

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年9月28日(2017.9.28)

【公表番号】特表2016-531910(P2016-531910A)

【公表日】平成28年10月13日(2016.10.13)

【年通号数】公開・登録公報2016-059

【出願番号】特願2016-534873(P2016-534873)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)
A 6 1 L	27/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 0 7 K	14/47	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	Z N A U
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 L	27/00	Z
A 6 1 P	43/00	1 0 1
C 0 7 K	19/00	
C 0 7 K	16/18	
C 0 7 K	14/47	

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月14日(2017.8.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長するための、補体阻害剤を含む組成物であって、該組成物は、移植の直前に該臓器へ投与されることを特徴とし、ここで該補体阻害剤が、70kDaの最大分子量および／または10日未満の半減期を有し、ここで、該補体阻害剤が、1本鎖抗体、エクリズマブのFab、または補体H因子(CFH)の補体阻害ドメインに連結した補体受容体2(CR2)断片を含む融合タンパク質である、組成物。

【請求項2】

前記補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記補体阻害剤が1本鎖抗C5抗体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記補体阻害剤が、配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗C5抗体である、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記組成物が、前記レシピエント哺乳類へ移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する、請求項1～4のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記拒絶反応が、超急性拒絶反応、臓器移植後臓器機能障害、抗体媒介性拒絶反応(AMR)または慢性拒絶反応である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記補体阻害剤が、約26kDaまたは約65kDaの分子量を有する、請求項1～6のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項8】

前記レシピエント哺乳類が、移植の前に、Neisseria meningitidisに対してワクチン接種されていない、請求項1～7のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記補体阻害剤が、前記レシピエント哺乳類への移植の前に、前記臓器から実質的に除去されている、および/または前記レシピエントが、移植後に補体阻害剤で処置されない、請求項1～8のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

前記臓器が、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、胰島、軟骨、肝細胞、および造血細胞からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

前記組成物が、必要に応じて臓器調達センターで、ドナー哺乳類から前記臓器を取り出した後でかつレシピエント動物への該臓器の移植前に、該臓器へ投与されることを特徴とする、請求項1～10のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記ドナー哺乳類およびレシピエント哺乳類がヒトである、請求項1～11のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記組成物が、前記補体阻害剤を含む溶液で前記臓器を灌流することによって、または前記補体阻害剤を含む溶液中に前記臓器を浸漬することによって、該臓器に投与されることを特徴とする、請求項1～12のうちのいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

前記臓器が、0.5から60時間、例えば1から30時間または28時間にわたって灌流または浸漬されることを特徴とする、請求項13に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

本発明の方法で使用し得る代表的な臓器は、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、胰島、軟骨、肝細胞、および造血細胞を含むがこれに限らない。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、70kDaの最大分子量および／または10日未満の半減期を有する、方法。

(項目2)

ドナー哺乳類からレシピエント哺乳類へ移植された臓器の生存を延長する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質、または配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗体である、方法。

(項目3)

レシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、70kDaの最大分子量および／または10日未満の半減期を有する、方法。

(項目4)

レシピエント哺乳類において移植された臓器の拒絶反応を予防または減弱する方法であって、該方法は、補体阻害剤を移植の前に該臓器へ投与することを包含し、ここで該補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質、または配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗体である、方法。

(項目5)

前記拒絶反応が、超急性拒絶反応、抗体媒介性拒絶反応(AMR)または慢性拒絶反応である、項目3または4に記載の方法。

(項目6)

前記補体阻害剤が、約26kDaの分子量を有する、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記補体阻害剤が、約65kDaの分子量を有する、項目1～5のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記レシピエント哺乳類が、移植の前にワクチン接種されていない、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記レシピエント哺乳類が、移植の前に、Neisseria meningitidisに対してワクチン接種されていない、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記補体阻害剤が、前記レシピエント哺乳類への移植の前に、前記臓器から実質的に除去されている、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記補体阻害剤が、配列番号3を含むヒトCR2-FH融合タンパク質である、項目1または3に記載の方法。

(項目12)

前記補体阻害剤が、1本鎖抗体である、項目1または3に記載の方法。

(項目13)

前記補体阻害剤が、1本鎖抗C5抗体である、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記補体阻害剤が、配列番号27もしくは配列番号29を含む1本鎖抗C5抗体である、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記臓器が、腎臓、心臓、肺、脾臓、肝臓、脈管組織、眼、角膜、レンズ、皮膚、骨髄、筋肉、結合組織、胃腸組織、神経組織、骨、幹細胞、脾島、軟骨、肝細胞、および造血細胞からなる群から選択される、項目1～14のいずれか一項に記載の方法。

(項目16)

前記補体阻害剤が、ドナー哺乳類から前記臓器を取り出した後でかつレシピエント動物への該臓器の移植前に、該臓器へ投与される、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

前記補体阻害剤が、臓器調達センターで投与される、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記補体阻害剤が、移植の直前に投与される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

前記ドナー哺乳類およびレシピエント哺乳類がヒトである、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

前記レシピエントが、移植後に補体阻害剤で処置されない、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目21)

前記補体阻害剤を前記臓器へ投与することが、前記補体阻害剤を含む溶液で、該臓器を灌流することを含む、先行する項目のうちのいずれか一項に記載の方法。

(項目22)

前記補体阻害剤を前記臓器へ投与することが、前記補体阻害剤を含む溶液中に該臓器を浸漬することを含む、項目1～21のいずれか一項に記載の方法。

(項目23)

前記臓器が、0.5から60時間にわたって灌流または浸漬される、項目21または22に記載の方法。

(項目24)

前記臓器が、1から30時間にわたって灌流または浸漬される、項目21または22に記載の方法。

(項目25)

前記臓器が、28時間にわたって灌流または浸漬される、項目21または22に記載の方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0073

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0073】

いくつかの実施態様において、そのC R 2 - F H 分子は、融合タンパク質である。本明細書中で使用される「融合タンパク質」は、お互いに操作可能に連結された、2つまたはそれより多くのペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を指す。いくつかの実施態様において、C R 2 部分およびF H 部分は、お互いに直接融合している。いくつかの実施態様において、そのC R 2 部分およびF H 部分は、アミノ酸リンカー配列によって連結している。リンカー配列の例は、当該分野で公知であり、そして例えば(G l y₄ S e r)₁(配列番号32)、(G l y₄ S e r)₂(配列番号33)、(G l y₄ S e r)₃(配列番号34)、(G l y₃ S e r)₄(配列番号35)、(S e r G l y₄)₁(配列番号36)、(S e r G l y₄)₂(配列番号37)、(S e r G l y₄)₃(配列番号38)、および(S e r G l y₄)₄(配列番号39)を含む。連結配列はまた、補体因子の異なるドメイン間に見出される「天然」連結配列を含み得る。例えば、ヒトC R 2 の最初の2つのN末端のショートコンセンサスリピートドメイン間の連結配列である、V S V F P L E(配列番号40)を使用し得る。いくつかの実施態様において、ヒトC R 2 の4番目および5番目のN末端のショートコンセンサスリピートドメイン間の連結配列(E E I F

) (配列番号41)を使用する。融合タンパク質におけるC R 2部分およびF H部分の順序は変動し得る。例えば、いくつかの実施態様において、C R 2部分のC末端が、分子のF H部分のN末端に融合している(直接的または間接的に)。いくつかの実施態様において、C R 2部分のN末端が、分子のF H部分のC末端に融合している(直接的または間接的に)。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0101

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0101】

いくつかの実施態様において、そのF H部分は、H因子遺伝子の選択的スプライシングされた転写物によってコードされるタンパク質である、H因子様1分子(FHL-1)の全長または断片を含む。成熟FHL-1は、431アミノ酸を含む。最初の427アミノ酸は、7つのSCRドメインを構築し、そしてF HのN末端SCRドメインを同一である。C末端の残りの4つのアミノ酸残基Ser-Phe-Thr-Leu(SFTL)(配列番号42)は、FHL-1に特異的である。FHL-1は、機能的に特徴付けられ、そしてH因子補体調節活性を有することが示されている。「F H部分」という用語はまた、FHR1遺伝子、FHR2遺伝子、FHR3遺伝子、FHR4遺伝子、FHR5遺伝子によってコードされるタンパク質を含むがこれに限らない、H因子関連分子の全長または断片を包含する。これらのH因子関連タンパク質は、例えばCordobaら、Molecular Immunology 2004、41:355-367において開示される。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0145

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0145】

図19に示すように、TT30または18A10処置腎を移植された動物は、コントロール処置腎を移植された動物と比較して、移植片の生存が有意に増加した(TT30は66.7%(6匹のうち4匹)、および18A10は66.7%(6匹のうち4匹)対UW溶液単独は0%(6匹のうち0匹); P < 0.01)。これらのデータは、移植前のドナー臓器の第二経路阻害剤または終末経路阻害剤のいずれか、特に低分子量阻害剤(例えば70kDaまたはそれより小さい)および/または短い半減期を示す(例えば10日未満)阻害剤、例えばTT30および18A10(1本鎖抗体)による処置は、IRIを低減し、そして移植片の生存を延長し得ることを明らかに示す。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

図20に示すように、調達灌流および28時間の保存におけるTT30処置は、UW溶液単独と比較して、C3レベルを有意に低減した。虚血後灌流および45分間の保存におけるTT30処置の使用は、UW溶液コントロールと比較して、C3レベルの低減に有意な効果を達成しなかった。これらの結果は、特に低分子量阻害剤(例えば70kDaまたはそれより小さい)および/または短い半減期(例えば10日未満)を示す阻害剤、例えばTT30および18A10を用いた、ドナー臓器における補体活性化の第二経路の阻害は、臓器における補体活性化を有效地に予防し得ることを明らかに示した。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

本明細書中で引用された全ての参考文献の内容は、その全体が参考文献に組み込まれる

。

配列のまとめ

【表1-1】

配列番号1 ヒトCR2のアミノ酸配列	MGAAGLLGVFLALVAPGVLGISCSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITDKVDGTWDKPAPKCEYFNKYSSCPEIVPGGYKIRGSPTYRHGDSVTFACTNFSMNGNKSVCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFCPSPPPILNGRHIGNSLANVSYSIVTYTCDPDPEEGVNFILEGESTLRCTVDSQKTGTWSGPAPRCELSTSAVQCPHPQILRGMVSGQKDRTYNTDTVIFACMFGFTLKGSKQIRCNAQGTWEPSAPVCEKECQA PPNILNGQKEDRHMVRFDPGTSIKYSCNPYVLVGEESIQCTSEGVWTPPV PQCKVAACEATGRQLLTQHQFVRPDVNNSCGEGYKLGSVYQECQGTIPWFMEIRLCKEITCPPPVYIYNGAHTGSSLEDFPYGTIVTCTCNPGPERGVEFSLIGESTIRCTSNDQERGTWSGPAPLCKLSSLAQCSHVHIANGYKISGKEAPYFYNDTFTFKCYSGFTLKGSSQIRCKRDNTWDPEIPVCEKGQCQPPGLHHGRHTGGNTVFFVSGMTVDYTCDPGYLLVGNKSIHCMPSGNWSPSAPRC EETCQHVRQSQLPAGSRVELVNTSCQDGYQLTGHAYQMCQDAENGIW FKKIPLCKVIHCHPPPVIVNGKHTGMMAENFLYQNEVSYECDQGFYLLGEKNCSAEVILKAWILERAFPQCLRSLCPNPEVKHGYKLNKTHSAYSHNDIVYVDCNPGFIMNGSRVIRCHTDNTWVPGVPTCIKKAFIGCPPPKTPNGNHTGG NIARFSPGMSILYSCDQGYLVGEPLLCTHEGTWSQPAPHCKEVNCSSPADMDGIQKGLEPRKMYQYGAVVTLCEDGYMLEGSPQSQCSDHQWNPPAVCRSRSLAPVLCGIAAGLILLTFLIVITLYVISKRERNYYTDTSQKEAFHLEAREVYSVDPYNPAS
配列番号2 ヒトFHのアミノ酸配列	MRLLAKIICMLWAICVAEDCNELPDRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCKRPGHGPDTFPGTFTLTG GNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDNIPICEVVKCLPVT APENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWS KEKPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAV CTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYP TRGNTAKCTSTGWIPAPRCTLKPCDYPDIKHGGYHENMRRPYFPVAVGK YYSYYCDEHFETPSGSYWDHIHCTQDGWSPA VPCLRKYFPYLENGYNQ NHGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTCMENGWSPTPRCIRVKTCSK SSIDIENGFISESQYTYALK EAKYQCKLGYVTADGETSGSIRCGKDGWSA QPTCIKSCDIPVFMNARTKNDFTWFKLNDTLDYECHDGYESNTGSTTGSIV CGYNGWSDLPLICYERECELPKIDVHLVPDRKKDQYKVGEVLKFSCPGFTI VGPN NSVQCYHFGLSPDLPICKEQVQSCGPPELLNGNVKEKTKEEYGHSEV VEYYCNPRFLMKGPNKIQCVGEWTLPCIVEESTCGDIPELEHGWAQLS SPPYYYGDSVEFNCSESFTMIGHRSITCIHGVWTQLPQCVAIDKLKKCKSSN LIILEEHLNKKEFDHNSIRYRCRGKEGWIHTVCINGRWDPEVNCMAQIQ LCPPPPQIPNSHNMTTLLNYRDGEKVS VLCQENYLIQE GEEITCKDGRWQSIP LCVEKIPCSQPPQIEHGTINSSRSSQESYAHGTLSYTCEGGFRISEENETTCY MGKWSSPPQCEGLPCKSPPEISHGVVAHMSDSYQYGE EVTYKCFEGFGIDG

【表1-2】

	PAIAKCLGEKWSHPPSCIKDCLSLPSFENAIPMGEKKDVYKAGEQVYTCA TYYKMDGASNVTCINSRWTGRPTCRDTCSVNPPTVQNAYIVSRQMSKYPNG ERVRYQCRSPYEMFGDEVMCLGNWTEPPQCKDSTGKGCGPPPIDNGDIT SFPLSVYAPASSVEYQCQNLQLEGNKRTCRNGQWSEPPKCLHPCVISREIM ENYNIALRWTAQKQLYSRTGESVEFVCKRGYRLSSRSHTLRTTCWDGKLEYPT TCAKR
配列番号3 ヒトCR2-FHの アミノ酸配列	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHDGSVTFACTNFSMNGN KSVWCQANNINNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVSIAP GLSVTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKV EPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCGGGGSGG GGSCVAEDCNELPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIM VCRKGEWVALNPLRKCKRPGHGDTPFGTFTLTGGNFYEVGVAVYTC NEYQLLGEINYRECNDGWTNDIPICEVVVKLPVTAPENGKIVSSAMEPDR EYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCWEISCKSPDVIN GSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDN PYIPNGDYSPRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号4 ヒトCR2-FHの 核酸配列	ATTCTTGTGGCTCTCCGCCTATCCTAAATGCCGGATTAGTTATTAT TCTACCCCCATTGCTGTTGGTACCGTGATAAGGTACAGTTGTCAGGTAC CTTCCGCCTATTGGAGAAAAAGTCTATTATGCATAACTAAAGACAAA GTGGATGGAACCTGGATAAACCTGCTCTAAATGTGAATATTCAATA AATATTCTCTGCCCTGAGCCCAGTACAGCAGGAGGATACAAAATTAG AGGCTCTACACCCTACAGACATGGTATTCTGTGACATTGCTGTAA ACCAACTCTCCATGAACGGAAACAAGTCTGTTGGTCAAGCAAATA ATATAAATAATGTGGGGGCCACACGACTACCAACCTGTGAAGTGT TTCCCTCTCGAGTGTCCAGCACTCCTATGATCCACAATGGACATCACA CAAGTGAGAATGTTGGCTCATTGCTCCAGGATTGTCTGTGACTTACAGC TGTGAATCTGGTTACTTGCTTGGAGAAAAGATCATTAACCTGTTGTC TTCGGGAAATGGAGTGCTGTCCCCCCCACATGTGAAGAGGCACSGCTGT AAATCTCTAGGACGATTCCAATGGAAAGGTAAAGGAGCCTCCAATT TCCGGGTTGGTGTAACTGCAAACCTTTCTGTGATGAAGGGTATCGACTG CAAGGCCACCTCTAGCGGTGTGAATTGCTGGACAGGGAGTTGCTTG GACCAAAATGCCAGTATGTGGCGGAGGTGGTGGCTGGCGGCGATCT TGTGTAGCAGAAGATTGCAATGAACCTCCCTCAAGAAGAAATACAGAA ATTCTGACAGGTCTGCTGACCAAACATATCCAGAAGGCACCCAG GCTATCTATAATGCCGCCCTGGATATAGATCTCTGGAAATGTAAATA TGGTATGCAGGAAGGGAGAATGGGTTGCTCTTAATCCATTAAGGAAT GTCAGAAAAGGCCCTGTGGACATCCTGGAGATACTCCTTTGGTACTT TACCCCTACAGGAGGAATGTGTTGAATATGGTGTAAAGCTGTGTAT ACATGTAATGAGGGTATCAATTGCTAGGTGAGATTAATTACCGTGAAT GTGACACAGATGGATGGACCAATGATATTCTCTATATGTGAAGTTGTGAA GTGTTACCAAGTGACAGCACCAAGAGAATGGAAAAATTGTCAGTAGTGC ATGGAACCAGATCGGGAAATACCATTGGACAAGCAGTACGGTTGTAT GTAACTCAGGCTACAAGATTGAAGGGAGATGAAGAAATGCATTGTCAGA CGATGGTTGGAGTAAAGAGAAACCAAAGTGTGTGGAAATTTCATGC AAATCCCAGATGTTATAATGGATCTCTATATCTCAGAAGATTATTA TAAGGAGAATGAACGATTCATATAAATGTAACATGGGTTATGAATAC AGTGAAAGAGGAGATGCTGTATGCACTGAATCTGGATGGCGTCCGTG

【表1-3】

	CTTCATGTGAAGAAAAATCATGTGATAATCCTTATATTCCAAATGGTGAC TACTCACCTTAAGGATTAACACAGAACAGAATGGAGATGAAATCACGTACCA GTGTAGAAATGGTTTTATCCTGCAACCCGGGGAAATACAGCCAAATGCA CAAGTACTGGCTGGATACCTGCTCCGAGATGTACCT
配列番号5 nnn = 任意選択のリンク	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTW DKPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFAKTNFSMNGN KSVWCQANNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPI LRVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnCVAEDCNE LPPRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALN PLRKQCRPCGHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYR ECDTDGWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCN SGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERF QYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHR TGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号6 nnn = 任意選択のリンク	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFAKTNFSMNGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPI VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnCVAEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIE GDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNM GYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKRTGDEITYQ CRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号7 nnn = 任意選択のリンク	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFAKTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPI RVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDT DGWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYK IEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN NMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEI TYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIPAPRCT
配列番号8 nnn = 任意選択のリンク	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRRLIGEKSLLCITKDKVVDGTWD KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFAKTNFSMNGNKS VWCQANNINNMWGPTRLPTCVSFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLS VTYSCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEAXCKSLGRFPNGKVKEPPI RVGVTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRR NTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKC QKRPGHGPDTFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTD GWTNDIPICEVVKCLPVTAPEENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIE GDEEMHCSDDGFWSKEPKCVEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCN MGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEIT

【表1-4】

	YQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT
配列番号9 nnn = 任意選択のリンカー	ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDK KPAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMGNKS VWCQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPC GHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTND IPICEVKCLPVTAENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMH CSDDGFWSKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEWYER GDAVCTESGWRLPLSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYP ATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT
配列番号10 nnn = 任意選択のリンカー	ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDKVDGTWDK PAPKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSTPYRHGDSVTFACTNFSMGNKS CQANNMWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTY SCESGYLLVGEKIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGKVKEPPILRVG VTANFFCDEGYRLQGPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCnnnEDCNELPPRRNTEIL TGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPC GHPGDTPFGTFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTND IPICEVKCLPVTAENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMH CSDDGFWSKPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEWYER GDAVCTESGWRLPLSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYP ATRGNTAKCTSTGWIWIPAPRCT
配列番号11 CD5ペプチド配列	MPMGSLOPLATLYLLGMLVAS
配列番号12 CD5ヌクレオチド配列	ATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCACCTTGACCTGCTGGGATGC TGGTCGCTTCCTGCCTCGGA
配列番号13 CR2ペプチド配列	MGAAGLLGVFLALVAPG
配列番号14 CR2ヌクレオチド配列	ATGGGCGCCGCGGGCTGCTCGGGTTTCTGGCTCTCGCACCGGG GGTCCTCGGG
配列番号15 マウスCR2アミノ酸配列	MLTWFLFYFSEISCDPPPEVKNARKPYYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIF CISENQVHATWDKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVTFT CKANFTMKGSKTVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSSLTIHNGHHTGQH VDQFVAGLSVTYSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGDWDGVIPTCKEAQCEHPGKFP NGQVKEPLSLQVGTTVFSCNEGQLQQSSQCVIVEQKAIWTKKPVCKEIL CPPPPPVRNGSHITGSFSENVPYGSTVTYCDPSPEKGVSFTLIGEKTINCTGSQ KTGIWSGPAPYCVLSTAVALCLQPKIKRGQILSILKDSYSYNTDVAFSCEPGFTL KGNRSIRCNAHGTWEPPVPCEKGQCAPPKIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSC

【表1-5】

	DPGYLLVGEDTIHCTPEGKWTPTPQCTVAECKPVGPHLFKRPNQFIRTAVNS SCDEGFQLSESAYQLCQGTIPWFIEIRLCKEITCPPPVIHNGTHTWSSSEDVPYG TVVTYMCYPGPEEGVKFKLIGEQTIHCTSDSRGRGSWSSPAPLCKLSLPAVQCT DVHENGVKLTDNKAPYFYNDNSVMFKCDDGYILSGSSQIRCKANNTWDPEKP LCKKEGCEPMRVHGLPDDSHIKLVKRTCQNGYQLTGYTYEKCQNAENGTwFK KIEVCTVILCQPPPFIANGHTGMMAKHFLYGNESYECDEGFYLLGEKSLQCV NDSKGHSWSGPPPQCLQSSPLTHCPDPEVKHGYKLNTHSAFSHNDIVHFVCN QGFIMNGSHLIRCHTNNTWLPGVPTCIRKASLGQSPSTIPNGNHTGGSIARFFPG MSVMYSCYQGFLMAGEARLICTHEGTWSQPPPCKEVNCSPEDTNGIQKGFQP GKTYRFGATVTLECEDGYTLEGSPQSQCQDDSQWNPLALCKYRRWSTIPLICG ISVGSALIILMSVGFCMILKHRESNYYTTRPKEGALHLETREVYSIDPYNPAS
配列番号16 マウスFHアミノ酸 配列	MRLSARIIWLLWTVCAAEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPG YRTLGTIVKVCKNGKWVASNPSRICRKPCGHPGDTPFGSFRALAVGSQFEFGAK VVYTCDDGYQLLGEIDYRECGADGWINDIPLCEVVKCLPTELENGRIVSGAAE TDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEKPRCVEILCTPPRVENG DGINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPY ILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNYGFYPTGSTVSCKPTGWIPVPRCTLKPCFP QFKYGRLYYEESLRPNPVSIGNKSYKCDNGFSSPPSGYSWDYLRCTAQGWEPE VPCVRKCVFHVVENGDSAYWEKVYVQGQLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTE NGWSPPKCIRIKTCSASDIHDNGFLSESSSIYALNRETSYRCKQGYVTNTGEISG SITCLQNGWSPQPSIKSCDMPVFENSITKNRTWFKLNDKLDYECLVGFENEYK HTKGSITCTYYGWSDTPSCYERECSVPTLDRKLVSPRKEKYRGDLLEFSCHSG HRVGPDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVV KYDCKPRFLKGPNKIQCVDGNWTTLPVCIEEERTCGDIPELEHGSAKCSVPPYH HGDSVEFICEENFTMIGHGSVSCISGKWTQLPKVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKP KLTEFTHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKTSCPPPPQIPNTQVIE TTVKYLDGEKLSVLCQDNYLTDSEEMVCKDGRWQSLPRCIEKIPCSQPPTEHG SINLPRSSEERRDSIESSSHEHTTFSYVCDDGFRPEENRITCYMGKWSTPPRCVG LPCGPPPSIPLGTVSLELESYQHGEETYHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWSDPKKCIK TDCDVLPTVKNAIIRGSKKSYRTGEQVTFRQCSPYQMNGSDTVTCVNSRWIGQP VCKDNCVDPPHPVPNATIVTRTKNLYHGDRVRYECNKPLEFGQVEVMCENGI WTEKPKCRLFDLSLKPSNVFSLDSTGKGPPPIDNGDITSLSLPVYEPLSSVEY QCQKYYLLKGKKTITCTNGKWEPPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSH SGEDIEFGCKYGYYKARDSPPFRTKCINGTINYPTCV
配列番号17 マウスCR2-FH	ISCDPPPVEKNARKPYYSPLIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENVHATW DKAPPICESVNKTISCSDPIVPGGFMNKGSKAPFRHGDSVFTCKANFTMKGSK TVWCQANEMWGPTALPVCESDFPLECPSSLPTIHNGHHTGQHVQVDQFVAGLSVT YSCEPGYLLTGKKTICKLSSGDWDGVIPTCKEAQCEHPGKFPNGQVKEPLSLQ VGTTVYFSCNEGQLQGQPSSQCVIVEQKAIWTKPVCKEILEDCKGPPPREN SEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKNGKWASNPSRICRK KPCGHPGDTPPGSFRALAVGSQFEFGAKVVTCDGGYQLLGEIDYRECGADGW INDIPLCEVVKCLPTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHK EIHCSENGLWSNEKPRCVEILCTPPRVENGDGINVKPVYKENERYHYKCKHGY VPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCSPPYILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNY GFYPTGSTVSCKPTGWIPVPRCT

【表1-6】

配列番号18 マウスCR2-F H DNA	ATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTGTACCTGCTGGGATG CTGGTCGCTTCGTCTAGCGATTCTTGACCCCTCCTGAAGTAAAAA ATGCTCGAAACCTATTATTCTCTCCATAGTCCTGGAACTGTTCTGAG GTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTATTGGAGAAAAGGCTATTTGT ATAAGTAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAGCTCCTCCTATATGT GAATCTGTGAATAAACCATTTCTGCTCAGATCCCAGACATGGTGATTCTGTGACA TTCATGAATAAAGGATCTAAGGCACCATTAGACATGGTGATTCTGTGACA TTTACCTGTAAAGCCAACCTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGC CAGGCAAATGAAATGTGGGACCAACAGCTGCCCCAGTGTGAGAGTGA TTTCCCTCTGGAGTGCCTACACTCCAACGATTCAAATGGACACACAC AGGACAGCATGTTGACCAGTTGTTGCGGGGTTGTCTGTGACATACAGTTG TGAACCTGGCTATTGCTACTGAAAAAGACAATTAGTGCCTATCTTC AGGAGACTGGATGGTGTCACTCCGACATGCAAAGAGGCCAGTGTGAAC ATCCAGGAAAGTTCCAATGGCAGGTAAGGAACCTGTGAGCCTTCAG GTTGCACAACGTGTACTTCTCTGTAAATGAAGGGTACCAATTACAAGGA CAACCTCTAGTCAGTGTAAATTGTTGAAACAGAAAGCCATCTGGACTAAG AAGCCAGTATGTAAGAAATTCTGAAGATTGAAAGGTCTCCTCCAAGA GAAAATTCAAGAAATTCTCTCAGGCTGTGGTCAGAACAACTATATCCAGAA GGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTTGGCACT ATTGTAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGTGGCGTCTAACCCATCCAGG ATATGTCGAAAAGCCTGTGGCATCCGGAGACACACCCCTTGGTCC TTTAGGCTGGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTCAAAGGTTGTTATA CCTGTGATGATGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTG GTGCAAGATGGCTGGATCAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTG TACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGTGAGTTGTGAGCAGAA ACAGACCAGGAATACTATTGGACAGGTGGTGGTTGAATGCAATTCA GGCTCAAGATTGAAGGACATAAGGAAATTCTGCTCAGAAAATGCCCT TGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGGAAATTCTCTGCACACCACCGCGA GTGGAAAATGGAGATGGTAAATGTGAAACCAGTTACAAGGAGAATGA AAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTATGTGCCAAAGAAAGAGGGG ATGCCGTCTGCACAGGCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAGAAA AGAGATGCTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGAT TATACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAAATTATGGCTCTAT CCTGTAACGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTG TTCCAAGATGTACCT
配列番号19 リンカー配列無し に1つのCR2部 分および2つのF H部分を含むマ ウスCR2-FH 融合タンパク質で ある、CR2NLF HFHの代表的	GAATTGCCGCCACCATGCCCATGGGTCTCTGCAACCGCTGGCCACCTGTACCT GCTGGGATGCTGGTCGCTCCGTCTAGCGATTCTTGACCCCTCCTGA GTCAAAATGCTCGAAACCTATTATTCTCTCCATAGTCCTGGAACTGTT TGAGGTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTATTGGAGAAAAGGCTATTTG TATAAGTAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAGCTCCTCTATATGTG ATCTGTGAATAAACCATTTCTGCTCAGATCCCAGACATGGTGATTCTGTGACATTC AATAAAGGATCTAAGGCACCATTAGACATGGTGATTCTGTGACATTC AAGCCAACCTCACCATGAAAGGAAGCAAAACTGTCTGGTGCAGGCAATGAA TGTGGGACCAACAGCTGCCAGTGTGAGAGTGATTCCCTCTGGAGTGG ATCACCTCAACGATTCAATGGACACCACAGGACAGCATGGTACCGAGTT GTTGGGGTTGTGTGACATACAGTTGTGAAACCTGGTATTGCTACTGGAA AAAAGACAATTAAAGTGTAACTCTCAGGAGACTGGATGGTGCATCCCGACAT GCAAAGAGGCCAGTGTGAAACATCCAGGAAAGTTCCAATGGCAGGAAAG GAACCTCTGAGCCTCAGGTTGGCACAACGTGTACTCTCTGTAAATGAAGGGT ACCAATTACAAGGACAACCTCTAGTCAGTGTAAATTGTTGAAACAGAAAGCCA

【表1-7】

なDNA配列	TCTGGACTAAGAACCCAGTATGTAAGAAATTCTGAAGATTGTAAGGTCC CTCCAAGAGAAAATTCAAGAAATTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACTATAC CAGAAGGCACCCAGGCTACCTACAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTGGCA CTATTGTAAGATGCAAGAATGGAAAATGGGTGGCGTCAACCCATCCAGGA TATGTCGGAAAAAGCCTTGTGGGATCCCGGAGACACACCCTTGGGTCTTAG GCTGGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTGCAAAGGGTTGTTACCTGTGAT GATGGGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGAGATGGCT GGATCAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGTGAAGTGTACCTGTGACAGAACT CGAGAATGGAAGATTGTGAGTGGTCAGCAGAAACAGACAGGAATACTATT TGGACAGGTGGTGCAGGTTGAATGCAATTCAAGGCTTCAAGATTGAAGGACATAA GGAAATTCTCATGCTCAGAAAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTG GGAAATTCTCTGCACACCACCGCAGTGGAAAATGGAGATGGTATAATGTGAA ACCAGTTACAAGGAGAAATGAAAGATACCACTATAAGTGTAAAGCATGGTATG GCCCAAAGAAAGAGGGGATGCCGCTGCACAGGCTCTGGATGGAGTTCTCAGCC TTTCTGTGAAGAAAAGAGATGCTCACCTCTTATATTCTAAATGGTATCACACA CCTCACAGGATTATACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAAATT GGCTCTATCTGTAACTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTT CCAAGATGTACCTAA
配列番号20 リンカー配列を介して2つのFH部分に連結したCR2部分を含むマウスCR2-FH融合タンパク質である、CR2LFHF Hの代表的なDNA配列	GAATTGCCGCCACCATGCCCATGGGGTCTCTGCAACCGCTGCCACCTTGTAC CTGCTGGGATGCTGGTCGTTCCGTGCTAGCGATTCTGTGACCTCCTCTG AAGTCAAAATGCTCGGAAACCTATTATTCTCTTCCATAGTCTCTGGAACTG TTCTGAGGTACACTTGTACCTAGCTACCGCCTCATTGGAGAAAAGGCTATC TTTGTATAAGTGAAAATCAAGTGCATGCCACCTGGATAAAAGCTCTCTAT ATGTGAATCTGTGAATAAAACCATTTCTGTCTCAGATCCATAGTACCAAGGG GATTCAATAAAGGATCAAGGCACCATCAGACATGGTATTGTGACA TTTACCTGAAAGCCAACCTCACCATGAAAGGAAAGCAAAACACTGTCTGGTGC GGCAAATGAAATGTGGGACCAACAGCTCTGCCAGTCTGTGAGAGTGTGATTCC CTCTGGAGTGCCCATCACTTCAACGATTCTAAATGGACACCACACAGGACAG CATGTTGACCAGTTGTTGGGGTGTCTGTGACATACAGTTGTGAACCTGGC TATTGCTCACTGGAAAAAGACAATTAAAGTGTCTTATCTCAGGAGACTGGGA TGGTGTCACTCCGACATGCAAAGAGGCCAGTGTGAACATCCAGGAAAGTTTC CCAATGGCAGGTAAAGGAACCTCTGAGCCTCAGGTTGGCACAACGTGTAC TTCTCTGTAAATGAAGGGTACCAATTACAAGGACAACCCCTAGTCAGTGTAC ATTGTGAACAGAAAGCCATCTGGACTAAGAAGCCAGTATGTAAAGAAATTCT CGCGGAGGTGGTGGCTGGGCGCGGATCTGAAGATTGTAAAGGTCTCTCCTC

【表1-8】

	CAAGAGAAAATTCAAGAAATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAGAACAACTATATCCAG AAGGCACCCAGGCTACCTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTGGCACTA TTGTAAAAGTATGCAAGAATGGAAAATGGTGGCGTCAACCCATCCAGGATAT GTCGGAAAAAGCCTTGTGGCATCCGGAGACACACCCCTGGGCTTAGGCT GGCAGTTGGATCTCAATTGAGTTGGTCAAAGGTTGTTATACTGTGATGATG GGTATCAACTATTAGGTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGAT CAATGATATTCCACTATGTGAAGTTGCTACCTGTGACAGAACACTCGAG AATGGAAGAATTGTGAGTGGTGAGCAGAACAGACCAGGAATACTATTGGA CAGGTGGTGGGTTGAATGCAATTCAAGGCTCAAGATGAAGGACATAAGGAA ATTCAATTGCTCAAGAAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGGAA ATTCTGCAACACCACCGCGAGTGGAAAATGGAGATGTATAATGTGAAACCA GTTTACAAGGAGAATGAAAGATAACACTATAAGTGTAAAGCATGGTATGTGCC AAAGAAAGAGGGATGCCGCTGCACAGGCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTC TGTGAAGAAAAGAGATGTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTC ACAGGATTATAACACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCT TCTATCCTGTAACTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCC TGTCCAAGATGTACCGAAGATTGAAAGGCTCCTCCAAGAGAAAATTCAA AATTCTCTCAGGCTCGTGGTCAAACAACTATCCAGAAGGACCCAGGCTAC CTACAAATGCCGCCCTGGATACCGAACACTGGCACTATTGTAAGGATATGCAA GAATGAAAATGGTGGCGTCAACCCATCCAGGATATGCGGAAAAGCCTG TGGGCATCCCAGGACACACCCCTGGCTTAGGCTGGAGTTCTCAA TTTGAGTTGGTCAAAGGTTGTTATACTGTGATGATGGTATCAACTATTAG GTGAAATTGATTACCGTGAATGTGGTGCAGATGGCTGGATCAATGATATTCCACT ATGTGAAGTTGTGAAGTGTCTACCTGTGACAGAACTCGAGAATGGAAGAATTGT GAGTGGTGCAGCAGAACAGACAGGAATACTATTGACAGGTGGTGGGTT TGAATGCAATTAGGCTTCAGGATGAAAGGACATAAGGAAATTGCTCAGA AAATGGCCTTGGAGCAATGAAAAGCCACGATGTGTGAAATTCTCTGCACACC ACCGCAGTGGAAAATGGAGATGGTATAATGAAACCAAGGTTACAAGGAGA ATGAAAGATAACACTATAAGTGTAAAGCATGGTATGTGCCAAAGAAAGAGGG GATGCCGTCTGCACAGGCTGGATGGAGTTCTCAGCCTTCTGTGAAGAAAAG AGATGCTCACCTCCTATATTCTAAATGGTATCTACACACCTCACAGGATTATAC ACAGAAGTGTGATGAAATCAGATATGAATGTAATTATGGCTTCTATCCTGAA CTGGATCAACTGTTCAAAGTGTACACCCACTGGCTGGATCCCTGTTCAAAGATG TACCTAA
配列番号21 ヒトCR2-FHア ミノ酸配列	ISCGSPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRLIGEKSLLCITKDVDTWDKPAP KCEYFNKYSSCPPEPIVPGGYKIRGSPYRHDSTVFACTNFMSMNGNKSVCQANN MWGPTRLPTCVSVFPLECPALPMIHNHGHTSENVGSIAPGLSVTYSCESGYLLVGEK IINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGVKKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQGP PSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPPRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYK CRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKCQKRPCGHPGDPFGTFTLGGNVFEY GVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWINDIPICEVVKCLPVTAENGKIVSSAM EPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKKCVEISCKSPDVING SPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEVSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNG DYSPLRIKHRTGDEITYQC RNGFYPATRGNTAKCTSTGWPAPRCTLK
配列番号22 ヒトCR2-FH DNA配列(シゲ ナルペプチドを含 む)	GCCGCcaCCATGGGAGGCCGCTGGCTGCTCGCGTGTICCTCGCCTGGTGGCA CCTGGCGTCTGGCATCAGCTCGGGTCCCTCCACCAATCCTGAATGGCAG AATCTCCTATTACTCCACACCAATCGCCGCGACTGTGATCAGATACTAGCT GTTCAAGGGACTTTGGCTGATCGGCAGAAAAGCCTCTGCAATTACCAAG GATAAGGTCGATGGGACATGGGATAAAACCAAGCTCTAAGTGCAGACTTC ATAAGTATAGTCATGTCCAGAGCCCATTGTTCTGGTGGCTACAAGATTGG GGGAGCACACCCATGCCACGGTACTCAGTGACCTTGCTTGTAAAACCAA CTTCTCAATGAACGGAATAAGTCAGTGTGGTCAAGGCCAATAATATGTGGG

【表1-9】

	GTCTTACACGACTCCCCACCTGTGTCCGTGTTCCCCTGGAAATGCCCGCCC TGCCCATGATCCATAATGGACACCACACCAGCAGAATGTCGGGAGTATCGCA CCTGGATTGAGTGTACCTACTCATCGAGTCGGCTACCTGCTTGTAGGTGAA AAAATTATAATTGCTTGTCTCCGGCAAATGGAGTGCCTTGTCCCCAACTTGT GAAGAGGCCCCGGTGCIAAATCCCTCGGGCTCCCTAATGGTAAAGTAAAGA GCCTCCAATCCTCAGAGTGGGGGTGACCGCTAACCTCTGTGATGAAGGCTA CCGGTTGCAGGGACCAACCCAGTAGCCGGTGTGTCATAGCTGGCAGGGAGTGG CTTGGACAAAGATGCCGTTGTGAGGAAATCTCGAAGACTGTAATGAGCTG CCCCCAAGACGGAATACAGAGATCCTCACAGGCTTGGTCCGATCAAACCTA TCCAGAGGGTACCCAGGCIAATTACAAGTCAAGCCTGGATACAGGAGGCTGG GCAATGTGATTATGGTGTGCCGCAAGGGGGAGTGGGTGGCCCTTAATCCTCTC CGGAAGTGTCAAGAAAGACCATGCGGACACCCCTGGAGATAACCCCTCGGTAC CTTACCCCTACCGCGGCAATGTCAGTATGGCGTCAAGGCCGTGACAC TTGTAACGAGGGATACCAAGCTGCTGGGGAAATAAACTATCGTGAGTGTGACA CTGACGGGTGGACTAACGACATCCCCATTGCGAGGTGGTCAAGTGCCTTCTG TAACCGCTCCGAAAATGTAAGATCGTATCTCGCAATGGAGCCTGATCGGG AATACcaCTTGGACAAGCCGTTCGGTTGTATGTAATTAGGGTATAAAATTGA GGCGATGAGGAGATGCACTGCAGTGATGACGGCTTGGTCAAAGGAAAAGC CAAAGTGCCTAGAGATCAGTTGAAGTCTCTGACGTTATAACGGGAGTCCA TCAGTCAGAAGATCATTACAAGAAAACGAGAGGTTCCAGTATAATGCAATA TGGGATATGAGTACTCCGAAAGAGGGACGCCGTGACAGAGTCGGATGGC GACCTTGCCATCTGTGAAGAAAAGTCTGTGACAACCCCTATATTCTAACGG AGATTACTCTCCTCTGCGCATCAAGCACCBACTGGGGACGAGATCACTACCAA TGTGAAACGGCTCTACCCCTGCTACCAGAGGTAACACTGCCAAGTGTACCAGCA CCGGTTGGATTCCGCCCGAGATGCAACTAAATGATAA
配列番号23 ヒトCR2-FH2 アミノ酸配列	ISCGSPPPILNGRISYYSTPIAVGTVIRYSCSGTFRIGEKSLLCITKDKVDGTWDKPA PKCEYFNKYSSCPEPIVPGGYKIRGSPYRHDSTVFAKTNFSMNGNKSVWCQAN NMWGPTRLPTCVSPLECPALPMIHNGHHTSENVGSIAPGLSVTYSCESYLLVGE KIINCLSSGKWSAVPPTCEEARCKSLGRFPNGVKKEPPILRVGVTANFFCDEGYRLQ GPPSSRCVIAGQGVAWTKMPVCEEIFEDCNELPDRRNTEILTGSWSDQTYPEGTQAI YKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQKRPCGHPGDTPFGFTLTGGNVF EYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDIPICEVVKCLPVTAPENGKIVSS AMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDDGFWSKEPKCWEISCKSPDV NGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCTESGWRPLPSCEEKSCDNPYIP NGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKCTSTGWIAPRCTEDCNELPPR RNTEILTGSWSDQTYPEGTQAIYKCRPGYRSLGNVIMVCRKGEWVALNPLRKQKQR PCGHPGDTPFGFTLTGGNVFEYGVKAVYTCNEGYQLLGEINYRECDTDGWTDIP ICEVVKCLPVTAPENGKIVSSAMEPDREYHFGQAVRFVCNSGYKIEGDEEMHCSDD GFWSKEPKCWEISCKSPDVINGSPISQKIIYKENERFQYKCNMGYEYSERGDAVCT ESGWRPLPSCEEKSCDNPYIPNGDYSPLRIKHRTGDEITYQCRNGFYPATRGNTAKC TSTGWIAPRCTLK
配列番号24 ヒトCR2-FH2 DNA配列(シグ ナルペプチドを含 む)	CGCCGCCACCATGGCGCAGCAGGCTTGTGGCGTGTCCCTGGCATTGGTGG <u>CACCCGGCGTATTGGCATTTCATGCGGCTCTCCACCCATTCTCAATGGA</u> AGGATCTCTACTACAGCACCCCCATAGCTGCGGACCCGTTATCCGATACAG TTGTTCCGGTACTTCCGGCTATCGCGAAAAGTCTTGCTGTGATTACCAA GGATAAAAGTGGACGGACTTGGACAACCCGACCTAAAGTGCAGTATTT AACAAATATAGCAGCTGCCCTGAGCCTATAGTACCCGGGGGTATAAAATCC GGGGCTCTACTCCCTATCGTCATGGGATTCTGTGACCTTCGATGTAAACT AATTTTCAATGAATGGCAACAAGTCTGTATGGTGTCAAGCAAATAACATGT GGGGACCTACCCGCTGCCAACCTGTGTGTCAGTGTGTTCCCTGGAATGTCCA GCCCTCCCTATGATCCACAAACGGACATCACACCAGCAGAAAACGTTGGATCCA TCGCACCAGGGCTCTGTGACTTACTCTGCGAGTCCGGTACCTGCTCGTG

【表1-10】

	GGTAAAAGATCATCAACTGCCTCAGTAGTGGTAAATGGTCCGCCGTGCCTC CCACATGTGAAGAGGCCCGGTGCAAGAGCCTGGGCCGGTCCCCAACGGAA AAGTGAAGGAACCTCCTATCTTGAGGGTTGGTGTGACCGCTAACCTTCTGC GACGAGGGGTACAGGCTCAAGGGCCTCCCTAGTCGGTGCATAATGCCG GTCAAGGAGTCGCATGGACTAAGATGCCGTGTGAGGAGATTTCGAGGA TTGTAATGAATTGCCACCCAGGAGAAAATCTGAAATCTGACAGGCTTGGT CTGATCAGACTTATCCAGAAGGCACCCAGGCCATTACAAGTGTGGCCTGG TACAGATCTCTGGGAAATGTGATCATGGTATGTAGGAAAGGAGAGTGGTGG CTTGAAACCCCTCCGCAAGTGTAGAAAAGACCATGCCGGCATCCTGGAGA CACCCCATTCGGGACATTACACTGACAGGCGAACGTATTGAGTACGGA GTCAAGGCCGTTATACATGTAACGAAGGGTATCAACTGCTGGGAGAAATCA ACTATAGGGAGTGCAGACTGACGGATGGACAAACGACATTCCAATCTGCGA AGTGGTAAATGTCCTCAGTTACAGCCCTGAAAACGGGAAATCGTGTCC CCGCTATGGAGCCTGACGGGAATATCATTCCGAGGCCGTTAGATTCTG TGTAAATAGCGGCTACAAATCAGGGCGACGAAGAAATGCAATTGAGCAG ACGGGTCTGGAGCAAGGAGAAGCCTAAATGCGTCAAATTGCAAGAGT CCCGACGTATAACGGTCTCCAATTCCAGAAGATCAATTATAAGGAGAAT GAGCGGTTCCAGTATAAGTGTAAATATGGGCTACGAGTACAGCGAACGCG CGCCGTGTGTACCGAAAGTGGCTGGAGACCACGCCTAGTGCAGGAGAAATC CTGCAGAACCTTATATCCCACGGGGACTACTCTCTCTGAGAATCAAGCAT CGGACTGGCGACGAGATTACTTACCAATGCAGGAACGGATTCTATCCAGCAACT CGGGGCAATACCGCTAAGTGTACCTCCACAGGCTGGATACCGCTCTAGATGTA CAGAGGACTGCAATGAACGCCACCTCGCGCAATACAGAAATTGACTGGAT CATGGTCTGACCAAGACTTACCCGAGGGCACCCAGGCCATCTACAAATGTAGGC CCGGTTATCGAAGTTGGTAACGTGATTATGGTGTGCGAAAAGGTGAATGGG TAGCACTCAATCCCTCCGTAATGCCAGAAGCGCTTGTGGCACCCAGGCG ATACCCCTTTGGAACCTTCACCTGACTGGAGGAAACGTCTTGAAATATGGTGT GAAAGCCGTGTACACATGCAATGAAGGGTACCAACTGCTCGAGAGATAAACTA TCGGGAGTGCAGATGGATGGACCAATGATATACCAATCTGCAGGTGGT GAAGTGTCTCCAGTCACCGCTCTGAGAACGGAAAGATGTCAGTTCTGCTATG GAACCTGACAGGGAAATACCACTTGGCAAGCCGTCCTCGTGTGCAATTG GGTACAAGATAGAAGGCCAGGAAGAGATGCACTGTTCCGACGATGGTTCTGG CTAAGGAGAAGCTAAATGTGTCAGATTAGCTGCAAGTCTCCGATGTTATTAA CGGCTCTCCATCTCTCAAAAAATTATTATAAGGAAACGAAAGATTCACTAC AACTGCAATATGGGTATGAGTACAGTGAACGTGGAGACGCCGTGTGACAGAG TCCGGTGGCGTCACTGCCAGCTGCAAGAAAAATCTGTGACAACCCCTACA TCCCCAATGGCGACTATTCCCCCTGCGCATAAACATGTAACGGGATGAAATT ACTTACCAAGTGGCGAACGGGTTCTACCCGCCACCGGGTAACACAGCCAAAT GCACCTCCACCGGATGGATCCCCGCCACGCTGTACCTGAAATGATGA
配列番号25 CR2ペプチド配 列	MGAAGLLGVFLALVAPGVLG
配列番号26 CR2ヌクレオチド 配列	ATGGGAGCCGCTGGTCTGCTCGCGTGTTCCTCGCCTTGGTGGCACCT GGCGTCTGGC
配列番号27 EcSCFV(n末 端Alaを含まな	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCGASENIY GALN WYQQKPGKAPKLLI YGATNLADGVPSRFSGSQSGTDFLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTF GQGTKVEIKRTGGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA SGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYENFKDRVTMTRDT

【表 1 - 1 1】

い) アミノ酸	STSTVYMEPLLSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLTVSS
配列番号28 EcSCFV核酸	GATATCCAGATGACCCAGTCCCCGTCCCTGTCCGCCTCTGTGGCGAT AGGGTCACCATCACCTGCGGCCAGCGAAAACATCTATGGCGCGTGAA CTGGTATCAACAGAAACCGGGAAAGCTCCGAAGCTTCTGATTACGGTG CGACGAACCTGGCAGATGGAGTCCCTCTCGCTCTGGATCCGGCTCCG GAACGGATTCACTCTGACCATCAGCAGTCTGCAGCCTGAAGACTTCGCTA CGTATTACTGTAGAACGTTAAATACTCCGTTACTTCGGACAGGGTA CCAAGGTGAAATAAAACGTACTGGCGGTGGTGGTCTGGTGGCGGTGGA TCTGGTGGTGGCGGTTCTCAAGTCAAATGGTGCAATCCGGCGCCAGGTC AAGAAGCCAGGGGCCTCAGTCAAAGTGTCTGTAAAGCTAGCGGCTATATT TTTCTAATTATTGGATTCAATGGGTGCGTCAGGCCCGGGCAGGGCCTGG AATGGATGGGTGAGATCTTACCGGGCTGGTAGCACCAGAATATACCGAAA ATTTAAAGACCGTGTACTATGACGCGTGACACTTCGACTAGTACAGTATA CATGGAGCTCTCAGCCTCGATCGGAGGACACGGCCGTCTATTATTGCGCG CGTTATTTTTGGTTCTAGCCGAATTGGTATTTGATGTTGGGGTCAAGG AACCTGGTCACTGTCTCGAGCTG
配列番号29 Pex (ECの変異体)	ADIQMTQSPSSLSASVGDRVITCGASENIYGALNWYQRKPGKAPKLLI YGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQNVLNTPLTF GQGTKVEIKRTGGGSGGGSGGGSQVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKA SGYIFSNYWIQWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYENFKDRVTMTRDT STSTVYMEPLLSEDTAVYYCARYFFGSSPNWYFDVWGQGTLTVSS
配列番号30 (ECの重鎖アミノ酸配列)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYIFSNYWIQ WVRQAPGQGLEWMGEILPGSGSTEYENFKDRVTM TRDTSTVYMEPLLSEDTAVYYCARYFFGSSPNW YFDVWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPALQSSGLYS LSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCV ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPDKTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESEN GQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
配列番号31 (ECの軽鎖アミノ酸配列)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCGASENIYGALNWYQQKPG KAPKLLIYGATNLADGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF ATYYCQNVLNTPLTFGQGKTVEIKRTVAAPSIFPPSDEQL KSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
配列番号32	GGGGS
配列番号33	GGGGSGGGGS
配列番号34	GGGGSGGGGGSGGGGS
配列番号35	GGGSGGGGSGGGSGGGGS
配列番号36	SGGGG

【表1-12】

配列番号37	SGGGGSGGGG
配列番号38	SGGGGSGGGGSGGGG
配列番号39	SAGGGSGGGGSAGGGG
配列番号40	VSVFPLE
配列番号41	EEIF
配列番号42	SFTL

【手続補正8】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図8】

マウスCR2アミノ酸配列(配列番号15)

MLTWFLFYFSEISCDPPPEVKNARKPYYSLPIVPGTVLRYTCSPSYRLIGEKAIFCISENVQHATWDKA
 PPICESVNKTISCSDPVPGFMNKGSKAPFRHGDSVTFTCKANFTMKGSKTVWCQANEMWGPTAL
 PVCESDFPLECPSSLPTIHNGHTGQHVDFVAGLSVTYSCEPGYLLTGKKTIKCLSSGDWDGVIPCK
 EAQCEHPGKFPNGQVKEPLSLQVGTTFYFCNEGYQLQGQPSSQCVIVEQKAIWTKKPVCKEILCPP
 PPPVRNGSHTGSFSENPYGVSTVYCDPSPEKGSFTLIGEKTINCTTGSQKTGIWSGPAPYCVLST
 SAVLCLQPKIKRGQIILKDSYNDTVAFSCCEPGFTLKGNRSIRCNAHTWEPPVPVCEKGQCAPP
 KIINGQKEDSYLLNFDPGTSIRYSCDPGYLLVGEDTIHCTPEGKWTPQCTVAECKPVGPHLFKRQ
 NQFIRTAVNSSCDEGFQLSESAYQLCQGTIPWFIEIRLCKEITCPPPPVIHNGHTWSSSEDVPYGTVV
 TYMCYPGPEEGVFKKLIGEQTIHCTSRSRGRGSWSSPAPLCKLSPAVQCTDVHVENGVKLTDNKAP
 YFYNDNSVMFKCDDGYILSGSSQIRCKANNTWDPEKPLCKKEGCEPMRVHGLPDDSHIKLVKRTCQN
 GYQLTGYTYEKCQNAENGTFKKIEVCTVILCQPPPQKIANGHTGMMAKHFYLYGNEVSYECDEGFYL
 LGEKSLQCVNDSKGHGSWSGPPPQCLQSSPLTHCPDPEVKHGYKLNKTHSAFHNDIVHFVCNQGF
 IMNGSHLIRCHTNNTWLPGVPTCIRKASLGQSPSTIPNGNHTGGSIARFPPGMSVMYSCYQGFLMA
 GEARLICTHEGTWSQPPPFCKEVNCSPEDTNGIQKGFQPGKTYRFGATVTLCEDGYTLEGSPQS
 QCQDDSQWNPPLALCYRRWSTIPLICGISVGSAIIIMSVGFCMILKHRESNYYTTRPKEGALHLET
 REVYSIDPYNPAS

マウスFHアミノ酸配列(配列番号16)

MRLSARIIWLIWLTVCACEDCKGPPPRENSEILSGSWSEQLYPEGTQATYKCRPGYRTLGTIVKVCKN
 GKVASNPSRICRKPCGHPGDTPGSFRLAVGSQFEFGAKVYTCDDGYQLGEIDYRECGADGW
 INDIPLCEVVKCLPTELENGRIVSGAAETDQEYYFGQVVRFECNSGFKIEGHKEIHCSENGLWSNEK
 PRCVEILCTPPRVEENGDIINVKPVYKENERYHYKCKHGYVPKERGDAVCTGSGWSSQPFCEEKRCS
 PPYILNGIYTPHRIIHRSDDEIRYECNYGFYPTGSTVSKCTPTGWIWPVRCTLKPCFPQFYGRLYY
 EESLRPNFPVSIGNKSYKCDNGFSPPSGYSDYLRCTAQGWEPEVPCVRKCFHYVENGDSAYW
 EKVYVQQQLKVQCYNGYSLQNGQDTMTCTENGWSPPPCKIRIKTCSASDIHIDNGFLSESSSIYALN
 RETSYRCKQGYVTNTGEISGSITCLQNGWSPQPSCIKSCDMPVFENSITKNRTWFKLNDKLDYECLV
 GFENEYKHTKGSITCTYYGWSDTPSCYERECSPVTLRKLVSPRKEYRVGDLLEFSCHSGHRVG
 PDSVQCYHFGWSPGFPTCKGQVASCAPPLEILNGEINGAKKVEYSHGEVVKYDCKPRFLKGPNKIQ
 CVDGNWTLPCIEEERTCGDIPELEHGSAKCSVPPYHHGDSVEFICEENFTMIGHGSVSCISGKWT
 QLPKCVATDQLEKCRVLKSTGIEAIKPKLTEFTHNSTMDYKCRDKQEYERSICINGKWDPEPNCTSKT
 SCPPPPQIPNTQVIETTVYKYLGEKLSVLCQDNYLTQDSEEMVCKDGRWQLPRCIEKIPCSQPPTIE
 HGSINLPRSSEERRDSIESSHEHTTFSYVCDGFRIPPEENRITCYMGKWSTPPRCVGLPCGPPPSI
 PLGTVSLELESYQHGEVTYHCSTGFGIDGPAFIICEGGKWDPPPKCIKTDCDVLPTVKNAIIRGSKKK
 SYRTGEQVTFRCCQSPYQMNGSDTVCNSRWIGQPVCKDNCVDPPHPVNATIVTRTKNKLHGDR
 VRYECNKPLELFGQVEVMCENGIWTEKPKCRGLFDLSKPSNVFSLSTGKGPPPIDNGDITSSSL
 PVYEPLSSVEYQCQKYYLLKGKKTITCTNGKWSEPPTCLHACVIPENIMESHNIILKWRHTEKIYSHSG
 EDIEFGCKYGYYKARDSPPFRTKCINGTINYPTCV

Fig. 8