIPTAAPPSSSTGVRKGWHEHVTQ
DLRSHLVHKLVAIFPTPDPAALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLAEKIYKI QKELEEKRRLHKGGI
LGNQPALPAPGAQPPVIPQAQVPRPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPMSLGNVQLPQAPMGPRASP MNHVSQMNSMGS
VPGMAISPSRMPQPPNMGHAHTNNMAQAPAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTVGSQGVPGAALPNPLNMLGP

40

50

QASQLPCPPVTQSPLHPTPPPASTAAGMPSLQHTTPPGMTTPPQPAAPTQPSTPVSSSGQTPTPTPGSVPSATQTQSTPTV
 QAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVATPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQAAASIDNRVPTPSSVASAETNSQQPGPDVPVLEMK
 TETQAEDTEPDPGESKGEPRSEMMEEDLQASQVKEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVKEEEESSSNGTASQSTSPS
 QPRKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPPQLLIPDYFDIVKNPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYVDDVW
 LMFNNAWLYNRKTSRVYKFCSKLAEVFEQIDPVMQSLGYCCGRKYEFSQTLCCYQKQLCTIPRDAAYYSYQNRHYFCE
 KCFTEIQGENVTLGDDPSQPQTTISKDQFEKKKNDTLDPEPFVDCKECGRKMHQICVLHYDI IWP SGFVCDNCLKKTGRP
 RKENKFSAKRLQTTRLGNHLEDVRNKFLLRRQNHPEAGEVFVRVVASDDKTVEVKPGMKSRFVDSGEMSESFPYRTKALFA
 FEEIDGVDVCFFGMHVQEYGSDCPPPNTRRVYISYLD SIHFFRPRCLRTAVYHEILIGYLEYVKKLGYVTGHIWACPPSE
 GDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAFAERI IHDYKDI FKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPVNVLEESIKELEQ
 EEEERKKEESTAASETTEGSQGDSKNAKKNNKNTKNKSSISRANKKKPSMPNVSNDSLQKLYATMEKHKEVFFVIRLH
 AGPVINTLPPIVDPDPLSCDLMGRDAFLTLARDKHWEFSSLRSSKSWTLCMLVELHTQGQDRFVYTCNECKHHVETRW
 HCTVCEDYDLCINCYNKSHAHKMKVWGLGLDDEGSSQGEPQSKSPQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKM
 KRVVQHTKGCKRKTNGGCPVCKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKHKLRRQQIQHRLQQAQLMRRRMATMNTRNP
 QQSLPSPTSAPPGTPTQPPSTPTPTQPPAQPPSPVSMSPAGFPVSARTQPPPTTVSTGKPTSQVPAPPPPAQPPPAVEA
 ARQIEREAQQQHLRYVNINNSMPPGRTGMGTPGSQMAPVSLNVRPNQVSGPVMPSMPPGQWQAPLPQQQPMPGLPRP
 VISMQAQAAGVPRMPSVQPPRSISPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKQRTAKYVANQPGMQPQ
 PGLQSQPGMQPQPMHQPSLQNLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGHNPNMASMNPQYREMLRRQLL
 QQQQQQQQQQQQQQQQQSGSAGMAGGMAGHGQFQQPQGGYPPAMQQQQRMQQLPLQGSSMGMAAQMGQLGQMGPQ
 LGADSTPNIQQALQQRILQQQQMKQQIGSPGQPNMSPQQHMLSGQPQASHLPQQQIATSLSNQVRSPAPVQSPRPQSQP
 PHSSPSPRIQPQSPHHVSPQTGSPHPGLAVTMASSIDQGH LGNPEQSAMLPLQNTPSRSALSSEL SLVGD TTDGDTLEKF
 VEG L (配列番号151)

NP_001420.2 ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300

MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDLPEDELINSTEGLTNGGD
 INQLQTSLSLMVQDAASKHKQLSELLRSGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQSSPGLGLINSMVKSPMTQAGLTSPNMGMT
 SGNPQGPQTQSTGMMNSPVNPAMGMNTGMNAGMNPGLAAGNGQGIMPQNVMNGSIGAGRGRQNMQYPNPGMGSAGNLLT
 EPLQQGSPQMGQTGLRGPQPLKMGMMNPNPYGSPYTQNPQQIGASGLGLQIQTKTVLSNNLSPFAMDKKA VPGGMP
 NMGQQPAPVQVQPGLVTPVAQMGSGAHTADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHT
 HCQSGKSCQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDCPVCLPLKNAGDKRNQQPILTGAPVGLGNPSSLGVGQQSAPNLSTVSQID
 PSSIERAYAALGLPYQVNQMPTQPQVQAKNQNPQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGVNGGVGVQTPSLLSDSMLHSAINSQ
 NPMMSENASVPSLGPMTAAQPTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVAIFPTPDPAALKDRRMENLVAYARKVEGDMY
 ESANNRAEYHLLAEKIKYIKKELEEKRRTLRQKQNMPLNAAGMVPVSMNPGPNMGQPQPGMTSNGPLPDPSMIRGSVPN
 QMMPRITPQSGLNQFGQMSMAQPPIVPRQTPTPLQHHGQLAQPGALNPPMGYGRMQQPSNQGFPLPQTQFSPQGMNVTNI
 PLAPSSGQAPVSQAQMSSSSCPVNSPIMPPGSQGSIHCPQLPQPALHQNSPSPVPSRTPTPHHTPPSIGAQPPATTIP
 APVPTPPAMPPGPQSQUALHPPPRQTPTPTTQLPQQVQPSLPAAPSADQPQQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPL
 SQPAVSI EGQVSNPPSTSSTEVNSQIAEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEPADTQPEDISESKVEDCKMESTETEERSTELK
 TEIKEEDQPSTSATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPPQLLIPDYFDIVKSPMDLS
 TIKRKLDTGQYQEPWQYVDDIWMFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQIDPVMQSLGYCCGRKLEFSQTLCCYQK
 QLCTIPRDATYYSYQNRHYFCEKCFNEIQGESVSLGDDPSQPQTTINKEQFSKRKNDTLDPELFVECTECGRKMHQICVL
 HHEI IWPAGFVCDGCLKKSARTRKENKFSAKRLPSTRLGTFLENRVNDFLLRRQNHPESEGEVTVRVVHASDDKTVEVKPGMK
 ARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHVQEYGSDCPPPNQRRVYISYLD SVHFFRPRCLRTAVYHEILIG
 YLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAVSERIVHDYKDI FKQATEDRLTSAKE
 LPYFEGDFWPVNVLEESIKELEQEEEEERKREENTSNESDVTKGDSKNAKKNNKNTSKNKSSLSRGNKKKPGMPNVSNDL
 SQKLYATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSPLPIVDPDPLIPCDLMDGRDAFLTLARDKHLEFSSLRRAQWSTMCMLVELHT
 QSQDRFVYTCNECKHHVETRW HCTVCEDYDLCITCYNKTNHDKMEKLGLGLDDESNNQQAATQSPGDSRRLSIQRCIQ
 SLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKQKLRRQQQLQH
 RLQQAQLMRRRMASMQRTGVVGQQGLPSPTPATPTTPTGQQPTTPQTPQPTSQPPQTPPNMPPYLPRTQAAGPVSQGK
 AAGQVTPPTPPQTAQPLPGPPPAVEMAMQIQRAAETQRQMAHVQIFQRPIQHQMPPMTMAPMGMNPPPMTRGPSGHL
 EPGMGPTGMQQQPPWSQGLPQPQQLQSGMPRPAMMSVAHQGPLNMAPQPGLGQVGISPLKPGTVSQALQNLRLTLRS
 PSSPLQQQQVLSILHANPQLLAFAIKQRAAKYANSNPQPIPGQPGMPQGQPGLPPTMPGQQGVHSNPAMQNMNPMQAGV

QRAGLPQQQPQQQLQPPMGMSPQAQQMNMNHTMPSQFRDILRRQQMMQQQQQQGAGPGIGPGMANHNQFQQPQGVGYPP
PQQQQRMQHMMQQMQQGNMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLQLQQMGSPVQPNPMSPQQHMLPNQAQSPHLQGGQIP
NSLSNQVRSPQVPSPRPQSQPPHSSPSPRMQPQSPHHVSPQTSSPHPLVAAQANPMEQGHFASPDQNSMLSQLASNP
GMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQSTLDIH (配列番号152)

NP_001155201.1 ホスホリパーゼ A 2 , 膜結合性前駆体
MKTLLLLAVIMIFGLLQAHGNLVNFHRMIKLTTGKEAALSFGYFGCHCGVGGRGSPKDATDRCCVTHDCCYKRLEKRGCG
TKFLSYKFSNSGSRITCAKQDSCRSQLECDKAAATCFARNKTTYNKKYQYYSNKHCRGSTPRC (配列番号153)

NP_613075.1 コアヒストンマクロー H 2 A . 1 アイソフォーム 1 10
MSSRGGKKKSTKTSRSKAGVIFPVGRMLRYIKKGHPKYRIGVGAPVYMAAVLEYLTAEILELAGNAARDNKKGRVTPRH
ILLAVANDEELNQLLKGVTIASGGVLPNIHPELLAKKRGSKGKLEAIITPPPAKKAKSPSQKKPVSKKAGGKKGARKSKK
KQGEVSKAASADSTTEGTPADGFTVLSTKSLFLGQKLQVVQADIASIDSDAVVHPTNTDFYIGGEVGNLTLEKKGGKEFVE
AVLELRKKNGPLEVAGAAVSAGHGLPAKFVIHCNSPVWGADKCEELLEKTIVKNCLALADDDKKLSIAFPSIGSGRNGFPPK
QTAAQLILKAISSYFVSTMSSSIKTVYFVLFDSESIGIYVQEMAKLDAN (配列番号153)

NP_003521.2 ヒストンクラスター 1 , H 3 d
MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLFPQRLVREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEACEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号154)

20

NP_003504.2 ヒストンH2Aタイプ1-B/E
MSGRGKQGGKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLRLKGNYSERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKKTRI
PRHLQLAIRNDEELNKLGRVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTESHKAKGK (配列番号155)

NP_808760.1 ヒストンH2A.J
MSGRGKQGGKVRAKAKSRSSRAGLQFPVGRVHRLRLKGNYAERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKKTRI
PRHLQLAIRNDEELNKLKGVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTESQTKSK (配列番号156)

NP_002097.1 ヒストンH2A.Z
MAGGKAGKDSGKAKTKAVSRSQRAGLQFPVGRIHRHLKSRTTSHGRVGATAAVYSAAILEYLTAEVLELAGNASKDLKVK
RITPRHLQLAIRGDEELDSLKATIAGGGVIPHHSKSLIG
KKGQKQTV (配列番号157) 30

NP_066406.1 ヒストンH2Bタイプ1-B
MPEPSKSAPAPKKGSKKAITKAQKKDGKKRKRSRKESYSIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGEASR
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGLAKHAVSEGTKAVT
KYTSSK (配列番号158)

NP_066402.2 ヒストンH2Bタイプ1-J
MPEPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRKRSRKESYSIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGEASR
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGLAKHAVSEGTKAVTKYTSK (配列番号159) 40

NP_542160.1 ヒストンH2Bタイプ1-K
MPEPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRKRSRKESYSVYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGEASR
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGLAKHAVSEGTKAVTKYTSK (配列番号160)

NP_003518.2 ヒストンH2Bタイプ1-O
MPDPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRKRSRKESYSIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGEASR
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGLAKHAVSEGTKAVTKYTSSK (配列番号161)

50

NP_003484.1 ヒストンH3.1t

MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKVARSA PATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKL PFQRLMREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEACESYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号162)

NP_001116847.1 ヒストンH3.2

MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSA PATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKL PFQRLVREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号163)

NP_005315.1 ヒストンH3.3

MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSA PSTGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKL PFQRLVREIAQDFK 10
TDLRFQSAAIGALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号164)

NP_001029249.1 ヒストンH4

MSGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVL RDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLE NVIRDAVITYTEHAKRK
TVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号165)

NP_001902.1 カテプシンGプレプロタンパク質

MQPLLLLLAFLPTGAEAGEI IGGRESRPHSRPYMAYLQIQSPAGQSRCGGFLVREDFVL
TAAHCWGSNINVTLGAHNIQRRENTQQHITARRAIRHPQYNQRTIQNDIMLLQLSRRVRR
NRNVNPVALPRAQEGRLRPGTTLCTVAGWGRVSMRRGTDTLREVQLRVQRDRQCLRIFGSYDPRRQICVGD RRERKAAFKGD 20
SGGPLLCNNVAHGIVSYGKSSGVPPEVFTRVSSFLPWIRTMTMRSFKLLDQMETPL(配列番号166)

NP_002119.1 高移動度タンパク質B1

MGKGDPPKKPRGKMSSYAFFVQTCREEHKKKHPDASVNFSEFSKKCSERWKTMSAKEKGFEDMAKADKARYEREMKTYIP
PKGETKKKFKDPNAPKRPPSAFFLFCSEYRPKIKGEHPGLSIGDVAKKLGEMWNNTAADDKQPYEKKA AKLKEKYEKDIA
AYRAKGKPDAAKKG VVKA EKSKKKKKEEEDEEDED EEEEEDEEDED EEEEEDEEDED DDDDE(配列番号167)

NP_001997.5 ヘパリン結合増殖因子2

MVGVG GGDVEDVTPRPGGCQISGRGARGCNGIPGAAAW E AALPRRRPRRHPSVNPRSRAAGSPRTRGR RTEERPSGSRLG
DRGRGRALPGGRLGGRGRGRAPERVGGGRGRGRGTAAPRAAPAARGSRPGPAGTMAAGSITTLPALPEDGGSGAFPPGHFK 30
DPKRLYCKNGGFFLR IHPDGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVS IKGVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECF FFERL
ESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLGSKTGPQKAILFLPMSAKS(配列番号168)

NP_001155201.1 ホスホリパーゼA2, 膜結合性前駆体

MKTLLLLAVIMIFGLLQAHGNLVNFHRMIKLTTGKEAALSYGFYGGCHG VGGRGSPKDATDRCCVTHDCCYKRLEKRGCG
TKFLSYKFSNSGRITCAKQDSCRSQLCECDKAAATCFARNKTTYNKKYQYYSNKHCRGSTPRC(配列番号169)

NP_002719.3 骨髄プロテオグリカンプレプロタンパク質

MKLPLLLALLFGAVSALHLRSETSTFETPLGAKTLPEDDEETPEQEMEETPCRELEEEEEEW
GSGSEDASKKDGAVESISVPDMVDKNLTCPEEEDTVKVVGIPGCQTCRYLLVRS LQTFSQ 40
AWFTCRRCYRGNLVS IHNFNINYRIQCSVSALNQGVWIGGRITGSGRCRRFQWVDGSRWNFAYWAAHQ PWSRGGHCVAL
CTRGGHWRRAHCLRRLPFICSY(配列番号170)

NP_008869.1 核内低分子リボ核タンパク質SmD1

MKLVRFLMKLSHETVTIELKNGTQVHGTITGVDVSMNTHLKAVKMTLKNREPVQLETLSIRGN N IRYFILPDSLPLDTLL
VDVEPKVKSKKREAVAGRGRGRGRGRGRGRGRGGPRR(配列番号171)

NP_060771.3 RNA結合タンパク質41アイソフォーム1

MKRVNSCVKSDEHVLEETEGERQLKSLLQHQLDTSVSI EECMSKKESFAPGTMYPFGKEAAGTMTLSQFQTLHEKDQ
ETASLRELGLNETEILIWKSHVSGEKKTKLRATPEAIQNRLQDIEERISERQRILCLPQRFAKSKQLTRREMEIEKSLFQ 50

GADRHSLKALYYQDEPQKKNGDPMNNLESFYQEMIMKKRLEEFQLMRGEPFASHSLVSATSVGDSGTAESPSSLQDKG
KQAAQKGKPSLHVANVIDFSPEQCWTGPKKLTQPIEFVPEDEIQRNRLSEEEIRKIPMFSSYNPGEPNKVLYLKNLSPRV
TERDLVSLFARFQEKKGPIQFRMMTGRMRGQAFITFPNKEIAWQALHLVNGYKLHGKILVIEFGKNKKQRSNLQATSLI
SCATGSTTEISGS (配列番号172)

NP_619520.1 推定上のA T P依存性R N AヘリカーゼD H X 3 0アイソフォーム1
MFSLDSFRKDRAQHRQRQCKLPPPRLLPPMCVNPTPGGTISRASRDLLKEFPQPKNLLNSVIGRALGISHAKDKLVYVHTN
GPKKKKVTLHIKWPKSVEVEGYGSKKIDAERQAAAAACQLFKGWGLLGPRLNLFDAAKYRVLADRFSGPADSWWRPEPTM
PPTSWRQLNPESIRPGGPGGLSRSLGREEEEDEEELEEETIDVTDFLSMTQQDSDHAPLRDSRGSSFEMTDDDDSAIRALT
QFPLPKNLLAKVIQIATSSSTAKNLMQFHTVGTGKTKLSTLTLLWPCPMTFVAKGRRKAEAEENKAAALACKKLKSLGLVDR 10
NNEPLTHAMYNLASLRELGETQRRPCTIQVPEPILRKIETFLNHYPVESSWIAPELRLQSDDILPLGKDSGPLSDPITGK
PYVPLLEAEVRLSQSLLELWRRRGPVWQEAQQLPVDPHRDTILNAIEQHPVVVISGDTGCGKTTRI PQLLERYVTEGR
GARCNVIIITQPRRI SAVSVAQRVSHELGPSLRRNVGFQVRLESKPPSRGGALLFCTVGILLRKLQSNPSLEGVSHVIVDE
VHERDVNTDFLLILLKGLQRLNPALRLVMSATGDNERFSRYFGGCPVIVKPGFMYPVKEHYLEDILAKLGKHQYLHRHR
HHESEDECALDLDLVDLVLHIDARGEPPGILCFLPGWQEI KGVQQRLQEALGMHESKYLILPVHSNIPMMDQKAIFQQP
PVGVRKIVLATNIAETSITINDIVHVDSGLHKEERYDLKTKVSCLETVVWSRANVIQRRGRAGRCQSGFAYHLFPRSRL
EKMVPFQVPEILRTPLENLVLQAKIHMPEKTAVEFLSKAVDSPNIKAVDEAVILLQEI GVLQDQREYLTTLGQRLAHI STD
PRLAKAIVLAAIFRCLHPLL VVVSCLTRDPFSSSLQNRAEVDKVKALLSHDSGSDHLAFVRAVAGWEEVLRWQDRSSREN
YLEENLLYAPSLRFIHGLIKQFSENIYEAFLVGKPSDCTLASAQCNEYSEEEELVKGVL MAGLYPNLIQVRQKGKVTQKGK 20
FKPNSVTYRTKSGNILLHKSTINREATRLRSRWLTYFMAVKSNGSVFVRDSSQVHPLAVLLLTGDGVHIRDDGRRATISL
SDSDLLRLEGDSRTVRLLKELRRALGRMVERSLRSELAALPPSVQEEHGQLLALLAE LLRGPCGSFDVRKTADD (配列
番号173)

NP_001129248.1 ジンクフィンガーおよびB T Bドメイン含有タンパク質4 3
MEPGTNSFRVEFPDFSSSTILQKLNQQRQQGQLCDVSI VVQGHIFRAHKAVLAASSPYFCDQVLLKNSRRI VLPDVMNPRV
FENILLSSYTGRVLMPAPEIVSYLTAASFLQMWHVVDKCTEVLEGNPTVLCQKLNHGSQDQSPSSSSYNGLVESFELGSG
GHTDFPKAQELRDGENEEESTKDELSSQLTEHEYLPSNSSTEHDRLSTEMASQDGEEGASDSA EFHYTRPMYSKPSIMAH
KRWIHVKPERLEQACEGMDVHATYDEHQVTESINTVQTEHTVQPSGVEEDFHI GEKKVEAEFDEQADESNYDEQVDFYGS
SMEEFSGERSDGNLIGHRQEALAAAGYSENIEMVTGIEEASHLGFSATDKLYPCQCGKSFTHKSQDRHRMSMHLGLRPY
GCGVCGKKFKMKHHLVGHMKIHTG IKPYECNICAKRFMWRDSFHRHVTSC TKSYEAAKAEQNTTEAN (配列番号174) 30

NP_001721.2 K r u e p p e l 様因子5
MATRVLSMSARLGPVPQPPAPQDEPVFAQLKPVLGAA NPARDAALFPGEELKHAHHRPQAQAPAPAQPAQPPATGPRL
PPEDLVQTRCEMEKYLTPLPPVPI IPEHKKYRRDSASVVDQFFTDTEGLPYSINMNVFLPDI THLRTGLYKSQRPCVTH
IKTEPVAI FSHQSETTAPPPAPTQALPEFTSIFSSHQTAAPVNNIFIKQELPTPDLHLSVPTQQGHLYQLLNTPDLDMP
SSTNQTAAMDTLNVMSAAMAGLNTHTSAVPQTAVKQFQGMPPCTYTMP SQFLPQQATYFPPSPSPSEPGSPDRQAEMLQ
NLTPPPSYAATIASKLAIHNPNLPTTLPVNSQNIQPVRYNRRSNPDLEKRRIH YCDYPGCTKVYTKSSHLKAHLRTHTGE
KPYKCTWEGCDWRFARSDDELTRHYRKHTGAKPFQCGVCNRSFSRSDDLALHMKRHQN (配列番号175)

NP_001129687.1 アルテミンアイソフォーム3 前駆体 40
MELGLGGLSTLSHCPWPRQQAPLGLSAQPALWPTLAALALLSSVAEASLG SAPRSPAPREGPPPV LASPAGHLPGGRTAR
WCSGRARRPPPPQPSRPAPPPAPP SALPRGGRAARAGGPGSRARAAGARGCRLRSQ LVPVRALGLGHRSD ELVRFRFCSG
SCRRARSPHDL SLASLLGAGALRPPPGSRPV SQPCRPTRYEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATA CGCLG (配列番号176
)

NP_113623.1 THAPドメイン含有タンパク質2
MPTNCAAAGCATTYNKHINISFHRFPLDPKRKEWVRLVRRKNFVPGKHTFLCSKHFEASCFDLTGQTRRLKMDAVPTIF
DFCTHIKSMKLKSRNLLKKNNSCSPAGPSNLKSNISSQV LLEHSYAFRNPMEAKKRI I KLEKEIASLRRKMKTC LQKER
RATRRWIKATCLVKNLEANSVLPKGTSEHMLPTALSSLPLEDFKILEQDQQDKTLLSLNLKQTKSTFI (配列番号177
)

NP_001020092.1 60S リボソームタンパク質L9

MKTILSNQTVDIPENVDTLKGRTVIVKGPRGTLRRDFNHINVELSLLGKKKKRLRVDKWWGNRKELATVVRTICSHVQNM
IKGVTLGFYKMRSVYAHFPINVVIQENGLSVEIRNFLGEKYIRRVMRPGVACSVSQAQKDELILEGNDIELVSNSAAL
IQQATTVKNKDIRKFLDGIYVSEKGTVQQADE(配列番号178)

NP_775956.1 E3 SUMOタンパク質リガーゼNSE2

MPGRSSSNSGSTGFISFSGVESALSSLKNFQACINSGMDTASSVALDLVESQTEVSSEYSMDKAMVEFATLDRQLNHVVK
AVQSTINHVKEERPEKIPDLKLLVEKKFLALQSKNSDADFQNEKFVQFKQQLKELKKQCGLQADREADGTEGVDEDIIV
TQSQTNTFCPIITKEEMKKPVKNKVCGHTYEEDAIVRMIESRQKRKKKAYCPQIGCSHTDIRKSDLIQDEALRRRAIENHNK
KRHRHSE(配列番号179)

10

NP_060667.2 ジンクフィンガータンパク質64アイソフォームa

MNASSEGESFAGSVQIPGGTTVLVELTPDIHICGICKQQFNNLDAFVAHKQSGCQLTGTS
AAAPSTVQVFVSEETVPATQTQTTRTITSETQTITVSAPEFVFEHGYQTYLPTESNENQT
ATVISLPAKSRTKKPTTPPAQKRLNCCYPGCQFKTAYGMKDMERHLKIHTGDKPHKCEVCGKCFSRKDKLKTMRCHTGV
KPYKCKTCDYAAADSSSLNKLRIHSDERPFCQICPYASRNSSQLTVHLRSHTGDAPFQCWLCSAKFKISSDLKRHMV
HSGEKPFCFECNVRCTMKGNLKSIRIKHSGNNFKCPHCDFLGDSKATLRKHSRVHQSEHPEKCECSYSCSSKAALRI
HERIHCTDRPFKCNYSFDTKQPSNLSKHMKKFHGDMVKTEALERKDTGRQSSRQVAKLDAKKSFHCDICDASFMREDSL
RSHKRQHSEYSESKNSDVTVLQFQIDPSKQPATPLTVGHLQVPLQPSQVPQFSEGRVKIIVGHQVPQANTIVQAAAAAVN
IVPPALVAQNPEELPGNSRLQILRQVSLIAPPQSSRCPEAGAMTQPAVLLTTHEQTDGATLHQTLIPTASGGPQEGSGN
QTFITSSGITCTDFEGLNALIQEGTAEVTVVSDGGQNIATVATTAPPVFSSSSQQELPKQTYSI IQGAAHPALLCPADSI
P(配列番号180)

20

NP_114440.1 P O Z - , A T フックーおよびジンクフィンガー含有タンパク質1短アイ
ソフォーム

MERVNDASCGPSGCTYQVSRHSTEMLHNLNQQRKNGGRFCDVLLRVGDESFPRAHRAVLAACSEYFESVFSACLGDGGAA
DGGPADVGGATAAPGGGAGGSRELEMHITSSKVFGDILDFAYTSTRIVVRLESFPELMTAAKFLLMRSVIEICQEVIKQSN
VQIILVPPARADIMLFRPPGTSDLGFPLDMTNGAALAANSNGIAGSMQPEEEAARAAGAAIAGQASLPVLPVGDRLPMVAG
PLSPQLLTSPFPVSVASSAPPLTGKRGRGRPRKANLLDSMFGSPGGLREAGILPCGLCGKVFTDANRLRQHEAQHGVTSLQ
LGYIDLPPPRLGENGLPISEDPDGPRKRSRTRKQVACEICGKIFRDVYHLNRHKLSHSGEKPYPSCPVCGLRFRKDRMSY
HVRSHDGSVGKPYICQSCGKGFSRPDHLNGHIKQVHTSERPHKCQVWVGSSSGLPPELPLPSDLPSWDFAPALWRSSHS
VPDTAFSLSLKKSFPALENLGAHSSNTLFCPAPPGYLRQGWTTPEGSRAFTQWPVG(配列番号181)

30

NP_149105.3 ジンクフィンガーCCHC型およびRNA結合モチーフ含有タンパク質1

MSGGLAPSKSTVYVSNLPFSLTNDLYRIFSKYGVVKVTIMKDKDTRKSKGVAFILFLD
KDSAQNCTRAINNKQLFGRVIKASIAIDNGRAAEFIRRRNYFDKSKCYECGESGHLASYAC
PKNMLGEREPPKKKEKKKKKAPEPEEEIEEVEESEDEGEDPALDSLQAIAFQQAQAKIEE
EQKKWKPPSSGVPSTSDSRRPRIKKSTYFSDEEELSD(配列番号182)

40

NP_036389.2 HMGボックス含有タンパク質1

MVWEVKTNQMPNAVQKLLLVMKCRASGMNDSLELLQCENELPSSPGYNSCDEHMELDLPELQAVQSDPTQSGMYQLSSD
VSHQEYPRSSWNQNTSDIPETTYRENEVDWLTELANIATSPQSPLMQCSFYNRSSPVHIIATSKSLHSYARPPPVSSSSK
SEPAFPHHHWKEETPVRHERANSESESGIFCMSSLSDDDDLGCNSWPSTVWHCFKGTSLCFHKGSKNEWQDVEDFARA
EGCDNEEDLQMGIIHKGYGSDGLKLLSHEESVSFGESVLKLTFTDPGTVEDGLLTVCKLDHPFYVKNKGWSSFYPSLTVVQ
HGIPCCEVHIGDVCLPPGHPDAINFDDSGVFDTFKSYDFTPMDSASVYVLLSSMARQRASLSCGGPGGQDFARSGFSKNC
GSPGSSQLSSNSLYAKAVKNHSSGTVSATSPNKCKRPMNAFMLFAKKYRVEYTMYPGKDNRAISVILGDRWKKMKNEER
RMYTLEAKALAEQKRLNPDCWKRKRTNSGSQQH(配列番号183)

NP_115672.2 FLYWCH型ジンクフィンガータンパク質1アイソフォームa

50

MPLPEPSEQEGESVKAGQEPSKPGTDVIPAAPRKPREFSKLVLLTASDQDEDGVGSKPQ
EVHCVLSLEMAGPATLASTLQILPVEEQGGVVQPALEMPEQKCSKLDAAPQSLEFLRTPF
GGRLVLVESFLYKQEKAVGDKVYWKCRQHAELGCRGRAITRGLRATVMRGHCHAPDEQGLEARRQREKLPSLALPEGLGE
PQGPEPGGRVEEPLEGVGPWQCPEEPEPTPGLVLSKPALEEEAPRALSLSLPPKKRSILGLGQARPLEFLRTCYYGS
FLVHESFLYKREKAVGDKVYWTCDHALHGCERSRAITQGQRTVMRGHCHQPDMEGLEARRQEKAVETLQAGQDGPQS
VDTLLRGVDSLRYRRPGPLTLTRPRPRKRAKVEDQELPTQPEAPDEHQMDADPGGPEFLKTPLGGSFLVYESFLYRRE
KAAGEKVYWTCDQARMGCRSRAITQGRRVTVMRGHCHPPDLGGLEALRQREKRPNTAQRGSPGGPEFLKTPLGGSFLVY
ESFLYRREKAAGEKVYWTCDQARMGCRSRAITQGRRVMVMRRHCHPPDLGGLEALRQREHFPNLAQWSDPDPLRPLEFL
RTSLGGRFLVHESFLYRKEKAAGEKVYWMCRDQARLGCRSRAITQGHRIMVMRSHCHQPDLAGLEALRQRERLPTTAQQE
DPEKIQVQLCFKTCSPESQIYGDIKDVRLDGESQ (配列番号184)

10

NP_005645.1 COUP 転写因子1

MAMVVSSWRDPQDDVAGGNPGGNPAAQAARGGGGGAGEQQQQAGSGAPHTPQTPGQPGAPATPGTAGDKGQGPPEGSGQS
QQHIECVVCGDKSSGKHGQFTCEGCKSFFKRSVRRLNTYTTCRANRNCPIDQHHRNQCYCRLKKCLKVGMREAVQRGR
MPPTQPNPGQYALTNGDPLNGHCYLSGYISLLLRAEPYPTSRYSQCMQPNNIMGIENICELARLLFSAVEWARNIPFF
PDLQITDQVSLRLTWSELFLVNAACSMPLHVAPLLAAAGLHASPSADRVVAFMDHIRIFQEVEKLKALHVDSEAYS
CLKAIVLFTSDACGLSDAAHIESLQESQCALEEYVRSQYPNQPSRFGKLLLRPLSLRTVSSSVIEQLFFVRLVGKTPIE
TLIRDMLLSGSSFNWPMYSIQCS (配列番号185)

NP_006457.2 D N A 依存性 R N A ポリメラーゼ I I I サブユニット R P C 6

MAEVKVKVQPPDADPVEIENRIIELCHQFPHGITDQVIQNEMPHIEAQRAVAINRLISM
GQLDLLRSNTGLLYRIKDSQNAKGMSDNQEKLVYQIIEDAGNKGISWRDIRYKSNLPLTEINKILKNLESKKLIKAVK
SVAASKKKVYMLYNLQPDRSVTGGAWYSDQDFESEFVEVLNQCFKFLQSKAETARESKQNPMIQRNSSFASSHEVWKYI
CELGISKVELSMEDIETILNTLIYDGKVENTIIAAKEGTGVSVDGHMKLYRAVNPIIPPTGLVRAPCGLCPVFDDCHEGG
EISPSNCIYMEWLEF (配列番号186)

20

NP_005333.2 高移動度タンパク質 B 3

MAKGDPKKPKGKMSAYAFFVQTCREEHKKKNPEVPVNFAEFSKKCSERWKTMSGKEKSKFDEMAKADKVRYDREMKDYGP
AKGGKKKKDPNAPKRPPSGFFLCSEFRPKIKSTNPGISIGDVAKKLGMWNNLNDSEKQPYITKAARKKEKYEKDVADY
KSKGKFDGAKGPAKVARKKVEEEDEEEEEEEEEEEEDE (配列番号187)

30

NP_001165290.1 ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターデルタアイソフォーム 3

MHQRDLSRSSSPSLDQLQMGCDGASCGSLNMECRVCGDKASGFHYGVHACEGCKGFFRRTIRMKLEYEKCERSCKIQK
KNRNCQYCRFQKCLALGMSHNAIRFGRMPAEKRKLVLAGLTANEGSQYNPQVADLKAFSKHIYNAYLKNFNMTKKKARS
ILTGKASHTAPFVIHDIETLWQAEKGLVWKQLVNGLPPYKEISVHVFYRCQCTTVETVRELTEFAKSIPSFSSSLFLNDQV
TLLKYGVHEAIFAMLASIVNKDGLLVANGSGFVTRFLRSLRKPFSDIIEPKFEFAVKFNALELDDSDALFIAAIIICG
DRPGLMNVPRVEAIQDTILRALEFHLQANHPDAQYLFPKLLQKMADLRQLVTEHAQMMQRIKKTETETSLHPLLQEIYKD
MY (配列番号188)

NP_003783.1 内皮分化関連因子 1 アイソフォーム アルファ

MAESDWDTVTVLRKKGPTAAQAKSKQAILAAQRRGEDVETSKKWAAGQNKQHSITKNTAKLDRETEELHHDRTVLEVGKV
IQGGRQSKGLTQKDLATKINEKPQVIADYESGRAIPNNQVLGKIERAIGLKLKGKDIGKPIEKGPRAK (配列番号189)

40

NP_620410.3 ホメオボックスタンパク質 TGIF2LX

MEAAADGPAETQSPVEKDSPAQTQSPAQDTSIMSRNADTGRVLALPEHKKKKRGNLPAESVKILRDWYKHRFKAYPSE
EEKQMLSEKTNLSLLQISNWFINARRRILPDMLQQRNDPIIGHKTGKDAHATHLQSTEASVPAKSGPSGPDNVQSLPLW
PLPKGQMSREKQPDPEAPSQKLTGIAQPKKKVKVSVTSPSSPELVSPPEHADFSFLLLVDAAVQRAAELELEKKQEPN
P (配列番号190)

50

NP_003131.1 性別決定領域 Y タンパク質

MQSYASAMLSVFNSSDDYSPAVQENIPALRRSSSFLCTESCNSKYQCETGENSKGNVQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMAL
ENPRMRNSEISKQLGYQWKMLTEAEKWPFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRKAKMLPKNCSLLPADPASVLCSEVQLD
NRLYRDDCTKATHSRMEHQLGHLPPINAASSPQQORDRYSHWTKL(配列番号191)

NP_000956.2 レチノイン酸レセプターベータアイソフォーム1

MFDCMDVLSVSPGQILDFTASPSSCMLQEKALKACFSGLTQTEWQHRHTAQS IETQSTS
SEELVSPSPSPLPPPRVYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKGFFRRSIQKNMIYTCHRD
KNCVINKVTNRNCQYGRQLKQCFEFGMSKESVRNDRNKKKKETSKQECTESYEMTAELDDLTEKIRKAHQETFPPLCQLGK
YTTNSSADHRVRLDLGLWDFSELATKCI IKIVEFAKRLPGFTGLTIADQITLLKAACLDILILRICTRYTPEQDTMTFS
DGLTLNRTQMHNAGFGPLTD
LVFTFANQLLPLEMDDTETGLLSAICLICGDRQDLEEPTKVDKLEPLLEALKIYIRKRR
PSKPHMFPKIILMKITDLRSISAKGAERVITLKMIEIPGSMPLIQEMLENSEGHEPLTPSS
SGNTAEHSPSISPSSVENSGVSQSPLVQ(配列番号191)

10

NP_064589.2 LIM/ホメオボックスタンパク質Lhx9アイソフォーム1

MEIVGCRAEDNSCPFRPPAMLFHGISGGHIQGIMEEMERRSKTEARLAKGAQLNGRDAGMPPLSPEKPALCAGCGGKISD
RYLLAVDKQWHLRCLKCECKLALESELTCFAKDGS IYCKEDYYRRFSVQRCARCHLGI SASEMVMRARDSVYHLSCFT
CSTCNKTLTTGDHFGMKDSLVCRAHFETLLQGEYPPQLSYTELAASKGGLALPYFNGTGTVQKGRPRKRKSPALGVDIV
NYNSGCNENEADHLDRDQQPYPPSQKTKRMRTSFKHHQLRTMKSYFAINHNPDAKDLKQLAQKTGLTKRVLQVWFQNARA
KFRRLLRQENGGVDKADGTSLPAPPSADSGALTTPPGTATTTLDTLNPTITVVTSVTSNMDSHESGSPSQTTLTNLF(配
列番号192)

20

NP_067545.3 ホメオボックスタンパク質BarH様1

MQRPGEPGAARFGPPEGCADHRPHRYRSFMIEEILTEPPGPKGAAPAAAAAAGELLKFGVQALLAARPFHSHLAVLKAE
QAAVFKFPLAPLGCSSLALLAAGPGLPGAAGAPHLPLELQLRGKLEAAGPGEPGTKAKKGRRSRTVFTELQLMGLEKR
FEKQKYLSTPDRIDLAESLGLSQLQVKTWYQNRMKWKKIVLQGGGLESPTKPKGRPKKNSIPTSEQLTEQERAKDAEKP
AEVPGEPSDRSRED(配列番号193)

NP_997704.1 タンパク質キナーゼCデルタタイプ

MAPFLRIAFNSYELGSLQAEDEANQPFCVAKMKEALSTERGKTLVQKKPTMYPEWKSTFDAHIYEGRVIQIVLMRAAEFP
VSEVTVGVSVLAERCKKNNGKAEFWLDLQPAKVLMSVQYFLEDVDCKQSMRSEDEAKFPTMNRRAIKQAKIHYIKNHE
FIATFFGQPTFCVCKDFVWGLNKQGYKCRQCNAAIHKKCIDKIIIGRCTGTAANSRDTIFQKERFNDMPHRFKVHNYS
PTFCDHCGSLLWGLVKQGLKCEDCGMNVHHKCREKVANLCGINQKLLAEALNQVTQRASRRSDSASSEPVGIYQGFEKKT
GVAGEDMQDNSGTYGKIWEGSSKCNINNFIFHKVLGKGSFGKVLLGELKGRGEYFAIKALKKDVVLIDDDVECTMVEKRV
LTLAAENPFLTHLICTFQTKDHLFFVMEFLNGGDLMYHIQDKGRFELYRATFYAAEIMCGLQFLHSGKGIYRDLKLDNVL
LDRDGHIIKIDFGMCKENIFGESRASTFCGTPDYIAPEILQGLKYTFSDWWSFGVLLYEMLIQSPFHHGDDDELFESEI
RVDTPHYPRWITKESKDI LEKLFEREPTKRLGVTGNIKIHPFFKTINWTLLEKRRLEPPFRPKVKSPRDYSNFDQEFLE
KARLSYSDKNLIDSMDSAFAGFSFVNPKFEHLLED(配列番号194)

30

40

NP_079507.1 ジンクフィンガーおよびSCANDメイン含有タンパク質16

MTTALEPEDQKGLLIKAEDHYWGQDSSSQKCSPHRRELYRQHFRKLCYQDAPGPREALTQLWELCRQWLRPECHTKEQI
LDLLVLEQFLSILPKDLQAWVRAHHPETGEEAVTVLEDLERELDEPGKVPGNSERRDILMDKLAPLGRPYESLTVQLHP
KKTQLEQEAGKPQRNGDKTRTKNEELFQKEDMPKDKEFLGEINDRLNKDTPQHPKSKDIIENEGRSEWQQRERRRRYKDE
CGKSFSHSSDSLKHRRHTHTGEKPYKCDECGKAFIQRSHLIGHHRVHTGVKPYKCKEKGKDFSGRTGLIQHQRHTGEKPY
ECDECGRPFRVSSALIRHQRIHTANKLY(配列番号195)

NP_001002261.1 ジンクフィンガーFYVEドメイン含有タンパク質27アイソフォームa

MQTSEREGSGPELSPSVMEAPLESPPFPTKSPAFDLFLNLVLSYKRLEIYLEPLKDAGDG
VRYLLRWQMPLCSLLTCLGLNVLFLTLNEGAWYSVGALMISVPALLGYLQEVCRARLPDSELMRRKYHSVRQEDLQRGRL

50

SRPEAAEVKSFLIQLEAFLSRLCCTCEAAAYRVLHWENPVVSSQFYGALLGTVCMYLLPLCWVLTLLNSTLFLGNVEFF
RVVSEYRASLQQRMPKQEEHAFESPPPPDVGGKDGLMDSTPALTPTESLSSQDLTPGSVEEAEEAEPEDEEFKDAIEETH
LVVLEDEGAPCPAEDELALQDNGLSKNEVLRSKVSRRLTERLRKRYPTNFGNCTGCSATFSVLKKRRSCSNCGNSFC
RCCSFVKPKSSMGATAPEAQRETTFVCASCNQTLK(配列番号196)

NP_001556.2 C-X-Cモチーフモカイン10前駆体
MNQTAILICCLIFLTLSGIQGVPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRV
EIIATMKKKGEKRLNPESKAIKNLLKAVSKERSKRSP(配列番号197)

NP_006248.1 タンパク質キナーゼCシートタイプ
MSPFLRIGLSNFDGSCQSCQGEAVNPYCAVLVKEYVESENGQMYIQKKPTMYPPWDSTFDAHINKGRVMQIIVKGKNVD
LISETTVELYSLAERCRCNNKGTEIWLELKPQGRMLMNARYFLEMSDTKDMNEFETEGFFALHQRRAIKQAKVHHVKCH
EFTATFFPQPTFCVCHFWGLNKQGYQCRQCNAIIHKKCIDKVIKCTGSAINSRETMFHKERFKIDMPHRFKVYNYK
SPTFCEHC GTLLWGLARQGLKCDACGMNVHHRCTKVANLCGINQKLMAEALAMIESTQQARCLRDTEQIFREGPVEIGL
PCSIKNEARPPCLPTPGKREPQGISWESPLDEVDMCHLPEPELNKERPSLQIKLKIEDFIIHKMLGKGSFGKVFLAEFK
KTNQFFAIKALKKDVVLMDDVECTMVEKRVLSLAWHEPFLTHMFCFTQTKENLFFVMEYLNGGDLMYHIQSCHKFDLSR
ATFYAAEIIILGLQFLHSGIIVYRDLKLDNILLDKDGHIIKADFGMCKENMLGDAKTNTFCGTPDYIAPEIILGQKYNHVS
DWWSGVLLYEMLIGQSPFHGQDEEELFHSIRMDNPFYPRWLEKEAKDLLVKLVFREPEKRLGVRGDIRQHPLFREINWE
ELERKEIDPPFRPKVKSPFDCSNFDKEFLNEKPRLSFADRALINSMDQNMFRNFSFMNPGMERLIS(配列番号198)

10

20

NP_055850.1 ジンクフィンガーおよびホメオボックスタンパク質3
MASKRKSTTPCMI PVKTVVLQDASMEAQPAETLPEGPQQDLPEASAASSEAAQNPSSTD
GSTLANGHRSTLDGYLYSCKYCDFRSHDMTQFVGHMSEHTDFNKDPTFVCSGCSFLAKTPEGLSLH NATCHSGEASFVW
NVAKPDNHVVVEQSIPESTSTPDLAGEPSAEGADGQAEIIITKTPIMKIMKGAEAKKIHTLKENVSPQVGEALPKLST
GEMEVREGDHSFINGAVPVQSASASSAKNPHAANGPLIGTVPVLPAGIAQFLSLQQQPPVHAQHVVHQPLPTAKALPKVM
IPLSSIPTYNAAMDSNSFLKNSFHKFPYPTKAELCYLTVVTKYPEEQLKIWFTAQRLKQGISWSPEEIEDARKKMFNTVI
QSVPPQPTITVLNTPLVASAGNVQHLIIAALPGHVVGQPEGTGGGLLVTPLMANGLQATSSPLPLTVTSVPKQPGVAPIN
TVCSNTTSAVKVNAQAQSLLTACPSITSQAFLDASIIYKNKKSHEQLSALKGSFCRNQFPQGQSEVEHLTKVTGLSTREVRK
WFSDDRRYHCRNLKGSRAMIPGDHSSIIIDSVPEVSFSPSSKVPVETCIPPTATLATHPSAKRQSWHQTPDFTPTKYKERA
PEQLRALESSFAQNPLPLDEELDRLRSETKMTRREIDSWFSERRKKVNAEETKKAENASQEEEEAAEDEGGEEDELAEL
RVSGENGSLLEMPSSHILAERKVSPIKINLKNLRVTEANGRNEIPGLGACDPEDDES NKLAELPGKVSCCKTAQQRHLLR
QLFVQTQWPSNQDYDSIMAQTGLPRPEVVRWFSGDSRYALKNGQLKWYEDYKRGNFPPGLLV IAPGNRELLQDYIMTHKML
YEEDLQNLCDKTQMSSQVQKWF AEKMGEE TRAVADTGSSEDQGP GTGELTAVHKMGMDTYSEVSENSESWEPRVPEASSE
PFDTSPPQAGRQLETD(配列番号199)

30

NP_659501.1 SH3およびシステインリッチドメイン含有タンパク質3
MTEKEVLES PKPSFPAETRQSG LQRLKQLLRKGSTGTKEMLPPEPQANGEAVGAGGGPI
YYIYEEEEEEEEEEEEPPPEPPKL VNDKPHKFKDHF FKKPKFCDCARMIVLNNKFGLRC
KNCKTNIHEHCQSYVEMQRCFGKIPPGFHRAYSSPLYSNQQYACVKDLSAANRNDPVFETLRTGVIMANKERKKGQADKK
NPVAAAMMEEEPESARPEEGKPQDGNPEGDKKAEKKTDDKHKQPGFQQSHYFVALYRFKALEKDDLD FPPGEKITVIDDS
NEEWWRGKIGEKVGFFPPNFII RVRAGERVHRVTRSFVGNREIGQITLKKDQIVVQKGDEAGGYVKVYTGRKVG LFP TDF
LEEI(配列番号200)

40

NP_001167539.1 シナプトタグミン様タンパク質4
MSELLDLSFLSEEEKDLIISVLQRDEEVRKADEKRIIRRLKNELLEIKRKGAKRG SQHYSD
RTCARCQESLGR LSPKTNTRCGCNHLVCRDCRIQESNGTWRCKVCAKEIELKKATGDWFDQKVNRFAYRTGSEIIRMSL
RHKPAVSKRET VGGSL LHQTQM GDIWPGRKIIQERQKEPSVLFEV PKLKS GKSALAESES LDSFTADSDSTSR RDSL DK
SGLFPEWKMSAPKSQVEKETQPGGQNVV FVDEGEMIFKKNTRKILRPSEYTKSVIDL RPEDVVHESGSLGDRSKSV PGL
NVDMEEEEEEDIDHLVKLHRQKLARSSMQSGSSMSTIGSMMSIYSEAGDFGNIFVTGRIAFSLKYEQQTQSLVHVHKEC
HQLAYADEAKKRSNPYVKTYLLPDKSRQGRKTSIKRDTINPLYDETLRYEIPESLLAQRTLQFSVWHHGRFGRNTFLGE

50

AEIQMDSWKLDKKLDHCLPLHGKISAESPTGLPSHKGELVVSLKYIPASKTPVGGDRKSKGGEGGELQVWIKAEKNLTA
AKAGGTSDFSFKGYLLPMRNKASKRKTPVMKKTLNPHYNHTFVYNGVRLEDLQHMCLELTVWDREPLASNDLGGVRLGV
GTGISNGEVVDWMDSTGEEVSLWQKMRQYPGSWAEGTLQLRSSMAKQKLGL(配列番号201)

NP_001078956.1 ヒストンH2AデユビキチナーゼMYSM1

MAAEEADVDIEGDVVAAGAQPQSGENTASVLQKDHYLDSSWRTEGLIPWTLDNITISEENRAVIEKMLLEEEYYLSKKS
QPEKVLWDQKEDDKKYMKSLSQKTAKIMVHSPTKPASYSVKWTIEEKELFEQGLAKFGRRWTKISKLI GSRTVLQVKSYAR
QYFKNKVKCGLDKETPNQKTGHNLQVKNEDKGTAWTPSCLRGRADPNLNAVKIEKLSDDDEEVDITDEVDELSSQTPQKN
SSDLLLLDFPNSKMHETNQGEFITSDSQEALFSKSSRGCLQNEKQDETLSSSEITLWTEKQSNQDKKSIELNDQKFNELI
KNCNKHDGRGIIVDARQLPSPEPCEIQKNLNDNEMLFHSCQMVESHEEEELKPPEQIEIDRNI IQEEEKQAIPEFFEG
RQAKTPERYLKIRNYILDQWEICKPKYLNKTSVRPGLKNCQDVNCGRIHTYLELIGAINFGCEQAVYNRPQTVDKVRIR
DRKDAVEAYQLAQRLQSMRTRRRRRVRDPWGNWCDAKDLEGQTFEHLSAEELAKRREEEEKGRPVKSLKVPRPTKSSFDPFQ
LIPCNFFSEEKQEPFQVKVASEALLIMDLHAHVSMAEVIGLLGGRYSEVDKVVVEVCAAEPNSLSTGLQCEMDPVSQTQA
SETLAVRGFSVIGWYHSHPAFDPNPSLRDIDTQAKYQSYFSRGGAKFIMIVSPYNRRNNPLPYSQITCLVISEEISPDGS
YRLPYKFEVQQMLEEPQWGLVFEKTRWIEKYRLSHSSVPMCKIFRRDSDLTCLQKLECMRKTLSKVTNCFMAEEFLTE
IENLFLSNYKSNQENGVTENCTKELLM(配列番号202)

10

NP_004562.2 ホメオボックスタンパク質PKNOX1

MMATQTLSDSYQDQQMQVVTTELKTEQDPNCSEPDAEGVSPPPVESQTPMDVDKQAIYRHPLFPLLALLFEKCEQSTQG
SEGTTASFDVDIENFVRKQEKEGKPFCEPDTNLMVKAIQVLRILHLELEKVNELCKDFCSRYIACLKTKMNSETLL
SGEPGSPYSPVQSQQIQSAITGTISPQGI VVPASALQQGNVAMATVAGGTVYQPVTVVTPQGQVVTQTLSPGTIRIQNSQ
LQLQLNQDLSILHQDDGSSKNKRGVLPKHATNMRSWLFQHIGHPYTEDEKKQIAAQTNLTLLQVNNWFINARRRILQP
MLDSSCSETPKTKKKTAQNRPVQRFPDSIASGVAQPPPSSELTMSGAVVTITTPVNMNVDSLQSLSSDGATLAVQQVMM
AGQSEDESVDSTEEDAGALAPAHISGLVLENSDSLQ(配列番号203)

20

NP_001027453.1 Krueppel様因子10アイソフォームb

MEERMEMISERPKESSMYSWNKTAEKSDFEAVEALMSMSCSWKSDFKKYVENRPVTPVSDLSEENLLPGTPDFHTIPAFC
LTPPYSPSDFEPSQVSNLMAAPSTVHFKSLSDTAKPHIAAPFKEEEKSPVSAPKLPKAQATS VIRHTADAQLCNHQTCP
MKAASILNYQNNFRRRTHLNVEAARKNIPCAAVSPNRSKCERNTVADVDEKASAALYDFSVPSSETVICRSQPAPVSPQ
QKSVLVSPPAVSAGGVPPMPVICQMVPLPANNPVVTTVVPSTPPSQPPAVCPPVFMGTQVPKGAVMFFVPPQPVVQSSKP
PVVSPNGTRLSPAPIAPAGFSPSAKVTPQIDSSRIRSHICSHPGCGKTYFKSSHLKAHTRHTTGEKPFSCSWKGCERRFA
RSELSRHRRTHTGEKKFACPMCDRRFMRS DHLT KHARRHLSAKKLPNWQMEVSKLNDIALPPTPAPTQ(配列番号204)

30

NP_002720.1 造血系によって(hematopoietically)発現されるホメオボックスタンパク質HHEX

MQYPHPGPAAGAVGVPLYAPTPLLQPAHPTPFYIEDILGRGPAAPTAPTLPSPNSSFTSLVSPYRTPVYEPTPIHPAFS
HHSAAAALAAAYGPGGFGGPLYPFPRTVNDYTHALLRHDPGLKPLLWSPFLQRPLHKKRGGQVRFSNDQTI ELEKKFETQK
YLSPPERKRLAKMLQLSERQVKTWFQNRRAKWRRLKQENPQSNKKEELES LDSSCDQRQDLPSEQNKGASLDSSQCSPSP
ASQEDLESEISEDSDQEV DIEGDKSYFNAG(配列番号205)

40

NP_006352.2 ホメオボックスタンパク質Hox-B13

MEPGNYATLDGAKDIEGLLGAGGGRNLVAHSPLTSHPAAPTLMPAVNYAPLDLPGSAEPPKQCHPCPGVPQGTSPAPVPY
GYFGGGYYSCRVSRSSLKPCAQAATLAAYPAETPTAGEEYPSRPTEFAFYPGYPGTYPMASYLDVSVVQTLGAPGEPRH
DSLPLVDSYQSWALAGGWNSQMCCQGEQNP PGPFWKA AFADSSGQHPPDACA FRGRKKRIPYSKGQLRELEREYAANKF
ITKDKRRKISAATSLSERQITIFWQNRVKEKKVLAKVKN SATP(配列番号206)

NP_597721.2 ジンクフィンガータンパク質483アイソフォームa

MQAVVPLNKMTAISPEPQTLASTEQNEVPRVVTSGEQEAILRGNAADAESFRQRFRWFCYSEVAGPRKALSQWLWELCNQW
LRPDIHTKEQILELLVFEQFLTILPGEIRI WVKSQHPRESS

50

EEVVTLI EDLTQMLEEKDPVSQDSTVSQEENSKEDKMVTVCNPNTESCESITLKDVAVNFS
RGEWKKLEPFQKELYKEVLLLENLRNLEFLDFPVSKLELI SQLKWVELPWLL EEVSKSSRL
DESALDKI I ERCLRDDHGLMEESQQYCGSSEEDHGNQGN SKGRVAQNKT LSGSGSRGKKFDPDKSPFGHNFKETS DLI KH
LRVYLRRKKSRRYNESKKPF SFHSDLV LNRKEKTAGEKSRKSNDGGKVL SHSSALTEHQKRQKI IHLGDRSQKCSKCGI I FI
RRSTLSRRKTPMCEKCRKDSCQE AALNKDEGNESGEKTHKCSKCGKAFGYSASLT KHRR IHTGEKPYMCNECGKAFSDSS
SLTPHHRTHSGEKPFCDDCGKGFTLSAHLIKHQRIHTGEKPYKCKDCGRPFSDSSSLIQHQRIHTGEKPYTCSNCGKSF
SHSSSLSKHQRIHTGEKPYKCGECGKAFRQNSCLTRHQRIHTGEKPYLCNDCGMTFSHFTSVIYHQRLHSGEKPYPKCNQC
EKAFPTHSLSRHQRIHTGVKPYKCKEKGKSFSSQSSSLNEHHR IHTGEKPYECNYCGATFSRSSILVEHLKIHTGRREYE
CNECEKTFKSN SGLIRHRGFHSAE (配列番号207)

10

NP_001502.1 成長によって制御される (growth-regulated) アルファ
タンパク質前駆体

MARAALSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAAGRRAAGASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKN
GRKACLNPASPIVKKIIEKMLNSDKSN (配列番号208)

NP_001244.1 細胞分裂周期5様タンパク質

MPRIMIKGGVWRNTEDEILKAAVMKYGKNQWSRIASLLHRKSAKQCKARWYEWLDPSIKKTEWSREEEEEKLLHLAKLMPT
QWRTIAPIIGRTAAQCLEHYEFLLDKAAQRDNEEETDDPRKLKPGEIDPNPETKPARPDPIDMDEDELEMLSEARARLA
NTQGKKAKRKAREKQLEEARRLAALQKRRELRAAGIEIQKKRKRKRGV DYN AEIPFEKKPALGFYDTSEENYQALDADFR
KLRQQDL DGELRSEKEGRDRKKDKQHLKRKKE SDLP SAILQTSGVSEFTKKRSKLVLPAPQISDAELQEVVKVGQASEIA
RQTAEESGITNSASSTLLSEYNVTNNSVALRTPRTPASQDRILQEAQNLMA LTNVDTPLKGGLNTPLHESDFSGVTPQRQ
VVQTPNTVLSTPFRTPSNGAEGLT PRSGTTPKPVINSTPGRTPLRDKLININPEDGMADYSDPSYVKQMERESREHLRLGL
LGLPAPKNDFEIVLPENAEKELEEREIDDTYIEDAADVDARKQAIRDAERVKEMKRMHKAVQKDLPRPSEVNETILRPLN
VEPPLTDLQKSEELIKKEMITMLHYDLLHHPYEPSGNKKGKTVGFGTNNSEHITYLEHNPYEKFSKEELKKAQDVLVQEM
EVVKQGM SHGELSSEAYNQVWEECYQVLYLPGQSR YTRANLASKKDRIESLEKRLEINRGHMTTEAKRAAKMEKKMKIL
LGGYQSRAMGLMKQLNDLWDQIEQAHL ELRTFEELKKHEDSAIPRRLECLKEDVQRQQEREKELQHRYADL LLEKETLKS
KF (配列番号209)

20

NP_115816.2 リガンド依存性コリプレッサーアイソフォーム1

MQRMIQQFAAEYTSKNSSTQDPSQPNSTKNQSLPKASPVTTSP TAATTQNPVLSKLLMADQDSPLDLTVRKSQSEPSEQD
GVLDLSTKKSPCAGSTSLSHSPGCSSTQGNRPGRP SQYRPDGLRSGDGVPPRSLQDGTREGFGHSTSLKVPLARSLQIS
EELL SRNQLSTAASLGPSGL
QNHGQHLILSREASWAKPHYEFNLSRMKFRGNGALSNI SDLPFLAENSAFPKMALQAKQDGKKDVSHSSPVDLKIPQVRG
MDLSWESRTGDQYSYSSSLVMGSQTESALSKKLRAILPKQSRKSM LDAGPD SWGS DAEQSTSGQPYPTSDQEGDPGSKQPR
KKRGRYRQYNSEILEEAI SVVM SGKMSVSKAQS IYGI PHSTLEYKVKERLGT LKNPPKKMKLMRSEGPDVSVKIELDPQ
GEAAQSANESKNE (配列番号210)

30

NP_001502.1 成長によって制御されるアルファタンパク質前駆体

MARAALSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAAGRRAAGASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKN
GRKACLNPASPIVKKIIEKMLNSDKSN (配列番号211)

40

NP_005212.1 ホメオボックスタンパク質DLX-5

MTGVFDRRVPSIRSGDFQAPFQTSAMHHPSQESPTLP ESSATDS DYYSPTGGAPHGYCS
PTSASYGKALNPYQYQYHGVNGSAGSYPAKAYADYSYASSYHQYGGAYNRVPSATNQPEKEVTEPEVRMVNGPKPKVRKP
RTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELAASLGLTQTQVKIWFQNKRSKIKKIMKNGEMPPEHSPSSSDPMACNSPQS
PAVWEPQGSSRSLSHHPAHPPSTSNQSPASSYLENSASWYTS AASSINSHLPPPGSLQHPLALASGTLY (配列番号212)

NP_001124296.1 転写伸長因子SPT5アイソフォームa

MSDSEDSNFSEEDSERSSDGEEAEVDEERRSAAGSEKEEPEDEEEEEEEEEEEYDEEEEEE

50

EDDDRPPKKPRHGGFI LDEADVDEYEDQWEDGAEDILEKEEIEASNIDNVVLDEDRS
GARRLQNLWRDQREEELGEYYMKKYAKSSVGETVYGGSDDELSDDITQQQLLPGVKDPNLWTVKCKIGEERATAISLMRKF
IAYQFTDTPLQIKSVVAPEHVKGYYVEAYKQTHVKQAI EGVGNLRLGYWNQMVPIKEMTDVLKVVKEVANLKP KSWVR
LKRGIYKDDIAQVDYVEPSQNTISLKMIPRIDYDRIKARMSLKDWFAKRKKFKRPPQRLFDAEKIRSLGGDVASDGDFLI
FEGNRYSRKGF LFKSFAMSAVITEGVKPTLSELEKFEDQPEGIDLEVVTESTGKEREHNFQPGDNVEVCEGELINLQGKI
LSVDGNKITIMPKHEDLKDMLEFP AQELRKYFKMGDHVKVIAGRFEQDGTGLIVRVEENFVILFSDLTMHELKVLPRDLQL
CSETASGVVDVGGQHEWGELVQLDPQTVGVIVRLERETFQVLNMYGKVVTVRHQAVTRKKDNRF AVALDSEQNNIHVKDIV
KVIDGPHSGREGEIRHLFRSFAFLHCKKLVENGGMFVCKTRHLVLGGSKPRDVTNFTVGGFAPMSPRISSPMHPSAGGQ
RGGFGSPGGGSGGMSRGRGRRDNELIGQTVRISQGPYKGYIGVVKDATESTARVELHSTCQTI SVDRQRLTTVGSRRPGG
MTSTYGRTPMYGSQTPMYGSGSRTPMYGSQTPLQDGSRTPHYGSQTPLHDGSRTPAQSGAWDPNNPNTPSRAEEEEYEF 10
DDEPTSPQAYGGTPNPQTPGYDPDPSSPVNPQYNPQTPGTPAMYNTDQFSPYAAPSPQGSYQPSPPSYHQVAPSPAG
YQNT HSPASYHPTSPMAYQASPPSPVGYSPMTGPAGSPGGYNPHTPGSGIEQNSSDWVTTDIQVKVRDITYLDTQVVGQ
TGVIRSVTGMCSVYLKDESEKVSISSEHLEPITPTKNNKVKVI LGEDREATGVLLSIDGEDGIVRMDLDEQLKILNLRFL
LGKLL EA (配列番号213)

NP_001193954.1 POUドメイン, クラス2, 転写因子2アイソフォーム1
MVHSSMGAPEIRMSKPLEAEKQGLDSPSEHTDTERNGPD TNHQNPNKTS PFVSPTGPS
TKIKAEDPSGDSAPAALPPQPAQPHLPQAQLMLTGSQLAGDIQQLQLQLVLPVGHHL
QPPAQFLLPQAQSQPGLLPTPNLFQLPQQTQGALLTSQPRAGLPTQAVTRPTLPDPHLS
HPQPPKCLEPPSHPEEPSDLEELEQFARTFKQRRIKLGFTQGDVGLAMGKLYGNDFSQTT 20
ISRFEALNLSFKNMCKLKPLLEKWLND AETMSVDSSLPSPNQLSSPSLGF DGLPGRRRKK
RTSIETNVRFALEKSFLANQKPTSEEILLIAEQLHMEKEVIRVWFCNRRQKEKRINPCSA
APMLPSPGKPASYS PHMVT PQGGAGTLPLSQASSSLSTTVTTLSSAVGTLHPSRTAGGGG
GGGGAAPPLNSIPSVTPPPPATTNSTNPSPQGS HSAIGLSGLNPSTGPGLWWNPAPYQP (配列番号214)

NP_057588.1 39Sリボソームタンパク質L27, ミトコンドリア
MASVVLALRTRTA VTSLLSPTPATALAVRYASKKSGGSSKNLGGKSSGRRQGIKKMEGHYVHAGNIIATQRHFRWHPGAH
VGVGKNKCLYALEEGIVRYTKEVYVPHPRNTEAVDLITRLPKGAVLYKTFVHVVPAPKEGTFKLVAML (配列番号215)
)

NP_000177.2 補体H因子アイソフォームa前駆体
MRL LAKII CLMLWAI CVAEDCNELPPRRNTEILTGSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLG
NVIMVCRKGEWVALNPLRKCKQRP CGHPGDT PFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPI
CEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFW SKEPKCVEISCKSPDVINGSP
ISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPI PNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFY
ATRGN TAKCTSTGWI PAPRCTLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGKYYSY CDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWS
PAVPCLRKCYFPYLENGYNQNHGRKFVQGSIDVACHPGYALPKAQT TVTCMENGWSPTPRCIRVKTC SKSSIDIENGFI
SESQYTYALKEKAKYQCKLGYVTADGETSGSITCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDTL DYECHDGY
ESNTGSTTGSIVCGYNGWSDLPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVG EVLKFSCKPGFTIVGPNSVQCYHFG LSPDL
PICKEQVQSCGPPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEVVEYYCNPRFLMKGP NKIQCVDGEWTTLPVCIVEESTCGDIPELEHG 40
WAQLSSPPYYYGDSVEFNCSESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCVAIDKLKKCKSSNLIILEEHLKNKKEFDHNSNIRYR
CRGKEGW IHTVCINGRWDPEVNC SMAQIQLC PPPPQIPNSHNM TTTLN YRDGEKVS VLCQENYLIQE GEEITCKDGRWQS
IPLCVEKIPCSQPPQIEHGTINSSRSSQESYAHGTKLSYTC EGGFRI SEENETTCYMGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHG
VVAHMSDSYQYGE E VTYKCFEGFGIDGPAIAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSLPSFENAI PMGEKKDVYKAGEQV TYTCAT
YYKMDGASNVT CINSRWTGRPTCRDTSCVNPPTVQNAYIVSRQMSKYPSGERVRYQCRSPYEMFGDEEVMCLNGN WTEPP
QCKDSTGKCGPPPPIDNGDITSFPLSVYAPASSVEYQCQNL YQLEGNKRITCRNGQWSEPPKCLHPCV ISREIMENYNIA
LRWTAQKQLYSRTGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPTCAKR (配列番号216)

NP_000177.2 補体H因子アイソフォームa前駆体
MRL LAKII CLMLWAI CVAEDCNELPPRRNTEILTGSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRK 50

QKRPCGHPGDTFPGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSS
AMEPDREYHFGQAVRFVNCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWWSKEKPKCVEISCKSPDVINGSPI SQKI IYKENERFYKCNMG
YEYSERGDVAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPIYPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWI PAPRC
TLKPCDYPDIKHGGLYHENMRRPYFPVAVGKYYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPAVPCLRKCYFPYLENGYNQ
NHGRKFVQKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTCSKSSIDIENGFI SESQYTYALKEKAKYQCKLG
YVTADGETSGSITCGKDGWSAQPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIVCGYNGWSD
LPICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGVLKFSCKPGFTIVGPNVSVQCYHFGLSPLDLPICKEQVQSCGPPPELLNGN
VKEKTKEEYGHSEVVEYYCNPFLMKGPNKIQCVDGEWTTLPVCIVEESTCGDIPELEHGWAQLSSPPYYYGDSVEFNCS
ESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCAIDKCLKCKSSNLIILEEHLKNKKEFDHNSNIRYRCRGKEGWIHTVCINGRWDPE
VNCSMAQIQLCPPPPQIPNSHNMTTTLNRYDGEKVSVLCQENYLIQEGEETCKDGRWQSIPLCVEKIPCSQPPQIEHGT
INSSRSSQESYAHGTKLSYTCGGFRISEENETTCYMGKWSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGEEVYKCF
EGFGIDGPAIAKCLGEKWSHPPSCIKTDCLSLPSFENAI PMGEKKDVYKAGEQVTTYTCATYYKMDGASNVTICINSRWTR
PTCRDTSVCNPPPTVQNAIVSRQMSKYPSEGERVRYQCRSPYEMFGDEEVMCLNGNWTPEPPQCKDSTGKCGPPPPIDNGDI
TSFPLSVYAPASSVEYQCQNLQYLEGNKIRTCRNGQWSEPPKCLHPCVIRSREIMENYNIALRWTAQKLYSRTGESVEFV
CKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPTCAKR (配列番号217)

10

NP_002105.2 ジンクフィンガータンパク質40

MPRTKQIHPRLNRDKIEEAQKELNGAEVSKKEILQAGVKGTSESLKGVKRKKIVAENHLKKIPKSPLRNPLQAKHKQNT
ESSFAVLHSASESHKKQNYIPVKNKGQFTKQNGETPGIIA
EASKSEESVSPKKPLFLQQPSELRRWRSEGADPAKFSDLDEQCDSSSLSSKTRTDNSECI
SSHCGTTSPSYTNTAFDVLKAMEPELSTLSQKGSPCAIIKTEKLRPNKTARSPPKLKNSS
MDAPNQTSQELVAESQSSCTSYTVHMSAAQKNEQGAMQSASHLYHQHEHFVPKSNQHNQQLPGCSGFTGSLTNLQNEA
KLEQVYNIAVTSSVGLTSPSSRSQVTPQNQQMDSASPLSISPANSTQSPMPPIYNSTHVASVNVQSVEQMCNLLLKDQKP
KKQGYICEYCNRAKAPSVLLKHIRSHTGERPYPCVTCGFSFKTKSNLYKHKKSHAHTIKLGLVLQPDAGGLFLSHESP
KALS IHSDVEDSGESEEAGATDERQHDLGAMELQPVHI IKRMSNAETLLKSSFTPSSPENVI GDFLLQDRSAESQAVTEL
PKVVVHHVTVSPLRTDSPKAMPKPELSSAQKQKDLQVTNVQPLSANMSQGGVSRLETNENSHQKGMNPLEGKQDSHVG
TVHAQLQRQATDYSQEQQGKLLSPRSLGSTDSGYFSRSESADQTVSPPTPFARRLPSTEQDSGRSNGPSAALVTTSTPS
ALPTGEKALLLPQMRRPLATKTLEERISKLISDNEALVDDKQLDSVKPRRTSLSRGSDSPKSYIFKDSFQFDLPKVG
RRTSSSDIPKSPFTPEKSKQVFLSVPSLDCLPITRSNSMPTTGYSAPVANIIPPPHPLRGSQSFDDKIGTFYDDVFFV
SGPNAPVPQSGHPRTLVRQAAIEDSSANESHVLGTGQSLDESHQGCHAAAGEAMSVRSKALAQGPHEKKKSHQGRGTMFE
CETCRNRYRKLENFENHKKFYCSELHGPKTKVAMREPEHSPVPGGLPQILHYRVAGSSGIWEQTPQIRKRRKMKSVGDD
EELQQNESGTPSKSSEGLQFQNALGCNPSLPKHNVTRSDQQHKNIQLNQSHIHLVARGPEQTMDPKLSTIMEQQISSAA
QDKIELQRHGTGISVIQHTNSLSRPNFDPKPEPFERASPVSFQELNRTGKSGSLKVIIGISQEEHSPSRDGSHPHQLALSD
ALRGELQESSRKSPSERHVLGQPSRLVRQHNIVQPEILVTEEPDRDLEAQCHDQEKSEKFSWPQRSETLSKLPTEKLPPK
KKRLRLAEIEHSSSTESSFDSTLSRSLSRESSLSHTSSFSASLDIEDVSKTEASPKIDFLNKAFLMIPAGLNTLNVPGCH
REMRRTASEQINCTQTSMEVSDLRKSFDCGSIPTPQTTPTELQPPSSPSRVGVTGHVPLLERRRGPLVRQISLNIAPD
SHLSPVHPTSFQNTALPSVNAVVPYQGPQLTSTSLAEFSANTLHSQTQVKDLQAETSNSSSTNVFPVQQLCDINLLNQIHA
PPSHQSTQLSLQVSTQGSKPDKNVSLSGSSKSEDCFAPKYQLHCQVFTSGPSCSSNPVHSLPNQVSDPVGTDHCVTSAT
LPTKLIDSMSNSHPLLPPELRPLGSQVQKVPSSFMLPIRLQSSVPAYCFATLTSLPQILVTQDLNPQPICTNHSVVPIS
EEQNSVPTLQKGHNALPNPEKEFLCENVFSEMSQNSSLSSESLPITQKISVGRLSPPQESSASSKRMLSPANSLDIAMEK
HQKRAKDENGAVCATDVRPLEALSSRVNEASKQKKPILVRQVCTTEPLDGVMLEKDVFSQPEISNEAVNLTNVLPADNSS
TGCSKFVVEPISELQEFENIKSSTSLTLTVRSSPAPSENTHISPLKCTDNNQERKSPGVKNQGDKNVIEEQSQQPVTSL
SLFNIKDTQQLAFPSLKTTFNFTWCYLLRQKSLHLPQKDQKTSAYTDWTVSASNPNPLGLPTKVALALLNSKQNTGKSLY
CQAITTHSKSDLLVYSSKWKSSLSKRALGNQKSTVVEFSNKDASEINSEQDKENSLIKSEPRRIKIFDGGYKSNEEYVYV
RGRGRGKYICEECGIRCKKPSMLKKHIRTHTDVRPYHCTYCNFSFKTKGNLTKHMKSKAHKKCVDLGVSVGLIDEQDTE
ESDEKQRFYSYERSGYDLEESDGPDEDDNENEDDEDSQAESVLSATPSVTASPPHLPSSRLQDPVSTDEDVRI TDCFSG
VHTDPMDDLPRALLTRMTVLSTAQSDYNRKTLSPGKARQRAARDENDTIPSVDTSRSPCHQMSVDYPESEEILRSSMAGK
AVAITQSPSSVRLPPAAAHEHSPQTAAGMPSVASPHDPQEQKQITLQPTPLPSPHTHLFSHLPLHSQQQSRTPYNMVP
VGGIHVVPAGLTYSTFVPLQAGPVQLTIPAVSVVHRTLGTGHRNTVTEVSGTTNPAGVAELSSVVPICIPIGQIRVPGLQNL
STPGLQSLPSLSMETVNI VGLANTNMAPQVHPPGLALNAVGLQVLTANPSSQSSPAPQAHIPGLQILNIALPTLIPSVSQ

20

30

40

50

VAVDAQGAPEMPASQSKACETQPKQTSVASANQVSRTESPQGLPTVQRENAKKVLNPPAPAGDHARLDGLSKMDTEKAAS
ANHVKPKPELTSIQGQPASTSQPLLKAHSEVFTKPSGQQTLSQDRQVPRPTALPRRQPTVHFSDVSSDDDEDRLVIAT(
配列番号218)

NP_443177.1 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C
MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCACGLLRTPRPKPAGASSPAPRTALQPQ
ESVGAGAGEAALPLPGLLFGAPALLGLALVLALVLVLVGLVSWRRRRQRRLRGASSAEAPDGDKDAPEPLDKVILSPGISDA
TAPAWPPPGEDPGTTPPGHSPVPATELGSTELVTTKTAG
PEQQ(配列番号219)

10

NP_059523.2 テロメア反復結合因子1アイソフォーム1
MAEDVSSAAPSPRGCADGRDADPTEEQMAETERNDEEQFECQELLECCVQVGAPEEEEEEEEDAGLVAAEAVAAGWMLD
FLCLSLCRAFRDGRSEDFRTRNSAEAI IHGLSSLTACQLRTIYICQFLTRIAAGKTLDQFENDERITPLESALMIWGS
IEKEHDKLHEEIQNLIKIQAIIVCMENGNFKEAEVFERIFGDPNSHMPFKSKLLMIISQKDTFHSFFQHFSYNHMEKI
KSYVNYVLSEKSTFLMKAALKVVEKTRTITSQDKPSGNDVEMETEANLDTRKSVSDKQSAVTESEGETVSLLRSHKN
LFLSKLQHGTTQQDLNKKERRVGTPTSTKKKKESRRATESRIPVSKSQPVTPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGE
GNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLKLISDSSED(配列番号220)

NP_116262.2 ユビキチン関連およびSH3ドメイン含有タンパク質B
MAQYGHPSPLGMAAREELYSKVTTPRRNRQQRPGTIKHGSALDVLLSMGFPRARAQKALASTGGRSVQAACDWLFVSHVGD
FLDDPLPREYVLYLRPTGPLAQKLSDFWQQSKQICGKNKAHNIFPHITLCQFFMCEDSKVDALGEALQTTVSRWKCKFSA
PLPLELYTSSNFIGLFVKEDSAEVLKKFAADFAAEAASKTEVHVPEPHKKQLHVTLAYHFQASHLPTLEKLAQNIDVKLGC
DWVATIFSRDIRFANHETLQVIYPYTPQNDDLELVPGDFIFMSPMEQTSTSEGWYIGTSLTTGCSGLLPENYITKADEC
STWIFHGSYSILNTSSNSLTFGDGVLERRPYEDQGLGETTPLTIICQPMQPLRVNSQPGPQKRCCLFVCRHGERMDVVFG
KYWLSQCFDAKGRIYRTNLNMPHSLPQRSGGFRDYEDAPI TVFGCMQARLVGEALLESNTIDHVCSPSLRCVQTAHN
ILKGLQQENHLKIRVEPGLFEWTKWVAGSTLPAWIPPELAAANLSVDTTYRPHIPI SKLVVSESYDITYISRSFQVTKEI
ISECKSKGNLILIVAHASSLEACTCQLQLSPQNSKDFVQMRKIPYLGFCSCCELGETGIWQLTDPPIPLPLTHGPTGGF
NWRETLLE(配列番号221)

20

NP_001136156.1 ジンクフィンガーMYMタイプタンパク質5アイソフォーム3
MEKCSVGGLELTEQTPALLGNMAMATSLMDIGDSFGHPACPLVSRSRNSPVEDDDDDDDVVFIESIQPPSISAPAIADQR
NFI FASSKNEKPQGNYSVIPSSRDLASQKGNISSETIVIDDEEDIETNGGAEEKSSCFIEWGLPGTKNKTNDLDFSTSSL
SRSKTKTGVRPFNPGRMNAGDLFQNGEFATHHSPDSWISQSASFPSNQKQPGVDSLSPVALLRKQNFQPTAQQLTKPA
KITCANCKKPLQKGQTAYQRKGAHLFCSTTCLSSFHSHKRTQNTRSIICKKDASTKKANVILPVESKSFQEFYSTSCLS
PCENNWNLLKGVFNKSRCTICSKLAEIRHEVSVNNVTHKLCNHCNFKYRLANGLIMNCCEHCGEYMPKSTGNNILVIG
GQQRFCQSCINEYKQMMETKSKKLTAENRKRNAFRENEKQLYGSSNTLLKKIEGIEKKEKTSQLQLSVECGTDTL
LIQENVNLPPSSTSTIADTFQEQLLEKNFEDSIVPVVLSADPGTWPRILNLIKQRTLVENVPPQVRNFNFPKDNTGRKFS
ETYYTRILPNGEKTTRSWLLYSTSKDSVFCLYCKLFEGGKNQLKNENGCKDWQHLSHILSKHEESEMHVNNSVKYSKLKS
DLKKNKAIDAAEHRLYENKNDGVLLLYT(配列番号222)

30

NP_004882.1 39Sリボソームタンパク質L33, ミトコンドリアアイソフォームa
MFLSAVFFAKSKSKNILVRMVSEAGTGFCFNTKRNLREKLTLHYDPVVKQRVLFVEKKKIRSL(配列番号223)

40

NP_008841.2 E3ユビキチンタンパク質リガーゼRBBP6アイソフォーム1
MSCVHYKFSSKLNVDYTFDGLHISLCLDKKQIMGREKLKAADCQLITNAQTKEEYTDNALIPKNSSVIVRRIPIGGV
KSTSKTYVISRTEPAMATTKAIDDSSASISLAQLTKTANLAEANASEEDKIKAMMSQSGHEYDPINYMKKPLGPPPPSYT
CFRCGKPGHYIKNCPTNGDNFESGPRIKKSTGIPRSFMMEVKDPNMKGAMLTNTGKYAIPITIDAEAYAIGKKEKPPFLP
EEPSSSSEDDPIPELLCLICKDIMTDAVVPCCGNSYCDICRTALLESDEHTCPTCHQNDVSPDALIANKFLRQAVN
NFKNETGYTKRLRKQLPPPPPPPIPPPRPLIQRNLQPLMRSPISRQDPLMIPVTSSSTHPAPSISSLTSNQSSLAPPVSG
NPSSAPAPVPDITATVISIVHSEKSDGPFRRSDNKILPAAALASEHSGKTSSIAITALMEEKGYQVPVLGTPSLLGQSLL

50

HGQLIPTTGPVRIINTARPGGGRPGWEHSNKLGYLVSPQQIRRGERSCYRSINRGRHHSERSQRTQGPSLPATPVFVVPV
PPPLYPPPPHTLPLPPGVPPPQFSPQFPPGQPPPAGYSVPPPGFPPAPANLSTPWVSSGVQTAHSNTIPTTQAPPLSREE
FYREQRRLKEEEEEKSKLDEFTNDFAKELMEYKKIQKERRRSFSRSKSPYSGSSYSRSSYTSKSRSGSTRSRYSRSFS
RSHSRYSRSPPYPRRGRGKSRNYSRSHGYHRSRSPPYRRYHSRSPQAFRGQS
PNKRNVPPQGETEREYFNRYREVPPPYDMKAYYGRSVDFRDPFEKERYREWERKYREWEYKYYKGYAAGAQRPSANRENF
SPERFLPLNIRNSPFTRGRREDYVGGQSHRSRNIGSNYPE
KLSARDGHNQKDNTKSKEKESENAPGDGKGNKHKHRRKRRKGESEGFNLPELLETSRKSREPTGVEENKTDLSLFLPSR
DDATPVRDEPMDAESITFKSVSEKDKRERDKPAKAGDKTKRKNDSAVSKKENIVKPAKGPQEKVDGERERSRSEPPIK
KAKEETPKTDNTKSSSSSQKDEKITGTTPRKAHKSASKEHQETKPVKEEKVKKDYSKDVKSEKLTTKEEKAKKPNEKNKPL
DNKGEKRRKRTTEKGVKDFESSMKISKLEVTEIVKPSPKRKMEDPTEKMDRTPEKDKISLSAPAKKIKLNRETGKKIG
STENISNTKEPSEKLESTSSKVKQEKVKGVRRKVTGTGEGSSSTLVDTSTSSSTGGSPVRKSEEKTDTKRTVIKTMEEYN
NDNTAPAEDVIIMIQVPQSKWDKDDFESEEDVKSTQPISSVGKPASVIKNVSTKPSNIVKYPEKESEPSEKIQKFTKDV
SHEIIQHEVKSSKNSASSEKGTKDRDYSVLEKENPEKRKNSTQPEKESNLDRLNEQGNFKSLSQSSKEARTSDKHDSTR
ASSNKDFTPNRDKKTDYDTREYSSSKRRDEKNELTRRKDSPSRNKDSASGQKNKPREERDLPKKGTGDSKKSNSSPSRDR
KPHDHKATYDTRKPNEEKSVKDNPCDKREKHVLEARNKKESSGNKLLYILNPPETQVEKEQITGQIDKSTVKPKQLSH
SSRLSSDLTREDEAAFEPTYNESDSESNVSKKEESSGNI SKDLKDKIVEKAKESLDTAAVVQVGISRNQSHSSPSVSP
SRSHSPSGSQTRSHSSASSAESQDSKKKKKKKKKKKKHKKHKKHKKHKKHKKHAGTEVELEKSQKHKKKKKKSKKNKDKEKEK
EKDDQKVKSVTV (配列番号224)

10

NP_004764.1 ジンクフィンガーHITドメイン含有タンパク質3

20

MASLKCSTVVCVICLEKPKYRCAPCRVPYCSVVCFRKHKEQCNPETRPVEKKIRSAALPTK
TVKPVENKDDDDSIADFLNSDEEDRVSLQNLKNLGESATLRSLLNPHLRQLMVNLDQGEDKAKLMRAYMQEPLFVEFA
DCCLGIVEPSQNEES (配列番号225)

NP_001663.2 アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体

MDVTRLLLATLLVFLCFFTANSHLPPEEKLRRDRSLRSNSSVNLLDVPSVSIVALNKKSK
QIGRKAEEKRRSSKKEASMKKVVRPRTPLSAPCVATRNSCKPPAPACCDPCASCQCRFFRSACSCRVLNLNC (配列番
号226)

NP_002334.2 ラクトトランスフェリンアイソフォーム1前駆体

30

MKLVFLVLLFLGALGLCLAGRRRSVQWCAVSQPEATKCFQWQRNMRKVRGPPVSCIKRDSPIQCIQAI AENRADAVTLDG
GFIYEAGLAPYKLRPVAAEVYGTERRPRTHYYAVAVVKKGGSFQLNELQGLKSCHTGLRRTAGWNVPIGTLRPFNLWTGP
PEPIEAAVARFFSASCVPAGDKGQFPNLCRLCAGTGGENKCAFSSQEPYFSYSGAFKCLRDGAGDVAFIRESTVFEDLSDE
AERDEYELLCPDNTRKPVDFKDKCHLARVPASHAVVARSVNGKEDAIWNLLRQAQEKFGKDKSPKFQLFGSPSGQKDLLFK
DSAIGFSRVPPRIDSGLYLGSGYFTAIQNLRKSEEEVAARRARVVWCAVGEQELRKCQWWSGLSEGSVTCSSASTTEDCI
ALVLKGEADAMSLDGGYVYTAGKCGLVPLAENYKSQQSSDPDPNCVDRPVEGYLAVAVVRRSDTSLTWNVSKGKKSCHT
AVDRTAGWNI PMGLLFNQTGSCKFDEYFSQSCAPGSDPRSNLCALCIGDEQGENKCVPSNERYYYGTGAFRCLAENAGD
VAFVKDVTVLQNTDGNNEAWAKDLKLADFALLCLDGKRKPVTEARSCHLAMAPNHAVVSRMDKVERLKQVLLHQQAKFG
RNGSDCPDKFCLFQSETKNLLFNDNTECLARLHGKTITYEKYLGPPQYVAGITNLKKCSTSPLEACEFLRK (配列番号2
27)

40

NP_002257.1 インポーチンサブユニットアルファ-2

MSTNENANTPAARLHRFKNGKGDSTEMRRRIEVNVELRKAKKDDQMLKRRNVSSFPDDATSPQLQENRNNQGTWNWSVDD
IVKGINSSNVENQLQATQAARKLLSREKQPPIDNIIRAGLIPKFVSFLGRTDCSPIQFESAWALTNIASGTSEQTKAVVD
GGAIPAFISLLASPHAHISE
QAVWALGNIAGDGSVFRDLVIKYGAVDPLLALLAVPDMSSLACGYLRNLTWTLNLNCRKNPAPPIDAVEQILPTLVRL
HHDDPEVLADTCWAI SYLTGDPNERIGMVVKTGVVPQLVKLLGASELPITVPALRAIGNIVTGTDEQTQVVIDAGALAVF
PSLLTNPKTNIQKEATWMSNITAGRQDQIQQVNHGLVPFLVSVLSKADFKTQKEAVWAVTNYTSGGTVEQIVYLVHCG
IIIEPLMNLLTAKDTKIIILVILDAISNIFQAAEKLGETEKL SIMIEECGLDKIEALQNHENESVYKASLSLIEKYFSVEE
EEDQNVVPETTSEGYTFQVQDGAPGTFNF (配列番号228)

50

NP_114440.1 P O Z - , A T フック-およびジンクフィンガー含有タンパク質 1 短アイソフォーム

MERVNDASCGPSGCTYQVSRHSTEMLHNLNQQRKNGGRFCDVLLRVGDESFPRAHRAVLAACSEYFESVFSQALGDGGAA
DGGPADVGGATAAPGGGAGGSRELEMHTISSKVFGDILDFAYTSRIVVRLESFPELMTAAKFLLMRSVIEICQEVIKQSN
VQILVPPARADIMLFRPPGTSDLGFLDMTNGAALAANSNGIAGSMQPEEEAARAAGAAIAGQASLPVLPVGDRLPMVAG
PLSPQLLTSPFPSSVASSAPPLTGKRGRGRPRKANLLDSMFGSPGGLREAGILPCGLCGKVFTDANRLRQHEAQHGVTSLQ
LGYIDLPPPRLGENGLPISEDPDGPRKRSRTRKQVACEICGKIFRDVYHLNRHKLSHSGEKPYPSCPVCGLRFRKDRMSY
HVRSHDGSVGKPYICQSCGKGFSRPDHLNGHIKQVHTSERPHKCQVWVGSSSGLPPLPLEPLPSDLPSWDFAPALWRSSHS
VPDTAFSLSLKKSFPALENLGAHSSNTLFCPAPPGYLRQGWTTPEGSRAFTQWPVG(配列番号229)

10

NP_001159896.1 ガストリクシンアイソフォーム 2 プレプロタンパク質

MKWMVVVLVCLQLLEAAVVKVPLKKFKSIRETMKEKGLLGEFLRTHKYDPAWKYRFGDLSTVTEPMAYMDAAVFGEISIG
TPPQNFLVLFDTGSSNLWVPSVYCQSQACTSHSRFNPSESSYSTNGQTFSLQYSGSGLTGFFGYDTLTQVSIQVPNQEF
GLSENEPGTNFVYAQFDGIMGLAYPALSVDEATTAMQGMVQEGALTSPVFSVYLSNLVLESSGLGPLLTPSRAAPPSSTL
QLPEKPLEQTWNILTPFTKTLPVSNLSRKVTSWAGVGIPVTCLPEAGSGGERRAECEGLGVPTTRGPSPRSQHHS(配列
番号230)

NP_001036053.1 スヌルボルチン (snurportin) - 1

MEELSQUALASSFSVSQDLNSTAAPHRLSQYKSKYSSLEQSERRRRRLLELQKSKRLDYVN
HARRLAEDDWTGMESEEEENKKDDEEMDIDTVKKLPKHYANQLMLSEWLIDVPSDLGQEWIVVVCPVGKRALIVASRGSTS
AYTKSGYCVNRFSSLLPGGNRRNSTAKDYTI LDCIYNEVNQTYVLDVMCWRGHPFYDCQTDFRFYWMHSHKLPEEEGLGE
KTKLNPFKFVGLKNFPCTPESLCDVLSMDFPFVDGLLFYHKQTHYSPGSTPLVGLRPYMSDVGLGAVPAGPLTTKPD
YAGHQLQQIMEHKKSQKEGMKEKLTHKASENGHYELEHLSTPKLKGSSHSPDHPGCLMEN(配列番号231)

20

NP_054798.1 Krueppel様因子15

MVDHLLPVDFNFSSPKCPVGYLGDRLVGRRAYHMLPSPVSEDDSDASSPCSCSSPDSQALCSCYGGGLGTESQDSILDFL
LSQATLGSAGSSGSSIGASSGPVAVGWPRRAAPVKGEHFCLPEFPLGDPDDVPRPFQPTLEEIEEFLEENMEPGVKEVP
EGNSKDLDACSQLSAGPHKSHLHPGSSGRERCSPPPGGASAGGAQGGGGPTPDGPIPVLLQIQPVVVKQESGTGPASPG
QAPENVKVAQLLVNIQGQTFALVPQVVPSSNLNLPSKFVRIAPVPIAAKPVGSGPLGPGP
AGLLMGQKFPKNPAAELIKMHKCTFPGCSKMYTKSSHLKAHLRRHTGEKPFACWTWPGCGWRFSRSELSRHRSHSGVKP
YQCPVCEKKFARSDHLSKHIKVHRFPRSSRSVRSVN(配列番号232)

30

NP_001006657.1 ジンクフィンゲータンパク質473

MAEEFVTLKDVGMDFTLGDWEQLGLEQGDTFWDTALDNCQDLFLDDPPRPNLTSHPDGSLEDLEPLAGGSPEATSPDVTET
KNSPLMEDFFEEGFSQEIIEMLSKDGFWSNFGACIEDTWLDSLLGDPESSLRSDIATNGESPTECKSHELKRGLSPVS
TVSTGEDSMVHNVSEKTLTP
AKSKEYRGEFFSYSDHSQQDSVQEGEKPYQCSECGKSFSGSYRLTQHWITHTREKPTVHQECEQGFDNRNASLSVYPKTHT
GYKFYVCNEYGTTFSQSTYLWHQKTHTEGKPKSQSDHPPSHDTQPGEHQKTHTDKSYNCNECGKAFTRI FHLTRHQK
IHTRKRYECSKCQATFNLRKHLIQHQKTHAAKTTECQECGKIFRHSSLLIEHQALHAGEEPYKNERGKSFRHNSTLKI
HQRVHSGEKPYPKCSECGKAFHRHHLNEHRRIHGTGRPHKCQECVRSFSRPSHLMRHQAIIHTAEKPYSCAECKETFSDDN
RLVQHQMHTVKTPTYECQECGERFICGSTLKCHESVHAREKQGGFFVSGKILDNPEQKEKCFKCNKEKTFSCSKYLTQH
ERIHTRGVKPFECDCQKAFGQSTRLIHHQRIHSRVRLYKWEQGAISSASLIKLQSFHTKEHPFKNECGKTFSSHSAH
LSKHQLIHAGENPFKCSKCDRVFTQRNYLVQHERTHARKKPLVCNECGKTFRQSSCLSKHQRIHSGEKPVYCDYCGKAFG
LSAELVRHQRIHTGEKPYVCQECGKAFTQSSCLSIHRRVHTGEKPYRCGECGKAFAQKANLTQHQRRIHTGEKPYSCNVCG
KAFVLSAHLNQHLRVHTQETLYQCQRCQKAFRCHSSLSRHQRVHNKQYCL(配列番号233)

40

NP_002219.1 転写因子AP-1

MTAKMETTFYDDALNASFLPSESGPYGYSNPKILKQSMTLNLADPVGSLKPHLRKNSDLLTSPDVGLLKLASPELERLI
IQSSNGHITTTPTPTQFLCPKNVTDEQEGFAEGFVRALAEHLHSQNTLPSVTSAAQPVNGAGMVAPAVASVAGGSGSGGFS

50

ASLHSEPPVYANLSNFPNGALSSGGGAPSYGAAGLAFPAQPQQQQPPHHLPPQMPVQHPRQLQALKEEPQTVPEMPGETP
PLSPIDMESQERIKAEKRMRNRRIAASKCRKRKLERIARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNHVNSGC
QLMLTQQQLQTF (配列番号234)

NP_113674.1 ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa

MTKSLESVSFKDVTVDVDFSRDEWQQDLDAQKSLYREVMLENYFNLSVGCQVPKPEVIFSL
EQEPCMLDGEIPSQSRPDGDIGFGPLQQRMSEEVSFQSEININLFTRDDPYSILEELWKDDEHTRKCGENQNKPLSRVV
FINKKTLANDSIFEYKDIGEIVHVNTLVSSRKRPHNCNSCGKNLEPIITLYNRNNATENSDDKTIGDGDIFTHLNSHTEV
TACECNQCGKPLHHKQALIQQQKIHTRESLYLFSYVNVFSPKSHAFAHESICAEKQHECHECEAVFTQKSQLDGSQRV
YAGICTEYEKDFSLKSNRQKTPYEGNYKCSYDGRAFIQKSDLFRCQRIHSGEKPYEYSECEKNLPQNSNLNIHKKIHTG
GKHFECTECGKAFTRKSTLSMHQKIHTGEKPYVCTECGKAIFRKSHFITHERIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQHLVHQ
IHTGENPFICSECGKVFTHTKTNLIHQKIHTGERPYICTVCGKAFTDRSNLIKHQKIHTGEKPYKCSDCGKSFTWKSRLR
IHQKCHTGERHYECSECGKAIFIQKSTLSMHQRIHRGEKPYVCTECGKAFFHKSHFITHERIHTGEKPYECSI
CGKSFTKK
SQLHVHQQIHTGEKPYRCAECGKAFTDRSNLFTHQKIHTGEKPYKCSDCGKAFTRKSGLHIHQQSHTGERHYECSECGKA
FARKSTLIMHQR IHTGEKPYICNECGKSFIQKSHLNRHRIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQLEHHRIHTGEKPYICAE
CGKAFTIRSNLIKHQKIHTKQKPYKCSDLGKALNWKPQLSMPQKSDNGEVECSMPQLWCGDSEGDQGLSSI (配列番
号235)

10

NP_001166146.1 ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa

MALTQGGVTFRDVAIEFSQEEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLASLAGISCFDLISIM
LEQGKEPFTLESQVQIAGNPDGWEWIKAVITALSSEFVMKDLLHKGSNTGEVFTQTVMLERQESQDIEGCSFREVQKNTH
GLEYYQCRDAEGNYKGVLLTQEGNLTHGRDEHDKRDARNKLIKQNLGLSLQSHLPQLFQYEGKIYECNQVEKSFNNSS
VSPQQMPYNVKTTHISKYKLDIFSSLLLTQGGKANNWGWSPYKSNCGMVFQNSHLASHQRSHTKEKPYKCYECGKA
FRTRSNLTTHQVIHTGEKRYKNECGKVFSTRNSQLSQHQKIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLVRHRGIHTGEKPYKNECG
KAFRARSSLAIHQATHSGEKPYKNECGKVFTQNSHLTNHWR IHTGEKPYKNECGKAFGVRSSLA IHLVIHTGEKPYK
HECGKVFRNRSHLARHQLIHTGEKPYKNECGKAFAHSNLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLANHQRIHTGVK
PYMCNECGKAFSVYSSLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKVFRHNSYLSRHRQRIH
TGEKPYKYNEYGKAFSEHSNLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRRVHTGGKPYQCNECGKAFSQTSKLARH
QRVHTGEKPYECNQCGKAFSVRSSLTTHQAIHTGKKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKAFSQTSK
LARHQR IHTGEKPYECGKPFISCSLTTHQT IHTGGKPYKCNVWVKLSEFKPCKPSQNS (配列番号236)

20

30

NP_065879.1 ジンクフィンガータンパク質28ホモログ

MRGAASASVREPTPLPRGAPRTKPRAGRPTVGTPTATLALPARGRPRSRNGLASKGQRGAAPTGPGHRALPSRDTALPQ
ERNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDV ISSLEQGKE
PWTVKRKMTRAWCPDLKAVWKIKELPLKKDFCEGKLSQAVITERLTSYNLEYSLLGEHWDYDALFETQPGLVTIKNLAVD
FRQQHLPAQKNFCKNGIWENNSDLGSAGHCVAKPDVLSLLEQEKEPVMVKRELTSGLFSGQRSVHETQELFPKQDSYAEG
VTDRTSNTKLDCCSFRENWDSYVFGRLAVGQETQFRQEPITHNKTLSEKERERTYNKSGRWFFYLDSEKVVHNRDSIKN
FQKSSVVIKQTGIYAGKKLFKNECKKTFTQSSSLTVHQR IHTGEKPYKNECGKAFTSDGSSFARHQ RCHTGKKPYECIE
CGKAFIQNTSLIRHWRYHTGEKPFDCIDCGKAFTSDHIGLNQHRR IHTGEKPYKCDVCHKSFRYGSSSLTVHQR IHTGEK
YECDVCRKAFSHHASLTQHQRVHSGEKPFKCKEKGKAFTQNIHLASHLR IHTGEKPFECACGKSFSISSQLATHQR IHT
GEKPYECKVCSKAFTQKAHLAQHQKTHTEKPYECKEKGKAFTTHLIQHQRVHTGEKPYKMECGKAFTGDNSSCTQH
RLHTGQRPYECIECGKAFTKSSSLICHRRSHTGEKPYECSVCGKAFTSHRQSLSVHQR IHTSGKKPYECKEKRKTFIQIGHL
NQHKRVHTGERSYNYKSKRVFRQTAHLAHHQR IHTGESSTCPSLPSTSNPVDLFPKFLWNPSSLPSP (配列番号237
)

40

NP_113674.1 ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa

MTKSLESVSFKDVTVDVDFSRDEWQQDLDAQKSLYREVMLENYFNLSVGCQVPKPEVIFSL
EQEPCMLDGEIPSQSRPDGDIGFGPLQQRMSEEVSFQSEININLFTRDDPYSILEELWKDDEHTRKCGENQNKPLSRVV
FINKKTLANDSIFEYKDIGEIVHVNTLVSSRKRPHNCNSCGKNLEPIITLYNRNNATENSDDKTIGDGDIFTHLNSHTEV
TACECNQCGKPLHHKQALIQQQKIHTRESLYLFSYVNVFSPKSHAFAHESICAEKQHECHECEAVFTQKSQLDGSQRVYAGICTEYEKDFSLKSNRQK

50

TPYEGNYYKCSYDGRAFIQKSDLFRCQRIHSGEKPYEYSECEKNLPQNSNLNIHKKIHTGGKHFECTECGKAFTRKSTLS
MHQKIHTGEKPYVCTECGKA FIRKSHFI THERIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQ LHVHQRIHTGENPFI CSECGKVFTHK
TNLI IHQKIHTGERPYICTVCGKAFTDRSNLIKHQKIHTGEKPYKCSDCGKSFTWKSRLRIHQKCHTGERHYECSECGKA
FIQKSTLSMHQRIHRGEKPYVCTECGKAFFHKSHFI THERIHTGEKPYECSCGKSFTKKSQ LHVHQRIHTGEKPYRCAE
CGKAFTDRSNLFTHQKIHTGEKPYKCSDCGKAFTRKSGLHIHQQSHTGERHYECSECGKAFARKSTLIMHQRIHTGEKPY
ICNECGKSFIQKSHLNRHRRRIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQ LHEHHRRIHTGEKPYICAECGKAFTIRSNLIKHQKIHTK
QKPYKCSDLGKALNWKPLSMPQKSDNGEVECSMPQLWCGDSEGDQGLSSI (配列番号238)

NP_001159354.1 ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc

MDVFVDFTWEEWQLLDPAQKCLYRSVMLENYSNLVSLGYQHTKPDII FKLEQGEELCMVQAQVNPQTCPNTVWKIDDLMD
WHQENKDKLGSTAKSFECTTFGKLCLLSTKYL SRQKPHKCGTHGKSLKYIDFTSDYARNNPNGFQVHGKSFFHSKHEQTV
IGIKYCESIESGKTVNKKSQLMCQQMYMGEKPFGCSCCEKAFFSSKSYLLVHQQTAAEEKPYGCNECGKDFSSKSYLIVHQ
RIHTGEKLHECSECRKTF SFHSQ LVIHQRIHTGENPYECCECGKVFSRKDQLVSHQKTHSGQKPYVCNECGKA FGLKSQ L
IIHERIHTGEKPYECNECQKAFNTKSNLMVHQRTHTGEKPYVCSDCGKAFTFKSQLIVHQGIHTGVKPYGCIQCGKGFSL
KSQ LVIHQRSHTGMKPYVCNECGKA FRSKSYLI IHTRTHTGEKLHECNCGKA FSKSQLI IHQRIHTGENPYECHECGK
AFSRKYQLISHQRTHAGEKPYECTDCGKA FGLKSQ LVIHQRTHTGEKPFECSECQKAFNTKSNLIVHQRTHTGEKPYSCN
ECGKAFTFKSQLIVHKGVHTGVKPYGCSQCAKTFSLKSQ LVIHQRSHTGVKPYGCSECGKA FRSKSYLI IHMRTHTEKPY
HECRECGKSFSFNSQ LVIHQRIHTGENPYECSECGKA FRNRDQLISHQRTHAGEKPYGCSECGKA FSSKSYLI IHMRTHS
GEKPYECNECGKA FIKWSLLIVHERTHAGVNPYKCSQCEKSFSGKLRLLVHQRMHTREKPYECSECGKA FIRNSQ LVIHQ
RTHSGEKPYPYGCNECGKTF SQSILSAHQRTHTGEKPKCKTECGKA FCWKSQ LVIHQRTHTVDDKH (配列番号239)

10

20

NP_001166146.1 ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa

MALTQGGVTFRDVAIEFSQEEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLAGISCFDLISISM
LEQGKEPFTLESQVQIAGNPDGWEWIKAVITALSSEFVMKDLLHKGSNTGEVFQTVMLERQESQDIEGCSFREVQKNTH
GLEYYQCRDAEGNYKGVLLTQEGNLTHGRDEHDKRDARNKLIKQNLGLSLQSHLPQLFQYEGKIYECNQVEKSFNNSS
VSPPQQMPYNVKTHISKKYLKDFISSLLLTQGGQKANNWGS PYKSNGCGMVFPQNSHLASHQRSHTKEKPYKCYECGKA FR
TRSNLTTHQVIHTGEKRYKNECGKVFSRNSQ LSHQKIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLVRHRGIHTGEKPYKNECG
KA FRARSSLA IHQATHSGEKPYPYKNECGKVFTQNSHLTNHWRIHTGEKPYKNECGKA FGVRSSLA IHLVIHTGEKPYK
HECGKVFRNRSHLARHQLIHTGEKPYKNECGKA FRAHNSLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLANHQRIHTGVK
PYMCNECGKA FSVYSSLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKVFRHNSYLSRHQRIH
TGEKPYKYNEYGKA FSEHSNLTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRRVHTGGKPYQCNECGKA FSQTSKLARH
QRVHTGEKPYECNQCGKA FSVRSSLTTHQAIHTGKKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKA FSQTSK
LARHQRIHTGEKPYECGKPFISCSLTTHQTHTGGKPYKCNVWVVKSEFKPKCKPSQNS (配列番号240)

30

40

NP_037530.2 ジンクフィンガータンパク質224

MTTFKEAMTFKDVAVVFTEELGLDLAQKLYRDVMLENFRNLLSVGHQA FHRDTFHFLLREEKIWMKTAIQREGNSGD
KIQTOMETVSEAGTHQEWFSQQIWEKIASDLTRSQDLINSSQFSKEGDFPCQTEAGLSVIHTRQKSSQNGYKPSFSDV
SHFDHFQQLHSGEKSHTCDECGKNFCYISALRIHQRVHMGEKCYKCDVCGKEFSQSSHLQTHQRVHTGEKPFKCECGK
FSRRSALNVHKLHTGEKPYNCEECGKA FIDHSQ LQEHQRIHTGEKPFKCDICGKSFCGRSRLNRHSMVHTAEKPFRCDT
CDKSFRQRSALNSHRMIHTGEKPYKCEECGKGFI CRRDLYTHHVMHTGEKPYNCKEKGKSFWRASCLLKHQRVHSGEKP
KCEECGKG FYTNSQCYSHQRSHSGEKPYPYKCECGKG YKRRDLDFHQRVHTGEKLYNCKEKGKSF SRAPCLLKHRLHSG
EKPFQCEECGKRFTQNSHLHSHQRVHTGEKPYKCECGKG YNSKFNLDMHQKVHTGERPYNCKEKGKSGFWASCLLKHQ
LHSGEKP KCEECGKRFTQNSQLHSHQRVHTGEKPYKCECGKGFSWSSTRLTHQRRHSRETPLKCEQHGNIVQNSFSK
VQEKVHSVEKPYKCEDCGKGYNRRNLDMHQRVHMGEKTKWCRECDMCF SQASSLRLHQNHVHGEKP (配列番号241)

NP_113674.1 ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa

MTKSLESVSFKDVTVD FSRDEWQQLDLAQKSLYREVMLENYFNLSVGCQVPKPEVIFSLEQE EPCMLDGEIPSQSRPDG
DIGFGPLQQRMSEEVSFQSEININLFTRDDPYSILEELWKDDEHTRKCGENQNKPLSRVVFINKKTLANDSIFEYKDIGE
IVHVNTHLVSSRRKPHNCNSCGKNLEPIITLYNRN NATENS DKTIGDGDIFTHLNSHTEVTACECNQCGKPLHHKQALIQ
QQKIHTRESLYLFSYVNVFSPKSHAFAHESICAEEKQHECHECEAVFTQKSQ LDGSQRVYAGICTEYKDFSLKSNRQK

50

TPYEGNYYKCSYDYGRAFIQKSDLFRCQRIHSGEKPYEYSECEKNLPQNSNLNIHKKIHTGGKHFECTECGKAFTRKSTLS
MHQKIHTGEKPYVCTECGKA FIRKSHFI THERIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQ LHVHQRIHTGENPFI CSECGKVFTHK
TNLI IHQKIHTGERPYICTVCGKAFTDRSNLIKHQKIHTGEKPYKCSDCGKSFTWKSRLRIHQKCHTGERHYECSECGKA
FIQKSTLSMHQRIHRGEKPYVCTECGKAFFHKSHFI THERIHTGEKPYECSICGKSFTKKSQ LHVHQRIHTGEKPYRCAE
CGKAFTDRSNLFTHQKIHTGEKPYKCSDCGKAFTRKSGLHIHQQSHTGERHYECSECGKAFAFKSTLIMHQRIHTGEKPY
ICNECGKSFIQKSHLNRHRRIHTGEKPYECSDCGKSFIKKSQ LHEHHR IHTGEKPYICAECGKAFTIRSNLIKHQKIHTK
QKPYKCSDLGKALNWKPLSMPQKSDNGEVECSMPQLWCGDSEGDQGLSSI (配列番号242)

NP_001006657.1 ジンクフィンガータンパク質473

MAEEFVTLKDVGMDFTLGDWEQLGLEQGDTFWDALDNCQDLFLDDPPRPNLTSHPDGSEDLEPLAGGSPEATSPDVTET
KNSPLMEDFFEEGFSQEI IEMLSKDGFWNSNFGEACIEDTWLDSL LGDPESLLRSDIATNGESPTECKSHELKRG LSPVS
TVSTGEDSMVHNVSEKTLTPAKSKEYRGEFFSYSDHSQQDSVQEGEKPYQCSECGKSFSGSYRLTQHWIHTTREKPTVHQ
ECEQGFDRNASLSVYPKTHGTGYKFYVCNEYGTTFSSQSTYLWHQKTHTEKPKSQSDSDHPPSHDTQPGEHQKTHTDKSY
NCNECGKAFTRI FHLTRHQKIHTRKRYECSKCQATFNLRKHLIQHQKTHAAKTTECQECGKI FRHSSLLI EHQALHAGE
EPYKCNERGKSFHRNSTLKIHQRVHSGEKPYKCECGKA FHRHRLNEHRR IHTGYRPHKCQECVRSFSRPSHLMRHQAI
HTAEKPYSCAECKETFSNNRLVQHQMHTVKTPEYECQECGERFICGSTLKCHESVHAREKQGGFFVSGKIL DQNPQKEK
CFKCNKCEKTFSCSKYLTQHERIHTRGVKPFECDCGKA FGQSTRLIHHQRIHSRVRLYKWGEQGAISSASLIKLSQSFH
TKEHPFKNECGKTFSSHSAHLSKHQLIHAGENPFKCSKCDRVFTQRNYLVQHERTHARKKPLVCNECGKTFRQSSCLSKH
QRIHSGEKPVCYCGKA FGLSAELVRHQRIHTGEKPYVCQECGKAFTQSSCLSIHRRVHTGEKPYRCGECGKAFAQKAN
LTQHQR IHTGEKPYSCNVCGKA FVLSAHLNQHLRVHTQETLYQCQRCQKA FRCHSSLSRHRVHNKQYQYCL (配列番号
243)

10

20

NP_065879.1 ジンクフィンガータンパク質28ホモログ

MRGAASASVREPTPLPRGAPRTKPRAGRPTVGTPTALPALPARGRPRSRNGLASKGQRGAAPTGPGHRALPSRD TALPQ
ERNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWELNPIQRNLYRKVMLENYRN LASLGLCVSKPDV ISSLEQGKE
PWTVKRKMTRAWCPDLKAVWKIKELPLKKDFCEGKLSQAVITERLTSYNLEYSLLGEHWYDALFETQPGLVTIKNLAVD
FRQQ LHPAQKNFCKNGIWENNSDLGSAGHCVAKPDVLSLLEQEKEPVMVKREL TGSLSFGQRSVHETQELFPKQDSYAEG
VTDRTSNTKLDCCSSFRENWDSYVFGRLAVGQETQFRQEPITHNKTL SKERERTYNKSGRW FYLDDSEEKVHNRDSIKN
FQKSSVVIKQTGIYAGKKLFKNECKKTFTQSSSLTVHQRIHTGEKPYKNECGKA FSDGSS FARHQ RCHTGKKPYECIE
CGKAFIQNTSLIRHWRYHTGEKPFDCIDCGKA FSDHIGLNQHRR IHTGEKPYKCDVCHKSFRYGSSSLTVHQRIHTGEKPY
YECDCRKA FSHHASLTQHQRVHSGEKPFKCECGKA FRQNIHLASHLR IHTGEKPFCAECGKSFSISSQLATHQR IHT
GEKPYECKVCSKAFTQKAHLAQHQKTHTEKPYECKEKGAFSQTTHLIQHQRVHTGEKPYKMECGKA FGDNSSCTQH
RLHTGQRPYECIECGKA FTKSSSLI CHRRSHTGEKPYECSVCGKA FSHRQSLSVHQRIHSGKKPYECKEKRKTFIQIGHL
NQHKRVHTGERSYNYKKS RKFVRQTAHLAHHQR IHTGESSTCPSLPSTSNPVDLFPKFLWNPSSLPSP (配列番号244
)

30

NP_001166146.1 ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa

MALTQGGVTFRDVAIEFSQEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRN LASLAGISCFDLSIISMLEQGEKPFPTLESQVQIAGNP
DGWEWIKAVITALSSEFVMKDLLHKGSNTGEVFQTVMLERQESQDIEGCSFREYQKNTHGLEYYQCRDAEGNYKGVLLTQ
EGNLTHGRDEHDKRDARNKLIKQLGLSLQSHLPELQLFQYEGKIYECNQVEKSFNNNSSVSPQQMPYNVKTHISKKYL
KDFISSLLLTQGGKANNWGS PYKSNCGMVFQNSHLASHQRSHTKEKPYKCYECGKA FRTRSNLTTHQVIHTGEKRYKC
NECGKVF SRNSQLSQHQKIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLVRHRGIHTGEKPYKNECGKA FRARSSLA IHQATHSGEK
PYKNECGKVFTQNSHLTNHWR IHTGEKPYKNECGKA FGVRSSLA IHLVIHTGEKPYKCHECGKVFRRNSHLARHQLIH
TGEKPYKNECGKA FRAHSNLTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLANHQRIHTGVKPYMCNECGKA FSVYSSLTTH
QVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKVFRRNSYLSRHQR IHTGEKPYKYNEYGKA FSEHSN
LTTHQVIHTGEKPYKNECGKVFTQNSHLARHRRVHTGGKPYQCNECGKA FTSKLAHQRVHTGEKPYECNQCGKA F
VRSSLTTHQAIHTGKKPYKNECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKNECGKA FTSKLAHQRIHTGEKPYECGKPF
SICSSLTTHQTIHTGGKPYKCNVWKVLKSEFKPCKPSQNS (配列番号245)

40

NP_659570.1 K R A B および S C A N ドメイン5を有するジンクフィンガータンパク質

50

MIMTESREVIDLDPPAETSQEQEDLFIKVVEEEDCTWMQEYNPPTFETFYQRFHFQYHEASGPREALSQLRVLCCEWLR
PELHTKEQILELLVLEQFLTILPEEFQPWVREHHPESGEEAVAVIENIQRELEERRQQIVACPDVLPKMATPGAVQESC
SPHPLTVDTPQEQAPQKPRLLEENALPVLQVPSLPLKDSQELTASLLSTGSQKLVKIEEVADVAVSFI LEEWGHLDQSQK
SLYRDDRKENYGSITSMGYESRDNMELIVKQISDDSESHWVAPEHTERSVPQDPDFAEVSDLKGMVQRWQVNPVTVGKSRQ
NPSQKRDLDAITDISPKQSTHGERGHRCSDCGKFFLQASNFIQHRRIHTEGKPFKCGECGKSYNQRVHLTQHQRVHTGEK
PYKCQVCGKAFRVSSHVQHHSVHSGERPYPGNECGKNFGRHSHLIEHLKRHFREKSQRCSDKRSKNTKLSVKKKI SEYS
EADMELSGKTQRNVSVQVQDFGEGCEFGQKLDKQGI PMKEILGQPSSKRMNYSEVPYVHKKSSTGERPHKCNECGKSF IQ
SAHLIQHQRHTEGKPFRCCECGKSYNQRVHLTQHQRVHTGEKPYTCPLCGKAFRVSHLVQHQS VHSGERPFCNECGK
GFGRRSHLAGHLRLHSREKSHQCRECGEIFFQYVSLIEHQVLHMGQKNEKNGICEEAYSWNLTVIEDKKIELQEOPYQCD
ICGKAFGYSSDLIQHYRTHTAEPYQCDICRENVGQCSHTKQHQKIYSSTKSHQCHECGRGFTLKSHLNQHQRHTEGKP
FQCKECCGMNFSWSCSLFKHLRSHERTDPINTLSVEGSLL (配列番号246)

10

NP_114440.1 P O Z - , A T フックーおよびジンクフィンガー含有タンパク質1短アイ
ソフォーム

MERVNDASCGPSGCTYQVSRHSTEMLHNLNQQRKNGGRFCDVLLRVGDESFAHRAVLAACSEYFESVFSQALGDGGAA
DGGPADVGGATAAPGGGAGGSRELEMHTISSKVFGDILDFAYTSRIVVRLESFPELMTAAKFLLMRSVIEICQEVIKQSN
VQILVPPARADIMLFRPPGTSDLGFPLDMTNGAALAANSNGIAGSMQPEEEAARAAGAAIAGQASLPVLPGVDRPLPMVAG
PLSPQLLTSPFPVSASSAPPLTGKRGRGRPRKANLLDSMFGSPGGLREAGILPCGLCGKVFTDANRLRQHEAQHGVTSLQ
LGYIDLPPPRLGENGLPI SEDPDGPRKRSRTRKQVACEICGKIFRDVYHLNRHKLSHSGEKPYPSCVGLRFRKRDMSY
HVRSHDGSVGKPYICQSCGKGFSRDPDLNGHIKQVHTSERPHKCQVWVGSSSGLPPLPLEPLPSDLPWDFAQPALWRSSHS
VPDTAFSLSLKKSFPALENLGPAHSSNTLFCPAPPGYLRQGWTTPEGSRAFTQWPVG (配列番号247)

20

NP_001006657.1 ジンクフィンガータンパク質473

MAEEFVTLKDVGMDFTLGDWEQLGLEQGDTFWDALDNCQDLFLDDPPRPNLTSHPDGSEDLEPLAGGSPEATSPDVTET
KNSPLMEDFFEEGFSQEI IEMLSKDGFWNSNFGGEACIEDTWLDSLLGDPESSLRSDIATNGESPTECKSHELKRGSPVS
TVSTGEDSMVHNVSEKTLTP
AKSKEYRGEFFSYSDHSQQDSVQEGEKPYQCSECGKSFSGSYRLTQHWITHTREKPTVHQECEQGFDNRNASLSVYPKTHT
GYKFYVCNEYGTTFSQSTYLWHQKTHTEGKPKSQSDSHPPSHDTQPGEHQKTHTDSSKSYNCNECGKAFTRIFHLTRHQK
IHTRKRYECSKCQATFNLRKHLIQHQKTHAAKTTECQCEGKIFRHSSLLIEHQALHAGEEPYKNERGKSFRHNSTLKI
HQRVHSGEKPYPKCSECGKAFFHRHHLNEHRRIHTEGYRPHKCQCEVRSFSRPSHLMRHA IHTAEKPYSCAECKETFSDNN
RLVQHQMHTVKTPYECQECGERFICGSTLKCHESVHAREKQGFVSGKILDQNPQKEKCFKCNKCEKTFSCSKYLTQH
ERIHTRGVKPFECDCGKAFGQSTRLIHHQRIHSRVRLYKWGEQGAISSASLIKLQSFHTKEHPFCNECGKTFSSHSAH
LSKHQLIHAGENPFKCSKCDRVFTQRNYLVQHERTHARKKPLVCNECGKTFRQSSCLSKHQRIHSGEKPYPVCDYCGKAFG
LSAELVRHQRHTEGKPYVCQECGKAFTQSSCLSIHRRVHTGEKPYRCGECGKAFAQKANLTQHQRHTEGKPYSCNVC
KAFVLSAHLNQHLRVHTQETLYQCQRCQKAFRCHSSLSRHQRVHNKQYQCL (配列番号248)

30

NP_001973.2 レセプターチロシントタンパク質キナーゼ e r b B - 3 アイソフォーム1前
駆体

MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWI
REVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDT
IDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGECDQTLTKTICAPQCNGHCFGPNNQCCHDECAGGCSGPQD
TDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFLQLEPNPHTKYQYGGVCVASC PHNFVVDQTSVVRACPPDKMEVDKNGLKMC
EPCGGLCPKACEGTGSGSRFQTVDSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKI PALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQ
SWPPHMHNFVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSNLNWKVLRGPTEE
RLDIKHNRPRRDCVAEGKVC DPLCSSGGCWGP GPQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAEAEFCFSCHPECQPM
GTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPVCSSCPHGVLAGKGPYKYKPDVQNECRPCHENCTQGCKGPQLDCLGQTLVLIGKT
HLTMAITVIAGLVVI FMMLGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLGERGESIEPLDPSEKANKVLARI FKETELRKLKVLGSGVF
GTVHKGWVIEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPG
SSLQLVTQYLPGLSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLP
PDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFQKQYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDV

40

50

YVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDDLDDLEAEED
NLATTTLGSALSPLVGTNLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGH
VTGSEAELEQKVMCRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLTPTVPLSPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSV
GLSSVLGTEEEDEDEEYEMNRRRRHSPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLASLSTQSCPLHPVPIPMPTAGTTPDEDY
EYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPQHQAHPVHYARLKTLSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQ
RT (配列番号249)

NP_037530.2 ジンクフィンガータンパク質224

MTTFKEAMTFKDVAVVFTHEELGLDLAQRKLYRDVMLENFRNLLSVGHQAFHRDTFHFLEEKIWMKTAIQREGNSGD
KIQTOMETVSEAGTHQEWFSQIWEKIASDLTRSQDLMINSSQFSKEGDFPCQTEAGLSVIHTRQKSSQNGYKPSFSDV
SHDFDHQQLHSGEKSHTCDECGKNFCYISALRIHQRVHMGEEKYKCDVCGKEFSQSSHLQTHQRVHTGEKPFKCECGKG
FSRRSALNVHHKLHTGEKPYNCEECGKAFIHDSQLQEHQRIHTGEKPFKCDICGKSFCGRSRLNRHSMVHTAEKPFRCDT
CDKSFQRQSALNSHRMIHTGEKPYKCEECGKGFICRRDLYTHHMVHTGEKPYNCKEKGKSFRAWASCLLKHQRVHSGEKPF
KCEECGKGFYTNSQCYSHQSRHSGEKPYKCECGKGYKRRDLDFHQRVHTGEKLYNCKEKGKSFRAWASCLLKHERLHSG
EKPFQCEECGKRFTQNSHLHSHQRVHTGEKPYKCEKGKGYNSKFNLDMHQKVHTGERPYNCKEKGKSGFWASCLLKHQ
LHSGEKPFKCEECGKRFTQNSQLHSHQRVHTGEKPYKCECGKGFWSSTRLTHQRRHSRETPLKCEQHGNIVQNSFSK
VQEKVHSVEKPYKCEDCGKGYNRRNLDMHQRVHMGEEKTWKCRECDMCFSQASSLRHLQNVHVGEKP (配列番号250)

10

NP_065879.1 ジンクフィンガータンパク質28ホモログ

MRGAASASVREPTPLPGRGAPRTKPRAGRPTVGTPTALPARGRPRSRNGLASKGQRGAAPTGPGHRALPSRDALPQ
ERNKKLEAVGTGIEPKAMSQGLVTFGDVAVDFSQEEWEWLNPIQRNLYRKVMLENYRNLASLGLCVSKPDVISSLEQGKE
PWTVKRKMTRAWCPDLKAVWKIKELPLKKDFCEGKLSQAVITERLTSYNLEYSLLGEHWDYDALFETQPLVTIKNLAVD
FRQQLHPAQKNFCKNGIWENNSDLGSAGHCVAKPDVLSLLEQEKEPVMVKRELTSGLFSGQRSVHETQELFPKQDSYAE
VTDRTSNTKLDCCSFRENWDSYVFRKRLAVGQETQFRQEPITHNKTLSEKERERTYNKSGRWFYLDSEEEKVHNDRDSIKN
FQKSSVVIKQTGIYAGKKLFKNECKKTFTQSSSLTVHQRHTGEKPYKCECGKAFSDGSSFARHQRCHTGKKPYECIE
CGKAFIQNTSLIRHWRYHTGEKPFDCIDCGKAFSDHIGLNQHRRHTGEKPYKCDVCHKSFRYGSSSLTVHQRHTGEK
YECDVCRKAFSHASLTQHQRVHSGEKPFKCECGKAFRQNIHLASHLRIHTGEKPFCAECGKSFSISSQLATHQRHT
GEKPYECKVCSKAFTQKAHLAQHQKTHTEKPYECKEKGKAFSQTTHLIQHQRVHTGEKPYKCECGKAFGDNSSCTQH
RLHTGQRPYECIECGKAFKTKSSSLICHRRSHTGEKPYECSVCGKAFSHRQSLSVHQRHSGKKPYECKEKRKTFIQIGHL
NQHKRVHTGERSYNYKSKRVFRQTAHLAHHQRHTGESSTCPSLPSTSNPVDLFPKFLWNPSSLPSP (配列番号251
)

20

30

NP_115973.2 ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームb

MALTQGGVTFRDVAIEFSQEEWTCLDPAQRTLYRDVMLENYRNLASLGISCFDLISISML
EQGKEPFTLESQVQIAGNPDGWEWIKAVITALSSEFVMDLLHKGKSNTGEVVFQTVMLERQESQDIEGCSFREVQKNTHG
LEYQCRDAEGNYKGVLLTQEGNLTHGRDEHDKRDARNKLIKQNLGLSLQSHLPELQLFQYEGKIECNQVEKSFNNSSV
SPPQQMPYNVKTTHISKYKLDKFISLILLTQGGQKANNWGSPIKSNCGMVFPQNSHLASHQRSHTKEKPYKCYECGKAFT
RSNLTTTHQVIHTGEKRYKCECGKVFSRNSQLSQHQKIHTGEKPYKCECGKVFTQNSHLVRHRGIHTGEKPYKCECGK
AFRARSLSLAHQATHSGEKPYKCECGKVFTQNSHLTNHWRHTGEKPYKCECGKAFGVRSSLAHLVHTGEKPYKCH
ECGKVFRNRSHLARHQLIHTGEKPYKCECGKAFAHNSNLTTTHQVIHTGEKPYKCECGKVFTQNSHLANHQRIHTGVKP
YMCNECGKAFSVYSSLTTTHQVIHTGEKPYKCECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKCECGKVFRHNSYLSRHQRHT
GEKPYKYNEYGKAFSEHSNLTTTHQVIHTGEKPYKCECGKVFTQNSHLARHRRVHTGGKPYQCNECGKAFSQTSLARHQ
RVHTGEKPYECNCGKAFSVRSSLTTHQAIHTGKKPYKCECGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPYKCECGKAFSQTSL
ARHQRHTGEKPYECGKPFISCSLTTHQTHTGGKPYKCNVWVKLSEFKPKPSQNS (配列番号252)

40

NP_001005368.1 ジンクフィンガータンパク質32

MFGFPTATLLDCHGRYAQNVAFFNVMTEAHHKYDHSEATGSSSWDIQNSFRREKLEQKSPDSKTLQEDSPGVRQRVYECQ
ECGKSFRQKGSLLTHERIHTGQKPFECTHCGKSFRAGNLVTHQRHTGEKPYQCKEKGKSFQSGSLAVHERLHTGQKP
YECALCQRSFNRQNSLAVHRRVHSGEKPYRCDQCGKAFSQKGLIVHIRVHTGLKPYACTQCRKSFHTRGNCILHGKIHT
GETPYLCGQCGKSFTQRGSLAVHQRSCSQRLTL (配列番号253)

50

NP_004243.1 N a (+) / H (+) 交換制御コファクター N H E - R F 1

MSADAAAGAPLPRLLCCLEKGPNGYGFHLHGEKGLGQYIRLVEPGSPAEEKAGLLAGDRLVEVNGENVEKETHQQVVSRI
AALNAVRLLVDPETDEQLQKLGQVQVREELLRAQEAPGQAEPPAAAEVQAGNENEPREADKSHPEQRELPRRLCTMKKG
PSGYGFNLHSDKSKPGQFIRSVDPDSPAEEASGLRAQDRIVEVNGVCMEGKQHGDDVSAIRAGGDETKLLVVDRETDEFFK
KCRVIPSQEHLNGLPVPFTNGEIQKENSREALAEAALESPPALVRSASSDTSEELNSQDSPPKQDSTAPSSTSSSDPI
LDFNISLAMAKERAHQKRSSKRAPQMDWSKKNELFSNL(配列番号254)

NP_001159354.1 ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc

MDVFVDFTWEEWQLLDPAQKCLYRSVMLENYSNLVSLGYQHTKPDII FKLEQGEELCMVQAQVNPQTCPNTVWKIDDLMD
WHQENKDKLGSTAKSFECTTFGKLCCLSTKYLSRQKPHKCGTHGKSLKYIDFTSDYARNNPNGFQVHGKSFFHSKHEQTV
IGIKYCESIESGKTVNKKSQLMCQQMYMGEKPFGCSCCEKAFSSKSYLLVHQQTHAEKPYGCNECGKDFSSKSYLIVHQ
RIHTGEKLHECSECRKTFSFHSQVLVHQRIHTGENPYECCECGKVFSRKDQLVSHQKTHSGQKPYVCNECGKAFGLKSQ
LIHERIHTGEKPYECNECQKAFNTKSNLMVHQRTHTGEKPYVCSDCGKAFTFKSQLIVHQGIHTGVKPYGCIQCGKGFS
LSKSQLIVHQRSHTGMKPYVCNECGKAFRSKSYLI IHTRTHTGEKLHECNCGKAFFSKSQLI IHQRIHTGENPYECHECGK
AFSRKYQLISHQRTHAGEKPYECTDCGKAFFGLKSQLI IHQRTHTGEKPFECSECQKAFNTKSNLIVHQRTHTGEKPYSCN
ECGKAFTFKSQLIVHKGVHTGVKPYGCSQCAKTFSLKSQLIIVHQRSHTGVKPYGCSECGKAFRSKSYLI IHMRTHTEGP
HECRECGKSFSFNSQLIVHQRIHTGENPYECSECGKAFRNKDQLISHQRTHAGEKPYGCSECGKAFFSSKSYLI IHMRTHS
GEKPYECNECGKAFIWKSLIIVHERTHAGVNPYKCSQCEKSFSGKLRLLVHQRMHTREKPYECSECGKAFFIRNSQLIVHQ
RTHSGEKPYGCNECGKTFSSQKSLSAHQRTHTGEKPKCKTECGKAFCWKSQLIIMHQRTHTVDDKH(配列番号255)

10

20

NP_001090.2 前立腺酸性ホスファターゼアイソフォーム P A P 前駆体

MRAAPLLLARAASLSLGFLLFFWLDRSVLAKELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKESSWPQGFQQLTQLGMEQHYE
LGEYIRKRYRKFLNESYKHEQVYIRSTDVRTLMSAMTNLAALFPPEGVS IWNPI LLWQPI PVHTVPLSEDQLLYLPFRN
CPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNFTLPSWATEDTMTKLRELSE
LSLLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYASCHLTelyf
EKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD(配列番号256)

NP_001006657.1 ジンクフィンガータンパク質473

MAEEFVTLKDVGMDFTLGDWEQLGLEQGDTFWDALDNCQDLFLDDPPRPNLTSHPDGSLEDLEPLAGGSPEATSPDVTET
KNSPLMEDFFEEGFSQEI IEMLSKDGFWNSNFGACIEDTWLDSLLGDPESSLRSDIATNGESPTECKSHELKRLSPVS
TVSTGEDSMVHNVSEKTLTPAKSKEYRGEFFSYSDHSQQDSVQEGEKPYQCSECGKSFGSGYRLTQHWIHTTREKPTVHQ
ECEQGFDNRNASLSVPKTHTGKFKYVCNEYGTTFSQSTYLWHQKTHTEKPKCSQSDHPPSHDTQPGEHQKTHTDKSY
NCNECGKAFTRI FHLTRHQKIHTRKRYECSKQATFNLRKHLI QHQKTHAAKTTECQECGKI FRHSSLLI EHQALHAGE
EPYKCNERGKSFRHNSTLKIHQRVHSGEKPYKCSECGKAFFHRHHLNEHRRIHTGYRPHKCQECVRSFSRPSHLMRHQAI
HTAEKPYSCAECKETFSDNNRLVQHQMHTVKTPEYQECGERFI CGSTLKCHESVHAREKQGFVSGKILDQNPQKEK
CFKCNKEKTFSCSKYLTQHERIHTRGVVPFECDCGKAFFGQSTRLIHHQRIHSRVRLYKWGEQGAISSASLIKLQSFH
TKEHPFKNECGKTFSSHASHLKHQLIHAGENPFKCSKCDRVFTQRYNLVQHERTHARKKPLVCNECGKTFRQSSCLSKH
QRIHSGEKPYVCDYCGKAFFGLSAELVRHQRIHTGEKPYVCQECGKAFTQSSCLSIHRRVHTGEKPYRCGECGKAFAQKAN
LTQHQR IHTGEKPYSCNVCGKAFFVLSAHLNQHLRVHTQETLYQCQRCQKAFFRCHSSLSRHQRVHNKQYQYCL(配列番号
257)

30

40

NP_001159354.1 ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc

MDVFVDFTWEEWQLLDPAQKCLYRSVMLENYSNLVSLGYQHTKPDII FKLEQGEELCMVQAQVNPQTCPNTVWKIDDLMD
WHQENKDKLGSTAKSFECTTFGKLCCLSTKYLSRQKPHKCGTHGKSLKYIDFTSDYARNNPNGFQVHGKSFFHSKHEQTV
IGIKYCESIESGKTVNKKSQLMCQQMYMGEKPFGCSCCEKAFSSKSYLLVHQQTHAEKPYGCNECGKDFSSKSYLIVHQ
RIHTGEKLHECSECRKTFSFHSQVLVHQRIHTGENPYECCECGKVFSRKDQLVSHQKTHSGQKPYVCNECGKAFGLKSQ
LIHERIHTGEKPYECNECQKAFNTKSNLMVHQRTHTGEKPYVCSDCGKAFTFKSQLIVHQGIHTGVKPYGCIQCGKGFS
LSKSQLIVHQRSHTGMKPYVCNECGKAFRSKSYLI IHTRTHTGEKLHECNCGKAFFSKSQLI IHQRIHTGENPYECHECGK
AFSRKYQLISHQRTHAGEKPYECTDCGKAFFGLKSQLI IHQRTHTGEKPFECSECQKAFNTKSNLIVHQRTHTGEKPYSCN

50

ECGKAFTFKSQLIVHKGVHTGVKPYGCSQCAKTFSLKSQLIVHQRSHTGVKPYGCSECGKAFRSKSYLI IHMRTHTEGKP
HECRECGKSFSFNSQLIVHQR IHTGENPYECSECGKAFNRKDQLI SHQORTHAGEKPYGCSECGKAFSSKSYLI IHMRTHS
GEKPYECNECGKAFIWKSLIIVHERTHAGVNPYKCSQCEKSFSGKLRLLVHQRMHRTREKPYECSECGKAFIRNSQLIVHQ
RTHSGEKPYPYGCNECGKTFQSQSILSAHQRTHTGEKPKCKTECGKAFWCWSQLIMHQRTHVDDKH(配列番号258)

NP_001192195.1 ベーターディフェンシン4B
MRVLYLLFSFLFI FL MPLPGVFGGIGDPVTCLKSGAICHVPVFCPRRYKQIGTCGLPGTKC
CKKP(配列番号259)

NP_001167629.1 ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム4 10
MCKCCNLFSPNQSELLSHVSEKHMEEGVNVDEI I I PLRPLSTPEPPNSSSKTGDEFVLMKRKRGRPKGSTTKSSTEEELAE
NIVSPTEDSPLAPEEGNSLPPSSLECSKCCRKFSNTRQLRKHIC I IVNLGEEEGEAGNESDLELEKKCKEDDREKASKR
PRSQKTEKVQKISGKEARQLSGAKKPI I SVVLTAEHAI PGATKIVPVEAGPPETGATNSETTSADLVPRRGYQEYAI QQT
PYEQPMKSSRLGPTQLKI FTCEYCNKVFKFKHLSQAHLRIHTNEKPYKCPQCSYASAI KANLNVHLRKHTGEKFACDYCS
FTCLSKGHLKVHI ERVHKKIKQHCRFCCKKYSVDVKNLIKHIRDAHDPQDKKVKALDELCLMTREGKRQLLYDCHI CERK
FKNELDRDRHMLVHGDKWPFACELCGHGATKYQALELHVRKHFPVYVCAVCRKKFVSSI RLRTHI KEVHGAAQEALVFTS
SINQSFCLLEPGGDIQQEALGDQLQLVEEEFALQGVNALKEEACPGDTQLEEGRKEPEAPGEMPAPAVHLASPAESTAL
PPCELETTVVSSSDLHSQEVVSDDFLLKNDTSSAEAHAAPEKPPDMQHRSSVQTQGEVITLLLSKAQSAGSDQESHGAQS
PLGEGQNMVLSAGDPDPSRCLRSNPAEASDLLPPVAGGGDTITHQPDSCAAPEHRSGITAFMKVLNSLQKKQMNTSLC
ERIRKVYGDLECEYCGKLFWYQVHFDMHVRTHTREHLYYCSQCHYSSITKNCLKRHVIQKHSNILLKCPTDGC DYSTPDK 20
YKLQAHLLKVHTALDKRSYSCPVCEKSFSEDRLIKSHIKTNHPEVSMSTISEVLGRRVQLKGLIGKRAMKCPYCDFYFMKN
GSDLQRHIWAHEGVKPKFCSLCEYATR SKSNLKAHMNRHSTETHLCDCMGKKFKSKGTLKSHKLLHTADGQFKCTVCD
YTAAQKPQLLRHMEQHVSFKPFRCAHCHYSCNISGSLKRHYNRKHPNEEYANVTGELAAEVLIIQQGGLKCPVCSFVYGT
KWEFNRHLKNKHGLKVVEIDGDPKWEVTEEPSSNHTVMIQETVQQASVELAEQHHLVVSSDDVEGIE TVTVYTQGGEAS
EFIVYVQEAMQPVEEQAVEQPAQEL(配列番号260)

NP_000333.1 バンド3陰イオン輸送タンパク質
MEELQDDYEDMMEENLEQEEYEDPDIPESQMEEPAAHDTATATDYHTTSHPGTHKVYVELQELVMDEKNQELRWMEAAAR
WVQLEENLGENGAWGRPHLSHLTFWSLLELRRVFTKGTVLLDLQETSLAGVANQLLDRFI FEDQIRPDREELLRALLLK
HSHAGELEALGGVKAVALTRSGDPSQPLLQHSSETQLFCEQGDGGTEGHSPSGILEKIPPDSEATLVLVGRADFLEQP 30
VLGFVRLQEAAELEAVELPVPIRFLFVLLGPEAPHIDYTQLGAAATLMSERVFRIDAYMAQSRGELLHSLEGFLDCSLV
LPPTDAPSEQALLSLVPVQRELLRRRYQSSPAKPDSSFYKGLDLNGGPDDPLQQTGQLFGGLVRDIRRRYPYLYSDITDA
FSPQVLAAVIFIYFAALSPAITFGGLLGEKTRNQMGVSELLISTAVQGILFALLGAQPLLVVGFSGPLLVFEEAFFSFCE
TNGLEYIVGRVWIGFWLILLVVLVAFEGSFLVRFISRYTQEIFSFLISLIFIYETFSKL
IKIFQDHPLQKTYNNVLMVPKPGPLPNTALLSLVLMAGTFFFAMMLRKFKNSSYFPGKLRRVIGDFGVPI SILIMVLV
DFFIQDITYTQKLSVPDGFKVSNSARGWVIHPLGLRSEFPIWMMFASALPALLVFILIFLESQITTLIVSKPERKMVKGS
GFHLDLLLVVGMGGVAALFGMPWLSATTVRSVTHANALTMGKASTPGAAAQIQEVKEQRISGLLVAVLVGLSILMEPIIL
SRIPLAVLFGIFLYMGVTSLSGILQFDRILLFKPPKYHPDVYVYKRVKTRWMLFTGIQIICLAVLVVVKSTPASLALP
FVLILTVP LRRVLLPLIFRNVELQCLDADDAKATFDEEEG
RDEYDEVAMPV(配列番号261) 40

NP_001167629.1 ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム4
MCKCCNLFSPNQSELLSHVSEKHMEEGVNVDEI I I PLRPLSTPEPPNSSSKTGDEFVLMKRKRGRPKGSTTKSSTEEELAE
NIVSPTEDSPLAPEEGNSLPPSSLECSKCCRKFSNTRQLRKHIC I IVNLGEEEGEAGNESDLELEKKCKEDDREKASKR
PRSQKTEKVQKISGKEARQLSGAKKPI I SVVLTAEHAI PGATKIVPVEAGPPETGATNSETTSADLVPRRGYQEYAI QQT
PYEQPMKSSRLGPTQLKI FTCEYCNKVFKFKHLSQAHLRIHTNEKPYKCPQCSYASAI KANLNVHLRKHTGEKFACDYCS
FTCLSKGHLKVHI ERVHKKIKQHCRFCCKKYSVDVKNLIKHIRDAHDPQDKKVKALDELCLMTREGKRQLLYDCHI CERK
FKNELDRDRHMLVHGDKWPFACELCGHGATKYQALELHVRKHFPVYVCAVCRKKFVSSI RLRTHI KEVHGAAQEALVFTS
SINQSFCLLEPGGDIQQEALGDQLQLVEEEFALQGVNALKEEACPGDTQLEEGRKEPEAPGEMPAPAVHLASPAESTAL
PPCELETTVVSSSDLHSQEVVSDDFLLKNDTSSAEAHAAPEKPPDMQHRSSVQTQGEVITLLLSKAQSAGSDQESHGAQS 50

PLGEGQNMVLSAGDPDPSRCLRSNPAAESDLLPPVAGGGDTITHQPDSCAAPEHRSGITAFMKVLNSLQKKQMNTSLC
ERIRKVYGDLECEYCGKLFWYQVHFDHVRTHTREHLYYCSQCHYSSITKNCLKRHV IQKHSNILLKCPDGDYSTPDK
YKLQAHKLVHTALDKRSYSCPVCEKSFSEDRLIKSHIKTNHPEVSMSTISEVLGRRVQLKGLIGKRAMKCPYCDFYFMKN
GSDLQRHIWAHEGVKPFKCSLCEYATR SKSNLKAHMNRHSTKTHLCDMCGKKFKSKGTLKSHKLLHTADGKQFKCTVCD
YTAAQKPQLLRHMEQHVSFKPFRCAHCHYSCNISGSLKRHYNRKHPNEEYANVTGELAAEVL IQQGGLKCPVCSFVYGT
KWEFNRHLKNKHGLKVVEIDGDPKWEVTEEEPPSSNHTVMIQETVQQASVELAEQHHLVVSSDDVEGIETVTVYTQGGEAS
EFIVYVQEQAMPVEEQAVEQPAQEL(配列番号262)

NP_065914.2 ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム1

METRAAENTAI FMCKCCNLFSPNQSELLSHVSEKHMEEGVNVDEII I PLRPLSTPEPPNSSSKTGDEF LVMKRKRGRPKGS 10
TKKSSTEEELAENIVSPTEDSPLAPEEGNSLPPSSLECSKCCRKFSNTRQLRKHIC I IVLNLGEEEGEAGNESDLELEKK
CKEDDREKASKRPRSQKTEKVQKISGKEARQLSGAKKPIISVVLTAEHAIPGATKIVPVEAGPPETGATNSETTSADLVP
RRGYQEYAIQQTPYEQPMKSSRLGPTQLKIIFTCEYCNKVFKFKHSLQAHLR IHTNEKPYKCPQCSYASAIKANLNVHLRK
HTGEKFACDYCSFTCLSKGHLKVHIERVHKKIKQHCRFCCKKYSVDVKNLIKHIRDAHDPQDKVKKEALDELCLMTREGKR
QLLYDCHICERKFKNELDRDRHMLVHGDKWPFACELCGHGATKYQALELHVRKHPFVYVCAVCRKKFVSSI RLRTHIKEV
HGAAQEALVFTSSINQSFCLLEPGGDIQQEALGDQLQLVEEEFALQGVNALKEEACPGDTQLEEGRKEPEAPGEMPAPAV
HLASPAESTALPPCELET TVVSSSDLHSQEVVSDDFLLKNDTSSAEAHAAPEKPPDMQHRSSVQTQGEVITLLLSKAQS
AGSDQESHGAQSPLEGQNMVLSAGDPDPSRCLRSNPAAESDLLPPVAGGGDTITHQPDSCAAPEHRSGITAFMKVLN
SLQKKQMNTSLCERIRKVYGDLECEYCGKLFWYQVHFDHVRTHTREHLYYCSQCHYSSITKNCLKRHV IQKHSNILLK 20
PTDGDYSTPDKYKLQAHKLVHTALDKRSYSCPVCEKSFSEDRLIKSHIKTNHPEVSMSTISEVLGRRVQLKGLIGKRAM
KCPYCDFYFMKNGSDDLQRHIWAHEGVKPFKCSLCEYATR SKSNLKAHMNRHSTKTHLCDMCGKKFKSKGTLKSHKLLHT
ADGKQFKCTVCDYTAAQKPQLLRHMEQHVSFKPFRCAHCHYSCNISGSLKRHYNRKHPNEEYANVTGELAAEVL IQQG
LKCPVCSFVYGTWKWEFNRHLKNKHGLKVVEIDGDPKWEVTEEEPPSSNHTVMIQETVQQASVELAEQHHLVVSSD
GDRLDPTAVNIIQQII ELGAETHDATALASVAMAPGTVTVVKQVTEEEPPSSNHTVMIQETVQQASVELAEQHHLVVSSD
DVEGIETVTVYTQGGEASEFIVYVQEQAMPVEEQAVEQPAQEL(配列番号263)

【0364】

配列表のSection 2: Surf + 透過ポリペプチドのサイズおよび電荷の特徴を
有し、図1および2においてPDB番号およびチェーンによって言及される、天然に存在
するポリペプチドの例示的なドメインについてのアミノ酸配列情報。

図においてPDB識別名およびチェーンによって特定される特定のドメインについての
アミノ酸配列情報

2J2S:A ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム1前駆体
GGSVKKGRRSRRCGQCPGCVPEDCGVCTNCLDKPKFGGRN I KKQCKMRKCQNLQWMP SKAYLQKQAKAVK(配列番
号264)

1FOS:F 転写因子AP-1

KAERKMRNRRI AASKSRKRKLERIARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNH(配列番号265)

1G2S:A C-Cモチーフケモカイン26前駆体

TRGSDISKTCGFQYSHKPLPWTWVRSYEFTSNSCSQRAVIFTTKRGKKVCTHPRKKWVQKYISLLKTPKQL(配列番号
266) 40

1XDT:R プロヘパリン結合EGF様成長因子前駆体

GSHMRVTLSSKPQALATPNKEEHGKRKKKKGKGLGKKRDPCLRKYKDFCIHGECYVKELRAPSCIHPGYHGERCHGLS(
配列番号267)

2JX3:A タンパク質DEKアイソフォーム1

FTIAQGKGQKLCEIERIHFFLSKKKTDELRLNLHLLYNRPGTVSSLKKNVGQFSGFPFEK
GSVQYKKKEEMLKKFRNAMLKSICEVLDLERSGVNSELVKRI LNF LMHPKPSGKPLPKSKKTC SKGSKKER(配列番号
268)

2HGF:A 肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレプロタンパク質
GQRKRRNTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIKTKKVNTADQCANRCTRNGLPFTCKAFVFD
KARKQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIRN(配列番号269)

1KJ6:A ベーターディフェンシン103前駆体
GIINTLQKYYCRVRGGRCVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCCRRKK(配列番号270)

1TDH:A エンドヌクレアーゼVIII様1
MPEGPELHLASQFVNEACRALVFGGCVKSSVSRNPEVPFESSAYRISASARGKELRLIL
SPLPGAQPQQEPLALVFRFGMSGSFQLVPREELPRHAHLRFYTAPPGPRLALCFVDIRRF
GRWDLGGKWQPGRGPCVLQEYQQFRESVLRLNLADKAFDRPICEALLDQRRFFNGIGNYLRAEILYRLKIPPFKARSVLEA
LQQHRPSPELTLSQKIRTKLQNPDLLELCHSVKPEVVQLGGRGYGSESGEEDFAAFRAWLRCYGMPPGMSSLQDRHGRTIW
FQGDGGLAPKGRKSRKKKSKATQLSPEDRVEDALPPSKAPSRTRRAKRDLPKRKGRQAASGHCRPRKVKADIPSLEPEG
TSAS(配列番号271) 10

1J3S:A シトクロムc
GDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNGKI IWGEDTLMEYLENPKKYIPGTM
IFVGIKKKEERADLIAYLKKATNE(配列番号272) 20

1NUN:A 線維芽細胞増殖因子10前駆体
GRHVRSYNHLQGDVRWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCYPYSILEITSVEIGVAV
KAINSNYLAMNKKGLYGSKEFNNDCKLKERIEENGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRKNTSAHFLP
MVVHS(配列番号273)

1EIG:A C-Cモチーフケモカイン24前駆体
VVIPSPCCMFFVSKRIPENRVVSQYLSSRSTCLKAGVIFTTKKGQQSCGDPKQEWVQRYM
KNLDAKQKKASPR(配列番号274)

1E80:B シグナル認識粒子14kDaタンパク質
VLLESEQFLTELTRLFQKCRSTGSVYITLKKYDGRTKPIPKKGTVEGFEPADNKCLLRAT
DGKKKISTVVSSEKVNKFQMAYSNLLRANMDGLKKRDKNKTKKTK(配列番号275) 30

1Z9I:A 上皮成長因子レセプターアイソフォームa前駆体
RRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSG(配列番号276)

2HDL:A C-X-Cモチーフケモカイン14前駆体
GSKCKCSRKGPKIRYSDVKKLEMKPKYPHCEEKMWIITTKSVSRYRGQEHCLHPKLQSTKRFIKWYNWNEKRRVYEE(
配列番号277) 40

1JXS:A フォークヘッドボックスタンパク質K2
DSKPPYSYAQLIVQAITMAPDKQLTLNGIYTHITKNYPYRTADKGWQNSIRHNLNLNRY
FIKVPRSQEPPGKGSFWRIDPASESKLIEQAFRRRRPR(配列番号278)

1UZC:A プレ m R N A プロセシング因子40ホモログA
GSQPAKKTYTWNTKEEAKQAFKELLKEKRVPSNASWEQAMKMIINDPRYSALAKLSEKKQAFNAYKVQTEK(配列番号
279)

2Y9A:D 核内低分子リボ核タンパク質SmD3
MSIGVPIKVLHEAEGHIVTCTNTGEVYRGKLEAEDNMNCQMSNITVTYRDGRVAQLEQVYIRGSKIRFLILPDMLKNA 50

PMLKSMKNKNQSGAGRGKAAILKAQVAARGRGRGMGRGNIFQKRR(配列番号280)

2KKR:A アタキシナー7アイソフォームa
GSKFLNKRLSEREFDPDIHCGVIDLDTKKPCTRSLTCKTHSLTQRRRAVQGRRKRFDVLLA
EHKNKTREKELIRH(配列番号281)

1V66:A E3 SUMOタンパク質リガーゼPIAS1
MADSAELKQMVMSLRVSELQVLLGYAGRKNKHGRKHELLTKALHLLKAGCSPAVQMKIKELYRRRF(配列番号282)

1PFM:A 血小板因子4前駆体
MSAKELRCQCVKTTSQVRPRHITSLEVIKAGPHCPTAQLIATLKNGRKICLDLQAPLYKK
IIKKLLES(配列番号283)

2E5E:A 終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体
AMAQNITARIGEPLVLKCKGAPKKPPQRLEWKLNTGRTEAWKVLSPQGGGPWDSVARVLPNGSLFLPAVGIQDEGIFRCQ
AMNRNGKETKSNYRVRVYQIP(配列番号284)

2FDB:M 線維芽細胞増殖因子8アイソフォームB前駆体
QVTVQSSPNFTQHVRQSLVTDQLSRRLIRTYQLYSRTSGKHVQVLANKRINAMAEDGDPFAKLIVETDTFGSRVRVRGA
ETGLYICMNKKGKLIASNGKGKDCVFTEIVLENNYTALQNAKYE GWYMAFTRKGRPRKGSKTRQH QREVHFMKRLPRGH
HTTE(配列番号285)

1UKL:C ステロール調節エレメント結合タンパク質2
RSSINDKIELKDLVXGTDAXHKSGVLRKAIDYIKYLQQVNHKLQENXVLKLANQKNKL(配列番号286)

3HTU:B 荷電多胞体タンパク質6
GSRVTEQDKAILQLKQQRDKLRQYQKRIAQQLERERALA(配列番号287)

2KOL:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
KPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKRLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQE
YLEKALNK(配列番号288)

2K8F:A ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300
ATQSPGDSRRLSIQRAIQSLVHAAQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALAAYHAKHCQENKCP
VPFCLNIKQK(配列番号289)

3IWN:C U1核内低分子リボ核タンパク質A
TRPNHTIYINNLEKIKKDELKKS LHAIFSRFGQILDILVSRSLKMRGQAFVIFKEVSSA
TNALRSMQGFPPFYDKPMRIQYAKTDSDI IAK(配列番号290)

1PUF:B プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2
ARRKRRNFNKQATEILNEYFYSHLSNPYPSEEAKEELAKKCGITVSQVSNWFGNKRI RYK
KNIGKFQEEANIY(配列番号291)

2L9R:A ホメオボックスタンパク質Nkx-3.1
MGHHHHHHSHMSHTQVIELERKFSHQKYL SAPER AHLAKNLKTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELG(配列番号292)

1PUF:A ホメオボックスタンパク質Hox-A9
NNPAANWLHARSTRKKRCPYTKHQ TLELEKEFLFNMYLTRDRRYEVARLLNLTERQVKIWFQNRRMKMKKINKDRAK(配列番号293)

10

20

30

40

50

列番号293)

2LCE:A B細胞リンパ腫6タンパク質アイソフォーム1
MGHHHHHHSHMTHSDKPYKCDRCQASFRYKGNLASHKTVHTGEKPYRCNICGAQFNRPANLKTHTRIHSGEKPX(配列
番号294)

1BC7:C ETSドメイン含有タンパク質E1k-4アイソフォームa
MDSAITLWQFLLQLLQKPQNKHMICWTSNDGQFKLLQAEEVARLWGIRKNKPNMNYDKLSRALRYYYVKNIKKVNGQKF
VYKFVSYPEILNM(配列番号295)

10

1YZ8:P 下垂体ホメオボックス3
GSQRRQRTHFTSQQLQQLLEATFQRNRPDMSTREEIAVWTNLTEARVRVWFKNRRRAKWRKREEFIVTD(配列番号296
)

1L9L:A グラニューライシンアイソフォームNKG5
XRDYRTCLTIVQKLKKMVDKPTQRSVSNAATRVCGRTGRSRWRDVCGRNFMRRYQSRVIQGLVAGETAQQICEDLX(配列
番号297)

1I27:A 基本転写因子IIFサブユニット1
GPLGSGDVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTKKTGLSSEQTVNVLAQILKRLNPERKMINDKMHFSLKE(配列番
号298)

20

2KDP:A ヒストン脱アセチル化酵素複合体サブユニットSAP30
SNAGQLCCLREDGERCGRAAGNASFSKRIQKSISQKKVKIELDKSARHLYICDYHKNLIQ
SVRNRKRKGS(配列番号299)

2RQP:A ヘテロクロマチンタンパク質1結合タンパク質3
GPGMASSPRPKMDAILTEAIKACFQKSGASVVAIRKYIIHKYPSLELERRGYLLKQALKR
ELNRGVIKQVKGKGASGSFVVVQKSRT(配列番号300)

30

1EOT:A エオタキシン前駆体
GPASVPTTCCFNLANRKIPLQRLESYRRITSGKCPQKAVIFKTKLAKDICADPKKKWVQD
SMKYLDQKSPTPKP(配列番号301)

2L1Q:A 肝臓で発現される抗菌ペプチド2前駆体
MTPFWRGVSLRPIGASCRDDSECITRLCRKRRCSLSVAQE(配列番号302)

2WOT:A 致死性(3)悪性脳腫瘍様タンパク質2
GSGSEPAVCEMCGIVGTREAFFSKTKRFCVSCSRSYSSNSKK(配列番号303)

40

1J8I:A リンホタクチン前駆体
XGSEVSDKRTCVSLLTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQATWVRDVV
RSMDRKSNTRNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG(配列番号304)

1H89:A CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
EYKIRRERNNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE(配列番号305)

1J1D:B トロポニンT, 心筋アイソフォーム2
HFGGYIQKQAQTERKSGKRQTEREKKKKILAERRKVLAIIDLHNLQDLREKAKELWQTIYNLEAEKFDLQEKFKQKYEIN
VLRNRINDNQKVSCTRKGAKVTGRWK(配列番号306)

50

1KBH:B C R E B 結合タンパク質アイソフォーム b
XNRSISPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKQRTAKYVANQPGMQ(配列番号307)

1T2K:D サイクリック A M P 依存性転写因子 A T F - 2
KRRKFLERNRAAASRSRQKRKVWVQSLEKKAEDLSSLNGQLQSEVTLLRNEVAQLKQLLLA(配列番号308)

1TZS:P カテプシン E アイソフォーム a プレプロタンパク質
GSLHRVPLRRHPSLKKKLARSQLEFWKSHNLD(配列番号309)

10

1VRY:A グリシンレセプターサブユニットアルファ-1 アイソフォーム 1 前駆体
LPARVGLGITTVTLTQTSSGSRASLPKVSIVKAIDIWLAVCLLFVFSALLEYAAVNFVS
RKKKKHRLLEHHHHHH(配列番号310)

1ZOQ:C C R E B 結合タンパク質アイソフォーム b
SALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKQRTAKYVAN(配列番号310)

2D2P:A 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体
HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQ RVKNKX(配列番号311)

20

2F8X:M マスターマインド様タンパク質 1
GLPRHSVMERLRRRIELCRRHSTCEARYEAVSPERLELERQHTFALHQRCIQAKAKRA
GKH(配列番号312)

2J5D:A B C L 2 / アデノウイルス E 1 B 19 k D a タンパク質相互作用タンパク質 3
RNTSVMKKGGIFSAEFLKVFLPSLLLSHLLAIGLGIYIGRRLTTS(配列番号313)

2K60:A カテリシジン抗菌ペプチド
LLGDFFRKSKKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES(配列番号314)

30

2KLU:A T 細胞表面糖タンパク質 C D 4 アイソフォーム 3
GPLVPRGSMALIVLGGVAGLLLFIFGLGIFSVRSRHHRRQAERMSQIKRLLSEKKTSQSP
HRFQKTHSPI(配列番号315)

2KS1:B 上皮成長因子レセプターアイソフォーム a 前駆体
EGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKR(配列番号316)

2KZ5:A 転写因子 N F - E 2 45 k D a サブユニットアイソフォーム 2
MGHHHHHHSHMAKPTARGEAGSRDERRALAMKIPFPTDKIVNLPVDDFNELLARYPLTESQLALVRDIRRRGKNKVAAQN
YRKRKLETIVQ(配列番号317)

40

3BEG:B セリン / アルギニンリッチスプライシング因子 1 アイソフォーム 1
GGAPRGRYGPSSRRSEN RVV VSGLPSPGSWQDLKDHMREAGDVCYADVYRDGTGVVEFVRKEDMTYAVRKL DNTKFRSHE
GETAYIRVKVDGPRSPSYGRSRSRSRSRSRSRSRS(配列番号318)

3FFD:P 副甲状腺ホルモン関連タンパク質アイソフォーム 2 プレプロタンパク質
AVSEHQLLHDKGKSIQDLRRRFFLHHLIAEIHTAEIRATSEVSPNSKPSPTKNHPVRFG
SDDEGRYLTQETNKVETYKEQPLKTPGKKKKKGKPGKRKEQEKKKRTR(配列番号319)

3G9W:C インテグリンベーター 1 アイソフォーム 1 D 前駆体

50

GPKLLMI IHDRREFAKFEKEKMNAKWDQTQENPIYKSPINNFKNPYGRKAGL(配列番号320)

2PA2:A 60Sリボソームタンパク質L10
GSFDLGRKKAKVDEFPLCGHMSDEYEQLSSEALEAARICANKYMKSCGKDGFIHVRVLRHPFHVIRINKMLSCAGADRL
QTGMRGAFGKPKQGTVARVHIGQVIMSIRTKLQNKHEVIEALRRAKFKFPGRQKIHISKKWGFTKFNADFEFE(配列番号
321)

2L7U:A 終末糖化産物特異的レセプターアイソフォーム2前駆体
GSAQNITARIGEPLVLCKGAPKPPQRLWKLNTGRTEAWKVLSPQGGGPWDSVARVLPNGSLFLPAVGIQDEGIFRCQ
AMNRNGKETKSNYRVRYQIPGKPE(配列番号322)

10

2RA4:A C-Cモチーフケモカイン13前駆体MQPDALNVPSTCCFTFSSKKISLQRLKSYVITTSRCPQKAV
IFRTKLGKEICADPKEKWV
QNYMKHLGRKAHTLKT(配列番号323)

2VXW:A C-Cモチーフケモカイン5前駆体
FSPLSSQSSACCFAYIARPLPRAHIKEYFYTSGKCSNPAVVVTRKNRQVCANPEKKWVR
EYINSLEMS(配列番号324)

1B00:A C-Cモチーフケモカイン7前駆体
XPVGINTSTTCYRFINKKIPKQRLESYRRTTSSHCPREAVIFKTKLDKEICADPTQKWV
QDFMKHLDKKTQTPKL(配列番号325)

20

1QNK:A C-X-Cモチーフケモカイン2
XELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQTEVIATLKNQKACLNPASPMVKKIE
KMLKNGKSN(配列番号326)

3C07:C フォークヘッドボックスタンパク質01
SKSSSSRRNAWGNLSYADLITKAIESSAEKRLTSLQIYEWVKSVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLSLH SKFIRVQNE
GTGKSSWWMLNPEGGKSGKSPRRRAASMDNNSKFAKS(配列番号327)

30

2K86:A フォークヘッドボックスタンパク質03
GSSSSRRNAWGNLSYADLITRAIESSPDKRLTSLQIYEWVRCVPYFKDKGDSNSSAGWKNSIRHNLSLHSRFRMRVQNEGT
GKSSWWIINPDGGKSGKAPRRRA(配列番号328)

1E17:A フォークヘッドボックスタンパク質04アイソフォーム1
GSSHHHHHHSSGLVPRGSHMLEDPGAVTGPRKGGSRRNAWGNQSYAELISQAIESAPEKRLTLAQIYEWVVRTVPYFKDK
GDSNSSAGWKNSIRHNLSLH SKFIVHNEATGKSSWWMLNPEGGKSGKAPRRRAASMDSSSKLLRGRSKA(配列番号3
29)

40

1NHA:A 基本転写因子IIFサブユニット 1
STPQPPSGKTTPNSGDVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTKKTGLSSEQTVNVLAQILKRLNPERKMINDKMHFSL
KE(配列番号330)

2K7L:A 基本転写因子IIFサブユニット 1
DVQVTEDAVRRYLTRKPMTTKDLLKKFQTKKTGLSSEQTVNVLAQILKRLNPERKMINDKMHFSLKE(配列番号331)

1BFF:A ヘパリン結合増殖因子2
KDKPKRLYCKNGGFFLRHDPGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVSIGKVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECFFFER
LESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLGSKTGPGQKAILFLPMSAKS(配列番号332)

50

1CVS:A ヘパリン結合増殖因子2

GHFKDPKRRLYCKNGGFFLRHPDGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVS IKGVSANRYLAMKEDGRLLASKSVTDECFF
FERLESNNYNTYRSRKYSWYVALKRTGQYKLGSKTGPQKAILFLPMSAKS (配列番号333)

3HMS:A 肝細胞増殖因子アイソフォーム1プレプロタンパク質

GSYAEGQRRNTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIKTKKVNTADQCANRCTRNKGLPFTCK
AFVFDKARKQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIR (配列番号334)

1M36:A ヒストンアセチルトランスフェラーゼMYST3

GSRLPKLYLCEFLKYMKSRTILQQHMKKCGWF (配列番号335)

10

3R45:A ヒストンH3様セントロメアタンパク質Aアイソフォームa

MGSSHHHHHSQDPNSMGPRRRSRKPEAPRRRSPSPTPTPGPSRRGPSLGASSHQHSRRR
QGWLKEIRKLQKSTHLLIRKLPFSLAREICVKFTRGVDFNWQAQALLALQEAAEAFLVHLFEDAYLLTLHAGRVTLFPK
DVQLARRIRGLEEGLG (配列番号336)

3AN2:A ヒストンH3様セントロメアタンパク質Aアイソフォームa

GSHMGPRRRSRKPEAPRRRSPSPTPTPGPSRRGPSLGASSHQHSRRRQGWLKEIRKLQKS
THLLIRKLPFSLAREICVKFTRGVDFNWQAQALLALQEAAEAFLVHLFEDAYLLTLHAG
RVTLFPKDVQLARRIRGLEEGLG (配列番号337)

20

3NQU:A ヒストンH3様セントロメアタンパク質Aアイソフォームa

MGPRRRSRKPEAPRRRSPSPTPTPGPSRRGPSLGASSHQHSRRRQGWLKEIRKLQKSTHL
LIRKLPFSLAREICVKFTRGVDFNWQAQALLALQEAAEAFLVHLFEDAYLLTLHAGRVTLFPKDVQLARRIRGLEEGLG
(配列番号338)

1B72:A ホメオボックスタンパク質Hox-B1

MEPNTPTARTFDWMKVKNPPKTAKVSEPLGSPSGLRTNFTTRQLTELEKEFHFNKYLSRARRVEIAATLELNETQVKI
WFQNRMMKQKKREREGG (配列番号339)

30

2KT0:A ホメオボックスタンパク質NANOG

SKQPTSAENSVAKKEDKVPVKKQKTRTVFSSTQLCVLNDRFQRQKYLSQLQMQELSNILNLSYKQVKTWQFQNRMMKSKRW
QKNN (配列番号340)

1HLV:A 主要なセントロメア自己抗原B

MGPKRRQLTFREKSRI IQEVEENPDLRKGEIARRFNIPPSTLSTILKNKRAILASERKYG
VASTCRKTNKLSPYDKLEGLLIAWFQQIRAAAGLPVKGII LKEKALRIAEELGMDDFTASN
GWLDRFRRRRS (配列番号341)

40

1BW6:A 主要なセントロメア自己抗原B

MGPKRRQLTFREKSRI IQEVEENPDLRKGEIARRFNIPPSTLSTILKNKRAILASE (配列番号342)

30A6:A 雄性特異的致死性3ホモログアイソフォームa

MKKHHHHHHMSASEGMKFKFHSGEKVLCEFPDPTKARVLYDAKIVDVIVGKDEKGRKIPYLIHFNGWNRSWDRWAAEDH
VLRD TDENRRLQRKLARKAVARLRSTGRKK (配列番号343)

1NLW:A m a x二量体化タンパク質1アイソフォーム2

SRSTHNEMEKNRRAHLRLSLEKLGLVPLGPDSSRHTTSLSLTKAKLHIKKLESDRKAV
HQIDQLQREQRHLKRQLEKL (配列番号344)

50

- 1K99:A 核小体転写因子1アイソフォームa
MKKLKKHPDFPKKPLTPYFRFFMEKRAKYAKLHPEMSNDLTKILSKKYKELPEKKKMKYIQDFQREKQEFERNLARFRE
DHPDLIQNAKKLEHHHHHHH(配列番号345)
- 2LB3:A ペプチジループロリルc i s - t r a n s イソメラーゼN I M A相互作用1
KLPPGWEKRMSRSSGRVYFNFHITNASQWERPSGNS(配列番号346)
- 2KCF:A ペプチジループロリルcis-transイソメラーゼNIMA相互作用1
GSKLPPGWEKRMSRSSGRVYFNFHITNASQWERPSG(配列番号347) 10
- 2JOD:B 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド前駆体
FTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL GKRYKQRVKNK(配列番号348)
- 1CQT:I P O U ドメインクラス2関連因子1
MLWQKPTAPEQAPAPAPYPYQGV RVKEPVKELLRRKRGHASSGAA(配列番号349)
- 1POG:A P O U ドメイン, クラス2, 転写因子1アイソフォーム3
RGSHMRRRKKRTS IETNIRVALEKS FLENQKPTSEEITMIADQLNMEKEVIRVWFCNRRQ
KEKRIDI(配列番号350) 20
- 1B72:B プレB細胞白血病転写因子1アイソフォーム2
ARRKRRNFNKQATEILNEYFYSHLSNPYPSEEAKEELAKKCGITVSQVSNWFGNKRIRYK
KNIGKFQEEANIYAAKTAVTATNVSAH(配列番号351)
- 3KUC:B R A F 癌原遺伝子セリン／トレオニンタンパク質キナーゼ
PSKTSNTIRVFLPNKQRTVVRVRNGMSLHDCMLKKLKVRLQPECCAVFRLLEHHKGKKARLDWNTDAASLIGEELQVDF
L(配列番号352)
- 2JWA:A レセプターチロシンタンパク質キナーゼe r b B - 2 アイソフォームb 30
GCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRK(配列番号353)
- 2L2T:A レセプターチロシンタンパク質キナーゼe r b B - 4 アイソフォームJ M - a
／C V T - 2 前駆体
STLPQHARTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFAVYVRRKS I K K K R A (配列番号354)
- 2AZE:C 網膜芽細胞腫関連タンパク質
SRILVSIGESFGTSEKFQKINQMVCNSDRVLKRSAEGSNPPKPLKK(配列番号355)
- 3BSU:A リボヌクレアーゼH1 40
GSHMFYAVRRGRKTGVFLTWNECRAQVDRFPAARFKKFATEDEAWAFVRKSAS(配列番号356)
- 3IXS:B RING1およびYY1結合タンパク質
GTRPRLKNVDRSTAQQQLAVTVGNVTVIITDFKEKTRS(配列番号357)
- 2FY1:A R N A 結合モチーフタンパク質, Y染色体, ファミリー1メンバーB
MVEADHPGKLFIGGLNRETNEKMLKAVFGKHGPISEVLLIKDRTSKSRGF AFITFENPAD
AKNAAKDMNGKSLHGKA I K V E Q A K K P S F Q S G G R R R P P A S S R N R S P S G S L E H H H H H H (配列番号358)
- 1Y05:C S A M ポインテッドドメイン含有E t s 転写因子 50

GSLDALGSQPIHLWQFLKELLLKPHSYGRFIRWLNKEKGIFKIEDSAQVARLWGIRKNRP
AMNYDKLSRSIRQYYKKGIIIRKPDISQRLVYQFVHPI (配列番号359)

1K60:B 血清応答因子
GAKPGKKTRGRVKIKMEFIDNKLRRYTTFSKRKTGIMKKAYELSTLTGTQVLLLVASETGHVYTFATRKLQPMITSETGK
ALIQTCLNSPDSPPRSDPTTDQR (配列番号360)

1HBX:A 血清応答因子
SGAKPGKKTRGRVKIKMEFIDNKLRRYTTFSKRKTGIMKKAYELSTLTGTQVLLLVASET
GHVYTFATRKLQPMITSETGKALIQTCLNSPD (配列番号361)

10

1J46:A 性別決定領域Yタンパク質
MQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMALENPRMRNSEISKQLGYQWKMLTEAEKWPFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRKA
KMLPK (配列番号362)

1J47:A 性別決定領域Yタンパク質
MQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMALENPRMRNSEISKQLGYQWKMLTEAEKWPFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRPRRKA
KMLPK (配列番号363)

1B34:B 核内低分子リボ核タンパク質 S m D 2 アイソフォーム 1
MSLLNPKPKSEMTPEELQKREEEEFNTGPLSVLTQSVKNNTQVLINCRNKKLLGRVKAFDRHCNMVLENVKEMWTEVPKS
GKGKKKSKPVNKDRYISKMFLRGDSVIVVLRNPLIAGK (配列番号364)

20

1AM9:A ステロール調節エレメント結合タンパク質 1 アイソフォーム a
QSRGEKRTAHNAIEKRYRSSINDKIIELKDLVVGTEAKLNKSAVLRKAIDYIRFLQHSNQ
KLKQENLSLRTAVHKSLSLKD (配列番号365)

3S90:C タリナー 1
GPLGSASARTANPTAKRQFVQSAKEVANSTANLVKTIKAL (配列番号366)

30

1NVP:A T A T A ボックス結合タンパク質アイソフォーム 1
SGIVPQLQNIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIFSSGK
MVCTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGSCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYRMIKP
RIVLLIFVSGKVVLTGAKVRAEIEAFENIYPILKGFRKT
T (配列番号367)

1CDW:A TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム 1
SGIVPQLQNIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIFSSGK
MVCTGAKSEENSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGSCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYRMIKP
RIVLLIFVSGKVVLTGAKVRAEIEAFENIYPILKGFRK (配列番号368)

40

1TGH:A TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム 1
GSRGSGIVPQLQNIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIF
SSGKMVCTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGSCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYR
MIKPRIVLLIFVSGKVVLTGAKVRAEIEAFENIYPILKG
FRKTT (配列番号369)

1JFI:C TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム 2
GSHMSGIVPQLQNIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIF
SSGKMVCTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGSCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYR

50

MIKPRIVLLIFVSGKVVLTGAKVRAEIYEAFENIYPILKG
FRKTT(配列番号370)

1C9B:B TATAボックス結合タンパク質アイソフォーム2
GSGIVPQLQNIVSTVNLGCKLDLKTIALRARNAEYNPKRFAAVIMRIREPRTTALIFSSG
KMOVCTGAKSEEQSRLAARKYARVVQKLGFPKFLDFKIQNMVGSCDVKFPIRLEGLVLTHQQFSSYEPELFPGLIYRMIK
PRIVLLIFVSGKVVLTGAKVRAEIYEAFENIYPILKGFRK(配列番号371)

3A03:A T細胞白血病ホメオボックスタンパク質2
MTSFSRSQVLELERRFLRQKYLASAERAALAKALRMTDAQVKTWFQNRRTKWRRQT(配列番号372)

10

1Q68:A T細胞表面糖タンパク質CD4アイソフォーム1前駆体
RCRHRRRQAERLSQIKRLLSEKKTCCPHRFQKTCSPI(配列番号373)

1IIV6:A テロメア反復結合因子1アイソフォーム1
MTPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLKLISSED(配列番号374)

1ITY:A テロメア反復結合因子1アイソフォーム1
TPEKHRARKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLKLISSED(配列番号375)

20

1W0T:A テロメア反復結合因子1アイソフォーム1
KRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKLK(配列番号376)

1W0U:A テロメア反復結合因子2
KKQKWTVEESEWVKAGVQKYGEGNWAAISKNYPFVNRTAVMIKDRWRTMKRLGMN(配列番号377)

2K00:A THAPドメイン含有タンパク質1アイソフォーム1
MVQSCSAYGCKNRYDKDKPVSFHKFPLTRPSLCKEWEAAVRRKNFKPTKYSSICSEHFTPDSPFKRESNNKLLKENAVPTI
FLELVPR(配列番号378)

30

1S9K:E 転写因子AP-1
RKRMRNRIAASKCRKRKLERIARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQL(配列番号379)

1A02:J 転写因子AP-1
MKAERKMRNRIAASKSRKRKLERIARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQL(配列番号380)

1T2K:C 転写因子AP-1
MKAERKMRNRIAASKSRKRKLERIARLEEKVKTLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMN(配列番号381)

40

104X:B 転写因子SOX-2
GSHMPDRVKRPMNAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWKLLSETEKRPFIDEAKRLRALHMKEHPDYKYRPR
RKTKTLMK(配列番号382)

2LE4:A 転写因子SOX-2
SDRVKRPMAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWKLLSETEKRPFIDEAKRLRALHMKEHPDYKYRPRRKTK
T(配列番号383)

1GT0:D 転写因子SOX-2

50

DRVKRPMNAFMVWSRGQRRKMAQENPKMHNSEISKRLGAEWKLLSETEKRPFIDEAKRLRALHMKEHPDYKYRPRRKTCT
(配列番号384)

1VA1:A 転写因子Sp1アイソフォームb
MDPGKKKQHICHIQCGKVYGKTSHLRAHLRWHTGEX(配列番号385)

1H88:C 転写活性化因子Mybアイソフォーム1
MGHLGKTRWTREEDEKLKKLVEQNGTDDWKVIANYLPNRTDVQCQHRWQKVLNPELIKGPWTKEEDQRVIAKLKQYGPGR
WSVIAKHLKGRIGKQCRERWHNHLNPEVKKTSWTEEDRIIYQAHKRLGNRWAEIAKLLPGRTDNAIKNHWNSTMRRKV(
配列番号386)

10

1H8A:C 転写活性化因子Mybアイソフォーム4
MEAVIKNRTDVQCQHRWQKVLNPELNKGPWTKEEDQRVIEHVQKYGPGRWSDIAKHLKGRIGKQCRERWHNHLNPEVKKT
SWTEEDRIIYQAHKRLGNRWAEIAKLLPGRTDNAVKNHWNSTMRRKV(配列番号387)

2HFG:R 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C
GSYSLRGRDAPAPTPCNPAECFDPLVRHCVACGLLRTPRKPAGASSPAPR(配列番号388)

1OSX:A 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C
MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRKPAGASSPAPRTALQPQ
E(配列番号389)

20

3L3C:A U1核内低分子リボ核タンパク質A
RPNHTIYINNLEKIKKDELKKSLSHAIFSRFGQILDILVSRSLKMRGQAFVIFKEVSSATNALRSMQGFPPFYDKPMRIQY
AKTDSDIIAK(配列番号390)

1FHT:A U1核内低分子リボ核タンパク質A
AVPETRPNHTIYINNLEKIKKDELKKSLSYAIFSQFGQILDILVSRSLKMRGQAFVIFKE
VSSATNALRSMQGFPPFYDKPMRIQYAKTDSDIIAKMGTFVERDRKREKRKPKSQE(配列番号391)

30

2BE6:D 電位依存性L型カルシウムチャネルサブユニットアルファ-1Cアイソフォーム23
GHMDEVTVGKIFYATFLIQEYFRKFKRKEQGLVGKPS(配列番号392)

1NOZ:A ジンクフィンガーRan結合ドメイン含有タンパク質2アイソフォーム2
GSMSTKNFRVSDGDWICPDKKCGNVNFARRTSCDRCGREKTTGPI(配列番号393)

1HJB:A CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
VKSKAKKTVDKHSDEYKIRRRERNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPEPL
LASSGHC(配列番号394)

40

2E43:A CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
VKSKAKKTVDAHSDEYKIRRRERNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE(
配列番号395)

1CI6:B CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
MEYKMRRERNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQL(配列番号396)

1GTW:A CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
VKSKAKKTVDKHSDEYKIRRRERNIAVRKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE(
配列番号397)

50

配列番号397)

2E42:A CCAAT/エンハンサー結合タンパク質ベータ
VKSKAKKTVDKHSDEYKIRRRERNIAARKSRDKAKMRNLETQHKVLELTAENERLQKKVEQLSRELSTLRNLFKQLPE(
配列番号398)

3NWV:A シトクロムc
GDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKHTGPNLHGLFGRKTSQAPGYSYTAANKNKGIIWG
EDTLMEYLENPKKIYPGTKMIFVGIKKKEERADLIAYLKATNE(配列番号399)

10

2C6Y:A フォークヘッドボックスタンパク質K2
ASMTGGQQMGRGSDSKPPSYAQLIVQAITMAPDKQLTLNGIYTHITKNYPYRTADKGWQNSIRHNLSLNRYFIKVPRS
QEELPGKGSFWRIDPASESKLIEQAFRRRPR(配列番号400)

2HDM:A リンホタクチン前駆体
GSEVSDKRTCVSLLTQRLPCSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQATWVRDCVR
SMDRKSNTNRNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG(配列番号401)

3CW1:D 核内低分子リボ核タンパク質 Sm D3
MSIGVPIKVLHEAEGHIVTCETNTGEVYRGKLI EAEDNMNCQMSNITVYRDGRVAQLEQVYIRGCKIRFLILPDMLKNA
PMLKSMKNKNQGSAGRGKAAILKAQVAARGRGRGMGRGNIFQKRR(配列番号402)

20

2J7Z:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
KPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQE
YLEKALNK(配列番号403)

2KEE:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
GSKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKW
QYILEKALNK(配列番号404)

30

2KEC:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
GMKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQEYLEKALNK(配列番号4
05)

1QG7:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
KPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQE
YLEKALN(配列番号406)

2NWG:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
MKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKW
EYLEKALN(配列番号407)

40

3HP3:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
MKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQEYLEKALN(配列番号408
)

1VMC:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
SDYKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQEYLEKALNK(配列番号
409)

50

3GV3:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
LSYRCPCRFFESHARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQEYLEK
ALN(配列番号410)

1UN5:A アンジオゲニン前駆体
MQDNSRYTHFLTQHYDAKPQGRDDRYCESIMRRRGLTSDRCKPINTFIHGKRSIKAICE
NKNGNPHRENLRISKSSFQVTTCKLHGGSPWPPCQYRATAGFRNVVACENGLPVHLDQSIFFRRP(配列番号411)

2PLZ:A ベーターディフェンシン1プレプロタンパク質
DHYNCVSSGGQCLYSACPIFTRIQGTCTYRGRARCCR(配列番号412)

10

1BND:A 脳由来神経栄養因子アイソフォームαプレプロタンパク質
HSDPARRGQLSVCDSISEWVTAADKKTAVDMSGGTVTVLEKVPVSKGQLKQYFYETKCNPMGYTKEGCRGIDKRHWNSQC
RTTQSYVRALTMDSKKRIGWRFRIDTSCVCTLTIKRGR(配列番号413)

1G91:A C-Cモチーフケモカイン23アイソフォームCKベータ8前駆体
MDRFHATSADCCISYTPRSIPCSLLESYFETNSECSKPGVIFLTKKGRRFCANPSDKQVQ
VCMRMLKLDTRIKTRKN(配列番号414)

1IOX:A プロベータセルリン前駆体
RKGHFSRCPKQYKHYCIKGRCRFVVAEQTPSCVCDEGYIGARCERVDLFX(配列番号415)

20

2K01:A ストローマ細胞由来因子1アイソフォームガンマ
GMKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCACQIVARLKNNNRQVCIDPKLKWIQEYLEKCLNK(配列番号416)

2JTG:A THAPドメイン含有タンパク質1アイソフォーム1
MVQSCSAYGCKNRYDKDKPVSFHKFPLTRPSLCKEWEAAVRRKNFKPTKYSSICSEHFTPDCKFKRECNNKLLKENAVPTI
FLELVPR(配列番号417)

30

2ASK:A アルテミンアイソフォーム3前駆体
AGGPGSRARAAGARGCRLRSQLPVVRALGLGHRSDLVRFRCGSGCRRARSPHDLASLLGAGALRPPPGSRPVSQPC
CRPTRYEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATACGCLG(配列番号418)

2013:A システインおよびグリシンリッチタンパク質3
KCPRCGKSVYAAEKVMGGGKPWHKTCFRCAICGKSLESTNVTDKDGELYCKVCYAKNF(配列番号419)

2VJE:A E3ユビキチンタンパク質リガーゼMdm2アイソフォームMDM2
SSLPLNAIEPCVICQGRPKNGCIVHGKTGHLMACFTCAKKLKKRNKPCPVCRQPIQMIVL
TYFP(配列番号420)

40

2HDP:A E3ユビキチンタンパク質リガーゼMdm2アイソフォームMDM2
SLPLNAIEPCVICQGRPKNGCIVHGKTGHLMACFTCAKKLKKRNKPCPVCRQPIQMIVLT
YFP(配列番号421)

2VJE:B タンパク質Mdm4アイソフォーム1
EDCQNLLKPCSLCEKRPRDGNIIHGRTGHLVTCFHCARRLKKAGASCPICKKEIQLVIKV
FIA(配列番号422)

2Z7F:I 抗ロイコプロテインナーゼ前駆体

50

RRKPGKCPVTYGGQCLMLNPPNFCEMDGQCKRDLKCCMGCMCGKSCVSPVKA (配列番号423)

3QMB:A cpG結合タンパク質アイソフォーム2

MHHHHHHSSRENLYFQGQIKRSARMCGECEACRRTEDCGHCDFCRDMKKFGGPNKIRQKCRLRQCQLRARESYKYFPSS (配列番号424)

1H1H:A 好酸球カチオン性タンパク質前駆体

MRPPQFTRAQWFAIQHISLNPPRCTIAMRAINNYRWCKNQNTFLRTTFANVVNVCGNQSI RCPHNRTLNNCHRSRFRVP
LLHCDLINPGAQNISNCRYADRPGRRFYVVACDNRDPRDSPRYPVVPVHLDTTI (配列番号425)

10

1DYT:A 好酸球カチオン性タンパク質前駆体

RPPQFTRAQWFAIQHISLNPPRCTIAMRAINNYRWCKNQNTFLRTTFANVVNVCGNQSI
RCPHNRTLNNCHRSRFRVPLLHCDLINPGAQNISNCRYADRPGRRFYVVACDNRDPRDSPRYPVVPVHLDTTI (配列番号426)

1L01:A エストロゲン関連レセプターガンマアイソフォーム2

XIPKRLCLVCGDIASGYHYGVASCEACKAFFKRTIQGNIEYSCPATNECEITKRRRKSCQ
ACRFMKALKVGMKEGVRLDRVRGGRQKYKRRLDSENS (配列番号427)

1RXR:A レチノイン酸レセプターRXR-α

XTKHICAICGDRSSGKHGYVYSCGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNKDCLIDKRQRNRCQYCRYQKALAMGMKREAVQEER
QRG (配列番号428)

20

2HKY:A リボヌクレアーゼ7前駆体

MKPKGMTSSQWFKIQHMQPSPQACNSAMKNINKHTKRCKDLNTFLHEPFSSVAATCQTPKIAACKNGDKNCHQSHGPVSLT
MCKLTSGKYPNCRYKEKRQNKSYVVACKPPQKKDSQQFHLVPVHLDRVL (配列番号429)

1UBD:C 転写抑制因子タンパク質YY1

MEPRTIACPHKGCTKMRDNSAMRKHLHHTGPRVHVCAECGKAFFVSSKLRHQLVHTGEKPFQCTFEGCGKRFSLDLNL
RTHVRIHTGDRPYVCPFDGCNKKFAQSTNLKSHILTHAKAKNNQ (配列番号430)

30

1KMX:A 血管内皮増殖因子Aアイソフォームd

ARQENPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR (配列番号431)

2JP9:A ウィルムス腫瘍タンパク質アイソフォームB

ASEKRPFMCAYPGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTGEKPYQCDFKDCERRFSRSDQLKRHQRRHTGVKPFQCKTCQRKFSRSD
HLKTHTRHTGEKPFSCRWPSCQKKFARSDELVRHHNMH (配列番号432)

1R8U:B CREB結合タンパク質アイソフォームa

ATGPTADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRACSLPHCRTMKNVLNHNHMCQAGKACQVAHCASSRQII SHWK
NCTRHDPCVCLPLKNASDKX (配列番号433)

40

1L8C:A CREB結合タンパク質アイソフォームa

ADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRACSLPHCRTMKNVLNHNHMCQAGKACQVAHCASSRQII SHWKNCTRH
DCPVCLPLKNASDKX (配列番号434)

1HCQ:A エストロゲンレセプターアイソフォーム4

MKETRYCAVCNDYASGYHYGVWSCEGCKAFFKRSIQGHNDYMCPATNQCTIDKNRRKSCQACRLRKCYEVGMMKGGIRKD
RRGG (配列番号435)

50

- 1HCP:A エストロゲンレセプターアイソフォーム4
MKETRYCAVCNDYASGYHYGVWSCEGCKAFFKRSIQGHNDYMCPATNQCTIDKNRRKSCQACRLRKCYEVGMMKGG (配
列番号436)
- 3CBB:A 肝細胞核因子4-アルファアイソフォームa
ALCAICGDRATGKHYGASSCDGCKGFFRRSVRKNHMYSCRFSRQCVVDKDKRNQCRYCRLKKCFRAGMKKEAVQNERD (配
列番号437)
- 3I02:A ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300
ATQSPGDSRRLSIQRAIQSLVHAAQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPICKQLIALAAYHAKHCQENKCP 10
VPFCLNIKQKLRRQQQLQHRLQQAQMLRRRMASMQ (配列番号438)
- 1L3E:B ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300
MGSGAHTADPEKRKLIQQQLVLLHAHKCQRREQANGEVRQCNLPHCRTMKNVLNHNHMHQSGKSCQVAHCASSRQIISH
WKNCTRHDPCVCLPLKNAGDK (配列番号439)
- 2KKF:A ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム1前駆体
GSKKGRSRRCGQCPGCQVPEDCGVCTNCLDKPKFGGRNICKQCCKMRKCQNLQWMPK (配列番号440)
- 2JYI:A ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼMLLアイソフォーム2前駆体 20
KKGRSRRCGQCPGCQVPEDCGVCTNCLDKPKFGGRNICKQCCKMRKCQNLQWMPK (配列番号441)
- 1A6Y:A 核レセプターサブファミリー1群Dメンバー1
TKLNGMVLLCKVCGDVASGFHYGLACEGCKGFFRRSIQQNIQYKRCCLKNENCISIVRINRNRCQQCRFKKCLSVGMSRDA
VRFGRIPKREKQRM (配列番号442)
- 2A66:A 核レセプターサブファミリー5群Aメンバー2アイソフォーム2
GEFGDEDLLEELCPVCGDKVSGYHYGLLTCEGCKGFFKRTVQNNKRYTCIENQNCQIDKTQRKRCPCYCRFQKCLSVGMKLE
AVRADMRGGRNKFPGMYKRDALKQKKALIR (配列番号443) 30
- 1DSZ:A レチノイン酸レセプターアルファアイソフォーム1
PRIYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKGFFRRSIQKNMVYTCHRDKNCI INKVTRNRCQYCRLQKCFEVGMSKESVRND
RNKKKK (配列番号444)
- 1DSZ:B レチノイン酸レセプターRXR-アルファ
GSFTKHICAICGDRSSGKHYGVYSCEGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGMKREAVQE
ERQRG (配列番号445)
- 1BY4:A レチノイン酸レセプターRXR-アルファ
GSFTKHICAICGDRSSGKHYGVYSCEGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGMKREAVQE 40
ER (配列番号446)
- 1RON:A レチノイン酸レセプターRXR-アルファ
FTKHICAICGDRSSGKHYGVYSCEGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGMKREAVQAAA
A (配列番号447)
- 2NLL:A レチノイン酸レセプターRXR-アルファ
CAICGDRSSGKHYGVYSCEGCKGFFKRTVRKDLTYTCRDNDCLIDKRQRNRCQYCRYQKCLAMGM (配列番号448)
- 1KB2:A ビタミンD3レセプターアイソフォームVDRB1 50

FDRNVPRICGVCGDRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKALFTCPFNGDCRITKDNRRHCQACRLKRCVDIGMMKEFIL
TDEEVQRKREMILKRKEEEEALKDSLRLPKLS (配列番号449)

1YNW:A ビタミンD3レセプターアイソフォームVDRB1
FDRNVPRICGVCGDRATGFHFNAMTCEGCKGFFRRSMKRKALFTCAANGDCRITKDNRRACQACRLKRCVDIGMMKEFIL
TDEEVQRKREMILKRKEEEEALKDSLRLPKLS (配列番号450)

2C7A:A プロゲステロンレセプターアイソフォームB
PQKICLICGDEASGCHYGVLTCGSCKVFFKRAMEGQHNYLCAGRNDICVDKIRRKNCPCRLRKCCQAGMVLGGRKFK(
配列番号451)

10

2KA6:A CREB結合タンパク質アイソフォームb
SPQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNNGGCPVCKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPF
CLNIKHKLRLQQQ (配列番号452)

3P57:P ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300
HMSPGDSRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNNGGCPICKQLIALCCYHAKHCQENKCPV
PFCLNIKQKLRLQQQLQHRLQQAQMLRRRMAS (配列番号453)

1N29:A ホスホリパーゼA2, 膜結合性前駆体
ALVNFHRMIKLTGKEAALS YGFY GCHG VGGRGSPKDATDRCCVTHDCCYKRLEKRGCGTKFLSYKFSNSGSRITCAKQ
DSCRSQLCECDKAAATCFARNKTTYNKKYQYYSNKHCRGSTPRC (配列番号454)

20

1N28:A ホスホリパーゼA2, 膜結合性前駆体
ALVNFHRMIKLTGKEAALS YGFY GCHG VGGRGSPKDATDRCCVTQDCCYKRLEKRGCGTKFLSYKFSNSGSRITCAKQ
DSCRSQLCECDKAAATCFARNKTTYNKKYQYYSNKHCRGSTPRC (配列番号455)

1U35:C コアヒストンマクロ-H2A.1アイソフォーム1
MSSRGGKKKSTKTSRSAGVIFPVGRMLRYIKKGHPKYRIGVGAPVYMAAVLEYLTAEILELAVNAARDNKKGRVTPRH
ILLAVANDEELNQLLKGVTIASGGVLPNIHPELLAKKRG (配列番号456)

30

3AFA:A ヒストンクラスター1, H3d
GSHMARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLFPQRLVREIAQ
DFKTDLRFQSSAVMALQEACEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号457)

1U35:A ヒストンクラスター1, H3d
MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLFPQRLVREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEACEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号458)

2F8N:K ヒストンH2Aタイプ1-B/E
MGSSHHHHHSSGLVPRGSMGRGKQGKKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYSERVGAGAPVYLAADVLEYLTA
EILELAGNAARDNKKTRIIPRHLQLAIRNDEELNKLGRVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTESHKAKGK (配列番号45
9)

40

3A6N:C ヒストンH2Aタイプ1-B/E
GSHMGRGKQGKKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYSERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKK
TRIIPRHLQLAIRNDEELNKLGRVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTESHKAKGK (配列番号460)

2CV5:C ヒストンH2Aタイプ1-B/E
MSGRGKQGKKARAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYSERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKKTRI
I

50

PRHLQLAIRNDEELNKLLGRVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTESHHKAKGK(配列番号461)

1P34:C ヒストンH2Aタイプ1-B/E

SGRGKQGGKTRAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYAERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKKTRIIP
RHLQLAVRNDEELNKLLGRVTIAQGGVLPNIQSVLLPKKTESAKSAKSK(配列番号462)

1ZLA:C ヒストンH2A.J

SGRGKQGGKTRAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYAERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNWERDNKKTRIIP
RHLQLAVRNDEELNKLLGRVTIAQGGVLPNIQSVLLPKKTESSKSTKSK(配列番号463)

10

1KX3:C ヒストンH2A.J

SGRGKQGGKTRAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHRLLRKGNYAERVGAGAPVYLAADVLEYLTAEILELAGNAARDNKKTRIIP
RHLQLAVRNDEELNKLLGRVTIAQGGVLPNIQSVLLPKKTESSKSKSK(配列番号464)

2NQB:C ヒストンH2A.J

SGRGKGGKVKGKAKSRNAGLQFPVGRIHRLLRKGNYAERVGAGAPVYLAADVMEYLAAEVLELAGNAARDNKKTRIIPR
HLQLAIRNDEELNKLLSGVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTEKKA(配列番号465)

2PYO:C ヒストンH2A.J

SGRGKGGKVKGKAKSRNAGLQFPVGRIHRLLRKGNYAERVGAGAPVYLAADVMEYLAAEVLELAGNAARDNKKTRIIPR
HLQLAIRNDEELNKLLSGVTIAQGGVLPNIQAVLLPKKTE(配列番号466)

20

1F66:C ヒストンH2A.Z

MAGGKAGKDSGKAKTKAVSRQRAGLQFPVGRIHRLKSRRTTSHGRVGATAAVYSAAILEYLTAEVLELAGNASKDLKVK
RITPRHLQLAIRGDEELDSLKATIAGGGVIPHHSKSLIG
KKGQQKT(配列番号467)

1U35:D ヒストンH2Bタイプ1-B

MPEPSRSTPAPKKGSKKAITKAQKKDGKKRRKRKESYSIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIASEASR
LAHYNKRSTITSREVQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSSK(配列番号468)

30

3A6N:D ヒストンH2Bタイプ1-J

GSHMPEPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRRKSRKESYSIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGE
ASRLAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSAK(配列番号469)

1F66:D ヒストンH2Bタイプ1-J

MPEPAKSAPAPKKGSKKAVTKTQKKDGKKRRKTRKESYAIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMSIMNSFVNDVFERIAGEASR
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSAK(配列番号470)

1KX3:D ヒストンH2Bタイプ1-J

PEPAKSAPAPKKGSKKAVTKTQKKDGKKRRKTRKESYAIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMSIMNSFVNDVFERIAGEASRL
AHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSAK(配列番号471)

40

1P34:D ヒストンH2Bタイプ1-J

PEPAKSAPAPKKGSKKAVTKTQKKDGKKRRKSRKESYAIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMSIMNSFVNDVFERIAGEASRL
AHYNKRSTITSREIQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSAK(配列番号472)

2F8N:H ヒストンH2Bタイプ1-J

MAKSAPAPKKGSKKAVTKTQKKDGKKRRKTRKESYAIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMSIMNSFVNDVFERIAGEASRLAH
YNKRSTITSREIQTAVRLLLPGEAKHAVSEGTKAVTKYTSAK(配列番号473)

50

2CV5:D ヒストンH2Bタイプ1-K

MPEPAKSAPAPKKGSKKAVTKAQKKDGKKRRKSRKESYSVYVYKVLKQVHPDTGISSKAMGIMNSFVNDIFERIAGEASRL
LAHYNKRSTITSREIQTAVRLLLLPGELAKHAVSEGTKAVTKYTSK(配列番号474)

1ZLA:D ヒストンH2Bタイプ1-0

PDPAKSAPAAKKGSKKAVTKTQKKDGKKRRKSRKESYAIYVYKVLKQVHPDTGISSKAMSIMNSFVNDVFERIAGEASRL
AHYNKRSTITSREIQTAVRLLLLPGELAKHAVSEGTKAVTKYTSK(配列番号475)

3A6N:A ヒストンH3.1t

GSHMARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKVARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLMREIAQ
DFKTDLRFQSSAVMALQEACESYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号476)

10

3AV1:A ヒストンH3.2

GSHMARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQ
DFKTDLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号477)

1F66:A ヒストンH3.2

MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGEVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号478)

20

2F8N:A ヒストンH3.2

MARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFK
TDLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号479)

1P3L:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVHIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号480)

1P3M:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVIIM
PKDIQLARRIRGERA(配列番号481)

30

1P3B:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号482)

1ZLA:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVHIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号483)

40

1P3A:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKHVTIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号484)

1P3K:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCVIHAKRVAIMPKDIQLARRIRGERA(配列番号485)

50

1KX3:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVALFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号486)

2I05:B ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号487)

1P34:A ヒストンH3.2

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPATGESKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT 10
DLRFQSSAVMALQEASEAYLVALFEDTNLCAIHAKAVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号488)

3AV2:A ヒストンH3.3

GSHMARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSAPSTGGVKKPHRYRPGTVALREIRRYQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQ
DFKTDLRFQSAAGALQEASEAYLVGLFEDTNLCAIHAKRVTIMPKDIQLARRIRGERA (配列番号489)

1ID3:A ヒストンH3.3

ARTKQTARKSTGGKAPRKQLASKAARKSAPSTGGVKKPHRYKPGTVALREIRRFQKSTELLIRKLPFQRLVREIAQDFKT
DLRFQSSAIGALQESVEAYLVSLFEDTNLAIIHAKRVTIQ 20
KKEIKLARRLRGERS (配列番号490)

3A6N:B ヒストンH4

GSHMSGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVITYTEHA
KRKTVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号491)

1F66:B ヒストンH4

MSGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVITYTEHAKRK
TVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号492)

2NQB:B ヒストンH4

ITGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVK 30
VFLENVIRDAVITYTEHAKRKTVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号493)

2PY0:B ヒストンH4

TGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVITYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号494)

1P3P:B ヒストンH4

SGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGIKRISGLIYEETRGLVKV 40
FLENVIRDAVITYTEHAKRKTVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号495)

1KX3:B ヒストンH4

SGRGKGKGLGKGGAKRHRKVLRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVITYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号496)

1ID3:B ヒストンH4

SGRGKGKGLGKGGAKRHRKILRDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEEVRAVLKS
FLESVIRDSVITYTEHAKRKTVTSLDVVYALKRQGRTLYGFGG (配列番号497)

1P3I:B ヒストンH4

50

SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGVKHISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号498)

1P30:B ヒストンH4
SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGAKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号499)

1P3G:B ヒストンH4
SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGVKEISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号500)

10

1P3F:B ヒストンH4
SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGVKCISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号501)

1P3B:B ヒストンH4
SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGVKAISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKRKT
VTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号502)

3NQJ:B ヒストンH4
MKVLRLDNIQGITKPAIRRLARRGGVKRISGLIYEETRGLVKVFLENVIRDAVTYTEHAKR
KTVTAMDVVYALKRQGRTLYGFGG(配列番号503)

20

1KYN:A カテプシンGプレプロタンパク質
IIGGRESRPHSRPYMAYLQIQSPAGQSRCGGFLVREDFVLTAHCWGSNINVTLGAHNIQ
RRENTQQHITARRAIRHPQYNQRTIQNDIMLLQLSRRVRRNRNVNPVALPRAQEGLRPGT
LCTVAGWGRVSMRRGTDTLREVQLRVQRDRQCLRIFGSYDPRRQICVGDRRERKAAAFKGDSSGGLLCNNVAHGIVSYGKS
SGVPPEVFTRVSSFLPWIRTMTMRSFKLLDQMETPL(配列番号504)

1AU8:A カテプシンGプレプロタンパク質
IIGGRESRPHSRPYMAYLQIQSPAGQSRCGGFLVREDFVLTAHCWGSNINVTLGAHNIQ
RRENTQQHITARRAIRHPQYNQRTIQNDIMLLQLSRRVRRNRNVNPVALPRAQEGLRPGT
LCTVAGWGRVSMRRGTDTLREVQLRVQRDRQCLRIFGSYDPRRQICVGDRRERKAAAFKGDSSGGLLCNNVAHGIVSYGKS
SGVPPEVFTRVSSFLPWIRTMTMRS(配列番号505)

30

2YRQ:A 高移動度タンパク質B1
GSSGSSGMGKGDPKKPRGKMSSYAFFVQTCREEHKKKHPDASVNFSEFSKKCSERWKTMSAKEKGKFEDMAKADKARYER
EMKTYIPPKGETKKKFKDPNAPKRPPSAFFLFCSEYRPKIKGEHPGLSIGDVAKKLGEMWNNTAADDKQPYEKKAACLKE
KYEKDIAAYRAKG(配列番号506)

40

2BFH:A ヘパリン結合増殖因子2
DPKRLYCKNGGFFLRIPHDPGRVDGVREKSDPHIKLQLQAEERGVSISKGVCANRYLAMKEDGRLLASKCVTDECFFFERL
ESNNYNTYRSRKYTSWYVALKRTGQYKLGSKTGPQKAILFLPMSAKS(配列番号507)

1AYP:A ホスホリパーゼA2, 膜結合性前駆体
NLVNFHRMIKLTTGKEAALSIFYGCHCGVGGRGSPKDATDRCCVTHDCCYKRLEKRGCGTKFLSYKFSNSGSRITCAKQ
DSCRSQLCECDKAAATCFARNKTTYNNKQYYSNKHCRGSTPRC(配列番号508)

1H8U:A 骨髄プロテオグリカンプレプロタンパク質
TCRYLLVRSLQTFSSQAWFTCRRCYRGNLVSIHNFNINYRIQCSVSALNQGVWIGGRITG

50

SGRCRRFQWVDGSRWNFAYWAAHQPSRGGHCVALCTRGGYWRRACHLRRLPFICSY(配列番号509)

1B34:A 核内低分子リボ核タンパク質 Sm D1

MKLVRFMLKLSHETVTIELKNGTQVHGTTITGVDVSMNTHLKAVKMTLKNREPQVQLETLSIRGNNIRYFILPDSLPLDTLL
VDVEPKVKSCKKREAVAGRGRGRGRGRGRGRGRGGPRR(配列番号510)

2CPX:A RNA結合タンパク質41アイソフォーム1

GSSGSSGEEIRKIPMFSSYNPGEPNKVLYLKNLSRVTERDLVSLFARFQEKKGPPIQFR
MMTGRMRGQAFITFPNKEIAWQALHLVNGYKLYGKILVIEFGKNKKQRSSGPSSG(配列番号511)

10

2DB2:A 推定上のA T P依存性R N AヘリカーゼD H X 3 0アイソフォーム1

GSSGSSGASRDLLKEFPQPKNLLNSVIGRALGISHAKDKLVYVHTNGPKKKKVTLHIKWP
KSVEVEGYGSKKIDAERQAAAAACQLFKGWLLGPRNELFDAKYRVLADRFSGSPSSG(配列番号512)

2CSH:A ジンクフィンガーおよびBTBドメイン含有タンパク質43

GSSGSSGDKLYPCQCGKSFTHKSQRDRHSMHLGLRPYGCVCCKFKMKHHLVGHMKIHTGIKPYECNICAKRFMWRDS
FHRHVTSCTKSYEAAKAEQNTTEASGPSSG(配列番号513)

2EBT:A Krueppel様因子5

GSSGSSGPDLEKRRIHYCDYPGCTKVYTKSSHLKAHLRTHTGEPYKCTWEGCDWRWFARSDDELTRHYRKHTGAKPFQCGV
CNRSFSRSDHLALHMKRHQN(配列番号514)

20

2GYR:A アルテミンアイソフォーム3前駆体

GCRLRSQLPVVRALGLHRSDLVRFRCGSGCRRARSPHDLSIASLLGAGALRPPPGSR
PVSQPCCRPTRYEAVSFMDVNSTWRTVDRLSATACGCLGHHHHHH(配列番号515)

2D8R:A THAPドメイン含有タンパク質2

GSSGSSGMPNTCAAAGCATTYNKHINISFHRFPLDPKRRKEWVRLVRRKNFVPGKHTFLCSKHFEASCFDLTGQTRRLKM
DAVPTIFDFCTHISGPSSG(配列番号516)

30

2CQL:A 60S リボソームタンパク質L9

GSSGSSGMKTILSNQTVDIPENVDTLKGRTVIVKGPRGTLRRDFNHINVELSLLGKKKK
RLRVDKWWGNRKELATVRTICSHVQNMIGVTLGSGPSSG(配列番号517)

2YU4:A E3 SUMOタンパク質リガーゼNSE2

GSSGSSGFTCPITKEEMKKPVKNKVCGHYTEEDAIVRMIESRQKRKKKAYCPQIGCSHTD
IRKSDLIQDEALRRAIENHNKKRHRHSESGPSSG(配列番号518)

2DMD:A ジンクフィンガータンパク質64アイソフォームa

GSSGSSGPHKCEVCGKCFSRDKLKLTHMRCHTGVPYKCKTCDYAAADSSSLNKHRLIHSDEPFKQCQICPYASRNSSQL
TVHLRSHTGDSGPSSG(配列番号519)

40

2YT9:A P O Z - , A Tフッカーおよびジンクフィンガー含有タンパク質1短アイソフォーム

GSSGSSGVACEICGKIFRDVYHLNRHKLSSHSGEKPYS CPVCGLRFKRKDRMSYHVRSHDGSVGKPYICQSCGKGFSRDPH
LNGHIKQVHSGPSSG(配列番号520)

2E5H:A ジンクフィンガーC C H C型およびR N A結合モチーフ含有タンパク質1

GSSGSSGMSGGLAPSKSTVYVSNLPFSLTNNDLYRIFSKYGVVKTIMKDKDTRKSKGVAFILFLDKDSAQNCTRAINN
KQLFGRVIKASIAI(配列番号521)

50

2E60:A HMGボックス含有タンパク質1

GSSGSSGGTVSATSPNKCKRPMNAFMLFAKKYRVEYTMYPGKDNRAISVILGDRWKKMKNEERRMYTLEAKALAEQKR
LNPDCWK(配列番号522)

2RPR:A F L Y W C H型ジンクフィンガー含有タンパク質1アイソフォームa

GSSGSSGLRPLEFLRTSLGGRFLVHESFLYRKEKAAGEKVYWMCRDQARLGCRSRAITQGHRIMVMRSHCHQPDLAGLEA
LRQRERL(配列番号523)

2EBL:A COUP転写因子1

GSSGSSGIECVVCGDKSSGKHYGQFTCEGCKSFFKRSVRRNLTYTCRANRNCPIDQHHRN
QCQYCRLKKCLKVGMREAVQRGSGPSSG(配列番号524)

10

2DK5:A DNA依存性RNAポリメラーゼIIIサブユニットRPC6

GSSGSSGDSQNAGKMGSDNQEKLVIYQIIEDAGNKGIWSRDVRYKSNLPLTEINKILKNL
ESKKLIKAVKSAASKKKVYMLYNLSGPSSG(配列番号525)

2EQZ:A 高移動度タンパク質B3

GSSGSSGMAKGDPPKPKGKMSAYAFFVQTCREEHKKKNPEVPVNFAEFSKKCSERWKTMSGKEKSKFDEMAKADKVRVDR
EMKDYG(配列番号526)

20

2ENV:A ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプターデルタアイソフォーム3

GSSGSSGMECRVCGDKASGFHYGVHACEGCKGFFRRTIRMKLEYEKCERSCKIQKKNRNKCQYCRFQKCLALGMSHNAIR
FGSGPSSG(配列番号527)

1X57:A 内皮分化関連因子1アイソフォームアルファ

GSSGSSGDRVTLEVGVIIQQGRQSKGLTQKDLATKINEKPQVIADYESGRAIPNNQVLGK
IERAIGLKLRGKDIGKPIEKGPRAKSGPSSG(配列番号528)

2DMN:A ホメオボックスタンパク質TGIF2LX

GSSGSSGKKRKGNLPAESVKILRDWMYKHRFKAYPSEEEKQMLSEKTNLSLLQISNWFINARRRILPDMLQQRNDPSGP
SSG(配列番号529)

30

1HRY:A 性別決定領域Yタンパク質

VQDRVKRPMNAFIVWSRDQRRKMALENPRMRNSEISKQLGYQWKMLTEAEKWPFQEAQKLQAMHREKYPNYKYRP(配
列番号530)

1HRA:A レチノイン酸レセプターベータアイソフォーム1

MPRVYKPCFVCQDKSSGYHYGVSACEGCKGFFRRSIQKNMIYTCHRDKNVCINKVTRNRCQYCRLQKCFEVGMSKESVRN
(配列番号531)

40

2DMQ:A LIM/ホメオボックスタンパク質Lhx9アイソフォーム1

GSSGSSGKMRMRTSFKHHQLRTMKSYFAINHNPDAKDLKQLAQKTGLTKRVLQVWFQNAKFRRNLLRQENGGVSGPSSG
(配列番号532)

2DMT:A ホメオボックスタンパク質BarH様1

GSSGSSGGEPTGKAKKGRRSRTVFTELQLMGLEKRFQKYLSTPDRIDLAESLGLSQLQ
VKTWYQNRMRKWKSGPSSG(配列番号533)

2YUU:A タンパク質キナーゼCデルタタイプ

50

GSSGSSGKQAKIHYIKNHEFIATFFGQPTFCVCKDFVWGLNKQGYKCRQCNAAIHKKCI
DKIIGRCTGTAANSRDTSGPSSG(配列番号534)

2COT:A ジンクフィンガーおよびSCANDメイン含有タンパク質16
GSSGSSGRSEWQQRERRRYKCECGKSFSSHSSDLSKRRRTHHTGEKPYKCECGKAFIQRSHLIGHHRVHTGSGPSSG(配
列番号535)

1X4U:A ジンクフィンガーFYVEメイン含有タンパク質27アイソフォームa
GSSGSSGRYPTNNGNCTGCSATFSVLKKRRSCNSCGNSFCSRCCSFKVPKSSMGATAPE
AQRETVFVCASCNQTLKSGPSSG(配列番号536)

10

107Y:A C-X-Cモチーフケモカイン10前駆体
VPLSRTVRCTCISISNPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKKKGKRCCLNPESKA
IKNLLKAVSKEMSKRSP(配列番号537)

2ENN:A タンパク質キナーゼCシートタイプ
GSSGSSGQRRGAIKQAKVHHVKCHEFTATFFPQPTFCVCHFVWGLNKQGYQCRQCNAAIHKKCIDKVIKCTGSA(配
列番号538)

2DN0:A ジンクフィンガーおよびホメオボックスタンパク質3
GSSGSSGASIIYKNKKSHEQLSALKGSFCRNQFPGQSEVEHLTKVTGLSTREVRKWFSDRR
YHCRNLKGSRSKPSSG(配列番号539)

20

2DB6:A SH3およびシステインリッチドメイン含有タンパク質3
GSSGSSGEPPKLVDKPHKFKDHFHFKKPKFCDVCARMIVLNNKFGRLRCKNCKTNIHEHCQSYVEMQRCSGPSSG(配
列番号540)

2CSZ:A シナプトタグミン様タンパク質4
GSSGSSGLLEIKRKGAKRGSQHYSRDCARCQESLGRISPNTNCRGCNHLVCRDCRIQE
SNGTWRCKVCSGPSSG(配列番号541)

30

2CU7:A ヒストンH2AデユビキチナーゼMYSM1
GSSGSSGYSVKWTIEEKELFEQGLAKFGRRWTKISKLGSRTVLQVKSARQYFKNKVKCGLDKETPNQKTG(配列番
号542)

1X2N:A ホメオボックスタンパク質PKNOX1
GSSGSSGKNKRGVLPKHATNVMRSWLFQHIGHPTYTEDEKKQIAAQTNLTLLQVNNWFINARRRILQSGPSSG(配列番
号543)

2EPA:A Krueppel様因子10アイソフォームb
GSSGSSGPQIDSSRIRSHICSHPGCGKTYFKSSHLKAHTRTHHTGEKPFSCSWKGCERRFA
RSELSRHRRT(配列番号544)

40

2E10:A 造血系によって発現されるホメオボックスタンパク質HHEX
GSSGSSGKGGQVRFSNDQTIIELEKKFETQKYLSPPERKRLAKMLQLSERQVKTWFQNRRAKWRRSGPSSG(配列番号5
45)

2CRA:A ホメオボックスタンパク質Hox-B13
GSSGSSGRKKRIPYSGQLRELEREYAANKFITKDKRRKISAATSLSERQITIWQNRV
KEKKSGPSSG(配列番号546)

50

2CTU:A ジンクフィンガータンパク質483アイソフォームa
GSSGSSGKRQKIHLGDRSQKCSKCGIIFIRRLSTLSRRKTPMCEKCRKDSCQEALNKDEG
NESGKKTSGPSSG(配列番号547)

1MGS:A 成長によって制御されるアルファタンパク質前駆体
ASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKNRGRKACLNPA SPIVK
KII EKMLNSDKSN(配列番号548)

2DIM:A 細胞分裂周期5様タンパク質 10
GSSGSSGKGGVWRNTEDEILKAAVMKYGKNQWSRIASLLHRKSAKQCKARWYEWLDPSIKKTEWSPSSG(配列番号549)

2COB:A リガンド依存性コリプレッサーアイソフォーム1
GSSGSSGRGRYRQYNSEILEEAI SVVMMSGKMSVSKAQSIYGIPHSTLEYKVKERLGT LKN
PPKKKMKLMR(配列番号550)

1MSG:A 成長によって制御されるアルファタンパク質前駆体 20
ASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKNRGRKACLNPA SPIVK
KII EKMLNSDKS(配列番号551)

2DJN:A ホメオボックスタンパク質DLX-5
GSSGSSGRKPRTIYSSFQLAALQRRFQKTQYLALPERAELAASLGLTQTQVKIWFQNKRS
KIKKSGPSSG(配列番号552)

2E70:A 転写伸長因子SPT5アイソフォームa
GSSGSSGMSRGRGRDNEIGQTVRISQGPYKGYIGVVKDATESTARVELHSTCQTISVD
RQRLTTVGSR(配列番号553)

1HDP:A POUドメイン, クラス2, 転写因子2アイソフォーム1 30
RRKKRTS IETNVRFALEKSFLANQKPTSEEILLIAEQLHMEKEVIRVWFCNRRQKEKRIN
PCX(配列番号554)

3IY9:O 39Sリボソームタンパク質L27, ミトコンドリア
ASKKSGGSSKNLGGKSSGRRQGIKKMEGHYVHAGNI IATQRHFRWHPGAHVGVGKNKCLYALEEGIVRY(配列番号555)

2JGX:A 補体H因子アイソフォームa前駆体 40
XRKCYFPYLENGYNQNYGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVK(配列番号556)

2JGW:A 補体H因子アイソフォームa前駆体
XRKCYFPYLENGYNQNHGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVK(配列番号557)

1BBO:A ジンクフィンガータンパク質40
KYICEECGIRXKKPSMLKKHIRTHTDVRPYHCTYC NFSFKTKGNLTKHMKSKAHSKK(配列番号558)

1POT:O 腫瘍壊死因子レセプタースーパーファミリーメンバー13C
MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRPKPAGASSPAPRTALQPQ
ESV(配列番号559)

1BA5:A テロメア反復結合因子 1 アイソフォーム 1

RKRQAWLWEEDKNLRSGVRKYGEGNWSKILLHYKFNNRTSVMLKDRWRTMKKL(配列番号560)

2CPW:A ユビキチン関連および S H 3 ドメイン含有タンパク質 B

GSSGSSGRNRQQRPGTIKHGSALDVLLSMGFPRARAQKALASTGGRSVQTACDWLFSHSGPSSG(配列番号561)

2DAS:A ジンクフィンガーMYMタイプタンパク質5アイソフォーム3

GSSGSSGQPTAQQLTKPAKITCANCKKPLQKGQTAYQRKGS AHLFCSTTCLSSFSSGPS

SG(配列番号562)

10

3IY9:P 3 9 S リボソームタンパク質 L 3 3 , ミトコンドリアアイソフォーム a

AKSKSKNILVRMVSEAGTGFCFNTKRNLREKLTLHHYDPVVKQRVLFVEKK(配列番号563)

2YSA:A E3ユビキチンタンパク質リガーゼRBBP6アイソフォーム1

GSSGSSGYTCFRCGKPGHYIKNCPTNGDKNFESGPRIKKSTGIPRSFMMEVKDPN(配列番号564)

2YQQ:A ジンクフィンガーHITドメイン含有タンパク質3

GSSGSSGLKCVVCVICLEKPKYRCPACRVPPYCSVVCFRKHKEQCNPETSGPSSG(配列番号565)

2KZA:A アグーチシグナル伝達タンパク質前駆体

KKVVRPRTPLSAPCVATRNCKPAAAACCDPCASCYCRFFRSACYCRVLSLNC(配列番号566)

20

1Z6V:A ラクトトランスフェリンアイソフォーム1前駆体

GRRRRSVQWCAVSQPEATKCFWQRNMRKVRGPPVSCIKRDSPIQCIQA(配列番号567)

1QGK:B インポーチンサブユニットアルファ-2

AARLHRFKNKGKDSTEMRRRRRIEVNVELRKAKKDDQMLKRRNV(配列番号568)

2EPR:A P O Z - , A T フックーおよびジンクフィンガー含有タンパク質 1 短アイソフォーム

GSSGSSGRTRKQVACEICGKIFRDVYHLNRHKLSHSGEKPYS SGPSSG(配列番号569)

30

1HTR:P ガストリクシンアイソフォーム2プレプロタンパク質

AVVKVPLKKFKSIRETMKEKGLLGEFLRTHKYDPAWKYRFGDL(配列番号570)

2P8Q:B スヌルボルチン-1

HPRLSQYKSKYSSLEQSERRRRLLELQKSKRLDYVNHARR(配列番号571)

2ENT:A Krueppel 様 因子 15

GSSGSSGTGEKPFAC TWP GCGWRFSRSD ELSRHRRSHSGVKPSGPSSG(配列番号572)

40

2EOY:A ジンクフィンガータンパク質473

GSSGSSGQKEKCFKCNKCEKTFSCSKYLTQHERIHTRGVKSGPSSG(配列番号573)

2YTD:A ジンクフィンガータンパク質473

GSSGSSSGEKP YKCSECGKAFHRH THLNEHRR IHTGYRPSGPSSG(配列番号574)

1JUN:A 転写因子AP-1

XCGGRIARLEEKVKT LKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNX(配列番号575)

50

2EOV:A	ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKPYKCSDCGKSFTWKSRLRIHQKCHTGERHSGPSSG(配列番号576)		
2EN4:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	
GSSGSSSGTKEKPYKCYECGKAFRTRSNLTTHQVIHTGEKRS GPSSG(配列番号577)		
2EOH:A	ジンクフィンガータンパク質28ホモログ	
GSSGSSSGSGKKPYECKECKRTFIQIGHLNQHKRVHTGERSSGPSSG(配列番号578)		
2ENE:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	10
GSSGSSSGTGEKPYKCNECGKVFRHNSYLSRHQRIHTGEKPSGPSSG(配列番号579)		
2YTS:A	ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKPYICNECGKSFIQKSHLNRHRRRIHTGEKPSGPSSG(配列番号580)		
2EQ0:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKPYKCHECGKVFRNSHLARHQLIHTGEKPSGPSSG(配列番号581)		
2EL6:A	ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc	20
GSSGSSGAGVNPYKCSQCEKSFSGKLRLLVHQRMHRTREKPSGPSSG(配列番号582)		
2EMA:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKRYKCNECGKVFSRNSQLSQHQKIHTGEKPSGPSSG(配列番号583)		
2EM9:A	ジンクフィンガータンパク質224	
GSSGSSSGTGEKPYNCKEKGKSFRAWASCLLKHQRVHSGEKPSGPSSG(配列番号584)		
2YTJ:A	ジンクフィンガータンパク質484アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKPYICAECGKAFTIRSNLIKHQKIHTKQKPSGPSSG(配列番号585)		30
2EMB:A	ジンクフィンガータンパク質473	
GSSGSSGHTRKRYECSKCQATFNLRKHLIQHQKTHAAKSGPSSG(配列番号586)		
2EM2:A	ジンクフィンガータンパク質28ホモログ	
GSSGSSSGSGEKPFCCKEKGKAFRQNIHLASHLRIHTGEKPSGPSSG(配列番号587)		
2EM4:A	ジンクフィンガータンパク質28ホモログ	
GSSGSSSGTGQRPYECIECGKAFKTKSSLICHRSHHTGEKPSGPSSG(配列番号588)		
2EN9:A	ジンクフィンガータンパク質28ホモログ	40
GSSGSSGAGKKLFCNECKKTFTQSSSLTVHQRIHTGEKPSGPSSG(配列番号589)		
2YU8:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	
GSSGSSSGTGEKPYKCNECGKVFTQNSHLARHRRVHTGGKPSGPSSG(配列番号590)		
2EMZ:A	K R A BおよびS C A Nドメイン5を有するジンクフィンガータンパク質	
GSSGSSSGSGERPFCNECGKGFGRRSHLAGHLRLHSREKSSGPSSG(配列番号591)		
2YTR:A	ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa	50
GSSGSSSGTGEKPYKCNECGKAFTSQTSKLARHQRIHTGEKPSGPSSG(配列番号592)		

2EPQ:A POZ-,ATフック-およびジンクフィンガー含有タンパク質1短アイソフォーム
GSSGSSGEKPYSCPVCGLRFKRKDRMSYHVRSHDGSVGKSGPSSG(配列番号593)

2YU5:A ジンクフィンガータンパク質473
GSSGSSGAGENPFKCSKCDRVFTQRNYLVQHERTHARKSGPSSG(配列番号594)

2YTN:A ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームa
GSSGSSGTGKKPYKCNCEGKVFTQNSHLARHRGIHTGEKPSGPSSG(配列番号595)

10

2EOQ:A ジンクフィンガータンパク質224
GSSGSSGTGEKPFKCDICGKSFCGRSRLNRHSMVHTAEKPSGPSSG(配列番号596)

2L9U:A レセプターチロシントタンパク質キナーゼerbB-3アイソフォーム1前駆体
MGRTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRHHHHHH(配列番号597)

2ELY:A ジンクフィンガータンパク質224
GSSGSSGTGEKPFKCEGKGFSRRSALNVHHKLHTGEKPSGPSSG(配列番号598)

2EML:A ジンクフィンガータンパク質28ホモログ
GSSGSSGTGEKPYECVCGKAFSHRQSLSVHQRIHSGKKPSGPSSG(配列番号599)

20

2EQ2:A ジンクフィンガータンパク質347アイソフォームb
GSSGSSGTGKKPYQCNECGKAFSQTSLARHQRVHTGEKPSGPSSG(配列番号600)

2EPU:A ジンクフィンガータンパク質32
GSSGSSGTGQKPFECTHCGKSFRAGKGNLVTHQRIHTGEKSGPSSG(配列番号601)

1SGH:B Na(+)/H(+)交換制御コファクターNHE-RF1
CLDFNISLAMAKERAHQKRSSKRAPQMDWSKKNELFSNL(配列番号602)

30

2EL4:A ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc
GSSGSSGTGVKPYGCSQCAKTFSLKSQLVHQRSHTGVKPSGPSSG(配列番号603)

2L3H:A 前立腺酸性ホスファターゼアイソフォームPAP前駆体
GIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIMX(配列番号604)

2YRH:A ジンクフィンガータンパク質473
GSSGSSGKKPLVCNECGKTFRQSSCLSKHQRIHSGEKPSGPSSG(配列番号605)

40

2EOG:A ジンクフィンガータンパク質268アイソフォームc
GSSGSSGVKPYGCSECGKAFRSKSYLIHMRTHHTGEKPSGPSSG(配列番号606)

1FQQ:A ベーターディフェンシン4B
XIGDPVTCLKSGAICHVPVFCPRRYKQIGTCGLPGTKCCKKP(配列番号607)

2ELU:A ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム4
GSSGSSGIKQHCRFCKKKYSVDKNLIKHIRDAHDPQD(配列番号608)

1BH7:A バンド3陰イオン輸送タンパク質

50

XQLFDRIILLLFKPPKYHPDVPYVKRVKTRWML(配列番号609)

2ELM:A ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム4
GSSGSSGHLYYCSQCHYSSITKNCLKRHVQKHSNIL(配列番号610)

2ELS:A ジンクフィンガータンパク質ZFATアイソフォーム1
GSSGSSGKIIFTCEYCNKVFKFKHSLQAHLRIHTNEK(配列番号611)

(+36)GFP

ASKGERLFRGKVPILVELKGDVNGHKFSVRGKKGKDATRGLTLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTLYGVQCFSRYPKHMKR 10
HDDFFKSAMPKGYVQERTISFKKDGKYKTRAEVKFEGRTLNVRIKLKGRDFKEKGNILGHKLRYNFNSHKVYITADKRKNG
IKAKFKIRHNVKDGSVQLADHYQQNTPIGRGPVLLPRNHYLSTRSKLSKDPKEKRDHMLLEFVTAAGIKHGRDERYK(
配列番号663)

Myc-(+36)GFP-GS10-C4 scFv-His6

MEQKLISEEDLGSAASKGERLFRGKVPILVELKGDVNGHKFSVRGKKGKDATRGLTLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTLYG
VQCFSRYPKHMKRHDDFFKSAMPKGYVQERTISFKKDGKYKTRAEVKFEGRTLNVRIKLKGRDFKEKGNILGHKLRYNFNS
HKVYITADKRKNGIKAKFKIRHNVKDGSVQLADHYQQNTPIGRGPVLLPRNHYLSTRSKLSKDPKEKRDHMLLEFVTAAG
GIKHGRDERYKGGGGGGGGGGSSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN 20
KYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYFDLWGRGTLVTVSSGGGGGGGGGGSSQVQLQESGGGLVQ
ASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGAYNYVSWYQQYPGKAPKLLIYDVSNRPSGISNRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEAD
YYCSSFANSGLPLFGGGTKVTVLGGHGHGHHHHH(配列番号664)

Myc-(+36)GFP-His6

MEQKLISEEDLGSAASKGERLFRGKVPILVELKGDVNGHKFSVRGKKGKDATRGLTLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTLYG
VQCFSRYPKHMKRHDDFFKSAMPKGYVQERTISFKKDGKYKTRAEVKFEGRTLNVRIKLKGRDFKEKGNILGHKLRYNFNS
HKVYITADKRKNGIKAKFKIRHNVKDGSVQLADHYQQNTPIGRGPVLLPRNHYLSTRSKLSKDPKEKRDHMLLEFVTAAG
GIKHGRDERYKGGHGHGHHHHH(配列番号665)

F G F - 1 0 のドメイン (完全長のプロセシングされていない天然に存在するヒト F G F 30
- 1 0 の残基 6 4 ~ 2 0 8)

GRHVRSYNHLQGDVWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCPYSILEITSVEIGVVAV
KAINS NYLAMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRKNTSAHFLP
MVVHS(配列番号666)

F G F 1 0 (M u t 4) (完全長のプロセシングされていない天然に存在するヒト F G F
- 1 0 の 6 4 ~ 2 0 8 フラグメントのバリエーション)

GRHVRSYNHLQGDVAWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCPYSILEIRSVEIGVVAVKAINS NYLAMNKKGKLYGS
KEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRANTS AHFLPMVVHS(配列番号667) 40

Myc-FGF10(mut4)-GS10-C4 scFv-His6

MEQKLISEEDLGSGRHVRSYNHLQGDVAWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCPYSILEIRSVEIGVVAVKAINS NY
YLAMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRANTS AHFLPMVVHSGH
GGGGSGGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI
SRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTI
SCTGTSSDIGAYNYVSWYQQYPGKAPKLLIYDVSNRPSGISNRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEADYYCSSFANSGLPLFGGGTKVTVLGGHGHGHHHHH(配列番号668)

Myc-FGF10(mut4)-His6

MEQKLISEEDLGSGRHVRSYNHLQGDVAWRKLFSTKYFLKIEKNGKVSCTKKENCPYSILEIRSVEIGVVAVKAINS NY 50

YLMNKKGKLYGSKEFNNDCKLKERIEANGYNTYASFNWQHNGRQMYVALNGKGAPRRGQKTRRANTS AHFLPMVVHSGH
GHHHHHHH(配列番号669)

【0365】

参照による援用

本明細書中で述べられるすべての刊行物および特許は、各個別の刊行物または特許が、明確におよび個別に参照により援用されると示されたかのように、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【0366】

本開示の特定の実施形態を論じてきたが、上記の明細書は、例証であって、限定でない。本明細書および下記の請求項を検討すると、本開示の多くのバリエーションが当業者に明らかになるだろう。本開示の完全な範囲は、等価物の完全な範囲とともに請求項を、およびそのようなバリエーションとともに明細書を参照することにより判断されるべきである。

10

【図1-1】

PDB ID		PDB 部分配列番号		タンパク質名		電圧 / MW		# AA		% FL		# AA		参照配列		電圧 / MW	
部分配列番号		部分配列番号		タンパク質名		電圧 / MW		# AA		% FL		# AA		参照配列		電圧 / MW	
2J25	A	1146	1214	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.86	8.05	15	72	1.74	3972	NP_001840311				0.24	432.03
1F05	F	254	315	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.78	7.30	13	62	18.73	331	NP_002219.1				0.11	35.67
1G25	A	24	94	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.55	8.40	13	71	75.53	94	NP_006063.1				1.22	10.65
1X0T	R	72	147	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.35	8.90	12	79	36.54	208	NP_001936.1				0.52	23.07
2J23	A	78	208	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.26	15.07	19	131	34.93	375	NP_003463.1				0.14	42.67
2H6F	A	31	127	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.23	11.36	14	97	13.32	728	NP_000592.3				0.10	83.13
1K66	A	23	67	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	2.13	5.16	11	45	67.16	67	NP_001075020.1				1.56	7.70
1T0H	A			ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.51	40.85	21	354	33.23	390	NP_078584.2				0.53	43.68
1J35	A	2	105	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.77	11.62	9	104	99.05	105	NP_061820.1				0.77	11.75
1NUN	A	64	208	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.01	16.78	17	145	69.71	208	NP_004456.1				0.68	23.44
1E6G	A	27	99	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.30	8.31	10	73	61.34	119	NP_002982.2				0.99	13.13
1E6D	B	2	107	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.24	12.09	15	106	77.94	136	NP_003125.3				1.03	14.57
1Z9I	A	659	721	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.28	6.23	8	53	4.38	1210	NP_005219.2				-0.09	134.27
2HDL	A	34	111	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.37	9.48	13	78	70.27	111	NP_004678.2				1.22	13.08
1K55	A	256	351	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.78	11.54	9	98	14.85	660	NP_004605.2				0.22	69.06
1U3C	A	354	423	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.85	8.24	7	71	7.53	930	NP_060363.3				0.02	105.92
2Y9A	D	1	126	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.86	13.92	12	126	100.00	126	NP_004166.1				0.86	13.92
2K6R	A	330	401	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.03	8.74	9	74	8.07	892	NP_000324.1				0.50	95.45

【図1-2】

PDB ID		PDB 部分配列番号		タンパク質名		電圧 / MW		# AA		% FL		# AA		参照配列		電圧 / MW	
1V66	A	1	65	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.07	7.45	8	65	9.98	651	NP_057250.1				-0.03	71.83
1P6M	A	38	101	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.13	7.61	9	68	63.37	101	NP_002610.1				0.37	10.84
2E5E	A	23	121	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.90	11.20	9	101	23.57	420	NP_00143855.1				-0.09	44.77
2F08	M	23	186	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.85	18.87	16	164	76.28	215	NP_006110.1				0.81	24.71
1U6L	C	343	403	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.98	7.12	7	61	5.35	1141	NP_004890.2				0.10	123.68
3H7U	B	11	48	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.07	4.69	5	59	18.91	201	NP_078867.2				-0.21	23.48
2KDL	A	22	89	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.25	7.98	10	68	57.14	119	NP_001029058.1				1.68	13.71
2K8F	A	1723	1809	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.41	9.94	14	90	3.60	2414	NP_001420.2				0.11	264.15
3W9N	C	6	96	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.76	10.53	8	91	32.27	282	NP_004857.1				0.38	31.28
1P6F	B	333	305	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.80	8.73	7	73	11.04	347	NP_001491890.1				0.10	38.43
2J9R	A	129	189	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.96	8.35	8	69	26.07	234	NP_006158.2				0.19	26.35
1PUF	A	194	270	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.45	9.62	14	77	28.31	272	NP_089952.1				0.13	30.17
2JCE	A	516	602	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.93	8.62	8	74	9.49	706	NP_00124317.1				0.09	78.84
1BC7	C	1	93	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.80	11.20	9	93	21.58	431	NP_001964.2				0.02	46.90
1Y2B	P	62	121	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	0.83	8.47	7	68	19.87	302	NP_005020.1				0.25	31.83
1L9L	A	63	136	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	ヒストンH2AとH2Bの相互作用タンパク質	1.27	8.66	11	74	51.03	145	NP_006424.2				0.49	16.37

【図 1 - 3】

Figure 1 (つづき)

1127	A	449	517	基本転写因子 1119 ヴァ	0.84	8.36	7	73	13.35	517	NP_002087.2	0.00	58.24	0
2KOP	A	61	131	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.48	8.11	12	71	32.27	220	NP_003855.1	0.34	23.31	8
2KOP	A	153	237	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.45	9.07	14	88	15.37	553	NP_053731.2	0.57	61.20	35
1EOT	A	24	97	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.32	8.36	11	74	76.29	97	NP_003977.1	1.12	10.73	12
2L1Q	A	38	77	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.87	4.59	4	40	51.95	77	NP_443203.1	0.91	8.81	8
2KOT	A	82	124	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.87	4.60	4	43	6.10	705	NP_113676.2	-0.08	79.11	-6
1H8	A	22	114	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.88	10.27	9	93	81.58	114	NP_002986.1	0.72	12.52	9
1H83	A	273	336	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.90	7.80	7	64	18.55	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
111D	B	183	288	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.09	12.81	14	106	36.81	288	NP_00100430.1	-0.46	34.59	-16
1K8H	B	2020	2078	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.91	6.56	6	59	2.45	2404	NP_001073315.1	0.10	260.98	27
1TK	D	354	414	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.26	7.12	9	61	11.08	505	NP_001871.2	0.02	54.54	1
1175	P	19	53	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.66	4.21	7	35	8.84	396	NP_001901.1	-0.37	42.79	-16
1VRY	A	278	341	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.82	8.51	7	76	14.00	457	NP_001139512.1	0.15	52.62	8
2ZQ	C	2027	2073	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.95	5.27	5	47	1.96	2404	NP_001073315.1	0.10	260.98	27
2D2P	A	132	160	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.96	4.59	9	39	21.59	176	NP_001108.2	0.53	18.83	10
2F8X	M	12	74	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.07	7.51	8	63	6.20	1016	NP_058572.1	0.04	108.05	4
21FD	A	146	190	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.02	4.92	5	46	23.20	194	NP_004043.2	-0.09	21.54	-2

【図 1 - 4】

Figure 1 (つづき)

2N6O	A	134	170	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.34	4.49	6	37	21.76	170	NP_004336.2	0.41	19.30	8
2KLU	A	119	185	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.40	7.85	11	70	36.22	185	NP_001181946.1	0.73	20.68	15
2K51	B	634	677	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.27	4.73	6	44	3.64	1210	NP_005219.2	-0.09	134.27	-12
2K25	A	214	293	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.76	10.54	8	91	21.45	373	NP_001129495.1	-0.39	41.47	-16
3H6G	B	105	219	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.85	12.99	11	115	46.37	248	NP_008856.1	0.72	27.74	20
3F5D	P	37	144	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.03	12.56	13	108	61.71	175	NP_945315.1	0.70	18.90	14
3G9W	C	752	801	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.81	6.18	5	52	6.24	801	NP_391988.1	-0.19	88.88	-17
2P2A	A	34	182	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.76	17.16	13	151	69.63	214	NP_006004.2	1.02	24.60	25
217U	A	23	125	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.78	11.55	9	105	24.52	420	NP_001193858.1	-0.09	44.77	-4
2644	A	24	98	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.26	8.73	11	76	76.53	98	NP_005399.1	1.09	10.59	12
2XW	A	24	91	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.76	7.91	6	69	74.73	91	NP_002936.2	0.60	9.99	6
1E0D	A	24	86	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.00	8.06	9	76	76.77	99	NP_006294.2	0.89	11.20	10
10NK	A	39	107	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.06	7.54	8	69	64.49	107	NP_002081.1	1.14	11.39	13
9007	C	151	266	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.91	13.13	12	117	17.71	655	NP_002062.2	-0.09	69.66	-6
2K86	A	151	251	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.86	11.69	10	103	15.01	673	NP_963853.1	-0.27	71.27	-19
1E17	A	86	211	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.78	16.58	13	150	24.95	505	NP_005929.2	-0.38	53.68	-15
1MHA	A	436	517	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.86	9.33	8	82	15.86	517	NP_002087.2	0.00	58.24	0
2K7L	A	451	517	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.89	7.89	7	67	12.96	517	NP_002087.2	0.00	58.24	0

【図 1 - 5】

Figure 1 (つづき)

1BFF	A	160	288	ヒストン H2A アセチル化阻害剤 2	0.61	14.77	12	129	44.79	288	NP_001997.5	1.04	30.77	32
1CV5	A	157	288	ヒストン H2A アセチル化阻害剤 2	0.60	15.08	12	132	45.43	288	NP_001997.5	1.04	30.77	32
3H45	A	28	116	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.10	11.77	13	101	13.60	728	NP_000592.3	0.10	83.13	8
1M36	A	532	563	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.49	4.04	6	33	1.60	2004	NP_001092883.1	-0.24	225.02	-53
3R45	A	1	140	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.90	17.89	16	156	100.00	140	NP_001800.1	1.06	15.99	17
3AN2	A	1	140	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.04	16.27	17	143	100.00	140	NP_001800.1	1.06	15.99	17
3NQU	A	1	140	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.06	15.99	17	140	100.00	140	NP_001800.1	1.06	15.99	17
1872	A	171	266	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.88	11.42	10	97	31.89	301	NP_002135.2	-0.03	32.19	-1
2K7O	A	74	157	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.19	10.05	13	84	27.54	305	NP_001189442.1	0.16	25.12	4
1H4V	A	1	128	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.92	15.14	14	131	21.54	599	NP_001801.1	-0.98	65.17	-64
1B46	A	1	56	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.92	6.53	6	56	9.35	599	NP_001801.1	-0.98	65.17	-64
3O46	A	1	101	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.84	13.07	11	110	19.39	521	NP_523355.2	0.07	59.82	4
1N4W	A	60	136	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.96	9.42	9	80	35.00	220	NP_001189442.1	0.16	25.12	4
1K99	A	103	197	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.97	12.36	12	99	11.78	764	NP_055048.1	-0.18	89.40	-16
2L83	A	6	41	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.95	4.22	4	36	22.09	163	NP_006212.1	0.16	18.24	3
2KCF	A	6	39	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.96	4.17	4	36	20.86	163	NP_006212.1	0.16	18.24	3

【図 1 - 6】

Figure 1 (つづき)

21OD	B	137	169	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	2.48	4.03	10	33	18.75	176	NP_0011108.2	0.53	18.83	10
1COT	I	1	44	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.13	4.86	6	44	17.19	256	NP_006226.2	-0.36	27.43	-10
1P0G	A	338	398	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.86	8.17	7	67	8.88	703	NP_00118715.1	-0.07	72.08	-5
1872	B	235	319	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.80	10.05	8	87	25.07	347	NP_001191880.1	0.10	38.43	4
3KUC	B	51	131	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.75	9.29	7	81	12.50	648	NP_002871.1	0.27	73.05	20
21WA	A	611	654	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.17	4.73	6	44	9.59	1225	NP_001005862.1	-0.23	134.85	-31
2L2T	A	642	685	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.68	4.76	8	44	3.41	1292	NP_001036044.1	-0.12	145.19	-18
24ZE	C	829	874	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.98	5.11	5	46	4.96	928	NP_000317.2	0.04	106.16	4
385U	A	27	76	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.97	6.18	6	53	17.48	286	NP_002927.2	0.15	92.06	8
3KX5	B	144	176	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.98	4.10	4	37	14.47	228	NP_095666.3	0.56	24.82	14
2P71	A	1	109	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	0.78	12.78	10	116	21.98	496	NP_00106412.1	0.57	55.83	32
1Y05	C	243	335	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.04	11.57	12	97	27.76	335	NP_006231.1	-0.16	37.52	-6
1K6O	B	133	235	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.04	11.53	12	103	20.28	503	NP_003122.1	0.02	51.59	1
1H8X	A	132	223	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.17	10.28	12	92	18.11	508	NP_003122.1	0.02	51.59	1
1J46	A	56	140	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.12	10.63	14	85	41.67	204	NP_003131.1	0.50	23.88	12
1J47	A	56	140	ヒストン H2A アセチル化阻害剤	1.12	10.61	14	85	41.67	204	NP_003131.1	0.50	23.88	12

【図 1 - 7】

Figure 1 (つづき)

1E34	B	1	118	NP_00251978-A1	0.81	13.53	11	118	100.00	118	NP_004598.1	0.81	13.53	11
1AM9	A	349	430	NP_00251978-A1	1.06	9.47	10	82	6.97	1177	NP_001005201.1	0.04	124.63	5
3590	C	3512	1546	NP_00251978-A1	1.22	4.10	5	40	1.38	2541	NP_006280.3	-0.13	269.76	35
1NVP	A	159	339	NP_00251978-A1	0.78	20.41	16	181	53.39	339	NP_003185.1	0.34	37.70	13
1CDW	A	159	337	NP_00251978-A1	0.79	20.20	16	179	52.80	339	NP_003185.1	0.34	37.70	13
1TGH	A	155	339	NP_00251978-A1	0.82	20.77	17	185	54.57	339	NP_003185.1	0.34	37.70	13
1FI	C	135	319	NP_00251978-A1	0.77	20.82	16	185	57.99	319	NP_001165556.1	0.39	35.66	14
1C9B	B	138	317	NP_00251978-A1	0.79	20.77	16	180	56.43	319	NP_001165556.1	0.39	35.66	14
3A03	A	162	216	NP_00251978-A1	1.47	6.82	10	56	19.37	284	NP_007254.1	0.56	30.25	17
1C68	A	421	458	NP_00251978-A1	2.14	4.68	10	38	8.30	498	NP_006071.1	0.45	51.11	23
1LV6	A	370	439	NP_00251978-A1	1.05	8.58	9	70	15.95	439	NP_005953.2	-0.14	50.24	-7
1FTY	A	371	439	NP_00251978-A1	1.07	8.45	9	69	15.72	439	NP_005953.2	-0.14	50.24	-7
1W0T	A	379	431	NP_00251978-A1	1.51	6.62	10	53	12.07	439	NP_005953.2	-0.14	50.24	-7
1W0U	A	446	500	NP_00251978-A1	1.07	6.55	7	55	11.00	500	NP_005643.1	0.18	55.55	10
2K00	A	1	82	NP_00251978-A1	0.79	10.17	8	87	38.50	213	NP_006075.1	0.20	24.94	5
159K	E	257	308	NP_00251978-A1	1.80	6.12	11	52	15.71	331	NP_002219.1	0.11	35.67	4
1A02	J	253	308	NP_00251978-A1	1.68	6.57	11	56	16.92	331	NP_002219.1	0.11	35.67	4
1TZK	C	253	314	NP_00251978-A1	1.78	7.30	13	62	18.73	331	NP_002219.1	0.11	35.67	4
104X	B	38	121	NP_00251978-A1	1.31	10.69	14	88	26.50	317	NP_003097.1	0.38	34.31	13

【図 1 - 8】

Figure 1 (つづき)

2LE4	A	39	118	NP_00251978-A1	1.31	9.89	13	81	25.24	317	NP_003097.1	0.38	34.31	13
1GTO	D	39	118	NP_00251978-A1	1.33	9.81	13	80	25.24	317	NP_003097.1	0.38	34.31	13
1VA1	A	612	647	NP_00251978-A1	1.40	4.29	6	37	4.63	778	NP_003100.1	0.01	79.89	1
1H88	C	37	193	NP_00251978-A1	0.78	19.13	15	159	20.63	761	NP_001123645.1	-0.07	85.47	-6
1H8A	C	70	193	NP_00251978-A1	0.78	15.45	12	128	16.36	758	NP_001155138.1	-0.07	85.16	-6
2HFG	R	4	54	NP_00251978-A1	0.75	5.31	4	51	27.72	184	NP_004317.1	0.11	18.86	2
1OSX	A	1	61	NP_00251978-A1	0.92	6.53	6	61	39.15	184	NP_004317.1	0.11	18.86	2
3L3C	A	7	96	NP_00251978-A1	0.77	10.43	8	90	31.91	282	NP_004587.1	0.38	31.28	12
1FHT	A	2	117	NP_00251978-A1	0.81	13.54	11	116	41.13	282	NP_004587.1	0.38	31.28	12
2B65	D	1600	1633	NP_00251978-A1	0.92	4.36	4	37	1.55	2198	NP_001161097.1	-0.04	245.94	-11
1NOZ	A	1	40	NP_00251978-A1	0.80	5.00	4	45	12.50	320	NP_005446.2	0.63	36.32	23
1H18	A	259	345	NP_00251978-A1	0.98	10.22	10	87	25.22	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
2E43	A	259	336	NP_00251978-A1	0.97	9.30	9	78	22.61	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
1C6B	B	273	334	NP_00251978-A1	1.04	7.73	8	63	17.97	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
1GTW	A	259	336	NP_00251978-A1	1.07	9.36	10	78	22.61	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
2E42	A	259	336	NP_00251978-A1	1.07	9.33	10	78	22.61	345	NP_005185.2	0.11	36.10	4
3NMW	A	2	105	NP_00251978-A1	0.77	11.65	9	104	99.05	105	NP_061820.1	0.77	11.75	9
2C6Y	A	256	353	NP_00251978-A1	0.78	12.79	10	111	14.85	660	NP_004505.2	0.22	69.06	15

【図 1 - 9】

Figure 1 (つづき)

2H0W	A	23	114	NP_00251978-A1	0.68	10.18	9	92	80.70	114	NP_002386.1	0.72	12.52	9
3C0V1	D	1	126	NP_00251978-A1	0.86	13.93	12	126	100.00	126	NP_004168.1	0.86	13.92	12
2I7Z	A	22	88	NP_00251978-A1	1.13	7.96	9	68	57.14	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
2K6E	A	21	88	NP_00251978-A1	1.11	8.11	9	70	57.98	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
2K6C	A	22	88	NP_00251978-A1	1.10	8.15	9	70	57.14	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
1Q67	A	22	88	NP_00251978-A1	1.02	7.84	8	67	56.30	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
2NMW	A	22	88	NP_00251978-A1	1.00	7.96	8	68	56.30	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
3HP3	A	22	88	NP_00251978-A1	1.00	7.97	8	68	56.30	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
1VMC	A	19	89	NP_00251978-A1	0.96	8.33	8	71	59.65	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
3G03	A	26	88	NP_00251978-A1	0.94	7.44	7	63	52.94	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
1LUN5	A	25	147	NP_00251978-A1	0.76	14.43	11	125	84.35	147	NP_001091046.1	0.60	16.55	10
2P42	A	33	68	NP_00251978-A1	0.99	4.05	4	36	52.94	68	NP_005209.1	0.67	7.42	5
1BND	A	129	247	NP_00251978-A1	0.81	13.51	11	119	48.18	247	NP_001137268.1	0.25	27.82	7
1G91	A	44	120	NP_00251978-A1	0.79	8.85	7	77	64.17	120	NP_0065905.1	0.52	13.41	7
1X0X	A	62	111	NP_00251978-A1	0.85	5.90	5	50	28.09	178	NP_001720.1	0.25	19.75	5
2K01	A	22	89	NP_00251978-A1	1.10	8.17	9	70	57.14	119	NP_001029058.1	1.68	13.71	23
2JTG	A	1	82	NP_00251978-A1	0.78	10.20	8	87	38.50	213	NP_006075.1	0.20	24.94	5
2AKK	A	116	228	NP_00251978-A1	1.00	11.96	12	113	49.56	228	NP_001126687.1	0.89	23.62	21
2013	A	119	176	NP_00251978-A1	0.54	6.41	6	58	29.90	194	NP_001121128.1	0.48	20.97	10

【図 1 - 10】

Figure 1 (つづき)

2VUE	A	434	497	NP_00251978-A1	1.27	7.08	9	64	12.83	497	NP_002383.2	-0.68	55.99	-38
2HQP	A	435	497	NP_00251978-A1	1.29	7.00	9	63	12.68	497	NP_002383.2	-0.68	55.99	-38
2VUE	B	428	490	NP_00251978-A1	0.99	7.06	7	63	12.86	480	NP_002384.2	-0.49	54.86	-27
2Z7F	I	83	132	NP_00251978-A1	1.09	5.51	6	50	37.88	132	NP_003055.1	0.84	14.33	12
3QAB	A	162	222	NP_00251978-A1	0.95	9.50	9	79	9.30	656	NP_005408.2	0.17	75.71	13
1HH	A	28	160	NP_00251978-A1	0.89	15.70	14	134	83.12	160	NP_002926.2	0.71	18.38	13
1DVT	A	28	160	NP_00251978-A1	0.90	15.57	14	133	83.12	160	NP_002926.2	0.71	18.38	13
1L01	A	99	196	NP_00251978-A1	1.17	11.12	13	98	22.53	435	NP_001127757.1	-0.04	48.58	-2
1RW	A	130	212	NP_00251978-A1	1.12	9.79	11	83	17.97	462	NP_002948.1	0.04	50.81	2
2HXY	A	29	156	NP_00251978-A1	1.09	14.68	16	129	82.05	156	NP_115961.2	0.92	17.44	16
1LUD	C	293	414	NP_00251978-A1	0.92	14.16	13	124	29.47	414	NP_003394.1	-0.45	44.71	-20
1KMX	A	317	371	NP_00251978-A1	1.08	6.48	7	55	24.82	371	NP_001029059.2	0.10	40.74	4
2P9	A	386	503	NP_00251978-A1	1.32	14.45	19	119	22.56	514	NP_007742.2	0.27	55.65	15
1H8B	B	341	440	NP_00251978-A1	0.89	11.26	10	100	4.10	2442	NP_004371.2	0.12	265.34	31
1L8C	A	346	440	NP_00251978-A1	0.92	10.83	10	95	3.89	2442	NP_004371.2	0.12	265.34	31
1HCQ	A	180	262	NP_00251978-A1	1.03	9.69	10	84	13.95	595	NP_001162141.1	0.06	66.21	4
1HCP	A	180	254	NP_00251978-A1	0.80	8.75	7	76	12.61	595	NP_001162141.1	0.06	66.21	4
3C0B	A	58	135	NP_00251978-A1	1.44	9.03	13	78	16.81	464	NP_0049180.1	-0.02	51.62	-1

Figure 2 (つづき)

2EQ2	A	676	708	744	774	804	834	864	894	924	954	984	1014	1044	1074	1104	1134	1164	1194	1224	1254	1284	1314	1344	1374	1404	1434	1464	1494	1524	1554	1584	1614	1644	1674	1704	1734	1764	1794	1824	1854	1884	1914	1944	1974	2004	2034	2064	2094	2124	2154	2184	2214	2244	2274	2304	2334	2364	2394	2424	2454	2484	2514	2544	2574	2604	2634	2664	2694	2724	2754	2784	2814	2844	2874	2904	2934	2964	2994	3024	3054	3084	3114	3144	3174	3204	3234	3264	3294	3324	3354	3384	3414	3444	3474	3504	3534	3564	3594	3624	3654	3684	3714	3744	3774	3804	3834	3864	3894	3924	3954	3984	4014	4044	4074	4104	4134	4164	4194	4224	4254	4284	4314	4344	4374	4404	4434	4464	4494	4524	4554	4584	4614	4644	4674	4704	4734	4764	4794	4824	4854	4884	4914	4944	4974	5004	5034	5064	5094	5124	5154	5184	5214	5244	5274	5304	5334	5364	5394	5424	5454	5484	5514	5544	5574	5604	5634	5664	5694	5724	5754	5784	5814	5844	5874	5904	5934	5964	5994	6024	6054	6084	6114	6144	6174	6204	6234	6264	6294	6324	6354	6384	6414	6444	6474	6504	6534	6564	6594	6624	6654	6684	6714	6744	6774	6804	6834	6864	6894	6924	6954	6984	7014	7044	7074	7104	7134	7164	7194	7224	7254	7284	7314	7344	7374	7404	7434	7464	7494	7524	7554	7584	7614	7644	7674	7704	7734	7764	7794	7824	7854	7884	7914	7944	7974	8004	8034	8064	8094	8124	8154	8184	8214	8244	8274	8304	8334	8364	8394	8424	8454	8484	8514	8544	8574	8604	8634	8664	8694	8724	8754	8784	8814	8844	8874	8904	8934	8964	8994	9024	9054	9084	9114	9144	9174	9204	9234	9264	9294	9324	9354	9384	9414	9444	9474	9504	9534	9564	9594	9624	9654	9684	9714	9744	9774	9804	9834	9864	9894	9924	9954	9984	10014	10044	10074	10104	10134	10164	10194	10224	10254	10284	10314	10344	10374	10404	10434	10464	10494	10524	10554	10584	10614	10644	10674	10704	10734	10764	10794	10824	10854	10884	10914	10944	10974	11004	11034	11064	11094	11124	11154	11184	11214	11244	11274	11304	11334	11364	11394	11424	11454	11484	11514	11544	11574	11604	11634	11664	11694	11724	11754	11784	11814	11844	11874	11904	11934	11964	11994	12024	12054	12084	12114	12144	12174	12204	12234	12264	12294	12324	12354	12384	12414	12444	12474	12504	12534	12564	12594	12624	12654	12684	12714	12744	12774	12804	12834	12864	12894	12924	12954	12984	13014	13044	13074	13104	13134	13164	13194	13224	13254	13284	13314	13344	13374	13404	13434	13464	13494	13524	13554	13584	13614	13644	13674	13704	13734	13764	13794	13824	13854	13884	13914	13944	13974	14004	14034	14064	14094	14124	14154	14184	14214	14244	14274	14304	14334	14364	14394	14424	14454	14484	14514	14544	14574	14604	14634	14664	14694	14724	14754	14784	14814	14844	14874	14904	14934	14964	14994	15024	15054	15084	15114	15144	15174	15204	15234	15264	15294	15324	15354	15384	15414	15444	15474	15504	15534	15564	15594	15624	15654	15684	15714	15744	15774	15804	15834	15864	15894	15924	15954	15984	16014	16044	16074	16104	16134	16164	16194	16224	16254	16284	16314	16344	16374	16404	16434	16464	16494	16524	16554	16584	16614	16644	16674	16704	16734	16764	16794	16824	16854	16884	16914	16944	16974	17004	17034	17064	17094	17124	17154	17184	17214	17244	17274	17304	17334	17364	17394	17424	17454	17484	17514	17544	17574	17604	17634	17664	17694	17724	17754	17784	17814	17844	17874	17904	17934	17964	17994	18024	18054	18084	18114	18144	18174	18204	18234	18264	18294	18324	18354	18384	18414	18444	18474	18504	18534	18564	18594	18624	18654	18684	18714	18744	18774	18804	18834	18864	18894	18924	18954	18984	19014	19044	19074	19104	19134	19164	19194	19224	19254	19284	19314	19344	19374	19404	19434	19464	19494	19524	19554	19584	19614	19644	19674	19704	19734	19764	19794	19824	19854	19884	19914	19944	19974	20004	20034	20064	20094	20124	20154	20184	20214	20244	20274	20304	20334	20364	20394	20424	20454	20484	20514	20544	20574	20604	20634	20664	20694	20724	20754	20784	20814	20844	20874	20904	20934	20964	20994	21024	21054	21084	21114	21144	21174	21204	21234	21264	21294	21324	21354	21384	21414	21444	21474	21504	21534	21564	21594	21624	21654	21684	21714	21744	21774	21804	21834	21864	21894	21924	21954	21984	22014	22044	22074	22104	22134	22164	22194	22224	22254	22284	22314	22344	22374	22404	22434	22464	22494	22524	22554	22584	22614	22644	22674	22704	22734	22764	22794	22824	22854	22884	22914	22944	22974	23004	23034	23064	23094	23124	23154	23184	23214	23244	23274	23304	23334	23364	23394	23424	23454	23484	23514	23544	23574	23604	23634	23664	23694	23724	23754	23784	23814	23844	23874	23904	23934	23964	23994	24024	24054	24084	24114	24144	24174	24204	24234	24264	24294	24324	24354	24384	24414	24444	24474	24504	24534	24564	24594	24624	24654	24684	24714	24744	24774	24804	24834	24864	24894	24924	24954	24984	25014	25044	25074	25104	25134	25164	25194	25224	25254	25284	25314	25344	25374	25404	25434	25464	25494	25524	25554	25584	25614	25644	25674	25704	25734	25764	25794	25824	25854	25884	25914	25944	25974	26004	26034	26064	26094	26124	26154	26184	26214	26244	26274	26304	26334	26364	26394	26424	26454	26484	26514	26544	26574	26604	26634	26664	26694	26724	26754	26784	26814	26844	26874	26904	26934	26964	26994	27024	27054	27084	27114	27144	27174	27204	27234	27264	27294	27324	27354	27384	27414	27444	27474	27504	27534	27564	27594	27624	27654	27684	27714	27744	27774	27804	27834	27864	27894	27924	27954	27984	28014	28044	28074	28104	28134	28164	28194	28224	28254	28284	28314	28344	28374	28404	28434	28464	28494	28524	28554	28584	28614	28644	28674	28704	28734	28764	28794	28824	28854	28884	28914	28944	28974	29004	29034	29064	29094	29124	29154	29184	29214	29244	29274	29304	29334	29364	29394	29424	29454	29484	29514	29544	29574	29604	29634	29664	29694	29724	29754	29784	29814	29844	29874	29904	29934	29964	29994	30024	30054	30084	30114	30144	30174	30204	30234	30264	30294	30324	30354	30384	30414	30444	30474	30504	30534	30564	30594	30624	30654	30684	30714	30744	30774	30804	30834	30864	30894	30924	30954	30984	31014	31044	31074	31104	31134	31164	31194	31224	31254	31284	31314	31344	31374	31404	31434	31464	31494	31524	31554	31584	31614	31644	31674	31704	31734	31764	31794	31824	31854	31884	31914	31944	31974	32004	32034	32064	32094	32124	32154	32184	32214	32244	32274	32304	32334	32364	32394	32424	32454	32484	32514	32544	32574	32604	32634	32664	32694	32724	32754	32784	32814	32844	32874	32904	32934	32964	32994	33024	33054	33084	33114	33144	33174	33204	33234	33264	33294	33324	33354	33384	33414	33444	33474	33504	33534	33564	33594	33624	33654	33684	33714	33744	33774	33804	33834	33864	33894	33924	33954	33984	34014	34044	34074	34104	34134	34164	34194	34224	34254	34284	34314	34344	34374	34404	34434	34464	34494	34524	34554	34584	34614	34644	34674	34704	34734	34764	34794	34824	34854	34884	34914	34944	34974	35004	35034	35064	35094	35124	35154	35184	35214	35244	35274	35304	35334	35364	35394	35424	35454	35484	35514	35544	35574	35604	35634	35664	35694	35724	35754	35784	35814	35844	35874	35904	35934	35964	35994	36024	36054	36084	36114	36144	36174	36204	36234	36264	36294	36324	36354	36384	36414	36444	36474	36504	36534	36564	36594	36624	36654	36684	36714	36744	36774	36804	36834	36864	36894	36924	36954	36984	37014	37044	37074	37104	37134	37164	37194	37224	37254	37284	37314	37344	37374	37404	37434	37464	37494	37524	37554	37584	37614	37644	37674	37704	37734	37764	37794	37824	37854	37884	37914	37944	37974	38004	38034	38064	38094	38124	38154	38184	38214	38244	38274	38304	38334	38364	38394	38424	38454	38484	38514	38544	38574	38604	38634	38664	38694	38724
------	---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

2015512246000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/032686
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07K 19/00 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01) C07K 14/00 (2006.01) C07K 16/44 (2006.01) C07K 14/50 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)		
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)		
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 practicable, search terms used)		
WPI, EPODOC, and MEDLINE: keywords: fibroblast growth factor 10; keratinocyte growth factor 2; antibody; cell penetrating peptide, protein transduction; fusion; conjugate; and related terms. GenomeQuest: Sequence search on amino acid sequence SEQ ID NOs:666 and 667.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"B"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 8 July 2013		Date of mailing of the international search report 08 July 2013
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Michael Amon AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832083

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2013/032686
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A L	WO 2010/119249 A1 (TROJAN TECHNOLOGIES LTD.) 21 October 2010 See, in particular: Abstract; paragraphs [0008]; [0009]; [0017]; [0044]-[0046]; and Example 1. Lack of Unity	1-167
A	WO 2004/026911 A1 (INBIO OÜ) 01 April 2004 See, in particular: Abstract, and Examples 6 and 7 on pages 8-9.	1-167
A	WO 2000/071152 A1 (HUMAN GENOME SCIENCES, INC.) 30 November 2000 See, in particular: page 85, lines 4-26, and Example 10 on page 167 – 168.	1-167
A	US 2004/0043924 A1 (NARHI, L.O., ET AL.) 04 March 2004 See, in particular: paragraphs [0064] and [0188].	1-167

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/032686

Box No. 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. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
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:

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 No. 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 Supplemental Box for Details

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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. ☒ 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.:
1-167 as they pertain to a Surf+ Penetrating Polypeptide defined by SEQ ID NO:666 and 667 to 95% identity (fibroblast growth factor 10; FGF-10).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2013/032686
Supplemental Box	
Continuation of: Box III The International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. In assessing whether there is more than one invention claimed, I have given consideration to those features which can be considered to potentially distinguish the claimed combination of features from the prior art. Where different claims have different distinguishing features, they define different inventions. PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art. The only feature or concept common to all of the claims is a Surf+ Penetrating Polypeptide having a molecular weight of at least 4 kDa and a charge per molecular weight ratio of greater than 0.75, fused or complexed to an antibody or AAM moiety wherein the antibody or AAM moiety binds to an intracellular target. However, this is not novel in light of: D1: WO 2010/119249 A1 (TROJAN TECHNOLOGIES LTD.) 21 October 2010 D1 discloses the fusion of the homeodomain of antennapedia (Antp) with antibodies to produce "cell-permeable" antibodies capable of inhibiting the function of intracellular targets. These "cell-permeable" antibodies can then be used as treatments for conditions such as cancer wherein Antp can be used to transport antibodies that regulate transcription factors into cancer cells (Abstract; and paragraphs [0008]; [0009]; and [0017]). D1, Example 1 (paragraphs [0044]-[0046]) provides proof-of-concept evidence wherein a fluorescently-labelled, anti-HIS scFv-Antp construct is efficiently internalized into un-fixed, living cells. D1, paragraph [0017] furthermore discloses the sequence of the homeodomain of the Antp as being that of SEQ ID NO:1 (of D1), which has a total charge of +14, a molecule weight of approximately 7.83 kDa, and therefore has a corresponding charge per molecular weight ratio of 1.79. D1 therefore discloses a Surf+ Penetrating Polypeptide having a molecular weight of at least 4 kDa and a charge per molecular weight ratio of greater than 0.75 and an AAM moiety wherein the AAM moiety binds to an intracellular target. This means that the identified common feature cannot constitute a special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2, second sentence, since it makes no contribution over the prior art. Because the common feature does not satisfy the requirement for being a special technical feature, it follows that it cannot provide the necessary technical relationship between the identified inventions. Therefore, the claims do not satisfy the requirement of unity of invention <i>a posteriori</i>. This International Searching Authority has therefore found that there are multiple different inventions. As the identified general concept is not novel, each group of Surf+ Penetrating Polypeptide having a molecular weight of at least 4 kDa and a charge per molecular weight ratio of greater than 0.75 as listed below, when conjugated or complexed to an AAM moiety which binds to an intracellular target constitutes a separate invention. It is considered that search and examination for each additional invention will require more than negligible additional search and examination effort over that for the first invention, therefore 125 additional search fees are warranted. The following grouping of inventions is based on the Surf+ Penetrating Polypeptides as defined within Section 2 of the description which are further grouped together with polypeptides derived from the same or similar parent protein. Also, while each group is distinguished by the Surf+ Penetrating Polypeptide sequence defined within each of the following groups, each group also includes an antibody or AAM moiety fused or complexed to the defined Surf+ Penetrating Polypeptide. Group 1: FGF10 and FGF10(mut 4) (SEQ ID NOs: 666 and 667) Group 2: HBEGF (SEQ ID NO: 267) Group 3: +36GFP (SEQ ID NO: 663) Group 4: ribosomal proteins (SEQ ID NOs: 555, 563, 519, and 321) Group 5: Advanced glycosylation end product-specific receptor isoform 2 precursor (SEQ ID NOs: 284 and 322) Group 6: Agouti-signalling protein precursor (SEQ ID NO: 566); Group 7: Angiogenin precursor (SEQ ID NO: 411) Group 8: Antileukoprotease precursor (SEQ ID NO: 423) Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2013/032686
Supplemental Box	
Group 9: Artemin isoform 3 precursor (SEQ ID NOs: 418 and 515) Group 10: Ataxin-7 isoform a (SEQ ID NO: 281) Group 11: Band 3 anion transport protein (SEQ ID NO: 609) Group 12: B-cell lymphoma 6 protein isoform (SEQ ID NO: 294) Group 13: BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3 (SEQ ID NO: 313) Group 14: Beta-defensins (SEQ ID NO: 270, 412, and 607) Group 15: Bone marrow proteoglycan preproprotein (SEQ ID NO: 509) Group 16: Brain-derived neurotrophic factor isoform a preprotein (SEQ ID NO: 413) Group 17: Cathelicidin antimicrobial peptide (SEQ ID NO: 314) Group 18: Cathepsins (SEQ ID NOs: 309, 504, and 505) Group 19: C-C motifs (SEQ ID NOs: 266, 274, 323, 324, 325, and 414) Group 20: CCAAT/enhancer-binding protein beta (SEQ ID NO: 305 and 394-398) Group 21: Cell division cycle 5-like protein (SEQ ID NO: 549) Group 22: Charged multivesicular body protein 6 (SEQ ID NO: 287) Group 23: Complement factor H isoform a precursor (SEQ ID NOs: 556 and 557) Group 24: Core histone macro-H2A.1 isoform 1 (SEQ ID NO: 456) Group 25: COUP transcription factor 1 (SEQ ID NO: 524) Group 26: CpG-binding protein isoform 2 (SEQ ID NO: 424) Group 27: C-X-C motifs (SEQ ID NOs: 277, 326, and 537) Group 28: CREB-binding proteins (SEQ ID NOs: 307, 310, 433, 434, and 452) Group 29: Cyclic AMP-dependent transcription factor ATF-2 (SEQ ID NO: 308) Group 30: Cysteine and glycine-rich protein 3 (SEQ ID NO: 419) Group 31: Cytochrome c (SEQ ID NOs: 272 and 399) Group 32: DNA-directed RNA polymerase III subunit RPC6 (SEQ ID NO: 525) Group 33: E3 SUMO-protein ligases (SEQ ID NOs: 282 and 518) Group 34: E3 ubiquitin-protein ligases (SEQ ID NOs: 420, 421, and 564) Group 35: Endonuclease VIII-like 1 (SEQ ID NO: 271) Group 36: Endothelial differentiation-related factor 1 isoform alpha (SEQ ID NO: 528) Group 37: Eosinophil cationic protein precursor (SEQ ID NOs: 425 and 426) Group 38: Eotaxin precursor (SEQ ID NO: 301) Group 39: Epidermal growth factor receptor isoform a precursor (SEQ ID NOs: 276 and 316) Group 40: Estrogen receptor and related receptors (SEQ ID NOs: 427, 435, and 436) Group 41: ETS domain-containing protein Elk-4 isoform a (SEQ ID NO: 295) Group 42: Fibroblast growth factors (SEQ ID NOs: 273 and 285) Group 43: Forkhead box proteins (SEQ ID NOs: 327-329 and 400) Group 44: Gastriccin isoform 2 preproprotein (SEQ ID NO: 570) Group 45: General transcription factor IIF subunit 1 (SEQ ID NOs: 298, 330, and 331) Group 46: Glycine receptor subunit alpha-1 isoform precursor (SEQ ID NO: 310) Group 47: Granulysin isoform NKG5 (SEQ ID NO: 297) Group 48: Growth-regulated alpha protein precursor (SEQ ID NOs: 548 and 551) Group 49: Hematopoietically-expressed homeobox protein HHX (SEQ ID NO: 545) Group 50: Heparin-binding growth factor 2 (SEQ ID NOs: 332, 333, and 507) Group 51: Hepatocyte factors (SEQ ID NOs: 269, 334, and 437) Group 52: Heterochromatin protein 1-binding protein 3 (SEQ ID NO: 300) Group 53: High mobility group proteins (SEQ ID NOs: 506, 522, and 526) Group 54: Histone related enzymes (acetyltransferases, deacetylase complex subunit SAP30, H2A deubiquitinase and Histone-lysine N-methyltransferase MLL isoforms 1 and 2) (SEQ ID NOs: 264, 289, 299, 335, 438-441, 453, and 542) Group 55: Histone cluster 1, H3d (SEQ ID NOs: 457 and 458) Group 56: Histone H2A (SEQ ID NOs: 459-467) Group 57: Histone H2B (SEQ ID NOs 468-475) Group 58: Histone H3 (SEQ ID NOs: 336-338 and 476-490) Group 59: Histone H4 (SEQ ID NOs: 491-503) Group 60: Homeobox proteins (SEQ ID NOs: 292, 293, 339, 340, 529, 532, 533, 543, 546, and 552) Group 61: Importin subunit alpha-2 (SEQ ID NO: 568) Group 62: Integrin beta-1 isoform 1D precursor (SEQ ID NO: 320) Group 63: Krueppel-like factors (SEQ ID NOs: 514, 544, and 572) Group 64: Lactotransferrin isoform 1 precursor (SEQ ID NO: 567) Group 65: Lethal(3)malignant brain tumor-like protein 2 (SEQ ID NO: 303) Group 66: Ligand-dependent corepressor isoform 1 (SEQ ID NO: 550) Group 67: Liver-expressed antimicrobial peptide 2 precursor (SEQ ID NO: 302) Group 68: Lymphotactin precursor (SEQ ID NOs: 304 and 401) Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2013/032686
Supplemental Box	
Group 69: Major centromere autoantigen B (SEQ ID NOs: 341 and 342) Group 70: Male-specific lethal 3 homolog isoform a (SEQ ID NO: 343) Group 71: Mastermind-like protein 1 (SEQ ID NO: 312) Group 72: Max dimerization protein 1 isoform 2 (SEQ ID NO: 344) Group 73: Na(+)/H(+) exchange regulatory cofactor NHE-RF1 (SEQ ID NO: 602) Group 74: Nuclear receptors and transcription factors (SEQ ID NOs: 345, 442, and 443) Group 75: Parathyroid hormone-related protein isoform 2 preproprotein (SEQ ID NO: 319) Group 76: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1 (SEQ ID NOs: 346 and 347) Group 77: Peroxisome proliferator-activated receptor delta isoform 3 (SEQ ID NO: 527) Group 78: Pituitary homeobox 3 (SEQ ID NO: 296) Group 79: Phospholipase A2, membrane associated precursor (SEQ ID NOs: 454, 455, and 508) Group 80: Platelet factor 4 precursor (SEQ ID NO: 283) Group 81: POU domains (SEQ ID NOs: 349, 350, and 554) Group 82: POZ-, AT hook-, and zinc finger-containing protein 1 short isoform (SEQ ID NOs: 520, 569, and 593) Group 83: Pre-B-cell leukemia transcription factor 1 isoform 2 (SEQ ID NOs: 291 and 351) Group 84: Pre-mRNA-processing factor 40 homolog A (SEQ ID NO: 279) Group 85: Probetacellulin precursor (SEQ ID NO: 415) Group 86: Progesterone receptor isoform B (SEQ ID NO: 451) Group 87: Prostatic acid phosphatase isoform PAP precursor (SEQ ID NO: 604) Group 88: Protein DEK isoform 1 (SEQ ID NO: 268) Group 89: Protein kinase C (SEQ ID NOs: 534 and 538) Group 90: Protein Mdm4 isoform 1 (SEQ ID NO: 422) Group 91: Putative ATP-dependent RNA helicase DHX30 isoform 1 (SEQ ID NO: 512) Group 92: RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase (SEQ ID NO: 352) Group 93: Receptor tyrosine-protein kinase erbB (SEQ ID NOs: 353, 354, and 597) Group 94: Retinoblastoma-associated protein (SEQ ID NO: 355) Group 95: Retinoic acid receptors (SEQ ID NOs: 428, 444-448, and 531) Group 96: Ribonucleases (SEQ ID NOs: 356 and 429) Group 97: RING1 and YY1-binding protein (SEQ ID NO: 357) Group 98: RNA-binding proteins (SEQ ID NOs: 358 and 511) Group 99: SAM pointed domain-containing Ets transcription factor (SEQ ID NO: 359) Group 100: Serine/arginine-rich splicing factor 1 isoform 1 (SEQ ID NO: 318) Group 101: Serum response factor (SEQ ID NOs: 360 and 361) Group 102: Sex-determining region Y protein (SEQ ID NOs: 362, 363, and 530) Group 103: SH3 and cysteine-rich domain-containing protein 3 (SEQ ID NO: 540) Group 104: Signal recognition particle 14 kDa protein (SEQ ID NO: 275) Group 105: Small nuclear ribonucleoproteins (SEQ ID NOs: 280, 364, 402, and 510) Group 106: Snurportin-1: 571 Group 107: Sterol regulatory element-binding proteins (SEQ ID NOs: 286 and 365) Group 108: Stromal cell-derived factor 1 isoform gamma (SEQ ID NOs: 288, 403-410, and 416) Group 109: Synaptotagmin-like protein 4 (SEQ ID NO: 541) Group 110: Talin-1 (SEQ ID NO: 366) Group 111: TATA-box-binding proteins (SEQ ID NOs: 367-371) Group 112: T-cell leukemia homeobox protein 2 (SEQ ID NO: 372) Group 113: T-cell surface glycoprotein CD4 isoforms (SEQ ID NOs: 315 and 373) Group 114: Telomeric repeat-binding factors (SEQ ID NOs: 374-377 and 560) Group 115: THAP domain-containing proteins (SEQ ID NOs: 378, 417, and 516) Group 116: Transcriptional activator Myb isoforms (SEQ ID NOs: 386 and 387) Group 117: Transcription factors: (SEQ ID NOs: 265, 317, 379-385, 430 553, and 575) Group 118: Troponin T, cardiac muscle isoform 2 (SEQ ID NO: 306) Group 119: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (SEQ ID NOs: 388, 389, and 559) Group 120: U1 small nuclear ribonucleoprotein A (SEQ ID NOs: 290, 390, and 391) Group 121: Ubiquitin-associated and SH3 domain-containing protein B (SEQ ID NO: 561) Group 122: Vascular endothelial growth factor a isoform d (SEQ ID NO: 431) Group 123: Vitamin D3 receptor isoform VDRB1 (SEQ ID NOs: 449 and 450) Group 124: Voltage dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C isoform 23 (SEQ ID NO: 392) Group 125: Wilms tumor protein isoform B (SEQ ID NO: 432) Group 126: Zinc finger proteins and domains (SEQ ID NOs: 393, 513, 519, 521, 523, 535, 536, 539, 547, 558, 562, 565, 573-574, 576, 577-596, 598-601, 603, 605, 606, 608, 610, and 611)	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2013/032686
Supplemental Box	
Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2009)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2013/032686	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2010/119249 A1	21 Oct 2010	CA 2758378 A1	21 Oct 2010
		CN 102459329 A	16 May 2012
		EP 2419444 A1	22 Feb 2012
		JP 2012523244 A	04 Oct 2012
		US 2010266592 A1	21 Oct 2010
		WO 2010119249 A1	21 Oct 2010
WO 2004/026911 A1	01 Apr 2004	CA 2499321 A1	01 Apr 2004
		EE 200200531 A	15 Apr 2004
		EP 1539823 A1	15 Jun 2005
		US 2008063633 A1	13 Mar 2008
		WO 2004026911 A1	01 Apr 2004
WO 2000/071152 A1	30 Nov 2000	AU 5440800 A	12 Dec 2000
		CA 2183961 A1	14 Sep 1995
		CN 1150804 A	28 May 1997
		EP 0750628 A1	02 Jan 1997
		EP 0750628 B1	08 Oct 2003
		EP 1380594 A1	14 Jan 2004
		FI 963475 A	05 Nov 1996
		HU T77578 A	29 Jun 1998
		JP H09510103 A	14 Oct 1997
		JP 2002335982 A	26 Nov 2002
		MX 9603897 A	31 Jul 1997
		NO 963728 A	07 Nov 1996
		PL 316202 A1	23 Dec 1996
		US 5817485 A	06 Oct 1998
		US 2002034787 A1	21 Mar 2002
		US 2005019824 A1	27 Jan 2005
		WO 0071152 A1	30 Nov 2000
		WO 9524414 A1	14 Sep 1995
		ZA 9501886 A	09 Sep 1996
US 2004/0043924 A1	04 Mar 2004	AU 775027 B2	15 Jul 2004
		AU 2813901 A	07 Jun 2001
		AU 4757697 A	11 May 1998
		CA 2269077 A1	23 Apr 1998
		CA 2452540 A1	23 Apr 1998

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2013/032686	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		EP 0935652 A1	18 Aug 1999
		EP 0935652 B1	31 Mar 2004
		EP 1473366 A1	03 Nov 2004
		GB 2322132 A	19 Aug 1998
		GB 2322132 B	22 Sep 1999
		HK 1022714 A1	07 Jan 2005
		JP 2001506975 A	29 May 2001
		JP 2008283980 A	27 Nov 2008
		US 6743422 B1	01 Jun 2004
		US 2004043924 A1	04 Mar 2004
		WO 9816642 A1	23 Apr 1998
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 1/15 (2006.01)	C 1 2 N 1/15	4 H 0 4 5
C 1 2 N 1/19 (2006.01)	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 1/21 (2006.01)	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 N 5/10 (2006.01)	C 1 2 N 5/00 1 0 1	
C 1 2 P 21/02 (2006.01)	C 1 2 P 21/02 C	
C 1 2 N 5/071 (2010.01)	C 1 2 N 5/00 2 0 2 A	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 M	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボーガン, エリック エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5, メドフォード, イースト ボーダー ロード 2 5 0

(72)発明者 フランズソフ, アレックス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 0 8, ナハント, リトル ナハント ロード 8 0

(72)発明者 エドワーズ, ジョン

アメリカ合衆国 フロリダ 3 3 4 0 4, シンガー アイランド, ノース オーシャン ドライブ 2 7 0 0

(72)発明者 ドゥウィット, アン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, ケンブリッジ ストリート 1 5 7 8 ナンバー 6

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA01 BA07 BA21 BA44 BA63 BA80 CA07 DA02

GA11 HA01

4B064 AG01 AG20 AG27 CA19 CC24 CE04 CE06 DA01 DA13

4B065 AA91X AA91Y AA93Y AB01 AC14 BA01 BB19 BB40 CA24 CA25

CA44 CA46

4C076 AA95 BB11 CC07 EE41N EE59N FF34

4C085 AA14 BB41 CC21 CC23 DD62 EE01 EE06 FF13 GG01

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 BA50 BA53 CA40 DA50

DA76 EA20 EA50 FA74 GA06 GA26