

(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2005-521429

(P2005-521429A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/7088	A 6 1 K 31/7088	4 B O 6 3
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395 D	4 B O 6 4
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 39/395 N	4 B O 6 5
A 6 1 P 35/00	A 6 1 K 48/00	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-586337 (P2003-586337)	(71) 出願人	504168260
(86) (22) 出願日	平成15年3月25日 (2003. 3. 25)		ユーエービー リサーチ ファウンデーション
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月24日 (2004. 11. 24)		アメリカ合衆国 アラバマ 35294,
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/009600		バーミンハム, サウス 20ティーエ
(87) 国際公開番号	W02003/089624		イチ ストリート 701, スイート
(87) 国際公開日	平成15年10月30日 (2003. 10. 30)		1120ジー
(31) 優先権主張番号	60/367, 667	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成14年3月25日 (2002. 3. 25)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 F c レセプターホモログ、試薬およびこれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、F c レセプターホモログ (F c R H) サブファミリーのメンバーならびにそのフラグメントおよび改変体に関する。各 F c R H は、I 型膜貫通レセプターであり、好ましくは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含む。細胞質領域は、好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性または活性化モチーフ (「I T I M」または「I T A M」) を含む。本発明は、F c R H に関するポリペプチド、核酸、ベクター、発現系および、抗体および抗体フラグメントならびに、その用途を提供する。この種の用途としては、被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患の診断および処置における用途、ならびに被験体の体液性免疫応答の調節における用途が挙げられる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単離された F c R H であって、該 F c R H は、107 より多くまたは 104 未満のアミノ酸を有する細胞質領域、膜貫通領域および細胞外領域を含む、単離された F c R H。

【請求項 2】

前記細胞外領域が 4 未満の I g ドメインを含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

【請求項 3】

前記細胞質領域が 104 未満のアミノ酸を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

【請求項 4】

前記膜貫通領域が酸性アミノ酸を含む、請求項 3 に記載の単離された F c R H。

10

【請求項 5】

前記酸性アミノ酸がグルタメートである、請求項 4 に記載の単離された F c R H。

【請求項 6】

前記細胞質領域が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

【請求項 7】

前記細胞外領域が配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

【請求項 8】

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

20

【請求項 9】

レセプターが骨髄性細胞によって発現される、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

【請求項 10】

前記レセプターが T 細胞によって発現される、請求項 9 に記載の単離された F c R H。

【請求項 11】

配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 12】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 1 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 13】

配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

30

【請求項 14】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 21 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 15】

配列番号 2 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 16】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 のアミノ酸を含むポリペプチド。

【請求項 17】

前記細胞質領域が 99 未満のアミノ酸を含み、レセプターが 4 つまでの I g ドメインおよび 5 つまでの N 連結グリコシル化部位を有する細胞外領域をさらに含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

40

【請求項 18】

前記細胞質領域が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の単離された F c R H。

【請求項 19】

前記細胞外領域が配列番号 22 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の単離された F c R H。

【請求項 20】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

【請求項 21】

配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

50

【請求項 22】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号3のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 23】

配列番号22のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 24】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号22のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 25】

配列番号4のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 26】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号4のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

10

【請求項 27】

前記細胞質領域が107より多くのアミノ酸を含む、請求項1に記載の単離されたFcRH。

【請求項 28】

前記細胞質領域が配列番号5のアミノ酸配列を含む、請求項27に記載の単離されたFcRH。

【請求項 29】

前記細胞質領域が配列番号23のアミノ酸配列を含む、請求項27に記載の単離されたFcRH。

【請求項 30】

前記細胞外領域が配列番号24のアミノ酸配列を含む、請求項27に記載の単離されたFcRH。

20

【請求項 31】

配列番号6のアミノ酸を含む、請求項1に記載の単離されたFcRH。

【請求項 32】

配列番号25のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離されたFcRH。

【請求項 33】

配列番号5のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 34】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号5のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

30

【請求項 35】

配列番号24のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 36】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号24のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 37】

配列番号23のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 38】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号23のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 39】

配列番号6のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

40

【請求項 40】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号6のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 41】

配列番号25のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 42】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号25のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 43】

前記細胞質領域が配列番号26のアミノ酸配列を含む、請求項1に記載の単離されたFcRH。

【請求項 44】

50

前記細胞外領域が配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

【請求項 45】

配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 の単離された F c R H。

【請求項 46】

請求項 2 に記載の F c R H をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 47】

配列番号 1 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 48】

配列番号 21 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

10

【請求項 49】

配列番号 2 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 50】

配列番号 7 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

【請求項 51】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 7 または配列番号 7 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 52】

配列番号 13 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

20

【請求項 53】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 13 または配列番号 13 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 54】

配列番号 8 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

【請求項 55】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 8 または配列番号 8 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

30

【請求項 56】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 7、配列番号 13 または配列番号 8 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 57】

請求項 17 に記載の F c R H をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 58】

配列番号 3 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 59】

配列番号 22 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 60】

40

配列番号 4 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 61】

配列番号 9 のヌクレオチド配列を含む、請求項 57 に記載の核酸。

【請求項 62】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 9 または配列番号 9 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 63】

配列番号 14 のヌクレオチド配列を含む、請求項 57 に記載の核酸。

【請求項 64】

50

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 14 または配列番号 14 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 65】

配列番号 10 のヌクレオチド配列を含む、請求項 57 に記載の核酸。

【請求項 66】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 10 または配列番号 10 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 67】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 9、配列番号 14 または配列番号 10 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 68】

請求項 27 に記載の F c R H をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 69】

配列番号 5 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 70】

配列番号 23 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 71】

配列番号 24 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 72】

配列番号 6 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 73】

配列番号 25 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 74】

配列番号 11 のヌクレオチド配列を含む、請求項 68 に記載の核酸。

【請求項 75】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 11 または配列番号 11 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 76】

配列番号 16 のヌクレオチド配列を含む、請求項 68 に記載の核酸。

【請求項 77】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 16 または配列番号 16 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 78】

配列番号 15 のヌクレオチド配列を含む、請求項 68 に記載の核酸。

【請求項 79】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 15 または配列番号 15 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 80】

配列番号 12 のヌクレオチド配列を含む、請求項 68 に記載の核酸。

【請求項 81】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 12 は配列番号 12 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 82】

配列番号 17 のヌクレオチド配列を含む、請求項 68 に記載の核酸。

10

20

30

40

50

【請求項 83】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 11 または配列番号 17 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 84】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 16 または配列番号 12 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 85】

配列番号 26 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 86】

配列番号 27 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 87】

配列番号 28 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 88】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 18 または配列番号 18 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 89】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 19 または配列番号 19 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 90】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 20 または配列番号 20 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 91】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 18、配列番号 19 または配列番号 20 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 92】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 46 に記載の核酸を含む、発現ベクター

【請求項 93】

請求項 92 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 94】

FcRH を作製する方法であって、該方法は、該 FcRH の発現を許容する条件下で請求項 93 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 95】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 57 に記載の核酸を含む、発現ベクター

【請求項 96】

請求項 95 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 97】

FcRH を作製する方法であって、該方法は、該 FcRH の発現を許容する条件下で請求項 96 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 98】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 56 に記載の核酸を含む、発現ベクター

【請求項 99】

請求項 98 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 100】

10

20

30

40

50

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 99 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 101】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 57 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 102】

請求項 101 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 103】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 102 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

10

【請求項 104】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 67 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 105】

請求項 104 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 106】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 105 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 107】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 68 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

20

【請求項 108】

請求項 107 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項 109】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 108 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 110】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 91 に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項 111】

請求項 110 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

30

【請求項 112】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 111 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項 113】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項 1 に記載の F c R H に選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 114】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項 2 に記載の F c R H に選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

40

【請求項 115】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項 17 に記載の F c R H に選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 116】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項 27 に記載の F c R H に選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項 117】

前記抗体またはそのフラグメントがモノクローナル抗体またはそのフラグメントである、請求項 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 118】

50

前記抗体またはそのフラグメントがヒト化抗体、完全なヒト抗体、またはそれらのフラグメントである、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 1 9】

前記抗体またはそのフラグメントが単鎖抗体またはそのフラグメントである、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 0】

前記抗体またはそのフラグメントが標識されている、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 1】

標識が放射性標識である、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

10

【請求項 1 2 2】

前記抗体またはそのフラグメントが毒素に結合体化されるか、または融合される、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 3】

請求項 6 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 1 8、2 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 8 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、2 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 5】

20

請求項 2 8 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 6】

請求項 2 9 に記載の F c R H と結合しない、請求項 1 2 5 に記載の精製された抗体。

【請求項 1 2 7】

請求項 2 9 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 8】

請求項 2 8 に記載の F c R H と結合しない、請求項 1 2 7 に記載の精製された抗体。

【請求項 1 2 9】

30

請求項 4 3 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 2 8 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 0】

請求項 7 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 1 9、3 0 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 1】

請求項 1 9 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、3 0 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 2】

請求項 3 0 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、1 9 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

40

【請求項 1 3 3】

請求項 4 4 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、1 9 または 3 0 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 4】

被験体における造血細胞系統の疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 1 1 3 に記載の抗体が生物学的サンプル中の F c R H と結合し得る条件下で、該抗体に該被験体の生物学的サンプルを接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系

50

統の悪性腫瘍を示す工程；
を包含する、方法。

【請求項 1 3 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 10

【請求項 1 3 8】

前記抗体が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記抗体が、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記抗体が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 20

【請求項 1 4 1】

前記抗体が、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記抗体が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記抗体が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 30

【請求項 1 4 5】

前記抗体が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記抗体が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記抗体が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 40

【請求項 1 4 8】

前記抗体が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記抗体が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記抗体が、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 50

【請求項 1 5 1】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 5 6 に記載の核酸が生物学的サンプル中の F c R H にハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 5 2】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 1 に記載の方法

10

【請求項 1 5 3】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 1 に記載の方法

【請求項 1 5 4】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 6 7 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

を包含する、方法。

20

【請求項 1 5 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 4 に記載の方法

【請求項 1 5 6】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 4 に記載の方法

【請求項 1 5 7】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

30

(a) 請求項 8 4 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 5 8】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 7 に記載の方法

【請求項 1 5 9】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 7 に記載の方法

40

【請求項 1 6 0】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 9 1 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

50

【請求項 1 6 1】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 1 1 3 に記載の抗体の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 6 4】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記抗体が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記抗体が、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記抗体が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記抗体が、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記抗体が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 3】

前記抗体が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 4】

前記抗体が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 5】

前記抗体が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 6】

前記抗体が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 7】

10

20

30

40

50

前記抗体が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する FcRH に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 178】

前記抗体が、配列番号 27 のアミノ酸配列を有する FcRH に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 179】

前記抗体が、配列番号 28 のアミノ酸配列を有する FcRH に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 180】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 56 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法

10

【請求項 181】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 67 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法

【請求項 182】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 84 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法

20

【請求項 183】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 91 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法

【請求項 184】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 113 に記載の抗体が生物学的サンプルの FcRH に結合し得る条件下で、該被験体の生物学的サンプルを該抗体に接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の自己免疫疾患を示す工程；

30

を包含する、方法。

【請求項 185】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 56 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

40

【請求項 186】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 67 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 187】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

50

(a) 請求項 8 4 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 8 8】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 9 1 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 8 9】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 1 1 3 に記載の抗体の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 0】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 5 6 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 1】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 6 7 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 2】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 8 4 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 3】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 9 1 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 4】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の単離された F c R H を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 5】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 1 1 3 に記載の抗体を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 6】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 5 6 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 7】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 6 7 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 8】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 8 4 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 9】

10

20

30

40

50

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 9 1 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 0 0】

F c R H 1 の単離されたマウス F c R H アイソフォームであって、該アイソフォームは、細胞質領域を欠失している、マウス F c R H アイソフォーム。

【請求項 2 0 1】

配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 2】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 0 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 3】

F c R H 2 の単離されたマウス F c R H アイソフォームであって、該 F c R H は、膜貫通領域を欠失している、マウス F c R H アイソフォーム。

【請求項 2 0 4】

配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 5】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 3 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 6】

配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 7】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 7 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 8】

配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 9】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 1 0】

請求項 2 0 0 に記載の単離されたマウス F c R H アイソフォームをコードする核酸。

【請求項 2 1 1】

請求項 2 0 3 に記載の単離されたマウス F c R H アイソフォームをコードする核酸。

【請求項 2 1 2】

請求項 2 0 1 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 3】

請求項 2 0 2 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 4】

請求項 2 0 4 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 5】

請求項 2 0 5 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 6】

請求項 2 0 6 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 7】

請求項 2 0 7 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 8】

請求項 2 0 8 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 9】

請求項 2 0 9 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2 0 0 2 年 3 月 2 5 日に出願された、米国仮出願番号 6 0 / 3 6 7 , 6 6 7 の利益を請求する。

【0 0 0 2】

10

20

30

40

50

(謝辞)

本発明は、N I A I Dによって与えられた助成金 2 R 3 7 および A I 3 9 8 1 6 の下、政府の支援によってなされた。政府は、本発明に特定の権利を有する。

【0003】

(技術分野)

本発明は、一般に炎症性疾患および癌の文脈における免疫学的応答の免疫学および変調に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

免疫グロブリンのFc領域(FcR)のためのレセプターは、広範な組織分布パターンを有し、それらの抗体リガンドを免疫系のエフェクター細胞に結合することによって、細胞性免疫および体液性免疫を調整し得る(Ravetch, J. V. & Kinetic, J. - P. (1991) *Annu. Rev. Immunol.* 9, 457 - 492; Daeron, M. (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15, 203 - 234)。これらの細胞レセプターは、体液の抗体濃度を感作し、宿主の防御の細胞応答を開始し、自己免疫障害に参加する能力を有する(Ravetch, J. V. & Bolland, S. (2001) *Annu. Rev. Immunol.* 19, 275 - 290)。これらの多様な調整の役割は、Igアイソタイプの特異性および個々のFcRの細胞分布に依存する。これらのIgスーパーファミリーメンバーはそれらのリガンドを結合しているサブユニットの類似点を共有し、それらの細胞内ドメインの抑制性シグナル伝達モチーフもしくは活性化シグナル伝達モチーフを有し得るか、またはその代わりに、活性化シグナル伝達モチーフを保有するシグナル伝達サブユニットと対になり得る。

【0005】

最近、マウスのFcRホモログ、対になったIg様レセプター(Kubagawa, H. ら、(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 5261 - 5266; Hayami, K. ら、(1997) *J. Biol. Chem.* 272, 7320 - 7327)、およびこれらのヒトにおける類似物であるIg様転写物/白血球Ig様レセプター(Borges, L. ら、(1997) *J. Immunol.* 159, 5192 - 5196; Samaridis, J. & Colonna, M. (1997) *Eur. J. Immunol.* 27, 660 - 665)の特徴が明らかにされた。この多重遺伝子ファミリー(FcR(Kremer, E. J. ら、(1992) *Hum. Genet.* 89, 107 - 108)およびナチュラルキラー細胞Ig様レセプター(Wagtmann, N. ら、(1997) *Curr. Biol.* 7, 615 - 618)を含む)は、白血球レセプター複合体(LRC)(Wende, H. ら、(1999) *Mamm. Genome* 10, 154 - 160; Wilson, M. J. ら、(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 4778 - 4783)として公知のヒト染色体19q13領域にある。これらのIg様多重遺伝子ファミリーは、一般的な細胞質のチロシンベースのシグナル伝達モチーフを所有することによって特徴づけられる、レセプターのより大きなクラスに属する。これらは、6~8つのアミノ酸(E/D)-X-X-Y-X-X-(L/I)-X₆₋₈-Y-X-X(L/I)(配列番号64(コンセンサス配列間の6つのアミノ酸を有する);配列番号65(コンセンサス配列間の7つのアミノ酸残基を有する);および、配列番号66(コンセンサス配列間の8つのアミノ酸残基を有する))によって間隔を置かれるコンセンサス配列Y-X-X-L/Iの2回の繰り返しを含む、免疫レセプターチロシンベースの活性化モチーフ(ITAM)、または、6つのアミノ酸コンセンサス配列(I/V/L/S)-X-Y-X-X(L/V)(配列番号67)を有する免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフ(ITIM)のいずれかであり得る(Reth, M. (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10, 97 - 121; Vely, F. & Vivier, E. (1997) *J. Immunol.* 159, 2075 - 2077; Ravetch, J. V. & Lanier, L. L. (

10

20

30

40

50

2000) *Science* 290, 84-89; Gergely, J. 5、(1999) *Immunol. Left.* 68, 3-15)。トリ(Dennis, G. 5、(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 13245-13250)および小骨の多い魚(bony fish)(Yoder, J. A. 5、(2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 6771-6717)におけるこれらの種のレセプターの系統発生的保存は、これらの生物価を発現す。活性化レセプター複合体にリガンドが結合した後、ITAMチロシンがSrcファミリーキナーゼによって急速にリン酸化され、細胞の活性化を誘発するシグナル伝達現象のカスケードを開始する。ITIMを有するレセプターの場合、チロシンは、Src相同性2ドメインを含むホスファターゼのためのドッキング部位を提供し、このホスファターゼは、細胞の活性化を抑制し得る(Long, E. O. (1999) *Annu. Rev. Immunol.* 17, 875-904; Unkeless, J. C. & Jin, J. (1997) *Curr. Opin. Immunol.* 9, 338-343)。これらの活性化レセプター対および抑制性レセプター対の利用のバランスは、種々の刺激への細胞応答を調整するのに役立つ。

【0006】

古典的なFcRs、FcRI、FcRII、FcRH1およびFcRIをコードする遺伝子が、ポリマー性Igレセプター(pIgR)およびFc/μR遺伝子(1q32)の近くの、1番染色体(1q21-23)の長腕上に位置する(20~23)。このFcRサブファミリーのメンバーは、19番染色体上のLRCにあるFcR関連の遺伝子を有する比較的低い細胞外相同性を有する。FcR活性化レセプターおよびFcR活性化レセプターと同様に、FcRのリガンド結合鎖は、FcRの一般的な鎖を含むITAMと会合する(Pfefferkorn, L. C. & Yeaman, G. R. (1994) *J. Immunol.* 153, 3228-3236; Morton, E. C. 5、(1995) *J. Biol. Chem.* 270, 29781-29787)。多様なシグナルの性質および発癌の可能性を有し得るFcRファミリーの新規なメンバーが探求された。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

本発明の目的に従って、本明細書中で実施されて、広く記載されているように、本発明は、1つの局面において、例えば、ヒト染色体1q21-23の領域の遺伝子または非ヒト被験体の類似した領域によってコードされる、FcRおよびFcR遺伝子類縁体のクラスターのメンバーに関する。このメンバーは、FcRファミリーに対して相同性を有するI型膜貫通型レセプターまたはその代替的なスプライスされた形態であり、本明細書中で、FcRHと称される。各FcRHは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含み得る。細胞質領域は好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフまたは活性化モチーフ(「ITIM」または「ITAM」)を含む。

【0008】

本発明は、単離されたFcRH(例えば、huFcRH1、2、3および6ならびにmoFcRH1、2および3)に対応するポリペプチド、ならびに、そのフラグメントおよびアイソフォームに関する。本発明は、さらに、FcRHをコードする核酸、ならびにそれに関連するハイブリダイゼーションプローブおよび相補的な配列に関する。本発明は、さらに本発明の核酸に関連したベクターおよび細胞を提供する。

【0009】

本発明は、さらに、FcRHまたはそのフラグメントまたは改変体の作製に関し、この作製は、FcRHの発現を許容する条件下で本発明のベクターを含む細胞を培養する工程を包含する。本発明はまた、抗体、またはそのフラグメントもしくは改変体、および、抗体、フラグメントまたは抗体改変体のリガンドへの結合を検出するための試薬を含む抗体

10

20

30

40

50

試薬キットを提供する。

【0010】

本発明は、さらに、本発明のポリペプチド、核酸および抗体の使用に関する。例えば、本発明は、被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を診断方法および処置方法に関する。本発明はまた、被験体における体液性免疫応答の調節に関する。

【0011】

本発明のさらなる利点は、以下の明細書に部分的に示されており、かつ、部分的に明細書から明らかであるか、または本発明の実施によって習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に特に示されている要素および組合せによって認識され、達成される。請求されるように、前述の一般的な説明および以下の詳細な説明の両方が例示的かつ説明的だけで、本発明を制限するものでないことが理解される。

10

【0012】

添付の図面（本明細書中に援用され、本明細書の一部を構成する）は、本発明の（1つの）いくつかの実施形態を例示し、本明細書と共に、本発明の原則を説明するのに役立つ。

【0013】

（好ましい実施形態の説明）

本発明は、以下の本発明の好ましい実施形態の詳細な説明および、そこに含まれる実施例、ならびに、添付の図面およびそれらの以前および以下の説明を参照して、より容易に理解され得る。

20

【0014】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、以下の意味を有すると定義される多数の用語について参照がなされる：

本明細書中および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が特に明確に示さない限り、複数の指示物を含む。このように、例えば、レセプターとの言及は種々のレセプターの混合物を含み、「薬学的キャリア」との言及は2つ以上のこの種のキャリアなどの混合物を含む。

【0015】

範囲は、「約」1つの特定の値から、および/または「約」別の特定の値までとして本明細書中で表され得る。この種の範囲が表される場合、別の実施形態は、1つの特定の値から、および/または、他の特定の値までを含む。同様に、値が近似値として表される場合、前に「あたりを」を使用することにより、特定の値が別の実施形態をなすことが理解される。各範囲の終点が両方とも他の終点に関して、そして、それぞれに他の終点に関しての両方において有意であることがさらに理解される。

30

【0016】

「任意の（必要に応じて）」または「任意に（必要に応じて）」は、その後記載されている現象または状況が生じても生じなくてもよく、そして、その説明が上記現象または状況が生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。例えば、句「2つのITAMコンセンサスモチーフを必要に応じて含む」は、2つのITAMがあってもなくてもよく、そして、この説明が2つのITAMコンセンサスモチーフの存在および不在の両方を含むことを意味する。

40

【0017】

全体にわたって使用されるように、「被験体」は、個体を意味する。好ましくは、被験体は哺乳動物（例えば、霊長類、より好ましくは、ヒト）である。用語「被験体」としては、家畜化された動物（例えばネコ、イヌなど）、家畜（例えば、牛、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモットなど）が挙げられ得る。

【0018】

「単離された核酸」は、天然に存在する核酸または、3つ以上の別個の遺伝子にわたる

50

天然に存在するゲノム核酸の任意のフラグメントと同一でない構造の核酸を意味する。従って、この用語は、例えば、以下を網羅する：(a)天然に存在するゲノムDNA分子の一部の配列を有するが、それが天然に存在している生物体のゲノムの分子の一部を挟むコード配列の両方によって挟まれていないDNA；(b)結果として生じる分子がいかなる天然に存在するベクターまたはゲノムDNAとも同一でないように、ベクターまたは原核生物のゲノムDNAもしくは真核生物のゲノムDNAに組み込まれた核酸；(c)別々の分子（例えば、cDNA、ゲノムフラグメント、ポリメラーゼ連鎖反応によって生じるフラグメントまたは制限フラグメント）；ならびに(d)ハイブリッド遺伝子（すなわち、融合タンパク質をコードする遺伝子）の一部である組換えヌクレオチド配列。

【0019】

「標識」は、目的の分子に、直接（例えば、ポリペプチドまたは核酸に組み込まれる蛍光分子）または、間接的に（例えば、一次抗体、二次抗体に統合した蛍光分子を結合させる方法で）取りつけられ得る任意の検出可能なタグを意味する。「標識」は、画像化方法によって視覚化され得る任意のタグである。検出可能なタグは、放射線不透過性物質、放射標識、蛍光標識または磁気標識であり得る。検出可能なタグは、局在化に適した、放出体、放出体および放出体、放出体、陽電子放出体、X線放出体および蛍光放出体からなる群から選択され得る。適切な蛍光化合物としては、フルオレセインナトリウム、フルオレセインイソチオシアネート、フィコエリトリンおよびテキサスレッド塩化スルホニルが挙げられる。de Belder & Wik (Preparation and properties of fluorescein-labelled hyaluronate. Carbohydr. Res. 44(2): 251-57 (1975))を参照のこと。当業者は、分子を標識するのに適した他の蛍光化合物を知っているか、または、慣習的な実験の範囲内で、確認することが可能である。

【0020】

(ポリペプチド)

本発明は、ヒト染色体1q21-23領域または非ヒト被験体の類似した領域（例えば、マウスの3番染色体を含む）の遺伝子によってコードされる、FcRおよびFcR遺伝子類縁体のクラスターのメンバーを提供する。コンセンサスアミノ酸モチーフ（FcRI、FcRII、FcRIIIおよびpIgR細胞外領域に基づく）をGenBankタンパク質データベースクエリーに用いて、この遺伝子サブファミリーのメンバーを同定した。FcR類縁体を含むことが見出され、Fcレセプターホモログ（FcRH）サブファミリーと呼ばれる、ゲノムクローンが同定された：具体的には、FcRH1、FcRH2、FcRH3およびFcRH6。また、マウスFcレセプターホモログ（moFcR1、moFcR2およびmoFcR3と命名された）も見出された。

【0021】

「相同」とは、約25%またはそれ以上の相同性を意味する。コンボジット分析法で同定される場合、相同性はまた、遺伝子の位置の近似によって、類似性によって特徴づけられる。本明細書中で使用される場合、2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の「パーセント相同性」は、KarlinおよびAltschulのアルゴリズム（Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268 (1990))を使用して決定される。この種のアルゴリズムは、Altschulら（J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990))のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれる。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム（スコア100、ワード長（word length）= 12）で実行され、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得る。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム（スコア= 50、ワード長= 3）で実行され、参照ポリペプチドに相同なアミノ酸配列を得る。比較のためにすき間を作られた配列を得るために、Altschulら（Nucl. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997))に記載されるように、Gapped Blastを利用する。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えばXBLASTおよびNBLAST）のデフ

10

20

30

40

50

ォルトパラメータが使われる。http://www.ncbi.nlm.nih.govを参照のこと。

【0022】

「FcRH」とは、古典的Fcレセプターファミリーに相同な、I型膜貫通レセプターまたはその代替的なスプライスされた形態（例えば、分泌形態またはGP Iアンカー形態を含む）を意味する。好ましい実施形態において、FcRHは、FcRI、FcRII、FcRIIIまたはpIgRの細胞外領域と相同性を示す。より具体的には、FcRHは、FcRの第2のIgドメイン、およびpIgRまたはFcRH1の第3のIgドメインのアミノ末端配列に対応するアミノ酸配列と相同性を示す。FcRHは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含み得る。細胞外領域は、好ましくは、1つ以上のIgドメインより、好ましくは9つ未満、なおより好ましくは、7つ未満、または8つ未満のIgドメインを含む。好ましくは、細胞質領域は、107以上（108、109、110、111、112、113、114、115、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144または145以上を含む）のアミノ酸を含む。あるいは、細胞質領域は、104未満（103、102、101、100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80未満を含む）のアミノ酸を含む。細胞質領域は、好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフまたは活性化モチーフ（「ITIM」または「ITAM」）を含む。

10

20

【0023】

本発明は、単離されたFcRH（例えば、以下に詳述するような、huFcRH1、huFcRH2、huFcRH3およびhuFcRH6、ならびにmoFcRH1~3）、ならびに、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。本明細書中に提供される単離されたアミノ酸配列は、必要に応じて、ヒトシグナル配列（例えば、MLPRLLLLIICAPLCEP（配列番号29）、MLLWSLLVIFDAVTEQADS（配列番号30）、MLLWLLLLILTPGREQS（配列番号31）、MLLWTAVLLFVPCVG（配列番号32））またはマウスシグナル配列（例えば、MPLCLLLLVFAPVGVQS（配列番号69）、MLPWLLLLIICALPCEPA（配列番号72）、MSGSFSPCVVFTQMWLTLVVTPVN（配列番号79））と組合わされる。

30

【0024】

1つの実施形態において、本発明は、huFcRH1ならびにそのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。このように、単離されたFcRHの1つの実施形態において、細胞外領域は、4つ未満のIgドメインを含む。好ましくは、細胞質領域は、104未満のアミノ酸を含み、さらにより好ましくは、104未満であり86より多いアミノ酸を含む。1つの実施形態において、膜貫通領域は、酸性アミノ酸（例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸）を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、本発明の単離されたFcRHは、配列番号1のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下および不在下で、細胞外領域が配列番号21のアミノ酸配列を含む、単離されたFcRHがさらに提供される。より具体的には、単離されたFcRHは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号2のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、シグナル配列は、MLPRLLLLIICAPLCEP（配列番号29）である。好ましい実施形態において、本発明のFcRHは、骨髄細胞（例えば、顆粒白血球および単球）によって発現される。全長FcRH1のさらなる特徴としては以下が挙げられる：約46~47のkダルトンの予測された分子量；約35の強塩基性（+）アミノ酸（K、R）、約45の強酸性（-）アミノ酸（D、E）、約144の疎水性アミノ酸（A、I、L、F、W、V）、および約127の極性アミノ酸（N、C、Q、S、T、

40

50

Y)を有する、約425～435(例えば429)アミノ酸長;約5～5.5(例えば、5.310)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-9の電荷。

【0025】

別の実施形態において、本発明は、huFcRH2、そのフラグメントまたはアイソフォームに対応する単離されたFcRHを提供する。このように、本発明は、細胞質領域が99未満(例えば、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98)のアミノ酸を含み、そして、レセプターが、さらに4つまでのIgドメイン、5つまでのN連結グリコシル化部位を有する細胞外ドメインを含む、FcRHを提供する。より具体的には、単離されたFcRHは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で配列番号3のアミノ酸配列を含む細胞質領域、または、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、そして、シグナル配列の存在下もしくは不在下で、配列番号22を含む細胞外領域を有する。なおより具体的には、単離されたFcRHは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、そして、シグナル配列の存在下もしくは不在下で、配列番号4のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、シグナル配列はWSLLVIFDAVTEQADS(配列番号30)である。全長FcRH1のさらなる特徴としては、以下が挙げられる:約50～60kダルトンの予測された分子量;約44の強塩基性(+)アミノ酸(K、R)、約49の強酸性(-)アミノ酸(D、E)、約175の疎水性アミノ酸(A、I、L、F、W、V)および約161の極性アミノ酸(N、C、Q、S、T、Y)を有する約495～515(例えば、508)のアミノ酸長;約6～6.5(例えば、6.188)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-4の電荷。

【0026】

別の実施形態において、本発明は、huFcRH3、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。より具体的には、本発明は、107より多くのアミノ酸(例えば、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、212、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、247、148、149、150のアミノ酸)を含む細胞質領域を有する単離されたFcRHを提供する。必要に応じて、単離されたFcRHは、1つのITAMおよび1つのITIMを含む細胞質領域を有する。より具体的には、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、細胞質領域は、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、FcRHの細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号24のアミノ酸配列を含む。1つ以上のアミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号6または配列番号25のアミノ酸配列を含む単離されたFcRHがまた提供される。1つの実施形態において、シグナル配列はMLLWLLLLILTPGREQS(配列番号31)を含む。全長FcRH1のさらなる特徴としては以下が挙げられる:約80～90kダルトンの予測された分子量;約68の強塩基性(+)アミノ酸(K、R)、約75の強酸性(-)アミノ酸(D、E)、約232の疎水性アミノ酸(A、I、L、F、W、V)および約224の極性アミノ酸(N、C、Q、S、T、Y)を有する約725～740(例えば、734)のアミノ酸長;約6.5～7.0(例えば、6.852)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-2の電荷。

【0027】

本発明は、単離されたhuFcRH6、そのフラグメントおよびアイソフォームをさらに提供する。より具体的には、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、FcRHは、配列番号26のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号27のアミノ酸配列を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号28のアミノ酸置換を有す

10

20

30

40

50

る、FcRHがまた、本発明によって提供される。1つの実施形態において、シグナル配列は、MLLWTA V L L F V P C V G (配列番号32)である。

【0028】

本発明はさらに、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、本発明は、さらに配列番号1、21、2、3、22、4、5、23、24、6、25、26、27または28のアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを提供する。本発明はまた、配列番号1、21、2、3、22、4、5、23、24、6、25、26、27または28と少なくとも80、85、90または95%の相同性を有するポリペプチドを提供する。

【0029】

本発明はさらに、単離されたmoFcRH1アイソフォーム、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。moFcRH1は、配列番号68のアイソフォームである。より具体的には、FcRHは4つのIgドメインを含み、そして、必要に応じて、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列(例えば、配列番号71の配列)の存在下または不在下で、配列番号70の配列を有する。

【0030】

本発明はさらに、単離されたmoFcRH2、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。提供されたアイソフォームは、膜貫通領域を有する1つのアイソフォームおよび膜貫通領域を欠失している1つのアイソフォームを含む。より具体的には、FcRHは、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、配列番号76のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号74のアミノ酸配列を含む。膜貫通領域を含む配列番号73、または膜貫通領域を欠失している配列番号77のアミノ酸配列を有するFcRHがまた本発明によって提供される。いずれの場合においても、FcRH配列は、保存的アミノ酸置換の有無およびシグナル配列の有無を含み得る。1つの実施形態において、シグナル配列は、配列番号72の配列である。

【0031】

本発明はまた、moFcRH3、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供した。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、細胞質領域は、配列番号81のアミノ酸配列を含み得る。必要に応じて、細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、または、シグナル配列(例えば、配列番号79の配列)の存在下もしくは不在下で、配列番号80のアミノ酸配列を含む。全長配列は、必要に応じて、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、またはシグナル配列(例えば、配列番号79の配列)の存在下もしくは不在下で、配列番号78のアミノ酸配列を有する。

【0032】

本発明のFcRHのフラグメント、改変体またはアイソフォームが提供される。これらの用語が機能的な改変体を含むことが理解される。フラグメントは、細胞質領域、細胞外領域、膜貫通領域、または少なくとも10のアミノ酸の任意の部分、または領域もしくは部分の任意の組合せも含み得る。改変体は、アミノ酸置換、欠失および挿入、ならびに翻訳後修飾によって作製される。翻訳後修飾における変化は、タンパク質コアの炭化水素部分またはその任意のフラグメントもしくは誘導体の型または量の変化を含み得る。アミノ酸配列における変化が、対立遺伝子の変化(例えば、遺伝子多型による)として自然に起こり得るかまたは人間の介入(例えば、クローン化されたDNA配列の変異誘発)によって、(例えば、誘導された点、欠失、挿入および置換変異体)作製され得る。これらの修飾は、アミノ酸配列の変化を生じ得るか、サイレントな変異誘発を提供し得るか、制限部位を変更し得るか、または、他の特定の変異誘発を提供し得る。

【0033】

アミノ酸配列修飾体は、3のクラス(置換改変体、挿入改変体または欠失改変体)の1つ以上に分類される。挿入としては、アミノ末端融合および/またはカルボキシル末端融合ならびに、単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が挙げられる。挿入は、通常、例えば、1~4つの残基のオーダーで、アミノ末端融合またはカルボキシル末端融合の挿

10

20

30

40

50

入より小さい挿入である。欠失は、タンパク質配列から1つ以上のアミノ酸残基の除去によって特徴づけられる。代表的に、約2～6つ以内の残基は、タンパク質分子内の任意の1つの部位で欠失される。これらの改変体は通常、タンパク質をコードするDNAのヌクレオチドの部位特異的変異によって調製され、それによって、改変体をコードするDNAを生産し、その後、組換え細胞培養物においてDNAを発現する。既知の配列を有するDNAの予め定められた部位で置換変異を作製するための技術は、周知であり、例えば、M13プライマー変異誘発およびPCR変異誘発が挙げられる。アミノ酸置換は、代表的には1つの残基であるが、異なる位置で多数の置換を含み得る；挿入は、通常、約1～10のアミノ酸残基のオーダーであるが、それより多くであり得る；そして、欠失は、約1～30の残基の範囲であるが、より多くであり得る。欠失または挿入は、好ましくは、隣接する対（すなわち、2つの残基の欠失または2つの残基の挿入）でなされる。置換、欠失、挿入またはこれら任意の組合せが、最終的な構築物に到達するために組合せられ得る。変異誘発は、リーディングフレームから外れて配列を配置してはならず、好ましくは、二次mRNA構造を産生し得る相補領域を作製しない。置換改変体は、少なくとも1つの残基が取り除かれ、そして、異なる残基がその位置に挿入されたものである。この種の置換は、一般に、表Iに従ってなされ、そして、保存的な置換と称される。

10

【0034】

【表1】

表 1:	アミノ酸置換基
もともとの残基	例示的な置換基
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Gln
Ile	Leu; Val
Leu	Ile; Val
Lys	Arg; Gln
Met	Leu; Ile
Phe	Met; Leu; Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp; Phe
Val	Ile; Leu

20

30

【0035】

機能または免疫学的同一性のかなりの変化は、表1のものより保存的でない置換を選ぶことによって（すなわち、(a)置換の領域のポリペプチド骨格の構造（例えば、シート状構造またはらせん状構造）、(b)標的部位での分子の電荷または疎水性、または(c)側鎖の大きさを維持することに対するそれらの効果の、より有意に異なる残基を選ぶことによって）なされる。一般に、タンパク質特性において最も大きな変化をもたらすと期待される置換は、(a)親水性残基（例えば、セリルまたはスレオニル）が、疎水性の残基（例えば、ロイシル、イソロイシル、フェニルアラニル、バリルまたは、アラニル）と（または、で）置換される置換；(b)システインまたはプロリンが、任意の他の残基と（または、で）置換される置換；(c)電気陽性側鎖（例えば、リジル、アルギニルまたはヒスチジル）を有する残基が、電気陰性残基（例えば、グルタミンまたはアスパルチル）と（または、で）置換される置換；あるいは(d)大きな側鎖を有する残基（例えば、

40

50

フェニルアラニン)が、側鎖を持たない残基(例えば、グリシン)と(または、で)置換される置換、そして、この場合において、(e)硫酸化および/またはグリコシル化部位の数を増やすことによる置換である。

【0036】

置換または欠失の変異誘発は、N-グリコシル化(Asn-X-Thr/Ser)またはO-グリコシル化(SerまたはThr)の部位を挿入するために使用され得る。システインまたは他の変化しやすい残基の欠失もまた、望ましくあり得る。潜在的なタンパク質分解部位(例えば、Arg)の欠失または置換は、例えば、塩基性残基のうちの1つを削除することによってか、または、グルタミル残基もしくはヒスチジル残基によって1つを置換することによって達成される。

【0037】

特定の翻訳後誘導体化は、発現されたポリペプチド上の組換え宿主細胞の作用の結果である。グルタミル残基およびアスパラギン残基は、しばしば、対応するグルタミル残基およびアスパリル残基に、翻訳後脱アミド化される。あるいは、これらの残基は、弱酸性の状況下で脱アミド化される。他の翻訳後修飾としては、プロリンおよびリジンの水酸化、セリル残基またはトレオニル残基の水酸基のリン酸化、リジン、アルギニン、およびヒスチジン側鎖のO-アミノ基のメチル化(T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco 79-86頁[1983])、N末端アミンのアセチル化、ならびに、いくつかの場合において、C末端のカルボキシルのアミド化が挙げられる。FcRHの修飾体はまた、グリコシル化の修飾体も含み得る。

【0038】

全ての変異誘発の現象において、変異の制御の局面が次のタンパク質が所有している機能であると理解される。好ましい変異は、所望の機能を検出可能的に変えないか、または、所望の機能を増すものである。

【0039】

(核酸)

本発明のFcRHをコードする単離された核酸がまた提供される。核酸は、一本鎖または二本鎖であり得、RNAまたはDNAであり得る。より具体的には、本発明は、単離された核酸を提供し、そして、これは、必要に応じて保存的アミノ酸置換を有する、配列番号1、配列番号21、配列番号2、配列番号3、配列番号22、配列番号4、配列番号5、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28または配列番号6、配列番号70、配列番号73、配列番号74、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号80、配列番号81をコードするヌクレオチド配列を含む。必要に応じて、核酸はさらに、シグナル配列(例えば、配列番号29、30、31、32、71、75、79のシグナル配列)をコードする。単離された核酸は、必要に応じて、80、85、90または95%の同一性を有する配列をコードする。より具体的には、本発明は単離された核酸を提供し、そして、これは、配列番号7、配列番号13、配列番号8、配列番号34、配列番号9、配列番号14、配列番号10、配列番号36、配列番号11、配列番号15、配列番号16、配列番号12、配列番号38、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号40、配列番号84、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101または配列番号102のヌクレオチド配列を含む。必要に応じて、単離された核酸はさらに、シグナル配列をコードする塩基を含み得、従って、細胞外領域または全長huFcRH1、2、3または6をコードするヌクレオチド配列は、必要に応じて、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39のヌクレオチド配列をさらに含み得る。必要に応じて、moFcRHについて単離された核酸は、シグナル配列(例えば、配列番号101、配列番号97、

10

20

30

40

50

配列番号 94、配列番号 91、配列番号 88、配列番号 84 の核酸配列のこれらの部分を含む) もまたコードする核酸配列を含む。

【0040】

好ましくは、全長 F c R H 1 をコードする核酸は、約 1290 塩基を含む。全長 F c R H 2 をコードする核酸は約 1527 塩基を含み、そして、全長 F c R H 3 をコードする核酸は約 2205 塩基を含む。

【0041】

本発明はまた、ストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む、単離された核酸を提供し、ここで、ハイブリダイゼーションプローブは、配列番号 7、配列番号 13、配列番号 8、配列番号 34、配列番号 9、配列番号 14、配列番号 10、配列番号 36、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 12、配列番号 38、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19 および配列番号 20、配列番号 40、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101 もしくは配列番号 102 のヌクレオチド配列またはいずれかの配列の相補体を含む。

10

【0042】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 7、配列番号 13、配列番号 8、配列番号 34、配列番号 9、配列番号 14、配列番号 10、配列番号 36、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 12、配列番号 38、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19 および配列番号 20、配列番号 40、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101 または配列番号 102 の配列を有する核酸にハイブリダイズする一本鎖核酸が、さらに提供される。

20

【0043】

「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」または「高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」によって、ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分(代表的には、少なくとも 15 (例えば、20、25、30 または 50 のヌクレオチド)を含む)が、ストリンジェントな条件下で、所定のヌクレオチド配列の全てまたは部分にハイブリダイズすることを意味する。用語「ハイブリダイゼーション」は、代表的には、少なくとも 2 つの核酸分子(例えば、プライマーまたはプローブと遺伝子との間)の間の配列駆動相互作用を意味する。配列駆動相互作用は、ヌクレオチド特異的な様式で、2 つのヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログまたはヌクレオチド誘導体の間で起こる相互作用を意味する。例えば、C と相互作用する G、または T と相互作用する A は、配列駆動相互作用である。代表的には、配列駆動相互作用は、ヌクレオチドの Watson-Crick 表面または Hoogsteen 表面で起こる。2 つの核酸のハイブリダイゼーションは、当業者に公知の多くの条件およびパラメータに影響される。例えば、塩濃度、pH および反応温度は全て、2 つの核酸分子がハイブリダイズするかどうかに影響する。通常、ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、少なくとも 80% (例えば、少なくとも 90%、95% または 98%)、本発明の F c R H をコードする核酸の配列もしくは部分、またはその相補体に同一である。本発明のハイブリダイズする核酸は、例えば、クローニングプローブ、プライマー(例えば、PCR のための)、診断用プローブまたはアンチセンスプローブとして使用され得る。核酸サンプルに対するオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションは、代表的には、ストリンジェントな条件下で実施される。核酸二重鎖または核酸ハイブリッドの安定性は、融点または、 T_m (プローブが標的 DNA から解離する温度)として表現される。この融点は、必要とされるストリンジェントな条件を規定するのに使用される。プローブに関連し、そして、プローブと同一であるよりむしろ実質的にプローブと同一である配列が同定される場合、この配列は、

30

40

50

特定の塩濃度（例えば、SSCまたはSSPE）で相同なハイブリダイゼーションのみが生じる、最低温度をまず最初に確立するのに有用である。1%のミスマッチがT_mを1度下降させると推定すると、ハイブリダイゼーション反応の最終的な洗浄の温度はそれに従って漸減される（例えば、プローブと>95%の同一性を有する配列が想定される場合、最終的な洗浄温度は5度下がる）。実際、T_mの変化は、1%のミスマッチあたり0.5～1.5の間であり得る。ストリンジェントな条件は、5×SSC/5×デンハート溶液/1.0% SDS中68度でのハイブリダイゼーション、および0.2×SSC/0.1% SDS中で室温での洗浄を包含する。中程度にストリンジェントな条件は、3×SSC中42度での洗浄を包含する。塩濃度および温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間の同一性の最適レベルを達成するために変化し得る。このような条件を考慮するためのさらなるガイダンスは、当該分野で容易に入手可能であり、例えば、Sambrookら、1989, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, NY; および Ausubelら（編）、1995, Current Protocols in Molecular Biology, (John Wiley & Sons, NY) のユニット2.10において入手可能である。

10

【0044】

本発明の核酸は、必要に応じて、直接または間接的に標識される。この種の標識された核酸は、例えば、インサイチュハイブリダイゼーション、FISH、インサイチュPCR およびPRINSを含む種々の診断技術に有用である。両方の方法が、FcRHをコードする核酸配列に相補的な一本鎖核酸プローブの短い配列の調製を包含する。例えば、M. Andreeff および D. Pinkel (1999), An Introduction to Fluorescent In-Situ Hybridization: Principles and Clinical Applications, John Wiley & Sons, Ltd; Roche Applied Sciences (2000), Nonradioactive In Situ Hybridization Application Manual; Roche Applied Sciences (1999), PCR Manual, 第2版（これらはその全体が核酸を用いる方法について援用される）を参照のこと。

20

【0045】

（ベクター、細胞および使用方法）

本発明の核酸を含む発現ベクターがまた提供され、この核酸は、発現制御配列に作動可能に連結されている。多種多様な発現系/調節配列の組合せが、本開示を発現させる際に使用され得る。この種の有用な調節配列としては、例えば、SV40 ウィルス、CMV ウィルス、ワクシニアウィルス、ポリオーマウィルスまたはアデノウィルスの初期または後期プロモーター、lac システム、trp システム、TAC システム、TRC システム、LTR システム、ファージの主要なオペレーターおよびプロモーター領域、fd 被膜タンパク質の調節領域、3-ホスホグリセリン酸キナーゼまたは他の糖分解酵素のためのプロモーター、酸ホスファターゼ（例えば、Pho5）のプロモーター、メチロトロフの（methylo trophic）酵母のAOX1プロモーター、酵母a-交配因子のプロモーター、および原核生物もしくは真核生物細胞またはそれらのウィルスの遺伝子の発現を制御することが知られている他の配列、ならびにこれらの種々の組合せが挙げられる。

30

40

【0046】

この種の発現ベクターは、真核細胞または原核細胞によって発現されるように設計され得る。本発明のベクターは、このように、原核生物または真核生物の染色体への挿入および発現が可能なDNA分子を提供する。ウィルスベクターまたはレトロウィルスベクターに挿入された遺伝子は、通常、所望の遺伝子生成物の発現を調節するのに補助するためのプロモーターおよび/またはエンハンサーを含む。プロモーターは通常、転写開始部位に関して相対的に固定された位置にある場合に機能するDNAの配列である。プロモーター

50

は、RNAポリメラーゼと転写制御因子との基本的な相互作用のために必要なコアエレメントを含み、上流のエレメントおよび応答エレメントを含み得る。全ての特定の調節エレメントがクローン化され得、特定の細胞型において選択的に発現される発現ベクターを構築するために用いられ得ることが示されている。例えば、膠線維素酸性 (a c e t i c) タンパク質 (G F A P) プロモーターは、膠起源の細胞において選択的に遺伝子を発現するために用いられている。真核生物宿主細胞 (例えば、酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒトまたは有核細胞) において使用される発現ベクターはまた、mRNA発現に影響を及ぼし得る、転写の終了に必要な配列を含み得る。これらの領域は、組織因子タンパク質をコードするmRNAの未翻訳部分のポリアデニル化セグメントとして転写される。3'の未翻訳領域もまた、転写終結点を含む。転写ユニットがまたポリアデニル化領域を含むことが好ましい。この領域の1つの利点は、転写されたユニットが処理されて、mRNAのように輸送されるという可能性を増やすということである。発現構築物におけるポリアデニル化シグナルの同定および使用は、十分に確立されている。相同なポリアデニル化シグナルがトランスジーン構築物において使用されることが好ましい。特定の転写ユニットにおいて、ポリアデニル化領域は、SV40初期ポリアデニル化シグナルに由来し、約400塩基からなる。転写されたユニットが単独でまたは、構築物からの発現または構築物の安定性を向上させる上記の配列と組合せて他の標準配列を含むことがまた好ましい。

10

【0047】

本発明はさらに、導入ベクターを提供し、これは細胞に遺伝子を送達するのに用いられる任意のヌクレオチド構築物 (例えば、プラスミド)、または、遺伝子を送達するための一般的なストラテジーの部分として、例えば、組換えレトロウイルスもしくはアデノウイルス (Ramら、Cancer Res. 53: 83-88, (1993)) の部分としての任意のヌクレオチド構築物を含む。本明細書中で使用する場合、プラスミドまたはウイルスベクターは、分解せずに細胞に本発明の核酸を輸送する薬剤であって、送達される細胞に遺伝子の発現を得るためのプロモーターを含む。いくつかの実施形態において、FcRHは、ウイルスまたはレトロウイルスのいずれかに由来する。ウイルスベクターとしては、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、エイズウイルス、ニューロン栄養性ウイルス、シンドビスウイルスおよび他のRNAウイルス (HIV骨格を有するウイルスを含む) が挙げられる。ベクターとしての使用に適するようにされた、これらのウイルスの特性を共有する任意のウイルスファミリーもまた好ましい。レトロウイルスとしては、マウスマロニー白血病ウイルス (MMLV)、およびベクターとしてのMMLVの望ましい特性を発現すレトロウイルスが挙げられる。レトロウイルスベクターは、他のウイルスベクターより大きい遺伝子の荷重 (p a y l o a d) (すなわち、トランスジーンまたは標識遺伝子) を運ぶことが可能で、このため、一般的に用いられるベクターである。しかしながら、レトロウイルスベクターは、非増殖細胞では有用でない。アデノウイルスベクターは、比較的安定していて、扱いやすく、高い力価を有し、そして、エアゾール処方で送達され得、非分裂細胞に感染し得る。痘瘡ウイルスベクターは大きく、そして、遺伝子を挿入するためのいくつかの部位を有し、これらは耐熱性で、室温で保存され得る。好ましい実施形態は、ウイルス抗原によって誘発される宿主生物体の免疫応答を抑制するように操作された、ウイルスベクターである。

20

30

40

【0048】

ウイルスベクターは、遺伝子を細胞に導入するための化学的方法または物理的方法より高い処理 (遺伝子を導入する能力) 能力を有し得る。代表的には、ウイルスベクターは、非構成的な初期の遺伝子、構成的な後期の遺伝子、RNAポリメラーゼIII転写物、複製およびキャプシド化に必要とされる逆方向末端反復、ならびにウイルスゲノムの転写および複製を調節するためのプロモーターを含む。ベクターとして設計される場合、ウイルスは代表的には、取り除かれた1つ以上の初期の遺伝子を有し、そして、遺伝子または遺伝子/プロモーターカセットは取り除かれたウイルスDNAの代わりにウイルスゲノムに挿入される。この型の構築物は、約8kbまでの外来の遺伝物質を運び得る。取り除かれ

50

た初期の遺伝子の必須の機能は、代表的に、初期遺伝子のトランス状態での遺伝子産物を発現するように操作されている細胞株によって供給される。

【0049】

レトロウイルスは、Retroviridaeのウイルスファミリーに属し、任意の型、サブファミリー、属または向性を含む、動物ウイルスである。レトロウイルスベクターは、一般に、Verma, I.M., Retroviral vectors for gene transfer (Microbiology - 1985, American Society for Microbiology, 229-232頁, Washington, (1985) (本明細書中に援用される))に記載されている。遺伝子治療のためのレトロウイルスベクターの使用法の例は、米国特許第4,868,116号および同第4,980,286号; PCT出願WO 90/02806およびWO 89/07136; ならびにMulligan, (Science 260:926-932 (1993)); に記載されている(これらの教示は本明細書中に参考として援用される)。レトロウイルスは、本質的に、その核酸積荷(cargo)封入パッケージである。核酸積荷は、それにと共にパッケージングシグナルを運び、このシグナルは、複製された娘分子がパッケージ皮膜内に効率的に封入されることを確実にする。パッケージングシグナルに加えて、複製されたウイルスの複製およびパッケージングに必要な、シス形態の多数の分子が存在する。代表的には、レトロウイルスのゲノムは、タンパク質皮膜を構成するのに関与する、gag遺伝子、pol遺伝子、およびenv遺伝子を含む。標的細胞へ移入される外来DNAによって置き換えられるのは、代表的にはgag、polおよびenv遺伝子である。レトロウイルスベクターは代表的には、パッケージ皮膜への組み込みに必要とされるパッケージングシグナル、gag転写ユニットの開始を知らせる配列、逆転写のために必要なエレメント(逆転写のtRNAプライマーを結合するプライマー結合部位を含む)、DNA合成の間にRNA鎖の切り替えを導く末端反復配列、DNA合成の第二鎖の合成のための開始部位として機能するプリンリッチな配列5'~3'LTR、および、DNA状態のレトロウイルスを宿主ゲノムに挿入し得るLTRの末端の近くの特定の配列を含む。gag遺伝子、pol遺伝子およびenv遺伝子の除去は、約8kbの外来配列がウイルスゲノムに挿入されて、逆転写され、複製の際に、新しいレトロウイルス粒子に封入される。核酸のこの量は、各転写物のサイズに依存して、1つ~多くの遺伝子を送達するのに十分である。インサートに、他の遺伝子と共に、ポジティブまたはネガティブな選択マーカーを含むことが好ましい。

【0050】

大部分のレトロウイルスベクターの複製機構およびパッケージングタンパク質(gag、polおよびenv)が除去されているので、ベクターは代表的には、これらをパッケージング細胞株に入れることによって作製される。パッケージング細胞株は、複製およびパッケージング機構を含むが、パッケージングシグナルのいずれかを欠いているレトロウイルスでトランスフェクトされたかまたは形質転換されている細胞株である。選択されたDNAを有するベクターがこれらの細胞株にトランスフェクトされる場合、シスで供給される機構によって、ヘルパー細胞によって、目的の遺伝子を含むベクターが複製され、新しいレトロウイルス粒子に封入される。必要なシグナルを欠いているので、機構のためのゲノムは封入されない。

【0051】

複製に欠陥があるアデノウイルスの構築物が記載されている(Berknerら、J. Virology 61:1213-1220 (1987); Massieら、Mol. Cell. Biol. 6:2872-2883 (1986); Haj-Ahmadら、J. Virology 57:267-274 (1986); Davidsonら、J. Virology 61:1226-1239 (1987); Zhang, Generation and identification of recombinant adenovirus by liposome-mediated transfection and PCR analysis, BioTechniques 15:868

- 872 (1993))。ベクターとしてのこれらのウイルスの使用の利点は、それらが最初に感染した細胞内では複製し得るが、新規の感染性ウイルス粒子を形成し得ないため、他の細胞型に広がり得る程度までは制限される。組換えアデノウイルスは、気道上皮、肝細胞、脈管内皮、中枢神経系実質および多くの他の組織部位にインピボで直接送達された後、高効率の遺伝子移送を達成することが示されている (Morsy, J. Clin. Invest. 92: 1580 - 1586 (1993); Kirshenbaum, J. Clin. Invest. 92: 381 - 387 (1993); Roesler, J. Clin. Invest. 92: 1085 - 1092 (1993); Moullier, Nature Genetics 4: 154 - 159 (1993); La Salle, Science 259: 988 - 990 (1993); Gomez-Foix, J. Biol. Chem. 267: 25129 - 25134 (1992); Rich, Human Gene Therapy 4: 461 - 476 (1993); Zabner, Nature Genetics 6: 75 - 83 (1994); Guzman, Circulation Research 73: 1201 - 1207 (1993); Bout, Human Gene Therapy 5: 3 - 10 (1994); Zabner, Cell 75: 207 - 216 (1993); Cailaud, Eur. J. Neurosci 5: 1287 - 1291 (1993); および Ragot, J. Gen. Virology 74: 501 - 507 (1993))。組換えアデノウイルスは、特異的な細胞表面レセプターに結合することによって遺伝子移入を達成し、その後、野生型または複製に欠陥があるアデノウイルスと同じ様式で、ウイルスがレセプター媒介性のエンドサイトーシスにより内在化される (Chardonnet および Dales, Virology 40: 462 - 477 (1970); Brown および Burlingham, J. Virology 12: 386 - 396 (1973); Svensson および Persson, J. Virology 55: 442 - 449 (1985); Sethら、J. Virol. 51: 650 - 655 (1984); Sethら、Mol. Cell. Biol. 4: 1528 - 1533 (1984); Vargaら、J. Virology 65: 6061 - 6070 (1991); Wickhamら、Cell 73: 309 - 319 (1993))。

【0052】

ウイルスベクターは、E1 遺伝子が取り除かれているアデノウイルスに基づくベクターであり得、これらのピリオンは、細胞株 (例えば、ヒト293細胞株) において作製される。別の好ましい実施形態において、E1 遺伝子およびE3 遺伝子の両方が、アデノウイルスゲノムから除去される。

【0053】

別の種類のウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス (AAV) に基づく。多くの細胞型に感染し得、ヒトに対して非病原性であるので、この不完全なパーボウイルスは好ましいベクターである。AAV型ベクターは、約4~5 kbを輸送し得、野生型のAAVは、19番染色体に安定して挿入することが知られている。この部位特異的組込み特性を含むベクターが好ましい。この種のベクターの特に好ましい例はAvigen、San Francisco、CAによって生産されるP4.1 Cベクターである。これは、単純疱疹ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子 (HSV-tk) および/または標識遺伝子 (例えば、緑色蛍光タンパク質 (GFP) をコードする遺伝子) を含み得る。

【0054】

別の種類のAAVウイルスにおいて、AAVは、異種遺伝子に作動可能に連結されている細胞特異的発現を指向するプロモーターを含む少なくとも1つのカセットに隣接する、1対の逆方向末端反復 (ITR) を含む。この文脈において、異種は、AAVまたはB19パーボウイルスに対してネイティブでない任意のヌクレオチド配列または遺伝子を指す。

【0055】

代表的には、AAVおよびB19コード領域は欠失しており、安全な、非細胞障害性の

ベクターを生じる。AAV ITRまたはその修飾体は、感染性および部位特異的組込みを付与するが、細胞毒性でなく、そして、このプロモーターは、細胞特異的発現を導く。米国特許第6,261,834号は、AAVベクターに関する材料について、本明細書中に参考として援用される。

【0056】

大きなヒトの単純疱疹ウイルスを用いる分子遺伝学実験は、大きな異種DNAフラグメントがクローン化され得、増殖し得、そして、ヘルペスウイルスでの感染に寛容な細胞において確立され得る手段を提供している(Sunら、Nature genetics 8:33-41, 1994; CotterおよびRobertson, Curr Opin Mol Ther 5:633-644, 1999)。この大きなDNAウイルス(単純疱疹ウイルス(HSV)およびEpstein-Barrウイルス(EBV))は、特定の細胞に、ヒトの異種DNAのフラグメント(150kb以上)を送達する能力を有する。EBV組換え体は、エピソームDNAとして感染されたB細胞のDNAの大きな部分を維持し得る。個々のクローンは、遺伝的に安定と見られる330kbまでのヒトゲノムのインサートを運んだ。これらのエピソームの維持は、EBVでの感染の間に構成的に発現される、特異的なEBV核タンパク質(EBNA1)を必要とする。さらに、これらのベクターはトランスフェクションに用いられ得、ここで、大量のタンパク質がインビボで一過性に発生し得る。ヘルペスウイルスアンプリコンシステムはまた、220kb以上のDNA片を封入して、エピソームとして、DNAを安定に維持し得る細胞を感染するために用いられる。他の有用なシステムとしては、例えば、複製型痘疹ウイルスベクター、宿主を制限された非複製型痘疹ウイルスベクターが挙げられる。

【0057】

本発明はまた、本発明のベクターを含む単離された細胞を提供する。単離された細胞は、真核生物細胞または原核生物細胞のいずれか(例えば、E. coli、Pseudomonas、Bacillus、Streptomyces);酵母のような菌類(Saccharomycesおよびメチロトロフの酵母(例えば、Pichia、Candida、HansenulaおよびTorulopsis));および、動物性細胞(例えば、CHO細胞、R1.1細胞、B-W細胞およびLM細胞)、アフリカミドリザル腎臓細胞(例えば、COS 1、COS 7、BSC1、BSC40およびBMT10)、昆虫細胞(例えば、Sf9)およびヒト細胞および植物細胞)であり得る。

【0058】

FcRHまたはそのフラグメントもしくは改変体の作製方法もまた提供され、この方法は、FcRHの発現を許容する条件下で、本発明のベクターを含む細胞を培養する工程を包含する。この方法は、FcRH、フラグメントまたは改変体をコードする外因性核酸を含む細胞を培養する工程であって、この外因性核酸は、発現制御配列に作動可能に連結されており、この培養条件は発現制御配列の制御下でFcRH、フラグメントまたは改変体の発現を許容する、工程;培養細胞から培地を回収する工程、および、細胞または培養培地からFcRH、フラグメントまたは改変体を単離する工程、を包含する。必要に応じて、外来性の核酸は、配列番号7、配列番号13、配列番号8、配列番号34、配列番号9、配列番号14、配列番号10、配列番号36、配列番号11、配列番号15、配列番号16、配列番号12、配列番号38、配列番号17、配列番号18、配列番号19および配列番号20、配列番号40、配列番号84、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101もしくは配列番号102またはその組合せのヌクレオチド配列である。必要に応じて、外来性の核酸は、シグナル配列をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。組換え方法において、細胞は、任意の公知の宿主細胞であって、これらには、例えば、原核生物細胞または真核生物細胞が挙げられる。一般にプラスミドまたは他のベクターで、細胞に送達される核酸は、代表的に、発現制御システムを含む。例えば、ウイルスおよびレトロウイルスのシステム中の挿入された遺伝子は、通常、プロモータ

—および/またはエンハンサーを含み、所望の遺伝子産物の発現を制御するのを補助する。

【0059】

分子生物学の当業者は、多種多様な発現系が本発明の方法において使用するための組換えFcRHポリペプチド（ならびに、治療活性を有するフラグメント、融合タンパク質およびアミノ酸配列改変体）を作製するために使用され得ることを理解する。このように、FcRHは、原核生物宿主細胞（例えば、大腸菌）または真核生物宿主細胞（例えば、*Saccharomyces cerevisiae*）、昆虫細胞（例えば、Sf9細胞）、または哺乳動物細胞（例えば、CHO細胞、COS-1、NIH 3T3またはHeLa細胞）を使用して作製され得る。これらの細胞は、例えば、American Type Culture Collection, Rockville, MDから市販されている（また、F. Ausubelら、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, NY, 1998も参照のこと）。形質転換の方法および発現ベクターの選択は、選択される宿主系に依存する。形質転換およびトランスフェクションの方法は、例えば、Ausubelら、前出に記載され、発現ベクターは、多数の当該分野で公知の例から選択される。

【0060】

FcRHをコードする核酸配列は、プラスミドまたは他のベクターに導入され、次いで、生きた細胞を形質転換するために用いられる。cDNAが、完全なFcRHのコード配列、FcRHコード配列のフラグメント、FcRHコード配列のアミノ酸改変体、または、発現プラスミドに正しい方向で挿入される前述の融合タンパク質を含む構築物が、タンパク質発現のために用いられ得る。場合によっては、例えば、誘導可能であるか組織特異的プロモーターの制御下のFcRHコード配列を発現することが、望ましくあり得る。

【0061】

真核生物発現系は、発現されたタンパク質に適切な翻訳後修飾を可能にする。このように、真核生物発現系、より好ましくは、哺乳動物発現系は、天然に発現されるFcRHと同等のグリコシル化パターンを可能にする。真核生物発現プラスミドの一過性のトランスフェクションは、トランスフェクトされる宿主細胞によるFcRHの一過性の産生を可能にする。FcRHはまた、安定にトランスフェクトされた哺乳動物細胞株によって産生され得る。哺乳動物細胞の安定したトランスフェクションに適している多くのベクターは、一般に入手可能であり（例えば、Pouwelsら、*Cloning Vectors. A Laboratory Manual*, 1985, Supp. 1987を参照のこと）、この種の細胞株を構築する方法もまた公開されている（例えば、F. Ausubelら、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, NY, 1998を参照のこと）。別の好ましい真核生物発現系は、例えば、ベクターpBacPAK9（Clontech (Palo Alto, CA) から入手可能）を使用する、バキュロウイルス系である。所望される場合、この系は、他のタンパク質発現技術（例えば、Evanら（*Mol. Cell Biol.* 5: 3610-3616, 1985）によって記載されているmycタグアプローチ、または、例えばヘマグルチニン（HA）タグを用いる類似したタグ化アプローチ）と組み合わせて用いられ得る。

【0062】

一旦、組換えタンパク質が発現されると、これは、細胞溶解、その後のタンパク質精製技術（例えば、アフィニティークロマトグラフィー）によって発現細胞から単離され得る。この例において、当該分野で周知の方法によって作製され得るFcRHと特異的に結合する抗体が、カラムに取り付けられ、FcRHを単離するのに用いられ得る。一旦単離されると、組換えタンパク質は、所望される場合、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC；例えば、Fisher, *Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology*, Work 50

よびBurdon編, Elsevier, 1980を参照のこと)によって、さらに精製され得る。

【0063】

(抗体)

本発明はまた、精製抗体またはその免疫学的フラグメントを提供し、この抗体またはそのフラグメントはFcRHと選択的に結合する。本明細書中で使用される場合、「抗体」は、任意のクラスの完全免疫グロブリン(すなわち、インタクトな抗体)を包含するが、これらに限定されない。ネイティブな抗体は、通常、2つの同一の軽(L)鎖と2つの同一の重(H)鎖から構成される、ヘテロ四量体糖タンパク質である。代表的には、各軽鎖が、1つの共有ジスルフィド結合によって重鎖に連結され、一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変化する。重鎖および軽鎖の各々はまた、規則的に間隔を置かれた鎖間ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は、1つの末端で、可変ドメイン(V(H))と、その後続く多くの定常ドメインを有する。各軽鎖は、1端に可変ドメイン(V(L))を、その他の端に、定常ドメインを有する;軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列され、そして、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列される。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間の接点を形成すると考えられている。任意の脊椎動物種由来の抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、(k)および(l)と呼ばれる2つの明らかに異なる型のうちの1つに割り当てられ得る。それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンの5つの主要なクラス(IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM)が存在し、これらのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)(例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3およびIgG-4;IgA-1およびIgA2)に、さらに分けられ得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 、 、 、 およびμと呼ばれている。

【0064】

用語「可変」は、抗体の中の配列において異なり、その特定の抗原について、各特定の抗体への結合および特異性において使用される、可変ドメインの一定部分を記載するために、本願明細書において使われる。しかしながら、可変性は通常、抗体の可変ドメインに、均一に分布されない。可変性は、代表的に、軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの両方における、相補性決定領域(CDR)または超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに、集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク(FR)と呼ばれる。ネイティブの重鎖および軽鎖の可変ドメインは、各々、広くbシート構造を取り入れ、ループ接続を形成する3つのCDRによって接続され、場合によってはbシート構造を形成する4つのFR領域を含む。各鎖のCDRは、FR領域の近く一緒に保たれ、他の鎖からのCDRは、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する(Kabat E. A.ら、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987))。定常ドメインは、抗原に対する抗体の結合に、直接関与しないが、種々のエフェクター機能(例えば、抗体依存性の細胞毒性における抗体の関与)を呈する。

【0065】

用語「抗体またはそのフラグメント」はまた、二重抗原もしくは多重抗原またはエピートープ特異性を有するキメラ抗体およびハイブリッド抗体、ならびにフラグメント(例えば、F(ab')₂、Fab'、Fabなど(ハイブリッドフラグメントを含む))を包含し得る。このように、それらの特定の抗原に結合する能力を保持する抗体のフラグメントが、提供される。例えば、FcRH結合活性を維持する抗体のフラグメントは、用語「抗体またはそのフラグメント」の意味の範囲内に含まれる。この種の抗体およびフラグメントは、当該分野で公知技術の技術によって作製され得、実施例に示される方法ならびに、抗体を産生する一般的な方法、ならびに特異性および活性について抗体をスクリーニング

10

20

30

40

50

する一般的な方法に従って、特異性および活性についてスクリーニングされ得る (Harlow および Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) を参照のこと)。

【0066】

また、「抗体またはそのフラグメント」の意味に含まれるのは、例えば、米国特許第4,704,692号(本明細書中に参考として援用される)に記載されているような、抗体フラグメントと抗原結合タンパク質との結合体(単鎖抗体)である。

【0067】

1つの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。本明細書中で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」は、抗体の実質的に均質な集団から得られた抗体をいう(すなわち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在する変異の可能性を除いて、同一である)。本明細書中におけるモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖および/または軽鎖の部分が、特定の種由来の抗体の対応する配列、または、特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する配列と同一であるか、または、相同である一方で、鎖の残りは、別の種由来であるか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一であるかまたは相同である、「キメラ」抗体、ならびに、これらが所望の活性を示す限りは、このような抗体のフラグメントを含む(米国特許第4,816,567号、および、Morrissonら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855(1984)を参照のこと)。

10

20

【0068】

本発明のモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法(例えば、Kohler および Milstein, *Nature*, 256:495(1975)またはHarlow および Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)によって記載されているもの)を使用して調製され得る。ハイブリドーマ法において、マウスまたは他の適当な宿主動物は、代表的には、免疫剤で免疫されて、免疫剤に特異的に結合する抗体を生じるかまたは生じ得るリンパ球を誘発する。あるいは、リンパ球は、インビトロで免疫され得る。好ましくは、免疫剤は、FcRHを含む。従来、モノクローナル抗体の産生は、免疫原としての使用のための精製されたタンパク質またはペプチドの入手可能性に依存していた。より近年、DNAベースの免疫は、強い免疫応答を誘発して、モノクローナル抗体を産生する方法としての将来性を示した。このアプローチでは、DNAベースの免疫が用いられ得、一部のFcRH(好ましくはN末端領域またはC末端領域)をコードするDNAは、当該分野で公知の方法に従って宿主動物に注射される。

30

【0069】

一般に、ヒト起源の細胞が所望される場合、いずれかの末梢血リンパ球(「PBL」)もモノクローナル抗体を産生する方法で用いられるか、または、ヒト以外の哺乳動物の供給源が所望される場合、脾臓細胞またはリンパ節細胞が用いられる。次いで、リンパ球は、適切な融合剤(例えば、ポリエチレングリコール)を用いて、不死化細胞株と融合してハイブリドーマを形成する(Goding, *Monoclonal Antibody: Principles and Practice*, Academic Press, (1986)59-103頁)。不死化細胞株は通常、形質転換された哺乳動物細胞であり、マウス、ウシ、ウマ、およびヒト起源の骨髄細胞を含む。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞株が使用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、融合していない、不死化細胞の増殖または生存を阻害する1つ以上の物質を含む、適切な培養培地中で培養され得る。例えば、親の細胞が酵素ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシル転移酵素(HGPRTまたはHPRT)を欠いている場合、ハイブリドーマのための培養培地は、代表的にはヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含み(「HAT培地」)、これらの物質は、HGPRT欠失細胞の増殖を防止する。

40

【0070】

50

好ましい不死化細胞株はまた、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定で高レベルな発現を支持する細胞株であり、そして、HAT培地のような培地に感受性である。より好ましい不死化細胞株は、例えば、Salk Institute Cell Distribution Center、San Diego、Calif.およびAmerican Type Culture Collection (Rockville, Md) から得られ得る、マウス骨髄腫細胞株である。ヒト骨髄腫細胞株およびマウス-ヒトヘテロ骨髄腫細胞株がまた、ヒトモノクローナル抗体の産生について記載されている (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeurら、「Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications」Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) 51-63頁)。

10

【0071】

次いで、ハイブリドーマ細胞が培養される培養培地は、FcRHに対するモノクローナル抗体の存在についてアッセイされ得る。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降によって、またはインビトロ結合アッセイ (例えば、ラジオイムノアッセイ (RIA) または酵素連結イムノソルベントアッセイ (ELISA)) によって測定される。この種の技術およびアッセイは、当該分野において公知であり、さらにHarlowおよびLane「Antibodies, A Laboratory Manual」Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) に記載されている。

20

【0072】

所望のハイブリドーマ細胞が同定された後、クローンは限界希釈またはFACSソーティング手順によってサブクロニングされ得、標準的な方法によって増殖され得る。この目的に適切な培養培地としては、例えば、ダルベッコ改変イーグル培地およびRPMI-1640培地が挙げられる。あるいは、ハイブリドーマ細胞は、哺乳動物の腹水としてインビボで増殖され得る。

【0073】

サブクロンによって分泌されるモノクローナル抗体は、従来の免疫グロブリン精製手順 (例えば、プロテインA-セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析またはアフィニティクロマトグラフィ) によって、培養培地または腹水から単離または精製され得る。

30

【0074】

モノクローナル抗体はまた、組換えDNA方法 (例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているもの) によって作製され得る。本発明のモノクローナル抗体をコードするDNAは、容易に単離され得、そして、従来の手順を使用して (例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に選択的に結合し得るヌクレオチドプローブを用いて) 配列決定され得る。本発明のハイブリドーマ細胞は、この種のDNAの好ましい供給源として役立つ。一旦単離されると、DNAは発現ベクターに入れられ得、次いで、通常は免疫グロブリンタンパク質を産生しない宿主細胞 (例えば、サルのCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、形質細胞腫細胞または骨髄腫細胞) にトランスフェクトされ、組換え宿主細胞のモノクローナル抗体の合成を得る。DNAはまた、例えば、類似するマウス配列 (米国特許第4,816,567号) の代わりにヒト重鎖および軽鎖定常ドメインについてのコード配列を置換することによってか、または非免疫グロブリンポリペプチドについてのコード配列全てまたは一部の免疫グロブリンコード配列に共有結合することによって、修飾され得る。この種の非免疫グロブリンポリペプチドは、本発明の抗体の定常ドメインと置換され得るか、またはFcRHに対する特異性を有する1つの抗原結合部位および異なる抗原に対する特異性を有する他の抗原結合部位を含むキメラ二価抗体を作成するために、本発明の抗体の1つの抗原結合部位の可変ドメインと置換され得る。

40

【0075】

50

インビトロ法はまた、単価抗体を調製するのに適している。そのフラグメント（特に、Fabフラグメント）を産生するための抗体の消化は、当該分野で公知の慣習的な技術を使用して達成され得る。例えば、消化は、パパインを使用して実行され得る。パパイン消化の実施例は、1994年12月22日に公開されたWO 94/29348、米国特許第4,342,566号およびHarlow and Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)に記載されている。抗体のパパイン消化は、代表的には、2つ同一の抗原結合フラグメント（Fabフラグメントと呼ばれ、各々が単一の抗原結合部位および残余のFcフラグメントを有する）を生じる。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有するフラグメント（F(ab')₂と呼ばれる）を得、なお抗原を架橋し得る。

10

【0076】

抗体消化において産生されるFabフラグメントはまた、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第1の定常ドメインを含む。Fab'フラグメントは、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む重鎖領域のカルボキシ末端での2~3の残基の追加の分だけ、Fabフラグメントと異なる。F(ab')₂フラグメントは、ヒンジ領域でのジスルフィド架橋によって連結されている2つのFab'フラグメントを含む二価フラグメントである。Fab'-SHは、本明細書において、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'を指す省略語である。抗体フラグメントは、最初はFab'フラグメントの対として産生され、このフラグメントは、それら間のヒンジシステインを有する。抗体フラグメントの他の化学カップリングもまた、公知である。

20

【0077】

抗体の単離された免疫原性上特異的なエピトープまたはフラグメントがまた、提供される。抗体の特定の免疫原性エピトープは、分子の化学的または機械的な破壊によって、完全抗体から単離され得る。このように得られる精製フラグメントは、本明細書中に教示される方法によって、それらの免疫原性および特性を測定するために試験され得る。抗体の免疫反応性エピトープはまた、直接合成され得る。免疫反応性フラグメントは、抗体アミノ酸配列に由来する少なくとも約2~5の連続的なアミノ酸のアミノ酸配列として定義される。

30

【0078】

本発明の抗体を含むタンパク質を生産する1つの方法は、タンパク質化学技術によって2つ以上のペプチドまたはポリペプチドを結合することである。例えば、ペプチドまたはポリペプチドは、Fmoc(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)またはBoc(tert-ブチルカルボニル)化学のいずれかを使用する、現在利用可能研究所の装置を使用して、化学的に合成され得る。(Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA)。当業者は、本発明の抗体に対応するペプチドまたはポリペプチドが、例えば、標準の化学反応によって合成され得ることを容易に理解し得る。例えば、ペプチドまたはポリペプチドは、合成され得、その合成樹脂から切断され得ないのに対し、抗体の他のフラグメントは、合成され、その後、樹脂から切断され得、これにより他のフラグメントに機能的にブロックされる末端基を露出させる。ペプチド縮合反応によって、これらの2つのフラグメントはそれぞれ、それらのカルボキシル末端およびアミン末端でのペプチド結合を介して共有結合され得、抗体またはそのフラグメントを形成する(Grant GA(1992) *Synthetic Peptides: A User Guide*. W.H. Freeman and Co., N.Y. (1992); Bodansky MおよびTrost B.編(1993) *Principles of Peptide Synthesis*. Springer-Verlag Inc., NY)。あるいは、ペプチドまたはポリペプチドは、上記のようにインビボで独立して合成され得る。一旦単離されると、これらの独立したペプチドまたはポリペプチドは、類似したペプチド縮合反応を介して抗体またはそのフラグメントを形成するように連結され得る。

40

50

【0079】

例えば、クローニングされたかまたは合成されたペプチドセグメントの酵素的連結は、比較的短いペプチドフラグメントが、より大きなペプチドフラグメント、ポリペプチドブチドまたはタンパク質ドメイン全体に結合されることを可能にする (Abrahmsen Lら、Biochemistry, 30:4151 (1991))。あるいは、合成ペプチドのネイティブな化学連結は、より短いペプチドフラグメントから、大きなペプチドまたはポリペプチドを合成的に構築するために利用され得る。この方法は、二工程化学反応からなる (Dawsonら、Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation. Science, 266:776-779 (1994))。第1の工程は、最初の共有結合生成物としてチオエステル連結中間体を与えるための、アミノ末端Cys残基を含む別の保護されていないペプチドセグメントを有する保護されていない合成ペプチド - -チオエステルの化学選択的な反応である。反応条件の変化なしで、この中間体は、自然な急速な分子内反応を受け、連結部位でネイティブなペプチド結合を形成する。タンパク質分子の全合成へのこのネイティブ化学連結法の適用は、ヒトインターロイキン8 (IL-8)の調製によって例示される (Baggiolini Mら、(1992) F E B S Lett. 307:97-101; Clark-Lewis Iら、J. Biol. Chem., 269:16075 (1994); Clark-Lewis Iら、Biochemistry, 30:3128 (1991); Rajarathnam Kら、Biochemistry 33:6623-30 (1994))。

【0080】

あるいは、化学連結の結果として、ペプチドセグメントの間で形成される結合が不自然な(非ペプチド)結合 (Schnolzer, Mら、Science, 256:221 (1992))である場合、保護されていないペプチドセグメントは化学的に連結され得る。この技術は、タンパク質ドメインのアナログの合成ならびに完全な生物学的活性を有する比較的純粋なタンパク質の大規模合成に用いられている (deLisle Milton R Cら、Techniques in Protein Chemistry IV. Academic Press, New York, 257-267頁 (1992))。

【0081】

本発明はまた、生物活性を有する抗体のフラグメントを提供する。本発明のポリペプチドフラグメントは、そのポリペプチドフラグメントを生産し得る発現系(例えば、アデノウイルスまたはバキュロウイルス発現系)にポリペプチドブチドをコードする核酸をクローニングすることによって得られる組換えタンパク質であり得る。例えば、FcRHを有する抗体の相互作用に関する生物学的効果を生じ得る特定のハイブリドーマから、抗体の活性なドメインを決定し得る。例えば、抗体の活性または結合特異性または親和性のいずれにも寄与しないことが見出されたアミノ酸は、それぞれの活性を損なうことなく欠失され得る。

【0082】

例えば、アミノ末端またはカルボキシ末端のアミノ酸は、ネイティブまたは修飾された非免疫グロブリン分子または免疫グロブリン分子のいずれかから除去され得、それぞれの活性が多く利用可能なアッセイのうちの一つでアッセイされ得る。別の例において、抗体のフラグメントは、少なくとも一つのアミノ酸が特定の位置で天然に存在するアミノ酸と置換された、修正された抗体を含み得、そして、アミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかのアミノ酸の部分(または抗体の内部領域さえ)は、ポリペプチドフラグメントまたは他の部分(例えば、ビオチン)と置きかえられ、そして、これは修飾された抗体の精製を容易にし得る。例えば、コード領域の発現がハイブリッドポリペプチドを生じるように、発現ベクターに2つのポリペプチドフラグメントをコードするそれぞれの核酸をクローニングする、いずれかのペプチド化学によって、修飾された抗体は、マルトース結合タンパク質に融合され得る。ハイブリッドポリペプチドは、アミロースアフィニティカラム

上を通過させることによってアフィニティ精製され得、次いで、修飾された抗体レセプターが特定のプロテアーゼ因子 X a でハイブリッドポリペプチドを切断することによって、マルトース結合領域から切り離され得る（例えば、New England Biolabs Product Catalog, 1996, pg. 164. を参照のこと）。類似した精製手順は、同様にハイブリッドタンパク質を真核生物細胞から単離することに利用できる。

【0083】

他の配列に結合されていようといまいと、フラグメントはまた、挿入、欠失、置換または、特定の領域もしくは特定のアミノ酸残基の他の選択された修飾を含み得るが、フラグメントの活性は有意に変えられないか、または修飾されていない抗体または抗体フラグメントと比較して損なわれない。これらの修飾は、例えば、ジスルフィド結合し得るアミノ酸を取り除くかまたは追加するため、生物の寿命を延ばすため、その分泌特性を変更するため、などのために、いくらかのさらなる特性を提供し得る。いずれの場合でも、フラグメントは生理活性特性（例えば、結合活性、結合ドメインでの結合の調節、など）を所有しなければならない。抗体の機能領域または活性領域は、タンパク質の特定の領域の変異誘発によって識別され得、その後、発現されたポリペプチドの発現および試験される。この種の方法は、当業者にとって容易に明らかで、抗原をコードする核酸の部位特異的な変異誘発を含み得る（Zoller MJら、Nucleic Acids Res. 10: 6487-500 (1982)）。

【0084】

本明細書中で使用される場合、句「特定の結合」または「選択的な結合」は、タンパク質および他の生物学的物質の異種の集団中の FcRH の存在に決定的な結合反応を指す。このように、指定された状況下で、本発明の抗体またはそのフラグメントは、特定の FcRH（例えば、ヒト FcRH 1 またはその任意の改変体）、そのフラグメントまたは改変体と結合し、被験体に存在する他のタンパク質（例えば、ヒト FcRH 2、3、4、5 または 6）に有意な量で結合しない。本発明の結合の欠如は、1.5 倍未満のバックグラウンド（すなわち、非特異的結合レベルまたはわずかに非特異的結合レベルを上回るレベル）である結合であると考えられる。

【0085】

このような条件下での抗体への選択的な結合は、特定のタンパク質、改変体またはフラグメントに対するその特異性について選択される抗体を必要とし得る。1つの実施形態において、精製抗体は、107 以上または 104 未満のアミノ酸を有する細胞質領域、膜貫通領域および細胞外領域を含む FcRH に選択的に結合する。より具体的には、代替的な実施形態における抗体は、FcRH 2 ~ 6 でなく FcRH 1 に選択的に結合する；1 または 3 ~ 6 ではなく FcRH 2 に選択的に結合する；FcRH 1 ~ 2 または 4 ~ 6 ではなく FcRH 3 に選択的に結合する；1 ~ 5 ではなく FcRH 6 に選択的に結合する。こうして、1つの実施形態として、抗体は、配列番号 1、21 もしくは 2 またはそのサブセットのアミノ酸配列を含むポリペプチドに選択的に結合するが、配列番号 3、22、4、5、23、24、6、25、26、27、28 またはそのサブセットのアミノ酸を含むポリペプチドには結合しない。別の実施形態において、精製抗体は、配列番号 3、22 または 4 のアミノ酸配列を含む FcRH に結合するが、配列番号 1、21、2、5、23、24、6、25、26、27 または 28 のアミノ酸を含む FcRH には結合しない。なお別の実施形態において、精製抗体は、配列番号 5、23、24 または 6 のアミノ酸配列を含む FcRH に結合するが、配列番号 1、21、2、3、22、4、26、27、28 のアミノ酸を含む FcRH に結合しない。同様に、本発明の抗体は、moFcRH 1 のみに結合し得、moFcRH 2 または moFcRH 3 には結合しない；FcRH 3 のみに結合し得、FcRH 2 および FcRH 1 に結合しない、そして、FcRH 2 のみに結合し得、FcRH 3 および FcRH 1 に結合しない。

【0086】

ある種の実施形態において、抗体は 1 つ以上の FcRH の細胞外領域に結合し、そして

、他の実施形態において、抗体は1つ以上のFcRHの細胞質領域に結合する。他の実施形態において、抗体は、FcRHの1つのアイソフォームを選択的に結合し得る。例えば、抗体は、配列番号23のアミノ酸配列を有するポリペプチドには結合し得るが、配列番号24のアミノ酸配列を有するポリペプチドを結合することができない。その逆もまた同様である。さらに、抗体は、配列番号70のアミノ酸配列を有するmoFcRH1と結合し得るが、配列番号68のアミノ酸配列を有するmoFcRH1には結合しない。抗体は、膜貫通領域を有するmoFcRH2（例えば、配列番号73のアミノ酸配列を有する）を選択的に結合し得るが、膜貫通領域を欠いているmoFcRH2（例えば、配列番号77のアミノ酸配列を有する）と結合しない。必要に応じて、本発明の抗体は、moFcRHを選択的に結合し得、ヒトFcRHには結合せず、その逆もまた同様である。

10

【0087】

種々のイムノアッセイ形式は、特定のタンパク質、改変体またはフラグメントと選択的に結合する抗体を選択するために用いられ得る。例えば、固相ELISAイムノアッセイは、タンパク質、その改変体またはフラグメントと選択的に免疫反応性である抗体を選択するために慣習的に用いられる。選択的な結合を決定するために用いられ得るイムノアッセイ形式および条件の説明について、HarlowおよびLane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)を参照のこと。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、Munsonら、*Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)のスカッチャード分析で測定され得る。

20

【0088】

本発明はまた、本発明の抗体またはそのフラグメント、および抗体またはそのフラグメントのリガンドへの結合を検出するための試薬を含む抗体試薬キットを提供する。キットは、本発明の抗体またはそのフラグメントを含む容器および試薬を含んでいる容器をさらに含み得る。好ましくは、リガンドは、FcRH、その改変体またはフラグメントである。特に、キットは、抗体またはその免疫反応性フラグメントによって1つ以上の特異的な反応性のFcRHの存在を検出し得る。キットは、基質に結合した抗体、抗原と反応性の二次抗体および抗原と二次抗体の反応を検出するための試薬を含み得る。この種のキットは、ELISAキットであり得、基質、適当な場合、一次抗体および二次抗体、ならびに他の任意の必要な試薬（例えば、上記の検出可能な部分、酵素基質および着色試薬）を含み得る。診断用キットは、あるいは、通常、構成要素および本明細書中に記載される試薬を含む免疫プロットキットであり得る。あるいは、キットは、ラジオイムノアッセイキット、ウエスタンプロットアッセイキット、免疫組織学的アッセイキット、免疫細胞化学的分析キット、ドットプロットアッセイキット、蛍光分極化アッセイキット、シンチレーション近似アッセイキット、均一な時間分解された蛍光アッセイキットまたはBIAcore分析キットであり得る。

30

【0089】

全体に使われるように、FcRHまたは抗原/抗体複合体（FcRHおよび任意に本発明の抗体を含む複合体を含む）を検出する方法は、ELISA（競合またはサンドイッチ）、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンプロットアッセイ、免疫組織学的アッセイ、免疫細胞化学的アッセイ、ドットプロットアッセイ、蛍光分極化アッセイ（Jolley (1981); Jiskootら (1991); Seethalalら (1998); Bicamumpakalら (1998)、シンチレーション近似アッセイ（Amersham Life Science (1995) Proximity News, Issue 17; Amersham Life Science (1995) Proximity News, Issue 18; Parkら (1999)、均一の時間分解蛍光アッセイ（Parkら (1999); Stenroosら (1988); Morrison, 1988)）またはBIAcoreアッセイ（Fdgerstamら (1992) Chromatography 597:397-410）を含み得る。好ましくは、抗原/抗体複合体は、直接または間接的に、検出可能なタグを付けられる。蛍光タグ、放射性同位元素標

40

50

識、磁気タグまたは酵素反応生成物のような、任意の所望のタグが利用され得る。

【0090】

必要に応じて、抗体またはフラグメントは、ヒト化抗体または完全ヒト抗体である。例えば、抗体はまた、他の種において作製され得、ヒトへの投与のために「ヒト化」され得る。あるいは、完全ヒト抗体はまた、完全ヒト抗体（例えば、ヒト抗体を産生するために遺伝子組換えされたマウス）を産生し得るマウスまたは他種を免疫し、FcRHに結合するクローンをスクリーニングにすることによって作られ得る。例えば、LonbergおよびHuszar (1995) Human antibodies from transgenic mice, Int. Rev. Immunol. 13: 65-93 (完全ヒト抗体を産生する方法について、その全体が本明細書中に参考として援用される)を参照のこと。本明細書中で使用される場合、抗体に関する用語「ヒト化」および「完全にヒト」は、ヒト被験体の治療的に許容できる弱い免疫原性応答を誘発することが期待される任意の抗体を指す。

10

【0091】

非ヒト（例えば、マウス）抗体のヒト化形態は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメント（例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂または抗体の他の抗原結合サブ配列）であり、それは、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含む。ヒト化抗体は、レシピエントの相補鎖決定領域（CDR）由来の残基が非ヒト種（ドナー抗体）（例えば、所望の特性、親和性および能力を有するマウス、ラットまたはウサギ）のCDR由来の残基と交換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）を含む。いくつかの場合、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク残基は対応する非ヒト残基と交換される。ヒト化抗体はまた、レシピエント抗体においても外来性（import）のCDRまたはフレームワーク配列においても見出されない残基を含み得る。一般に、ヒト化抗体は、実質的に全てまたは少なくとも1つ、代表的には2つの可変ドメインを含み、非ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものに対応するCDR領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、最適には、少なくとも一部の免疫グロブリン定常領域（Fc）（代表的には、ヒト免疫グロブリンのもの）を含む（Jonesら、Nature, 321: 522-525 (1986); Riechmannら、Nature, 332: 323-327 (1988); および Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2: 593-596 (1992)）。

20

30

【0092】

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当該分野で周知である。通常、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源から導入される1つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は「輸入」残基としばしば称される。そして、それは代表的には、「輸入」可変ドメインから取り出される。ヒト化は、Winterおよび共同研究者の方法（Jonesら、Nature, 321: 522-525 (1986); Riechmannら、Nature, 332: 323-327 (1988); Verhoeyenら、Science, 239: 1534-1536 (1988)）に従って、げっ歯類のCDRまたはCDR配列をヒト抗体の対応する配列と置換することによって基本的には実施され得る。従って、この種の「ヒト化」抗体は、キメラ抗体（米国特許No. 4,816,567号）であり、実質的にインタクトなヒト可変ドメインは非ヒト種由来の対応する配列によって置換されている。実際には、ヒト化抗体は、代表的には、若干のCDR残基およびおそらく数FRの残基がげっ歯類の抗体の類似した部位由来の残基によって置換される、ヒト抗体である。

40

【0093】

ヒト化抗体を作る際に使われるヒト可変ドメイン（軽鎖および重鎖の両方）の選択は、抗原性を減らすために、非常に重要である。「ベストフィット」法によれば、げっ歯類の抗体の可変ドメインの配列は、既知のヒト可変ドメイン配列の全ライブラリに対してスクリーニングされる。次いで、げっ歯類の配列に最も近いヒト配列は、ヒト化抗体に対する

50

ヒトフレームワーク (FR) として受け入れられる (Simsら、J. Immunol., 151: 2296 (1993) および Chothiaら、J. Mol. Biol., 196: 901 (1987))。別の方法は、軽鎖または重鎖の特定のサブグループの全てのヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定のフレームワークを使用する。同じフレームワークが、いくつかの異なるヒト化抗体について用いられ得る (Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4285 (1992); Prestaら、J. Immunol., 151: 2623 (1993))。

【0094】

抗体が、抗原および他の有利な生物学的特性のための高い親和性を保持することによってヒト化されることが、さらに重要である。この目的を達成するために、好ましい方法によれば、ヒト化抗体は、親の配列の分析プロセスならびに親配列およびヒト化配列の三次元モデルを用いた種々の概念上のヒト化生成物によって調製される。三次元の免疫グロブリンモデルは、一般的に利用でき、当業者になじみがある。選択された候補免疫グロブリン配列の可能性がある三次元的な立体配置構造を例示し、表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの点検は、候補免疫グロブリン配列の機能を決定する際の残基の類似の役割の分析 (すなわち、その抗原に結合する候補免疫グロブリンの能力に影響を与える残基の分析) を可能にする。このような方法で、FR残基は、選択されて、コンセンサス配列および輸入配列から組み合わせられ得、その結果、所望の抗体特性 (例えば、標的抗原に対する増加した親和性) が達成される。一般に、CDR残基は、抗原結合に影響を与えることに、直接かつ最も実質的に関与する (WO 94/04679 (1994年3月3日に公開) を参照のこと)。

【0095】

免疫の際に、内因性免疫グロブリンの産生の不在下にて、ヒト抗体の完全なレパートリーを産生し得るトランスジェニック動物 (例えば、マウス) が使用され得る。例えば、キメラおよび生殖細胞系変異マウスの抗体重鎖連結領域 (J(H)) 遺伝子のホモ接合性の欠失が、内因性の抗体産生を完全に阻害することが記載されている。この種の生殖細胞系変異マウスのヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子配列の移入は、抗原チャレンジに応じてヒト抗体の産生を生じる (例えば、Jakobovitsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 2551-255 (1993); Jakobovitsら、Nature, 362: 255-258 (1993); Bruggemannら、Year in Immunol., 7: 33 (1993) を参照のこと)。ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーにおいて産生され得る (Hoogenboomら、J. Mol. Biol., 227: 381 (1991); Marksら、J. Mol. Biol., 222: 581 (1991))。CoteらおよびBoernerらの技術はまた、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用できる (Coleら、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boernerら、J. Immunol., 147 (1): 86-95 (1991))。

【0096】

1つの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、単鎖抗体である。別の実施形態において、抗体またはフラグメントは、標識される。必要に応じて、抗体またはフラグメントは、毒素またはそのフラグメントに結合体化されるかまたは融合する。毒素または毒素部分の例は、ジフテリア、リシンおよびその修飾体を含む。

【0097】

(診断および処置)

本発明は、被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍または自己免疫疾患を診断および処置する、インビトロおよびインビボの方法における、本明細書に記載されている試薬の使用を提供する。本発明の試薬はまた、疾患発現のスクリーニングに有用である。この種のスクリーニングは他の臨床症状の発症の前にさえ有用であり得、疾患の危険がある被験体をスクリーニングするのに用いられる得る。その結果、予防的処置は他の徴候 (sign) また

は症状の発現 (m a n i f e s t a t i o n) の前に開始され得る。

【 0 0 9 8 】

「悪性腫瘍」によって、細胞が、1つ以上の核または細胞質の異常（例えば、高い核対細胞質の比率、顕著な核小体/核小体変化、核サイズの変化、異常な有糸分裂図または多核形成が挙げられる）を有する腫瘍または新生物が意味される。「造血細胞系統の悪性腫瘍」としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、T細胞の悪性腫瘍、B細胞の悪性腫瘍およびリンパ肉腫、または、REAL分類制度または血液学的悪性腫瘍の世界保健機構の分類に記載されている他の悪性腫瘍。特定のFcRHの不在または存在が、造血細胞系統の特定の悪性腫瘍に対して診断的であり得るかまたは悪性腫瘍の特定の型（例えば、白血病の特定の型）に対して診断的であり得る点に留意する必要がある。

10

【 0 0 9 9 】

「炎症および自己免疫疾患」によって、全身エリテマトーデス、橋本病、慢性関節リウマチ、対宿主性移植片病、シェーグレン症候群、悪性貧血、アジソン病、硬皮症、グッドパスチャー症候群、クローン病、自己免疫性貧血症、無菌性、重症筋無力症、多発性硬化症、バセドー病、血小板減少紫斑病、インシュリン依存性真性糖尿病、アレルギー；喘息アトピー性疾患；動脈硬化；心筋炎；心筋症；糸球腎炎；再生不良性貧血；臓器移植の後の拒絶ならびに肺、前立腺、肝臓、卵巣、結腸、頸部、リンパおよび胸部組織の多数の悪性腫瘍が例として含まれる。

【 0 1 0 0 】

具体的には、診断法は、抗体が造血細胞系統の細胞と結合するか、または、核酸が、好ましくは、ストリンジェントな条件下で、生物学的サンプルの核酸とハイブリダイズし得る条件下で、本発明の抗体または核酸と被験体の生物学的サンプルとを接触させる工程；および結合の量またはパターンを検出する工程を包含する。コントロールサンプルの結合と比較して、結合の量またはパターンの変化は、悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を示す。

20

【 0 1 0 1 】

種々の実施形態において、診断法で使用する抗体は、配列番号1、21、2、3、22、4、5、24または6のアミノ酸配列を有するFcRHと、選択的に結合し得る。

【 0 1 0 2 】

診断法の検出工程は、当該分野における慣習的な方法から選択され得る。例えば、検出工程は、非侵襲性の医学技術（例えば、X線撮影、蛍光透視法、音波ホログラフィ、画像化技術（例えば磁気共鳴画像化法）など）を使用して、インビボで実施され得る。インビトロ検出方法は、免疫組織化学的に、ELISA、RIA、FACS、IHC、FISHその他のアッセイにおいて結合された抗体またはそのフラグメントを検出するために用いられ得る。

30

【 0 1 0 3 】

全体を通して使用されるように、「生物学的サンプル」は任意の生物体由来のサンプルをさす。サンプルは以下であり得るがこれらに限定されない：末梢血、血漿、尿、唾液、胃液分泌、糞便、骨髄標本、原発性腫瘍、包埋組織切片、冷凍組織切片、細胞調製物、細胞学的調製物、剥離サンプル（例えば、痰）、細針吸引、羊膜細胞、新鮮な組織、乾燥組織および培養細胞または組織。本発明の生物学的サンプルはまた、全ての細胞または細胞小器官（例えば核）であり得ることがさらに意図される。サンプルは、当該分野において広く利用できる標準のプロトコルに従って固定されなくて固定されてもよく、また、サンプルの調製の適切な媒体に包埋され得る。例えば、サンプルは、本発明の検出方法のための生物学的標本の準備を促進するために、パラフィンまたは他の適切な媒体（例えばエポキシまたはアクリルアミド）に包埋され得る。

40

【 0 1 0 4 】

本発明はまた、被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を処置する方法を提供し、この方法は、被験体の悪性腫瘍細胞または炎症性細胞を本発明

50

の試薬（例えば、抗体または核酸）の治療組成物の治療有効量に接触させる工程を包含する。接触工程は、当該分野において利用できる任意の多数の手段を用いて、試薬または組成物の投与によってなされ得る。代表的には、試薬または組成物は、従来の方法を用いて、皮下（例えば、経皮パッチまたは局所適用クリーム、軟膏などによって）、経口的に、肺内に、経粘膜、腹膜内に、子宮内に、舌下的に、髄膜下に、筋肉内、関節内で投与される。さらに、試薬または組成物は、1、3または6カ月の貯蓄注射可能または生分解性の材料および方法を用いて、例えば貯蓄注射可能経路で投与され得る。

【0105】

投与経路に関係なく、投与される試薬の量または投与スケジュールは、年齢、サイズ、体重、処理される状態、投与様式および状態の重篤度に基づいて個体間で変化する。当業者は投薬量が開業医によって最適化されると理解し、そして、投薬量を決定する方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Science（最新版）に記載されている。抗体のための適切な服用を選ぶ際のガイダンスは、抗体の治療的使用に関する文献（例えば、Handbook of Monoclonal Antibodies, Ferroneら編、Noges Publications, Park Ridge, N.J., (1985) ch. 22および303-357頁; Smithら、Antibodies in Human Diagnosis and Therapy, Haberら編、Raven Press, New York (1977) 365-389）において見出される。使用する抗体の代表的な用量は、上述の要因に依存して、1日当たり体重の $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ （好ましくは、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ ）の間で変化し得る。抗体またはそのフラグメントの静脈内注射は、例えば、前述の要因に依存して、 $10\text{ng} \sim 1\text{g}$ の抗体またはそのフラグメントであり得る。局所注射について、抗体の代表的な用量は、 $1\text{pg} \sim 1\text{mg}$ で変動する。好ましくは、局所注射は、 $1 \sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは $1 \sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗体濃度である。

【0106】

本発明の核酸は、種々の方法において細胞に送達され得る。例えば、本発明の核酸がアデノウイルスベクターで被験体の細胞に送達される場合、人間へのアデノウイルス投用量は1回の注射につき約 $10^7 \sim 10^9$ プラーク形成単位（pfu）で変動し得るが、1回の注射につき 10^{12} pfuまでであり得る。理想的には、被験体は、単回の注射を受ける。さらなる注射が必要な場合、不確定期間の間に6カ月間隔で、そして/または、処置の有効性が確立されるまで繰り返され得る。本明細書中に示すように、処置の有効性は、臨床パラメータを評価することによって決定され得る。

【0107】

必要とされる核酸またはベクターの正確な量は、上記のように変化する。このように、全ての核酸またはベクターについての正確な量を特定することは不可能である。適当な量は、本明細書中の教示に与えられる慣習的な試験のみを使用して、当業者によって決定され得る。

【0108】

本発明は、さらに本発明の試薬の治療組成物を提供する。このような組成物は、薬学的に受容可能なキャリア中に、代表的には約0.1～90重量%（例えば、1～20%または1～10%）の本発明の治療剤を含む。経口投与のための組成物の固形処方は、適切なキャリアまたは賦形剤（例えば、コーンスターチ、ゼラチン、ラクトース、アカシア、ショ糖、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、二カルシウムリン酸塩、炭酸カルシウム、塩化ナトリウムまたはアルギン酸）を含み得る。使用され得る崩壊剤としては、微結晶性セルロース、穀物澱粉、ナトリウム澱粉、グリコール酸塩およびアルギン酸が挙げられるが、これらに限定されない。使用され得る錠剤結合剤としては、アカシア、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（PovidoneTM）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ショ糖、デンプンおよびエチルセルロースが挙げられる。使用され得る滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリコーン流体、タルク、ワックス、油およびコロイド状の二酸化ケイ

素が挙げられる。

【0109】

水または他の水性ビヒクル中で調製される経口投与のための液体処方物は、種々の懸濁剤（例えば、メチルセルロース、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ペクチン、ケルジン、カラゲーニン、アカシア、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコール）を含み得る。液体処方物はまた、溶液、エマルジョン、シロップおよび活性化合物を一緒に含むエリキシル、湿潤剤、甘味料、および着色料および香料を含み得る。種々の液体処方物および粉末処方物は、処置される哺乳動物の肺への吸入のために、従来の方法によって調製され得る。

【0110】

組成物の注射可能な処方物は、種々のキャリア（例えば、植物油、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、乳酸エチル、炭酸エチル、イソプロピルミリステート、エタノール、多価アルコール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、など））を含み得る。静脈内注射について、化合物の水溶性のバージョンが、滴下方法で投与され得、それによって、抗真菌剤および生理的に受入れ可能な賦形剤を含む薬学的処方物が注入される。生理的に受入れ可能な賦形剤は、例えば、5%のブドウ糖、0.9%の生理食塩水、リンガー溶液または他の適切な賦形剤を含み得る。筋肉内調製物（例えば、化合物の適切な可溶性塩形態の滅菌処方物）は、医薬賦形剤（例えば、注射用水、0.9%生理食塩水または5%ブドウ糖溶液）中に溶解されて投与され得る。化合物の適切な不溶性の形態は、水ベースまたは薬学的に受容可能な油（例えば、長鎖脂肪酸のエステル（例えば、オレイン酸エチル（e h y ; p l e a t e）））ベースとして調製されて投与され得る。

【0111】

局所用の半固体の軟膏処方物は、代表的には、医薬クリーム基剤のようなキャリア中に約1~20%（例えば、5~10%）の濃度の活性成分を含む。局所使用のための種々の処方物としては、活性成分ならびに種々の支持体およびビヒクルを含む、ドロップ、チンキ、ローション剤、クリーム、溶液、および軟膏が挙げられる。各薬学的処方物における治療剤の最適なパーセンテージは、処方物自体、および、特定の病原体において所望される治療効果、および関連する治療レジメンに従って変化する。

【0112】

処置方法の効果は、処置される状態の公知の徴候または症状について患者をモニタリングすることによって評価され得る。例えば、造血細胞系統の悪性腫瘍の処置において、異常増殖細胞の数の減少または安定化は、成功した処置を示す。関節炎の治療において、例えば、関節の炎症の量の減少は、成功した処置を示す。このように、「治療有効」によって、所望の治療効果を提供する量が意味される。

【0113】

本発明はさらに、被験体の体液性免疫応答を調整する方法を提供し、この方法は、被験体に本発明の単離されたFcRH、抗体または核酸を投与する工程を包含する。「変調」によって、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションのいずれかが意味される。このように、アレルギー反応の場合、当業者は、体液性免疫応答のダウンレギュレーションを選択する。感染性薬剤（例えばウイルスまたは細菌製剤）に対する被験体の暴露の場合、当業者は、体液性抗体反応のアップレギュレートを選択する。

【実施例】

【0114】

（実験）

以下の実施例は、本願で特許請求される化合物、組成物、物品、デバイスおよび/または方法がどのようにして作製および評価されるかについての完全な開示および説明を当業者に提供するために示され、単に本発明で例示することが意図され、発明者がそれらの本発明とみなす本発明の範囲を制限することを目的としない。数（例えば、量、温度など）に関して、精度を確実にするための努力がなされているが、いくらかの誤差および偏差が

10

20

30

40

50

考慮されなければならない。特に示されない限り、部は重量部であって、温度は であるかまたは気温であり、そして、圧力は、大気圧またはその近くである。

【0115】

(実施例1: FcRH1、FcRH2およびFcRH3の同定)

FcRH cDNAクローンを単離するために、cDNA端(RACE)-PCRの迅速な増幅を、Marathon-Readyヒトリンパ節cDNAライブラリー(CLONTECH)を用いて実行した。遺伝子特異的なプライマーは、以下の通りであった: FcRH3、前向き5'-TGAGTCTCAGGGTCAACAGTTCCG-3'(配列番号41)および逆向き5'-GCTCTTGAACCTTGGATAATTTAGGGGT-3'(配列番号42); FcRH2、前向き5'-CCAGTGTAATGTCAATGTGGGCTCTG-3'(配列番号43)および逆向き5'-CGTTGAAAGAGCTCTTGGACTTTTATC-3'(配列番号44); そして、FcRH1、前向き5'-GCCCTCAAAAGAAAATAGGAAGACGTT-3'(配列番号45)および逆向き5'-AAGCTCACATCAGCGACAGGGAC-3'(配列番号46)。RACE生成物は、入れ子にされたPCRの2回目に供され、アガロースゲル電気泳動およびエチジウムブロマイド染色によって視覚化した。

10

【0116】

全長相cDNAを生成するための末端から末端の増幅において使用するプライマーは、以下の通りであった: FcRH3、前向き5'-TCTTGGAGATAAGTTCGGGCTTT-3'(配列番号47)および逆向き5'-ATCCTGCAGCCCAAGCCTCGTAAGGAG-3'(配列番号48); FcRH2、前向き5'-GGTCCTCATGCTGCTGTGGTCAAT-3'(配列番号49)および逆向き5'-GCTGTTGATCTTCCCTTCTGATTC-3'(配列番号50); そして、FcRH1、前向き5'-ATGCTGCCGAGGCTGTTGCTGTTG-3'(配列番号51)および逆向き5'-CATAGCATCTTTCATAGTCCACATC-3'(配列番号52)。各増幅反応は、94 30秒間の最初の変性、その後の、94 5秒間の変性、68 で4分間のアニーリングの30サイクル、および72 で6分間の最終伸長を受けた。

20

【0117】

PCR生成物は、pCR2.1 TOPO T/Aベクター(Invitrogen)に連結した。インサートは、Thermo Sequenase(Amersham Pharmacia)および自動シーケンサー(Li-Cor, Lincoln, NE)を用いるジデオキシ鎖停止反応によって、両方の鎖についてDNA配列決定した。ヌクレオチドおよびアミノ酸配列の整列を、DNASTAR(Madison, WI)ソフトウェアパッケージによって分析し、そして、ホモロジー検索をBLAST(Altschul, S.F.ら、(1990) J. Mol. Biol. 215, 403-410)を用いて実行した。

30

【0118】

その後、RNAプロット分析を実行した。ノーザンプロット(CLONTECH)を、以下の32P-dCTP-標識プローブを用いてハイブリダイズした: FcRH3 cDNAの5'非翻訳(UT)-EC1領域に対応する528bpのEcoRIフラグメント、FcRH2 cDNAの3'UT領域の一部に対応する200bpのPCR生成物、およびFcRH1 cDNAの3'UT領域の一部に対応する257bpのPCR生成物。膜は、65 で1時間ハイブリダイズさせ、洗浄し、X線フィルムに露光した(Kubagawa, H.ら、(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 5261-5266)。

40

【0119】

逆転写(RT)-PCRを行った。ヒト扁桃腺細胞(Institutional Review Boardの了承を受けて得られた)を、磁気細胞ソーティング(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)によってCD19+およびCD19部分

50

母集団に分けた。生存可能なCD19+細胞を、FITC標識した抗CD38 (Immunotech, Westbrook, ME) およびフィコエリトリン標識した抗IgD mAbs (Southern Biotechnology Associates) で染色し、その後、RNA単離のために、FACStarPlus計測器 (Becton Dickinson) で、Trizol試薬 (Life Technologies, Grand Island, NY) に細胞をソートした。全細胞RNAを、ランダムヘキサマーおよびオリゴ(dT)プライマーで初回刺激し、SuperScript II (Life Technologies) を用いて一本鎖cDNAに逆転写した。GIBCO/BRRL Taqポリメラーゼ (Life Technologies) を用いて、扁桃腺B細胞および細胞株由来のRNAを用いてRT-PCRを実行した。以下の遺伝子特異的なプライマー対を、細胞株および扁桃腺B細胞部分母集団におけるFcRH1~5発現のRT-PCR分析に使用した：前向きFcRH1、5'-CTC AAC TTC ACA GTG CCT ACT GGG-3' (配列番号53) および後向き5'-TCC TGC AGA GTC ACT AAC CTT GAG-3' (配列番号54)；前向きFcRH2、5'-CCA GTG TAT GTC AAT GTG GGC TCT G (配列番号55) および後向き5'-CAT TCT TCC CTC AAA TCT TTA CAC-3' (配列番号56)；前向きFcRH3、5'-CAG CAC GTG GAT TCG AGT CAC-3' (配列番号57) および後向き5'-CAG ATC TGG GAA TAA ATC GGG TTG-3' (配列番号58)；前向きFcRH4、5'-TCT TCA GAG ATG GCG AGG TCA-3' (配列番号59) および後向き5'-TTT TGG GGT GTA CAT CAA CAT ACA AG-3' (配列番号60)；ならびに前向きFcRH、5'-TGT TGC CCT GTT TCT TCC AAT ACA-3' (配列番号61) および後向き5'-CAG AGT TGG CCG ACC TAC GC-3' (配列番号62)。各増幅反応は、94 で5分間の最初の変性、その後の、94 で30秒間の変性、60 で30秒間のアニーリング、および72 で1分間の伸長の30サイクル、そして、72 で7分間の最終伸長を受けた。増幅生成物をエチジウムブロマイドを含む1% agaroseゲルで可視化し、Bio-Rad Fluor-S Imagerで文書化した。

【0120】

以下のヒト細胞株を用いた：REHおよびNalm 16プロB細胞株 (Korsmeyer, S.J.ら、(1983) J. Clin. Invest. 71, 301-313)；697、207およびOB5プレB細胞株 (Findley, H.W.ら、(1982) Blood 60, 1305-1309；Martin, D.ら、(1991) J. Exp. Med. 173, 639-645)；Ramos、DaudiおよびRaji B細胞株 (Pulvertaft, R.J.V. (1964) Lancet 1, 238-240；Klein, E.ら、(1968) Cancer Res. 28, 1300-1310；Klein, G.ら、(1975) Intervirology 5, 319-33)；THP-1およびU937単球細胞株、HL-60前骨髄球細胞株およびKG-1骨髄球細胞株、Jurkat T細胞株およびK562赤血球細胞株 (American Type Culture Collection)。

【0121】

FcR (Fc RIおよびFc RII/III) の第2のIg様ドメインのGenBank由来のアミノ末端配列、および重合Igレセプターの第3のIg様ドメインに対応するコンセンサス配列を作製した：GEPILRCHSWKDKXLXKVITYXQNGKAXKFFH (配列番号63)。この配列を有するNational Center for Biotechnology Informationタンパク質データベースの検索は、2つの重なり合うヒトゲノム細菌人工染色体 (BAC) クローン、AL135929およびAL356276を同定した。そして、これらは1q21.2-22に位置する。第2のクローンは、FcRH1、FcRH2およびFcRH3と称された相補的

なアミノ酸配列をコードする3つの推定のIgスーパーファミリー遺伝子を含んだ。図1を参照のこと。これらの遺伝子セグメントの予測されたアミノ酸配列は、互いに23~57%の同一性を共有し、ヒトFcRI(CD64)と14~28%の同一性を共有した。FcRH位置のさらなる分析は、2つのさらなる遺伝子(FcRH4およびFcRH5)および1つの偽遺伝子(FcRH4') (FcRH1~3の直ぐ動原体より)の同定につながり、このうちの2つは最近、IRTA1(FcRH4)およびIRTA2(FcRH5)として記載されている(Hatzivassiliou, G.ら、(2001) *Immunity* 14, 277-289)。

【0122】

これらの遺伝子がリンパ球によって発現されるかどうかを決定するために、これらのタンパク質生成物の予測されたアミノ酸配列を用いて、TBLASTNアルゴリズム(Alizadeh, A. A.ら、(2000) *Nature (London)* 403, 503-511)により、Lymphochip発現配列タグデータベースを検索した。これらの翻訳されたORFの23アミノ酸にわたって完全な同一性をFcRH1のN末端と共有する、2つの発現配列タグ(AA505046およびAA282433)を同定した。Lymphochipマイクロ配列データ分析はこれらの発現配列タグが、末梢リンパ組織(リンパ節、扁桃腺、静止末梢B細胞および正常な胚中心(GC)細胞を含む)にて比較的高いレベルで発現されることを示した。異なるリンパ急性悪性腫瘍の中で、これらの発現は、B血統の慢性リンパ球性白血病、小胞リンパ腫および若干のびまん性巨細胞リンパ腫で最も高いと判明した。

【0123】

FcRH1、FcRH2およびFcRH3のcDNAは、5'方向および3'方向の両方で、ヒトリンパ節cDNAライブラリから、RACE-PCRによって単離した。FcRH1、FcRH2およびFcRH3についてのコード領域の全長cDNAは、5'UTおよび3'UT領域について線引きされたcDNA配列から作製された固有のプライマーを用いる、末端から末端のPCRによって得た。各cDNAの3'UT領域に特異的なcDNAプローブを用いた、BamHI、EcoRIまたはHindIIIで消化したヒトゲノムDNAのサザンブロット分析は、1つまたは2つのいずれかのハイブリダイズするフラグメントを明らかにし、これは、FcRH1、FcRH2およびFcRH3が1つの遺伝子によってコードされることを示唆した。全長cDNA配列の分析は、FcRH1、FcRH2およびFcRH3がそれぞれ、1,287bp、1,524bp、および2,202bpのORFを有し、そして、それぞれ、429aa、508aaおよび734aaのI型膜貫通タンパク質をコードすることを示した。予測されたコンセンサスシグナルペプチド切断部位(Von Heijne, G.(1986) *Nucleic Acid Res.* 14, 4683-4690; Nielsen, H.(1997) *Protein Eng.* 10, 1-6)に基づいて、関連コアペプチドの分子量を、FcRH1について45,158、FcRH2について53,407およびFcRH3について78,849と推定した。これらのI型膜貫通タンパク質は、3~7個の潜在的なN連結グリコシル化部位、非荷電膜貫通セグメントならびにITIMおよび/またはITAMに対するコンセンサスマチーフを含む比較的長い細胞質尾部を有する、3~6の細胞外C2(Williams, A. F. & Barclay, A. N.(1988) *Annu. Rev. Immunol.* 6, 381-405; Bork, P.ら、(1994) *J. Mol. Biol.* 242, 309-320; Vaughn, D. E. & Bjorkman, P. J.(1996) *Neuron* 16, 261-273)型Ig様ドメインを保有する。図2Aを参照のこと。

【0124】

翻訳されたcDNAの多数の配列分析は、比較のインデックス配列としてFcRH3を使用して、FcRH1、FcRH2およびFcRH3が疎水性シグナルペプチドおよび対応するIg様細胞外ドメイン(図2B)を高く保存したことを示す。これらの疎水性膜貫通(酸性ドメインを含むFcRH1を除いて非荷電)ドメイン(Sonnhammer, 50

E. L. L. 5、(1998) A Hidden Markov Model for Predicting Transmembrane Helices in Protein Sequences, Glasgow, J., Littlejohn, T., Major, F., Lathrop, R., Sankoff, D. & Sensen, C. 編 (Am. Assoc. for Artificial Intelligence, Menlo Park, CA), 175-182頁) はまた、かなり保存されているが、これらの細胞質ドメインは保存されていない。FcRH1は、3つの潜在的ITAMを含む長い細胞質の尾部を有し、このうち、1番目および3番目は、コンセンサス配列(E/D)-X-X-Y-X-X(L/I)-X₆₋₈-Y-X-X(L/I)(配列番号64(コンセンサス配列間の6つのアミノ酸残基を有する)); 配列番号65(コンセンサス配列間の7つのアミノ酸残基を有する); および配列番号66(コンセンサス配列間の8つのアミノ酸残基を有する))にフィットするが、2番目は、1つのチロシン残基だけを有する。FcRH2のより短い細胞質ドメインは、1つの潜在的なITAMおよび、22アミノ酸によって隔てられている2つのITIMコンセンサス配列(I/V/L/S)-X-Y-X-X(L/V)(配列番号67)を有する。FcRH3は、最も長い細胞質の尾部を有する。これは、また、単一のチロシン残基を有する、1つの潜在的なITAM、1つのITAMおよび別の潜在的ITAMを含む。

【0125】

遺伝子特異的なプローブを用いるRNAプロット分析を、16のヒト組織(6の原発性または続発性リンパ組織を含む)について実施した。RNAプロットを、それぞれのFcRH cDNAから作製した³²P-dCTP標識したプローブで分析した。以下のプローブを用いた:(上部)FcRH1の3'UT領域に特異的な257bpのプローブ;(中間)FcRH2の3'UT領域に対応する290bpのプローブ、PCR生成の; および(下段)FcRH2の5'UT領域に対応するFcRH3 cDNAの5'末端の528bp EcoRI消化フラグメント(S1、S2、および、EC1ドメイン)。相対的なmRNA量は、 α -アクチンプローブによって示した。全3つのFcRH遺伝子プローブは、続発性リンパ器官である、脾臓およびリンパ節における転写物とハイブリダイズした。FcRH1特異的なプローブは、脾臓(約3.5kb)およびリンパ節(約6.0kb)の転写物にハイブリダイズした。約0.7kbおよび約1.5kbのさらなるハイブリダイゼーションバンドは、心臓、骨格筋、腎臓、肝臓について観察され、より少ない量が胎盤組織で観察された。より大きな転写物がまた、骨格筋(約6.0kb)において、そして、腎臓および胎盤において(約4.4kb)見られた。FcRH2に特異的なプローブは、脾臓およびリンパ節で最も豊富に、約3.0kb、約4.4kbおよび約5.5kbの転写物にハイブリダイズした。約2kbの転写物は、腎臓において顕著であった。FcRH3プローブは、主に脾臓およびリンパ節で、約3.5kb、約5.5kbおよび約7.0kbの転写物にハイブリダイズした。これらはまた、末梢血リンパ球、胸腺および骨髄のサンプルで、わずかに少ない量で見られた。さらに、約1.35kbの固有の転写物が、骨格筋で明らかだった。これらの結果は、末梢リンパ器官においてFcRH1、FcRH2およびFcRH3の発現を示したのに対し、選択的スプライシングまたはポリアダニル化の組織特異的な違いが、非リンパ系組織の可変的なサイズを有する転写物の差次的な発現によって示唆された。しかし、非リンパ系組織骨格筋の今日までのRT-PCR分析では、ノーザン分析の結果にもかかわらず転写物が現れていない。

【0126】

FcRH発現が異なる血液生成血統を発現する細胞株のRT-PCR分析によって調べられる場合、FcRH1、FcRH2およびFcRH3の発現は、試験される全ての成熟したB細胞株において見出された。FcRH2およびFcRH3の発現は、成熟したB細胞株に限定されており、試験される細胞の他の型においては見られなかった。対照的に、赤血球細胞株においては見いだされないが、FcRH1の発現は、プロB細胞株、T細胞株および脊髄細胞株において見出された。

【0127】

【表 2】

表 2. ヒトB細胞株におけるFcRH転写物の発現

細胞型	細胞株	<i>FcRH1</i>	<i>FcRH2</i>	<i>FcRH3</i>
Pro-B	REH	+	-	-
	Nalm 16	+	-	-
Pre-B	697	-	-	-
	207	-	-	-
	OB5	-	-	-
B	Ramos	+	+	+
T	Daudi	+	+	+
	Raji	+	+	+
	Jurkat	+	-	-
単球	THP-1	+	-	-
骨髄性単球	U937	+	-	-
前骨髄細胞	HL-60	+	-	-
骨髄球	KG-1	+	-	-
赤血球	K562	-	-	-

10

20

【0128】

末梢血細胞のソートされた集団のRT-PCR分析は、*FcRH1*、*FcRH2*、*FcRH3*および*FcRH5*が、*CD19*+B細胞において比較的高いレベルで発現されることを示したが、*FcRH4*はかすかなレベルだけ発現された。*FcRH1*の転写物がかろうじて検出可能だったのに対して、*FcRH3*発現は*CD3*+T細胞において観察された。*FcRH1*発現はまた、循環する顆粒球において観察された。

30

【0129】

二次的なリンパ組織の*FcRH*発現の分析を洗練するために、扁桃腺のリンパ球部分母集団を単離した。B血統細胞(細胞表面*IgD*および*CD38*のそれらの差次的な発現によって特徴づけられ得る)の5つの別々の部分母集団は、B細胞分化の異なる段階を示した:小胞マントル(*IgD*+*CD38*)、前GC(*IgD*+*CD38*+)、GC(*IgD**CD38*+)、記憶(*IgD**CD38*)、および成熟した形質細胞(*CD38*²+)(Pasqual, V. (1994) J. Exp. med. 180:329-339)。扁桃腺のB細胞部分母集団の*FcRH1*~5発現のRT-PCR分析が実施された。生細胞は、*CD19*-非B型細胞および*CD19*+B細胞に磁氣的にソートされた。後者は抗*IgD*抗体および抗*CD38* mAbsで染色され、そして、5つの部分母集団(*CD38*-*IgD*-、*CD38*-*IgD*+、*CD38*+*IgD*+、*CD38*+*IgD*-および*CD38*²+)はフローサイトメトリーによってソートされた。非B型細胞およびB細胞部分母集団における*FcRH*転写物のRT-PCR分析がまた、実施された。cDNAを調製した後、ほぼ10kの細胞の等価な鋳型についてPCR増幅が実行された。グリセルアルデヒド3-リン酸塩デヒドロゲナーゼ(GADPH)が、ポジティブコントロールとして増幅された。

40

【0130】

RT-PCR分析は、非B型血統*CD19*-細胞(そのほとんどがT細胞である)における*FcRH*転写物の発現をほとんど示さなかったか、全く示さなかった。しかしながら、*CD19*+部分母集団は、小胞マントル、ナイーブ、GCおよび記憶B細胞部分母集団

50

における F c R H 1、F c R H 2 および F c R H 3 転写物の強調した発現を示したが、前 G C B 細胞または形質細胞における F c R H 転写物の証拠を得なかった。対照的に、F c R H 4 転写物は、小胞マントルおよび記憶 B 細胞に限定されたのに対し、F c R H 5 発現は成熟した形質細胞に及んだ。

【0131】

5つの F c R H の間の関係は、その全長、細胞外、および個々の I g 様ドメインのアミノ酸配列を比較することによって調べられた。この分析(最近同定されたマウス F c R H オーソログ(moF c R H)および F c R ファミリーのメンバーを含む)は、C L U S T A L 法アルゴリズム(Higgins, D. G. & Sharp, P. M. (1989) Comput. Appl. Biosci. 5, 151-153)を使用した。F c R H 3 をもつ他の F c R H ファミリーメンバーの全長配列の比較は、40~47%の同一性を示した。比較として、moF c R H との F c R H 3 の相同性の程度が35%であると見出され、そして、1番染色体上の F c R メンバー(F e R I、F c R I I、F c R I I I および F c R I)との相同性は21~24%であると見出された。最も低いレベルのアミノ酸同一性(14%)は、19番染色体上の L R C メンバー(F c A)について観察された。細胞外の相同性のわずかにより高い程度は、明白だった。個々の I g 様サブユニットのペアワイズ分析は、ファミリーメンバー間の細胞外ドメイン構成の膜近位の順序に対し、膜遠位での保存を示した。類似した I g ドメインサブユニットがファミリーメンバー間で分配されたにもかかわらず、個々のレセプターが独特のドメインの組合せを含むことが見出された。moF c R H の細胞外ドメイン構成は、F c R H 2 のものと最も密接に類似しており、それは46%の同一性を有する。F c R H ファミリーと公知の F c R との拡張したペアワイズ比較は、より大きなファミリーの全体にわたって、ある程度、これらの I g 様ドメインの保存を示した。類似性は、特に、3つの F c R I ドメインおよび F c R I I、F c R I I I および F c R 鎖の2つのドメインに対応する F c R H 3 膜遠位のドメインに明らかである。この分析は、差次的な重複およびそれぞれの F c R H ファミリーメンバーの個々の I g 様サブユニットの多様化の祖先からの存在を示唆する。データはまた、F c R H が19番染色体上のそれらの F c R 類縁体よりも1番染色体上のそれらの F c R 隣接体と類似していることを示す。

【0132】

関連した染色体1q21 B A C クローンのゲノム配列分析は、全ての F c R H 場所が300kbにわたることを示唆した。F c R H 遺伝子は、セントロメアに向かう同じ転写方向に存在する。エキソントロンの境界線は、それらのそれぞれの c D N A クローンおよび A G / G T 支配の配列比較によって特徴づけられた。F c R H 1 遺伝子は、11のエキソンと、約28kbにわたる10のイントロンからなる。第一エキソン(5'UT/S1)は、5'UT領域、A T G 翻訳開始コドンおよび分裂シグナルペプチドの最初の半分をコードする。S2(第2のエキソン)は、12.9kbの長いイントロンによって5'UTRから離されて、隣接する F c R と同様に、長さ21bpである(van de Winkel, J. G. & Capel, P. J. (1993) Immunol. Today 14, 215-221; Kulczycki, A., Jr. & (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 2856-2860; Pang, J. & (1994) J. Immunol. 151, 6166-6174)。細胞外領域は、3つの密接に集まったエキソン(E C 1~E C 3、3つの I g 様ドメインをコードする)によってコードされる。膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインは、単一の第6のエキソン(T M)によってコードされる。細胞質の尾部は、5つのエキソン(C Y 1~C Y 5)によってコードされ、そして、C Y 5 はまた3'UT領域の開始をコードする。

【0133】

F c R H 2 は、12のエキソンおよび30kbにわたる11のイントロンを含む。これはまた、割れたシグナルペプチドをコードする2つのエキソンを含み、その中での最初のもの(5'UT/S1)は、5'UT領域、A T G 翻訳開始コドンおよびシグナルペプチ

ドの最初の半分を含む。第2のエキソン(S2)は、長さ21bpである。エキソン3~6は、4つの細胞外ドメイン(EC1~EC4)をコードする。第7エキソンは、膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードする。FcRH2細胞質の尾部は5つのエキソン(CY1~CY5)によってコードされ、その最後のエキソンは、ORFの終了および3'UT領域の始まりを含む。

【0134】

FcRH3遺伝子は、16のエキソンと、約24kbにわたる15のイントロンからなる。FcRH1およびFcRH2とは異なり、その5'UT領域は、ATG翻訳開始コードおよび割れたシグナルペプチドの始まりまたをコードする2つのエキソン(5'UT1および第2のエキソン(5'UT2/S1))によってコードされる。第3のエキソン(S2)はまた、長さ21bpである。6つのエキソン(EC1~EC6)によってコードされる細胞外ドメインの後に、膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードするエキソン10が続く。細胞質の尾部は、5つのエキソン(CY1~CY5)によってコードされる；最後は、3'UT領域の始まりを含む。

【0135】

(実施例2：huFcRH6の同定)

FcRH6は、1q21-23にある古典的なFcRの中央に位置する。そのゲノム構造は、古典的なFcRおよびFcRH1~5のような、2つのエキソンによってコードされる分かれた疎水性シグナルを示し、そのうちの2番目は、21bpである。

【0136】

FcRH6を、実施例1に記載されている方法を使用して特徴づけた。他のhuFcRHとの相関性のためのIg様ドメインのコンポジット分析を、実行した。図xxxを参照のこと。huFcRH6の配列分析は、そのI型膜貫通形態が、単一のITAMまたは単一もしくは2つのITIMについてのコンセンサスモチーフを含むことを示す。

【0137】

ヒト組織および細胞株におけるhuFcRHの最初のRT-PCR分析は、(実施例1にて説明したように)、通常扁桃腺およびリンパ節の転写物の発現を明らかにする。細胞株において、huFcRH6の発現は、脊髄細胞株THP-1(単核球性)、U937(骨髄単核球性)およびKG-1(骨髄球)において同定した。ある場合、限定的な発現を、207前B細胞株およびダウディB細胞株において同定した。

【0138】

(実施例3：トランスフェクト体および抗体の作製)

トランスフェクションおよびhuFcRH1~5の安定した発現のための組換え構築物を作製した。これらの構築物を、CMV駆動の哺乳動物の発現ベクターに、そのカルボキシル末端に緑色蛍光タンパク質(GFP)を融合の有無で連結した。huFcRH1およびhuFcRH3の表面発現を、抗体上清で染色することによって、GFPおよび非GFPの形態の両方について検出した。抗体上清は、それぞれのFcRHの組換え細胞該タンパク質で免疫されたマウスによって産生されたハイブリドーマ由来であった。huFcRH2、4および5についての構築物は、FcRH4についての表面発現と同様に緑色蛍光によって検出した。

【0139】

モノクローナル抗体を産生させた。これは例えば、FcRH1に結合する抗体を含む。正常なボランティアから末梢血のFITC結合体(マウス抗ヒトFcRH1)で標識したモノクローナル抗体1-5A3を用いる、FcRH1発現についてのFACS染色の予備分析は、実質的に、全てのCD19+B細胞が、CD14+単球およびCD13+顆粒球のように、huFcRH1発現を有することを示す。CD3+T細胞は、FcRH1の発現に制限されなかった。2つの異なる患者の抹消血液サンプルからのB-CLLサンプルの染色は、実質的に、全てのCD5+/CD19+B-CLL細胞がFcRH1 1-5A3抗原に対して陽性であることを示す。組換えタンパク質のウエスタンブロット分析によって、FcRH1~5の細胞外領域1-5A3が、FcRH1特異的であることを明ら

10

20

30

40

50

かにする。1 - 5 A 3 はまた、B 細胞株であるダウディおよび R a j i を染色する。

【0140】

(実施例4: M o F c R H 1 ~ 3 の同定)

3つのマウス F c レセプターホモログ (M o F C R H) のファミリーを同定し、クローニングした。h u F c R H 1 ~ 5 の膜近位の I g 様ドメインからのアミノ酸配列は、それぞれ、タンパク質 B L A S T (B L A S T P) または翻訳されたヌクレオチド B L A S T (B L A S T N) アルゴリズムを用いて、N C B I データベースまたは C e l e r a のゲノム、E S T およびタンパク質のデータベースの推定のマウス F c R H オーツログを同定するのに用いた。m o F c R ファミリーの位置は、ヒト染色体 1 q 2 1 - 2 3 とシンテニ
10
ーな領域の1番染色体と3番染色体との間で分かれている。図4を参照のこと。m o F c R H は、マウスの3番染色体に位置する。近似の位置は、G e n b a n k 、C e l e r a および M o u s e G e n o m e I n f o r m a t i c s のデータベースから決定した。E S T のコンティグを推定の c D N A 配列を決定するために作製した。

【0141】

ゲノム組織は、G e n B a n k および C e l e r a のゲノム配列と R A C E P C R から作製された c D N A クローンとを比較することによって決定した。D N A S t a r ソフトウェアを、配列比較および A G / G T 支配によって特徴づけられたエキソンイントロンの境界の分析のために用いた。全3つの遺伝子は、ヒトの1番染色体上の全ての F c R および h u F c R H 遺伝子において見出される、21 b p の S 2 エキソン (エキソン 2) を有する分裂したシグナル配列を含む。
20

【0142】

F c R H 細胞質の尾部のチロシンベースのモチーフの比較は、h u F c R H ファミリーとの相同性を示した。図5を参照のこと。配列相同性の保存の分析は、図6および7に、さらに示す。

【0143】

組織および細胞株の m o F c R H の表示はまた、実施例1にて説明したように、特徴づけた。簡潔には、R T - P C R を、遺伝子特異的なプライマーを用いて、マウス組織および細胞株について実行した。生存可能な組織を、R N A 抽出のために T R I z o l 試薬中に配置した。c D N A を調製した後、P C T 増幅を、等価量の鋳型について実行した。アクチンを、ポジティブコントロールとして増幅した。M c F c R H 3 は、B 血統の細胞に
30
優位な発現があるようである。結果を、表3~4に示す。

【0144】

【表 3】

表 3: moFcRH発現の組織分布

組織	MoFcRH1	MoFcRH2	MoFcRH3
骨髄	+	+	+
胸腺	+	+	+
脾臓	+	+	+
リンパ節	+	+	+
バリエル斑	+	+	+
末梢血液	+	+	+
脳	+	-	-
肝臓	+	+	-
心臓	+	-	-
筋肉	+	-	-
腎臓	+	-	-
肺	+	+	-
腸	+	+	+
精巣	+	-	-

10

20

【 0 1 4 5 】

【表 4】

表 4. 細胞株におけるmoFcRH転写物の発現

細胞型	細胞株	<i>FcRH1</i>	<i>FcRH2</i>	<i>FcRH3</i>
Pro-B	SCID7	+	+/-	+
	Raw8.1	+	+	-
Pre-B	70Z/3	+	+	+
	BC76	-	+	+
	18-81	+	+	+
Imm. B	WEHI-231	+	+	+
	WEHI-279	+	+	+
B	A20	+	+	+
	X16C8.5	+	+	+
T	EL4	+	+/-	-/+
NKT	NKT	+	+/-	-
NKT	2C12	+	+/-	-
骨髄球	WEHI-3	+	-	-
リンパ球	YAC-1	+	+	-
線維芽細胞	3T3	+	+/-	-

全ての細胞株における発現をRT-PCRによって決定した。

【0146】

Fcレセプターホモログは、分泌されるか、または、潜在的な活性化モチーフおよび抑制性モチーフを備える固有の細胞質の尾部を有するI型膜貫通アイソフォームを含む。それらの染色体位置、Igドメイン相同性およびゲノム組織は、マウスFcレセプターホモログが非常に有意なレベルの多様性を有するhuFcRHのオースログであることを示す。moFcRH1、moFcRH2およびmoFcRH3は、分泌されるかまたは、そのアミノ酸配列に基づくI型膜貫通タンパク質をコードすることが予測される。moFcRH1は、2つの分泌されたアイソフォームを有し、この両方が、4つのN連結グリコシル化のための潜在的な部位を結合し得る4つのIg様ドメインの細胞外(EC)領域を有する。1つのアイソフォームは、8つのシステインを含むB型スカベンジャーのレセプタードメインを有する融合タンパク質である。moFcRH2は分泌されるか、または、5つのN連結グリコシル化部位を備える2つのIg様ドメインを含むI型アイソフォームである。I型アイソフォームは、分泌されたアイソフォームを欠く、非荷電の膜貫通領域を有する。両方のアイソフォームは膜貫通形態で長く、1つの潜在的な免疫レセプターチロシンベースの活性化モチーフに対するコンセンサス配列を含む、5のチロシンを含む、細胞質の部分を含む。moFcRH3は、6つのN連結グリコシル化の潜在的な部位を有する5つのIg様ドメインを含む。その膜貫通ドメインはまた、非荷電であり、細胞質領域は1つの潜在的なITAMおよび1つの潜在的免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフを含む。個々の領域および全長(FL)アイソフォーム形態のアミノ酸(aa)長、ならびに、近似の分子量(MW)(ダルトン(Da))は、図8の模式図に示す。

【0147】

本出願の全体にわたって、種々の刊行物が、参照される。これらの刊行物の開示は、本発明が関する技術水準をより完全に記載するために、その全体が参考として本願明細中に

10

20

30

40

50

援用される。

【0148】

種々の改変および変更が、本発明の範囲または精神から逸脱することなく、本発明においてなされ得ることは、当業者にとって明らかである。本発明の他の実施形態は、本明細書中に開示される本発明の説明および実施を考察して、当業者に明らかである。明細書および実施例が例示のみとして考慮され、本発明の真の範囲および精神については、添付の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0149】

【図1】図1は、1番染色体上のFcRクラスター内の、FcRH遺伝子座の相対的な位置を示す。FcR遺伝子の細胞発生座は、GenBank Mapviewデータベースから近似される。この座にわたるBACクローン(4(GenBank登録番号AL139409); 3(GenBank登録番号AL356276); 2(GenBank登録番号AL135929); および1(GenBank登録番号AL353721))を、それぞれのFcRH遺伝子(斜線の領域)に関して正しい位置に置く。

【図2】図2は、FcRH1、FcRH2およびFcRH3の構造および配列多様性を示す。図2Aは、FcRH分子の概略図である。3つのcDNAは、類似の細胞外ドメインを有するが、異なる細胞質領域を有するI型膜貫通タンパク質をコードする。細胞外(EC)領域は、異なる数のC2様IgドメインおよびN連結グリコシル化の潜在的部位を含む。膜貫通(TM)ドメインは、非荷電であるが、FcRH1の場合を除く。FcRH1の細胞質(CY)領域は、2つのITAM(薄灰色の四角)および1つのITAM様領域(小さな斜線の四角)を含み、一方で、FcRH2は1つのITAMおよび2つのITIM(濃い灰色の四角)を含む。FcRH3は、1つのITAM、1つのITIMおよびITAM様領域を有する長い細胞質の尾部を有する。各領域のアミノ酸長が示される。図2Bは、FcRH3配列に基づいたFcRH1、FcRH2およびFcRH3アミノ酸配列(1文字コード)の多重配列比較を示す。アミノ酸の同一性を点によって表し、そして、ギャップはダッシュによって示す。予測されたN連結グリコシル化部位および膜貫通ドメインは、黒で下線を付される。コンセンサスITAM(太字)およびITIM(太字、下線を付される)のモチーフが示される。推定の構造ドメインに、注釈をつけられる: SP(シグナルペプチド); EC(細胞外ドメイン); MP-TM(膜近位膜貫通); および、CY(細胞質領域)。アミノ酸長は、括弧内に示される。

【図3】図3は、FcRHとFcRのファミリーメンバーの間の細胞外相同性の複合分析を示す。個々のIg様サブユニットのペアワイズ分析は、比較の指標としてFcRH3を用いるCLUSTAL法アルゴリズムによって実行された。個々の相同なドメインは、相関性を示すために符号を付される。関連したドメインに対するパーセントアミノ酸同一性が示され、比較FcRH3サブユニットに関して整列される。FcRH5の膜近位ドメイン(薄灰色のサブユニット)についてのアミノ酸同一性が、全ての個々の関連ドメインについての同一の範囲として提供される。適用できない比較は、空白のままにされる。アミノ酸配列は、IRTA1(GenBank登録番号AF343659)、IRTA2(GenBank登録番号AF34364)、moFcRH(GenBank登録番号AAG28775)、FcRI(GenBank登録番号AAA35678)、FcRII(Swiss-Prot登録番号P31994)、FcRIII(Swiss-Prot登録番号P08637)、FcRI(Swiss-Prot登録番号P12319)およびFcRI(Swiss-Prot登録番号P24071)由来であった。

【図4】図4は、マウスFcRファミリーの相対的な位置を示す。位置は、染色体1q21-23のヒトFcR関連遺伝子、およびマウス3番染色体および1番染色体上のこれらのオルソログの座に関して示される。マイクロサテライトマーカーd3Mit187は、moFcRH1内に位置する。

【図5】図5は、FcRH3配列に基づいた、huFcRH1~5ならびにマウスFcRH1および2のアミノ酸配列(1文字コード)の多重配列比較を示す。アミノ酸のギャッ

ブは、ダッシュによって示される。コンセンサスITAM（下線を付される）およびITIM（斜字、下線を付される）のモチーフが示される。アミノ酸長は、括弧内に示される。

【図6】図6は、Ig様サブユニットの相関性を示すように印をつけられたドメインを示す。Ig様ドメイン同一性は、CLUSTALプログラムを用いるDNASTARソフトウェアを使用し、任意の色を所定の分岐の個々のIgドメインに割り当てる、系統発生樹の作製によって測定された。全長のアミノ酸同一性、細胞外ドメイン、および細胞質ドメインの比較は、h u F c R H 3に基づく。最も近い細胞質の類縁体を、括弧内に示す。マウス類縁体とヒト類縁体との間の最も同一な細胞外比較を、水平線で強調する。適用できない比較は、空白のままにされる。

10

【図7】図7は、h u F c R H 1 ~ 6、m o F c R H 1 ~ 3および関連タンパク質のドメインを示す。ドメインは、Ig様サブユニットの相関性を示すように色付けられる。Ig様ドメイン同一性は、CLUSTALプログラムを用いるDNASTARソフトウェアを使用し、任意の色を所定の分岐の個々のIgドメインに割り当てる、系統発生樹の作製によって測定された。全長のアミノ酸同一性、細胞外ドメイン、および細胞質ドメインの比較は、h u F c R H 3に基づく。最も近い細胞質の類縁体は、括弧内に示す。マウス類縁体とヒト類縁体との間の最も同一な細胞外比較を、赤で強調する。適用できない比較は、空白のままにされる。

【図8】図8は、マウスFcRHのアイソフォームの構造特徴を示す。

【配列表】

20

SEQUENCE LISTING

<110> The UAB Research Foundation
Davis, Randall S.
Cooper, Max D.

<120> MEMBERS OF THE FC RECEPTOR HOMOLOG GENE FAMILY (FCRH1-3, 6),
RELATED REAGENTS, AND USES THEREOF

<130> 21085.0037P1

<141> 2003-03-25

<150> US 60/367,667

<151> 2002-03-25

<160> 102

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 1

Lys	Arg	Lys	Ile	Gly	Arg	Arg	Ser	Ala	Arg	Asp	Pro	Leu	Arg	Ser	Leu	20
1				5					10					15		
Pro	Ser	Pro	Leu	Pro	Gln	Glu	Phe	Thr	Tyr	Leu	Asn	Ser	Pro	Thr	Pro	
			20					25					30			
Gly	Gln	Leu	Gln	Pro	Ile	Tyr	Glu	Asn	Val	Asn	Val	Val	Ser	Gly	Asp	
		35					40					45				
Glu	Val	Tyr	Ser	Leu	Ala	Tyr	Tyr	Asn	Gln	Pro	Glu	Gln	Glu	Ser	Val	
		50				55					60					
Ala	Ala	Glu	Thr	Leu	Gly	Thr	His	Met	Glu	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Asp	
		65			70				75					80		
Ile	Tyr	Ser	Arg	Leu	Arg	Lys	Ala	Asn	Ile	Thr	Asp	Val	Asp	Tyr	Glu	
				85					90					95		
Asp	Ala	Met														

<210> 2

<211> 413

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 2

Ala	Glu	Leu	Phe	Leu	Ile	Ala	Ser	Pro	Ser	His	Pro	Thr	Glu	Gly	Ser	30
1				5					10					15		
Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Lys	Met	Pro	Phe	Leu	Gln	Ser	Ser	Asp	Ala	
			20					25						30		

10

20

30

Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly
 35 40 45
 Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp
 50 55 60
 Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu
 65 70 75 80
 Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp
 85 90 95
 Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp
 100 105 110
 Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr
 115 120 125
 Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr
 130 135 140
 Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser
 145 150 155 160
 Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser
 165 170 175
 Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro
 180 185 190
 Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Ala Val Glu Asp Val
 195 200 205
 Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Ile Leu Tyr
 210 215 220
 Trp Phe Tyr His Glu Asp Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly
 245 250 255
 Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu
 260 265 270
 Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His
 275 280 285
 Leu Thr Ser Gly Val Ile Glu Gly Leu Leu Ser Thr Leu Gly Pro Ala
 290 295 300
 Thr Val Ala Leu Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg
 305 310 315 320
 Arg Ser Ala Arg Asp Pro Leu Arg Ser Leu Pro Ser Pro Leu Pro Gln
 325 330 335
 Glu Phe Thr Tyr Leu Asn Ser Pro Thr Pro Gly Gln Leu Gln Pro Ile
 340 345 350
 Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asp Glu Val Tyr Ser Leu Ala
 355 360 365
 Tyr Tyr Asn Gln Pro Glu Gln Glu Ser Val Ala Ala Glu Thr Leu Gly
 370 375 380
 Thr His Met Glu Asp Lys Val Ser Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Arg
 385 390 395 400
 Lys Ala Asn Ile Thr Asp Val Asp Tyr Glu Asp Ala Met
 405 410

10

20

30

<210> 3
 <211> 86
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 3
 His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr Asn Glu Pro Arg Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr Ser Ser Pro Thr Pro Asp
 20 25 30
 Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn Val Gly Ser Val Asp Val
 35 40 45
 Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met Gln Gln Pro Glu Ser Ser
 50 55 60
 Ala Asn Ile Arg Thr Leu Glu Asn Lys Asp Ser Gln Val Ile Tyr
 65 70 75 80
 Ser Ser Val Lys Lys Ser
 85

<210> 4
 <211> 489
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 4
 Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp Ser Ile Val
 1 5 10 15
 Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys Met Ala Tyr
 20 25 30
 His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe Ser Asp Phe
 35 40 45
 Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr Phe Cys Ser
 50 55 60
 Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn Ile Val Lys
 65 70 75 80
 Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr Ala Ser Ser
 85 90 95
 Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys Glu Thr Arg
 100 105 110
 Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg
 115 120 125
 Glu Asn Gln Val Leu Gly Ser Gly Trp Ser Ser Ser Pro Glu Leu Gln
 130 135 140
 Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Lys Ala
 145 150 155 160
 Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln Ser Gln Ile
 165 170 175
 His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu Ile Arg Ala
 180 185 190
 Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu Leu Cys Ser
 195 200 205
 Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr Arg Glu Ala
 210 215 220
 Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Tyr Cys
 245 250 255
 Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val Val Asn Ile
 260 265 270
 Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg Ser Pro
 275 280 285
 Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala
 290 295 300
 Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Val

20

30

```

305          310          315          320
Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn
          325          330          335
Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn
          340          345          350
Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val Ser Ile Ser
          355          360          365
Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala Gly Val Leu Trp
          370          375          380
Gly Leu Phe Gly Val Leu Gly Phe Thr Gly Val Ala Leu Leu Leu Tyr
385          390          395
Ala Leu Phe His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr Asn Glu Pro
          405          410          415
Arg Gly Ala Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr Ser Ser Pro
          420          425          430
Thr Pro Asp Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn Val Gly Ser
          435          440          445
Val Asp Val Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met Gln Gln Pro
          450          455          460
Glu Ser Ser Ala Asn Ile Arg Thr Leu Leu Glu Asn Lys Asp Ser Gln
465          470          475          480
Val Ile Tyr Ser Ser Val Lys Lys Ser
          485

```

```

<210> 5
<211> 140
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 5
His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr Gly
1          5          10          15
Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Arg
          20          25          30
Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu Ala
          35          40          45
Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Val Asn Pro Gly Asp Ser
          50          55          60
Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu Asn
65          70          75          80
Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr Val
          85          90          95
Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly Glu
          100          105          110
Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn Tyr
          115          120          125
Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
130          135          140

```

```

<210> 6
<211> 717
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

10

20

30

<400> 6

Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr
1 5 10 15
Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His
20 25 30
Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu
35 40 45
Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln
50 55 60
Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe
65 70 75 80
Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly
85 90 95
Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His
100 105 110
Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn
115 120 125
Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr
130 135 140
His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr
145 150 155 160
Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro Val
165 170 175
Leu Arg Ala Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu
180 185 190
Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln
195 200 205
Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg
210 215 220
Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser
225 230 235 240
Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser
245 250 255
Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn
260 265 270
Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met
275 280 285
Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser
290 295 300
Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg
305 310 315 320
Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala
325 330 335
Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser
340 345 350
Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu
355 360 365
Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu
370 375 380
Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe
385 390 395 400
Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr
420 425 430
Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val
435 440 445
Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg
450 455 460

10

20

30

Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys
465 470 475 480
Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu
485 490 495
Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser
500 505 510
Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu
515 520 525
Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn
530 535 540
Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly Leu Thr Ala Ala Gly Ile
545 550 555 560
Thr Gly Leu Val Leu Ser Ile Leu Val Leu Ala Ala Ala Ala Leu
565 570 575
Leu His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr
580 585 590
Gly Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser
595 600 605
Arg Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu
610 615 620
Ala Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Val Asn Pro Gly Asp
625 630 635 640
Ser Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu
645 650 655
Asn Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr
660 665 670
Val Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly
675 680 685
Glu Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn
690 695 700
Tyr Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
705 710 715

10

20

<210> 7
<211> 300
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 7
aaaagaaaaa taggaagacy ttcagccagg gatccactca ggagccttcc cagccctcta 60
ccccaaagagt tcacctacct caactcacct accccagggc agctacagcc tatatatgaa 120
aatgtgaatg ttgtaagtgg ggatgagggt tattcactgg cgtactataa ccagccggag 180
caggaatcag tagcagcaga aaccctgggg acacatatgg aggacaaggt ttccttagac 240
atctattcca ggctgaggaa agcaaacatt acagatgtgg actatgaaga tgctatgtaa 300

30

<210> 8
<211> 2038
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 8
ctcgaactctg aggtgcattc ttttttgat gagaggcatc tctaggtacc atccctgacc 60
tggtcctcat gctgcagagg ctggttctgt tgatctgtgc tccactctgt gaacctgccg 120

40

```

agctgttttt gatagccagc ccoctcccatc ccacagaggg gagcccagtg accctgacgt      180
gtaagatgcc ctttctacag agttcagatg cccagttcca gttctgcttt ttcagagaca      240
ccccggcctt gggcccaggc tggagcagct cccccaagct ccagatcgct gccatgtgga      300
aagaagacac agggtcatac tggtgcgagg cacagacaat ggogtccaaa gtcttgagga      360
gcagagatc  ccagataaat gtgcacaggg tccctgtcgc tgatgtgagc ttggagactc      420
agcccccagg aggacaggtg atggaggggag acaggctggt cctcatctgc tcagttgcta      480
tgggcacagg agacatcacc ttcottttgg tacaaggggg tgtaggttta aaccttcagt      540
caaagaccca gcgttcactg acagcagagt atgagattcc ttcagtgagg gagagtgatg      600
gcatacactgt cagaatoccc gtgtctcggc caatcctcat gctcagggtc cccaggggccc      720
aggctgcagt ggaggatgtg ctggagcttc actgtgaggg cctgagaggg tctcctccaa      780
tcoctgtaactg gttttatcac gaggatatca cctgggggag caggtcggcc cctctggag      840
gaggagcctc cttcaacott tccctgactg aagaacattc tggaaactac tcoctgtgagg      900
ccaacaatgg cctggggggcc cagcgcagtg agggoggtgac actcaacttc acagtgccca      960
ctggggccag aagcaatcat cttacctcag gagtccattga ggggtgctc agcaccttg      1020
gtccagccac cgtggcotta ttattttgct acggcctcaa aagaaaaata ggaagacgtt      1080
cagccaggga tccactcagg agccttccca gccctctacc ccaagagttc acctacctca      1140
actcacctac cccagggcag ctacagccta tatatgaaaa tgtgaatgtt gtaagtgggg      1200
atgaggttta ttcactggcg tactataacc agccggagca ggaatcagta gcagcagaaa      1260
cctctggggac acatattggag gacaagggtt ccttagacat ctattccagg ctgaggaaag      1320
caaacattac agatgtggac tatgaagatg ctatgtaagg ttatggaaga tctctgctctt      1380
tgaaaaccat ccatgacccc aagcctcagg cctgatatgt tcttcagaga tcoctggggca      1440
ttagcttcc  agtatacctc ttctggatgc cattctccat ggcaactatc cttcatctac      1500
tgtgaagtga agttggcgca gccctgaaga aactacctag gagaactaat agacacagga      1560
gtgacagggg ctttgttacc agaaccagat tcctgccggc tcctttgaaa acaggtcata      1620
ttgtgctctt ctgtttacaa gaggaacaa gatggaataa aagaaattgg gatcttgggt      1680
tggagggaca gtgaagctta gagcacatga actcaagggt agtgactctg caggacttca      1740
cagagagagc tgtgcccatc attcagtcca agtgctttct ctgccagac agcacagaac      1800
tccagccccg ctaottacat ggatcatcga gtttccacct aaaaatgat tctatttatt      1860
ttgagtcact gttaccaaat tagaactaaa acaaagttac ataaaaagt attgtgactc      1920
cacttaattt tagtgaogta tttttgtata tataggccaa cctataccac atccaaaatt      1980
atgtatctat tacagccoct agaagcttta taaatacagt gtgtctctt ttattcac      2038

```

10

20

```

<210> 9
<211> 261
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 9
cacaagatat caggagaaaag ttctgccact aatgaaccca gaggggcttc caggccaaat      60
cctcaagagt tcacctattc aagcccaacc ccagacatgg aggagctgca gccagtgat      120
gtcaatgtgg gctctgtaga tgtggatgtg gtttattctc aggtctggag catgcagcag      180
ccagaaagct cagcaaacat caggacactt ctggagaaca aggactccca agtcatctac      240
tctctgtga agaaatcata a

```

30

```

<210> 10
<211> 2573
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 10
ggtgaccaag agtacatctc ttttcaaata gctggattag gtctcatgct tgctgtggtc      60
attgctggtc atctttgatg cagtcaactga acaggcagat tcgctgacct ttgtggcgcc      120

```

40

```

ctctttctgtc ttcgaaggag acagcatcgt totgaaatgc caggggagaac agaactggaa 180
aattcagaag atggcttacc ataaggataa caaagagtta tctgttttca aaaaattctc 240
agatttcoctt atccaaagtg cagttttaaag tgacagtggg aactatttct gtagtaccaa 300
aggacaactc tttctctggg ataaaacttc aaatatagta aagataaaag tccaagagct 360
ctttcaacgt cctgtgctga ctgccagctc cttocagccc atcgaagggg gtccagtggag 420
cctgaaatgt gagaccgggc tctctccaca gaggttggat gttcaactcc agttctgctt 480
cttcagagaa aaccagggtcc tggggtcagg ctggagcagc tctccggagc tccagatttc 540
tgccgtgtgg agtgaagaca cagggtctta ctggtgcaag gcagaaaacg tgactcacag 600
gatcagaaaa cagagcctcc aatcccagat tcacgtgcag agaatcccca tctctaagt 660
aagcctggag atccggggccc ccgggggaca ggtgactgaa ggacaaaaac tgatcctgct 720
ctgctcagtg gctgggggta caggaaatgt cacattctcc tggtagagag aggccacagg 780
aaccagtatg ggaagaaaaa cccagcgttc cctgtcagca gagctggaga tcccagctgt 840
gaaagagagt gatgccggca aatattactg tagagctgac aacggccatg tgcctatcca 900
gagcaagggt gtgaatatcc ctgtgagaat tccagtgtct cgcctgtccc tcaccctcag 960
gtctcctggg gccaggctg cagtggggga cctgctggag ctctactgtg aggccctgag 1020
aggctctccc ccaatcttgt accaatittt tcatgaggat gtcacccttg ggaaccagctc 1080
ggccccctct ggaggagggg cctccttcaa cctctctttg actgcagaaac attctggaaa 1140
ctactcctgt gagggcaaca acggcctggg ggcccagtcg agtgaggcag tgcccagctc 1200
catctcagga cctgatggct atagaagaga cctcatgaca gctggagttc tctggggact 1260
gtttgggtgc ctgtgtttca ctgggtttgc tttgctgttg tatgecttgt tccacaagat 1320
atcaggagaa agttctgcca ctaatgaacc cagaggggct tccaggccaa atcctcaaga 1380
gttcacctat tcaagcccaa ccccagacat ggagygagctg cagccagtgat atgtcaatgt 1440
gggctctgta gatgtggatg tggtttattc tcaggtctgg agcatgcagc agccagaaag 1500
ctcagcaaac atcaggacac ttctggagaa caaggactcc caagtcatct actcttctgt 1560
gaagaaatca taacacttgg aggaatcaga agggaagatc aacagcaagg atggggcatc 1620
attaagaatt gctataaaac cttatgaaaa tgcttgaggc ttatcacctg ccacagccag 1680
aacgtgctc agggagcacc tctgtcatt tttgtcctga tgatgtttct tctccaatat 1740
cttcttttac ctatcaatat tcattgaact gctgtacat ccagacactg tgcaataaaa 1800
ttatctctgc taccttctct taagcaatca gtgtgtaaag atttgagggg agaatgaata 1860
agagatacaa ggtctcactc tcatctactg tgaagtgatg agaacaggac ttgatagtgg 1920
tgtattaact tttttatgtg ctgctggata cagtttgcta atattttgtt gagaattttt 1980
gcaaatatgt tcattgggaa tattggcctg aaattttctt ttccactgtg tctctgccag 2040
aatgtttgta tcaggctgat gctggcttca tagaatgagt taggcaggag cctctcctcc 2100
ttgatttttt gccatagttt cagcaggatt ggtaccagtt attctttctg catcttgtag 2160
aaltcagta tgaatccatc tggctaggg cttttgtggt ggttggtgtaag ttttttatta 2220
ctaattcaac ttcagcgtt gatattggtc taggaggggt ttctgtctct tctgtggtca 2280
atcttgggag attgtgtgtt tccaggaatt tagccgtttc ctccagattt tcttctttat 2340
gtgcacgcac ttgagtgtaa acataactta tatgcactgg gaaacccaaa aatctgtgtg 2400
acttgccttta ttgcagcatt tgttttattt tggtagctg gaactgaacc tgcaatatca 2460
ccaaagtatg catatagttg caaaaatgtg atttttgaca tagtaaatat gagtatttgc 2520
aataaactat gatattactt ttgtaagtat atagaataaa atgtaataaa tct 2573

```

10

20

```

<210> 11
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

30

```

<400> 11
cattacgcca gggcccgag gaaaccagga ggaactttctg ccaactggaac atctagtccac 60
agtctagcgg agtgtcagga gcccttctctg tccaggcctt ccaggataga cctcagagag 120
cccactcact ctaaaacct agcccacatg gagctggagc caatgtacag caatgtaaat 180
cctggagata gcaaccgat ttattcccag atctggagca tccagcatac aaaagaaaaac 240
tcagctaatt gtccaatgat gcatcaagag catgaggaac ttacagtctt ctattcagaa 300
ctgaagaaga cacaccgaga cgactctgca ggggaggtta gaagcagagg cagggcccat 360
gaagaagatg atgaagaaaa ctatgagaat gtaccacgtg tattactggc ctccagaccac 420
tag 423

```

40

<210> 12
 <211> 2416
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

```

<400> 12
gtctcatctg agtagcagct tcoctgccctc cttcttggag ataagtcggg cttttggtga      60
gacagacttt occaaccctc tgcccggcog gtgoccatgc ttctgtggct gctgctgctg      120
atocctgactc ctggaagaga acaatcaggg gtggcccca aagotgtact tctcctcaat      180
cctoccatggt ccacagcctt caaaggagaa aaagtggctc tcatatgcag cagcatalca      240
cattccctag cccagggaga cacatatggt tatcacgatg agaagttggt gaaaataaaa      300
catgacaaga tccaaattac agagcctgga aattaccaat gtaagaccog aggatccctc      360
ctcagtgatg cctgtcatgt ggaattttca cccgactggc tgatcctgca ggctttacat      420
cctgtctttg aaggagacaa tgtcattctg agatgtcagg ggaagacaaa caaaaacact      480
catcaaaaagg tttactacaa ggatggaaaa cagcttccta atagttataa tttagagaag      540
atcacagtga attcagctct cagggataat agcaaatatc attgtactgc ttataggaag      600
ttttacatac ttgacattga agtaacttca aaaccctaa atatccaagt tcaagagctg      660
tttctacatc ctgtgctgag agccagctct tccacgccc tagaggggag tcccatgacc      720
ctgaocctgtg agaccagct ctctccacag aggcagatg tccagctgca attctccctc      780
ttcagagata gccagacctc cggattgggc tggagcaggt ccccagact ccagatccct      840
gccatgtgga ctgaagactc agggctttac tgggtgtgagg tggagacagt gactcaccgc      900
atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata cgtgtacaga gagtccctgt gtctaattgtg      960
aatctagaga tccggcccac cggagggcag ctgattgaag gagaataat ggtccttatt      1020
tgctcagtag cccagggttc agggactgtc acattctctc ggcacaaaaga aggaagagta      1080
agaagcctgg gtagaaagac ccagcgttcc ctgttggcag agctgcatgt tctcaccctg      1140
aaggagagtg atgcagggag ataactactgt gcagctgata acgttcacag ccccatcctc      1200
agcacgtgga ttcagagcac cgtgagaatt cgggtatctc accctgtcct caccttcagg      1260
gctcccaggg cccacactgt ggtgggggac ctgctggagc ttcactgtga gtccctgaga      1320
ggctctcccc cgatcctgta ccgattttat catgaggacg tcaccctggg gaacagctca      1380
gccccctctg gaggaggagc ctctctcaac ctctctctga ctgcagaaca tcttggaaac      1440
tactcctgtg atgcagacaa tggcctgggg gccagcaca gtcattggagt gagtctcagg      1500
gtcacagttc cgtgtgtctg ccccgctctc accctcaggg ctcccggggc ccaggctgtg      1560
gtgggggacc tgctggagct tcaactgtgag tccctgagag gctccctccc gatcctgtac      1620
tggttttatc acgaggatga caccttgggg aacatctcgg cccactctgg aggaggggca      1680
tccttcaacc tctctctgac tacagaacat tctggaaact actcatgtga ggctgacaat      1740
ggcctggggg cccagcacag taaagtgggt acaactcaatg ttacaggaac ttcagggaac      1800
agaacaggcc ttaccgctgc gggaatcacg gggctgtgtc tcagcatcct cgtccttget      1860
gctgtctgct ctctgctgca ttacgccagg gccogaagga aaccaggagg actttctgcc      1920
actggaacat ctagtccacag tcctagccag tgtcaggagc ctctctctgc caggccttcc      1980
aggatagacc ctcaagagcc cactcactct aaaccactag cccaatgga gctggagcca      2040
atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc aacccgattt attcccagat ctggagcacc      2100
cagcatalcaa aagaaaactc agctaattgt ccaatgatgc atcaagagca tgaggaaact      2160
acagtcctct attcagaact gaagaagaca caccagacg actctgacgg ggaggctagc      2220
agcagaggca gggcccatga agaagatgat gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta      2280
ttactggcct cagaccacta gcccttacc cagagtggcc cacaggaac agcctgcacc      2340
atTTTTTTTT ctgttctctc caaccacaca tcatccatct ctccagactc tgcctcctac      2400
gaggctgggc tgcagg
  
```

10

20

30

<210> 13
 <211> 873
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

40

```

<400> 13
gagctgtttt tgatagccag cccctcccat cccacagagg ggagcccagt gaccctgacg      60
tgtaagatgc cctttctaca gagtccagat gcccagttcc agttctgctt tttcagagac      120
acccgggcct tgggcccagg ctggagcagc tcccccaagc tccagatogc tgccatgtgg      180
aaagaagaca cagggtcata ctggtgcgag gcacagacaa tggcgtccaa agtcttgagg      240
agcaggagat cccagataaa tgtgcacagg gtccctgtcg ctgatgtgag cttggagact      300
cagcccccag gaggacaggt gatggaggga gacaggctgg tcctcatotg ctcagttgct      360
atgggcacag gagacatcac cttcctttgg taaaaagggg ctgtaggttt aaaccttcag      420
tcaaagacc agcgttcact gacagcagag tatgagattc cttcagtgag ggagagtgat      480
gctgagcaat attactgtgt agctgaaaat ggctatggtc ccagcccag tgggctgggtg      540
agcatcactg tcagaatccc ggtgtctcgc ccaatcctca tgcctcagggc tcccaggggc      600
caggctgcaag tggaggatgt gctggagctt cactgtgagg cctgagagg ctctcctcca      660
atcctgtact ggttttatca cgaggatata accctgggga gcaggctggc cccctctgga      720
ggaggagcct ccttcaacct ttccctgact gaagaacatt ctggaaacta ctctgtgag      780
gccaacaatg gcctgggggc ccagcgcagt gaggcgtgta cactcaactt cacagtgccct      840
actggggcca gaagcaatca tcttaacctca gga      873

```

10

```

<210> 14
<211> 1137
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
      synthetic construct

```

```

<400> 14
acccttggcg cgcctcttc tgtottcgaa ggagacagca tcgttttgaa atgccaggga      60
gaacagaact ggaaaattca gaagatggct taccataagg ataacaaaga gttatctgtt      120
ttcaaaaaat tctcagattt cottatccaa agtgcagttt taagtgcagag tggtaactat      180
ttctgtagta ccaaaggaca actctttctc tgggataaaa cttcaaatat agtaaagata      240
aaagtccaag agctctttca acgtcctgtg ctgactgcc a gctccttcca gcccatcgaa      300
gggggtccag tgagcctgaa atgtgagacc cggctctctc cacagagggtt ggatgttcaa      360
ctccagttct gcttcttcag agaaaaccag gtccctgggtg caggctggag cagctctccg      420
gagctccaga tttctgccgt gtggagtgaa gacacagggt cttactggtg caaggcagaa      480
acggtgaact acaggatcag aaaacagagc ctccaatccc agattcacgt gcagagaatc      540
cccctctcta atgtaagctt ggagatccgg gccccgggg gacaggtgac tgaaggacaa      600
aaactgatcc tgcctctgctc agtggctggg ggtacaggaa atgtcacatt ctctgggtac      660
agagaggcca caggaaccag tatgggaaag aaaaccagc gttccctgtc agcagagctg      720
gagatcccag ctgtgaaaga gagtgatecc ggcaaatatt actgtagagc tgacaacggc      780
catgtgecta tccagagcaa ggtgggtgat atccctgtga gaattccagt gtctgcacct      840
gtcctcacc ctcaggtctcc tggggcccag gctgcagtgg gggacctgct ggagcttcac      900
tgtgaggccc tgagaggctc tcccccaatc ttgtaccaat ttatcatga ggatgtcacc      960
cttgggaaca gctcggcccc ctctggagga ggggcctcct tcaacctctc tttgactgca      1020
gaacattctg gaaactactc ctgtgaggcc aacaacggcc tggggggcca gtgcagtgg      1080
gcagtgccag tctccatctc aggacctgat ggctatagaa gagacctcat gacagct      1137

```

20

```

<210> 15
<211> 1659
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
      synthetic construct

```

```

<400> 15
gtggccccc aaagctgtact totctcaaat cctccatggt ccacagcctt caaaggagaa      60
aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca cattccctag cccagggaga cacatattgg      120
tatoacgatg agaagttggt gaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga      180
aattaccaat gtaagaccgg aggatcctcc ctcaagtgat ccgtgcatgt ggaattttca      240

```

40


```

cccgaactggc  tgatcctgca  ggctttacat  cctgtctttg  aaggagacaa  tgtcattctg  300
agatgtcagg  ggaaagacaa  caaaaacact  catcaaaagg  tttactacaa  ggatggaaaa  360
cagcttcccta  atagttataa  tttagagaag  atcacagtga  attcagttct  cagggataat  420
agcaaatatc  attgtactgc  ttataggaag  ttttacatac  ttgacattga  agtaacttca  480
aaaccocctaa  atatccaagt  tcaagagctg  tttctacatc  ctgtgctgag  agccagctct  540
tccacgcccc  tagaggggag  tcccatgacc  ctgaactgtg  agaccagct  ctctccacag  600
aggccagatg  tccagctgca  attctccctc  ttcagagata  gccagacct  cggattgggc  660
tggagcaggt  cccccagact  ccagatccct  gccatgtgga  ctgaagactc  agggctttac  720
tgggtgtgagg  tggagacagt  gactcacagc  atcaaaaaaa  ggagcctgag  atctcagata  780
cgtgtacaga  gagtcctctg  gtctaattgt  aatctagaga  tccggccac  cggagggcag  840
ctgattgaag  gagaaaatat  ggtccttatt  tgcctagtga  cccagggttc  agggactgtc  900
acatttctct  ggcacaaaaga  aggaagagta  agaagcctgg  gtagaaaagac  ccagcgttcc  960
ctggttggcag  agctgcatgt  tctcaccgtg  aaggagagtg  atgcagggag  atactactgt  1020
gcagctgata  acgttcacag  ccccatctct  agcaactgga  ttcagctcac  cgtgagaatt  1080
ccggatctct  accctgtcct  cactctcagg  gctcccagg  cccacactgt  ggtgggggac  1140
ctgctggagc  ttcactgtga  gtccctgaga  ggctctccc  cgatcctgta  ccgattttat  1200
catgaggacg  tcaccctggg  gaacagctca  gccccctctg  gaggaggagc  ctccctcaac  1260
ctctctctga  ctgcagaaca  ttctggaaac  tactctctgt  atgcagacaa  tggcctgggg  1320
gccagcaca  gtcactgag  gagtctcagg  gtcacagttc  cgggtgtctc  ccccgtctc  1380
accctcagg  ctcccgggg  ccaggctgtg  gtgggggacc  tgttggagct  tcaactgtgag  1440
tccctgagag  gctccttccc  gatcctgtac  tggttttatc  acgaggatga  caccttgggg  1500
aacatctcgg  cccactctgg  aggaggggca  tcttcaacc  tctctctgac  tacagaacat  1560
tctggaaact  actcatgtga  ggtgacaat  ggcttgggg  cccagcacag  taaagtgggt  1620
acactcaatg  ttacaggaac  ttccaggaac  agaacaggg  1659

```

```

<210> 16
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
      synthetic construct

```

```

<400> 16
cattacgcca  gggcccgaag  gaaaccagga  ggaattttct  ccaactggaac  atctagtcaac  60
agtcttagcg  agtgtcagga  gccttcctct  tccaggcctt  ccaggataga  ccccaagag  120
cccactcaact  ctaaaccaact  agccccaatg  gagctggagc  caatgtacag  caatgcaaat  180
cctggagata  gcaaccggat  ttattcccag  atctggagca  tccagcatac  aaaagaaaa  240
toagctaatt  gtccaatgat  gcatcaagag  catgaggaac  ttacagtctc  ctattcagaa  300
ctgaagaaga  cacaccgaga  cgactctgca  ggggaggcta  gcagcagagg  cagggcccat  360
gaagaagatg  atgaagaaaa  ctatgagaat  gtaccacgtg  tattactggc  ctcagaccac  420
tag

```

```

<210> 17
<211> 2151
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
      synthetic construct

```

```

<400> 17
gtggccocaa  aagctgtact  tctcctcaat  octccatggt  ccacagcctt  caaaggagaa  60
aaagtggctc  tcatatgcag  cagcatatca  cattccctag  cccagggaga  cacatattgg  120
tatoacgatg  agaagttggt  gaaaaataaaa  catgacaaga  tccaaattac  agagcctgga  180
aattaccaat  gtaagacccc  aggatcctcc  ctcagtgatg  cctgcatgt  ggaattttca  240
cccgactggc  tgatcctgca  ggctttacat  cctgtctttg  aaggagacaa  tgtcattctg  300
agatgtcagg  ggaaagacaa  caaaaacact  catcaaaagg  tttactacaa  ggatggaaaa  360
cagcttcccta  atagttataa  tttagagaag  atcacagtga  attcagttct  cagggataat  420

```

10

20

30

40

```

agcaaatatc attgtactgc ttataggaag ttttacatac ttgacattga agtaacttca      480
aaaccocctaa atatccaagt tcaagagctg tttctacatc ctgtgctgag agccagctct      540
tccacgcca tagaggggag tcccatgacc ctgacctgtg agaccagct ctctccacag      600
aggccagatg tccagctgca attotccctc ttcagagata gccagaacct cggattgggc      660
tggagcaggc ccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggctcttac      720
tgggtgtgagg tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata      780
cgtgtacaga gagtccctgt gtctaattgt aatctagaga tccggcccac cggagggcag      840
ctgattgaag gagaaaaat ggtccttatt tgctcagtag cccagggttc agggactgtc      900
acattctcct ggccaaaaga aggaagagta agaagcctgg gtagaaaagc ccagcgttcc      960
ctgttggcag agctgcatgt totcaccgtg aaggagagtg atgcagggag atactactgt     1020
gcagctgata acgttcacag ccccatcctc agcacgtgga ttcagagtcac cgtgagaatt     1080
ccggatatctc accctgtcct caccttcagg gctcccaggg cccacaactgt ggtggggggac     1140
ctgctggagc ttcaactgtga gtccotgaga ggctctcccc cgatcctgta ccgattttat     1200
catgaggagc tcaccctggg gaacagctca gccccctctg gaggaggagc ctcttcaac     1260
ctctctctga ctgcagaaca ttctggaaac tactctgtg atgcagacaa tggcctgggg     1320
gcccagcaca gtcatggagt gagtctcagg gtcacagttc cgtgtgtctc cccgtcctc     1380
accctcaggc ctcccggggc ccaggctgtg tggggggacc tgctggagct tcaactgtgag     1440
tccctgagag gctccttccc gatcctgtac tggttttatc acgaggatga caccttgggg     1500
aacatctcgg cccactctgg aggaggggca tccttcaacc tctctctgac tacagaacat     1560
tetggaaact actcatgtga ggctgacaat ggctgggggg cccagcacag taaagtgtg     1620
acaactcaatg ttacaggaac ttccaggaac agaacaggcc ttaccgctgc gggaatcacg     1680
gggctggtgc tcagcatcct ogtccttgcct gctgtctgtc ctctgtgca ttacgccagg     1740
gcccgaagga aaccaggagg actttctgcc actggaacat ctagtacag tcttagcgag     1800
tgtcaggagc ctctctgtc caggccttcc aggatagaac ctcaagagcc cactcactct     1860
aaaccactag ccccaatgca gctggagcca atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc     1920
aaccggattt attcccagat ctggagcatc cagcatacaa aagaaaactc agctaattgt     1980
ccaatgatgc atcaagagca tgaggaactt acagtctctc attcagaact gaagaagaca     2040
caccagacgc actctgcagg ggaggctagc agcagaggca gggcccatga agaagatgat     2100
gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta ttactggcct cagaccacta g                2151

```

10

```

<210> 18
<211> 315
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

20

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 18
agatcctgga gaaaagctyg gcccttcca tccagatac caccacagc tccaggtgga      60
gagcagtgcc cactatatgc caactgcat caccagaag ggaaagatga aggtgttgtc     120
tactctgtgg tgcatagaac ctcaaagagg agtgaagcca ggtctgtgta gttcaccgtg     180
gggagaaaagg acagttctat catctgtgcg gaggtgagat gcctgcagcc cagtgaggtt     240
tcattccagg aggtgaatat gagaagcagg actctccaag aaccotttag cgactgtgag     300
gaggttctct gctag                315

```

```

<210> 19
<211> 870
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 19
actgtctggc tgtacctoca agcctggcca aaccctgtgt ttgaaggaga tgccctgact      60
ctgcgatgtc agggatggaa gaatacacca ctgtctcagg tgaagttcta cagagatgga     120
aaattccttc atttctctaa ggaaaaccag actctgtcca tgggagcagc aacagtgccag     180
agccgtggcc agtacagctg ctctgggagc gtgatgtata ttccacagac attoacacaa     240

```

40

```

acttcagaga ctgccatggt tcaagtccaa gagctgtttc cacctcctgt gctgagtgcc 300
atcccccttc ctgagccccg agagggtagc ctgggtgacc tgagatgtca gacaaaagctg 360
cacccccctga ggtcagcctt gaggtcctt ttctccttcc acaaggacgg ccacaacctg 420
caggacaggg gccctcacc agaactctgc atccccggag ccaaggaggg agactctggg 480
ctttactggt gtgaggtggc cctgagggg ggccagggtcc agaagcagag cccccagctg 540
gaggtcagag tgcaggctcc tgtatcccgt cctgtgctca ctctgcacca cgggctctgt 600
gacctgtctg tgggggacat ggtgcagctc ctctgtgagg cacagagggg ctccccctccg 660
atcctgtatt ccttctacct tgatgagaag attgtgggga accactcagc tcctctgtgt 720
ggaaccacct ccctcctctt cccagtgaag tcagaacagg atgctgggaa ctactcctgc 780
gaggttgaga acagtgtctc cagagagagg agtgagccca agaagctgtc tctgaagggt 840
tctcaagtct tgttcaactc cgcagcaac

```

```

<210> 20
<211> 1257
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

10

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 20
actgtctggc tgtacctcca agcctggcca aacctgtgt ttgaaggaga tgcctgact 60
ctgccgatgtc agggatggaa gaatacacca ctgtctcagg tgaagttcta cagagatgga 120
aaattccttc atttctctaa ggaaaaccag actctgtcca tgggagcagc aacagtgcag 180
agccgtggcc agtacagctg ctctgggcag gtgatgtata ttccacagac attcacacaa 240
acttcagaga ctgccatggt tcaagtccaa gagctgtttc cacctcctgt gctgagtgcc 300
atcccccttc ctgagccccg agagggtagc ctgggtgacc tgagatgtca gacaaaagctg 360
cacccccctga ggtcagcctt gaggtcctt ttctccttcc acaaggacgg ccacaacctg 420
caggacaggg gccctcacc agaactctgc atccccggag ccaaggaggg agactctggg 480
ctttactggt gtgaggtggc cctgagggg ggccagggtcc agaagcagag cccccagctg 540
gaggtcagag tgcaggctcc tgtatcccgt cctgtgctca ctctgcacca cgggctctgt 600
gacctgtctg tgggggacat ggtgcagctc ctctgtgagg cacagagggg ctccccctccg 660
atcctgtatt ccttctacct tgatgagaag attgtgggga accactcagc tcctctgtgt 720
ggaaccacct ccctcctctt cccagtgaag tcagaacagg atgctgggaa ctactcctgc 780
gaggttgaga acagtgtctc cagagagagg agtgagccca agaagctgtc tctgaagggt 840
tctcaagtct tgttcaactc cgcagcaac tggctgggtc cttggcttcc tgcgagcctg 900
cttggcctga tggttattgc tgtgcactt ctggtttatg tgagatcctg gagaaaagct 960
gggccccttc catcccagat accaccacac gctccagggt gagagcagtg cccactatat 1020
gccaacgtgc atcaccagaa agggaaagat gaaggtggtg totactctgt ggtgcataga 1080
acctcaaaga ggagtgaagc caggtctgct gagttaccgg tggggagaaa ggacagttct 1140
atcatctgtg cggaggtgag atgcctgcag cccagtgagg ttccatccac ggaggtgaat 1200
atgagaagca ggactctcca agaaccctt agcgaactgtg aggaggttct ctgctag 1257

```

20

```

<210> 21
<211> 292
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 21
Ala Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro Ser His Pro Thr Glu Gly Ser
1 5 10 15
Pro Val Thr Leu Thr Cys Lys Met Pro Phe Leu Gln Ser Ser Asp Ala
20 25 30
Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly
35 40 45

```

40

Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp
50 55 60
Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Glu Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu
65 70 75 80
Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp
85 90 95
Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp
100 105 110
Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr
115 120 125
Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr
130 135 140
Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser
145 150 155 160
Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser
165 170 175
Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro
180 185 190
Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Ala Val Glu Asp Val
195 200 205
Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
210 215 220
Trp Phe Tyr His Glu Asp Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Ala Pro Ser
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly
245 250 255
Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu
260 265 270
Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His
275 280 285
Leu Thr Ser Gly
290

10

20

<210> 22
<211> 380
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 22
Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp Ser Ile Val
1 5 10 15
Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys Met Ala Tyr
20 25 30
His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe Ser Asp Phe
35 40 45
Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr Phe Cys Ser
50 55 60
Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn Ile Val Lys
65 70 75 80
Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr Ala Ser Ser
85 90 95
Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys Glu Thr Arg
100 105 110
Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg
115 120 125
Glu Asn Gln Val Leu Gly Ser Gly Trp Ser Ser Ser Pro Glu Leu Gln
130 135 140

30

40

Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Lys Ala
 145 150 155 160
 Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln Ser Gln Ile
 165 170 175
 His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu Ile Arg Ala
 180 185 190
 Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu Leu Cys Ser
 195 200 205
 Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr Arg Glu Ala
 210 215 220
 Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Tyr Cys
 245 250 255
 Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val Val Asn Ile
 260 265 270
 Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg Ser Pro
 275 280 285
 Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala
 290 295 300
 Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Val
 305 310 315 320
 Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn
 325 330 335
 Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn
 340 345 350
 Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val Ser Ile Ser
 355 360 365
 Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala
 370 375 380

10

<210> 23
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 23
 His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser Arg
 20 25 30
 Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu Ala
 35 40 45
 Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Ala Asn Pro Gly Asp Ser
 50 55 60
 Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu Asn
 65 70 75 80
 Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr Val
 85 90 95
 Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly Glu
 100 105 110
 Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn Tyr
 115 120 125
 Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
 130 135 140

30

<210> 24

40

<211> 554
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

<400> 24
Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr
1      5      10
Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His
20      25      30
Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu
35      40      45
Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln
50      55      60
Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe
65      70      75      80
Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly
85      90      95
Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His
100     105     110
Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn
115     120     125
Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr
130     135     140
His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr
145     150     155     160
Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro Val
165     170     175
Leu Arg Ala Ser Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu
180     185     190
Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln
195     200     205
Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg
210     215     220
Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser
225     230     235     240
Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser
245     250     255
Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn
260     265     270
Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met
275     280     285
Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser
290     295     300
Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg
305     310     315     320
Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala
325     330     335
Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser
340     345     350
Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu
355     360     365
Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu
370     375     380
Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe
385     390     395     400
Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly
405     410     415

```

10

20

30

40

Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val
 435 440 445
 Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg
 450 455 460
 Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys
 465 470 475 480
 Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu
 485 490 495
 Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser
 500 505 510
 Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu
 515 520 525
 Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn
 530 535 540
 Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly
 545 550

10

<210> 25
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 25
 Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr
 1 5 10 15
 Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His
 20 25 30
 Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu
 35 40 45
 Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln
 50 55 60
 Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe
 65 70 75 80
 Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly
 85 90 95
 Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His
 100 105 110
 Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn
 115 120 125
 Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr
 130 135 140
 His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr
 145 150 155 160
 Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro Val
 165 170 175
 Leu Arg Ala Ser Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu
 180 185 190
 Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln
 195 200 205
 Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg
 210 215 220
 Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser
 225 230 235 240
 Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser
 245 250 255

20

30

40

Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn
 260 265 270
 Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met
 275 280 285
 Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser
 290 295 300
 Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg
 305 310 315 320
 Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala
 325 330 335
 Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser
 340 345 350
 Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu
 355 360 365
 Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu
 370 375 380
 Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe
 385 390 395 400
 Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr
 420 425 430
 Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val
 435 440 445
 Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg
 450 455 460
 Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys
 465 470 475 480
 Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu
 485 490 495
 Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser
 500 505 510
 Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu
 515 520 525
 Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn
 530 535 540
 Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly Leu Thr Ala Ala Gly Ile
 545 550 555 560
 Thr Gly Leu Val Leu Ser Ile Leu Val Leu Ala Ala Ala Ala Leu
 565 570 575
 Leu His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr
 580 585 590
 Gly Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser
 595 600 605
 Arg Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu
 610 615 620
 Ala Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Ala Asn Pro Gly Asp
 625 630 635 640
 Ser Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu
 645 650 655
 Asn Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr
 660 665 670
 Val Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly
 675 680 685
 Glu Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn
 690 695 700
 Tyr Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
 705 710 715

<210> 26
 <211> 104

10

20

30

40

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

<400> 26
Arg Ser Trp Arg Lys Ala Gly Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr
1          5          10
Ala Pro Gly Gly Glu Gln Cys Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln
20          25          30
Lys Gly Lys Asp Glu Gly Val Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser
35          40          45
Lys Arg Ser Glu Ala Arg Ser Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys Asp
50          55          60
Ser Ser Ile Ile Cys Ala Glu Val Arg Cys Leu Gln Pro Ser Glu Val
65          70          75          80
Ser Ser Thr Glu Val Asn Met Arg Ser Arg Thr Leu Gln Glu Pro Leu
85          90          95
Ser Asp Cys Glu Glu Val Leu Cys
100

```

10

<210> 27
<211> 291
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

20

```

<400> 27
Lys Thr Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu
1          5          10          15
Gly Asp Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu
20          25          30
Ser Gln Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys
35          40          45
Glu Asn Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly
50          55          60
Gln Tyr Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr
65          70          75          80
Gln Thr Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro
85          90          95
Pro Val Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu
100          105          110
Val Thr Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu
115          120          125
Arg Leu Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg
130          135          140
Gly Pro His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser
145          150          155          160
Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys
165          170          175
Gln Ser Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro
180          185          190
Val Leu Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met
195          200          205
Val Gln Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
210          215          220

```

30

40

Ser Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala
 245 250 255
 Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser
 260 265 270
 Glu Pro Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro
 275 280 285
 Ala Ser Asn
 290

<210> 28
 <211> 419
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 28
 Lys Thr Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu
 1 5 10 15
 Gly Asp Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu
 20 25 30
 Ser Gln Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys
 35 40 45
 Glu Asn Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly
 50 55 60
 Gln Tyr Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr
 65 70 75 80
 Gln Thr Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro
 85 90 95
 Pro Val Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu
 100 105 110
 Val Thr Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu
 115 120 125
 Arg Leu Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg
 130 135 140
 Gly Pro His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser
 145 150 155 160
 Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys
 165 170 175
 Gln Ser Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro
 180 185 190
 Val Leu Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met
 195 200 205
 Val Gln Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
 210 215 220
 Ser Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys
 225 230 235 240
 Gly Gly Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala
 245 250 255
 Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser
 260 265 270
 Glu Pro Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro
 275 280 285
 Ala Ser Asn Trp Leu Val Pro Trp Leu Pro Ala Ser Leu Leu Gly Leu
 290 295 300
 Met Val Ile Ala Ala Ala Leu Leu Val Tyr Val Arg Ser Trp Arg Lys
 305 310 315 320

20

30

40

Ala Gly Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr Ala Pro Gly Gly Glu
 325 330 335
 Gln Cys Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln Lys Gly Lys Asp Glu
 340 345 350
 Gly Val Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser Lys Arg Ser Glu Ala
 355 360 365
 Arg Ser Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys Asp Ser Ser Ile Ile Cys
 370 375 380
 Ala Glu Val Arg Cys Leu Gln Pro Ser Glu Val Ser Ser Thr Glu Val
 385 390 395 400
 Asn Met Arg Ser Arg Thr Leu Gln Glu Pro Leu Ser Asp Cys Glu Glu
 405 410 415
 Val Leu Cys

<210> 29
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 29
 Met Leu Pro Arg Leu Leu Leu Ile Cys Ala Pro Leu Cys Glu Pro
 1 5 10 15

<210> 30
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

20

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 30
 Met Leu Leu Trp Ser Leu Leu Val Ile Phe Asp Ala Val Thr Glu Gln
 1 5 10 15
 Ala Asp Ser

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 31
 Met Leu Leu Trp Leu Leu Leu Ile Leu Thr Pro Gly Arg Glu Gln
 1 5 10 15
 Ser

<210> 32
 <211> 15
 <212> PRT

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 32

Met Leu Leu Trp Thr Ala Val Leu Leu Phe Val Pro Cys Val Gly
1 5 10 15

<210> 33

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

10

<400> 33

atgctgcoga ggctgttgct gttgatotgt gctccactct gtgaacctgc c 51

<210> 34

<211> 1236

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 34

gagctgtttt tgatagcoag ccctcccat cccacagagg ggagcccagt gaccctgacg 60
tgtaagatgc cctttctaca gagttcagat gccagttcc agttctgctt tttcagagac 120
accggggcct tgggccagg ctggagcagc tcccccaagc tccagatcgc tgccatgtgg 180
aaagaagaca cagggtcata ctgggtcgag gcacagacaa tggcgctccaa agtcttgagg 240
agcaggagat cccagataaa tgtgcacagg gtccctgtcg ctgatgtgag cttggagact 300
cagcccccag gaggacagg gatggaggga gacaggctgg tcctcatctg ctcagttgct 360
atgggacacg gagacatcac cttcctttgg tacaaaaggg ctgtaggttt aaaccttcag 420
tcaaagacc agcgttact gacagcagag tatgagattc cttcagtgag ggagagtgat 480
gctgagcaat attactgtgt agctgaaaat ggctatggc ccagcccag tgggctgggtg 540
agcatcactg tcagaatccc ggtgtctcgc ccaatectca tgctcagggc tcccaggggc 600
caggctgcag tggaggatgt gctggagctt cactgtgagg ccctgagagg ctctctcca 660
atcctgtact ggttttatca cgaggatata acctgggga gcaggtcggc cccctctgga 720
ggaggagcct ccttcaacct ttccctgact gaagaacatt ctggaaacta ctctgtgag 780
gccaacaatg gctgggggc ccagcgcagt gaggcgggtga cactcaactt cacagtgcct 840
actggggcca gaagcaatca tcttacctca ggagtcattg aggggctgct cagcaccctt 900
ggteccagcca ccgtggcctt attattttgc tacggcctca aaagaaaaat aggaagacgt 960
tcagccaggg atccactcag gagccttccc agcctctac cccaagagt cactacctc 1020
aactcaccta cccaggggca gctacagcct atatatgaaa atgtgaatgt tgtaagtggg 1080
gatgaggttt attcactggc gtactataac cagccggagc aggaatcagt agcagcagaa 1140
accctgggga cacatatgga ggacaaggtt tccttagaca tctattccag gctgaggaaa 1200
gcaaacatta cagatgtgga ctatgaagat gctatg 1236

20

30

<210> 35

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =

40

synthetic construct

<400> 35
atgctgctgt ggtcattgct ggtoatcttt gatgcagtca ctgaacagggc agattcogctg 60

<210> 36
<211> 1464
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 36 10

acccttgtgg	cgccctcttc	tgtctctgaa	ggagacagca	tcgttctgaa	atgccagggg	60
gaacagaact	ggaaaattca	gaagatggct	taccataagg	ataacaaaaga	gttatctggt	120
ttcaaaaaat	tctcagattt	ccttatccaa	agtgcaagtt	taagtgcacag	tggtaaactat	180
ttctgtagta	ccaaaggaca	actctttctc	tgggataaaa	cttcaaatat	agtaaagata	240
aaagtccaag	agctctttca	acgtcctgtg	ctgaotgcc	gctccttcca	gcccatcgaa	300
gggggtccag	tgagcctgaa	atgtgagacc	cggtctctct	cacagagggt	ggatgttcaa	360
ctccagttct	gottcttcag	agaaaaccag	gtcctggggg	caggctggag	cagctctccg	420
gagctccaga	ttctgcccgt	gtggagtcaa	gacacagggg	cttactgggt	caaggcagaa	480
acgggtgact	acaggatcag	aaaacagagc	ctccaatccc	agattcacgt	gcagagaatc	540
cccattctta	atgtaagctt	ggagatccgg	gccccggggg	gacaggtgac	tgaaggacaa	600
aaactgatcc	tgtctgtctc	agtggctggg	ggtacaggaa	atgtcacatt	ctcctgggtc	660
agagaggcca	caggaaccag	tatgggaaag	aaaaccagc	gttccctgtc	agcagagctg	720
gagatcccag	ctgtgaaaga	gagtgatgcc	ggcaaatatt	actgtagagc	tgacaacggc	780
catgtgccta	tcagagcaaa	ggtggtgaat	atccctgtga	gaattccagt	gtctcgcctt	840
gtcctcacc	tcaggtctcc	tggggcccag	gtgcagtg	gggacctgt	ggagcttcac	900
tgtgaggccc	tgagaggctc	tcccccaatc	ttgtaccaat	tttatcatga	ggatgtcacc	960
cttgggaaca	gctcggcccc	ctctggagga	ggggcctcct	tcaacctctc	tttgactgca	1020
gaacattctg	gaaactactc	ctgtgaggcc	aaacaaggcc	tgggggcccc	gtgcagtgag	1080
gcagtgccag	tctccatctc	aggacctgat	ggctatagaa	gagacctcat	gacagctgga	1140
gttctctggg	gactgttttg	tgtcctttgt	ttcactgggt	ttgctttgct	gttgtatgcc	1200
ttgttocaca	agatatcag	agaaagtctt	gcoactaatg	aacccagagg	ggcttccagg	1260
ccaaatcctc	aagagttcac	ctattcaagc	ccaaccocag	acatggagga	gctgcagcca	1320
gtgtatgtoa	atgtgggctc	tgtagatgtg	gatgtggttt	attctcaggt	ctggagcatg	1380
cagcagccag	aaagctcagc	aaacatcagg	acacttctgg	agaacaagga	ctcccaagtc	1440
atctactctt	ctgtgaagaa	atca				1464

<210> 37
<211> 54
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct 30

<400> 37 54
atgcttctgt ggctgtgct gctgatcctg actcctggaa gagaacaatc aggg

<210> 38
<211> 2148
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

<400> 38
gtggccccaa aagotgtact tctcctcaat cotccatggt ccacagcctt caaaggagaa 60
aaagtggctc tcatatgcag cagcataatca cattccctag cccagggaga cacatattgg 120
tatcaogatg agaagttggt gaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga 180
aattaccaat gtaagaccog aggatcctcc ctcaagtgaig ccgtgcatgt ggaattttca 240
cccgactggc tgatcctgca ggctttacat cctgtctttg aaggagacaa tgtcattctg 300
agatgtcagg ggaagacaaa caaaaacact catcaaaagg ttactacaa ggatggaaaa 360
cagcttctta atagttataa ttttagagaag atcacagtga attcagtctc cagggataat 420
agcaaatatc attgtactgc ttataggaag tttacatcac ttgacattga agtaacttca 480
aaaccocctaa atatccaagt tcaagagctg tttctacatc ctgtgctgag agccagctct 540
tccacgcccc tagagggggag tcccatgacc ctgacctgtg agaccagct ctctccacag 600
aggccagatg tccagctgca attctccctc ttcagagata gccagaccct cggattgggc 660
tggagcaggt cccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc aggggtttac 720
tgggtgtgagg tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata 780
cgtgtacaga gagtcctctg gtctaattgt aatctagaga tccggccac cggagggcag 840
ctgattgaag ggaaaaatat ggtccttatt tgcctcagtag cccagggctc agggactgtc 900
acattctcct ggcacaaaaga aggaagagta agaagcctgg gttagaaagc ccagcgttcc 960
ctgttggcag agctgcatgt totcaccgtg aaggagagtg atgcaggag atactactgt 1020
gcagctgata acggttcacag ccccatctc agcacgtgga ttogagtcac cgtgagaatt 1080
cgggtatctc accctgtcct caccttcagg gctcccagg cccacactgt ggtgggggac 1140
ctgtgtggagc ttcactgtga gtccctgaga ggtctctccc cgtcctgta ccgattttat 1200
catgaggacg tcaccctggg gaacagctca gccctctctg gaggaggagc ctcttcaac 1260
ctctctctga ctgcagaaca ttctggaaac tactctgtg atgcagacaa tggcctgggg 1320
gccagcaca gtcattggagt gagtctcagg gtcacagttc cgggtgtctc ccccgctctc 1380
accctcaggg ctcccggggc ccaggctgtg gtgggggacc tgctggagct tcaactgtgag 1440
tcctgtagag gctccttccc gatcctgtac tggttttatc acgaggatga caccttgggg 1500
aacatctcgg cccactctgg agggagggda tcttcaacc tctctctgac tacagaacat 1560
tctggaaact actcatgtga ggtgacaat ggcctggggg cccagcacag taaagtgtg 1620
aactcaatg ttacaggaac ttccaggaac agaacaggcc ttaccgctgc gggaatcag 1680
gggctgggtg tcagcatcct cgtccttctg gctgtgtctg ctctgtctga ttacgccagg 1740
gccogaagga aaccaggagg actttctgcc actggaacat ctatgcacag tcttagcgag 1800
tgtcaggagc ctctctctgc caggccttcc aggatagacc ctcaagagcc cactcactct 1860
aaaccactag ccccaatgga gctggagcca atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc 1920
aaccggattt attcccagat ctggagcacc cagcatacaa aagaaaaact agctaattgt 1980
ccaatgatgc atcaagagca tgaggaactt acagtctctt attcagaact gaagaagaca 2040
caccagagc actctgcagg ggaggctagc agcagaggca gggcccatga agaagatgat 2100
gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta ttactggcct cagaccac 2148

```

10

20

```

<210> 39
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

30

```

<400> 39
atgctgtctt ggacggctgt gctgctcttt gttccctgtg ttgggaaa 48

```

```

<210> 40
<211> 2003
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

<400> 40

40

```

aggctctgggtt gctctctgccc ggcttcgccc tgacctgttt ctgacctgtg ttcctcgcgc      60
tgtgccagaa caggccccat gctgctctgg acggctgtgc tgctctttgt tccctgtgtt      120
gggaaaactg tctggctgta cctccaagcc tggccaaacc ctgtgtttga aggagatgcc      180
ctgactctgc gatgtcaggg atggaagaat acaccaactgt ctcaggtgaa gttctacaga      240
gatggaaaaat tccttcattt ctctaaggaa aaccagactc tgtccatggg agcagcaaca      300
gtgcagagoc gtggccagta cagctgctct gggcagggtga tgtatatcc acagacattc      360
acacaaactt cagagactgc catggttcaa gtccaagagc tgtttccacc tcctgtgctg      420
agtgccatcc cctctoctga gcccagagag ggtagcctgg tgaccctgag atgtcagaca      480
aagctgcacc ccctgaggtc agoottgagg ctcttttct ccttccacaa ggacggccac      540
accttgcaag acaggggccc tcaccagaa ctctgcatcc cgggagccaa ggagggagac      600
totgggcttt actggtgtga ggtggcccct gagggtggcc aggtccagaa gcagagcccc      660
cagctggagg tcagagtga ggtcctgtg taacctctct tgctcactct gcaccacggg      720
cctgctgacc ctgctgtggg ggacatgggt cagctcctct gtgaggcaca gaggggctcc      780
cotccgatcc tgtattcctt ctaccttgat gagaagattg tggggaacca ctcagctccc      840
tgtgtgtgaa ccacctccct cctcttccca gtgaagttag aacaggatgc tggggaactac      900
tcctgcgagg ctgagaacag tgtctccaga gagaggagtg agcccaagaa gctgtctctg      960
aagggttctc aagtcttgtt cactcccgcc agcaactggc tggttccttg ccttccctgg      1020
agcctgcttg gctgatgggt tattgtgctg gcacttctgg tttatgtgag atcctggaga      1080
aaagctgggc cccttccatc ccagatacca cccacagctc cagggtggaga gcagtggcca      1140
ctatatgcca acgtgcatca ccagaagggg aaagatgaag gtgtgtctta ctctgtgggt      1200
catagaacct caaagaggag tgaagccagg tctgtgagt tcaccgtggg gagaaaggac      1260
agttctatca tctgtgcgga ggtgagatgc ctgcagocca gtgaggtttc atccacggag      1320
gtgaatatga gaagcaggac tctccaagaa cccttagcg actgtgagga ggttctctgc      1380
tagttagtgg gttctctat caacacacgc ccacccccag tctccagtgc tcctcaggaa      1440
gacagtgggg tcctcaactc tttctgtggg tccttcagtt cccaagccca gcacacaga      1500
gccccctgag cccttctctt ggtcaggagc acctgaacco tgggttcttt tcttagcaga      1560
agaccaacca atggaatggg aagggagatg ctcccacaa cacacacact taggttcaat      1620
cagtgcact ggacacataa gccacagatg tcttctttcc atacaagcat gttagtctgc      1680
cccaatatac atatatatat gaaatagtca tgtgccgat aacaacattt cagtcagtga      1740
tagactgat acacaacagt ggtcccataa gactgtaat gagtttaaaa attcctactg      1800
cctagtgata tcatagttag cttaacatca taacacaaca catttctcac gcgtttgtgg      1860
tgatgctggg acaaaacaagc tacagcgccg ctagtcatat acaaatatag cacatacaat      1920
tatgtacagt aactatact tgataatgat aataaacaac tatgttactg gtcataaaaa      1980
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa      2003

```

10

20

```

<210> 41
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 41
tgagtctcag ggtcacagtt ccg      23

```

```

<210> 42
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 42
gctcttgaac ttggatattt aggggt      26

```

```

<210> 43
<211> 25

```

40

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 43 25
ccagtgtatg tcaatgtggg ctctg

<210> 44
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 44 27
cgttgaaaga gctcttggac ttttatac

<210> 45
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 45 27
gcctcaaaag aaaaatagga agacggt

<210> 46
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 46 23
aagctcacat cagcgacagg gac

<210> 47
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 47 22
tcttgagat aagtcgggct tt

<210> 48
<211> 25
<212> DNA

10

20

30

40

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 48 25
atcctgcagc ccagcctcgt aggag

<210> 49
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note = 10
synthetic construct

<400> 49 24
ggtcctcatg ctgctgtggg catt

<210> 50
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 50 24 20
gctggtgac tccctctctg attc

<210> 51
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 51 24
atgctgccga ggctgttct gttg

<210> 52
<211> 24
<212> DNA 30
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 52 24
catagcatct tcatagtcca catc

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 53 24
 ctcaacttca cagtgcctac tggg

<210> 54
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct 10

<400> 54 24
 tcctgcagag tcactaacct tgag

<210> 55
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 55 25
 ccagtgatg tcaatgtggg ctctg 20

<210> 56
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 56 24
 cattcttccc tcaaactctt acac

<210> 57
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence 30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 57 21
 cagcacgtgg attcgagtca c

<210> 58
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 58 24
 cagatctggg aataaatcgg gttg

<210> 59
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct 10

<400> 59 21
 tcttcagaga tggcgaggtc a

<210> 60
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 60 26
 ttttggggtg tacatcaaca tacaag

<210> 61 20
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 61 24
 tgttgcctg tttcttccaa taca

<210> 62
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220> 30
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 62 20
 cagagttggc cgacctacgc

<210> 63
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 5, 15, 17, 22, 28

<223> X can be any amino acid

<400> 63

Gly	Glu	Pro	Ile	Xaa	Leu	Arg	Cys	His	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Xaa	Leu
1				5					10					15	
Xaa	Lys	Val	Thr	Tyr	Xaa	Gln	Asn	Gly	Lys	Ala	Xaa	Lys	Phe	Phe	His
			20					25					30		

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 1

<223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT

<222> 7

<223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT

<222> 17

<223> X can be either Leu or Ile

20

<221> VARIANT

<222> 2-3, 5-6, 8-13, 15-16

<223> X can be any amino acid

<400> 64

Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa
1			5					10						15	
Xaa															

<210> 65

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 1

<223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT

<222> 7

<223> X can be either Leu or Ile

40

<221> VARIANT
 <222> 18
 <223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT
 <222> 2-3, 5-6, 8-14, 16-17
 <223> X can be any amino acid

<400> 65
 Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

<210> 66
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<221> VARIANT
 <222> 1
 <223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT
 <222> 7
 <223> X can be either Leu or Ile

20

<221> VARIANT
 <222> 19
 <223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT
 <222> 2-3, 5-6, 8-15, 17-18
 <223> X can be any amino acid

<400> 66
 Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Tyr Xaa Xaa

<210> 67
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<221> VARIANT
 <222> 1
 <223> X can be either Ile or Val or Leu or Ser

<221> VARIANT
 <222> 2, 4-5
 <223> X can be any amino acid

40

<221> VARIANT
<222> 6
<223> X can be Leu or Val

<400> 67
Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 68
<211> 492
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

10

<400> 68
Asp Trp Leu Ser Ile Ser Leu Pro His Arg Ser Tyr Glu Gly Asp Gln
1 5 10 15
Val Val Ile Ser Cys Thr Gly Lys Asn Asn Gly Asp Ile Lys Arg Leu
20 25 30
Lys Tyr Phe Lys Asp Gly Tyr His Ile Glu Thr Tyr Ser Ser Ala Ser
35 40 45
Ser Tyr Thr Ile Arg Asn Ala Arg Arg Gly Asp Ser Gly Ser Tyr Ser
50 55 60
Cys Lys Ala Asp Arg Lys Phe Phe Leu Phe Ile Asp Thr Thr Glu Glu
65 70 75 80
Thr Gly Ser Lys Trp Leu Asn Val Gln Glu Leu Phe Pro Ala Pro Gly
85 90 95
Leu Thr Ala Ser Pro Leu Gln Pro Val Glu Gly Ser Ser Val Thr Leu
100 105 110
Ser Cys Asn Thr Trp Leu Pro Ser Asp Arg Ala Thr Thr Gln Leu Arg
115 120 125
Tyr Ser Phe Phe Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Ser Gly Trp Thr Ser
130 135 140
Ser Lys Phe Thr Ile Ser Ala Ile Ser Lys Glu Asp Ser Gly Asn Tyr
145 150 155 160
Trp Cys Glu Ala Met Thr Ala Ser Arg Ser Val Ser Lys Gln Ser His
165 170 175
Arg Ser Tyr Ile Asp Val Glu Arg Ile Pro Val Ser Gln Val Thr Met
180 185 190
Glu Ile Gln Pro Ser Arg Gly Trp Gly Val Glu Gly Glu Pro Leu Val
195 200 205
Val Glu Gly Glu Pro Leu Val Leu Ala Cys Ser Val Ala Lys Gly Thr
210 215 220
Gly Leu Ile Thr Phe Ser Trp His Arg Gln Asp Thr Lys Glu Ser Val
225 230 235 240
Gly Lys Lys Ser Gln Arg Ser Gln Arg Val Glu Leu Glu Ile Pro Thr
245 250 255
Ile Arg Glu Ser His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Asn
260 265 270
Tyr Gly Leu Ile Gln Ser Ala Ile Val Asn Ile Thr Val Lys Ile Pro
275 280 285
Val Leu Asn Pro Leu Leu Ser Ile Ser Val Pro Gly Val Leu Pro Phe
290 295 300
Ile Gly Asp Val Ala Glu Leu His Cys Glu Asp Lys Arg Ala Ser Pro
305 310 315 320
Pro Val Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asn Ile Thr Leu Ala Asn Thr

20

30

40

```

                325                330                335
Ser Ala Pro Phe Gly Gly Lys Ala Ser Phe Lys Leu Ser Leu Thr Ala
                340                345                350
Gly His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ala Trp Gly Thr
                355                360                365
Lys Arg Ser Glu Val Val Thr Leu Asn Val Thr Glu Pro Pro Pro Lys
                370                375                380
Val Arg Leu Val Asn Gly Pro His His Cys Glu Gly Arg Val Glu Val
385                390                395                400
Glu Gln Glu Gly Arg Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Met
                405                410                415
Arg Asp Val Ala Val Val Cys Arg Glu Leu Gly Cys Gly Ala Ala Gln
                420                425                430
His Thr Pro Ile Ala Met Leu Tyr Pro Pro Ala Val Asp Glu Ala Leu
                435                440                445
Pro Val Leu Ile Gln Val Ala Leu Cys Asn Gly Thr Glu Lys Thr Leu
                450                455                460
Ala Glu Cys Asp Gln Val Glu Ala Phe Asp Cys Gly His Asp Glu Asp
465                470                475                480
Ala Gly Ala Val Cys Glu Val Leu Pro Ser Thr Phe
                485                490

```

```

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 69
Met Pro Leu Cys Leu Leu Leu Leu Val Phe Ala Pro Val Gly Val Gln
  1                5                10                15
Ser

```

```

<210> 70
<211> 383
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 70
Asp Trp Leu Ser Ile Ser Leu Pro His Arg Ser Tyr Glu Gly Asp Gln
  1                5                10                15
Val Val Ile Ser Cys Thr Gly Lys Asn Asn Gly Asp Ile Lys Arg Leu
                20                25                30
Lys Tyr Phe Lys Asp Gly Tyr His Ile Glu Thr Tyr Ser Ser Ala Ser
                35                40                45
Ser Tyr Thr Ile Arg Asn Ala Arg Arg Gly Asp Ser Gly Ser Tyr Ser
                50                55                60
Cys Lys Ala Asp Arg Lys Phe Phe Leu Phe Ile Asp Thr Thr Glu Glu
65                70                75                80
Thr Gly Ser Lys Trp Leu Asn Val Gln Glu Leu Phe Pro Ala Pro Gly
                85                90                95
Leu Thr Ala Ser Pro Leu Gln Pro Val Glu Gly Ser Ser Val Thr Leu
                100                105                110

```

10

20

30

40

Ser Cys Asn Thr Trp Leu Pro Ser Asp Arg Ala Thr Thr Gln Leu Arg
 115 120 125
 Tyr Ser Phe Phe Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Ser Gly Trp Thr Ser
 130 135 140
 Ser Lys Phe Thr Ile Ser Ala Ile Ser Lys Glu Asp Ser Gly Asn Tyr
 145 150 155 160
 Trp Cys Glu Ala Met Thr Ala Ser Arg Ser Val Ser Lys Gln Ser His
 165 170 175
 Arg Ser Tyr Ile Asp Val Glu Arg Ile Pro Val Ser Gln Val Thr Met
 180 185 190
 Glu Ile Gln Pro Ser Arg Gly Trp Gly Val Glu Gly Glu Pro Leu Val
 195 200 205
 Val Glu Gly Glu Pro Leu Val Leu Ala Cys Ser Val Ala Lys Gly Thr
 210 215 220
 Gly Leu Ile Thr Phe Ser Trp His Arg Gln Asp Thr Lys Glu Ser Val
 225 230 235 240
 Gly Lys Lys Ser Gln Arg Ser Gln Arg Val Glu Leu Glu Ile Pro Thr
 245 250 255
 Ile Arg Glu Gly His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Asn
 260 265 270
 Tyr Gly Leu Ile Gln Ser Ala Ile Val Asn Ile Thr Val Lys Ile Pro
 275 280 285
 Val Leu Asn Pro Leu Leu Ser Ile Ser Val Pro Gly Val Leu Pro Phe
 290 295 300
 Ile Gly Asp Val Ala Glu Leu His Cys Glu Asp Lys Arg Ala Ser Pro
 305 310 315 320
 Pro Val Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asn Ile Thr Leu Ala Asn Thr
 325 330 335
 Ser Ala Pro Phe Gly Gly Lys Ala Ser Phe Lys Leu Ser Leu Thr Ala
 340 345 350
 Gly His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ala Trp Gly Thr
 355 360 365
 Lys Arg Ser Glu Val Val Thr Leu Asn Val Thr Gly Arg Thr Ile
 370 375 380

10

20

<210> 71
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 71
 Met Pro Leu Cys Leu Leu Leu Val Phe Ala Pro Val Gly Val Gln
 1 5 10 15
 Ser

30

<210> 72
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 72

40

Met Leu Pro Trp Leu Leu Leu Leu Ile Cys Ala Leu Pro Cys Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala

<210> 73
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 73
 Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val
 1 5 10 15
 Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr
 20 25 30
 Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu
 35 40 45
 Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp
 50 55 60
 Met Lys Gln Ser Asp Ala Ser Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly
 65 70 75 80
 His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro
 85 90 95
 Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val
 100 105 110
 Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro
 115 120 125
 Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser
 130 135 140
 Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala
 145 150 155 160
 Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala
 165 170 175
 Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Leu Ser Leu Val
 180 185 190
 Pro Thr Glu Asn Gly Ile Ser His Leu Ser Leu Gly Leu Thr Gly Trp
 195 200 205
 Leu Leu Gly Cys Leu Ser Pro Ile Thr Met Ala Leu Ile Phe Cys Tyr
 210 215 220
 Trp Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg Gln Ser Glu Asp Pro Val Arg Ser
 225 230 235 240
 Pro Pro Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr Pro Lys Ser Pro Asp
 245 250 255
 Ser Arg Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly
 260 265 270
 Asn Glu Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro Gln Val Leu Glu Pro
 275 280 285
 Ala Ala Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val Ser Glu Ser Phe Gln
 290 295 300
 Val Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile Asn Ile Ala His Met
 305 310 315 320
 Asp Tyr Glu Asp Ala Met
 325

10

20

30

<210> 74
 <211> 203
 <212> PRT

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 74

Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val
 1 5 10 15
 Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr
 20 25 30
 Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu
 35 40 45
 Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp
 50 55 60
 Met Lys Gln Ser Asp Ala Asp Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly
 65 70 75 80
 His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro
 85 90 95
 Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val
 100 105 110
 Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro
 115 120 125
 Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser
 130 135 140
 Ser Ala Pro Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala
 145 150 155 160
 Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala
 165 170 175
 Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Leu Ser Leu Val
 180 185 190
 Pro Thr Glu Asn Gly Ile Ser His Leu Ser Leu
 195 200

10

20

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 75

Met Leu Pro Trp Leu Leu Leu Ile Cys Ala Leu Pro Cys Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala

30

<210> 76

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 76

Lys Arg Lys Ile Gly Arg Gln Ser Glu Asp Pro Val Arg Ser Pro Pro
 1 5 10 15

40

Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr Pro Lys Ser Pro Asp Ser Arg
 20 25 30
 Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asn Glu
 35 40 45
 Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro Gln Val Leu Glu Pro Ala Ala
 50 55 60
 Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val Ser Glu Ser Phe Gln Val Ser
 65 70 75 80
 Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile Asn Ile Ala His Met Asp Tyr
 85 90 95
 Glu Asp Ala Met
 100

<210> 77
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

10

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 77
 Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val
 1 5 10 15
 Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr
 20 25 30
 Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu
 35 40 45
 Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp
 50 55 60
 Met Lys Gln Ser Asp Ala Asp Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly
 65 70 75 80
 His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro
 85 90 95
 Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val
 100 105 110
 Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro
 115 120 125
 Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser
 130 135 140
 Ser Ala Pro Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala
 145 150 155 160
 Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala
 165 170 175
 Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Arg Gln Ser Glu
 180 185 190
 Asp Pro Val Arg Ser Pro Pro Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr
 195 200 205
 Pro Lys Ser Pro Asp Ser Arg Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val
 210 215 220
 Asn Val Val Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro
 225 230 235 240
 Gln Val Leu Glu Pro Ala Ala Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val
 245 250 255
 Ser Glu Ser Phe Gln Val Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile
 260 265 270
 Asn Ile Ala His Met Asp Tyr Glu Asp Ala Met
 275 280

20

30

<210> 78

40

<211> 570
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 78
 Gly Gln His Glu Ala Ala Gln Gln Ser Val Val Ser Leu Gln Pro Pro
 1 5 10 15
 Trp Thr Thr Phe Phe Arg Gly Glu Val Val Thr Leu Thr Cys Tyr Arg
 20 25 30
 Phe Gly Phe Ser Val Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr Gln Lys Arg Lys
 35 40 45
 Thr Val Lys Gln Thr Pro Gly Ala Leu Val Ile Lys Ala His Thr Leu
 50 55 60
 Lys Val His Glu Ser Gly Glu Tyr Trp Cys Gln Ala Asp Ser Leu Leu
 65 70 75 80
 Pro Ser Met His Val Asn Val Glu Phe Ser Glu Asp Phe Leu Val Leu
 85 90 95
 Gln Ala Pro Pro Ala Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys
 100 105 110
 Tyr Ala Lys Lys Gly Ile Glu Ala Glu Thr Leu Thr Phe Tyr Lys Asp
 115 120 125
 Gly Lys Ala Leu Thr Leu His His Gln Ser Glu Leu Ser Ile His His
 130 135 140
 Ala Asn Leu Lys Asp Asn Gly Gln Tyr Lys Cys Thr Ser Lys Lys Lys
 145 150 155 160
 Trp Ser Phe Gly Ser Leu Tyr Thr Ser Asn Thr Val Gly Val Gln Val
 165 170 175
 Gln Glu Leu Phe Pro Arg Pro Val Leu Arg Ala Arg Pro Ser His Pro
 180 185 190
 Ile Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Thr Cys Gln Thr Gln Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gln Lys Ser Asp Ala Arg Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asn Leu Gln
 210 215 220
 Leu Leu Gly Ser Gly Cys Ser Arg Ser Ser Glu Phe His Ile Pro Ala
 225 230 235 240
 Ile Trp Thr Glu Glu Ser Arg Arg Tyr Gln Cys Lys Ala Glu Thr Val
 245 250 255
 Asn Ser Gln Val Arg Lys Gln Ser Thr Ala Phe Ile Ile Pro Val Gln
 260 265 270
 Arg Ala Ser Ala Arg Phe Gln Thr His Ile Ile Pro Ala Ser Lys Leu
 275 280 285
 Val Phe Glu Gly Gln Leu Leu Leu Asn Cys Ser Val Lys Gly Val
 290 295 300
 Pro Gly Pro Leu Lys Phe Ser Trp Tyr Lys Lys Asp Met Leu Asn Glu
 305 310 315 320
 Glu Thr Lys Ile Leu Lys Ser Ser Asn Ala Glu Phe Lys Ile Ser Gln
 325 330 335
 Val Asn Ile Ser Asp Ala Gly Glu Tyr His Cys Glu Ala Thr Asn Ser
 340 345 350
 Arg Arg Ser Phe Val Ser Arg Ala Phe Pro Ile Thr Ile Lys Val Pro
 355 360 365
 Val Ser Gln Pro Val Leu Thr Leu Ser Thr Gly Lys Thr Gln Ala Leu
 370 375 380
 Glu Gly Asp Leu Met Thr Leu His Cys Gln Ser Gln Arg Gly Ser Pro
 385 390 395 400
 Cys Ile Leu Tyr Glu Phe Phe Tyr Glu Asn Val Ser Leu Gly Asn Ser
 405 410 415

10

20

30

40

Ser Ile Leu Ser Gly Gly Gly Ala Tyr Phe Asn Phe Ser Met Ser Thr
 420 425 430
 Glu Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala
 435 440 445
 Gln Cys Ser Glu Ala Ile Arg Ile Ser Ile Phe Asp Met Thr Lys Asn
 450 455 460
 Arg Ser Val Pro Met Ala Ala Gly Ile Thr Val Gly Leu Leu Ile Met
 465 470 475
 Ala Val Gly Val Phe Leu Phe Tyr Cys Trp Phe Ser Arg Lys Ala Gly
 485 490 495
 Gly Lys Pro Thr Ser Asp Asp Ser Arg Asn Pro Ser Asp Ser Glu Pro
 500 505 510
 Gln Glu Pro Thr Tyr Tyr Asn Val Pro Ala Cys Ile Glu Leu Gln Pro
 515 520 525
 Val Tyr Ser Asn Glu Pro Glu Glu Asn Val Ile Tyr Thr Glu Val Arg
 530 535 540
 Arg Thr Gln Pro Arg Gln Lys His Ala Asp Gln Glu Ser Glu Ser Pro
 545 550 555 560
 Arg Ser Arg Cys Gln Met Ala Glu Lys Lys
 565 570

<210> 79
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 79
 Met Ser Gly Ser Phe Ser Pro Cys Val Val Phe Thr Gln Met Trp Leu
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Val Val Thr Pro Val Asn
 20 25

<210> 80
 <211> 468
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 80
 Gly Gln His Glu Ala Ala Gln Gln Ser Val Val Ser Leu Gln Pro Pro
 1 5 10 15
 Trp Thr Thr Phe Phe Arg Gly Glu Val Val Thr Leu Thr Cys Tyr Arg
 20 25 30
 Phe Gly Phe Ser Val Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr Gln Lys Arg Lys
 35 40 45
 Thr Val Lys Gln Thr Pro Gly Ala Leu Val Ile Lys Ala His Thr Leu
 50 55 60
 Lys Val His Glu Ser Gly Glu Tyr Trp Cys Gln Ala Asp Ser Leu Leu
 65 70 75 80
 Pro Ser Met His Val Asn Val Glu Phe Ser Glu Asp Phe Leu Val Leu
 85 90 95
 Gln Ala Pro Pro Ala Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys
 100 105 110

10

20

30

40

Tyr Ala Lys Lys Gly Ile Glu Ala Glu Thr Leu Thr Phe Tyr Lys Asp
 115 120 125
 Gly Lys Ala Leu Thr Leu His His Gln Ser Glu Leu Ser Ile His His
 130 135 140
 Ala Asn Leu Lys Asp Asn Gly Gln Tyr Lys Cys Thr Ser Lys Lys Lys
 145 150 155 160
 Trp Ser Phe Gly Ser Leu Tyr Thr Ser Asn Thr Val Gly Val Gln Val
 165 170 175
 Gln Glu Leu Phe Pro Arg Pro Val Leu Arg Ala Arg Pro Ser His Pro
 180 185 190
 Ile Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Thr Cys Gln Thr Gln Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gln Lys Ser Asp Ala Arg Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asn Leu Gln
 210 215 220
 Leu Leu Gly Ser Gly Cys Ser Arg Ser Ser Glu Phe His Ile Pro Ala
 225 230 235 240
 Ile Trp Thr Glu Glu Ser Arg Arg Tyr Gln Cys Lys Ala Glu Thr Val
 245 250 255
 Asn Ser Gln Val Arg Lys Gln Ser Thr Ala Phe Ile Ile Pro Val Gln
 260 265 270
 Arg Ala Ser Ala Arg Phe Gln Thr His Ile Ile Pro Ala Ser Lys Leu
 275 280 285
 Val Phe Glu Gly Gln Leu Leu Leu Asn Cys Ser Val Lys Gly Val
 290 295 300
 Pro Gly Pro Leu Lys Phe Ser Trp Tyr Lys Lys Asp Met Leu Asn Glu
 305 310 315 320
 Glu Thr Lys Ile Leu Lys Ser Ser Asn Ala Glu Phe Lys Ile Ser Gln
 325 330 335
 Val Asn Ile Ser Asp Ala Gly Glu Tyr His Cys Glu Ala Thr Asn Ser
 340 345 350
 Arg Arg Ser Phe Val Ser Arg Ala Phe Pro Ile Thr Ile Lys Val Pro
 355 360 365
 Val Ser Gln Pro Val Leu Thr Leu Ser Thr Gly Lys Thr Gln Ala Leu
 370 375 380
 Glu Gly Asp Leu Met Thr Leu His Cys Gln Ser Gln Arg Gly Ser Pro
 385 390 395 400
 Cys Ile Leu Tyr Glu Phe Phe Tyr Glu Asn Val Ser Leu Gly Asn Ser
 405 410 415
 Ser Ile Leu Ser Gly Gly Ala Tyr Phe Asn Phe Ser Met Ser Thr
 420 425 430
 Glu Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala
 435 440 445
 Gln Cys Ser Glu Ala Ile Arg Ile Ser Ile Phe Asp Met Thr Lys Asn
 450 455 460
 Arg Ser Val Pro
 465

10

20

<210> 81
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 81
 Ser Arg Lys Ala Gly Gly Lys Pro Thr Ser Asp Asp Ser Arg Asn Pro
 1 5 10 15
 Ser Asp Ser Glu Pro Gln Glu Pro Thr Tyr Tyr Asn Val Pro Ala Cys
 20 25 30

40

Ile Glu Leu Gln Pro Val Tyr Ser Asn Glu Pro Glu Glu Asn Val Ile
 35 40 45
 Tyr Thr Glu Val Arg Arg Thr Gln Pro Arg Gln Lys His Ala Asp Gln
 50 55 60
 Glu Ser Glu Ser Pro Arg Ser Arg Cys Gln Met Ala Glu Lys Lys
 65 70 75

<210> 82
 <211> 1973
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

10

<400> 82
 ccacagtggt ctatcccaga tccgtgggtc atctgcccta aggacttgag ctgcacctgt 60
 ctcaaaggga gctacttgcc tctagtctca tgcctctgtg cttgctgctt ctgggtcttog 120
 ctctgtogg agtccagtcc gactggttga gcatcagcct tccacaccgt tottatgaag 180
 gagaccaagt agttataagc tgcacaggaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt 240
 acttcaagga tggatatacc atagaaactt acagcagtg cttcaagctac accattagga 300
 atgcaagaag tggtagacag ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa ttttctctat 360
 ttatagacac aacagaagaa acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag 420
 cacctgggct gacagccagc cccctgcagc ccgtagaggg gaggttcagtg accctgtcct 480
 gcaacacctg gctcccttca gataggycac cgaccagct acgotattcc ttcttcaaag 540
 atggccacac tttgcaatog ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga 600
 aggaagactc aggaaattac tgggtggaag caatgactgc ctctcgcagt gtctcaaagc 660
 agagtcaccg gtcctacata gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa 720
 tccagccttc aaggggctgg ggagttgaag gggagccact ggtcgttgaa ggggagcccc 780
 tggctctggt ttgttctgtg gctaaaggca ccgggctaatt cacgttctcc tggcataggg 840
 aggacactaa ggaaggtgtg ggaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga 900
 tcctactat cagggaaggc catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg 960
 gctgatcca gagcgcaatc gtgaacatca ccgtgaaaat tccagtgttg aaccgctcc 1020
 tctccatcag tttcctggg gtcttgccct tcatcggaga tgggaggag ottcactgtg 1080
 aagacaagag agcatctcct ccggttctct actggtttta tcatgaaaat atcactctgg 1140
 ctaaacacctc ggcacctttt ggaggaaaag catcctttaa gctctctctg actgocagggc 1200
 attctgggaa ctactcttgt gaggctgaaa acgctgggg taccagcgc agtgagggtg 1260
 taacgctcaa tgtcacagag cccccacca aagtgcgttt ggtgaaatggc ccccaccact 1320
 gtgaaggagc cgtagaggtg gacaggaag gtcgctgggg cactgtatgt gatgatggct 1380
 gggacatgag ggatgtggct gtggtgtgcc gagagctggg ctgtggagca gcccaacaca 1440
 cacctatagc catgctgtat ccaccagcag ttgatgaagc tctgcctgtg ctattcagg 1500
 tagccctgtg caatggcaca gaaaagacc tggctgaatg tgaccaggtt gaggcctttg 1560
 attgtggaca tgatgaggat gctggagctg tgtgtgaagt cttaccagc actttctgaa 1620
 gatctagaga ccagagacca tcagacctcc tactttctgc actgggcctc acagccctca 1680
 cggctctgag ctcccagtg acttccagac ttcagctgtg gottatcctt caagaggact 1740
 cgaaactata ttaatctgct ctgagataat gttccaacag ctccaaagaa agcccagctc 1800
 ccttgtcccc agaggccaag cttggaaaaa ttgttccct gtccaggttc cctgcctttc 1860
 tagttccttc ttgctatctc cttgggcaga tgcagaggtg gcacaagtaa ggatcacata 1920
 catgtgcctg ggcttccatc tggtagaatg tggctaaaca aagcacatac aac 1973

20

30

<210> 83
 <211> 1530
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

<400> 83

40

```

atgcctctgt gcttgctgct tctggctctc gctcctgtcg gagtccagtc cgactgggtg      60
agcatcagcc ttccacaccg ttcttatgaa ggagaccaag tagttataag ctgcacagga      120
aaaaataatg gtgacataaa gagactgaag tacttcaagg atggataatca catagaaact      180
tacagcagtg ctccaagcta caccattagg aatgcaagac gtggtagacag tggctctctat      240
tcctgtaagg cagataggaa atttttccta tttatagaca caacagaaga aacaggatct      300
aagtggctga atgtccaaga gctgtttcca gcacctgggc tgacagccag cccctcgag      360
cccgtagagg ggagttcagt gacctgtcc tgcaacacct ggtcccttc agatagggca      420
acgaccagc tacgctattc ctcttcaaa gatggccaca ctttgcaato gggctggacc      480
tcattcaaat ttaccatctc agcaatatcg aaggaagact caggaaatta ctgggtgtaa      540
gcaatgactg cctctcgcag tgtctcaaag cagagtcacc ggtcctacat agatgtagag      600
aggatccctg tatctcaagt caccatggaa atccagcctt caaggggctg gggagttaa      660
ggggagccac tgggtgttga aggggagccc ctggtoctgg cttgttctgt ggctaaaggc      720
accgggctaa tcacgttctc ctggcatagg caggacacta aggaaagtgt ggggaagaaa      780
agtcagcgtt cccagagagt ggagctggag atccctacta tcagggaaagg ccatgctggg      840
gggtactact gcacagcaga caacaactac ggctgatcc agagcgcaat cgtgaacatc      900
accgtgaaa ttccagtgtt gaaccgctc ctctccatca gtgttctctg ggtcttgccc      960
ttcatcggag atgtggcga gcttactgt gaagacaaga gagcatctcc tccggtcttc      1020
tactggtttt atcatgaaaa tctactctg gtaacacct cggcacctt tggaggaaa      1080
gcaccttcta agctctctc gactgcaggg cttctggga actactcttg tgaggctgaa      1140
aacgcctggg ttaccaagcg caaccaccac tgtgaaggac gcgtagaggt ggagcaggaa      1200
aaagtgcggt tgggtaatgg cccccaccac tgtgaaggac gcgtagaggt ggagcaggaa      1260
ggctgctggg gcactgtatg tgatgatggc tgggacatga gggatgtggc tgtggtgtgc      1320
cgagagctgg gctgtggagc agcccaacac acacctatag ccatgctgta tccaccagca      1380
gttgatgaa cctgcctgt gctcattcag gtaccctgt gcaatggcac agaaaagacc      1440
ctggctgaa gtgaaccagg tgaggccttt gattgtggac atgatgagga tgctggagct      1500
gtgtgtgaa tcttaccacc cactttctga      1530

```

10

```

<210> 84
<211> 1371
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

20

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 84
ccacagtggt ctatcccaga tccgtggctc atotgcccta aggacttgag ctgcacctgt      60
ctcaaaagga gctactctgc tctagtctca tgctctgtg cttgctgctt ctggctcttcg      120
ctcctgtcgg agtccagctc gactggttga gcatcagcct tccacaccgt tcttatgaa      180
gagaccaagt agttataaag tgcaacagaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt      240
acttcaagga tggatatac atagaaaact acagcagtcg ttcaagctac accattagga      300
atgcaagacg tggtagacag ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa tttttctctat      360
ttatagacac aacagaagaa acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag      420
cacctgggct gacagccagc cccctgcagc ccgtagaggg gagttcagtg acoctgtct      480
gcaacacctg gctcccttca gatagggcaa cgaccagct acgctattcc ttcttcaaa      540
atggccacac tttgcaatcg ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga      600
aggaagactc aggaaattac tgggtgtaag caatgactgc ctctcgcagt gtctcaaagc      660
agagtccacc gtcctacata gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa      720
tccagccttc aaggggctgg ggagttgaa gggagccact ggtcgttgaa ggggagcccc      780
tggctcctggc ttgttctgtg gctaaaagca ccgggctaact cacgttctcc tggcataggc      840
aggacactaa ggaagtgtg gggaaagaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga      900
tccctactat cagggaaagg catgtctggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg      960
gcoctgatca gagcgcaatc gtgaacatca ccgtgaaaa tccagtgttg aaccgcctcc      1020
tctccatcag tgttctctgg gtcttccct tcatcggaga tgtggcggag ctctcactgtg      1080
aagacaagag agcatctcct ccggttctct actggtttta tcatgaaaat atcactctgg      1140
ctaacacctc ggcacctttt ggaggaaagg catcctttaa gctctctctg actgcagggc      1200
attctgggaa ctactcttgt gaggctgaaa acgctgggg taccagcgc agtgaggtgg      1260
taacgctcaa tgtcacaggt aggacaattt aatgatccat tccagggctc aacttgcctt      1320
ctggccatgc ccttcttctc tcccttgcaac ctgtacctct tggcttttga a      1371

```

30

40

<210> 85
 <211> 1203
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

```

<400> 85
atgcctctgt gcttgctgct tctggtcttc gtcctgtcog gagtccagtc ogactggttg      60
agcatcagcc ttccacaccg ttcttatgaa ggagaccaag tagttataag ctgcacagga      120
aaaaataatg gtgacataaa gagactgaag tacttcaagg atggatatca catagaaact      180
tacagcagtg cttcaagcta caccattagg aatgcaagac gtggtgacag tggctcctat      240
tcctgttaagg cagataggaa atttttccta tttatagaca caacagaaga aacaggatct      300
aagtggctga atgtccaaga gctgtttcca gcacctgggc tgacagccag cccctgcag      360
ccogtagagg ggagttcagt gacctgtcc tgcaacacct ggtccccttc agatagggca      420
acgaccagc taogctattc cttcttcaaa gatggccaca ctttgcaatc gggctggacc      480
tcatcaaaat ttaccatctc agcaatatcg aaggaagact caggaaatta ctgggtgaa      540
gcaatgactg cctctgcag tgtctcaaag cagagtcacc ggtcctacat agatgtagag      600
aggatccctg tatctcaagt caccatggaa atccagcctt caaggggctg gggagttgaa      660
ggggagccac tggctgttga aggggagccc ctggtcctgg cttgttctgt ggttaaaggc      720
accgggctaa tcacgttctc ctggcatagg caggacacta aggaaagtgt ggggaagaaa      780
agtcagcgtt ccacagagat ggagctggag atccctacta tcaggggaagg ccatgctggg      840
gggtactact gcacagcaga caacaactac ggcctgatcc agagcgcaat cgtgaacatc      900
accgtgaaaa ttccagtgtt gaaccctctc ctctccatca gtgttctctg ggtcttgcct      960
ttcatcggag atgtggcgga gcttccactgt gaagacaaga gagcatctcc tccggttctc      1020
tactggtttt atcatgaaaa tctcactctg gctaacaacct cggcaccttt tggaggaaaag      1080
gcataccttta agctctctct gactgcaggg cattctggga actactcttg tggagctgaa      1140
aacgcctggg gtaccaagcg cagtgaggtg gtaacgctca atgtcacagg taggacaatt      1200
taa
  
```

10

20

<210> 86
 <211> 1479
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

```

<400> 86
gactggttga gcatacagcct tccacaccgt ttttatgaag gagaccaagt agttataagc      60
tgacacagaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt acttcaagga tggatatacac      120
atagaaactt acagcagtgcc ttcaagctac accattagga atgcaagacg tgggtgacagt      180
ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa tttttcctat ttatagacac aacagaagaa      240
acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag cacctgggct gacagccagc      300
cccctgcagc ccgtagaggg gagttcagtg acctgtctct gcaacacctg gctcccctca      360
gatagggcaa cgaaccagct acgctattcc ttcttcaaaag atggccacac tttgcaatcg      420
ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatoga aggaagactc aggaaattac      480
tgggtggaag caatgactgc ctctcgcagt gtctcaaagc agagtcacog gtccctacata      540
gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa tccagccttc aaggggctgg      600
ggagttgaag gggagccact ggtcgttgaa ggggagccc tggctctggc ttgttctgtg      660
gctaaaggca ccgggctaatt cacgttctcc tggcataggc aggacactaa ggaaaagtgtg      720
gggaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga tccctactat caggggaaggc      780
catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg gcttgatcca gagcgcaatc      840
gtgaacatca ccgtgaaaat tccagtgttg aaccctctcc tctccatcag tgttctctgg      900
gtcttgcctc tcacgagaga tgtgcccggag cttcactgtg aagacaagag agcatctcct      960
ccggttctct actggtttta tcatgaaaa atcactctgg ctaaacctcc gccacctttt      1020
ggaggaaaag catcctttaa gctctctctg actgcagggc attctgggaa ctactcttgt      1080
gaggctgaaa accgctgggg taccaagcgc agtgagggtg taacgctcaa tgtcacagag      1140
  
```

30

40

```

ccccaccga aagtgcgttt ggtgaatggc ccccaccact gtgaaggacg cgtagagggtg 1200
gagcaggaag gtcgctgggg cactgtatgt gatgatggct gggacatgag ggatgtggct 1260
gtggtgtgccc gagagctggg ctgtggagca gcccaacaca cacctatagc catgctgtat 1320
ccaccagcag ttgatgaagc tctgcctgtg ctcattcagg tagcctgtg caatggcaca 1380
gaaaagaccg tggctgaatg tgaccagtt gaggcctttg attgtggaca tgatgaggat 1440
gctggagctg tgtgtgaagt cttaccaccg actttctga 1479

```

```

<210> 87
<211> 1152
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

10

```

<400> 87
gactggttga goatcagcct tccacaccgt tcttatgaag gagaccaagt agttataagc 60
tgccacagaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt acttcaagga tggatatcac 120
atagaaactt acagcagtgcc ttcaagctac accattagga atgcaagacg tggtgacagt 180
ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa tttttcctat ttatagacac aacagaagaa 240
acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag cacctgggct gacagccagc 300
ccctgcagc ccgtagaggg gagttcagtg accctgtcct gcaacacctg gctccctca 360
gatagggcaa cgaccagct acgctattcc ttcttcaaaag atggccacac ttgcaatcg 420
ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga aggaagactc aggaaattac 480
tgggtgtgaag caatgactgc ctctcgagct gtctcaaagc agagtcaacg gtcctacata 540
gatgtagaga ggatccctgt atotcaagtc accatggaaa tccagccttc aaggggctgg 600
ggagttgaag ggagccact gytctgtgaa ggggagcccc tggctcctggc ttgttctgtg 660
gctaaaggca cggggctaatt caogttctcc tggcatagggc aggacactaa ggaaggtgtg 720
gggaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga tccctactat caggggaaggc 780
catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg gcctgatcca gagcgcaatc 840
gtgaacatca ccgtgaaaat tccagtggtg aacccgctcc tctccatcag tgttccctggg 900
gtcttgccct tcatoggaga tbtggcggag cttaactgtg aagacaagag agcatctcct 960
ccggttctct actggtttta tcatgaaaat atcaactctg ctaacaacct ggcacctttt 1020
ggaggaagg catcctttta gctctctctg actgcagggc attctgggaa ctactottgt 1080
gaggtgaaa acgctgggg taccagcgc agtgaggtgg taacgctcaa tgtcacaggt 1140
aggacaattt aa 1152

```

20

```

<210> 88
<211> 1567
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 88
tgagtgtctt ggttttgcct tttttctttt tggtagaggg taccttcaag ttaccatccc 60
cagcctggct ctcatgctac cttggctcct gctactgabc tgtgctctac cgtgtgaacc 120
tgctggaatc tctgatgtga gcttgaagac acggcccccga ggaggatggg tgatggaggg 180
agacaagctg gtcctcatct gctcgggtta tagagtcact gggaaataaa cttaactctg 240
gtacagaggg gccctgggtt tccaactgga aacaagaca caaccttcaac taacagcaga 300
gtttgagatc agtgacatga agcagagcga tgcgtatcaa tattactgtg cggctaacga 360
tggccacgac cctatogcca gtgagctggt gagcatccac gtcagagttc cagtgtctcg 420
ccctgtcctt acgtttgggg actctggaac ccaggtctgt ctaggggacc tgggtggagct 480
tcactgtaag gccctgagag gctcaccccc aatcttctac cagttttatc atgagagcat 540
catcctgggg aacagttcag caccctctgg agggaggaca tccctcaact tctcctgac 600
tgacagaacat tctggaaact tctcctgtga ggccagcaat ggacaggggt cccaaccgaa 660
tgaggtggtg gctctcaact taacaggtct ctccttagtg cctactgaga atggaatcag 720
ccatctctcc ttaggactca ctgggtggct gotttggctgt cttagcccca tcaccatggc 780

```

30

40

```

cttaaatattt tgctactggc tcaagagaaa aataggaaga cagtcagagg atccagtcag      840
gagccctcct cagactgtgc tccaaggatc caogtacccc aaatccccg actcaaggca      900
gccagagccc ctgtatgaga acgtgaacgt tgtaagtggc aatgaagtgt actctctggg      960
gtaccacacc ccgcagggtg tgaaccagc agcagctcag catgtgagga cacacggagt     1020
aagtgagtc tttcagggtc cctctggact ctattctaag ccaaggataa acattgcaca     1080
tatggactat gaagacgcca tgtagaatta tgtaaacagc aactatggag tgctacatac     1140
aagcccaagg cctgatgtgg cctccaagga tactggggac agggatagct tgccagocca     1200
atctccccc acactgcggt tcattagatg agtccctcac ctaccctgtg tgaagctgga     1260
gcaagtcctg cagaaacacc ccaggaaaac caacttagac ggagaagcca gaagcatttg     1320
catctgggtg ttgccattc atgttggcac acgaactttt atttacagga ggaaaaatgg     1380
gtgatgaaag caactaaggt cttacagcag agggacaatg cgactcagag agcacaagac     1440
cgagatcaat ggctttgcag gtctgtgtg gagacagag catgcttctc ctgtgcacat     1500
accctagagt actttogagt cactgccatc aacttagaat taacacagc tgcataaat     1560
gtactgt

```

```

<210> 89
<211> 1032
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

10

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 89
atgctacott ggctcctgct actgatctgt gctctaccgt gtgaacctgc tggaaatctct      60
gatgtgagct tgaagacacg gccccagga ggatgggtga tggagggaga caagctggtc     120
ctcatctgct cggttgatag agtcactggg aatataaactt acttctggta cagaggggcc     180
ctgggtttcc aactggaaac aaagacacaa ccttccactaa cagcagagtt tgagatcagt     240
gacatgaagc agagcagatg tgatcaatat tactgtgctg ctaacgatgg ccacgacct     300
atcgccagtg agctgggtgag catccacgtc agagttccag tgtctcgccc tgtccttacg     360
tttggggact ctggaacca ggctgtgcta ggggacctgg tggagcttca ctgtaaggcc     420
ctgagagget ccccccaat cttctaccag ttttatcatg agagcatcat cctggggaac     480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc ttcaacttct ccctgactgc agaacattct     540
ggaactttct cctgtgaggg cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtgggtggct     600
ctcaacttaa caggtctctc cttagtgcct actgagaatg gaatcagcca tctctcctta     660
ggactcactg ggtggctgct tggctgtctt agccccatca ccatggcctt aatatttttg     720
tactggctca agagaaaaat aggaagacag tcagaggatc cagtcaggag ccctcctcag     780
actgtgctcc aaggatccac gtacccccaa tccccgact caaggcagcc agagcccctg     840
tatgagaacg tgaacgttgt aagtggcaat gaagtgtact ctctggtgta ccacaccccg     900
caggtgctgg aaccagcagc agctcagcat gtgaggacac acggagtaag tgagtccttt     960
caggtctcct ctggactcta ttctaagcca aggataaaca ttgcacatat ggactatgaa     1020
gacgccatgt ag

```

```

<210> 90
<211> 981
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

20

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 90
ggaatctctg atgtgagcct gaagacacgg cccccaggag gatgggtgat ggagggagac      60
aagotggctc tcatctgctc ggttgataga gtcactggga atataactta cttctggtac     120
agagggggccc tgggtttcca actggaaca aagacacaac cttcactaac agcagagttt     180
gagatcagtg acatgaagca gagcagatgct gatcaatatt actgtgctgg taacgatggc     240
cacgacctta togccagtga gctgggtgagc atccacgtca gatttccagt gtctcgccct     300
gtccttacgt ttggggactc tggaaaccag gctgtgctag gggacctggt ggagcttccac     360
tgtaaggccc tgagaggtgc acccccatac ttctaccagt tttatcatga gagcatcctc     420

```

40

```

ctggggaaca gttcagcacc ctctggagga ggagcatcct tcaacttctc cctgactgca      480
gaacattctg gaaacttctc ctgtgaggcc agcaatggac agggtgccca acgaagtggag      540
gtgggtggctc tcaacttaac aggtctctcc ttagtgocctc ctgagaatgg aatcagccat      600
ctctccttag gactcaactgg gtggctgctt ggtgtcttta gcccatoac catggcctta      660
atattttgct actggctcaa gagaaaaata ggaagacagt cagaggatcc agtcaggagc      720
cctcctoaga ctgtgctcca aggatccacg tacoccaaat cccccgactc aaggcagcca      780
gagccootgt atgagaacgt gaacgttgta agtggcaatg aagtgtactc tctggtgtac      840
cacaccccgc aggtgctgga accagcagca gctcagcatg tgaggacaca oggagtaagt      900
gagtcctttc aggtctctc tggactctat tctaagccaa ggataaacat tgcacatag      960
gactatgaag acgccatgta g

```

```

<210> 91
<211> 660
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

10

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 91
atgctacctt ggctcctgct actgatctgt gctctaccgt gtgaaactgc tggaaatctct      60
gatgtgagct tgaagacaac gccccagga ggatgggtga tggagggaga caagctggtc      120
ctcatctgct cggttgatag agtcaactgg aatataactt acttctggta cagaggggcc      180
ctgggtttcc aactggaaac aaagacacaa ccttoactaa cagcagagtt tgagatcagt      240
gacatgaagc agagcgatgc tgatcaatat tactgtgctg ctaaogatgg ccacgaccct      300
atcgccagtg agctggtgag catccacgtc agagttccag tgtctcgccc tgtccttacg      360
tttggggact ctggaaccca ggctgtgcta ggggacctgg tggagcttca ctgtaaggcc      420
ctgagaggct ccccccaat cttctaccag tttatcatg agagcatcat cctggggaac      480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc ttcaacttct cctgactgac agaacattct      540
ggaaacttct cctgtgagc cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtggtggct      600
ctcaacttaa caggtctctc cttagtgcct actgagaatg gaatcagcca tctctcctta      660

```

20

```

<210> 92
<211> 609
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 92
ggaatctctg atgtgagctt gaagacacgg ccccaggag gatgggtgat ggagggagac      60
aagctggctc tcatctgctc ggttgataga gtcactggga atataactta cttctggtac      120
agagggggccc tgggtttcca actggaaca aagacacaac cttoactaac agcagagttt      180
gagatcagtg acatgaagca gagcgatgct gatcaatatt actgtgcggc taacgatggc      240
cacgacccta tcgocagtga gctggtgagc atccacgtca gaggttccagt gtctcgccct      300
gtccttacgt ttggggactc tggaaacccag gctgtgctag gggacctggt ggagcttcac      360
tghtaaggccc tgagaggctc accccaatc ttctaccagt tttatcatga gagcatcacc      420
ctggggaaca gttcagcacc ctctggagga ggagcatcct tcaacttctc cctgactgca      480
gaacattctg gaaacttctc ctgtgaggcc agcaatggac agggtgccca acgaagtggag      540
gtggtggctc tcaacttaac aggtctctcc ttagtgctca ctgagaatgg aatcagccat      600
ctctcctta

```

30

```

<210> 93
<211> 303
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

<220>

40

<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 93							60
aagagaaaaa	taggaagaca	gtcagaggat	ccagtcagga	gccctctca	gactgtgctc		120
caaggatoca	cgtaccccaa	atcccccgac	tcaaggcagc	cagagcccoct	gtatgagaac		180
gtgaacgttg	taagtggcaa	tgaagtgtac	tctctggtgt	accacacccc	gcaggtgctg		240
gaaccagcag	cagctcagca	tgtgaggaca	cacggagtaa	gtgagtcctt	tcaggtctcc		300
tctggactct	attctaagcc	aaggataaac	attgcacata	tggactatga	agacgccatg		303
tag							

<210> 94
<211> 1567
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

10

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 94							60
tgagtgtct	ggttttgctt	ttttttcttt	tggtgagagg	taccttcaag	ttaccatccc		120
cagcctggtc	ctcatgctac	cttggctcct	gctactgatc	tgtgctctac	cgtgtgaacc		180
tgctggaate	tctgatgtga	gcttgaagac	acggccccca	ggaggatggg	tgatggaggg		240
agacaagctg	gtcctcatct	gctcgggtga	tagagtcact	gggaatataa	cttacttctg		300
gtacagaggg	gccttgggtt	tccaactgga	aacaaagaca	caaccttcac	taacagcaga		360
gtttgagatc	agtacatga	agcagagcga	tgctgatcaa	tattactgtg	cggtcaacga		420
tggccacgac	cctatcgcca	gtgagctggt	gagcatccac	gtcagagttc	cagtgtctcg		480
ccctgtcctt	acgtttgggg	actctggaac	ccaggctgtg	ctagggggacc	tggtggagct		540
tcactgtaag	gccttgagag	gctcaccccc	aatcttctac	cagttttatc	atgagagcat		600
catctcgggg	aacagttcag	cacctctctg	aggaggagca	tccttcaact	tctcctgac		660
tgcagaacat	tctggaaaact	tctcctgtga	ggccagcaat	ggacagggty	ccccaacgaag		720
tgagggtggt	gctctcaact	taacaggtct	ctccttagtg	cctactgaga	atggaatcag		780
ccatctctcc	ttaggactca	ctgggtggct	gcttgctgt	cttagcccca	tcaccatggc		840
ottaatattt	tgctactggc	tcaagagaaa	aataggaaga	cagtcagagg	atccagtcag		900
gagccctcct	cagactgtgc	tccaaggatc	cacgtacccc	aaatcccccg	actcaaggca		960
gccagagccc	ctgtatgaga	acgtgaaact	tgtaagtggc	aatgaaagtgt	actctctggt		1020
gtaccacacc	ccgcaggtgc	tggaaaccagc	agcagctcag	catgtgagga	cacacggagt		1080
aagttagtcc	tttcagggtc	cctctggact	ctattotaag	ccaaggataa	acattgoaca		1140
tatggactat	gaagacgcca	tgtagaatta	tgtaaacagc	aactatggag	tgctacatac		1200
aagcccaagg	octgatgtgg	cctccaagga	tactggggac	agggatagct	tgccagccca		1260
atttccccac	acactgcggg	tcattagatg	agtccttcac	ctaccctgtg	tgaagctgga		1320
gcaagtctct	cagaaaaccac	ccaggaaaac	caacttagac	ggagaagcca	gaagcatttg		1380
catctggttg	ttgccattc	atgltggcac	acgaactitt	atttacagga	ggaaaatggt		1440
gtgatgaaag	caactaaggt	cttacagcag	agggacaatg	cgactcagag	agcacaagaagc		1500
cgagatcaat	ggctttgcag	gtctgctgtg	gagacagagc	catgcttctc	ctgtgcacat		1560
accctagagt	acttctgagt	cactgcccac	aacttagaat	taaacacagt	tgcataaaat		1567
gtactgt							

20

30

<210> 95
<211> 903
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

<400> 95							60
atgctacctt	ggtcctgct	actgatctgt	gctctaccgt	gtgaacctgc	tggaatctct		120
gatgtgagct	tgaagacacg	gccccagga	ggatgggtga	tggagggaga	caagctggtc		

40

```

ctcatctgct cggttgatag agtcaactgg aatataactt acttctggta cagaggggccc 180
ctgggtttcc aactggaaac aaagacacaa ccttcaacta cagcagagtt tgagatcagt 240
gacatgaagc agagcgatgc tgatcaatat tactgtgcgg ctaacgatgg ccacgacccct 300
atcgcacagt agctgggtgag catccacgtc agagttccag tgtctcgccc tgtccttaag 360
tttgggggact ctggaaacca ggtctgtgcta ggggacctgg tggagcttca ctgtaaggcc 420
ctgagaggct caccocccat cttctaccag tttatcatg agagcatcat cctgggggaa 480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc ttaacttct cctgactgc agaacattct 540
ggaaacttct cctgtgaggc cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtggtggct 600
ctcaacttaa caggaagaca gtcagaggat ccagtcagga gccctcctca gactgtgctc 660
caaggatcca cgtacoccaa atccccgac tcaaggcagc cagagccctt gtatgagaac 720
gtgaacggtt taagtggcaa tgaagtgtac tctctggtgt accacacccc gcagggtgctg 780
gaaccagcag cagctcagca tgtgaggaca caggagtaa gtgagtcctt tcaggctctc 840
tctggactct attctaagcc aaggataaac attgcacata tggactatga agacggccatg 900
tag 903

```

```

<210> 96
<211> 852
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

10

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 96
ggaatctctg atgtgagctt gaagacaagg cccccaggag gatgggtgat ggagggagac 60
aagctgggtc tcatctgctc ggttgataga gtcactggga atataactta cttctgggtac 120
agaggggccc tgggtttcca actggaaaca aagacacaa cttcaactaa agcagagttt 180
gagatcagtg acatgaagca gagogatgt gatcaatatt actgtgcggc taacgatggc 240
cacgacccta tcgcoagtg gctgggtgagc atcccagtc gagttccagt gtctcgccct 300
gtccttaagt ttggggactc tggaaaccag gctgtgctag gggacctggt ggagcttcac 360
tgtaaggccc tgagaggctc accocccaat tctaccagt tttatcatga gagcatcatc 420
ctggggaaca gttcagcacc ctctggagga ggagcatcct tcaacttctc cctgactgca 480
gaacattctg gaaacttctc ctgtgaggcc agcaatggac agggtgocca acgaagtggag 540
gtggtggctc tcaacttaac aggaagcag tcagaggatc cagtcaggag ccctcctcag 600
actgtgctcc aagatccac gtacocccaa tccccgact caaggcagcc agagocccctg 660
tatgagaagc tgaacggtt aagtggcaat gaagtgtact ctctggtgta ccacaccccg 720
caggtgctgg aaccaagcag agctcagcat gtgaggacac acggagtaag tgagtccttt 780
caggtctcct ctggactcta ttctaagcca aggataaaca ttgcacatat ggactatgaa 840
gacgcatgt ag 852

```

```

<210> 97
<211> 2447
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

20

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

30

```

<400> 97
attcaagtta cactcaactg ttttagaaga gcagttcccc agatttctcc ttggagctgt 60
gagtgactac cattgagcag aagagcaaga ggaagcact acctgtgagc agatgtctgg 120
ttcattctca cctgtgtggt tgttcacaca gatgtggctg actctactgg ttgtgactcc 180
tgtcaatgga cagcatgaag ctgcacagca gtctgtggtt tcccttcagc ctccatggac 240
cactttcttt cgaggagagg tctgcacact gaactgttat agattcggct tctccgtacc 300
ccagaaaaca aaatggtacc agaaaagaaa aacagtgaag caaaccccag gtgctttggt 360
aattaaagca cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag 420
cttacttccg agcatgcacg tgaacgtaga gttttctgaa gattttctggt tctgtgcaagc 480
tccacctgct gtgtttgaa gtagctctgt ggttctgagg tgctaogcaa agaaaggcat 540
agaagcagag accctgacat tttacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag 600

```

40

```

tgagctctot attcatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacaaat gcacttcgaa 660
gaagaagtgg tcttttgggt ccctctatac ttccaatcac gtcggagttc aagtccaaga 720
gtttgtccca cggcctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtccagt 780
gacctgtacg tgtcagacc agctctctgc acagaagtca gatgccgggc tccagttctg 840
tttcttcaga aaactccagc ttctggggtc aggctgcagc cgtctctcag agtttcacat 900
tcttgcata tggactgaag agtcaaggag ataccagtgc aaggcagaaa cagtgaattc 960
ccaagttaga aaacaagta cagcgttcat aatcccagtg cagagagctt ctgcgagatt 1020
ccaaacacac atcatcccag cctcaaaagt ggtgtttgaa gggcagtgtc tgttactcaa 1080
ctgctcagta aaaggagtgc caggroccct caaattctcc tggatataaaa aggacatgct 1140
gaatgaagaa acaaaagattc ttaagtccct caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa 1200
catcagtgac gcaggggagt atcactgtga agtaccacac agccgccgaa gctttgtcag 1260
cagggcattt cccatccacca taaaagtccc agtatctcaa ccagttctca ccctaagcac 1320
aggcaagacc caggcccttg agggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagagggg 1380
ctctccatgt atcctgtatg aattcttcta tgagaatgtc tccctgggga atagctctat 1440
actctctgga ggaggagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgat ctggaaaacta 1500
ctactgcaca gcagacaatg gcctgggagc ccagtgcagt gaagctataa ggatctctat 1560
ctttgacatg acaaaagaaca gaagtgttcc tatggctgoc ggaatcactg tgggactgct 1620
catcatggct gttggagtgt ttctgtttta ttgctgggtc tctagaaaaa caggaggaaa 1680
gcctacctct gatgactcca gaaacccttc agattcagaa ccccaggagc ccacctatta 1740
caacgtacca gcctgtatag aactgcagcc agtgtacagc aatgagcctg aggaaaacgt 1800
gattttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa catgcagatc aggagtctga 1860
aagcccaaga tcaaggtgcc agatggctga gaaaaagtag gatatgtctc ctccaagaac 1920
agctccagaa aagaaacccg aagctctcgc agtctaactc caccgatgct tctactgggc 1980
ctgcactttc ctaccacagg atggctccac agatcatgga cagcaaggaa atggccaact 2040
ctcctaagac tgggccaaca tcccactott ctctttggtt tcccagagcc acgccacccc 2100
aaagtccgca ggaagttgca aaagatcaca acgacctat tctgtttttg taaccacccc 2160
cagcctgaag caggctgagc cagaccctga ccttgctgcc actaaggaga ttacctaggy 2220
tggagcctgc ctctctatag caactctattg ttcagccact gccactgttc tcttcaaga 2280
cactgctacc tgctgggagg ccaactgagct attccagaga ctacacccta tcttgcaat 2340
catcacctgt agcctgttcc aggcctcaag aatgaattgg cggcaatggg cctccccct 2400
acccccttta taagtgcatt tgccattaaa catttgggct ttgatct 2447

```

10

20

```

<210> 98
<211> 1788
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 98
atgtotgggt cattctcacc ctgtgtgggt ttcacacaga tgtggctgac totactgggt 60
gtgactcctg tcaatggaca gcatgaagct gcacagcagt ctgtggtttc ccttcagcct 120
ccatggacca cttttcttcg aggagaggtc gtcacactga cttgtttatag attcggcttc 180
tccgtacccc agaaaaaaaa atggtaccag aaaagaaaaa cagtgaagca aaccccagg 240
gctttggtaa ttaaagcaca taccttaaag gtocatgagt cgggagagta ttgggtccaa 300
gccgacagct tacttcogag catgcacgtg aacgtagagt tttctgaaga tttctgggtg 360
ctgcaagctc cacctgctgt gtttgaagga gactctgtgg ttctgaggtg ctacgcaaag 420
aaaggcatag aagcagagac cctgacattt tacaaggatg gtaaagctct gacattacat 480
catcaaagtg agctctctat tcatcatgca aatctgaagg acaacggta atacaaatgc 540
acttcgaaga agaagtggtc ttttgggtcc ctctataact ccaatcagg cggagttcaa 600
gtccaagagt tgttcccacg gcctgtgctg agagccagac cctcccatcc catagatgga 660
agtccagtga cctgacgtg tcagacccag ctctctgcac agaagtcaga tgcccggctc 720
cagttctggt tcttcagaaa cctccagctt ctggggctcag gctgcagccg ctctcagag 780
ttcacattc ctgcatatg gactgaagag tcaaggagat accagtgoaa ggcagaaaca 840
gtgaattccc aagttagaaa acaaagtaca gcgttcataa tcccagtgc gagagctct 900
gogagattcc aaacacacat catcccagcc tcaaagttgg tgtttgaagg gcagttgctg 960
ttactcaact gctcagtaaa aggagtycca ggroccctca aattctcctg gtataaaaa 1020
gacatgctga atgaagaaac aaagattctt aagtoctcca acgcagaat caagatctcc 1080
caggtgaaca tcagtgcacg aggggagtat cactgtgaag ctaccaacag ccgccgaagc 1140

```

30

40

```

tttgtcagca gggcatttcc catcaccata aaagtcccag tatctcaacc agttctcacc 1200
ctaagcacag gcaagaoccca ggccttgag ggagacttga tgacacttca ttgtcaatcc 1260
cagagggggt ctcocatgtat cctgtatgaa ttcttctatg agaatgtotc cctggggaat 1320
agctctatac tctctggagg aggagcatac ttcaatttct ctatgagcac agagcgatct 1380
ggaaaactact actgcacagc agacaatggc ctgggagccc agtgcagtga agctataagg 1440
atctctatct ttgacatgac aaagaacaga agtgttctta tggctgcccg aatcactgtg 1500
ggactgctca tcatggctgt tggagtgttt ctgttttatt gctggttctc tagaaaagca 1560
ggaggaaagc ctacctctga tgactccaga aaccttcag attcagaacc ccaggagccc 1620
acctattaca acgtaccagc ctgtatagaa ctgcagccag tgtacagcaa tgagcctgag 1680
gaaaacgtga tttacacaga agtacggaga actcaacca gacagaanaa tgcagatcag 1740
gagtctgaaa gcccaagatc aaggtgccag atggctgaga aaaagtag 1788

```

```

<210> 99
<211> 1710
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

10

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 99
cagcatgaag ctgcacagca gctctgtggt tcccttcagc ctccatggac cactttcttt 60
cgaggagagg togtcacact gacttggtat agattcggct tctccgtacc ccagaaaaca 120
aaatgggtacc agaaaagaaa aacagtgaag caaaccccag gtgctttggt aattaaagca 180
cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag cttacttccg 240
agcatgcaag tgaacgtaga gttttctgaa gattttotgg tgctgcaagc tccacctgct 300
gtgtttgaaq gagactctgt ggttctgagg tgctacgcaa agaaaggcat agaagcagag 360
accctgacat ttacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag tgagctctct 420
attcatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacaaat gcacttogaa gaagaagtgg 480
tcttttgggt cctctatac ttccaatacg gtccggagttc aagtccaaga gttgttccca 540
cggcctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtcaggt gacctgacg 600
tgtcagaccc agctctctgc acagaagtca gatgcccggc tccagttctg tttcttcaga 660
aacctccagc ttctgggggtc aggtctcagc cgctcctcag agtttoacat tcttgccata 720
tggactgaag agtcaaggag ataccagtgc aagggcagaaa cagtgaattc ccaagttaga 780
aaacaaagta cagcgttcat aatcccagtg cagagagctt ctgagagatt ccaaacacac 840
atcatcccag cctcaaagtt ggtgtttgaa gggcagttgc tgttactcaa ctgctcagta 900
aaaggagtyc caggrrccct caaattctcc tggataaaa aggacatgct gaatgaagaa 960
acaaaagattc ttaagtcttc caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa catcagtgac 1020
gcaggggagt atcactgtga agctaccaac agccgcccga gctttgtcag cagggcattt 1080
cccatcacca taaaagtccc agtatctcaa ccagttctca cctaagcac aggcaagacc 1140
cagggcccttg aggggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagagggg ctctccatgt 1200
atcctgtatg aattcttcta tgagaatgtc tccctgggga atagctctat actctctgga 1260
ggaggagcat acttcaatth ctctatgagc acagagcgat ctggaaacta ctactgcaca 1320
gcagacaatg gcctgggagc ccagtgagc gaagctataa ggatctctat ctttgacatg 1380
acaaaagaaca gaagtgttcc tatggctgoc ggaatcactg tgggactgct catcatggct 1440
gttggagtggt ttctgtttta ttgctgggtc tctagaaaag caggaggaaa gcctacctct 1500
gatgactcca gaaaccttc agattcagaa ccccaggagc ccacctatta caacgtacca 1560
gootgtatag aactgcagcc agtgtacagc aatgagcctg aggaaaacyt gatttacaca 1620
gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa catgcagatc aggagctgta aagcccaaga 1680
tcaagggtcc agatggctga gaaaaagtag 1710

```

20

30

```

<210> 100
<211> 1401
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

40


```

<400> 100
cagcatgaag ctgcacagca gtctgtggt tcocttcagc ctccatggac cactttcttt 60
cgaggagagg tcgtcacaact gacttgttat agattogyct tctccgtacc ccagaaaaca 120
aaatggtacc agaaaagaaa aacagtgaag caaaccccag gtgctttggt aattaaagca 180
cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag cttacttccg 240
agcatgcaag tgaacgtaga gttttctgaa gattttctgg tgctgcaagc tccacctgct 300
gtgtttgaag gagactctgt ggttctgagg tgctacgcaa agaaaaggcat agaagcagag 360
accctgacat tttacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag tgagctctct 420
atccatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacaaat gcaacttcgaa gaagaagtgg 480
tcttttgggt cccctctatac ttccaatacg gtccggagttc aagtccaaga gttgttccca 540
cggcctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtccagt gacctgacg 600
tgctcagacc agctctctgc acagaagtca gatgcccggc tccagttctg tttctcaga 660
aacctccagc ttctggggtc agctgcagc cgtccctcag agtttcacat tctctcaga 720
tggaactgaag agtcaaggag ataccagtgc aaggcagaaa cagtgaattc ccaagttaga 780
aaacaaagta cagcgttcat aatcccagtg cagagagctt ctgagagatt ccaaacacac 840
atcatcccag cctcaaggtt ggtgtttgaa gggcagttgc tgttactcaa ctgctcagta 900
aaaggagtgc caggccccct caaattctcc tggataaaaa aggacatgct gaatgaagaa 960
acaaagattc ttaagtctcc caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa catcagtgac 1020
gcaggggagt atcaactgtga agctaccaac agccgcccga gctttgtcag cagggcattt 1080
cccctcacca taaaagtccc agtatctcaa ccagttctca ccctaagcac aggcaagacc 1140
caggcccttg aggggagact gatgacactt cattgtcaat cccagagggg ctctccatgt 1200
atcctgtatg aattctctca tgagaatgtc tccctgggga atagctctat actctctgga 1260
ggaggagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgat ctggaaacta ctactgcaca 1320
gcagacaatg gcoctgggagc ccagtgcagt gaagctataa ggatctctat ctttgacatg 1380
acaaagaaca gaagtgttcc t 1401

```

10

```

<210> 101
<211> 1479
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

20

```

<400> 101
atgtctggtt cattctcacc ctgtgtggtg ttcacacaga tgtggtgac tctactggtt 60
gtgactcctg tcaatggaca gcatgaagct gcacagcagt ctgtggttcc ccttcagcct 120
ccatggacca ctttctttcg aggagagtc gtccacactga cttgttatag attcggcttc 180
tccgtaccoc agaaaacaaa atggtaccag aaaagaaaaa cagtgaagca aaccocaggt 240
gcttttgtaa ttaaagcaca taccttaaag gtccatgagt ccggagagta ttggtgcca 300
gcccagacgt tacttccgag catgcacgtg aacgtagagt tttctgaaga tttctggtg 360
ctgcaagctc cacctgctgt gtttgaagga gactctgtgg ttctgaggtg ctacgcaaag 420
aaaggcatag aagcagagac cctgacattt tacaaggatg gtaaagctct gacattacat 480
catcaaatg agctctctat tcatcatgca aatctgaagg acaaaggtca atacaaatgc 540
acttcaagaa agaagtggtc ttttgggtcc ctctatactt ccaatacggg cggagttcaa 600
gtccaagagt tgttcccacg gectgtgctg agagccagac cctcccatcc catagatgga 660
agtccaagta ccctgacgtg tcagaccag ctctctgcac agaagtcaga tgcccggctc 720
cagttctggt tcttcagaaa cctccagctt ctggggtcag gctgcagccg ctctcagag 780
tttcacattc ctgccatag gactgaagag tcaaggagat accagtgcaa ggcagaaaca 840
gtgaattccc aagttagaaa acaaagtaca gegtccataa tcccagtgca gagagcttct 900
gagagattcc aaacacacat catcccagcc tcaaagttgg tgtttgaagg gcagttgctg 960
ttactcaact gctcagtaaa aggagtycca ggccccctca aattctcctg gtataaaaag 1020
gacatgctga atgaagaaac aaagattctt aagtoctoca acgcagaatt caagatctcc 1080
caggtgaaca tcagtgcagc aggggagtat cactgtgaag ctaccaacag ccgcccgaagc 1140
tttgtcagca gggcatttcc catcaccata aaagtcccag tatctcaacc agttctcacc 1200
ctaagcagag gcaagaccca ggcccttgag ggagacttga tgacacttca ttgtcaatcc 1260
cagaggggct ctccatgtat cctgtatgaa ttctctatg agaatgtctc cctgggggat 1320
agctctatac tctctggagg aggagcatic ttcaatttct ctatgagcac agagcagatc 1380
ggaaactact actgcacagc agacaatggc ctgggagccc agtgcagtga agctataagg 1440
atctctatct ttgacatgac aaagaacaga agtgttcc 1479

```

30

40

<210> 102
 <211> 240
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =
 synthetic construct

```

<400> 102
tctagaaaag caggaggaaa gcctacctct gatgactcca gaaacccttc agattcagaa    60
ccccaggagc ccacctatta caacgtacca gcctgtatag aactgcagcc agtgtacagc    120
aatgagcctg aggaaaacgt gatttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa    180
catgcagatc aggagtctga aagcccaaga tcaagtgcc agatggctga gaaaaagtag    240
  
```

【 図 1 】

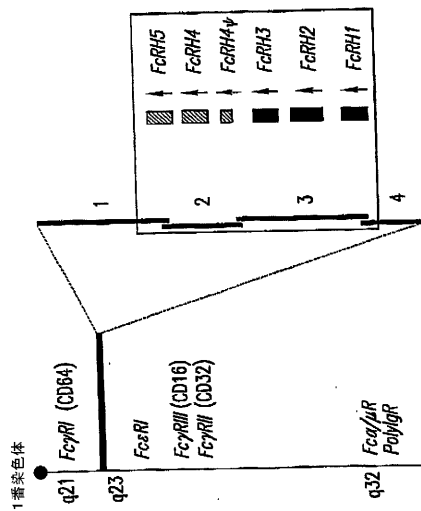


FIG.1

【 図 2 A 】

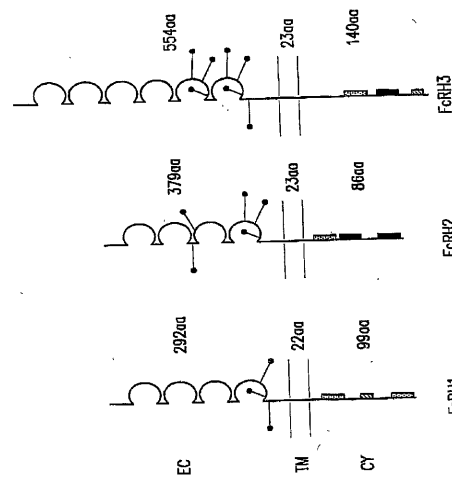


FIG.2A

【 2 B - 1 】

FC1	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC2	...C.A.L.C.P... (16)
FC3	...S.V.F.DAVT.AMS (19)
FC4	...C.A.L.C.P... (16)
FC5	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC6	...C.A.L.C.P... (16)
FC7	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC8	...C.A.L.C.P... (16)
FC9	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC10	...C.A.L.C.P... (16)
FC11	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC12	...C.A.L.C.P... (16)
FC13	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC14	...C.A.L.C.P... (16)
FC15	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC16	...C.A.L.C.P... (16)
FC17	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC18	...C.A.L.C.P... (16)
FC19	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC20	...C.A.L.C.P... (16)
FC21	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC22	...C.A.L.C.P... (16)
FC23	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC24	...C.A.L.C.P... (16)
FC25	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC26	...C.A.L.C.P... (16)
FC27	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC28	...C.A.L.C.P... (16)
FC29	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC30	...C.A.L.C.P... (16)
FC31	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC32	...C.A.L.C.P... (16)
FC33	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC34	...C.A.L.C.P... (16)
FC35	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC36	...C.A.L.C.P... (16)
FC37	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC38	...C.A.L.C.P... (16)
FC39	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC40	...C.A.L.C.P... (16)

FIG.2B-1

【 2 B - 2 】

WP-7M	...G.T.S.M.R.T.G.I.T.A.M.G.I.E.L.A... (31)
FC41	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC42	...C.A.L.C.P... (16)
FC43	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC44	...C.A.L.C.P... (16)
FC45	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC46	...C.A.L.C.P... (16)
FC47	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC48	...C.A.L.C.P... (16)
FC49	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC50	...C.A.L.C.P... (16)
FC51	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC52	...C.A.L.C.P... (16)
FC53	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC54	...C.A.L.C.P... (16)
FC55	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC56	...C.A.L.C.P... (16)
FC57	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC58	...C.A.L.C.P... (16)
FC59	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC60	...C.A.L.C.P... (16)
FC61	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC62	...C.A.L.C.P... (16)
FC63	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC64	...C.A.L.C.P... (16)
FC65	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC66	...C.A.L.C.P... (16)
FC67	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC68	...C.A.L.C.P... (16)
FC69	...S.V.F.DAVT.AMS (17)
FC70	...C.A.L.C.P... (16)

FIG.2B-2

【 3 】

フェリチン	フェリチン	フェリチン	フェリチン	フェリチン	フェリチン	フェリチン
FCRH1	FCRH2	FCRH3	FCRH4	FCRH5	FCRH6	FCRH7
100%	47%	44%	40%	35%	24%	21%
100%	59%	57%	42%	43%	26%	25%
100%	27%	31%	32%	32%	22%	27%
100%	68%	51%	26%	28%	21%	20%
100%	80%	75%	51%	62%	40%	39%
100%	78%	80%	58%	53-79%	42%	58%
83%	80%	80%	61%	53-83%	61%	61%

FIG.3

【 4 】

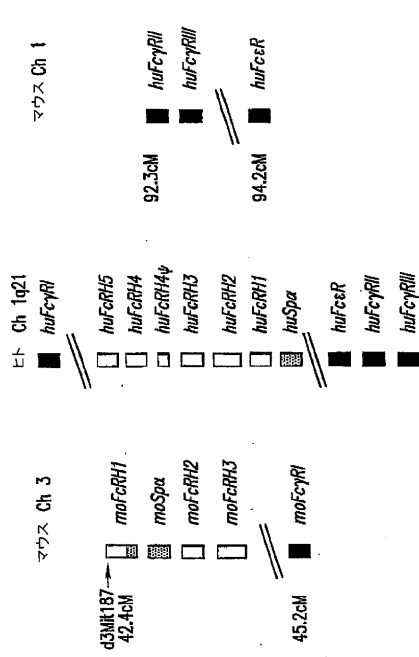


FIG.4

【 図 5 】

FcRHの細胞質の尾部における
チロシンベースのモチーフの比較

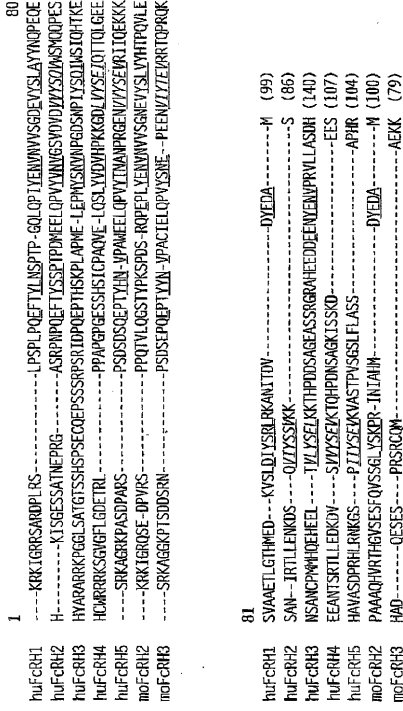


FIG.5

【 図 6 】

moFcRHタンパク質とhuFcRHタンパク質との間
の配列相同性保存の分析

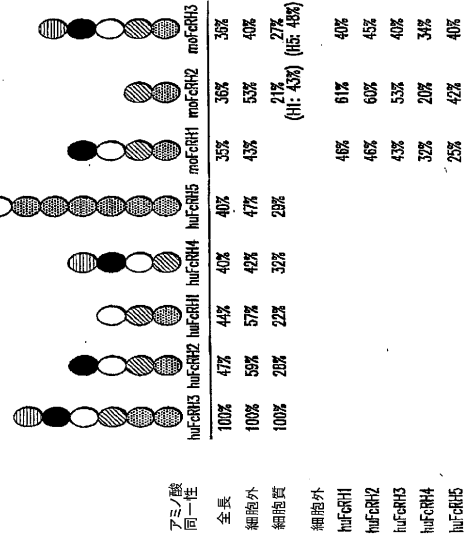


FIG.6

【 図 7 】

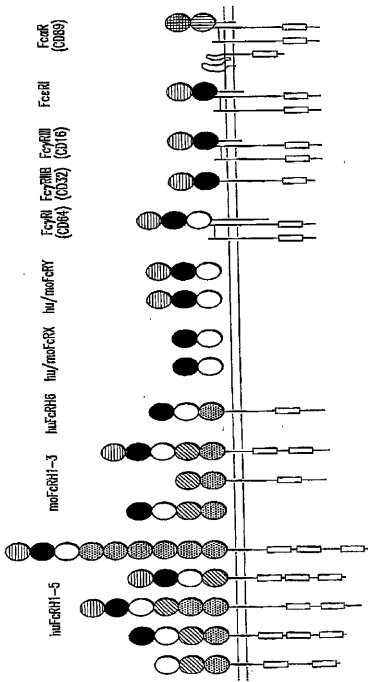


FIG.7

【 図 8 】

moFcRHのアイソフォームの特徴

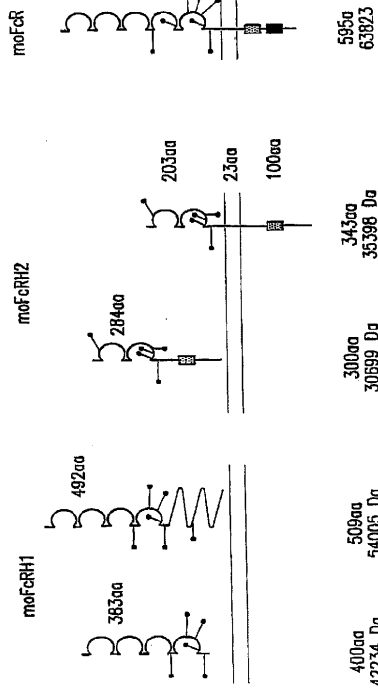


FIG.8

【手続補正書】

【提出日】平成16年12月20日(2004.12.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2005521429000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/09600
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 38/00, 39/395, 48/00; C07K 5/00, 14/00 US CL : 424/130.1; 514/2, 44; 530/300, 350 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) U.S. : 424/130.1; 514/2, 44; 530/300, 350 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,E	US 2003/0078396 A1 (GAIGER et al.) 24 April 2003 (24.04.2003), Sequence Listing (100% homology with both SEQ ID NO: 1 and SEQ ID NO: 21).	1-7 and 9-14
X	WO 01/38490 A2 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 31 May 2001 (31.05.2001), Sequence listing (100% homology to both SEQ ID NO: 1 and 21).	1-7 and 9-14
X	DAVIS, R.S. et al. Identification of a family of Fc receptor homologs with preferential B cell expression. PNAS. 14 August 2001, Vol. 98, No. 17, pages 9772-9777, especially Figure 2 and Table 1 (teaches sequences with 100% homology to both SEQ ID NO: 1 and 21).	1-7 and 9-14
A	DAVIS, R.S. et al. Fc receptor homologs: newest members of a remarkably diverse Fc receptor gene family. Immunological Reviews. 2002, Vol. 190, pages 123-136, entire document.	1-7 and 9-14
A	KANT, A.M. et al. Heterogeneity in the expression of FcγRIII in morphologically mature granulocytes from patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia Research. March 1997, Vol. 21, No. 3, pages 225-234, entire document.	1-7 and 9-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 31 October 2003 (31.10.2003)		Date of mailing of the international search report 02 DEC 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Christopher Nichols, Ph.D. Telephone No. 703-308-0196

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MORTON H.C. et al. Structure and Function of Human IgA Fc Receptors (FcalphaR). Critical Reviews in Immunology. 1996, Vol. 16, No. 4, pages 423-440, entire document.	1-7 and 9-14
A	MORTON, H.C. et al. Alternatively spliced forms of the human myeloid Fcalpha receptor (CD89) in neutrophils. Immunogenetics. 1996, Vol. 43, No. 4, pages 246-247, entire document.	1-7 and 9-14
A	CARLSSON et al. Expression of FcgammaRIII defines distinct subpopulations of fetal liver B cell and myeloid precursors. Eur J Immunol. August 1995, Vol. 25, No. 8, pages 2308-2317, entire document.	1-7 and 9-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/09600

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claim 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. Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. 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.: 1-7 and 9-14 (each in part)

- Remark on Protest** The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Continuation of Item 4 of the first sheet:

Title is too long, PCT Rule 4.3, suggested new title follows: "FC RECEPTOR HOMOLOG, REAGENTS, AND USES THEREOF"

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-7 and 9-14 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 1 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 21.

Group 2, claim(s) 1, 8-10, and 15-16 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 2.

Group 3, claim(s) 1, 9, 10, 17-19, and 21-24 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 3 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 22.

Group 4, claim(s) 1, 9, 10, 20, 25, and 26 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 4.

Group 5, claim(s) 1, 9, 10, 27-30, and 33-38 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises either SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 23 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 24.

Group 6, claim(s) 1, 9, 10, 31, 39, and 40 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 6.

Group 7, claim(s) 1, 9, 10, 32, 41, and 42 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 25.

Group 8, claim(s) 1, 9, 10, 43, and 44 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 26 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 27.

Group 9, claim(s) 1, 9, 10, and 45 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 28.

Group 10, claim(s) 46, 50-56, 92-94, and 98-100 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 7, 8, or 13, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 11, claim(s) 47 and 48, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 1 or 21.

Group 12, claim(s) 49, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 2.

Group 13, claim(s) 57, 61-67, 95-97, and 101-106 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 9, 10, or 14, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 14, claim(s) 58 and 59, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 3 or 22.

Group 15, claim(s) 60, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 4.

Group 16, claim(s) 68, 74-84, and 107-109 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 11, 12, 15, 16, and 17, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 17, claim(s) 69-71, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 5, 23, or 24.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

- Group 18, claim(s) 72, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 6.
- Group 19, claim(s) 73, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 25.
- Group 20, claim(s) 85 and 86, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 26 or 27.
- Group 21, claim(s) 87, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 28.
- Group 22, claim(s) 88-91 and 110-112, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 18, 19, or 20, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.
- Group 23, claim(s) 113-133, drawn to a purified antibody.
- Group 24, claim(s) 134-137 and 163-166 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1.
- Group 25, claim(s) 134-136, 138, 163-165, and 167 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 21.
- Group 26, claim(s) 134-136, 139, 163-165, and 168 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2.
- Group 27, claim(s) 134-136, 140, 163-165, and 169 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3.
- Group 28, claim(s) 134-136, 141, 163-165, and 170 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 22.
- Group 29, claim(s) 134-136, 142, 163-165, and 171 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4.
- Group 30, claim(s) 134-136, 143, 163-165, and 172 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5.
- Group 31, claim(s) 134-136, 144, 163-165, and 173 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23.
- Group 32, claim(s) 134-136, 145, 163-165, and 174 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24.
- Group 33, claim(s) 134-136, 146, 163-165, and 175 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6.
- Group 34, claim(s) 134-136, 147, 163-165, and 176 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25.
- Group 35, claim(s) 134-136, 148, 163-165, and 177 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 36, claim(s) 134-136, 149, 163-165, and 178 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27.

Group 37, claim(s) 134-136, 150, 163-165, and 179 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28.

Group 38, claim(s) 151-162, drawn to a method of *diagnosing* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with a nucleic acid.

Group 39, claim(s) 163-179, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with an antibody.

Group 40, claim(s) 180-183, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with a nucleic acid.

Group 41, claim(s) 184-188, drawn to a method of *diagnosing* an autoimmune disease in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody.

Group 42, claim(s) 189, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with an antibody.

Group 43, claim(s) 190-193, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with a nucleic acid.

Group 44, claim(s) 194, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an isolated FcRH.

Group 45, claim(s) 195, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an antibody.

Group 46, claim(s) 196-199, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering a nucleic acid.

Group 47, claim(s) 200-209, drawn to a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

Group 48, claim(s) 210-219, drawn to a nucleic acid encoding a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-7 and 9-14 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 1 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 21.

Group 2, claim(s) 1, 8-10, and 15-16 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 2.

Group 3, claim(s) 1, 9, 10, 17-19, and 21-24 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 3 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 22.

Group 4, claim(s) 1, 9, 10, 20, 25, and 26 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 4.

Group 5, claim(s) 1, 9, 10, 27-30, and 33-38 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises either SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 23 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 24.

Group 6, claim(s) 1, 9, 10, 31, 39, and 40 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

- Group 7, claim(s) 1, 9, 10, 32, 41, and 42 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 25.
- Group 8, claim(s) 1, 9, 10, 43, and 44 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 26 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 27.
- Group 9, claim(s) 1, 9, 10, and 45 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 28.
- Group 10, claim(s) 46, 50-56, 92-94, and 98-100 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 7, 8, or 13, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.
- Group 11, claim(s) 47 and 48, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 1 or 21.
- Group 12, claim(s) 49, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 2.
- Group 13, claim(s) 57, 61-67, 95-97, and 101-106 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 9, 10, or 14, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.
- Group 14, claim(s) 58 and 59, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 3 or 22.
- Group 15, claim(s) 60, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 4.
- Group 16, claim(s) 68, 74-84, and 107-109 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 11, 12, 15, 16, and 17, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.
- Group 17, claim(s) 69-71, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 5, 23, or 24.
- Group 18, claim(s) 72, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 6.
- Group 19, claim(s) 73, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 25.
- Group 20, claim(s) 85 and 86, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 26 or 27.
- Group 21, claim(s) 87, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 28.
- Group 22, claim(s) 88-91 and 110-112, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 18, 19, or 20, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.
- Group 23, claim(s) 113-133, drawn to a purified antibody.
- Group 24, claim(s) 134-137 and 163-166 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1.
- Group 25, claim(s) 134-136, 138, 163-165, and 167 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 21.
- Group 26, claim(s) 134-136, 139, 163-165, and 168 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2.
- Group 27, claim(s) 134-136, 140, 163-165, and 169 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3.

PCT/US03/09600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Group 28, claim(s) 134-136, 141, 163-165, and 170 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 22.

Group 29, claim(s) 134-136, 142, 163-165, and 171 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4.

Group 30, claim(s) 134-136, 143, 163-165, and 172 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5.

Group 31, claim(s) 134-136, 144, 163-165, and 173 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23.

Group 32, claim(s) 134-136, 145, 163-165, and 174 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24.

Group 33, claim(s) 134-136, 146, 163-165, and 175 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6.

Group 34, claim(s) 134-136, 147, 163-165, and 176 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25.

Group 35, claim(s) 134-136, 148, 163-165, and 177 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26.

Group 36, claim(s) 134-136, 149, 163-165, and 178 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27.

Group 37, claim(s) 134-136, 150, 163-165, and 179 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28.

Group 38, claim(s) 151-162, drawn to a method of *diagnosing* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with a nucleic acid.

Group 39, claim(s) 163-179, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with an antibody.

Group 40, claim(s) 180-183, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with a nucleic acid.

Group 41, claim(s) 184-188, drawn to a method of *diagnosing* an autoimmune disease in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody.

Group 42, claim(s) 189, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with an antibody.

Group 43, claim(s) 190-193, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with a nucleic acid.

Group 44, claim(s) 194, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an isolated FcRH.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 45, claim(s) 195, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an antibody.

Group 46, claim(s) 196-199, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering a nucleic acid.

Group 47, claim(s) 200-209, drawn to a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

Group 48, claim(s) 210-219, drawn to a nucleic acid encoding a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

The inventions listed as Groups 1-48 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the shared same or corresponding technical feature is a contribution over the prior art. The inventions listed as Groups 1-48 do not relate to a single general inventive concept because they lack the same or corresponding special technical feature. The technical feature of Group 1 is an isolated FcRH which is shown Davis *et al.* (14 August 2001) "Identification of a family of Fc receptor homologs with preferential B cell expression." PNAS 98(17): 9772-9777 to lack novelty or inventive step as Davis *et al.* teaches an isolated FcRH (Figure 2) and does not make it a contribution over the prior art.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

WEST (USPT, PGPUBS, JPO, EPO, DERWENT); NCBI (PUBMED); STN (BIOSCIENCE)
FcRH, transmembrane, extracellular, Ig domain, T-cells, myeloid cells

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 6
C 0 7 K 14/735	A 6 1 P 37/02	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28	C 0 7 K 14/735	
C 1 2 N 1/15	C 0 7 K 16/28	
C 1 2 N 1/19	C 1 2 N 1/15	
C 1 2 N 1/21	C 1 2 N 1/19	
C 1 2 N 5/10	C 1 2 N 1/21	
C 1 2 P 21/02	C 1 2 P 21/02	C
C 1 2 Q 1/68	C 1 2 Q 1/68	A
G 0 1 N 33/53	G 0 1 N 33/53	M
G 0 1 N 33/566	G 0 1 N 33/566	
G 0 1 N 33/574	G 0 1 N 33/574	A
// C 1 2 P 21/08	C 1 2 N 5/00	A
	C 1 2 P 21/08	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 デイビス, ランデル エス.

アメリカ合衆国 アラバマ 35205, バーミンガム, 27ティーエイチ ストリート サウス 1100 ナンバー505

(72) 発明者 クーパー, マックス ディー.

アメリカ合衆国 アラバマ 35213, バーミンガム, カーリソル ロード 3228

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA12 BA63 CA04 CA05 CA11 DA03 EA02 HA14 HA17
 4B063 QA13 QA19 QQ08 QQ43 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62 QR77
 QS25 QS34
 4B064 AG01 AG27 CA10 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13
 4B065 AA94X AA94Y AB01 BA02 CA24 CA44 CA46
 4C084 AA13 ZB052 ZB072 ZB262 ZB272
 4C085 AA13 AA14 BB11 DD63 DD88
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA16 MA01 MA04 ZB02 ZB07 ZB26
 ZB27
 4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA50 DA76 EA28 EA51
 FA74