

(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.C1.<sup>7</sup>

**C12N 15/09**  
**A61K 31/7088**  
**A61K 39/395**  
**A61K 48/00**  
**A61P 35/00**

F 1

C 12 N 15/00  
A 61 K 31/7088  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395  
A 61 K 48/00

Z N A A  
A 61 K 39/395  
A 61 K 39/395  
A 61 K 48/00

テーマコード (参考)  
4 B 02 4  
4 B 06 3  
4 B 06 4  
4 B 06 5  
4 C 08 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)  
(86) (22) 出願日 平成15年3月25日 (2003.3.25)  
(85) 翻訳文提出日 平成16年11月24日 (2004.11.24)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2003/009600  
(87) 國際公開番号 WO2003/089624  
(87) 國際公開日 平成15年10月30日 (2003.10.30)  
(31) 優先権主張番号 60/367,667  
(32) 優先日 平成14年3月25日 (2002.3.25)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 504168260  
ユーニバーサルリサーチ ファウンデーション  
アメリカ合衆国 アラバマ 35294,  
バーミンハム, サウス 20ティーエ  
イチ ストリート 701, スイート  
1120ジー  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(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変形体に関する。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 (「ITIM」または「ITAM」) 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 FcRH であって、該 FcRH 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 FcRH。

**【請求項 2】**

前記細胞外領域が 4 未満の Ig ドメインを含む、請求項 1 に記載の単離された FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 FcRH。 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 FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 FcRH。 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 FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 Ig 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 FcRH。 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 FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 FcRH。

**【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 2 2】**

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 2 3】**

配列番号 2 2 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

**【請求項 2 4】**

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 2 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

**【請求項 2 5】**

配列番号 4 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

**【請求項 2 6】**

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 2 7】**

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 2 8】**

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 2 7 に記載の単離された FcRH。

**【請求項 2 9】**

前記細胞質領域が配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 7 に記載の単離された FcRH。

**【請求項 3 0】**

前記細胞外領域が配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 7 に記載の単離された FcRH。 20

**【請求項 3 1】**

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 3 2】**

配列番号 2 5 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 3 3】**

配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

**【請求項 3 4】**

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 3 5】**

配列番号 2 4 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

**【請求項 3 6】**

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 4 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

**【請求項 3 7】**

配列番号 2 3 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

**【請求項 3 8】**

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 3 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

**【請求項 3 9】**

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 4 0】**

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 4 1】**

配列番号 2 5 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

**【請求項 4 2】**

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 5 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

**【請求項 4 3】**

前記細胞質領域が配列番号 2 6 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 4 4】**

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 FcRH。

【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 FcRH。

【請求項 46】

請求項 2 に記載の FcRH 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】

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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】

ストリンジエントな条件下で、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 FcRH 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】

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。 40

【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】

高度にストリンジエ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

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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】

ストリンジエントな条件下で、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】

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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】

高度にストリンジエ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 8 3】**

高度にストリンジエ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1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 8 4】**

ストリンジエントな条件下で、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 8 5】**

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 8 6】**

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 8 7】**

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 8 8】**

高度にストリンジエ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 8 9】**

高度にストリンジエ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 9 0】**

高度にストリンジエ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 9 1】**

ストリンジエントな条件下で、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 9 2】**

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 9 3】**

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 9 4】**

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 9 5】**

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 9 6】**

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 9 7】**

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 9 8】**

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 9 9】**

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 1 0 0】**

10

20

30

40

50

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】

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】

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。

【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】

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】

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FcRH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FcRH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FcRH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FcRH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 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 119】

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 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 120】

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 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 121】

標識が放射性標識である、請求項 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

10

【請求項 122】

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 113 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 123】

請求項 6 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 18、28 または 43 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 124】

請求項 18 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 6、28 または 43 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 125】

20

請求項 28 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 6、18 または 43 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 126】

請求項 29 に記載の FcRH と結合しない、請求項 125 に記載の精製された抗体。

【請求項 127】

請求項 29 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 6、18 または 43 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 128】

請求項 28 に記載の FcRH と結合しない、請求項 127 に記載の精製された抗体。

【請求項 129】

30

請求項 43 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 6、18 または 28 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 130】

請求項 7 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 19、30 または 44 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 131】

請求項 19 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 7、30 または 44 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 132】

請求項 30 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 7、19 または 44 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

40

【請求項 133】

請求項 44 に記載の FcRH と選択的に結合するが、請求項 7、19 または 30 に記載の FcRH とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 134】

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 113 に記載の抗体が生物学的サンプル中の FcRH 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 10 3 4 に記載の方法。

【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 20 3 4 に記載の方法。

【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。

【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 40 3 4 に記載の方法。

【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。

10

20

30

40

50

**【請求項 151】**

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56に記載の核酸が生物学的サンプル中のFcRH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 152】**

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151に記載の方法

。

**【請求項 153】**

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151に記載の方法

。

**【請求項 154】**

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、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 155】**

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154に記載の方法

。

**【請求項 156】**

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154に記載の方法

。

**【請求項 157】**

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84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 158】**

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157に記載の方法

。

**【請求項 159】**

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157に記載の方法

。

**【請求項 160】**

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91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。

10

20

30

40

50

**【請求項 161】**

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160に記載の方法。

**【請求項 162】**

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160に記載の方法。

**【請求項 163】**

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113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。

10

**【請求項 164】**

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163に記載の方法。

**【請求項 165】**

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163に記載の方法。

**【請求項 166】**

前記抗体が、配列番号1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 167】**

前記抗体が、配列番号21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。

20

**【請求項 168】**

前記抗体が、配列番号2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 169】**

前記抗体が、配列番号3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 170】**

前記抗体が、配列番号22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。

30

**【請求項 171】**

前記抗体が、配列番号4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 172】**

前記抗体が、配列番号5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。

40

**【請求項 173】**

前記抗体が、配列番号23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 174】**

前記抗体が、配列番号24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 175】**

前記抗体が、配列番号6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 176】**

前記抗体が、配列番号25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 177】**

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。

【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。

【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；

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。

【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：

10

20

30

40

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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、2002年3月25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】

50

## (謝辞)

本発明は、NIAIDによって与えられた助成金2R37およびA139816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)

10

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. & Kinet, J. - P. (1991) *Ann. Rev. Immunol.* 9, 457-492; Daeron, M. (1997) *Ann. 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) *Ann. 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。

20

## 【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)-X<sub>6-8</sub>-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(Reeth, M. (1992) *Ann. Rev. Immunol.* 10, 97-121; Vely, F. & Vivier, E. (1997) *J. Immunol.* 159, 2075-2077; Ravetch, J. V. & Lanier, L. L. (50

30

40

50

2000) Science 290, 84-89; Gergely, J.ら、(1999) Immunol. Left. 68, 3-15)。トリ(Dennis, G.ら、(2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 13245-13250)および小骨の多い魚(bony fish)(Yoder, J. A.ら、(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学的保存は、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ち得る。

10

20

30

40

50

### 【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(Prefferkorn, L. C. & Yeaman, G. R. (1994) J. Immunol. 153, 3228-3236; Morton, E. C.ら、(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m0FcRH1、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变体の作製に関し、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变体、および、抗体、フラグメントまたは抗体改变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

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なだけで、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」、「a n」および「t h e」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。

30

【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、c DNA 、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】

10

「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ット、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-labeled hyaluronate. Carbohydr. Res. 44 (2) : 251-57 (1975) を参考のこと。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。

20

## 【0020】

## (ポリペプチド)

30

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 (FcR I、FcR I I、FcR I I I および p IgR 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 (mFcR1、mFcR2 および mFcR3 と命名された) も見出された。

## 【0021】

40

「相同」とは、約 25% またはそれ以上の相同性を意味する。コンポ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 Altenschul 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、Altenschul (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、Altenschul (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

50

オ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 GPI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、なにより好ましくは、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。

【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、MLPRLLLLICAPLCEP（配列番号29）、MLLWSLLLVIFDAVTEQADS（配列番号30）、MLLWLPLLILTPGREQS（配列番号31）、MLLWTAVLLFVPVCVG（配列番号32））またはマウスシグナル配列（例えば、MPLCLLLVLVFAPVGVQS（配列番号69）、MLPWLLLICALPCEPA（配列番号72）、MSGSFSPCVVFTQMWLTLVVTTPVN（配列番号79））と組合わされる。

【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、MLPRLLLLICAPLCEP（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，

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、PH 7.0 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 ~ 60 k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、PH 7.0 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MLLWLLLILLTPGREQS (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 ~ 90 k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、PH 7.0 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

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、MLLWTAVLLFVPCVG（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、单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 D N A 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 D N A を生産し、その後、組換え細胞培養物において D N A を発現する。既知の配列を有する D N A 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、M 13 プライマー変異誘発および P C R 变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され得る。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 m R N A 構造を產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

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

【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

## 【 0 0 3 5 】

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、グルタミル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、

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/またはグリコシリ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-グリコシリ化(Asn-X-Thr/Ser)またはO-グリコシリ化(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、グルタミニル残基もしく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。

10

【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。グルタミニル残基およびアスパラギニル残基は、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、グリコシリ化の修飾体も含み得る。

20

【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human FcRH1、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、mouse FcRH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、

30

40

50

配列番号 9 4、配列番号 9 1、配列番号 8 8、配列番号 8 4 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。

【 0 0 4 0 】

好みしくは、全長 F c R H 1 をコードする核酸は、約 1 2 9 0 塩基を含む。全長 F c R H 2 をコードする核酸は約 1 5 2 7 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 2 2 0 5 塩基を含む。

【 0 0 4 1 】

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 1 3、配列番号 8、配列番号 3 4、配列番号 9、配列番号 1 4、配列番号 1 0、配列番号 3 6、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 2、配列番号 3 8、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9 および配列番号 2 0、配列番号 4 0、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 8、配列番号 8 9、配列番号 9 0、配列番号 9 1、配列番号 9 2、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5、配列番号 9 6、配列番号 9 7、配列番号 9 8、配列番号 9 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 もしくは配列番号 1 0 2 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。

【 0 0 4 2 】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 7、配列番号 1 3、配列番号 8、配列番号 3 4、配列番号 9、配列番号 1 4、配列番号 1 0、配列番号 3 6、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 6、配列番号 1 2、配列番号 3 8、配列番号 1 7、配列番号 1 8、配列番号 1 9 および配列番号 2 0、配列番号 4 0、配列番号 8 4、配列番号 8 5、配列番号 8 7、配列番号 8 8、配列番号 8 9、配列番号 9 0、配列番号 9 1、配列番号 9 2、配列番号 9 3、配列番号 9 4、配列番号 9 5、配列番号 9 6、配列番号 9 7、配列番号 9 8、配列番号 9 9、配列番号 1 0 0、配列番号 1 0 1 または配列番号 1 0 2 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。

【 0 0 4 3 】

「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 1 5 (例えば、2 0、2 5、3 0 または 5 0 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 8 0 % (例えば、少なくとも 9 0 %、9 5 % または 9 8 %)、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、Tm(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、

10

20

30

40

50

特定の塩濃度（例えば、SSC または S S P E ）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 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 °C 下がる）。実際、 $T_m$  の変化は、1 % のミスマッチあたり 0.5 °C ~ 1.5 °C の間であり得る。ストリンジエントな条件は、5 × SSC / 5 × デンハート溶液 / 1.0 % SDS 中 68 °C 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エントな条件は、3 × SSC 中 42 °C 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

20

30

**【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、FISH 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。

40

50

50

**【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 ウィスル、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、lacS システム、trpS 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、メチロトローフの (methylotrophic) 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イ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。

50

50

**【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。ウイルスベクターまたはレトロウイ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を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

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ることが示されている。例えば、膠線維素酸性 (acetic) タンパク質 (GAP) 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。

#### 【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 (Ramb、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 (payload) (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。

#### 【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I II 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

10

20

30

40

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方法の例は、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

10

20

30

40

50

- 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ビオ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 ) ; Roessler, 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 ) ; Cailliaud, Eur. J. Neuroscience 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 ( Chardonnent 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 ) ; Vargara, J. Virology 65 : 6061 - 6070 ( 1991 ) ; Wickhamら, Cell 73 : 309 - 319 ( 1993 ) )。

## 【 0052 】

ウイルスベクターは、E 1 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、これらのビリオンは、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、E 1 遺伝子およびE 3 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、アデノ隨伴ウイルス ( 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ニングされ得、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(10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。個々のクローニングは、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。20

【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およびメチロトローフの酵母(例えば、Pichia、Candida、HansenulaおよびTorulopsis))；および、動物性細(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、BSC-1、BSC-40およびBMT-10)、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。30

【0058】

FcRHまたはそのフラグメントもしくは変形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変形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変形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変形体を単離する工程、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50

ーおよび／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、Evans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

10

20

30

40

50

より 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、その後に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、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、γ、α、ε および μ と呼ばれている。

10

20

30

40

【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。

30

40

【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

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、 Morrison ら、 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851 - 6855 ( 1984 ) を参照のこと ) 。

10

20

30

## 【 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產生は、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產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 端末領域 ) 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。

40

## 【 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產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、ポリエチレンギリコール ) 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 ( Godding, 「 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、アミノブ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。

50

## 【 0070 】

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、H A T 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、S a l k I n s t i t u t e C e l l D i s t r i b u t i o n C e n t e r 、 S a n D i e g o 、 C a l i f . および A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n ( R o c k v i l l e , M d ) 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产生について記載されている ( K o z b o r , J . I m m u n o l . , 1 3 3 : 3 0 0 1 ( 1 9 8 4 ) ; B r o d e u r ら、「 M o n o c l o n a l A n t i b o d y P r o d u c t i o n T e c h n i q u e s a n d A p p l i c a t i o n s 」 M a r c e l D e k k e r , I n c . , N e w Y o r k , ( 1 9 8 7 ) 5 1 - 6 3 頁 ) 。 10

## 【 0 0 7 1 】

次いで、ハイブリドーマ細胞が培養される培養培地は、F c R H 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產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 ( R I A ) または酵素連結イムノソルベントアッセイ ( E L I S A ) ) 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 H a r l o w および L a n e 「 A n t i b o d i e s , A L a b o r a t o r y M a n u a l 」 C o l d S p r i n g H a r b o r P u b l i c a t i o n s , N e w Y o r k , ( 1 9 8 8 ) に記載されている。 20

## 【 0 0 7 2 】

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 F A C S ソーティング手順によってサブクローニングされ得、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 R P M I - 1 6 4 0 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オで増殖され得る。 30

## 【 0 0 7 3 】

サブクロー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

## 【 0 0 7 4 】

モノクローナル抗体はまた、組換え D N A 方法 ( 例えば、米国特許第 4 , 8 1 6 , 5 6 7 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 D N A 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 D N A の好ましい供給源として役立つ。一旦単離されると、 D N A 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產生しない宿主細胞 ( 例えば、サルの C O S 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 ( C H O ) 細胞、形質細胞腫細胞または骨髄腫細胞 ) にトランسفエクトされ、組換え宿主細胞のモノクローナル抗体の合成を得る。 D N A はまた、例えば、類似するマウス配列 ( 米国特許第 4 , 8 1 6 , 5 6 7 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 F c R H 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

## 【 0 0 7 5 】

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、F<sub>a</sub>b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（F<sub>a</sub>b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F<sub>c</sub>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')<sub>2</sub>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F<sub>a</sub>b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。F<sub>a</sub>b'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、F<sub>a</sub>bフラグメントと異なる。F(ab')<sub>2</sub>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F<sub>a</sub>b'フラグメントを含む二価フラグメントである。F<sub>a</sub>b'-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F<sub>a</sub>b'を指す省略語である。抗体フラグメントは、最初はF<sub>a</sub>b'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。  
20 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。

## 【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Troost 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、ポリペプチドフラグメント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 (A b r a h m s e n L ら、B i o c h e m i s t r y , 3 0 : 4 1 5 1 ( 1 9 9 1 ) )。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 (D a w s o n ら、S y n t h e s i s o f P r o t e i n s b y N a t i v e C h e m i c a l L i g a t i o n . S c i e n c e , 2 6 6 : 7 7 6 - 7 7 9 ( 1 9 9 4 ) )。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C y s 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、ヒトイントロイキン8 (I L - 8) の調製によって例示される (B a g g i o l i n i M ら、( 1 9 9 2 ) F E B S L e t t . 3 0 7 : 9 7 - 1 0 1 ; C l a r k - L e w i s I ら、J . B i o l . C h e m . , 2 6 9 : 1 6 0 7 5 ( 1 9 9 4 ) ; C l a r k - L e w i s I ら、B i o c h e m i s t r y , 3 0 : 3 1 2 8 ( 1 9 9 1 ) ; R a j a r a t h n a m K ら、B i o c h e m i s t r y 3 3 : 6 6 2 3 - 3 0 ( 1 9 9 4 ) )。

10

20

30

## 【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 (S c h n o l z e r , M ら、S c i e n c e , 2 5 6 : 2 2 1 ( 1 9 9 2 ) )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 (d e L i s l e M i l t o n R C ら、T e c h n i q u e s i n P r o t e i n C h e m i s t r y I V . A c a d e m i c P r e s s , N e w Y o r k , 2 5 7 - 2 6 7 頁 ( 1 9 9 2 ) )。

## 【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)にポリペプチドフラグメント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、F c R H 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。

30

## 【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の利用可能なアッセイのうちの1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1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、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

40

50

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Xa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、Nucl. 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FcRH1またはその任意の変体）、そのフラグメントまたは変体と結合し、被験体に存在する他のタンパク質（例えば、ヒトFcRH2、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、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、FcRH2～6ではなくFcRH1に選択的に結合する；1または3～6ではなくFcRH2に選択的に結合する；FcRH1～2または4～6ではなくFcRH3に選択的に結合する；1～5ではなくFcRH6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ブ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、m0FcRH1のみに結合し得、m0FcRH2またはm0FcRH3には結合しない；FcRH3のみに結合し得、FcRH2およびFcRH1に結合しない、そして、FcRH2のみに結合し得、FcRH3およびFcRH1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

10

20

30

40

50

、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）に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)のスキヤ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、免疫細胞化学的な分析キット、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、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); Seethalaら (1998); Bicamumpakaら (1998)）、シンチレーション近似アッセイ（Amer sham Life Science (1995) Proximity News. Issue 17; Amer sham 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、ヒト抗体を產生するために遺伝子組換えされたマウス）を產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 (完全ヒト抗体を產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。

【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')<sub>2</sub>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)）。

【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); Verhoeven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。

【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

10

20

30

40

50

ヒトフレームワーク (F R) として受け入れられる (S i m s ら、J . I mm u n o l . , 1 5 1 : 2 2 9 6 (1 9 9 3) および C h o t h i a ら、J . M o l . B i o l . , 1 9 6 : 9 0 1 (1 9 8 7) )。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 (C a r t e r ら、P r o c . N a d . A c a d . S c i . U S A , 8 9 : 4 2 8 5 (1 9 9 2) ; P r e s t a ら、J . I mm u n o l . , 1 5 1 : 2 6 2 3 (1 9 9 3) )。

#### 【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、好みしい方法によれば、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、F R 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、C D R 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 (W O 9 4 / 0 4 6 7 9 (1 9 9 4 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產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產生を生じる（例えば、J a k o b o v i t s ら、P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A , 9 0 : 2 5 5 1 - 2 5 5 (1 9 9 3) ; J a k o b o v i t s ら、N a t u r e , 3 6 2 : 2 5 5 - 2 5 8 (1 9 9 3) ; B r u g g e m a n n ら、Y e a r i n I mm u n o . , 7 : 3 3 (1 9 9 3) 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ーにおいて產生され得る (H o o g e n b o o m ら、J . M o l . B i o l . , 2 2 7 : 3 8 1 (1 9 9 1) ; M a r k s ら、J . M o l . B i o l . , 2 2 2 : 5 8 1 (1 9 9 1) )。C o t e らおよび B o e r n e r 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 (C o l e ら、M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s a n d C a n c e r T h e r a p y , A l a n R . L i s s , p . 7 7 (1 9 8 5) ; B o e r n e r ら、J . I mm u n o l . , 1 4 7 (1) : 8 6 - 9 5 (1 9 9 1) )。

#### 【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、予防的処置は他の徵候 (s i g n) また

は症状の発現 (manifestation) の前に開始され得る。

【0098】

「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。

【0099】

「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、グッドパスチャーリー症候群、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。

【0100】

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、ストリンジエントな条件下で、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。

【0101】

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。

【0102】

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。

【0103】

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（例えばエボキシまたはアクリルアミド）に包埋され得る。

【0104】

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

10

20

30

40

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、膣膜下に、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カ月の貯蔵注射可能または生分解性の材料および方法を用いて、例えば貯蔵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、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、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン (Polvidone<sup>TM</sup>)、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

10

20

30

40

50

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と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徵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'-GCTCTTGAACCTTGGATATTTAGGGT-3' (配列番号42); FcRH2、前向き5'-CCAGTGTATGTCATG 10 TGGGCTCTG-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'-GCCTCAAAAGAAAAATAGGAAGACGTT-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プロマイド染色によって視覚化した。

【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'-TCTTGGAGATAAGTCGGGCTTT-3' (配列番号47) および逆向き5'-ATCCTGCAGCCAGCC 20 TCGTAGGGAG-3' (配列番号48); FcRH2、前向き5'-GGTCCTCAATGCTGCTGTGGTCATT-3' (配列番号49) および逆向き5'-GCTGTTGATCTTCCCTTGATTTC-3' (配列番号50); そして、FcRH1、前向きの5'-ATGCTGCCGAGGGCTGTTGCTGTTG-3' (配列番号51) および逆向き5'-CATAGCATTTCATAGTCCACATC-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 で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。

【0117】

PCR生成物は、pCR2.1 TOPOT/Aベクター(Invitrogen) 30 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。

【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)。

【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 Biotech, 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(Immuno tech, West brook, 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、FACStar Plus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/BRL 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 C AT 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 G C-3'(配列番号62)。各増幅反応は、94度5分間の最初の変性、その後の、94度30秒間の変性、60度30秒間のアニーリング、および72度1分間の伸長の30サイクル、そして、72度7分間の最終伸長を受けた。増幅生成物をエチジウムプロマイドを含む1%aがロースゲルで可視化し、Bio-Rad Fluor-S Imagerで文書化した。

## 【0120】

10

20

30

40

50

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：GEPIXLRCHSWKDKXLXKVTYXQN GKA X KFFFH(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FcRH1(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)Immunology 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ライプラリから、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のサザンプロット分析は、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モ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(Wiliams, A. F. & Barclay, A. N. (1988) Annu. Rev. Immunol. 6, 381-405; Bork, P.ら、(1994) J. Mol. Biol. 242, 309-320; Vaughan, 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,

10

20

30

40

50

E. L. L. ら、(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)-X<sub>6-8</sub>-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。

10

20

30

40

## 【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<sup>32</sup>P-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、-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デ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。

30

40

## 【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】

50

## 【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	-	-	-	10
B	Ramos	+	+	+	
	Daudi	+	+	+	
	Raji	+	+	+	
T	Jurkat	+	-	-	
単球	THP-1	+	-	-	
骨髓性単球	U937	+	-	-	
前骨髓細胞	HL-60	+	-	-	20
骨髓球	KG-1	+	-	-	
赤血球	K562	-	-	-	

## 【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。

## 【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<sup>2+</sup>）（Pascual, 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細胞に磁気的にソートされた。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<sup>2+</sup>）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。

## 【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つたか、全く示さなかつた。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

10

20

30

40

50

における FcRH1、FcRH2 および FcRH3 転写物の強調した発現を示したが、前 GCB 細胞または形質細胞における FcRH 転写物の証拠を得なかつた。対照的に、FcRH4 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、FcRH5 発現は成熟した形質細胞に及んだ。

### 【0131】

5つのFcRHの間の関係は、その全長、細胞外、および個々の Ig 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FcRHオーソログ（moFcRH）およびFcRファミリーのメンバーを含む）は、CLUSTAL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。FcRH3 をもつ他のFcRH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、moFcRHとのFcRH3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FcRメンバー（FcRI、FcRII、FcRIIIおよびFcRI）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LRCメンバー（FcA）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 Ig 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 Ig 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。moFcRHの細胞外ドメイン構成は、FcRH2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。FcRHファミリーと公知のFcR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 Ig 様ドメインの保存を示した。類似性は、特に、3つのFcRIドメインおよびFcRII、FcRIIIおよびFcR鎖の2つのドメインに対応するFcRH3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FcRHファミリーメンバーの個々の Ig 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、FcRHが19番染色体上のそれらのFcR類縁体よりも1番染色体上のそれらのFcR隣接体と類似していることを示す。

### 【0132】

関連した染色体1q21 BACクローンのゲノム配列分析は、全てのFcRH場所が300kbにわたることを示唆した。FcRH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。エキソンイントロンの境界線は、それらのそれぞれのcDNAクローンおよびAG/GT支配の配列比較によって特徴づけられた。FcRH1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、ATG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FcR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. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 2856-2860; Pang, J. et al. (1994) J. Immunol. 151, 6166-6174）。細胞外領域は、3つの密接に集まつたエキソン（EC1~EC3、3つのIg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、单一の第6のエキソン（TM）によってコードされる。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、そして、CY5はまた3'UT領域の開始をコードする。

### 【0133】

FcRH2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、その中の最初のもの（5'UT/S1）は、5'UT領域、ATG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tronからなる。FcRH1およびFcRH2とは異なり、その5'UT領域は、ATG翻訳開始コドン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または单一もしくは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)、通常の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プ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 オーソ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、2 1 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。

【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、等価量の鑄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
骨髓	+	+	+
胸腺	+	+	+
脾臓	+	+	+
リンパ節	+	+	+
バイエル斑	+	+	+
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	+	+/-	+	10
	Raw8.1	+	+	-	
Pre-B	70Z/3	+	+	+	20
	BC76	-	+	+	
Imm. B	18-81	+	+	+	20
	WEHI-231	+	+	+	
B	WEHI-279	+	+	+	20
	A20	+	+	+	
T	X16C8.5	+	+	+	40
	EL4	+	+/-	-/+	
NKT	NKT	+	+/-	-	40
	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有するhuman FcRHのオーソ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

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意の複合分析を示す。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)、m0FcRH(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)、FcRII(Swiss-Prot登録番号P12319)およびFcRII(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、m0FcRH1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。アミノ酸のギャップ

10

20

30

40

50

プは、ダッシュによって示される。コンセンサス I T A M (下線を付される) および I T I M (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、huFcRH3 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。

【図 7】図 7 は、huFcRH1～6、moFcRH1～3 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 様ドメイン相同性は、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、huFcRH3 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】

## 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  
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 Ile 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  
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  
 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 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 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 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 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 Tyr  
 385                    390                    395                    400  
 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 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

&lt;400&gt; 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 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

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

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

<400> 7  
 aaaagaaaaa taggaagacg ttccagccagg gatccactca ggagccttcc cagccctctaa  
 ccccaagagt tcacctaccc tcaactcacct accccagggc agctacagcc tatatatgaa  
 aatgtgaatg ttgttaagtgg ggatgagggtt tattcactgg cgtactataa ccagccggag  
 caggaatcag tagcagcaga aaccctgggg acacatatgg aggacaaggt ttcccttagac  
 atctattcca ggctgaggaa agcaaacatt acagatgtgg actatgaaga tgctatgtaa

60  
 120  
 180  
 240  
 300

30

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

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

<400> 8  
 ctcgactctg aggtgcattc tttttttgtt gagaggcattc tcttaggtacc atccctgacc  
 tggtcctcat gctgcccagg ctgttgctgt tgatctgtgc tccactctgt gaacctgccg

60  
 120

40

agctgtttt gatagccagc ccctccatc ccacagaggg gagcccagtg accctgacgt	180
gtaagatgcc ctttctacag agttcagatg cccagttcca gttctgtttt ttcagagaca	240
ccggggcctt gggcccaggc tggagcagct cccccaagct ccagatcgct gccatgtgga	300
aagaagacac agggtcatac tggtgccagg cacagacaat ggctgtccaa gtcttgagga	360
gcaggagatc ccagataaat gtgcacaggg tcctgtcgct tgatgtgagg ttggagactc	420
agccccccagg aggacaggtg atggaggggg acaggctggt cctcatctgc tcagttgcta	480
tgggcacagg agacatcacc ttcccttggt acaaaggggc ttaggttta aacottca	540
caaagaccca gcgttcaactg acagcagagt atgagattcc ttcgttggg gagagtgtat	600
ctgagcaata ttactgtgtt gtcgttggat gctatgttcc cagccccagt gggctgtgtt	660
gcgttcaactgt cagaatcccg gtgtctcgcc caatcctcat gtcgttgggtt cccaggccc	720
aggctgtcgtt ggaggatgtg ctggagcttc actgtgaggc ctttgcgttcc tcgttgcata	780
tcctgtactg tttttatcac gaggatatac ccttggggc ctttgcgttcc tcgttgcata	840
gaggagccctt cttcaaccc ttcgttggatc aagaacattc tggaaactac tcgttgcata	900
ccaacaatgg cctggggcc cagcgttcc agggctgttcc tcgttgcata acgtgttcc	960
ctggggccat aagcaatcat cttacccatc gagtatttca ggggtgttcc tcgttgcata	1020
gtccagccac cgtggccat ttattttgtt acggcttccaa aagaaaaaa ggaagacgtt	1080
cagccaggaa tccacttcagg agcccttccaa gccttccatc ccaaggttcc accttccatc	1140
acttcacccat cccaggccat ctacccatc tatatgtaaaa ttgtttttttt gtaagttttttt	1200
atgggtttt ttacttggcg tactataacc agccggatc ggaatcgat gcaagcggaaa	1260
ccctggggac acatatggatc gacaaggttt ctttgcgttcc tcattttttt ctggggaaa	1320
caaacattac agatgtggatc tatgaagatc ctatgttccaa ttatgtttttt ttatgtttttt	1380
tgaaaaccat ccatgacccc aagcccttccaa ctttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt	1440
ttagctttcc agtataccctt ttcttgcgttcc ctttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt	1500
tgtttttttt ttacttggcg tactataacc agccggatc ggaatcgat gcaagcggaaa	1560
gttgcaggaa ctttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1620
ttgtttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1680
tggaggacaa gtgtttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1740
cagagagatc tttttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1800
tccagccccc ctacttacat ggatcatcgat ttttttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1860
tttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1920
cacttaattt tagtgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt	1980
atgtatcat tacagccctt agaagcttta taaatacgt ttatgtttttt ttatgtttttt	2038

10

20

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

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

<400> 9  
cacaagatc caggagaaat ttcttccatc aatgtttccaa gggggcttc caggccaaat  
ctcaagatc tttttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt  
gttcaatgtttt gtcgttccatc ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt  
ccagaaatgtt ctttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt  
ttttttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt

60  
120  
180  
240  
261

30

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

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

<400> 10  
ggtgcaccaat agtacatctt tttttttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt  
atttgcgttcc tcattttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt ttatgtttttt

60  
120

40

cttttctgtc	ttcgaaggag	acagcatgt	tctgaaatgc	cagggagaac	agaactggaa	180
aattcagaag	atggcttacc	ataaggataa	caaagagtta	tctgtttca	aaaaatttctc	240
agatttctt	atccaaagtg	cagtttaag	tgacagtgg	aactatttct	gtatcacaa	300
aggacaactc	tttctctggg	ataaaactt	aaatatagtt	aagataaaag	tccaaagagct	360
ctttcaacgt	cctgtgtga	ctgcagctc	cttccagccc	atcgagggg	gtccagtgag	420
ctgtaaatgt	gagacccggc	tctccacca	gaaggttggat	tttcaactcc	agttctgtt	480
cttcagagaa	aaccagggtc	tgggtcagg	ctggagcgc	tctccggagc	tccagattc	540
tgcctgtgg	agtgaagaca	caggtctta	ctgggtcaag	gcagaaacgg	tgactcacag	600
gatcagaaaa	cagagctcc	aatcccgat	tcacgtgcag	agaatcccc	tctctaattgt	660
aagcttggag	atccggggcc	ccggggaca	ggtaactgaa	ggacaaaaac	tgatcctgct	720
ctgtctcgtg	gctggggta	caggaatgt	cacatttcc	tggtaacag	aggccacagg	780
aaccagttat	ggaagaaaa	cccagggtc	cctgtcagca	gagctggaga	tcccgactgt	840
gaaagagagt	gatgccggca	aatattactg	tagactgac	aacggccatg	tgcctatcca	900
gagcaagggt	gtqaatatcc	ctgtgagaat	tccagtgtct	cgccctgtcc	tcaccctcag	960
gtctctggg	gcccaggctg	cagtgggg	cctgtggag	cttcaactgt	aggccctgag	1020
aggctctcc	ccaatctgt	accatittt	tcatgaggat	gtcacccttg	ggaacagotc	1080
ggccccctct	ggaggaggg	cctcttcaa	cctcttttgc	actgcagaa	attctggaaa	1140
ctactctgt	gaggcaaca	acggctggg	ggcccaagtgc	agtggggcag	tgccagtc	1200
ctcagcaaac	atcaggacac	ttctggagaa	caaggactcc	caagtcatc	actttctgt	1260
gtttgtgtc	cttggttca	ctgggttgc	tttggttgc	tatgccttgc	tccacaagat	1320
atcadagggaa	agtctgtcca	ctaatacggaa	cagaggggtc	tccaggccaa	atccctcaaga	1380
gttcacccat	tcaagccaa	ccccagacat	ggaggagctg	cagccagtgt	atgtcaatgt	1440
gggctctgt	gatgtggat	tgttttttgc	tcagggttgc	agcatgcagc	agccagaaaag	1500
ctcagcaaac	atcaggacac	ttctggagaa	caaggactcc	caagtcatc	actttctgt	1560
gaagaaatca	taacacttgg	aggaatcaga	aggaaagatc	aacagcaagg	atggggcatc	1620
attaagactt	gctataaaaac	cttatgaaaa	tgcttgagc	ttatcacctg	ccacaggccag	1680
aacgtgcctc	aggaggcacc	tcctgtcatt	tttgcctgaa	tgatgttttgc	tctccaaat	1740
cttcttttac	ctatcaat	tcatgttgc	gtctgttgc	ccagacactg	tgcaaataaa	1800
ttattttctgc	taccttctt	taagcaatca	gtgtgtaa	attttggggaa	agaatgttata	1860
agagatataa	ggtctcacct	tcatctactg	tgaatgtat	agaacaggac	ttgatagtgg	1920
tgtttaat	tattttatgt	ctgtgttgc	cagtttgc	tatattttgtt	gagaattttt	1980
gcaaatatgt	tcattggaa	tattttcttgc	aaattttcttgc	ttccactgtg	tctctggccag	2040
aatgtttgtt	tcaggctgt	gctggcttca	tagaatgagt	tagcaggag	cccttcctcc	2100
ttgatttttt	ggcatagttt	cagcaggatt	ggtaaccgtt	attctttctgc	catcttgcgt	2160
aatttcagct	tgaatccatc	tggtcttgc	ctttttgttgc	ggttgggttgc	tttttttattt	2220
ctaatttcaac	ttcagcgctt	gatattttgc	taggggggtt	ttctgtcttgc	ttctgggttca	2280
atcttgggg	attttgtgttgc	tccaggattt	tagccgttcc	ctccagattt	tcttctttat	2340
gtgcacatcgac	ttgatgttgc	acataacttgc	tatgtactgg	gaaacccaaa	aatctgtgt	2400
acttgcgttgc	ttgcagcattt	tgtttttatttgc	ttgtatgttgc	gaactgaacc	tgcataat	2460
ccaaagtatgt	catatagttgc	caaaaatgttgc	atttttgcata	tagtaat	gatattttgc	2520
aataaaatctat	gatattttactt	ttgtatgttgc	atagaataaaa	atgtaaataaa	tct	2573

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

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

<400> 11						
cattacgc	ggccccgaag	gaaaccagga	ggactttctgc	ccactggaaac	atcttagtcac	60
agtccctagcg	agtgtcgat	gccttcctcg	tccaggccctt	ccaggataga	ccctcaagag	120
cccaactca	ctaaacccact	agccccaaatg	gagctggagc	caatgtacag	caatgtaaat	180
cctggagata	gcaaccgtat	ttattttccat	atctggggaa	tccagcatac	aaaagaaaaac	240
tcaatgttgc	gtccatgtat	gtatgttgc	catgttgc	ttacactgttgc	ctatttgcata	300
ctgttgcata	ctgttgcata	gtatgttgc	catgttgc	ttacactgttgc	ctatttgcata	360
gtatgttgc	gtatgttgc	catgttgc	ttacactgttgc	ctatttgcata	420	
gtatgttgc	gtatgttgc	catgttgc	ttacactgttgc	ctatttgcata	423	

10

20

30

40

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

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

<400> 12

gtctcatctg agtagcagct tcctgccctc cttttggag ataagtggg cttttggta	60
gacagactt cccaaacctc tgccggccg gtgcctatgc ttctgtggct gtcgtgtcg	120
atcctgactc ctggaaagaga acaatcaggg gtggcccaa aagctgtact ttcctcaat	180
cctccatgtt ccacagcctt caaaggagaa aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca	240
cattccctag cccaggaga cacatattgg tattcacatgtt gaaaataaaa	300
catgacaaga tccaaattac agaggcttga aattacaaat gtaagacccg aggatccctcc	360
ctcgtgtt cccgttgcgtt ggaattttca ccgcactggc tgatctgtca ggotttacat	420
cctgtctttt aaggagacaa tgcatttcg agatgtcagg gaaaagacaa caaaaacact	480
catcaaaaagg tttaactacaa ggatggaaaa cagtttctta atagttataa tttagagaag	540
atcacatgtt attcagtctc caggataat agoaaaatatac attgtactgc ttataagaaag	600
ttttacatac ttgacattga agtaacttca aaacccctaa atatccaatg tcaagagctg	660
tttctacatac ctgtgtctgag agccagctcttccacccca tagaggggag tcccatgacc	720
ctgacctgtt agaccctgtt ctctccacag aggcacatgttccatgttccatgttccatgtt	780
ttcagagata gccagacccctt cggattgggc tggagcagggttccatgttccatgttccatgtt	840
gcccattgttgc ctgaagacttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	900
atcaaaaaaaa ggacgttgc attcacatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	960
aatctagaga tccggccacccca cggagggcag ctgattgttccatgttccatgttccatgtt	1020
tgctcagtttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1080
agaaggcttgc gtagaaagac ccacgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1140
aaggagatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1200
agcactgttgc ttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1260
gtccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1320
ggttctcccttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1380
gccccctcttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1440
taacttctgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1500
gtcacatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1560
gttgggggacc tgcgtgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1620
tggtttttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1680
tccttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1740
ggccctggggccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1800
agaacaggcc ttaccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1860
gctgtgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1920
actggaaatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	1980
aggatagacc ctcaagagcc cacttacttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2040
atgtacacca atgcaaatcc ttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2100
cagcatatca aagaaaaacttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2160
acatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2220
agcagaggcc gggccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2280
ttacttggccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2340
attttttttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2400
gaggctggccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgttccatgtt	2416

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

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

<400> 13  
 gagctgttt tgatagccag cccctccat cccacagagg ggagcccaagt gaccctgacg 60  
 tgtaagatgc ctttctaca gagttcagat gcccagtcc agttctgtct tttcagagac 120  
 acccgggcct tgggcccagg ctggagcgc tccccaagc tccagatgc tgccatgtgg 180  
 aagaagaca cagggtcata ctggtcgcag gcacagacaa tggcgtccaa agtcttgagg 240  
 agcaggagat cccagataaa tgtgcacagg gtccctgtcg ctgtatgtgaa ctggagact 300  
 cagccccca gaggacaggt gatggaggga gacaggctgg tcctcatctg ctcaaggct 360  
 atgggcacag gagacatcac ctcccttgg tacaagggg ctgtaggttt aaaccttcag 420  
 tcaaaagacc aegttcaact gacagcagag tatgagattc ctcaagtgg 480  
 gtggatattactgtgt agtggaaaat ggctatggc ccagccccca 540  
 agcatcaactc tcaaatccc ggtgtctcgc ccaatctca tgctcaggc tcccaaggcc 600  
 caggctgcag tggaggatgt gttttatca cgaggatatac accctggggc gcaggctggc cccctctgg 660  
 atccctgtact gggtttatca 720  
 ggaggagcc ccccaacct ttccctgact gaagaacatt ctggaaacta ctccctgtgag 780  
 gccaacaatg gcctggggcc ccagcgaagt gaggcgtga cactcaactt cacagtgcct 840  
 actggggcca gaagoaatca tcttacatca gga 873 10

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

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

<400> 14  
 accctgtgg cgcccttcc tgccttcgaa ggagacagca tcgttctgaa atgcccaggaa 60  
 gaacagaact ggaaaattca gaagatggctt taccataagg ataacaaaga gttatctgtt 120  
 ttcaaaaat tctcagatt cttatccaa agtgcgttt taatgtacag tggtaactat 180  
 ttctgttagt ccaaaaggaca acttttctc tggataaaaa cttcaaatat agttaaagata 240  
 aaagtccaaag agcttttca acgttctgtc ctgtactgcca gtccttcga gcccattcgaa 300  
 gggggccatc tgagcttgcgaa atgtgagacc cggctcttc cacagagggtt ggtatgtccaa 360  
 ctccagtttctc gtttcttcag agaaaaccag gtcctgggtt caggctggag cagctctccg 420  
 gagctccaga tttctggcgt gtggagtggaa gacacagggtt cttaactgggta caaggccagaa 480  
 acggtgactc acaggatcggaaaacagagc ctccaaatccc agattcacgt gcaagaaatc 540  
 cccatctctca atgtaaatggatggatccgg gcccggggc gacagggtgac tgaaggacaa 600  
 aaactgatcc tgcgtctc agtggctggg ggtacaggaa atgtacatcc ctccctggta 660  
 agagaggcca caggaaccag tatggggaaag aaaacccagc gttccctgtc agcagagctg 720  
 gagatcccaatc ctgtgaaaga gagtgatgccc ggcaaatatt actgttagagc tgacaacggc 780  
 catgtgccta tccagagccaa ggtggtaat atccctgtga gaattccagt gtcctggccct 840  
 gtcctcaccctc tcaaggcttc tggggcccaag gtcgcgtgg gggacctgtt ggagcttcac 900  
 tgcgtggccctc tgagggctc tccccaatc ttgtacatccat ggtatgtcacc 960  
 ctggggaaaca gtcggggccctc tctggagggaa gggcccttc tcaaccttc tttgactgca 1020  
 gaaacattctg gaaaactactc ctgtgaggccc aacaaacggcc tggggggccca gtgcgttgag 1080  
 gcagtgcctc tctccatctc aggacctgat ggctatagaa gagacccat gacagct 1137 20

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

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

<400> 15  
 gtggcccaaa aagctgtact totccatgtt ccacaggctt caaaggagaa 60  
 aaagtggctc tcaatatgcag cagcatatca cattccctag cccaggggaga cacatattgg 120  
 tattcacatgtt agaaggatgtt gaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcctgg 180  
 aattaccaat gtaagaccccg aggatccctc ctcaagtgtt ccgtgcgtt ggaattttca 240 30

cccgactggc tgatcctgca ggctttacat cctgtctttg aaggagacaa tgcattctg 300  
 agatgtcagg ggaaagacaa caaaaacact catcaaaagg tttactacaa ggatggaaaa 360  
 cagcttcata atagttataa tttagagaag atcacagtga atcagtctc cagggataat 420  
 agcaaatatac attgtactgc ttatggaaat tttacatc ttgacattga agtaacttca 480  
 aaacccctaa atatccaagt tcaagagctg ttctacatc ctgtctgag agccagctct 540  
 tccacgccc tagagggag tccatgacc ctgacctgtg agacccagct ctctccacag 600  
 aggccagatg tccagctgca attctccctc tttagagata gccagacccct cggattggc 660  
 tggagcaggct ccccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggcttac 720  
 tgggtgtgagg tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagccctgag atctcagata 780  
 cgtgtacaga gagtccctgt gtctaatgtg aatctagaga tccggcccac cggagggcag 840  
 ctgtattgaag gagaaaaatattt ggtcttatt tgctcgtg cccagggttc agggactgtc 900  
 acattctccct ggcacaaaga aggaagatg agaagctgg gttagaaagac ccagegttcc 960  
 ctgttggcag agctgcattgt tctcactgtg aaggagatg atgcaggag atactactgt 1020  
 gcacgtatac acgttccatc cccatccctc accacgtgga ttcgagtcac cgtgagaatt 1080  
 cccgtatctc accctgtctt cacccatcagg gctcccaaggcccacactgt ggtggggac 1140  
 ctgttggcag ttcactgtgaa gtccttcccttcccgatccctgttccatcccttcaac 1200  
 catgaggacg tcacccatgg gaacatgtca gccccttgc gaggaggagc ctccttcaac 1260  
 ctctcttgc ctgcagaaca ttctggaaac taetctgtg atgcagacaa tggcctgggg 1320  
 gcccacaca gtcatggagg gacttcagg gtcacagtgc cgggtctcg ccccttcctc 1380  
 accctcaggcttccccc ccaggctgttgc tggggggacc tgctggagat tcactgtgag 1440  
 tcccttggagg gtccttcccttcccgatccctgttccatcccttcaac ttccttcaac 1500  
 aacatctcgcc cccactctgg aggaggggca tccttcaacc ttccttgcac tacagaaat 1560  
 tctggaaact actcatgtgaa ggctgacaaat ggcctggggcccacacat taaagtggtg 1620  
 acactcaatg ttacaggaaat ttccttcaac 1659

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

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

<400> 16  
 cattacgcga gggcccaag gaaaccaggaa ggactttctg ccactggaaac atcttagtcac 60  
 agtccctagcg agtgcaggaa gccttcctcg tccaggccctt ccaggataga ccctcaagag 120  
 cccactcaatc taaaccaacttccatc accccaaatg gagctggagc caatgtacatg caatgcaaaat 180  
 cctggagata gcaacccat ttattccatc atctggagca tccagcatac aaaagaaaaac 240  
 tcaatgttattt gtcacatgtat gcatcaagag catgagggaaat ttacagtctt ctatccatc 300  
 ctgaagaaga cacacccaga cgtactctgca gggggggcta gcacggaggc cagggccat 360  
 gaagaagatg atgaagaaaa ctatggaaat gtaccacgtg tattactggc ctcagaccac 420  
 tag 423

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

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

<400> 17  
 gtggcccaa aagctgtact ttcctcaat cttccatggt ccacaggctt caaaggagaa 60  
 aaagtggctc tcataatgcag cagcatatca cattccctag cccaggggaga cacatattgg 120  
 tatcacatg agaagggtt gaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcttgc 180  
 aatttacat gtaagaccgg aggatcttcc ctcgtgtatg ccgtgcattgtt ggaattttca 240  
 cccgacttgc tgatctgca ggctttacat cttgtctttg aaggagacaa tgcattctg 300  
 agatgtcagg ggaaagacaa caaaaacact catcaaaagg tttactacaa ggatggaaaa 360  
 cagcttcata atagttataa tttagagaag atcacagtga attcagtctc cagggataat 420

10

20

30

40

agcaaatac	attgtactgc	ttataggaag	ttttacatac	ttgacattga	agtaacttca	480	
aaacccctaa	atatacca	atcca	atcca	tcaagagctg	tttctacatc	ctgtgtcgtag	490
tccacccca	tagagggag	tcccatgacc	ctgac	ctgtgtcgtg	agacccagct	ctctccacag	500
aggccagatg	tccagctgca	attctccctc	tccagagata	ccagaccc	ccagaccc	cgaggatggc	560
tggagcagg	cccccagact	ccagatccct	ccatgtgga	ctgaagactc	agggtcttac	720	
tgggtgtgagg	tggagacagt	gactcacagc	atcaaaaaaa	ggagcctgag	atctcagata	780	
cgtgtacaga	gagtccctgt	gtcta	atgtg	aatctagaga	tccggcccac	cgaggagccag	840
ctgattgaag	gagaaaat	atgtt	ttttt	ttgtcagtag	cccagggttc	agggactgtc	900
acattctcc	ggcaca	aaaaga	agga	agagta	agaaggctgg	gtaaaaagac	960
ctgttggcag	agctgc	atgt	tctc	acccgtg	aaggagagt	atgcagggg	1020
gcagctgata	acgtt	acacag	ccccat	ccatc	agcacgtt	tttgcgttac	1080
ccggtatctc	acc	ccatc	ccatc	ccatc	ccatc	cgatgggg	1140
ctgctggagc	tta	ctgtg	gtc	ccctg	gaga	gggttccccc	1200
cataggagc	tcac	cctgg	ga	acagctca	gc	ccctctgt	1260
ctctctct	ctg	caaga	aca	ttctggaa	tact	ctgtgtg	1320
gcccagaca	gtc	atgg	ggt	acag	gtt	gggttccccc	1380
accctcagg	ctcc	ccgg	gg	ccat	ccat	ccatc	1440
tccctgagag	gtc	ccat	tttcc	gtc	ttt	ttt	1500
aacatctcg	ccca	ctcg	agg	gggg	ttt	ttt	1560
tctggaaact	act	atgt	gt	gt	gac	gggg	1620
acac	ttac	agg	gg	gg	gg	gg	1680
gggctgtgc	tc	ag	ccat	ct	gt	gt	1740
gcccga	aa	cc	agg	gg	gt	gt	1800
tgtca	ctt	ctc	tc	agg	at	ac	1860
aa	acc	act	at	gg	at	ac	1920
aa	acc	act	at	gg	at	ac	1980
aa	acc	att	cc	at	at	at	2040
cc	aa	at	cc	at	at	at	2100
aa	ag	aa	at	at	at	at	2151
g	g	g	g	g	g	g	

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

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

<400> 18	60											
agatcctgga	gaaaagctgg	gccc	ttcca	tcc	ccat	acac	tcc	agg	ttgg	60		
gagcagtgcc	caactat	atgc	caac	ctgt	cat	ccat	gaaa	agat	ga	agg	ttgt	120
tactctgtgg	tgc	at	aa	ctca	aa	at	aa	ag	at	gg	ttgt	180
ggggaaaagg	acat	ttt	ttat	cat	at	at	at	gg	at	gg	ttgt	240
tcatccac	agg	ttt	ttat	at	at	at	at	at	at	at	ttgt	300
gagg	ttt	ttat	at	at	at	at	at	at	at	at	ttgt	315

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

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

<400> 19	60											
actgtgtgc	tgt	ac	cct	ggcc	a	cc	c	ct	gt	gt	act	60
ctgcgtgtc	agg	gt	gt	gg	aa	ta	ac	at	ca	tt	tt	120
aaattccttc	attt	c	c	tt	aa	cc	ac	ca	at	tt	tt	180
agccgtggcc	ag	ta	ca	gt	cc	cc	gg	cc	at	cc	ac	240

10

20

30

40

acttcagaga ctgcccattgt tcaagtccaa gagctgtttc cacccctgt gctgatgtcc	300
atcccccttc ctgagccccc agagggtagc ctggtagcc tgagatgtca gacaaagctg	360
cacccctgtga ggtcagccctt gaggcttcc ttctcccttc acaaggacgg ccacacccgt	420
caggacagg gccctcaccc agaactctgc atccccggag ccaaggaggg agactctggg	480
ctttactggt gtgagggtggc ccctgagggt ggcagggtcc aqaaggcagag ccccccagctg	540
gaggcagag tgcaggctcc tgcaggcttcc ctgtgtctca ctctgcacca cgggctgtct	600
gaccctgtgt tgggggacat ggtcaggtcc ctctgtgagg cacagagggg ctcccccctcc	660
atccctgtatt ctctcttaccc tgcaggatggg accactcagg tccctgtgggt	720
gaaaccacctt ccctcttcc cccaggatggg tcagaacagg atgcgggaa ctactctgc	780
gaggctgaga acagtgtctc cagagaggagg agtggccca agaagctgtc tctgaagggt	840
tcgtcaactcc cggcagcaac	870

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

10

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

<400> 20	60
actgtctggc tgcacccatccaa agcctgtgtt ttgaaggaga tgcctgtact	120
ctgcgtatgtc agggatggaa gaataccatccaa ctgtctcagg tgaaggatctca cagagatggaa	180
aaatcccttc atttcttcaa gaaaaaccatc actctgtccaa tgggagcagc aacagtgcag	240
agccctggcc agtacatgtc ctctggccatgt gttatgtata ttccacacac attcacacaa	300
acttcagaga ctgcccattgt tcaagtccaa gagctgtttc cacccctgt gctgatgtcc	360
atcccccttc ctgagccccc agagggtagc ctggtagcc tgagatgtca gacaaagctg	420
cacccctgtga ggtcagccctt gaggcttcc ttctcccttc acaaggacgg ccacacccgt	480
caggacagg gccctcaccc agaactctgc atccccggag ccaaggaggg agactctggg	540
ctttactggt gtgagggtggc ccctgagggt ggcagggtcc aqaaggcagag ccccccagctg	600
gaggcagag tgcaggctcc tgcaggcttcc ctgtgtctca ctctgcacca cgggctgtct	660
gaccctgtgt tgggggacat ggtcaggtcc ctctgtgagg cacagagggg ctcccccctcc	720
atccctgtatt ctctcttaccc tgcaggatggg accactcagg tccctgtgggt	780
gaaaccacctt ccctcttcc cccaggatggg tcagaacagg atgcgggaa ctactctgc	840
gaggctgaga acagtgtctc cagagaggagg agtggccca agaagctgtc tctgaagggt	900
tctcaagtct tggtcactcc cggccaccaac tggctggcc ctggcttcc tgcggccctg	960
ctggccctga tggatttgc tgcgtcactt ctggttatg tgagatcttcc gagaaaagct	1020
ggccccccttc catccccatc accacccaca gtcggcagggt gggccatata	1080
gccaacgtgc atcaccacaa agggaaagat gaaggtgttgc ttcactctgt ggtgcata	1140
acctcaaaga ggagtgaagc caggctctgtt gatgtccaccc tggggagaaa ggacagttct	1200
atcatctgtc cggagggttag atgcgtcag cccaggatggg tttcatccac ggaggtaat	1257
atgagaagca ggactctccaa agaaccctt aqcgactgtg aggagggttct ctgtct	

<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 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

<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 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

&lt;210&gt; 23

10

&lt;211&gt; 140

20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 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 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

&lt;210&gt; 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 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  
 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 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 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 Iys 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 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 15  
 Ala Pro Gly Gly 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

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 291

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

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

<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

10

20

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 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

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 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

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 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

<400> 33  
 atgctgcgca ggctgttgcgttgcgtgtgtcgtccactctgtgaaacctgc c 51

<210> 34  
 <211> 1236  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 34  
 gagctgtttt tgatagccag cccctccat cccacagagg ggagcccaagt gaccctgacg 60  
 tgtaagatgc cctttctaca gagttcagat gcccagtcc agttctgcgtt tttcagagac 120  
 accccggccct tgggcccagg ctggagcgc tcccccaagc tccagatcgc tgccatgtgg 180  
 aaagaagaca cagggtcata ctggcgcag ggacagacaa tggcgtccaa agtottgagg 240  
 agcaggagat cccagataaa tggcacagg gtcctgtcg ctgatgtgag cttggagact 300  
 cagccccca gggacaggt gatggaggga gacaggctgg tccatcatctg ctcagttgtct 360  
 atgggcacag gagacatcac cttecttgg tacaaggggg ctgtagggtt aaaccttcag 420  
 tcaaaagaccc agcgttcaact gacagcagag tatgagattc cttecaactgag ggagatgt 480  
 gctgagcaat attactgtgt agctgaaaat ggtatggtc ccagcccccaag tgggctgg 540  
 agcatcaactg tcagaatccc ggtgtctcgc ccaatccctca tggcgtccgc tcccaggccc 600  
 caggctgcag tggaggatgt gttggatgtt cactgtgagg cctggagagg ctcttcctca 660  
 atccatgtact ggttttatca cgaggatataccctgggg gcaaggctggc cccctctgg 720  
 ggaggagct ctttcaacctt tccctgtact gaagaacatt ctggaaacta ctctgtgag 780  
 gccaacaatg gctgggggc ccagcgcgtt gaggcgggtga cactcaacctt cacaatgtgcct 840  
 actggggcca gaagcaatca tcttacctca ggagtcaatttggggctgtt cagcacccctt 900  
 ggtccagcca ccgtggccatttttgc taccggctca aaagaaaaat aggaagacgt 960  
 tcaaggccagg atccactca gggcccttcc acccttotac cccaaagggtt cacctaccc 1020  
 aactcacca ccccaaggca gtcacagcctt atatatggaa atgtgaatgt tgtaagtggg 1080  
 gatgagggtt attcaactggc gtactataac cagccggagc aggaatcaatg agcagcagaa 1140  
 accctggggc cacatatggc ggacaagggtt tcccttagaca tctattccag gctgaggaaa 1200  
 gcaaaacatca cagatgtggc ctatgaagat gctat

<210> 35  
 <211> 60  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

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

10

20

30

40

synthetic construct

<400> 38  
 gtggcccaa aagctgtact tctcctcaat ctcctatggt ccacagcctt caaaggagaa 60  
 aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca cattccctag cccaggaga cacaatgg 120  
 tattacatgcg agaagggtt gaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga 180  
 aattaccaat gtaagacccg aggatcctcc ctcaatgtatc cctgtcttg aaggagacaa 240  
 cccgactggc tgatcctgca ggotttacat cctgtcttg aaggagacaa tgcattctg 300  
 agatgtcagg ggaaagacaa caaaaacact catcaaagg ttactacaa ggatggaaaa 360  
 cagttccata atagttataa tttagagaag atcacagtga attcagtctc caggataat 420  
 agcaaatac attgtactgc ttatagaaat tttacatc ttgacattga agtaactca 480  
 aaacccctaa atatccaatg tcaagacgt tttacatc ctgtctgag agccagctct 540  
 tccacgccc tagaggggag tccatgacc ctgacatgtg agacccagct ctctccacag 600  
 aggccagatg tccagctgca attcctcc ttcagagata gccagaccct cggattggc 660  
 tggagcaggct ccccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggcttac 720  
 tgggtgtgagg tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggacgtgag attcagata 780  
 cgtgtacaga gagtccctgt gtctaatgtt aatctagaga tccggcccac cggagggcag 840  
 ctgattgaag gagaataat ggtcttattt tgcctactgtg cccagggttc agggactgtc 900  
 acattctccctt ggcacaaaaga aggaagagta agaaggctgg gttagaaagac ccagcttcc 960  
 ctgttggcag agctgtatgt ttcacatgt aaggagatgt atgcaggag atactactgt 1020  
 gcagctgata acgttccacag cccatcttc accacgtgga ttgcgttcc cgtgagaatt 1080  
 ccggtatctc accctgttcc cacccatcagg gtcctccaggccc acactgtgtt ggtggggac 1140  
 ctgctggcgc ttcactgtgaa gtccttgcgatcccttcc cgtatctgttccatcc 1200  
 catgaggacg tcacccatggg gaacagctca gccccctctg gaggaggagc ctcttcaac 1260  
 ctctctctgttca ctgcagaacaat ttctgttgcgatccatccatccatccatccatcc 1320  
 gcccgcacaca gtcatggatgt gtcacatgtt cgggttctcg cccctcttc 1380  
 accctcaggcttccccc ccaggctgtg gtgggggacc tgctggatgt tcaactgttag 1440  
 tccctgagat gtccttccc gatctgtac tggtttatac acgaggatgtg caccttggg 1500  
 aacatctcgg cccactctgg aggagggda tccttcaacc tctctctgtac tacagaaat 1560  
 tctggaaact actcatgtgaa ggcgtacaaat ggctgggggg cccacgcacaa taaagtgggt 1620  
 acactcaatg ttacagaaat ttccagggaaat gaaacaggcc ttaccgtgtc gggaaatcacc 1680  
 gggctggcgc tcagcatctt ctgtctgtg gtcgttccatccatccatccatccatccatcc 1740  
 gcccgaaggaa aaccaggagg acttcttgcgacttgcgacttgcgacttgcgacttgcg 1800  
 tgcgttccatccatccatccatccatccatccatccatccatccatccatccatccatccatcc 1860  
 aaaccacttag ccccaatggaa gtcgttccatccatccatccatccatccatccatccatcc 1920  
 aaccccgattt attcccaatggaa gtcgttccatccatccatccatccatccatccatccatcc 1980  
 ccaatgtatgc atcaagagca tgagggactt acatgttccatccatccatccatccatcc 2040  
 caccctggcaggc actctgtcaggc ggaggcttagc agcagaggca gggccatgtg agaagatgt 2100  
 gaagaaaactt atgagaatgtt accacgtgtt ttactggcctt cagaccac 2148

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

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

<400> 39  
 atgcgtgtctt ggacgggtgt gtcgttccatccatccatccatccatccatccatccatcc 48

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

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

<400> 40

10

20

30

40

aggtctggtt gctctctgccc ggcttcgccc tgacacctgtt ctgacacctgtg ttccctccgc 60  
 tggccagaa caggcccat gctgctctgg acggctgtgc tgctctttgt tccctgtgtt 120  
 gggaaaactg tctggctgtc cctccaaagcc tggccaaacc ctgtgtttga aggagatgcc 180  
 ctgactctgc gatgtcaggg atggaaagaat acaccactgt ctccagggtaa gttctacaga 240  
 gatggaaaat tccttcattt ctctaaaggaa aaccacactc tgcctatggg agcagcaaca 300  
 gtgcagagcc gtggccagta cagctgtct gggcagggtga tggatattcc acagacattc 360  
 acacaaactt cagagactgc catggttcaa gtccaaagagc tggttccacc tccctgtgt 420  
 agtgcaccc cctctctgtc gccccgagag ggtacccctgg tgacccctgag atgtcagaca 480  
 aagctgcacc ccctgaggtc aacccctgggg ctccctttctt cctccaccaa ggacggccac 540  
 accttgcagg acagggggcc tcaccccgaa ctctgcattcc cggggagccaa ggagggagac 600  
 tctgggcttt actgggtgtga ggtggccctt gagggtggcc aggtcccgaaa gcagagcccc 660  
 cagctggagg tcagagtgtca ggtctctgtc tccctgtctt tgctactct gacaccacggg 720  
 ctgtctgacc ctgtgtggg ggacatgggt cagctctctt gtgaggcaca gaggggctcc 780  
 cctccgatcc tggatattccctt ctacccctgtt gagaagattt tggggaaacca ctctgtccc 840  
 tgggtggaa ccacccctt cccttcacca gtgaagtcag aacaggatgc tggaaactac 900  
 tccctgcagg ctgagaacag tggatccaga gagaggagtg agcccaagaa gctgtctcg 960  
 aagggttctc aagtcttgc cactccggc agcaactggc tgggttcttg gcttccttg 1020  
 agccctgtttt ggctgtatgtt tattgtctgt gcatctctgg ttatgtgag atcttggaga 1080  
 aaagctggcc cccttcaccc cccacagtc cccatccatc cccatccatc cccatccatc 1140  
 ctatatgcctt acatgtatca ccagaaaggaa aaagatgaag gtgtgttca ctctgtgg 1200  
 catagaacctt caaaaggagg tgaagccagg tctgtctgtt tcaccctggg gagaaaggac 1260  
 agttctatca tctgtgggg ggtgagatgc ctgcacccca gttgggtttt atccacgggg 1320  
 gtgaatatga gaagcaggac tctccaagaa ccccttagcg actgtgggg ggttctctgc 1380  
 tagtgtatgtt gtttcttcat caacacacgc cccaccccgat tctccatgtc tccctgg 1440  
 gacagtgggg tccctcaactt tttctgtggg tccctcatgtt cccaaaggccaa gcatcacaga 1500  
 gccccctggg cccctgtctt ggtcaggagc acctgaaccc tgggttcttt tcttagcaga 1560  
 agaccaacca atggaaatggg aaggagatg ctccaccaa cacacacact tagttcaat 1620  
 cagtgcacact ggacacataa gccacagatg tcttctttcc atacaaggcat gtttagtgc 1680  
 cccaaataatac atataatataa gaaatgtca tggccgcattt aacaacattt cagtcaat 1740  
 tagactgcattt acacaaacagt ggtccatataa gactgtatgtt gatgtttttt attctactg 1800  
 ccttagtgcattt tcataggatgc cttaacatca taacacaaacaa catttttcacac gcggttttg 1860  
 tggatgtgtt gacaaacaaacg tacagcgcgg ctgtcatat acaaataatag cacatataat 1920  
 tatgtacatgtt acactataact tgataatgtt aataaaacaaac tatgttactg gtctaaaaaa 1980  
 aaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa 2003

<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

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

<400> 42  
 gctcttgaac ttggatattt aggggt

26

<210> 43  
 <211> 25

10

20

30

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> 10  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct  
  
 <400> 44 27  
 cgttgaaga gctttggac ttttac  
  
 <210> 45  
 <211> 27  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct  
  
 <400> 45 20  
 gcctcaaaag aaaaatagga agacgtt  
  
 <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> 30  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct  
  
 <400> 47 22  
 tcttggagat aagtccggct tt  
  
 <210> 48  
 <211> 25  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 48  
 atcctgcagc ccagcctcgt aggag 25

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

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

<400> 49  
 ggtcctcatg ctgctgtggc catt 24

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

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

<400> 50  
 gctgttgcata ttcccttctg attc 24 20

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

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

<400> 51  
 atgctgccga ggctgttgct gttg 24

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

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

<400> 52  
 catagcatct tcatagtcca catc 24

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

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

<400> 53  
 ctcaacttca cagtgcctac tggg 24

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

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

<400> 54  
 tcctgcagag tcactaacct tgag 24

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

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

<400> 55  
 ccagtgtatg tcaatgtggg ctctg 25  
 20

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

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

<400> 56  
 cattcttccc tcaaatcttt acac 24  
 30

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

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

<400> 57  
 cagcacgtgg attcgagtc a 21

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

```

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

<400> 58
cagatctggg aataaatcgg gttg 24

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

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

<400> 59
tcttcagaga tggcgaggc a 21

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

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

<400> 60
ttttgggtg tacatcaaca tacaag 26

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

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

<400> 61
tggcgccctg tttcttccaa taca 24

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

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

<400> 62
cagagttggc cgacctacgc 20

<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 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 Tyr  
 1 5 10 15  
 Xaa Xaa

<210> 66 10  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<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 20  
 <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  
 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

&lt;221&gt; VARIANT

&lt;222&gt; 6

&lt;223&gt; X can be Leu or Val

&lt;400&gt; 67

Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1

5

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 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 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

10

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		400
385	390	395
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
Ala Gly Ala Val Cys Glu Val Leu Pro Ser Thr Phe		480
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 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
10 15
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 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 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

<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 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 10  
 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 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

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

10

20

30

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  
 Gin 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

<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

<210> 78

10

20

30

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 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 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  
 465 470 475 480  
 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

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 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

20

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 468

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 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 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

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

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

<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

10

20

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

<400> 82  
 ccacagtgtt ctatccaga tccgtggtcc atctgcccata aggacttggag ctgcacccgt 60  
 ctcaaaggga gctacttgcct tctagtcata tgcctctgtg cttgtgtctt ctggcttccg 120  
 ctctgtcggt agtccatgtcc gactgggtga gcatcagccct tccacaccgt tcttatgtaa 180  
 gagaccaagt agttataaggc tgcacaggaa aaaataatgg tgacataaaag agactgaagt 240  
 acttcaaggaa tggatataccat acagcgtgc ttcaagtttcc accatttggaa 300  
 atgcaagacg tgggtgacactt ggcttccattt cctgttaaggc agataggaaa tttttccat 360  
 ttatagacac aacagaagaa acagatcta agtggctgaa tgcgttccaaag ctgtttccag 420  
 caccctgggtt gacagccagc cccctgcagc ccgttagggg gagttcgttgc accctgtcc 480  
 gcaacacccgt gctcccttca gatagggcaaa cgaccctgtt acgttatttcc ttcttccaaag 540  
 atggccacac ttttgcatacg ggctggacccat catcaaaattt taccatctca gcaatatacg 600  
 aggaagactt agggaaattttc tgggtgttgc caatgttgc ctcttcgttgc gtctcaagc 660  
 agagtcaacg gtccttacata gatgttgc gatgttgc gatgttgc accatgttgc 720  
 tccagccctt aaggggctgg gggttgc gggggccact gggttgc gggggggcc 780  
 tggtcttggc ttgttctgttgc gatgttgc cccggcttaat cacgttctcc tggcataggc 840  
 aggacactaa ggaaagtgtt gggaaagaaaa gtcagcggtt ccagagatgg gagctggaga 900  
 tccctactat cagggaaggc catgttgc ggttactactg cacagccagc aacaacttacg 960  
 gctgtatccaa gaggccaaatc gtgttgcata ccgttgc gatgttgc aaccctgtcc 1020  
 tctccatcaat tgggttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1080  
 aagacaagatggc agtcatcttcc tgggttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1140  
 ctaacacccctt ggcacccctt ggaggaaagg catccctttaa gctctctctg actgcagg 1200  
 attctgggaa ctactttgtt gatgttgc aacgcctggg tttttttttt tttttttttt 1260  
 taacgttcaat tgggttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1320  
 gtgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1380  
 gggcatggatggc gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1440  
 gggcatggatggc gttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1500  
 cacctatacg catgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1560  
 tagccctgtt gatgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1620  
 attgtggatggc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1680  
 gatcttagatggc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1740  
 ccagatggatggc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1800  
 cggctgttgc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1860  
 ctttgccttcc agggccaaatc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1920  
 tagtttgccttcc tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt 1973

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

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

<400> 83

10

20

30

40

atgcctctgt	gcttgcgtgt	tctggcttcc	gctcctgtcg	gagtcacgtc	cgactgggt	60	
agcatcagcc	ttccacacccg	ttcttatgaa	ggagaccaag	tagtataag	ctgcacagga	120	
aaaaataatg	gtgacataaa	gagactgaag	tacttcaagg	atggatatac	catagaaact	180	
tacagcagt	cttcaagcta	caccattagg	aatgcacagac	gtggtgacag	tggctccat	240	
tcctgtttagg	cagataggaa	atttttctta	tttatagaca	caacagaaga	aacagatct	300	
aagtggctga	atgtccaaga	gcttttoca	gcacctgggc	tgacagccag	ccccctgcag	360	
cccgtagagg	ggaggtaagt	gaccctgtcc	tgaacacact	ggetcccttc	agataggcga	420	
acgaccccagc	tacgttattc	cttcttcaaa	gatggccaca	ctttgcaatc	gggcgtggacc	480	
tcatcaaaat	ttaccatctc	agcaatatacg	aaggaagact	caggaatatt	ctgggtgtaa	540	
gcaatgactg	cctctccgg	tgtctcaaaag	cagactcacc	ggtcctacat	agatgttagag	600	
aggatccctg	tatctcaagt	caccatggaa	atccagccct	caagggctg	gggagttgaa	660	
ggggagccac	tggtggtig	agggagcc	ctggctctgg	cttgcgttgc	ggctaaaggc	720	
accgggttca	tcacgttctc	ctggcatagg	caggacacta	aggaaagtgt	ggggaagaaa	780	
agtcaagcgtt	cccagagagt	ggagctggag	atccctacta	tcagggaaagg	ccatgtctgg	840	
gggtactact	gcacagcaga	caacaactac	ggcctgatcc	agagcgaat	cgtgaacatc	900	
accgtgaaaa	ttccagtgtt	gaaccgcgtc	ctctccatca	gtgttcttgg	ggtcitgccc	960	
ttcatcgagg	atgtgggg	gcttcactgt	gaagacaaga	gagcatcttc	tccgggttctc	1020	
tactggtttt	atcatgaaaa	tatctatctg	gctaacacact	cgccaccttt	tggagggaaaag	1080	
gcatcttttta	agctctctt	gactgcagg	cattctggga	actactcttg	tgaggctgaa	1140	
aacgcctgg	gtaccaagcg	cagtgggtg	gtaacgatca	atgtcacaga	gccccccaccc	1200	
aaagtgcgtt	tggtgaatgg	ccccaccac	tgtgaaggac	ggcttagaggt	ggagcaggaa	1260	
ggtcgttggg	gcaactgtatg	tgatgtggc	tggacatiga	gggatgtgtgc	tgtgggtgtc	1320	
cgagagctgg	gtgtggagc	agcccaac	acacatata	ccatgtgt	tccaccagca	1380	
gttgcgttgg	ctctgcctgt	gttcattcag	gtagccctgt	gcaatggcac	agaaaagacc	1440	
ctggctgaat	gtgaccagg	tgaggccctt	gattgtggac	atgtgagga	tgctggagct	1500	
gtgtgtgaat	tcttacccag	cacttctga				1530	
<210> 84							10
<211> 1371							
<212> DNA							
<213> Artificial Sequence							
<220>							20
<223> Description of Artificial Sequence:/note =							
synthetic construct							
<400> 84							
ccacagtgtt	ctatcccaga	tccgtggtcc	atctgcctca	aggacttgag	ctgcacctgt	60	
ctccaaaggga	gctacttgcc	tctagtctca	tgcctctgtg	cttgcgtctt	ctggctttcg	120	
ctcctgtcgg	agtccagtc	gactgggtga	gcatcagct	tccacacccgt	tcttatgaaag	180	
gagaccaagt	agttataagc	tgcacaggaa	aaaataatgg	tgacataatcg	agactgaagt	240	
acttcaagga	tggatatacg	atagaacat	acagcgtgc	ttcaagctac	accatttagga	300	
atgcacacg	tggtgacagt	ggctctatt	cctgttaaggc	agatagggaaa	tttttccat	360	
ttatagacac	aacagaagaa	acaggatcta	agtggctgaa	tgtcaagag	ctgtttccag	420	
cacctgggt	gacagccagc	cccccgtcgc	ccgttagaggg	gagttcaatc	accctgtctt	480	
gcaacacctg	gctcccttca	gataggc	cgacccagct	acgcattttc	ttcttcaag	540	
atggccacac	tttgcatacg	ggctggacat	catcaaaattt	taccatctca	gcaatatacg	600	
aggaagactc	agggaaatttac	tggtgtgaaag	caatgtactgc	ctctcgctgt	gtctcaaaagc	660	
agagtcacccg	gtcctacata	gatgttaga	ggatccctgt	atctcaatgc	accatggaaa	720	
tccagcccttca	aaaggggctgg	ggagttga	ggggagccact	ggtcgttgc	ggggagcccc	780	
ttgttcttgc	ttgttcttgc	gtctaaaggca	ccgggtctat	cacgttctcc	tggcataggc	840	
aggacactaa	ggaaagtgtg	gggaagaaaa	gtcagcgttc	ccagagagtg	gagctggaga	900	
tccctactat	cagggaaggc	catgtctgggg	gttactactg	cacagcacac	aacaactacg	960	
gcctgtatca	gagcgcatac	gtgaacatca	ccgtggaaat	tccagtgttgc	aaccgcctcc	1020	
tctccatcag	tgttcttggg	gttcttgcct	tcatggaga	tgtggcgag	cttcactgt	1080	
aagacaagag	agcatctctt	ccgttctct	actggtttta	tcatgaaaat	atcactctgg	1140	
ctaacaccc	ggcacccctt	ggagggaaagg	catactttaa	gtctctctgt	actgcaggc	1200	
attctggaa	ctactcttgc	gaggctgaaa	acgcctgggg	taccaagcgc	agtggaggtgg	1260	
taacgcctaa	tgtcacaggt	aggacaat	atgtatccat	tccagggtgc	aacttgcctt	1320	
ctggccatgc	cattttctctc	tcccttgcac	ctgtacctct	tgttcttgc	a	1371	

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

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

<400> 85  
 atgcctctgt gcttgcgtctc getctgtcg gagtccagtc cgactgggtg 60  
 agcatcagc ttccacaccg ttcttatgaa ggagaccaag tagttataag ctgcacagga 120  
 aaaaataatgg tgacataaa gagactgaag tacttcaagg atggatatacg catagaaaact 180  
 tacagcagtgt ctcaagctt caccattagg aatgaagac gtggtgacag tggctccat 240  
 tcctgttaagg cagataggg atttttctta ttatagaca caacagaaga aacaggatct 300  
 aagtggctga atgtccaaga gctgttccca gcacctgggc tgacagccag cccctgcag 360  
 cccgttagagg ggagttcaat gaccctgtcc tgcaacaccc ggtcccttc agataggc 420  
 acgacccgcg tacgttattt ctttcttcaaa gatggccaca ctttgcataatc gggctggacc 480  
 tcatcaaaaat ttaccatctt agcaatctt aaggaagact cagggaaattt ctggtgtgaa 540  
 gcaatgactg cctctcgatg tgctcaaaag cagagtccacc ggtccatcat agatgttagag 600  
 aggatccctg tatctcaagt caccatggaa atccagccctt caagggctg gggagttgaa 660  
 ggggagccac tggtcgttga aggggagcc ctgggtctgg ctgttttgcg ggtcaaggc 720  
 accgggctaa tcacgttctt ctggcatagg caggacacta agggaaatgtt ggggaagaaa 780  
 agtcagegtt cccagagatg ggaggtggat atccctacta tcagggagg ccatgctggg 840  
 gggtaactact gcacacgaga caacaactac ggctgtatcc agagcgcataat cgtgaacatc 900  
 accgtaaaaat ttccagtgtt gaaccgcctt ctctccatca gtgttccctgg ggtcttgc 960  
 ttcatcgatg atgtggcgga gcttcactgtt gaagacaaga gaggatcttcc tccgggttctc 1020  
 tactggttt atcatgaaaaa tatcaactctt gctaaccatc cggcacctt tggagggaaag 1080  
 gcatccctta agtctctctt gactgcaggc catttgggaa actactctt tgaggctgaa 1140  
 aacgcctggg gtaccaagcg cagtggatgtt gtaacgtca atgtcacagg taggacaatt 1200  
 taa 1203

10

20

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

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

<400> 86  
 gactgggttga gcatcagcccttccacaccgt tcttatgaaag gagaccaagt agttataaggc 60  
 tgacaggaa aaaaataatgg tgacataaaag gagactgaagt acttcaagga tggatatacact 120  
 atagaaaactt acagcagtgc ttcaagctac accatttagga atgaagacg tggtgacagt 180  
 ggcttctattt cctgttaaggc agataggaaa tttttcttat ttatagacac aacagaagaa 240  
 acaggatctt aatggctgaa tgccaagag ctgtttccatg caccctggct gacagccagc 300  
 cccctgcagc ccgttagaggg gatgttcaatc gatgttccatc gcaacacccat gtccttc 360  
 gatagggcaatc cgttccatcttcc ttcttcaaaat atggccacac ttttgcataatc 420  
 ggttggactt catcaaaaattt taccatctca gcaatatacg aggaagactc agggaaattac 480  
 tgggttgaag caatgactgc ctctcgatgtt gtctcaaaatc agagtccaccg gtcctacata 540  
 gatgttgaag ggttccatgtt atctcaatgc accatggaaa tccagccctt aaggggctgg 600  
 ggagtttgaag gggagccactt ggttccatgtt gggggagcccc tggcttgc tttttctgtg 660  
 gctaaaggca ccgggttaatc cacttccatc tggcatagggc aggacactaa gggaaatgtt 720  
 gggaaaggaa gtcaggcttcc ccaagagatgtt gagctggaga tccctactat cagggaaggc 780  
 catgttgggg ggttactgtt caccatgc aacaactac ggctgtatcc gacgcataatc 840  
 gtaacatca ccgttcaaaaat tccatgttgc aaccgccttcc ttcctccatc tggcttgc 900  
 gtccttcctt tcatcgatgtt gtttggggat ttttactgtt gggacacttcc tttttttt 960  
 ccgggttctt actgggttttta tcatgaaaat atctactcttcc ttaacacccat ggcacccctt 1020  
 ggaggaaagg catcccttaa gcttctctt gactgcaggc atttctggaa ctacttgc 1080  
 gaggctgaaa acgcctgggg taccatgcgc agtggatgtt gtaacgtcaat tggtcacagag 1140

30

40

ccccccaccca	aaagtgcgttt	ggtaatggc	ccccaccact	gtgaaggacg	cgttagaggtg	1200
gagcaggaaag	gtcgcgtggg	cactgtatgt	gatgtatgggt	gggacatag	ggatgtgggt	1260
gtgggtgtcc	gagagctggg	ctgtggagca	gcccaacaca	cacctatacg	catgctgtat	1320
ccaccaggac	ttgtataga	tcgtccgtg	ctcattcagg	tagccctgt	caatggcaca	1380
aaaaagaccc	tggctgtatg	tgaccagggtt	gaggcccttt	atttgtggaca	tgatgaggat	1440
qctqgagctg	tgtgtgaagt	cttaccacgc	actttctga			1479

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

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

<400> 87  
gactgggtga gcatcagcct tccacaccgt tcttatgaag gagaccaagt agttataa  
tgcacagaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt acttcaagga tggatata  
atagaaactt acagcagtgc ttcaagctac accatttagga atgcaagacg tggc  
ggctccatt cctgtaaaggc agataggaaa tttttcctat tttatagacac aac  
acaggatcta agtgggtga tgtcggagag ctgtttccag caccctggct gac  
ccccctgcgc ccgttagaggg gaggtcgtg accctgtct gcaacac  
gataggcga cgaccaggct acgttattcc ttcttcaaag atggcc  
ggctggacact catcaaaaatt taccatctca gcaatata  
tggtgtgaag caatgactgc ctctcggagt gtcataa  
gatgttagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa  
ggagttgaag gggaggccact ggtcgttga gggggagcc  
gctaaaggc cccggcttaat cagcttctcc tggcatag  
ggaaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga  
catgtgggg ggtactactg cacagc  
gtgaacatca ccgtaaaaat tccagttgt  
gtcttgcct tcatacggaa tggtggggag  
ccggttctt actgggttta tcatgaaaat  
ggggaaagg catcccttaa gtc  
gaggctgaaa acgocgtggg tccaagc  
aggacaattt aa

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

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

```

<400> 88
tgtagtagtct ggttttgcct tttttttttt tggtgagagg tacacctcaag ttaccatccc
cagcctggtc ctcatgtctc atttggctctt gctactgtatc tggctctatc cgtgtgaacc
tgctggaaatc tctgtatgtga gcttgaagac acggcccccggggaggatggg tgatggagg
agacaagctg gtcctcatct gtcgggtttagtact gggaaataaa cttacttctg
gtacagaggg gcccctgggtt tccaaacttggaa aacaaagaca caacaccttac taacagcaga
gttttggatc agtgcacatgtaa agcagagcgtatc tgctgtatcaa tattactgtg cggctaaacga
tggccacac gctatcgccaa gtgagctgtt gaggatccac gtcagaggatc cagttctcg
ccctgtccctt acgtttgggg actcttggaaac ccaggctgtt ctatggggacc ttgggtggatc
tcactgtaaag gcccctggagag gctcacccccc aatcttctcatc cagtttttact atgagagcat
catctctgggg aacatgttcac caccctctgg aggaggatc tccttcaact tctccctgtac
tgcagaacat totggaaact tctctgttgc ggcaccaat ggacagggtt cccaaacgaag
ttggatgtgtt gcttcaact taacaggatct ctcttttagtgc cttactgtatc atggaatcat
ccatctctcc tttaggactca ctgggtggctt gttggctgtt cttagccca tcaccatggc

```

10

20

30

40

cttaatattt	tgctactggc	tcaagagaaa	aataggaaga	cagtcagagg	atccagtcag	840
gagccctcct	cagactgtgc	tccaggatc	cacgtacccc	aatccccccg	actcaaggca	900
gccagagccc	ctgtatgaga	acgtaacgt	tgtaaagtggc	aatgaagtgt	actctctgggt	960
gtaccacacc	ccgcagggtgc	tggaaaccgc	agcagctcg	catgtgagga	cacacggagt	1020
aagtgagtcc	tttcagggtct	cctctggact	ctattctaag	ccaaggataa	acattgcaca	1080
tatggactat	gaagacgcca	tgtagaattt	tgtaaacagc	aactatggag	tgctacatac	1140
aagcccaagg	cctgtatgtgg	cctccaaagg	tactggggac	agggatagct	tgccagccca	1200
atttccccac	acactgcgg	tcatttagat	agtccttcac	ctaccctgtg	tgaagctgga	1260
gcaagtctcg	cagaaaccac	ccagggaaac	caacttagac	ggagaaggcc	gaagcatttg	1320
catctgggtt	ttgcccattc	atgttggc	acgaaactttt	atttacagga	ggaaaatgg	1380
gtgatgaaag	caactaaggt	cttacagcg	aggacaatg	cgactcagag	agcacaaagc	1440
cgagatcaat	ggctttgcag	gtctgtgt	gagacagagc	catgttcc	ctgtgcacat	1500
acccttagat	acttctgtgt	cactgccc	aacttagaa	taaacacagt	tgcataaaat	1560
gtactgt						1567

<210> 89  
 <211> 1032  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89	60					
atgctacattt	ggctccgt	actgatctgt	gctctaccgt	gtgaacctgc	tggaaatctct	120
gatgtgagct	tgaagacacg	gcccccaagga	ggatgggtga	tggagggaga	caagctggc	180
ctcatctgt	cggtttagat	agtcaactggg	aatataactt	acttctgtt	cagaggggcc	240
ctgggtttcc	aactggaaac	aaagacacaa	ccttcaactaa	cagcagatgt	tgagatcagt	300
gacatgaagc	agagcgatgc	tgtacatata	tactgtgcgg	ctaaccatgg	ccacgaccct	360
atcgccatgt	agctgggt	catccacgtc	agatttccag	tgtctcgccc	tgtccttacg	420
tttggggact	ctggaaacca	ggctgtgcta	ggggacctgg	tggagcttca	ctgtaaaggcc	480
ctgagaggt	cacccccaat	cttctaccag	ttttatcatg	agagcatcat	cctggggAAC	540
atgtcagcac	cctctggagg	aggagcatcc	ttcaacttct	ccctgactgc	agaacattct	600
ggaaacttct	cctgtgaggc	cagcaatgg	cagggtgccc	aacgaagtga	ggtggtggct	660
ctcaacttaa	caggtctctc	cttagtgcct	actgagaatg	gaatcagc	tctctcttta	720
ggactact	ggtggtct	tgggtgtt	agccccatca	ccatggcctt	aatattttgc	780
tactggctca	agagaaaaat	aggaagacag	tcagaggatc	cagtcaggag	ccctcttcag	840
actgtgcctc	aaggatccac	gtaccccaa	tcctccgact	caaggcagcc	agacccctg	900
tatgagaacg	tgaacgttgt	aagtggcaat	gaagtgtact	ctctgggtt	ccacaccccg	960
caggtgttgg	aaccagcagc	agctcagcat	gtgaggacac	acggagtaag	tgagtcttt	1020
caggtctct	ctggactcta	ttctaaagcc	aggataaaaca	ttgcacatata	ggactatgaa	1032
gacgcccatt	ag					

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

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

<400> 90	60					
ggaatctctg	atgtgagtt	gaagacacgg	cccccaggag	gatgggtgat	ggagggagac	120
aagctggcc	tcatctgtc	gggtgataga	gtcactggg	atataactt	cttctgttac	180
agagggggcc	tgggtttca	actggaaaca	aaagacacaa	cttcaactac	agcagatgtt	240
gagatcaatgt	acatgaagca	gagcgatgt	gatcaatatt	actgtgcggc	taacgatggc	300
cacgaccctt	tggccatgt	gctggtgagc	atccacgtca	gagttccatgt	gtctcgccct	360
gtccttaatgt	ttggggactc	tggaaacccag	gtctgtgt	gggacctgg	ggagcttac	420
tgtaaggccc	tgagaggctc	acccccaatc	tttctaccatgt	tttatcatga	gagcatcatc	

10

20

30

40

ctggggaca	gttcagcacc	ctctggagga	ggagcatcct	tcaacttctc	octgactgca	480
qaacattctg	gaaacttctc	ctgtgaggcc	agcaatggac	agggtgccc	acgaagtggag	540
gtggggctc	tcaacttaac	aggctctcc	ttagtgccta	ctgagaatgg	aatcagccat	600
ctctccttag	gactcactgg	gtggctgctt	ggctgtctta	gccccatcac	catggcccta	660
atattttgc	actggctcaa	gagaaaaata	ggaagacagt	cagaggatcc	agtccaggagc	720
cctccctcaga	ctgtgcctca	aggatocacg	tacccaaat	ccccgactc	aaggcagcca	780
gagcccccgt	atgagaaacgt	gaacgttgt	agtggcaatg	aagtgtactc	tctggtgtac	840
cacaccccg	agggtctgga	accagcagca	gctcagcatg	tgaggacaca	cgaggtaagt	900
gagtccttc	aggctctc	tggactctat	tctaagccaa	ggataaacat	tgcacatatg	960
gactatgaag	acgcccatt	g				981

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

10

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

<400> 91						60
atgctacctt	ggctcctgct	actgatctgt	gctctaccgt	gtgaacctgc	tggaatctct	120
gatgtgagct	tgaagacacg	gccccccagg	ggatgggtga	tggagggaga	caagctggc	180
ctcatctgt	cgggtttag	agtcaactggg	aatataactt	acttctggta	cagagggggcc	240
ctgggttcc	aactggaaac	aaagacacaa	ccttcaactaa	cagcagagg	tgagatcagt	300
gacatgaagc	agagcgatgc	tgatcaat	tactgtgcgg	ctaacgatgg	ccacgaccct	360
atcgccatgt	agctggtag	catccacgtc	agagttccag	tgtctcgccc	tgtcctta	420
tttggggact	ctgaaaccca	ggctgtgcta	ggggacctgg	tggagcttca	ctgtaaggcc	480
ctgagaggt	caccccaat	cttctaccag	ttttatcatg	agagcatcat	cctggggaaac	540
agttcagcac	cctctggagg	aggagcatcc	ttcaactct	ccctgactgc	agaacattct	600
ggaaacttct	ctgtgaggc	cagaatgg	cagggtgccc	aacgaagtga	ggtggggct	660
ctcaacttaa	caggctctc	tttagtgcct	actgagaatg	gaatcagcca	tctctccat	

20

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

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

<400> 92						60
gaaatctctg	atgtgagctt	gaagacacgg	cccccaggag	gatgggtgat	ggagggagac	120
ggatctgtcc	tcatctgtc	gggtgataga	gtcaactggg	atataactt	cttctggta	180
agagggggcc	ttgggttcca	actggaaaca	aagacacaa	cttcaactaa	agcagagg	240
gagatcagt	acatgaagca	gaggcgatgt	gatcaatatt	actgtgcggc	taacgatggc	300
cacgaccctt	tgcgcgtgt	gctgggtgac	atccacgtca	gagttccatgt	gtctcgccat	360
gtcctta	ttggggactc	tggaacccag	gctgtgcgt	gggacatgt	ggagcttac	420
tgtaaggccc	tgagaggctc	accccaatc	ttcttaccat	tttatcatg	gagcatcatc	480
ctggggaaaca	gttcagcacc	ctctggagg	ggagcatcct	tcaacttctc	cctgactgca	540
gaacattctg	gaaacttctc	ctgtgaggcc	agcaatggac	agggtgccc	acgaagtgg	600
gtggggctc	tcaacttaac	aggctctcc	tttagtgccta	ctgagaatgg	aatcagccat	660
ctctccat						609

30

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

&lt;220&gt;

40

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

<400> 93  
aagagaaaaa taggaagaca gtcagaggat ccagttagga gcccctcctca gactgtgtc  
caaggatcca cgtacccaa atccccggac tcaaggcagc cagagccccct gtatgagaac 60  
gtgaacgttg taagtggcaa tgaagtgtac tctctgggtt accacacccc gcagggtctg  
gaaccagcag cagctcagca tgtgaggaca cacggagtaa gtgagtcctt tcagggtctcc  
tctggactct attctaagcc aaggataaac attgcacata tggactatga agacgccccatg  
tag

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

10

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

<400> 94  
tgagtagtct gttttctt tggtagagg taccttcaag ttaccatccc 60  
cagcctggc ctcatgtctc cttggctctc gctactgtc tggctctac cgtgtgaacc  
tgcgtggaa tctgtatgtc gttgtggaa acggccccca ggaggatggg tggatggagg 120  
agacaagctg gtcctatct gtcgttgc tagagtcact gggaaatataa cttacttctg  
gtacagagg gcccctgggtt tccaaacttggaa aacaaagaca caacccttac taacagcaga 180  
gttttagatc agtgacatga agcagagcga tgctgtatcaa tattactgtc cggcttaacga  
tggccacgac cctatcgcca gtggacttggt gggcatccac gtcagaggatc cagtgtctcg 240  
ccctgtccctt acgtttgggg actctggaaac ccaggctgtc cttaggggacc tggatggagct  
tcaactgtaa gcccctggag gtcacccccc aatcttctac cagttttatc atgagagcat 300  
catcctgggg aacagtctcag caccctctgg agggaggagca tccttcaact tctccctgac  
tgcagaacat tctgtggaaact ttcctgtca ggcacggcaat ggacagggtg cccaaacgaaag 360  
tgaggtgggt gctctcaact taacaggatc ctccttagtg cttactgtg atggaaatcag  
ccatctctcc ttaggactca ctgggtggct gcttggctgt cttagccccca tcaccatggc 420  
cttaatattt tgcacttggc tcaagagaaa aataggaaga cagtcagagg atccagtcag  
gagccctctc cagactgtgc tccaaaggatc cactgttcccaaaatcccccc atcaaggca 480  
gcccacggcc ctgtatgtaa acgttgcgt tgtaatggc aatgtatgtt actcttggc 540  
gtaccacacc cccggggatc tggaaacccgc agcgttcag catgtgagga cacacggagt  
aagtgttcc ttccatgtt cctctggact ctattttaag ccaaggataa acattgcaca 600  
tatggactat gaagacgcca tggatggat tggaaacagc aactatggag tgcataatc  
aagcccaagg cctgtatgtgg ctcacggatc tactggggac agggatagct tgccggccca 660  
atttccccac acatgtgggt tccttagatc agtcccttac ctaccctgtc tggatggatgg 720  
gcaagtccctc cagaaaccac ccaggaaaac caacttagac ggagaagccca gaagcatgg  
catctgggtt ttgcccattc atgtggac acgttccat ttttacatggaa ggaaaatgg 780  
gtgtatggaaac caactaaatgtt cttacacggc agggacaatc cgactcagag agcacaaggc  
cgagatcaat ggctttgcag gtctgtgtg gagacagagc catgtttccct ctgtgcacat 840  
acccttagat acttctgtt cactgcccattc aactttagaaat taaacacatg tgcataaaat  
gtactgt 1560  
1567

20

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

30

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

<400> 95  
atgctaccctt ggctctgtt actgtatctgt gcttaccgt gtggaaatcttct 60  
gatgtgagct tgaagacacg gccccccagga ggatgggtga tggaggggaga caagctggc  
120

40

ctcatctgtc	cggtttagat	agtcaactggg	aatataactt	acttctggta	cagaggggcc	180
ctgggtttcc	aactggaaac	aaagacacaa	ccttcaactaa	cacgaggtt	tgagatca	240
gacatgaagc	agagcgatgc	tgatcaat	tactgtgcgg	ctaaccatgg	ccacgacact	300
atcgccatgt	agctggtag	catccacgtc	agatccatgg	tgttgcggcc	tgtcttacg	360
tttggggact	ctggaaacca	ggtgtgtca	ggggacctgg	tggagttca	ctgttaaggcc	420
ctgagggct	caccaccaat	cttcttacag	tttttcatgt	agacatcat	cctggggaaac	480
agttcagcac	ccttctggagg	aggagcatcc	ttcaacttct	ccctgactgc	agaacattct	540
ggaaacttct	cctgtgaggc	cagcaatgg	cagggtgc	aacgaagtga	gggtgggtgt	600
ctcaactta	caggaagaca	gtcagaggat	ccagtcagg	gccttctca	gactgtgtc	660
caaggatcca	cgtacccaa	atccccccac	tcaaggcgc	cagagccct	gtatgagaac	720
gtgaacgttg	taagtggca	tgaatgtac	tctgtgtgt	accacaccc	gcagggtgt	780
gaaccagcag	cagtcagca	tgtgaggaca	cacggagtaa	gtgagtcctt	tcagggtctcc	840
tctggactct	attctaagcc	aaggataaac	attgcacata	tggactatga	agacgcacatg	900
tag						903

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 852

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 96

ggaaatctctg	atgtgagctt	gaagacacgg	cccccaggag	gatgggtgtat	ggagggagac	60
aagctggttcc	tcatctgtctc	gggtttagata	gtcaactggg	atataacttta	cttctgttac	120
agagggggccc	tgggtttcca	actggaaaca	aaagacacaaac	cttcaactaa	agcagagttt	180
gagatcaatgt	acatgaagca	gagcgatgt	gtatcaatatt	actgtgcggc	taacgatggc	240
cacggccctt	tccggcgtt	gtctggtagc	atccacgtca	gagttccatgt	gtctcgccct	300
gtctttaatgt	ttggggactc	tggaaacccag	gtctgtgtat	ggggacctgtt	ggagcttcac	360
tgttggccc	tgagaggctc	accaccaatc	tttcttaccatgt	tttattcatgt	gagcatccatc	420
ctggggaaaca	gttcagcacc	ctctggagga	ggagcatctt	tcaacttctc	cctgactgca	480
gaacattctg	gaaacttctc	ctgtgaggcc	agcaatggac	agggtgc	acqaagttag	540
gttggggctc	tcaacttaac	aggaagacag	tcagaggatc	cagtccaggag	cccttctcag	600
actgtgtccc	aaggatccac	gtacccaaa	tcccccact	caaggcaggcc	agagccctg	660
tatgagaacg	tgaacgttgt	aagtggcaat	gaagtgtact	cttgggtgt	ccacaccccg	720
cagggtctgg	aaccggcagc	agtcacgtat	gtgaggacac	acggagtaa	tgagtcttt	780
caaggctctt	ctggactctt	ttttaagcc	aggataaac	ttgcacatata	ggactatgaa	840
gacggccatgt	ag					852

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 2447

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

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

&lt;400&gt; 97

attcaagttt	cactcaactg	tttttagaaga	gcagttcccc	agattttctcc	ttggagctgt	60
gagtgtact	cattgcgac	aagagcaaga	gaaaaagact	acctgtgtac	agatgtctgg	120
tttcatctca	ccctgtgtgg	tgttccacaca	gatgtggctg	actctactgg	ttgttactcc	180
tgtcaatgtt	cagcatgtt	ctgcacagca	gtctgtgttt	tcccttcagc	ctccatggac	240
cacttttctt	cgaggagagg	tcgtcacact	gacttggat	agatgggtt	tctccgtacc	300
ccagaaaaca	aaatgttacc	agaaaaagaaa	aacatgttac	caaaccac	gtgttttggt	360
aattaaagca	cataccatca	aggccatgt	gtccggagag	tattgggtcc	aagccgacag	420
cttacttccg	agcatgttac	tgaacgttac	gttttctgtt	gattttctgg	tgtgtcaac	480
tccacctgt	gtgtttgtt	gagactctgt	ggttctgtt	tgctacgca	agaaaggcat	540
agaaggcag	accctgtacat	tttacaagg	ttgtttaaagct	ctgacattac	atcatcaaag	600

10

20

30

40

tgagctctt attcatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacacaat gcacttgcga 660  
 gaagaagtgg tcttttgggt ccctctatac ttccaatacg gtccggaggc aagtccaa 720  
 gttgttccca cggcctgtgc tgagagccag accctccat cccatagatg gaagtccagt 780  
 gaccctgacg tgcagacccc agctctctgc acagaagtca gatccggc tccagttctg 840  
 tttcttcaga aacccctccac ttctgggtc aggtcgcacg cgtccctca agtttccat 900  
 tcctgccata tggactgaag agtcaaggag ataccagtgc aaggcagaaa cagtgaattc 960  
 ccaagttaga aaacaaagta cagcgttcat aatcccagt gagagagtt ctgcgagatt 1020  
 ccaaacacac atcatcccg cctcaaaagggt ggttttggaa gggcagttgc tggtaactca 1080  
 ctgctcaga aaaggagtyc caggroccct caaattctcc tggtaaaaaa aggacatgt 1140  
 gaatgaagaa acaaagatc ttaagtcctt caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa 1200  
 catcgtgac gcagggggagt atcactgtga agtaccaac agccgcgaa gcttgcag 1260  
 caggcattt cccatccaa taaaatccc agatctca ccaatctca ccctaagcac 1320  
 aggcaagacc caggccctt agggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagaggg 1380  
 ctctccatgt atccgtatg aatttctca tggaaatgtc tccctgggaa atagcttat 1440  
 actctctggg ggaggagcat acttcaattt ctctatgac acagagcgt ctggaaacta 1500  
 ctactgcaca gcagacaatg gccttggagc ccagtgcgt gaagctataa ggatcttat 1560  
 cttingacatg acaagaaca gaagtgttcc tatgggtcc ggaatctgt tgggactgt 1620  
 catcatggc gttggggatgt ttcttttta ttctgggtc tctagaaaaa caggagggaa 1680  
 gcctacatctt gatgactca gaaacccttc agattcagaa ccccaggagc ccacctatta 1740  
 caacgttacca gcctgtatag aactgcagcc agtgtacago aatgacctg aggaaaacgt 1800  
 gatttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa catgcagatc aggagtctga 1860  
 aagcccaaga tcaagggtcc agatggctga gaaaaatgt gatatgttcc ctccaaagac 1920  
 agctcccgaa aagaaaccgg aagcttcgtc agtctaatct caccgtatctt totactggc 1980  
 ctgcacttcc ctaccacccgg atggccatc agatcatggc cagcaaggaa atggcaact 2040  
 ctccataagac tggcccaaca tcccataattt ctctttgggt tcccagagcc acgcccaccc 2100  
 aaagtcacca ggaagtttca aaagatcaca acgaccctat tccgtttttttaaccacccc 2160  
 cagcgttcaag caggctgagc cagaccccttga ctttgcgtcc actaaggaga ttacctagg 2220  
 tggagctgc ctctctatg cactctatg ttccggactt gccactgttc tccctcaaga 2280  
 cactgctacc tgcgtgggg ccactgatgttcc acatccatgaa ctacccctt tccctca 2340  
 catcactgtt agcctgttcc aggcctcaag aatgatgttcc cggcaatggg octcccccct 2400  
 acccccttta taagtgcatt tgccataaa cattttgggtt ttgatct 2447

10

20

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

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

<400> 98  
 atgtctgggtt cattctcacc ctgtgtgggt ttcacacaga tttggctgac tctactgggtt 60  
 gtgactctgt tcaatggaca gcatgaagct gcacagcagt ctgtgggtt ccttcggcc 120  
 ccatggacca ctttctttcg aggagaggc gtcacactga ctgttatacg attcgggttc 180  
 tccgttacccc agaaaacaaa atggtaccag aaaagaaaaa cagtgaagca aaccccaaggt 240  
 gctttggtaa ttaaaagcaca taccctaaag gtccatgatg cccggagatg ttgggtccaa 300  
 gccgacacgt tacttcccgat catgcacgtg aacgttagatg ttttctgggtt 360  
 ctgcacacgtt caccgtgtt gtttggatgg gactctgtgg ttctgggtt ctacgcaag 420  
 aaaggcatag aagcagagac cctgacattt tacaaggatg gtaaagctt gacattacat 480  
 catcaaaatgt agctcttat tcatcatgca aatctgaagg acaacggcata atacaatgc 540  
 acttcgaaaga agaagtggtc ttttgggtcc ctctatactt ccaatacggt cggagtttca 600  
 gtccaaagatg ttttccacgg gcctgtgtc agagccacat cctccatcc catagatgg 660  
 agtccatgtt ccctgacgtt tcaagccatg ctctctgtc acagaatcaga tgccggctc 720  
 cagtgttctt tccctcagaaa cctccatgtt ctgggggtcag gtcgcaggcc ctccctcagag 780  
 tttcacatcc ctgcctatgt gactgaagat tcaaggatg accgtgcac ggcagaaaaca 840  
 gtgaatttcc aagttaaaaa acaaagtaca gcttcataa tccctgtca gagatcttct 900  
 gcgagatcc aaacacacat catccctcc tcaaaatgtgg ttttggatgg gtcgttgcgt 960  
 ttactctact gtcgtataaa aggatgttcc grrccctca aattctctgt gtataaaaaag 1020  
 gacatgttcaact gtcgtataaa aggatgttcc grrccctca aattctctgt gtataaaaaag 1080  
 caggtgaaca tcaatgttcc gggggatgttccatccatgttcc acgcagaattt caagatctcc 1140

30

40

tttgtcagca gggcatttcc catcaccata aaagtccca tatctcaacc agtttctacc 1200  
 ctaaggcacag gcaagaccca ggccctttag ggagacttga tgacacttca ttgtcaatcc 1260  
 cagaggggtt ctccatgtat cctgtatgaa ttcttctatg agaatgtctc cctggggat 1320  
 agctctatac ttctggagg aggacatac ttcaatttctt ctatgagcac agagcgatct 1380  
 gaaaaactact actgcacagc agacaatggc ctggagccc agtgcagtga agctataagg 1440  
 atctctatct ttgacatgaa aaagaacaga agtgcgttca tggctgccgg aatcactgtg 1500  
 ggactgctca tcatggctgt tggagtgttt ctgtttatt gctggttctc tagaaaagca 1560  
 ggaggaaaggc ttacctctga tgactccaga aacccttcag attcagaacc ccaggagccc 1620  
 acctattaca acgtaccaggc ctgtatagaa ctgcagccag tgtacagcaa tgagcctgag 1680  
 gaaaacgtga ttacacaga agtacggaga actcaaccaa gacagaaaca tgcagatcag 1740  
 gagtotgaaa gccaagatc aagtgccag atggctgaga aaaaatgg 1788

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

10

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

<400> 99  
 cagcatgaag ctgcacagca gtctgtggtt tcccttcagc ctccatggac cactttttt 60  
 cgaggagggc tcgtcacact gactgttat agattcggtt ttcgttgcacc ccagaaaaaca 120  
 aatatgttacc agaaaagaaa aacagtgaag caaaccggcgt gtgtttttt aatthaagca 180  
 cataccctttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag cttaacttccg 240  
 agcatgcacg tgaacgttga gttttctgaa gattttctgg tgctgtcaagc tccacccgtt 300  
 gtgttttggaa gagactctgt ggtttctggg tgctacgcaaa agaaaaggcat agaaggcagag 360  
 accctgacat ttacaaggaa tggtaaaaggct ctgcacattac atcatcaaaat tgagctctct 420  
 attccatcatg caaatctgaa ggacaacggcgtt caatacaat gcaatttggaa gaagaagtgg 480  
 tctttttgggtt ccctctatac ttccaaatacg gtccggatgtt aagtccaaaga gttgttccca 540  
 cggcctgtgc tgagaggccag accctccat cccatagatg gaagtcccaat gaccctgtacg 600  
 tgcagaccc agctctctgc acagaagtca gatgcccggc tccagttctg ttctttccaga 660  
 aacctccagc ttctggggtc aggtgcagc cgtctcttca agtttccatcat tccgtccata 720  
 tggactgaaag agtcaaggag ataccaggcgtt aaggcagaaaaa cagtgaatgg ccaagttt 780  
 aaacaaatgtt cagcgttcat aatccaggatg cagagatgtt ctggaggtt ccaaacacac 840  
 atcatcccaat cctcaaaatgtt ggttttttggaa gggcaggttgc tggtactcaa ctgtcaatgtt 900  
 aataggatgtc caggrccctt caaatttctcc tggtataaaaa aggacatgtt gaatgaagaa 960  
 acaaaggatc ttaagtccctc caaocggagaa tcaagatctt cccagggttca catcagtgt 1020  
 gcagggggatg atcaatgttca agtaccaac agccggccaa gttttgttca cagggcattt 1080  
 cccatcacca taaaatgttca agtacatctca ccaatgttca ctcttcaatggcaggac 1140  
 caggcccttgc agggagactt gatgacatctt cattgttcaat cccagggttgc ctcttcaatgtt 1200  
 atcctgtatc aatttcttca tgatgttca tccctgggtt atagctctat actctctgg 1260  
 ggaggagcatt acttcaattt ctctatgttca acagagatgtt ctggaaacta ctactgttca 1320  
 cggacaaatg ctgtggggc ccaatgttca agtacatctca ggttacttca ctgttcaatgtt 1380  
 acaaaatgtt caatgttca ggttacttca ctgttcaatgtt ctgttcaatgtt 1440  
 gtttggatgtt ttctgttttca ttgttgggtt tcttagaaaaaaggcaggagggcccttcaatgtt 1500  
 gatgacttca gaaaccccttca agtacatgttca cccagggttgc ccacatcaatgtt caacgttca 1560  
 gctgtttagt aacttgcagcc agtgcgttca aatgttcaatgtt gtttacatgtt 1620  
 gaatgttcaatgtt gaaatgttcaatgtt aatgttcaatgtt gtttacatgtt 1680  
 tcaagggttcaatgtt gaaatgttcaatgtt aatgttcaatgtt gtttacatgtt 1710

20

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

30

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

40

<400> 100  
 cagcatgaag ctgcacagca gtctgtgggt tcccttcagc ctccatggac cactttcttt 60  
 cgaggagagg tcgtcacact gacttggat agatttggct tctccgtacc ccagaaaaca 120  
 aaatggtacc agaaaagaaa aacagtggaa caaaccccg gtgcgggggt aattaaagca 180  
 cataccctaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag cttacttccg 240  
 agcatgcacg tgaacgtaga gttttctgaa gatittctgg tgctgcaagg tccacctgct 300  
 gtgttggag gagactctgt gtttctgagg tgctacgcaaa agaaaaggcat agaaggcagag 360  
 accctgacat tttacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag tgagctct 420  
 attcatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacaaat gcacttcgaa gaagaagtgg 480  
 tctttgggt ccctctatac ttccaatacg gtccggatgc aagtccaaaga gttgttccca 540  
 cggcctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtcggat gaccctgacg 600  
 tgtcagaccc agctctctgc acagaatgc gatccccggc tccagttctg tttttcaga 660  
 aacctccaggc ttctggggtc aggctgcgcg cgcttcctcg agtttccat tccgtccata 720  
 tggactgaag agtcaaggag ataccatgc aaggcagaaa cagtgaattt ccaagttaga 780  
 aaacaaagta cagcgttcat aatcccgatg cagagagctt ctgcgagatt ccaaacacac 840  
 atcatcccaag cctcaaaatg ggttttggaa gggcagttgc tgttactcaa ctgtcgtt 900  
 aaaggaggttc caggcccctt caaatctcc tggttaaaaa aggacatgtt gaatgaagaa 960  
 acaaaaggatc ttaagtctc caacgcgaaa ttcagatct cccagggttca catcgttgc 1020  
 gcaggggaggat atactgttga agtccaaac accggccggaa gctttgttcg cagggcattt 1080  
 cccatccaca taaaatgtcc agtatactca ccaggatctca ccctaaggcac aggcaagacc 1140  
 caggcccttg agggagactt gatgacactt catgttcaat cccagagggtt ctctccatgt 1200  
 atcctgtatg aatttttca tgagaatgtc tccctggggat atactcttat actctctgg 1260  
 ggaggagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgtt ctggaaaactt ctactgcaca 1320  
 gcagacaatg gcctggggc ccagtgcgtt gaagctataa ggatctcttat ttttgacatg 1380  
 acaaaaacaaca 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  
atgtctgggtt catttctcacc ctgtgtgggt ttcacacaga tttggctgac tttacttgggt 60  
gtgactcctg tcaatggaca gcatgaaatg gacacagactt ctgtgttttc ctttcagcc 120  
ccatggacca ctttcttgcg aggagagggtt gtcacactgtt cttgttatacg attcggcttc 180  
tccgttacccc agaaaacaaa atggtaccatg aaaaagaaaaa cagtgaagca aaccccgatg 240  
gctttggtaa ttaaaggcaca taccttaaagg gttccatgttgc cggagatgttgcggccaa 300  
ggcgacacgt tacttcccgatg catgacatgttgc aacgttgcgtt ttttgcgttgc 360  
ctgcaagctt cacatgttgcgtt gtttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 420  
aaaggcatag aacagagacatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 480  
catcaaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 540  
acttcaacttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 600  
acttcaacttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 660  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 720  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 780  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 840  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 900  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 960  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1020  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1080  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1140  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1200  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1260  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1320  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1380  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1440  
gttccaaatgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgcgttgc 1479

30

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

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

<400> 102  
 tctagaaaaag caggaggaaa gcctacotct gatgactcca gaaacccttc agattcagaa  
 ccccaggagc ccacctatta caacgtacca gcctgtata gactgcagcc agtgtacagc  
 aatgagcctg aggaaaacgt gatttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa  
 catgcagatc aggagtctga aagcccaaga tcaaggtgcc agatggctga gaaaaagtag

60  
120  
180  
240

10

【図1】

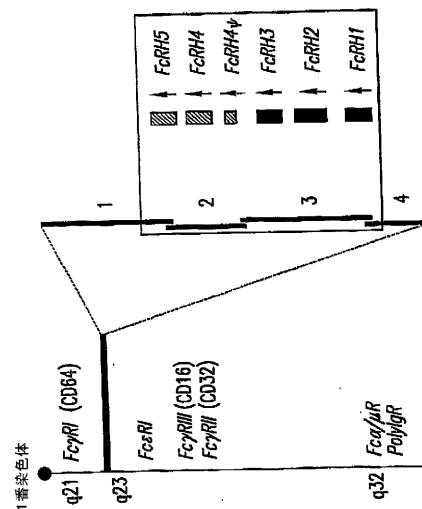


FIG.1

【図2A】

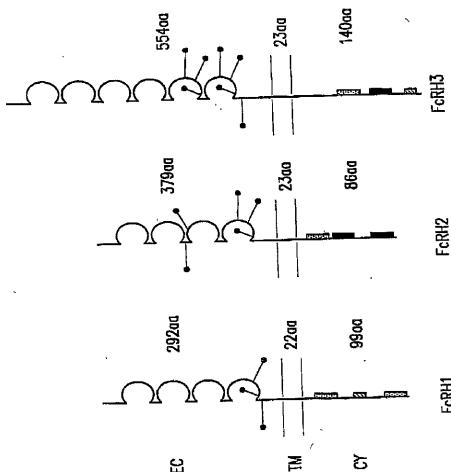


FIG.2A

【図2B-1】

SP	MLMLMLL TPERGDS-	(17)
FeR3	...S...V.F DAVT...MS	(19)
FeR2	...PR...C A.LC...P...	(16)
FeR1	...	...
FeR0	...	...
FeR1	GUARANIL IMPASTA RG EKVALIGI SISLADY WINDKLUK KURKOLTEP GAWOTRS SLSWMEF SP	(82)
FeR2	...	...
FeR3	...	...
FeR4	...	...
FeR5	...	...
FeR6	...	...
FeR7	...	...
FeR8	...	...
FeR9	...	...
FeR10	...	...
FeR11	...	...
FeR12	...	...
FeR13	...	...
FeR14	...	...
FeR15	...	...
FeR16	...	...
FeR17	...	...
FeR18	...	...
FeR19	...	...
FeR20	...	...
FeR21	...	...
FeR22	...	...
FeR23	...	...
FeR24	...	...
FeR25	...	...
FeR26	...	...
FeR27	...	...
FeR28	...	...
FeR29	...	...
FeR30	...	...
FeR31	...	...
FeR32	...	...
FeR33	...	...
FeR34	...	...
FeR35	...	...
FeR36	...	...
FeR37	...	...
FeR38	...	...
FeR39	...	...
FeR40	...	...
FeR41	...	...
FeR42	...	...
FeR43	...	...
FeR44	...	...
FeR45	...	...
FeR46	...	...
FeR47	...	...
FeR48	...	...
FeR49	...	...
FeR50	...	...
FeR51	...	...
FeR52	...	...
FeR53	...	...
FeR54	...	...
FeR55	...	...
FeR56	...	...
FeR57	...	...
FeR58	...	...
FeR59	...	...
FeR60	...	...
FeR61	...	...
FeR62	...	...
FeR63	...	...
FeR64	...	...
FeR65	...	...
FeR66	...	...
FeR67	...	...
FeR68	...	...
FeR69	...	...
FeR70	...	...
FeR71	...	...
FeR72	...	...
FeR73	...	...
FeR74	...	...
FeR75	...	...
FeR76	...	...
FeR77	...	...
FeR78	...	...
FeR79	...	...
FeR80	...	...
FeR81	...	...
FeR82	...	...
FeR83	...	...
FeR84	...	...
FeR85	...	...
FeR86	...	...
FeR87	...	...
FeR88	...	...
FeR89	...	...
FeR90	...	...
FeR91	...	...
FeR92	...	...
FeR93	...	...
FeR94	...	...
FeR95	...	...
FeR96	...	...
FeR97	...	...
FeR98	...	...
FeR99	...	...
FeR100	...	...
FeR101	...	...
FeR102	...	...
FeR103	...	...
FeR104	...	...
FeR105	...	...
FeR106	...	...
FeR107	...	...
FeR108	...	...
FeR109	...	...
FeR110	...	...
FeR111	...	...
FeR112	...	...
FeR113	...	...
FeR114	...	...
FeR115	...	...
FeR116	...	...
FeR117	...	...
FeR118	...	...
FeR119	...	...
FeR120	...	...
FeR121	...	...
FeR122	...	...
FeR123	...	...
FeR124	...	...
FeR125	...	...
FeR126	...	...
FeR127	...	...
FeR128	...	...
FeR129	...	...
FeR130	...	...
FeR131	...	...
FeR132	...	...
FeR133	...	...
FeR134	...	...
FeR135	...	...
FeR136	...	...
FeR137	...	...
FeR138	...	...
FeR139	...	...
FeR140	...	...
FeR141	...	...
FeR142	...	...
FeR143	...	...
FeR144	...	...
FeR145	...	...
FeR146	...	...
FeR147	...	...
FeR148	...	...
FeR149	...	...
FeR150	...	...
FeR151	...	...
FeR152	...	...
FeR153	...	...
FeR154	...	...
FeR155	...	...
FeR156	...	...
FeR157	...	...
FeR158	...	...
FeR159	...	...
FeR160	...	...
FeR161	...	...
FeR162	...	...
FeR163	...	...
FeR164	...	...
FeR165	...	...
FeR166	...	...
FeR167	...	...
FeR168	...	...
FeR169	...	...
FeR170	...	...
FeR171	...	...
FeR172	...	...
FeR173	...	...
FeR174	...	...
FeR175	...	...
FeR176	...	...
FeR177	...	...
FeR178	...	...
FeR179	...	...
FeR180	...	...
FeR181	...	...
FeR182	...	...
FeR183	...	...
FeR184	...	...
FeR185	...	...
FeR186	...	...
FeR187	...	...
FeR188	...	...
FeR189	...	...
FeR190	...	...
FeR191	...	...
FeR192	...	...
FeR193	...	...
FeR194	...	...
FeR195	...	...
FeR196	...	...
FeR197	...	...
FeR198	...	...
FeR199	...	...
FeR200	...	...
FeR201	...	...
FeR202	...	...
FeR203	...	...
FeR204	...	...
FeR205	...	...
FeR206	...	...
FeR207	...	...
FeR208	...	...
FeR209	...	...
FeR210	...	...
FeR211	...	...
FeR212	...	...
FeR213	...	...
FeR214	...	...
FeR215	...	...
FeR216	...	...
FeR217	...	...
FeR218	...	...
FeR219	...	...
FeR220	...	...
FeR221	...	...
FeR222	...	...
FeR223	...	...
FeR224	...	...
FeR225	...	...
FeR226	...	...
FeR227	...	...
FeR228	...	...
FeR229	...	...
FeR230	...	...
FeR231	...	...
FeR232	...	...
FeR233	...	...
FeR234	...	...
FeR235	...	...
FeR236	...	...
FeR237	...	...
FeR238	...	...
FeR239	...	...
FeR240	...	...
FeR241	...	...
FeR242	...	...
FeR243	...	...
FeR244	...	...
FeR245	...	...
FeR246	...	...
FeR247	...	...
FeR248	...	...
FeR249	...	...
FeR250	...	...
FeR251	...	...
FeR252	...	...
FeR253	...	...
FeR254	...	...
FeR255	...	...
FeR256	...	...
FeR257	...	...
FeR258	...	...
FeR259	...	...
FeR260	...	...
FeR261	...	...
FeR262	...	...
FeR263	...	...
FeR264	...	...
FeR265	...	...
FeR266	...	...
FeR267	...	...
FeR268	...	...
FeR269	...	...
FeR270	...	...
FeR271	...	...
FeR272	...	...
FeR273	...	...
FeR274	...	...
FeR275	...	...
FeR276	...	...
FeR277	...	...
FeR278	...	...
FeR279	...	...
FeR280	...	...
FeR281	...	...
FeR282	...	...
FeR283	...	...
FeR284	...	...
FeR285	...	...
FeR286	...	...
FeR287	...	...
FeR288	...	...
FeR289	...	...
FeR290	...	...
FeR291	...	...
FeR292	...	...
FeR293	...	...
FeR294	...	...
FeR295	...	...
FeR296	...	...
FeR297	...	...
FeR298	...	...
FeR299	...	...
FeR300	...	...
FeR301	...	...
FeR302	...	...
FeR303	...	...
FeR304	...	...
FeR305	...	...
FeR306	...	...
FeR307	...	...
FeR308	...	...
FeR309	...	...
FeR310	...	...
FeR311	...	...
FeR312	...	...
FeR313	...	...
FeR314	...	...
FeR315	...	...
FeR316	...	...
FeR317	...	...
FeR318	...	...
FeR319	...	...
FeR320	...	...
FeR321	...	...
FeR322	...	...
FeR323	...	...
FeR324	...	...
FeR325	...	...
FeR326	...	...
FeR327	...	...
FeR328	...	...
FeR329	...	...
FeR330	...	...
FeR331	...	...
FeR332	...	...
FeR333	...	...
FeR334	...	...
FeR335	...	...
FeR336	...	...
FeR337	...	...
FeR338	...	...
FeR339	...	...
FeR340	...	...
FeR341	...	...
FeR342	...	...
FeR343	...	...
FeR344	...	...
FeR345	...	...
FeR346	...	...
FeR347	...	...
FeR348	...	...
FeR349	...	...
FeR350	...	...
FeR351	...	...
FeR352	...	...
FeR353	...	...
FeR354	...	...
FeR355	...	...
FeR356	...	...
FeR357	...	...
FeR358	...	...
FeR359	...	...
FeR360	...	...
FeR361	...	...
FeR362	...	...
FeR363	...	...
FeR364	...	...
FeR365	...	...
FeR366	...	...
FeR367	...	...
FeR368	...	...
FeR369	...	...
FeR370	...	...
FeR371	...	...
FeR372	...	...
FeR373	...	...
FeR374	...	...
FeR375	...	...
FeR376	...	...
FeR377	...	...
FeR378	...	...
FeR379	...	...
FeR380	...	...
FeR381	...	...
FeR382	...	...
FeR383	...	...
FeR384	...	...
FeR385	...	...
FeR386	...	...
FeR387	...	...
FeR388	...	...
FeR389	...	...
FeR390	...	...
FeR391	...	...
FeR392	...	...
FeR393	...	...
FeR394	...	...
FeR395	...	...
FeR396	...	...
FeR397	...	...
FeR398	...	...
FeR399	...	...
FeR400	...	...
FeR401	...	...
FeR402	...	...
FeR403	...	...
FeR404	...	...
FeR405	...	...
FeR406	...	...
FeR407	...	...
FeR408	...	...
FeR409	...	...
FeR410	...	...
FeR411	...	...
FeR412	...	...
FeR413	...	...
FeR414	...	...
FeR415	...	...
FeR416	...	...
FeR417	...	...
FeR418	...	...
FeR419	...	...
FeR420	...	...
FeR421	...	...
FeR422	...	...
FeR423	...	...
FeR424	...	...
FeR425	...	...
FeR426	...	...
FeR427	...	...
FeR428	...	...
FeR429	...	...
FeR430	...	...
FeR431	...	...
FeR432	...	...
FeR433	...	...
FeR434	...	...
FeR435	...	...
FeR436	...	...
FeR437	...	...
FeR438	...	...
FeR439	...	...
FeR440	...	...
FeR441	...	...
FeR442	...	...
FeR443	...	...
FeR444	...	...
FeR445	...	...
FeR446	...	...
FeR447	...	...
FeR448	...	

【 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

【 6 】

81	huFGRH1 SAAN-ARTILEMKOS- MANCHOMWDEHEEL- FEANTSRIL EUDON- huFGRH4 huFGRH3 huFGRH2	-KVSUDLSRIRKANTIN- -QUITZYSRK- -TWYSELKTKHHDUSGASSRGRHEDDEENWPRVLLASH- -SWYSEKTKOPNSAGKISKD- -HAWASVPLURKGS- -PZTZEERKAS PVSSELEFAS- -PAAQWVHTWNGESEFVSELSKER-INTLM- -HAD- -QESTS- -PISCRON-	-DYEIDA- -S- -EES- -APR- -DYEIDA- -M- -AEKK-	(99) (86) (140) (107) (104) (100) (79)
----	---	---	--	--

5  
E

【図7】

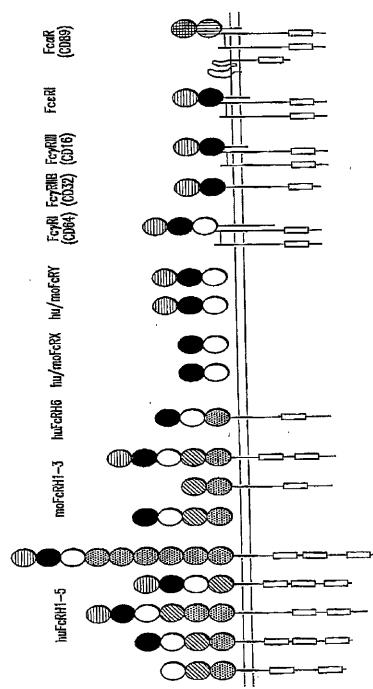


FIG. 7

moFcRHのアイソフォームの特徴

Diagram illustrating the structure of three genes: mofCRH1, mofCRH2, and mofCRH3. Each gene is shown with its name on the left and a schematic representation of its structure on the right. The genes are represented by horizontal lines with various regulatory elements (promoters, enhancers, and transcription start sites marked by arrows) and coding regions (represented by wavy lines). The proteins produced by each gene are listed on the right, along with their lengths in amino acids (aa).

Gene	Protein	Length (aa)
mofCRH1	492aa	492aa
mofCRH2	284aa	284aa
mofCRH3	203aa	203aa
mofCRH3	343aa	343aa
mofCRH3	400aa	400aa
mofCRH3	509aa	509aa
mofCRH3	539aa	539aa
mofCRH3	570aa	570aa

8  
G  
E

【 図 8 】

mocRHタンパク質とhuFcRHタンパク質との間の配列相同性保有の分析

Number of FcRs	huFcRH3 (%)	huFcRH2 (%)	huFcRH1 (%)	moFcRH3 (%)
0	100	100	100	100
1	47	59	57	59
2	44	57	42	55
3	40	42	32	43
4	35	29	21	35
5	30	22	14	36

FIG. 6

【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

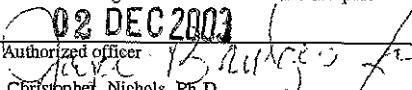
【補正方法】追加

【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																		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> 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>B. FIELDS SEARCHED</b> 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																				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, E</td> <td style="padding: 2px;">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).</td> <td style="padding: 2px;">1-7 and 9-14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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).</td> <td style="padding: 2px;">1-7 and 9-14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">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).</td> <td style="padding: 2px;">1-7 and 9-14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">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.</td> <td style="padding: 2px;">1-7 and 9-14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">KANT, A.M. et al. Heterogeneity in the expression of FcgammaRIII in morphologically mature granulocytes from patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia Research. March 1997, Vol. 21, No. 3, pages 225-234, entire document.</td> <td style="padding: 2px;">1-7 and 9-14</td> </tr> </tbody> </table>			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 FcgammaRIII 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
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 FcgammaRIII 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 doubt 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																				
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 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 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

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. <sup>7</sup>	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,M W,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