(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-551068
(P2023-551068A)
(43)公表日　令和5年12月6日(2023.12.6)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C12N 15/62 (2006.01)		C12N	15/62	ZZNA　4B065
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z　4C076
C12N 15/86 (2006.01)		C12N	15/86	Z　4C084
C12N 7/01 (2006.01)		C12N	7/01	4C085
C12N 5/10 (2006.01)		C12N	5/10	4C086

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全267頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-552148(P2023-552148)
(86)(22)出願日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(85)翻訳文提出日　令和5年6月21日(2023.6.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/058285
(87)国際公開番号　WO2022/099033
(87)国際公開日　令和4年5月12日(2022.5.12)
(31)優先権主張番号　63/110,622
(32)優先日　令和2年11月6日(2020.11.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　523165271
フラックス セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００１７，ニューヨーク，３７階，２２０イースト ４２番 ストリート
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100131990
弁理士　大野 玲恵
(72)発明者　ローブ，アンドレアス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２７３９，マタポイセット，コーヴ ス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　サイトゾルタンパク質ターゲティング操作脱ユビキチン化酵素およびその使用方法

(57)【要約】
脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。遺伝性疾患を含む疾患を治療するために融合タンパク質を使用する方法もまた、本明細書に提供される。

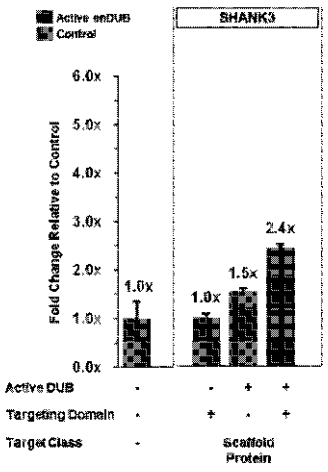


FIG. 3

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ．　脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；
ｂ．　サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインと
を含む融合タンパク質。
【請求項２】
前記脱ユビキチン化酵素が、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである、請求項１に記載の融合タンパク質。
【請求項３】
前記脱ユビキチン化酵素がシステインプロテアーゼである、請求項２に記載の融合タンパク質。
【請求項４】
前記システインプロテアーゼが、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである、請求項３に記載の融合タンパク質。
【請求項５】
前記システインプロテアーゼがＵＳＰである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項６】
前記ＵＳＰが、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、またはＵＳＰ４６である、請求項５に記載の融合タンパク質。
【請求項７】
前記システインプロテアーゼがＵＣＨである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項８】
前記ＵＣＨが、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である、請求項７に記載の融合タンパク質。
【請求項９】
前記システインプロテアーゼがＭＪＤである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１０】
前記ＭＪＤが、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである、請求項９に記載の融合タンパク質。
【請求項１１】
前記システインプロテアーゼがＯＴＵである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１２】
前記ＯＴＵが、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である、請求項１１に記載の融合タンパク質。
【請求項１３】
前記システインプロテアーゼがＭＩＮＤＹである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１４】
前記ＭＩＮＤＹが、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である、請求項１３に記載の融合タンパク質。

【請求項１５】
前記システインプロテアーゼがＺＵＦＳＰである、請求項４に記載の融合タンパク質。
【請求項１６】
前記ＺＵＦＳＰがＺＵＰ１である、請求項１５に記載の融合タンパク質。
【請求項１７】
前記脱ユビキチン化酵素がメタロプロテアーゼである、請求項２に記載の融合タンパク質。
【請求項１８】
前記メタロプロテアーゼがＪａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである、請求項１７に記載の融合タンパク質。
【請求項１９】
前記脱ユビキチン化酵素が、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２０】
前記触媒ドメインが、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２１】
前記触媒ドメインが、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項記載の融合タンパク質。
【請求項２２】
前記触媒ドメインが、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２３】
前記触媒ドメインが、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列の機能的断片であるアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２４】
前記触媒ドメインが、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列の機能的断片であるアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２５】
サイトゾルタンパク質と特異的に結合する前記部分が、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２６】
前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントが、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、ＶＨＨ、または$(VHH)_2$を含む、請求項２５に記載の融合タンパク質。
【請求項２７】
前記抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントが、ＶＨＨまたは（ＶＨＨ

）$_2$を含む、請求項２６に記載の融合タンパク質。
【請求項２８】
前記サイトゾルタンパク質が、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、銅輸送ＡＴＰアーゼ２（ＡＴＰ７Ｂ）、シンタキシン結合タンパク質１（ＳＴＸＢＰ１）、Ｒａｓ／Ｒａｐ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＳＹＮＧＡＰ１）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ジャギド１タンパク質（ＪＡＧ１）、ＧＡＴＯＲ複合体タンパク質ＤＥＰＤＣ５（ＤＥＰＤＣ５）、ツベリン（ＴＳＣ２）、ハマルチン（ＴＳＣ１）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１Ａ（ＫＩＦ１Ａ）、ダイナミン－１（ＤＮＭ１）、ＳＨ３およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質３（ＳＨＡＮＫ３）、ジストロフィン（ＤＭＤ）、酸素調節タンパク質１（ＲＰ１）、タイチン（ＴＴＮ）、細胞質ダイニン１重鎖１（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、ＴＲＩＯおよびＦアクチン結合タンパク質（ＴＲＩＯ）、高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＦＡＦ－Ｘ（ＵＳＰ９Ｘ）、シスタチンＢ（ＣＳＴＢ）、またはプテリン－４－アルファ－カルビノールアミンデヒドラターゼ（ＰＣＢＤ１）である、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項２９】
前記サイトゾルタンパク質が、配列番号２２１～３２８または２８７～２８９のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３０】
前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと直接的に作動可能に接続されている、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３１】
前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている、請求項１～２９のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３２】
前記エフェクタードメインが、ペプチドリンカーを介して前記ターゲティングドメインと間接的に作動可能に接続されている、請求項３１に記載の融合タンパク質。
【請求項３３】
前記エフェクタードメインおよび前記ターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介して、前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと間接的に融合されている、請求項３２に記載の融合タンパク質。
【請求項３４】
前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項３２または３３に記載の融合タンパク質。
【請求項３５】
前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項３４に記載の融合タンパク質。
【請求項３６】
前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、前記請求項のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項３７】
前記エフェクター部分が、前記ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、請求項１～３５のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項３８】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸分子。
【請求項３９】
ＤＮＡ分子である、請求項３８に記載の核酸分子。
【請求項４０】
ＲＮＡ分子である、請求項３８に記載の核酸分子。
【請求項４１】
請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項４２】
プラスミドまたはウイルスベクターである、請求項４１に記載のベクター。
【請求項４３】
請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子を含むウイルス粒子。
【請求項４４】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団。
【請求項４５】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクター、または請求項４３に記載のウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項４６】
ａ．　ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクター、請求項４３に記載のウイルス粒子を導入すること；
ｂ．　前記細胞または細胞集団を培地中で前記融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、
ｃ．　前記融合タンパク質を前記培地から単離すること、および
ｄ．　場合により前記融合タンパク質を精製すること
を含む、請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質を製造する方法。
【請求項４７】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクター、請求項４３に記載のウイルス粒子、または請求項４５に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療または予防する方法。
【請求項４８】
対象がヒトである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記サイトゾルタンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する、請求項４７または４８に記載の方法。
【請求項５０】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記サイトゾルタンパク質の機能的バージョンの安定性の減少に関連する、請求項４７～４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記サイトゾルタンパク質のユビキチン化の増加に関連する、請求項４７～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
前記疾患が、非罹患対照と比べた前記サイトゾルタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する、請求項４７～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記疾患が遺伝性疾患である、請求項４７～５２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５４】
前記疾患が、ＳＹＮＧＡＰ１脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＴＸＢＰ１脳症、早期乳児てんかん性脳症２型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症４型、精神遅滞常染色体優性５、失語症、アラジル症候群１、てんかん、結節性硬化症－２、結節性硬化症－１、ＫＩＦ１Ａ関連神経障害、脳症、フェラン－マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、ＲＰ１、網膜色素変性症１、拡張型心筋症１Ｇ、ＤＹＮＣ１Ｈ１症候群、ＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）、ＵＳＰ９Ｘ発達障害、進行性ミオクローヌスてんかん１（ＥＰＭ１）、または高フェニルアラニン血症ＢＨ４欠損Ｄ（ＨＰＡＢＨ４Ｄ）である、請求項４７～５３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５５】
ａ．前記標的サイトゾルタンパク質がＳＹＮＧＡＰ１であり、前記疾患がＳＹＮＧＡＰ１脳症である；
ｂ．前記標的サイトゾルタンパク質がＳＹＮＧＡＰ１であり、前記疾患が精神遅滞常染色体優性５である；
ｃ．前記標的サイトゾルタンパク質がＣＤＫＬ５であり、前記疾患がＣＤＫＬ５欠損障害である；
ｄ．前記標的サイトゾルタンパク質がＣＤＫＬ５であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症である；
ｅ．前記標的サイトゾルタンパク質がＣＤＫＬ５であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症２型である；
ｆ．前記標的サイトゾルタンパク質がＡＴＰ７Ｂであり、前記疾患がウィルソン病である；
ｇ．前記標的サイトゾルタンパク質がＳＴＸＢＰ１であり、前記疾患がＳＴＸＢＰ１脳症である；
ｈ．前記標的サイトゾルタンパク質がＳＴＸＢＰ１であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症である；
ｉ．前記標的サイトゾルタンパク質がＳＴＸＢＰ１であり、前記疾患が早期乳児てんかん性脳症４型である；
ｊ．前記標的サイトゾルタンパク質がＧＲＮであり、前記疾患が原発性進行性失語症およびＦＴＤ（前頭側頭変性症）である；
ｋ．前記標的サイトゾルタンパク質がＪＡＧ１であり、前記疾患がアラジル症候群１である；
ｌ．前記標的サイトゾルタンパク質がＤＥＰＤＣ５であり、前記疾患がてんかん（例えば、多様な焦点を示す家族性焦点性１）である；
ｍ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ２であり、前記疾患が結節性硬化症である；
ｎ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ２であり、前記疾患が結節性硬化症２型である；
ｏ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ２であり、前記疾患が結節性硬化症１型である；
ｐ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ１であり、前記疾患が結節性硬化症である；
ｑ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ１であり、前記疾患が結節性硬化症１型である；
ｒ．前記標的サイトゾルタンパク質がＴＳＣ１であり、前記疾患が結節性硬化症２型である；
ｓ．前記標的サイトゾルタンパク質がＫＩＦ１Ａであり、前記疾患がＫＩＦ１Ａ関連神経障害である；
ｔ．前記標的サイトゾルタンパク質がＤＮＭ１であり、前記疾患がＤＮＭ１脳症である；

ｕ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＤＮＭ１であり、前記疾患が脳症である；
ｖ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＳＨＡＮＫ３であり、前記疾患がフェラン－マクダーミド症候群である；
ｗ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＤＭＤであり、前記疾患がベッカー型筋ジストロフィーである；
ｘ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＲＰ１であり、前記疾患が網膜色素変性症１である；
ｙ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＴＴＮであり、前記疾患が拡張型心筋症１Ｇである；
ｚ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＤＹＮＣ１Ｈ１であり、前記疾患がＤＹＮＣ１Ｈ１症候群である；
ａａ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＴＲＩＯであり、前記疾患がＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）である；
ｂｂ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＵＳＰ９Ｘであり、前記疾患がＵＳＰ９Ｘ発達障害である；
ｃｃ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＣＳＴＢであり、前記疾患が進行性ミオクローヌスてんかん１（ＥＰＭ１）である；または
ｄｄ．　前記標的サイトゾルタンパク質がＰＣＢＤ１であり、前記疾患がＢＨ４欠損高フェニルアラニン血症Ｄ（ＨＰＡＢＨ４Ｄ）である、
請求項４７～５４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５６】
前記疾患がハプロ不全疾患である、請求項４７～５５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５７】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、治療有効用量で投与される、請求項４７～５６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５８】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、全身的または局所的に投与される、請求項４７～５７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５９】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される、請求項４７～５８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６０】
医薬としての使用のための、請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項３８に記載のポリヌクレオチド、請求項３９に記載のＤＮＡ、請求項４０に記載のＲＮＡ、請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクター、請求項４３に記載のウイルス粒子、または請求項４５に記載の医薬組成物。

【請求項６１】
遺伝障害を治療または抑制することにおける使用のための、請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項３８に記載のポリヌクレオチド、請求項３９に記載のＤＮＡ、請求項４０に記載のＲＮＡ、請求項４１～４２のいずれか一項に記載のベクター、請求項４３に記載のウイルス粒子、または請求項４５に記載の医薬組成物。

【請求項６２】
ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する単鎖可変ドメイン抗体（ＶＨＨ）であって、前記ＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配

列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む、
前記ＶＨＨ。
【請求項６３】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６４】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６５】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６６】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６７】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６８】
ａ．ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；

ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含む、
請求項６２に記載のＶＨＨ。
【請求項６９】
配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、請求項６２～６８のいずれか一項に記載のＶＨＨ。
【請求項７０】
ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する第１のＶＨＨであって、前記第１のＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む、
前記第１のＶＨＨと；
ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する第２のＶＨＨであって、前記第２のＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む、
前記第２のＶＨＨと
を含む$(VHH)_2$であって；
前記第１のＶＨＨと前記第２のＶＨＨとが、直接的または間接的に作動可能に接続されている、前記$(VHH)_2$。
【請求項７１】
前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／または

ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含み；
前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７２】
前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含み；
前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７３】
前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含み；
前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７４】
前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含み；

前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７５】

前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含み；
前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７６】

前記第１のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ａ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；
ｂ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｃ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含み；
前記第２のＶＨＨが、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、
ｄ．　ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；
ｅ．　ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／または
ｆ．　ＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含む、
請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７７】

前記第１のＶＨＨが、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７８】

ａ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号２９３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１

％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号２９３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；

ｂ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号２９７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号２９７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；

ｃ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号３０１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号３０１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；

ｄ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号３０５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号３０５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；

ｅ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号３０９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号３０９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；または

ｆ．　前記第１のＶＨＨが、配列番号３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２のＶＨＨが、配列番号３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む、

請求項７０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項７９】

前記第１のＶＨＨが、ペプチドリンカーを介して前記第２のＶＨＨと作動可能に接続されている、請求項６２～７８のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項８０】

前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項６２～７８のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項８１】

前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項８０に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項８２】

配列番号３１４～３１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、請求項７０～８１のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$。

【請求項８３】

請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨまたは請求項７０～８２のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子。

【請求項８４】
ＤＮＡ分子である、請求項８３に記載の核酸分子。
【請求項８５】
ＲＮＡ分子である、請求項８３に記載の核酸分子。
【請求項８６】
請求項８３～８５のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。
【請求項８７】
プラスミドまたはウイルスベクターである、請求項８６に記載のベクター。
【請求項８８】
請求項８３～８５のいずれか一項に記載の核酸分子を含むウイルス粒子。
【請求項８９】
請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨもしくは請求項７０～８２のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$、請求項８３～８５のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項８６～８７のいずれか一項に記載のベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団。
【請求項９０】
請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨもしくは請求項７０～８２のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$、請求項８３～８５のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項８６～８７のいずれか一項に記載のベクター、または請求項８８に記載のウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項９１】
ａ．　ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、請求項８３～８５のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項８６～８７のいずれか一項に記載のベクター、請求項８８に記載のウイルス粒子を導入すること、
ｂ．　前記細胞または細胞集団を培地中で前記融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、
ｃ．　前記培地から前記融合タンパク質を単離すること、および
ｄ．　場合により前記融合タンパク質を精製すること
を含む、請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨまたは請求項７０～８２のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$を製造する方法。
【請求項９２】
前記ターゲティングドメインが、請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨまたは請求項７０～８２のいずれか一項に記載の（ＶＨＨ）$_2$を含む、請求項１～３７のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項９３】
前記触媒ドメインが、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、請求項９２に記載の融合タンパク質。
【請求項９４】
前記エフェクタードメインおよび前記ターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介して、前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインと間接的に融合されている、請求項９２～９３のいずれか一項に記載の融合タンパク質。
【請求項９５】
前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項９４に記載の融合タンパク質。
【請求項９６】

前記ペプチドリンカーが、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む、請求項９５に記載の融合タンパク質。

【請求項９７】

前記エフェクタードメインが、前記ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、請求項９２～９６のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項９８】

前記エフェクター部分が、前記ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている、請求項９２～９７のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項９９】

配列番号３２０～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、請求項９２～９８のいずれか一項に記載の融合タンパク質。

【請求項１００】

請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質をコードする核酸分子。

【請求項１０１】

ＤＮＡ分子である、請求項１００に記載の核酸分子。

【請求項１０２】

ＲＮＡ分子である、請求項１００に記載の核酸分子。

【請求項１０３】

請求項９９～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項１０４】

プラスミドまたはウイルスベクターである、請求項１０３に記載のベクター。

【請求項１０５】

請求項９９～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子を含むウイルス粒子。

【請求項１０６】

請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項１００～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子、または請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクターを含む、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団。

【請求項１０７】

請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項１００～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクター、または請求項１０５に記載のウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項１０８】

ａ．　ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、請求項１００～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクター、請求項１０５に記載のウイルス粒子を導入すること；

ｂ．　前記細胞または細胞集団を培地中で前記融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、

ｃ．　前記培地から前記融合タンパク質を単離すること、および

ｄ．　場合により、前記融合タンパク質を精製すること

を含む、請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質を製造する方法。

【請求項１０９】

請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項１００～１０２のいずれか一項に記載の核酸分子、請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクター、請求項１０５に記載のウイルス粒子、または請求項１０７に記載の医薬組成物を、それを

必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療または予防する方法。
【請求項１１０】
対象がヒトである、請求項１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
前記疾患がＳＹＮＧＡＰ１脳症である、請求項１０９～１１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１２】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、治療有効用量で投与される、請求項１０８～１１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１３】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、全身的または局所的に投与される、請求項１０９～１１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１４】
前記融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物が、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される、請求項１０９～１１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１５】
医薬としての使用のための、請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項１００に記載のポリヌクレオチド、請求項１０１に記載のＤＮＡ、請求項１０２に記載のＲＮＡ、請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクター、請求項１０５に記載のウイルス粒子、または請求項１０７に記載の医薬組成物。
【請求項１１６】
遺伝障害を治療または抑制することにおける使用のための、請求項９２～９９のいずれか一項に記載の融合タンパク質、請求項１００に記載のポリヌクレオチド、請求項１０１に記載のＤＮＡ、請求項１０２に記載のＲＮＡ、請求項１０３～１０４のいずれか一項に記載のベクター、請求項１０５に記載のウイルス粒子、または請求項１０７に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、３５Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）に基づいて２０２０年１１月６日に出願された米国仮特許出願第６３／１１０，６２２号の利益を主張し、その全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれている。
【０００２】
本開示は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；標的サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質に関する。本開示はさらに、それを使用する治療方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
遺伝性疾患のサブセットは、機能的サイトゾルタンパク質の発現レベルにおける減少またはサイトゾルタンパク質の安定性における減少に関連する。例えば、ハプロ不全遺伝性疾患は、機能喪失型バリアントアレルとヘテロ接合的に組み合わされた野生型アレルの単一コピーの存在によって引き起こされ、発現された機能的タンパク質のレベルは、標準的な表現型を産生するには不十分である。ハプロ不全は、バリアントアレルにおけるデノボまたは遺伝性機能喪失型変異から生じる可能性があり、その結果、機能的タンパク質は、ほとんどまたは全く産生されない。遺伝子療法における最近の進展にもかかわらず、これらの疾患に対する根治的治療はまだなく、治療は、典型的には症状の管理に中心を置いている。したがって、機能的サイトゾルタンパク質の発現または安定性の減少に関連する疾

患、例えば遺伝性疾患のための新しい治療が必要である。
【発明の概要】
【０００４】
とりわけ、サイトゾル標的タンパク質と特異的に結合するターゲティング部分および脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含む、操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤｕｂ）が、本明細書に提供される。ターゲティング部分は、脱ユビキチン化のために脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを特異的標的サイトゾルタンパク質に方向付ける。本明細書に記載される融合タンパク質は、遺伝性疾患、特に、特異的サイトゾルタンパク質の発現または安定性の減少に関連する、またはそれによって引き起こされる遺伝性疾患を治療する方法に特に有用である。
【０００５】
一態様では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。
【０００６】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。
【０００７】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、システインプロテアーゼは、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＳＰである。一部の実施形態では、ＵＳＰは、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、またはＵＳＰ４６である。
【０００８】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＣＨである。一部の実施形態では、ＵＣＨは、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である。
【０００９】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＪＤである。一部の実施形態では、ＭＪＤは、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである。
【００１０】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＯＴＵである。一部の実施形態では、ＯＴＵは、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である。
【００１１】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＩＮＤＹである。一部の実施形態では、ＭＩＮＤＹは、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である。
【００１２】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＺＵＦＳＰである。一部の実施形態では、ＺＵＦＳＰはＺＵＰ１である。
【００１３】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、メタロプロテアーゼは、Ｊａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。

【００１４】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１５】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む。

【００１６】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１７】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００１８】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列の機能的断片であるアミノ酸配列を含む。

【００１９】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列の機能的断片であるアミノ酸配列を含む。

【００２０】

一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分は、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、ＶＨＨ、または（ＶＨＨ）$_2$を含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、ＶＨＨまたは（ＶＨＨ）$_2$を含む。

【００２１】

一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質は、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、銅輸送ＡＴＰアーゼ２（ＡＴＰ７Ｂ）、シンタキシン結合タンパク質１（ＳＴＸＢＰ１）、Ｒａｓ／Ｒａｐ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＳＹＮＧＡＰ１）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ジャギド１タンパク質（ＪＡＧ１）、ＧＡＴＯＲ複合体タンパク質ＤＥＰＤＣ５（ＤＥＰＤＣ５）、ツベリン（ＴＳＣ２）、ハマルチン（ＴＳＣ１）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１Ａ（ＫＩＦ１Ａ）、ダイナミン－１（ＤＮＭ１）、ＳＨ３およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質３（ＳＨＡＮＫ３）、ジストロフィン（ＤＭＤ）、酸素調節タンパク質１（ＲＰ１）、タイチン（ＴＴＮ）、細胞質ダイニン１重鎖１（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、ＴＲＩＯおよびＦアクチン結合タンパク質（ＴＲＩＯ）、高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＦＡＦ－Ｘ（ＵＳＰ９Ｘ）、シスタチンＢ（ＣＳＴＢ）、またはプテリン－４－アルファ－カルビノールアミンデヒドラターゼ（ＰＣＢＤ１）である。

【００２２】
一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質は、配列番号２２１～３２８または２８７～２８９のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。
【００２３】
一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと直接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。
【００２４】
一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクター部分は、ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている。
【００２５】
一部の実施形態では、ターゲティングドメインは、請求項６２～６９のいずれか一項に記載のＶＨＨ、または請求項７０～８１のいずれか一項に記載の$(ＶＨＨ)_2$を含む。
【００２６】
一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。
【００２７】
一部の実施形態では、エフェクタードメインは、エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。
【００２８】
一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクター部分は、ターゲティングドメインのＮ末端と直接的または間接的のいずれかで作動可能に接続されている。
【００２９】
一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２０～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％

、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。
【００３０】
一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。
【００３１】
一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子）を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはウイルスベクターである。
【００３２】
一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子）を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。
【００３３】
一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、または本明細書に記載されるベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に提供される。
【００３４】
一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。
【００３５】
一態様では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸分子、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子を導入すること；細胞または細胞集団を培地中で融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること；培地から融合タンパク質を単離すること、および場合により融合タンパク質を精製することを含む、本明細書に記載される融合タンパク質を製造する方法が、本明細書に提供される。
【００３６】
一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、または本明細書に記載される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療または予防する方法が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、対象はヒトである。
【００３７】
一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質の機能的バージョンの安定性の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質のユビキチン化の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。
【００３８】
一部の実施形態では、疾患は、ＳＹＮＧＡＰ１脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＴＸＢＰ１脳症、早期乳児てんかん性脳症２型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症４型、精神遅滞常染色体優性５、失語症、アラジル症候群１、てんかん、結節性硬化症－２、結節性硬化症－１、ＫＩＦ１Ａ関連神経障害、脳症、フェラン－マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、ＲＰ１、網膜色素変性症１、拡張型心筋症１Ｇ、ＤＹＮＣ１Ｈ１症候群、ＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）、ＵＳＰ９Ｘ発達障害、進行性ミオクローヌスてんかん１（ＥＰＭ１）、または高フェニルアラニン血症ＢＨ４欠損Ｄ（ＨＰＡＢＨ４Ｄ）である。

【００３９】
一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１であり、疾患はＳＹＮＧＡＰ１脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１であり、疾患は精神遅滞常染色体優性５である；標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患はＣＤＫＬ５欠損障害である；標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症２型である；標的サイトゾルタンパク質はＡＴＰ７Ｂであり、疾患はウィルソン病である；標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患はＳＴＸＢＰ１脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症４型である；標的サイトゾルタンパク質はＧＲＮであり、疾患は原発性進行性失語症およびＦＴＤ（前頭側頭変性症）である；標的サイトゾルタンパク質はＪＡＧ１であり、疾患はアラジル症候群１である；標的サイトゾルタンパク質はＤＥＰＤＣ５であり、疾患はてんかん（例えば、多様な焦点を示す家族性焦点性１）である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症２型である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症１型である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症１型である；標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症２型である；標的サイトゾルタンパク質はＫＩＦ１Ａであり、疾患はＫＩＦ１Ａ関連神経障害である；標的サイトゾルタンパク質はＤＮＭ１であり、疾患はＤＮＭ１脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＤＮＭ１であり、疾患は脳症である；標的サイトゾルタンパク質はＳＨＡＮＫ３であり、疾患はフェラン－マクダーミド症候群である；標的サイトゾルタンパク質はＤＭＤであり、疾患はベッカー型筋ジストロフィーである；標的サイトゾルタンパク質はＲＰ１であり、疾患は網膜色素変性症１である；標的サイトゾルタンパク質はＴＴＮであり、疾患は拡張型心筋症１Ｇである；標的サイトゾルタンパク質はＤＹＮＣ１Ｈ１であり、疾患はＤＹＮＣ１Ｈ１症候群である；標的サイトゾルタンパク質はＴＲＩＯであり、疾患はＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）である；標的サイトゾルタンパク質はＵＳＰ９Ｘであり、疾患はＵＳＰ９Ｘ発達障害である；標的サイトゾルタンパク質はＣＳＴＢであり、疾患は進行性ミオクローヌスてんかん１（ＥＰＭ１）である；または標的サイトゾルタンパク質はＰＣＢＤ１であり、疾患はＢＨ４欠損高フェニルアラニン血症Ｄ（ＨＰＡＢＨ４Ｄ）である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１であり、疾患はＳＹＮＧＡＰ１脳症である。

【００４０】
一部の実施形態では、融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物は、治療有効用量で投与される。一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物は、全身的にまたは局所的に投与される。一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。一部の実施形態では、融合タンパク質、核酸分子、ベクター、ウイルス粒子、または医薬組成物は、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される。

【００４１】
一態様では、医薬としての使用のための、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるＤＮＡ、本明細書に記載されるＲＮＡ、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、および本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００４２】
一態様では、遺伝障害を治療または抑制することにおける使用のための、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載されるポリヌクレオチド、本明細書に記載されるＤＮＡ、本明細書に記載されるＲＮＡ、本明細書に記載されるベクター、本明細書に記載されるウイルス粒子、および本明細書に記載される医薬組成物が、本明細書に提供され

る。

【００４３】

一態様では、ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する単鎖可変ドメイン抗体（ＶＨＨ）が本明細書に提供され、ＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む。

【００４４】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含む。

【００４５】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含む。

【００４６】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含む。

【００４７】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含む。

【００４８】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含む。

【００４９】

一部の実施形態では、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含む。

【００５０】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００５１】

一態様では、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。

【００５２】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子）を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターはプラスミドまたはウイルスベクターである。

【００５３】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子）を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。

【００５４】

一態様では、本明細書に記載されるＶＨＨ、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子を含むベクター）を含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に提供される。

【００５５】

一態様では、本明細書に記載されるＶＨＨ、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子を含むベクター）または本明細書に記載されるウイルス粒子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子を含むウイルス粒子）と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００５６】

一態様では、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子を含むベクター）または本明細書に記載されるウイルス粒子（例えば、本明細書に記載されるＶＨＨをコードする核酸分子を含むウイルス粒子）を導入すること、細胞または細胞集団を培地中でＶＨＨの発現に適した条件下で培養すること、培地からＶＨＨを単離すること、および場合によりＶＨＨを精製することを含む、本明細書に記載されるＶＨＨポリペプチドを製造する方法が、本明細書に提供される。

【００５７】

一態様では、ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する第１のＶＨＨであって、第１のＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸

配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む、第１のＶＨＨと；ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する第２のＶＨＨであって、第２のＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列が、配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列が、配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含む、第２のＶＨＨとを含む（ＶＨＨ）$_2$が、本明細書に提供され；第１のＶＨＨおよび第２のＶＨＨは、直接的または間接的に作動可能に接続されている。

【００５８】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９２のアミノ酸配列を含む。

【００５９】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９４のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９５のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９６のアミノ酸配列を含む。

【００６０】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２

のアミノ酸配列は、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９８のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号２９９のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３００のアミノ酸配列を含む。

【００６１】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０２のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０３のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０４のアミノ酸配列を含む。

【００６２】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０６のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０７のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３０８のアミノ酸配列を含む。

【００６３】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／またはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、３つのＣＤＲ：ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み、ＣＤＲ１のアミノ酸配列は、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１０のアミノ酸配列を含み；ＣＤＲ２のアミノ酸配列は、配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１１のアミノ酸配列を含み；および／ま

たはＣＤＲ３のアミノ酸配列は、配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３１２のアミノ酸配列を含む。

【００６４】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００６５】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、配列番号２９３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号２９３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；第１のＶＨＨは、配列番号２９７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号２９７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；第１のＶＨＨは、配列番号３０１のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号３０１のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；第１のＶＨＨは、配列番号３０５のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号３０５のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；第１のＶＨＨは、配列番号３０９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号３０９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む；または第１のＶＨＨは、配列番号３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含み；第２のＶＨＨは、配列番号３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、もしくは１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００６６】

一部の実施形態では、第１のＶＨＨは、ペプチドリンカーを介して第２のＶＨＨと作動可能に接続されている。

【００６７】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００６８】

一態様では、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。

【００６９】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子）を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはウイルスベクターである。

【００７０】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子）を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。

【００７１】

一態様では、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子を含むベクター）を含むｉｎ ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に提供される。

【００７２】

一態様では、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子を含むベクター）または本明細書に記載されるウイルス粒子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子を含むウイルス粒子）と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００７３】

一態様では、ｉｎ ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸分子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子）、または本明細書に記載されるベクター（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子を含むベクター）または本明細書に記載されるウイルス粒子（例えば、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$をコードする核酸分子を含むウイルス粒子）を導入すること；細胞または細胞集団を培地中で（ＶＨＨ）$_2$の発現に適した条件下で培養すること、培地から（ＶＨＨ）$_2$を単離すること、および場合により（ＶＨＨ）$_2$を精製することを含む、本明細書に記載される（ＶＨＨ）$_2$ポリペプチドを製造する方法が、本明細書に提供される。

【００７４】

一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。

【００７５】

一態様では、（ａ）脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；（ｂ）サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。

【００７６】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。

【００７７】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、システインプロテアーゼは、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。

【００７８】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＳＰである。一部の実施形態では、ＵＳＰは、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、およびＵＳＰ４６からなる群から選択される。
【００７９】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＵＣＨである。一部の実施形態では、ＵＣＨは、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、およびＵＣＨＬ５からなる群から選択される。
【００８０】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＪＤである。一部の実施形態では、ＭＪＤは、ＡＴＸＮ３およびＡＴＸＮ３Ｌからなる群から選択される。
【００８１】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＯＴＵである。一部の実施形態では、ＯＴＵは、ＯＴＵＢ１およびＯＴＵＢ２からなる群から選択される。
【００８２】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＭＩＮＤＹである。一部の実施形態では、ＭＩＮＤＹは、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、およびＭＩＮＤＹ４からなる群から選択される。
【００８３】
一部の実施形態では、システインプロテアーゼはＺＵＦＳＰである。一部の実施形態では、ＺＵＦＳＰはＺＵＰ１である。
【００８４】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、メタロプロテアーゼは、Ｊａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。
【００８５】
一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。
【００８６】
一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一の脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインを含む。
【００８７】
一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。
【００８８】
一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分は、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、抗体、またはそ

の機能的断片もしくは機能的バリアントは、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、ｓｃＦｖ２、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆ（ｖ）、またはＶＨＨを含む。一部の実施形態では、抗体、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントは、ＶＨＨを含む。

【００８９】

一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質は転写因子である。

【００９０】

一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質は、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、銅輸送ＡＴＰアーゼ２（ＡＴＰ７Ｂ）、シンタキシン結合タンパク質１（ＳＴＸＢＰ１）、Ｒａｓ／Ｒａｐ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＳＹＮＧＡＰ１）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ジャギド１タンパク質（ＪＡＧ１）、ＧＡＴＯＲ複合体タンパク質ＤＥＰＤＣ５（ＤＥＰＤＣ５）、ツベリン（ＴＳＣ２）、ハマルチン（ＴＳＣ１）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１Ａ（ＫＩＦ１Ａ）、ダイナミン－１（ＤＮＭ１）、ＳＨ３およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質３（ＳＨＡＮＫ３）、ジストロフィン（ＤＭＤ）、酸素調節タンパク質１（ＲＰ１）、タイチン（ＴＴＮ）、細胞質ダイニン１重鎖１（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、ＴＲＩＯおよびＦアクチン結合タンパク質（ＴＲＩＯ）、ならびに高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＦＡＦ－Ｘ（ＵＳＰ９Ｘ）からなる群から選択される。

【００９１】

一部の実施形態では、サイトゾルタンパク質は、配列番号２２１～３２８のうちいずれか１つと少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【００９２】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと直接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを介してターゲティングドメインと間接的に融合されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、エフェクタードメインおよびターゲティングドメインがそれぞれの標的タンパク質と同時に結合できるために十分な長さのペプチドリンカーを介して、ターゲティングドメインと間接的に融合されている。

【００９３】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と融合されている。一部の実施形態では、エフェクター部分は、ターゲティングドメインのＮ末端と融合されている。

【００９４】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。

【００９５】

一態様では、本明細書に記載される核酸分子を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターは、プラスミドまたはウイルスベクターである。

【００９６】

一態様では、本明細書に記載される核酸を含むウイルス粒子が、本明細書に提供される。

【００９７】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、または本明細書に記載されるベクターを含むｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団が、本明細書に記載される。

【００９８】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸分子、

本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子と、賦形剤とを含む医薬組成物が、本明細書に提供される。

【００９９】

一態様では、（ａ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏの細胞または細胞集団に、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子を導入すること、（ｂ）細胞または細胞集団を培地中で融合タンパク質の発現に適した条件下で培養すること、（ｃ）培地から融合タンパク質を単離すること、および（ｄ）場合により融合タンパク質を精製することを含む、本明細書に記載される融合タンパク質を製造する方法が、本明細書に提供される。

【０１００】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される核酸、本明細書に記載されるベクター、または本明細書に記載されるウイルス粒子、または本明細書に記載される医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、対象における疾患を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０１０１】

一部の実施形態では、対象はヒトである。

【０１０２】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質の機能的バージョンの発現の減少に関連する。

【０１０３】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質の機能的バージョンの安定性の減少に関連する。

【０１０４】

一部の実施形態では、疾患は、非罹患対照と比べたサイトゾルタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。

【０１０５】

一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

【０１０６】

一部の実施形態では、疾患は、ＳＹＮＧＡＰ１脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＴＸＢＰ１脳症、早期乳児てんかん性脳症２型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症４型、精神遅滞常染色体優性５、失語症（例えば、原発性進行性失語症およびＦＴＤ）、アラジル症候群１、てんかん（例えば、家族性焦点性てんかん）、結節性硬化症－２、結節性硬化症－１、ＫＩＦ１Ａ関連神経障害、脳症、フェラン－マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、ＲＰ１、網膜色素変性症１、拡張型心筋症１Ｇ、ＤＹＮＣ１Ｈ１症候群、ＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）、およびＵＳＰ９Ｘ発達障害である。

【０１０７】

疾患が、早期乳児てんかん性脳症２型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症４型、精神遅滞常染色体優性５、原発性進行性失語症およびＦＴＤ（前頭側頭変性症）、アラジル症候群１、多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん１、結節性硬化症－２、結節性硬化症－１、ＫＩＦ１Ａ関連神経障害、脳症、フェラン－マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、ＲＰ１、網膜色素変性症１、拡張型心筋症１Ｇ、ＤＹＮＣ１Ｈ１症候群、ＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）、およびＵＳＰ９Ｘ発達障害である、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の方法。

【０１０８】

一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。

【０１０９】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、治療有効用量で投与される。

【０１１０】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、全身的または局所的に投与される。

【０１１１】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内、皮下、または筋肉内に投与される。

【図面の簡単な説明】

【０１１２】

【図１】図１Ａ－図１Ｄは、本明細書に記載される例示的な融合タンパク質の概略図を提供する。図１Ａは、Ｎ’からＣ’末端にかけて、サイトゾル標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨおよび脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、ＶＨＨのＣ末端は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＮ末端と直接的に連結されている。図１Ｂは、Ｎ’からＣ’末端にかけてサイトゾル標的タンパク質と特異的に結合する脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインおよびサイトゾル標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＣ末端は、ＶＨＨのＮ末端と直接的に連結されている。図１Ｃは、Ｎ’からＣ’末端にかけてサイトゾル標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨおよび脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、ＶＨＨのＣ末端は、ペプチドリンカーを経由して脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＮ末端と間接的に接続されている。図１Ｄは、Ｎ’からＣ’末端にかけてサイトゾル標的タンパク質と特異的に結合する脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインと、サイトゾル標的タンパク質と特異的に結合するＶＨＨとを含む操作脱ユビキチン化酵素の概略図である。この具体的な実施形態では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのＣ末端は、ペプチドリンカーを経由してＶＨＨのＮ末端と間接的に接続されている。

【図２】異なるサイトゾルタンパク質のターゲティングされた脱ユビキチン化が標的タンパク質発現に及ぼす効果をスクリーニングするために実施例３において利用されたアッセイの概略図である。

【図３】対照（表示）と比べたＳＨＡＮＫ３発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図４】対照（表示）と比べたＳＹＮＧＡＰ１タンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図５】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディなしの脱ユビキチン化酵素）と比べたＰＹＤＣ２タンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図６】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディなしの脱ユビキチン化酵素）と比べたＣＳＴＢタンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図７】対照（アルファ－タグをターゲティングするナノボディなしの脱ユビキチン化酵素）と比べたＰＣＢＤ１タンパク質の発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【図８】クマシーブルーで染色した還元ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルの画像である。大腸菌（E. coli）から得た精製Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］、２μｇを右のレーンに負荷した。「ＭＷ」と表示した左のレーンに分子量マーカーを負荷した。矢印は、分子量１５．７５ｋＤＡを有する精製Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］タンパク質を示す。

【図９】対照と比べたＳＹＮＧＡＰ１発現における変化倍率を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【０１１３】

５．　詳細な説明

５．１　概要

ユビキチン化は、ユビキチンリガーゼが、ユビキチン、アミノ酸７６個の調節タンパク質の基質タンパク質への付加を媒介する過程である。ユビキチン化は、一般的に、単一のユビキチン分子の、基質タンパク質のリジンアミノ酸残基への結びつきによって開始する。その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Mevissen T. et al. Mechanisms of Deubiquitinase Specificity and Regulation Annual Review of Biochemistry 86:1, 159-192(2017)。これらのモノユビキチン化事象は豊富であり、様々な機能を果たす。ユビキチン自体は、７つのリジン残基を含有し、そのすべてが

ユビキチン化して、ポリユビキチン化タンパク質をもたらすことができる。その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Komander, D. et al. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. Nat Rev Mol Cell Biol 10, 550-563 (2009)。モノおよびポリユビキチン化は、プロテアソームを介した分解のために基質タンパク質を標識すること、タンパク質の細胞位置を変えること、タンパク質の活性を変えること、および／または正常なタンパク質相互作用を促進もしくは防止することを含む、複数の効果を基質タンパク質に対して有し得る。例えば、それぞれの全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Hershko A. et al. The ubiquitin system. Annu Rev Biochem. 67:425-79 (1998); Nandi D, et al. The ubiquitin-proteasome system. J Biosci. Mar;31(1):137-55 (2006)を参照のこと。ユビキチン化の効果は、基質タンパク質からユビキチンタンパク質を除去することによって反転または防止することができる。基質タンパク質からのユビキチンの除去は、脱ユビキチン化酵素（ＤＵＢ）タンパク質によって媒介される。同上。

【０１１４】

多数の遺伝性疾患が、機能的サイトゾルタンパク質の発現レベルまたはサイトゾルタンパク質の安定性における減少に関連する、またはそれによって引き起こされる。例えば、ハプロ不全遺伝性疾患は、機能喪失型バリアントアレルとヘテロ接合的に組み合わされた単一コピーの野生型アレルの存在によって引き起こされ、発現された機能的タンパク質のレベルは、標準的表現型を産生するには不十分である。例えば、その全内容が参照により本明細書に組み込まれている、Johnson, A. et al, Causes and effects of haploinsufficiency. Biol Rev, 94: 1774-1785 (2019)を参照のこと。ハプロ不全は、バリアントアレルにおけるデノボまたは遺伝性機能喪失型変異から生じる可能性があり、その結果、機能的タンパク質は、ほとんどまたはまったく産生しない。他の遺伝障害は、機能的タンパク質の発現に減少をもたらす、バリアントであるが機能的なタンパク質のユビキチン化およびそれに続く分解に起因する。

【０１１５】

本開示は、とりわけ、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン（またはその機能的断片）と、標的サイトゾルタンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨなどのターゲティング部分とを含む新規な融合タンパク質を提供する。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質の機能的バージョンの発現の減少または標的サイトゾルタンパク質の機能的バージョンの安定性の減少は、疾患表現型に関連する。このように、本明細書に記載される融合タンパク質は、機能的標的サイトゾルタンパク質の発現レベルまたは標的サイトゾルタンパク質の安定性における減少によって特徴付けられる遺伝性疾患の治療に特に有用である。宿主細胞による融合タンパク質の発現の際に、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインは、標的サイトゾルタンパク質に特異的にターゲティングされ、脱ユビキチン化され、標的サイトゾルタンパク質の発現の、例えば疾患表現型を緩和するために十分なレベルへの増加をもたらす。

【０１１６】

５．２　定義

本明細書に使用されるセクションの見出しは、単に編成目的であり、説明される主題を限定するものとして見なされるべきではない。

【０１１７】

特に定義しないかぎり、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。例えば、the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；およびthe Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Pressは、当業者に、本開示に使用される用語の多くの一般的辞書を提供する。

【０１１８】

前述の全般的な説明および後述の詳細な説明は、単に例示および説明であって、請求された主題をまったく限定するものではないことを理解すべきである。本出願において、特に具体的に述べないかぎり、単数の使用は複数を含む。

【０１１９】

明細書および添付の特許請求の範囲に使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明らかに他のことを示さないかぎり複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。さらに、「含んでいる（including）」という用語のみならず、「含む（include）」、「含む（includes）」、および「含んでいた（included）」などの他の形態の使用も、限定するものではない。

【０１２０】

態様が「含んでいる（comprising）」という言葉を用いて本明細書に記載される場合は必ず、「からなっている（consisting of）」および／または「から本質的になっている（consisting essentially of）」により記載された他の類似の態様も提供されることが理解されている。

【０１２１】

本明細書に使用される場合の「および／または」という用語は、２つの特定の特徴または構成要素の各々の、他方を伴うまたは伴わない特定の開示として捉えるべきである。したがって、本明細書において「Ａおよび／またはＢ」などの語句に使用される場合の「および／または」という用語は、「ＡおよびＢ」、「ＡまたはＢ」、「Ａ」（単独）、および「Ｂ」（単独）を含むことが意図される。同様に、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」などの語句に使用される場合の「および／または」という用語は、以下の態様の各々を包含することが意図される：Ａ、Ｂ、およびＣ；Ａ、Ｂ、またはＣ；ＡまたはＣ；ＡまたはＢ；ＢまたはＣ；ＡおよびＣ；ＡおよびＢ；ＢおよびＣ；Ａ（単独）；Ｂ（単独）；ならびにＣ（単独）。

【０１２２】

単位、接頭辞、および記号は、国際単位系（ＳＩ）で採択された形式で表示される。数値範囲は、範囲を定義している数を含む。本明細書に提供される見出しは、明細書全体を参照することによって得ることができる本開示の様々な態様を限定するものでない。したがって、すぐ下に定義される用語は、明細書をその全体で参照することによってより十分に定義される。

【０１２３】

本明細書に記載される場合、任意の濃度範囲、百分率の範囲、比の範囲または整数の範囲は、特に示されない場合、記載された範囲内である任意の整数の値、および適切ならばその分数（整数の１０分の１および１００分の１など）を含むと理解すべきである。

【０１２４】

「約」または「から本質的に構成される」という用語は、値または組成がどのように測定または決定されたか、すなわち測定システムの限界に一部依存する、当業者によって決定された場合の特定の値または組成について許容され得る誤差範囲内である値または組成を指す。例えば、「約」または「から本質的に構成される」は、当技術分野の慣例により１以上の標準偏差内であることを意味し得る。あるいは、「約」または「から本質的に構成される」は、最大２０％の範囲を意味し得る。さらに、特に生物学的システムまたは過程に関して、これらの用語は、値から最大１桁の違いまたは値の最大５倍を意味し得る。出願および特許請求の範囲に特定の値または組成が提供される場合、特に述べないかぎり、「約」または「から本質的に構成される」の意味は、その特定の値または組成について許容され得る誤差範囲内であると仮定されるべきである。

【０１２５】

本明細書に使用される場合、脱ユビキチン化酵素に関する「触媒ドメイン」という用語は、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介することが可能な脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列、またはそのバリアントを指す。触媒ドメインは、脱ユビキチン化酵素の天然アミノ酸配列を含む場合があり、またこれは、天然脱ユビキチン化酵素のバリアントアミノ

酸配列を含む場合がある。触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために脱ユビキチン化酵素の最小のアミノ酸配列を含み得る。触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために脱ユビキチン化酵素の最小よりも大きいアミノ酸配列を含み得る。

【０１２６】

「ポリヌクレオチド」および「核酸配列」という用語は、本明細書において互換的に使用され、ＤＮＡまたはＲＮＡのポリマーを指す。ポリヌクレオチド配列は、一本鎖または二本鎖であり；天然、非天然の、または変更されたヌクレオチドを含有し；天然、非天然の、または変更されたヌクレオチド間結合、例えば、非修飾ポリヌクレオチド配列のヌクレオチド間に見られるホスホジエステルの代わりにホスホロアミデート（phosphoroamidate）結合またはホスホロチオエート（phosphorothioate）結合を含有し得る。ポリヌクレオチド配列は、組換え手段、例えば、組換えライブラリーまたは細胞ゲノムからのポリヌクレオチド配列のクローニングを含むが、それに限定されない当技術分野において利用可能な任意の手段によって、通常のクローニング技術およびポリメラーゼ連鎖反応、その他を使用して、ならびに合成手段によって、得られるすべてのポリヌクレオチド配列を含むが、それに限定されない。

【０１２７】

「アミノ酸配列」および「ポリペプチド」という用語は、本明細書において互換的に使用され、１つまたは複数のペプチド結合によって接続されたアミノ酸のポリマーを指す。

【０１２８】

タンパク質またはポリペプチドに関する「機能的バリアント」という用語は、本明細書に使用される場合、少なくとも１つの特定の機能を保持する参照タンパク質のアミノ酸配列と比較して少なくとも１つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、付加）を含むタンパク質を指す。一部の実施形態では、参照タンパク質は野生型タンパク質である。例えば、ＩＬ－２タンパク質の機能的バリアントは、野生型ＩＬ－２タンパク質と比較してアミノ酸置換を含むＩＬ－２タンパク質であって、中親和性ＩＬ－２受容体と結合する能力を保持するが、当該タンパク質が高親和性ＩＬ－２受容体と結合する能力が消失するＩＬ－２タンパク質を指すことができる。参照野生型タンパク質のすべての機能がタンパク質の機能的バリアントによって保持される必要はない。場合によっては、１つまたは複数の機能が、選択的に低減または除去される。

【０１２９】

タンパク質またはポリペプチドに関する「機能的断片」という用語は、本明細書に使用される場合、少なくとも１つの特定の機能を保持する、参照タンパク質の断片を指す。例えば、抗ＨＥＲ２抗体の機能的断片は、ＨＥＲ２抗原と特異的に結合する能力を保持する抗ＨＥＲ２抗体の断片を指し得る。参照タンパク質のすべての機能がタンパク質の機能的断片によって保持される必要はない。場合によっては、１つまたは複数の機能が、選択的に低減または除去される。

【０１３０】

本明細書に使用される場合、ポリヌクレオチド配列に関する「修飾」という用語は、参照ポリヌクレオチド配列と比較して、ヌクレオチドの少なくとも１つの置換、変更、逆位、付加、または欠失を含むポリヌクレオチド配列を指す。修飾は、非天然ヌクレオチドを含むことができる。本明細書に使用される場合、アミノ酸配列に関する「修飾」という用語は、参照アミノ酸配列と比較して、アミノ酸残基の少なくとも１つの置換、改変、逆位、付加、または欠失を含むアミノ酸配列を指す。修飾は、非天然アミノ酸残基の包含を含み得る。

【０１３１】

本明細書に使用される場合、アミノ酸配列に関する「由来する」という用語は、参照天然アミノ酸配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸配列を指す。例えば、天然脱ユビキチン化酵素に由来する触媒ドメインは、触媒ドメインが、それが由来する脱ユビキチン化酵素触媒ドメインの配列と少なくとも８０％の配列同一性を有するアミノ酸

配列を有することを意味する。「由来する」という用語は、本明細書に使用される場合、アミノ酸配列を得るための任意の特定の工程または方法を意味しない。例えば、アミノ酸配列は、化学合成または組換え合成され得る。

【０１３２】

「融合タンパク質」という用語および文法的等価物は、本明細書に使用される場合、少なくとも２つの別々のタンパク質に由来するアミノ酸配列を含むタンパク質を指す。少なくとも２つの別々のタンパク質のアミノ酸配列は、ペプチド結合を経由して直接的に接続されている場合があり；また、アミノ酸リンカーを経由して作動可能に接続されている場合がある。したがって、融合タンパク質という用語は、例えばタンパク質Ａのアミノ酸配列がタンパク質Ｂのアミノ酸配列とペプチド結合を経由して直接接続されている実施形態（タンパク質Ａ－タンパク質Ｂ）、および例えばタンパク質Ａのアミノ酸配列がアミノ酸リンカーを経由してタンパク質Ｂのアミノ酸配列と作動可能に接続された実施形態（タンパク質Ａ－リンカー－タンパク質Ｂ）を包含する。

【０１３３】

「融合する」という用語およびその文法的等価物は、本明細書に使用される場合、１つのタンパク質に由来するアミノ酸配列の、異なるタンパク質に由来するアミノ酸配列への作動的な接続を指す。融合するという用語は、２つのアミノ酸配列のペプチド結合を経由した直接的な接続、およびアミノ酸リンカーを経由した間接的な接続の両方を包含する。

【０１３４】

「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、ＨＥＲ２と特異的に結合する単離された抗体は、ＨＥＲ２以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、ＨＥＲ２に特異的に結合する単離された抗体は、異なる種由来のＨＥＲ２分子などの他の抗原と交差反応し得る。その上、単離された抗体は、他の細胞物質および／または化学物質を実質的に含まない場合がある。比較して、「単離された」核酸は、顕著に異なる、すなわち、それらが自然界に存在する核酸と別個の化学的同一性、性質および有用性を有する核酸組成の物質を指す。例えば、ネイティブなＤＮＡとは異なり、単離されたＤＮＡは、ネイティブなＤＮＡの独立した部分であって、自然界に見られるより大きな構造複合体、染色体の一体部分ではない。さらに、ネイティブなＤＮＡとは異なり、単離されたＤＮＡは、とりわけ、疾患を診断するまたは治療薬の有効性を予測するために遺伝子発現を測定し、バイオマーカー遺伝子または変異を検出するためのＰＣＲプライマーまたはハイブリダイゼーションプローブとして使用することができる。単離された核酸はまた、他の細胞構成要素または他の混入物、例えば他の細胞の核酸またはタンパク質を実質的に含まないように、当技術分野において周知の標準的な技術を使用して、精製され得る。

【０１３５】

本明細書に使用される場合、１つまたは複数の「抗体」という用語は、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、および所望の抗原結合活性を示すかぎり、抗体断片（すなわち、本明細書に定義される抗原結合断片）を含むが、それに限定されない様々な抗体構造を包含する。したがって、抗体という用語には、例えば、完全長抗体、完全長抗体の抗原結合断片、抗体ＣＤＲ、ＶＨ領域、および／もしくはＶＬ領域を含む分子；ならびに抗体様足場（例えばフィブロネクチン）が含まれる。抗体の例には、モノクローナル抗体、組換え産生された抗体、単一特異性抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、免疫グロブリン、合成抗体、２つの重鎖および２つの軽鎖分子を含むテトラマー抗体、抗体軽鎖モノマー、抗体重鎖モノマー、抗体軽鎖ダイマー、抗体重鎖ダイマー、抗体軽鎖－抗体重鎖対、イントラボディ（intrabody）、ヘテロコンジュゲート抗体、抗体－薬物コンジュゲート、単一ドメイン抗体（例えば，ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$）、一価抗体、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ；（ｓｃＦｖ）$_2$）、ラクダ化抗体、アフィボディ（affybody）、Ｆａｂ断片（例えば、Ｆａｂ、単鎖Ｆａｂ（ｓｃＦａｂ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、ジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）、抗イディオタイプ（抗Ｉｄ）抗体

（例えば、抗抗Ｉｄ抗体を含む）、ダイアボディ（diabody）、トリボディ（tribody）、および抗体様足場（例えばフィブロネクチン）、Ｆｃ融合体（例えば、Ｆａｂ－Ｆｃ、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、ＶＨＨ－Ｆｃ、（ｓｃＦｖ）$_2$－Ｆｃ、（ＶＨＨ）$_2$－Ｆｃ、および上記のいずれかの抗原結合断片、ならびに上記のいずれかを含むコンジュゲートまたは融合タンパク質が含まれるが、それに限定されない。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ポリクローナル抗体集団を指す。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、モノクローナル抗体集団を指す。抗体は、任意の種類（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、ＩｇＡもしくはＩｇＹ）、任意のクラス（例えば、ＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、ＩｇＧ$_4$、ＩｇＡ$_1$もしくはＩｇＡ$_2$）、または任意のサブクラス（例えば、ＩｇＧ$_{2a}$もしくはＩｇＧ$_{2b}$）の免疫グロブリン（Ｉｇ）分子であり得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ＩｇＧ抗体、またはそのクラス（例えば、ヒトＩｇＧ$_1$もしくはＩｇＧ$_4$）もしくはサブクラスである。具体的な実施形態では、抗体はヒト化モノクローナル抗体である。別の具体的な実施形態では、抗体はヒトモノクローナル抗体である。

【０１３６】

「完全長抗体」という用語は、本明細書に使用される場合、ジスルフィド結合によって相互接続された２つの重鎖および２つの軽鎖を含むネイティブな抗体構造に実質的に類似した構造を有する抗体を指す。一部の実施形態では、２つの重鎖は、実質的に同一のアミノ酸配列を含み；２つの軽鎖は、実質的に同一のアミノ酸配列を含む。抗体鎖は、実質的に同一であり得るが、それらがリジン残基のＣ末端切断、選択的グリコシル化パターンなどの翻訳後修飾のせいで異なる場合、完全に同一なわけではない。

【０１３７】

「抗原結合断片」および「抗原結合ドメイン」という用語は、本明細書において互換的に使用され、完全長抗体以外の１つまたは複数のポリペプチドを指し、ポリペプチドは、抗原と特異的に結合することが可能であり、完全長抗体の一部（例えば、ＶＨ、ＶＬ）を含む。例示的な抗原結合断片には、単一ドメイン抗体（例えば，ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$）、単鎖抗体、単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ；（ｓｃＦｖ）$_2$）、ラクダ化抗体、アフィボディ、Ｆａｂ断片（例えば、Ｆａｂ、単鎖Ｆａｂ（ｓｃＦａｂ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、およびジスルフィド連結Ｆｖ（ｓｄＦｖ）が含まれるが、それに限定されない。抗原結合ドメインは、より大きなタンパク質、例えば完全長抗体の部分であり得る。

【０１３８】

「（ｓｃＦｖ）$_2$」という用語は、本明細書に使用される場合、（例えば、リンカーを介して）作動可能に接続された第１および第２のｓｃＦｖを含む抗体を指す。第１および第２のｓｃＦｖは、同じまたは異なる抗原と特異的に結合することができる。一部の実施形態では、第１および第２のｓｃＦｖは、アミノ酸リンカーを介してアミノ酸によって作動可能に接続されている。

【０１３９】

「（ＶＨＨ）$_2$」という用語は、本明細書に使用される場合、（例えば、リンカーを介して）作動可能に接続された第１および第２のＶＨＨを含む抗体を指す。第１および第２のＶＨＨは、同じまたは異なる抗原と特異的に結合することができる。一部の実施形態では、第１および第２のＶＨＨは、アミノ酸リンカーを介してアミノ酸によって作動可能に接続されている。

【０１４０】

「Ｆａｂ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたＦａｂを含む抗体を指す。本明細書に記載される完全長抗体は、一方のＦａｂが１つのＦｃドメインと作動可能に接続され、他方のＦａｂが第２のＦｃドメインと作動可能に接続された、２つのＦａｂを含む。

【０１４１】

「ｓｃＦｖ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたｓｃＦｖを含む抗体を指す。

【０１４２】
「ＶＨＨ－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結されたＶＨＨを含む抗体を指す。
【０１４３】
「（ｓｃＦｖ）$_2$－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結された（ｓｃＦｖ）$_2$を指す。
【０１４４】
「（ＶＨＨ）$_2$－Ｆｃ」という用語は、本明細書に使用される場合、ＦｃドメインまたはＦｃドメインのサブユニットと作動可能に連結された（ＶＨＨ）$_2$を指す。
【０１４５】
「抗体様足場」は、当技術分野において公知であり、例えば、フィブロネクチンおよび設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）は、抗原結合ドメインに代わる足場として使用されている。例えば、Gebauer and Skerra, Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics. Curr Opin Chem Biol 13:245-255 (2009)およびStumpp et al., Darpins: A new generation of protein therapeutics. Drug Discovery Today 13: 695-701 (2008)を参照のこと。例示的な抗体様足場タンパク質には、リポカリン（Ａｎｔｉｃａｌｉｎ）、プロテインＡ由来分子、例えばプロテインＡのＺドメイン（アフィボディ）、Ａドメイン（アビマー／マキシボディ（Maxibody））、血清トランスフェリン（トランスボディ（trans-body））；設計されたアンキリンリピートタンパク質（ＤＡＲＰｉｎ）、ＶＮＡＲ断片、フィブロネクチン（アドネクチン（AdNectin））、Ｃ型レクチンドメイン（テトラネクチン）；新しい抗原受容体ベーターラクタマーゼの可変ドメイン（ＶＮＡＲ断片）、ヒトガンマークリスタリンまたはユビキチン（アフィリン分子）；ヒトプロテアーゼ阻害因子のクニッツ型ドメイン、ノッチンファミリーからのタンパク質などの微小体、ペプチドアプタマーおよびフィブロネクチン（アドネクチン）が含まれるが、それに限定されない。
【０１４６】
本明細書に使用される場合、「ＣＤＲ」または「相補性決定領域」という用語は、重鎖および軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見られる不連続の抗原結合部位を意味する。これらの特定の領域は、それらのすべてがそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれている、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)およびKabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991)によって記載されている。特に規定しないかぎり、「ＣＤＲ」という用語は、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)およびKabat et al., Sequences of protein of immunological interest. (1991)によって定義されるようなＣＤＲである。
【０１４７】
本明細書に使用される場合、「フレームワーク（ＦＲ）アミノ酸残基」という用語は、抗体可変領域のフレームワーク領域中のアミノ酸を指す。「フレームワーク領域」または「ＦＲ領域」という用語は、本明細書に使用される場合、可変領域の部分であるが、ＣＤＲの部分ではない（例えば、ＣＤＲのＫａｂａｔ定義を使用する）アミノ酸残基を含む。
【０１４８】
本明細書に使用される場合、「重鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、任意の別個の種類、例えば、定常ドメインのアミノ酸配列に基づきＩｇＧのサブクラス、例えばＩｇＧ$_1$、ＩｇＧ$_2$、ＩｇＧ$_3$、およびＩｇＧ$_4$を含み、それぞれＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭクラスの抗体を生じる、アルファ（α）、デルタ（δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、およびミュー（μ）を指す場合がある。
【０１４９】
本明細書に使用される場合、「軽鎖」という用語は、抗体に関して使用される場合、任意の別個の種類、例えば、定常ドメインのアミノ酸配列に基づきカッパ（κ）またはラムダ（λ）を指し得る。軽鎖アミノ酸配列は、当技術分野において周知である。具体的な実

施形態では、軽鎖はヒト軽鎖である。

【０１５０】

本明細書に使用される場合、「可変領域」という用語は、抗体の一部分、一般的に、軽鎖または重鎖の一部分、典型的にはアミノ末端の約１１０～１２０個のアミノ酸または成熟重鎖中の１１０～１２５個のアミノ酸および成熟軽鎖中の約９０～１１５個のアミノ酸を指し、これは、抗体間で配列が広範囲に異なり、特定の抗体のその特定の抗原に対する結合および特異性に使用される。配列可変性は、相補性決定領域（ＣＤＲ）と呼ばれる領域に集中しており、それに対し、可変ドメイン中のより高度に保存された領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と呼ばれる。特定のメカニズムまたは理論に縛られることを望むわけではないが、軽鎖および重鎖のＣＤＲは、抗体の抗原との相互作用および特異性を主に担っている。ある特定の実施形態では、可変領域はヒト可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯類またはマウスＣＤＲと、ヒトフレームワーク領域（ＦＲ）とを含む。特定の実施形態では、可変領域は霊長類（例えば非ヒト霊長類）可変領域である。ある特定の実施形態では、可変領域は、げっ歯類またはマウスＣＤＲと、霊長類（例えば非ヒト霊長類）フレームワーク領域（ＦＲ）とを含む。

【０１５１】

「ＶＬ」および「ＶＬドメイン」という用語は、抗体の軽鎖可変領域を指すために互換的に使用される。

【０１５２】

「ＶＨ」および「ＶＨドメイン」という用語は、抗体の重鎖可変領域を指すために互換的に使用される。

【０１５３】

本明細書に使用される場合、「定常領域」および「定常ドメイン」という用語は、互換的であり、当技術分野において一般的である。定常領域は、抗体部分、例えば、抗体の抗原への結合に直接的に関与していないが、Ｆｃ受容体（例えば、Ｆｃガンマ受容体）との相互作用などの様々なエフェクター機能を示すことができる、軽鎖および／または重鎖のカルボキシル末端部分である。免疫グロブリン（Ｉｇ）分子の定常領域は、一般的に、免疫グロブリン（Ｉｇ）可変ドメインと比べて大きく保存されたアミノ酸配列を有する。

【０１５４】

「Ｆｃ領域」という用語は、本明細書に使用される場合、ＮからＣ末端にかけて、ＣＨ３ドメインと作動可能に接続されたＣＨ２ドメインを少なくとも含む免疫グロブリン（Ｉｇ）重鎖のＣ末端領域を指す。一部の実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２ドメインのＮ末端と作動可能に接続された免疫グロブリン（Ｉｇ）ヒンジ領域を含む。操作されたＦｃ領域を有するタンパク質の例は、Saunders　2019年（参照により本明細書に組み込まれている、K. O. Saunders, "Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life," 2019, Frontiers in Immunology, V. 10, Art. 1296, pp. 1-20）に見出すことができる。

【０１５５】

本明細書に使用される場合、「ＥＵ番号付けシステム」という用語は、その各々がその全体で参照により本明細書に組み込まれている、Edelman, G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA, 63, 78-85 (1969)およびKabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991に記載されているような、抗体の定常領域についてのＥＵ番号付け規定を指す。

【０１５６】

本明細書に使用される場合、「Ｋａｂａｔ番号付けシステム」という用語は、抗体の可変領域についてのＫａｂａｔ番号付け慣例を指す。例えば、Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. Health and Human Services, 5th edition, 1991を参照のこと。特に注記しないかぎり、抗体の可変領域の番号付けは、Ｋａｂａｔ番号付けシステムにより表示される。

【０１５７】
本明細書に使用される場合、「と特異的に結合する」という用語は、抗原（例えば、エピトープまたは免疫複合体）に結合する分子を指し、このような結合は、当業者に理解されている。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、例えば、イムノアッセイ、ＢＩＡｃｏｒｅ（登録商標）、ＫｉｎＥｘＡ　３０００機器（Ｓａｐｉｄｙｎｅ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ、ＩＤ）、または当技術分野で公知の他のアッセイによって決定された場合、他のペプチドまたはポリペプチドに、一般的により低い親和性で結合し得る。具体的な実施形態では、抗原に特異的に結合する分子は、これらの分子が別の抗原に非特異的に結合する場合のK_Aよりも少なくとも２ｌｏｇ（例えば、係数１０）、２．５ｌｏｇ、３ｌｏｇ、４ｌｏｇ、またはそれよりも大きなK_Aで抗原に結合する。当業者は、本明細書に記載される場合の抗体が、１つよりも多い抗原に（例えば、抗体分子の異なる領域を介して）特異的に結合し得ることを認識している。特異的に結合するという用語には、異なる種の同じ抗原と交差反応性である分子が含まれる。例えば、ヒトＣＤ２０と特異的に結合する抗原結合ドメインは、別の種（例えば、カニクイザル、またはマウス）のＣＤ２０と交差反応性であり得、それでも本明細書においてヒトＣＤ２０と特異的に結合すると見なされ得る。

【０１５８】
「親和性」は、分子（例えば受容体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えばリガンド）との間の非共有結合的相互作用の合計強度を指す。特に示さないかぎり、本明細書に使用される場合の「結合親和性」は、結合ペア（例えば、抗原結合部分および抗原、または受容体およびそのリガンド）のメンバー間の１：１相互作用を反映する内因性結合親和性を指す。分子Ｘのそのパートナー Ｙに対する親和性は、一般的に、解離速度定数と会合速度定数と（それぞれｋｏｆｆおよびｋｏｎ）の比である解離定数（ＫＤ）によって表すことができる。したがって、同等の親和性は、速度定数の比が同じままであるかぎり、異なる速度定数を含み得る。親和性は、本明細書に記載される方法を含む、当技術分野において公知の確立された方法によって測定することができる。親和性を測定するための特定の方法は、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）である。

【０１５９】
２つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）の間の「同一パーセント」の決定は、数学アルゴリズムを使用して達成することができる。同一性は、特定の数学モデルまたはコンピュータープログラム（すなわち「アルゴリズム」）によってアドレス指定されたギャップアライメント（もしあれば）付きで２つ以上の配列の小さい方の間の同一マッチのパーセントを測定する。２つの配列の比較のために利用された数学アルゴリズムの特定の非限定的な例は、それらのそれぞれがその全体で参照により本明細書に組み込まれている、Karlin S & Altschul SF (1993) PNAS 90: 5873-5877のように修正されたKarlin S & Altschul SF (1990) PNAS 87: 2264-2268のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Altschul SF et al., (1990) J Mol Biol 215: 403のＢＬＡＳＴＮ、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＸプログラムに組み込まれている。ＢＬＡＳＴヌクレオチド探索は、ＮＢＬＡＳＴヌクレオチドプログラムパラメーターのセットを用いて、例えば、スコア＝１００、ワード長＝１２について行って、本明細書に記載される核酸分子と相同のヌクレオチド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質探索は、ＢＬＡＳＴＰプログラムパラメーターのセットを用いて、例えば、デフォルト設定で行って、本明細書に記載されるタンパク質分子と相同なアミノ酸配列を得ることができる。その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Altschul SF et al., (1997) Nuc Acids Res 25: 3389-3402に記載されたようにＧａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴを利用して、比較目的のギャップ付きアライメントを得ることができる。あるいは、ＰＳＩ　ＢＬＡＳＴを使用して、分子間の距離関係を検出する反復探索を行うことができる（同上）。ＢＬＡＳＴ、Ｇａｐｐｅｄ　ＢＬＡＳＴ、およびＰＳＩ　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、ＢＬＡＳＴＰおよびＢＬＡＳＴＮのもの）のデフォルトパラメーターを使用すること

ができる（例えば、米国国立バイオテクノロジー情報センター（ＮＣＢＩ）のワールドワイドウェブ、ncbi.nlm.nih.govを参照のこと）。配列の比較のために利用される数学アルゴリズムの別の具体的な非限定的な例は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11-17のアルゴリズムである。このようなアルゴリズムは、ＧＣＧ配列アライメントソフトウェアパッケージの一部であるＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれている。アミノ酸配列を比較するためにＡＬＩＧＮプログラムを利用する場合、ＰＡＭ１２０重み残基表（weight residue table）、ギャップ長ペナルティー１２、およびギャップペナルティー４を使用することができる。２つの配列の間の同一パーセントは、ギャップを許容してまたは許容せずに上記と類似の技術を使用して決定することができる。同一パーセントを計算するにあたり、典型的には正確なマッチだけが計数される。上記のように、同一パーセントは、２つのタンパク質の小さい方の間のアミノ酸マッチに基づく。したがって、例えば、ＮＣＢＩ Ｂａｓｉｃ Ｌｏｃａｌ Ａｌｉｇｎｍｅｎｔ Ｔｏｏｌ － ＢＬＡＳＴＰプログラムをデフォルト設定で使用して（探索パラメーター：ワードサイズ３、期待値０．０５、ヒットリスト１００、ギャップコスト１１，１；行列ＢＬＯＳＵＭ６２、フィルターストリング（Filter string）：Ｆ；遺伝コード：１；ウインドウサイズ：４０；閾値：１１；組成に基づく統計値（Composition Based Stats）：２；Ｋａｒｌｉｎ－Ａｌｔｓｃｈｕｌ統計値：ラムダ：０．３１２９３；０．２６７；Ｋ：０．１３２９２２；０．０４１；Ｈ：０．４０１８０９；０．１４；および相対統計値：有効探索空間：２８８９０６）、配列番号８０と配列番号２８６との同一パーセントは、１００％の同一性である。

【０１６０】

本明細書に使用される場合、「作動可能に接続された」という用語は、機能的関係にあるポリヌクレオチド配列エレメントまたはアミノ酸配列エレメントの結合を指す。例えば、ポリヌクレオチド配列は、別のポリヌクレオチド配列と機能的関係に置かれた場合に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、転写調節ポリヌクレオチド配列、例えば、プロモーター、エンハンサー、または他の発現制御エレメントは、それがタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列の転写に影響する場合、タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列と作動可能に連結されている。

【０１６１】

「対象」および「患者」という用語は、本明細書において互換的に使用され、それには、任意のヒトまたは非ヒト動物が含まれる。「非ヒト動物」という用語には、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ならびにマウス、ラットおよびモルモットなどのげっ歯類などの脊椎動物が含まれるが、それに限定されるわけではない。一部の実施形態では、対象はヒトである。

【０１６２】

本明細書に使用される場合、「投与すること」という用語は、当業者に公知の様々な方法および送達システムのいずれかを使用する、治療剤（または対象の体内で代謝または変化されてｉｎ ｖｉｖｏで治療剤を産生する治療剤の前駆物質）の対象への身体的導入を指す。例示的な経路には、例えば注射または注入による静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口の投与経路が含まれる。「非経口投与」という用語は、本明細書に使用される場合、経腸および局所投与以外の投与様式、通常は注射によるものを意味し、それには、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内の注射および注入のみならず、ｉｎ ｖｉｖｏエレクトロポレーションが含まれるが、それに限定されない。治療剤は、非経口でない経路を介して、または経口的に投与され得る。他の非経口でない経路には、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、経腟、直腸、舌下または局所的が含まれる。投与はまた、例えば、１回、複数回、および／または１つもしくは複数の長期間にわたり行うことができる。

【０１６３】

薬物または治療剤の「治療有効量」または「治療有効用量」は、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて使用する場合、疾患症状の重症度における減少、無疾患症状期間の頻度および持続時間における増加、または疾患の苦痛による機能障害もしくは能力障害の予防によって証明される、対象を発病から守るまたは疾患の後退を促進する薬物の任意の量である。治療剤が疾患の後退を促進する能力は、例えば、臨床試験中のヒト対象において、ヒトにおける効力を予測する動物モデルシステムにおいて、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで薬剤の活性をアッセイすることによって、当業者に公知の多様な方法を使用して評価することができる。

【０１６４】

「疾患」、「障害」、および「症候群」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【０１６５】

本明細書に使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」という用語、その他は、疾患および／もしくはそれに関連する症状を軽減もしくは改善すること、または所望の薬理学的および／もしくは生理学的効果を得ることを指す。疾患を治療することは、疾患またはそれに関連する症状が完全に消失することを排除しないものの、それを必要としないことが認識されている。一部の実施形態では、効果は治療的であり、すなわち効果は、疾患および／または疾患に起因し得る有害症状を部分的または完全に低減する、減らす、打ち消す、軽減する、緩和する、その強度を減少させる、または治癒するが、それに限定されない。一部の実施形態では、効果は予防的であり、すなわち、効果は、疾患の発生または再発を防止または予防する。このために、ここに開示される方法は、本明細書に記載される組成物の治療有効量を投与することを含む。

【０１６６】

５．３　融合タンパク質

ある特定の態様では、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；標的サイトゾルタンパク質と特異的に結合する部分を含むターゲティングドメインとを含む融合タンパク質が、本明細書に提供される。

【０１６７】

５．３．１　エフェクタードメイン

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はヒトである。一部の実施形態では、触媒ドメインは、天然脱ユビキチン化酵素（例えば、天然ヒト脱ユビキチン化酵素）に由来する。

【０１６８】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、完全長脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と、触媒ドメインのＮ末端、Ｃ末端、またはＮ末端およびＣ末端でのさらなるアミノ酸配列とを含む。

【０１６９】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、脱ユビキチン化酵素の天然アミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、天然脱ユビキチン化酵素のバリアントを含む。一部の実施形態では、融合タンパク質の触媒ドメインのアミノ酸配列は、天然脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、融合タンパク質の触媒ドメインのアミノ酸配列は、天然脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインのアミノ酸配列と比較して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０個のアミノ酸修飾を含む。

【０１７０】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために十分な、天然脱ユビキチン化酵素の最小のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、標的タンパク質の脱ユビキチン化を媒介するために十分な、天然脱ユビキチン化酵素の最小よりも大きなアミノ酸配列を含む。

【０１７１】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、システインプロテアーゼまたはメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はシステインプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はメタロプロテアーゼである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである。

【０１７２】

例示的な脱ユビキチン化酵素には、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、ＵＳＰ４６、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、ＵＣＨＬ５、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ３Ｌ、ＯＴＵＢ１、ＯＴＵＢ２、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、ＭＩＮＤＹ４、およびＺＵＰ１が含まれるが、それに限定されない。本開示における使用のための例示的な脱ユビキチン化酵素はまた、その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Komander, D. et al. Breaking the chains: structure and function of the deubiquitinases. Nat Rev Mol Cell Biol 10, 550-563 (2009)に開示されている。

【０１７３】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、およびＵＳＰ４６からなる群から選択される。

【０１７４】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、またはＵＣＨＬ５である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＡＴＸＮ３またはＡＴＸＮ３Ｌである。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＯＴＵＢ１またはＯＴＵＢ２である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、またはＭＩＮＤＹ４である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はＺＵＰ１である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素はＪａｂ１／Ｍｏｖ３４／Ｍｐｒ１　Ｐａｄ１　Ｎ末端＋（ＭＰＮ＋）（ＪＡＭＭ）ドメインプロテアーゼである。

【０１７５】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、表１に記載された脱ユビキチン化酵素である。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列は、表１における脱ユビ

キチン化酵素のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素のエフェクタードメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の機能的バリアントを含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインの機能的断片を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、表１における脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインの機能的バリアントを含む。

【０１７６】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つと少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１７７】

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列

番号９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２４と少

なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号２９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号３９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号４９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施

形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号５９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号６８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、

脱ユビキチン化酵素は、配列番号６９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号７９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一

のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号８９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸

配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号９９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１００と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０３と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０４と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０５と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０６と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０７と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０８と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１０９と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１０と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１１と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１１２と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１７８】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１～１１２の

うちいずれか１つの触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つの触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１７９】

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％

、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、

８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号２９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８

１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号３９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号４９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５０の触媒ドメインのアミ

ノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号５９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配

列番号６３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号６９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、

エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号７９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配

列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号８９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号９９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１００の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９

８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０３の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０４の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０５の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０６の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０７の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０８の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１０９の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１０の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１１の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、エフェクタードメインのアミノ酸配列は、配列番号１１２の触媒ドメインのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１８０】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１～１１２のうちいずれか１つ

のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

【０１８１】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からな

る脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態で

は、触媒ドメインは、配列番号２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５２

のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％

、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号６９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％

、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％

、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号９９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７

％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる脱ユビキチン化酵素に由来する。

【０１８２】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０１８３】

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の

実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８

８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一

部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４

％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１６９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００

％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１７９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８７のアミノ酸配列と少なくとも８０

％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１８９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号１９９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２００のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７

％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２０９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１６のアミノ酸配列と少なくとも

８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２１９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、触媒ドメインは、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０１８４】

下記表１は、例示的なヒト脱ユビキチン化酵素および例示的なヒト脱ユビキチン化酵素の例示的な触媒ドメインのアミノ酸配列を記載するものである。触媒ドメインは例示的である。当業者は、脱ユビキチン化を媒介するために十分な、ヒト脱ユビキチン化酵素のアミノ酸配列（例えば触媒ドメイン）を容易に決定することができよう。本明細書に記載される融合タンパク質における使用のための触媒ドメインを導き出すために、ヒト脱ユビキチン化酵素（その機能的断片またはバリアント）のいずれかが使用され得る。

【０１８５】

【表１－１】

表 1. 例示的なヒト脱ユビキチン化酵素およびその例示的な触媒ドメインのアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列	配列番号	例示的な触媒ドメイン (アミノ酸配列)
UBP27_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ27	1	MCKDYVYDKDIEQIAKEEQGEALKLQASTSTEVSHQQCSVPGLGEKFPTWETTKPELELLGHNPRRRRITSSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHTPILRDFFLSDRHRCEMPSPELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAHEFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAANNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPMSPGRESSVNGESHIPGITTLTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKITTYISFPLELDMTPFMASSKESRMNGQLQLPTNSGNNENKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASIKDVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKVKEMNTQAY	113	SSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHTPILRDFFLSDRHRCEMPSPELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAHEFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAANNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPMSPGRESSVNGESHIPGITTLTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKITTYISFPLELDMTPFMASSKESRMNGQLQLPTNSGNNENKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASIKDVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKVKEMNTQAY

【０１８６】

【表１－２】

UBP48_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ48	2	MAPRLQLEKAAWRWAETVRPEEVSQEHIETAYRIWLEPCIRGVCRRNCKGNPNCLVGIGEHIWLGEIDENSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQEEKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRYIDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFSKLFMSLLEDTLSKQKNPDVRNIVQQQFCGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLMRFVFDRQTGHKKKLNTYIGFSEILDMEPYVEHKGGSYVYELSAVLIHRGVSAYSGHYIAHVKDPQSGEWYKFNDEDIEKMEGKKLQLGIEEDLAEPSKSQTRKPKCGKGTHCSRNAYMLVYRLQT	114	

【０１８７】

【表１－３】

UBP3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ3	3	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSW CCSVCRSNKSPWVCLTCSSVHCGRYVN GHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQ HTVCMDCSSYSTYCYRCDDFVVNDTKL GLVQKVREHLQNLENSAFTADRHKKRK LLENSTLNSKLLKVNGSTTAICATGLR NLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCCYFKE LPAVELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNV SLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPESLF YVVWKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLD HLHLELQGGFNGVSRSAILQENSTLSA SNKCCINGASTVVTAIFGGILQNEVNC LICGTESRKFDPFLDLSLDIPSQFRSK RSKNQENGPVCSLRDCLRSFTDLEELD ETELYMCHKCKKKQKSTKKFWIQKLPK VLCLHLKRFHWTAYLRNKVDTYVEFPL RGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAV VVHHGSGVGSGHYTAYATHEGRWFHFN DSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQA KAGSDKL	115	TAICATGLRNLGNTCFMNAILQSL SNIEQFCCYFKELPAVELRNGKTA GRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKT LCALWQGSQTAFSPESLFYVVWKI MPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLH LELQGGFNGVSRSAILQENSTLSA SNKCCINGASTVVTAIFGGILQNE VNCLICGTESRKFDPFLDLSLDIP SQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCLR SFTDLEELDETELYMCHKCKKKQK STKKFWIQKLPKVLCLHLKRFHWT AYLRNKVDTYVEFPLRGLDMKCYL LEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGS GVGSGHYTAYATHEGRWFHFNDST VTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQ
U17LB_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質11	4	QLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGN TCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHS QTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGH VIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFT VDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQ IFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLD IALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVL ILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDM QPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAGWSC HNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTAS SITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSES VSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRD HPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWK FLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPDVLV IHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSST TPTHQESMNTGTLASLRGRARRSKGKN KHSKRALLVCQ	116	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１８８】

【表１－４】

UBP1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ1	5	MPGVIPSESNGLSRGSPSKKNRLSLKF FQKKETKRALDFTDSQENEEKASEYRA SEIDQVVPAAQSSPINCEKRENLLPFV GLNNLGNTCYLNSILQVLYFCPGFKSG VKHLFNIISRKKEALKDEANQKDKGNC KEDSLASYELICSLQSLIISVEQLQAS FLLNPEKYTDELATQPRRLLNTLRELN PMYEGYLQHDAQEVLQCILGNIQETCQ LLKKEEVKNVAELPTKVEEIPHPKEEM NGINSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNGK RKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSLEENQ RQTRSKRKATSDTLESPPKIIPKYISE NESPRPSQKKSRVKINWLKSATKQPSI LSKFCSLGKITTNQGVKGQSKENECDP EEDLGKCESDNTTNGCGLESPGNTVTP VNVNEVKPINKGEEQIGFELVEKLFQG QLVLRTRCLECESLTERREDFQDISVP VQEDELSKVEESSEISPEPKTEMKTLR WAISQFASVERIVGEDKYFCENCHHYT EAERSLLFDKMPEVITIHLKCFAASGL EFDCYGGGLSKINTPLLTPLKLSLEEW STKPTNDSYGLFAVVMHSGITISSGHY TASVKVTDLNSLELDKGNFVVDQMCEI GKPEPLNEEEARGVVENYNDEEVSIRV GGNTQPSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSK ADYELYNKASNPDKVASTAFAENRNSE TSDTTGTHESDRNKESSDQTGINISGF ENKISYVVQSLKEYEGKWLLFDDSEVK VTEEKDFLNSLSPSTSPTSTPYLLFYK KL	117	LPFVGLNNLGNTCYLNSILQVLYF CPGFKSGVKHLFNIISRKKEALKD EANQKDKGNCKEDSLASYELICSL QSLIISVEQLQASFLLNPEKYTDE LATQPRRLLNTLRELNPMYEGYLQ HDAQEVLQCILGNIQETCQLLKKE EVKNVAELPTKVEEIPHPKEEMNG INSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGNG KRKSDTEFGNMKKKVKLSKEHQSL EENQRQTRSKRKATSDTLESPPKI IPKYISENESPRPSQKKSRVKINW LKSATKQPSILSKFCSLGKITTNQ GVKGQSKENECDPEEDLGKCESDN TTNGCGLESPGNTVTPVNVNEVKP INKGEEQIGFELVEKLFQGQLVLR TRCLECESLTERREDFQDISVPVQ EDELSKVEESSEISPEPKTEMKTL RWAISQFASVERIVGEDKYFCENC HHYTEAERSLLFDKMPEVITIHLK CFAASGLEFDCYGGGLSKINTPLL TPLKLSLEEWSTKPTNDSYGLFAV VMHSGITISSGHYTASVKVTDLNS LELDKGNFVVDQMCEIGKPEPLNE EEARGVVENYNDEEVSIRVGGNTQ PSKVLNKKNVEAIGLLGGQKSKAD YELYNKASNPDKVASTAFAENRNS ETSDTTGTHESDRNKESSDQTGIN ISGFENKISYVVQSLKEYEGKWLL FDDSEVKVTEEKDFLNSLSPSTSP TSTPYLLFYKKL

【０１８９】

【表１－５】

UBP40_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ40	6	MFGDLFEEEYSTVSNNQYGKGKKLKTK ALEPPAPREFTNLSGIRNQGGTCYLNS LLQTLHFTPEFREALFSLGPEELGLFE DKDKPDAKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQHDVQ ELNRILFSALETSLVGTSGHDLIYRLY HGTIVNQIVCKECKNVSERQEDFLDLT VAVKNVSGLEDALWNMYVEEEVFDCDN LYHCGTCDRLVKAAKSAKLRKLPPFLT VSLLRFNFDFVKCERYKETSCYTFPLR INLKPFCEQSELDDLEYIYDLFSVIIH KGGCYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMILKAI LLEENNLIPVDQLGQKLLKKIGISWNK KYRKQHGPLRKFLQLHSQIFLLSSDES TVRLLKNSSLQAESDFQRNDQQIFKML PPESPGLNNSISCPHWFDINDSKVQPI REKDIEQQFQGKESAYMLFYRKSQLQR PPEARANPRYGVPCHLLNEMDAANIEL QTKRAECDSANNTFELHLHLGPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKTLGD LRQSIFQLLEFWEGDMVLSVAKLVPAG LHIYQSLGGDELTLCETEIADGEDIFV WNGVEVGGVHIQTGIDCEPLLLNVLHL DTSSDGEKCCQVIESPHVFPANAEVGT VLTALAIPAGVIFINSAGCPGGEGWTA IPKEDMRKTFREQGLRNGSSILIQDSH DDNSLLTKEEKWVTSMNEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVFDIRIKA IKELKLMKELADNSCLRPIDRNGKLLC PVPDSYTLKEAELKMGSSLGLCLGKAP SSSQLFLFFAMGSDVQPGTEMEIVVEE TISVRDCLKLMLKKSGLQGDAWHLRKM DWCYEAGEPLCEEDATLKELLICSGDT LLLIEGQLPPLGFLKVPIWWYQLQGPS GHWESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDATLAE LKSQAMTLPPFLEFGVPSPAHLRAWTV ERKRPGRLLRTDRQPLREYKLGRRIEI CLEPLQKGENLGPQDVLLRTQVRIPGE RTYAPALDLVWNAAQGGTAGSLRQRVA DFYRLPVEKIEIAKYFPEKFEWLPISS WNQQITKRKKKKKQDYLQGAPYYLKDG DTIGVKNLLIDDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQEALHEQSSYILSSAE TPARPRAPETSLSIHVGSFR	118	FTNLSGIRNQGGTCYLNSLLQTLH FTPEFREALFSLGPEELGLFEDKD KPDAKVRIIPLQLQRLFAQLLLLD QEAASTADLTDSFGWTSNEEMRQH DVQELNRILFSALETSLVGTSGHD LIYRLYHGTIVNQIVCKECKNVSE RQEDFLDLTVAVKNVSGLEDALWN MYVEEEVFDCDNLYHCGTCDRLVK AAKSAKLRKLPPFLTVSLLRFNFD FVKCERYKETSCYTFPLRINLKPF CEQSELDDLEYIYDLFSVIIHKGG CYGGHYHVYIKDVDHLGNWQFQEE KSKPDVNLKDLQSEEEIDHPLMIL KAILLEENNLIPVDQLGQKLLKKI GISWNKKYRKQHGPLRKFLQLHSQ IFLLSSDESTVRLLKNSSLQAESD FQRNDQQIFKMLPPESPGLNNSIS CPHWFDINDSKVQPIREKDIEQQF QGKESAYMLFYRKSQLQRPPEARA NPRYGVPCHLLNEMDAANIELQTK RAECDSANNTFELHLHLGPQYHFF NGALHPVVSQTESVWDLTFDKRKT LGDLRQSIFQLLEFWEGDMVLSVA KLVPAGLHIYQSLGGDELTLCETE IADGEDIFVWNGVEVGGVHIQTGI DCEPLLLNVLHLDTSSDGEKCCQV IESPHVFPANAEVGTVLTALAIPA GVIFINSAGCPGGEGWTAIPKEDM RKTFREQGLRNGSSILIQDSHDDN SLLTKEEKWVTSMNEIDWLHVKNL CQLESEEKQVKISATVNTMVFDIR IKAIKELKLMKELADNSCLRPIDR NGKLLCPVPDSYTLKEAELKMGSS LGLCLGKAPSSSQLFLFFAMGSDV QPGTEMEIVVEETISVRDCLKLML KKSGLQGDAWHLRKMDWCYEAGEP LCEEDATLKELLICSGDTLLLIEG QLPPLGFLKVPIWWYQLQGPSGHW ESHQDQTNCTSSWGRVWRATSSQG ASGNEPAQVSLLYLGDIEISEDAT LAELKSQAMTLPPFLEFGVPSPAH LRAWTVERKRPGRLLRTDRQPLRE YKLGRRIEICLEPLQKGENLGPQD VLLRTQVRIPGERTYAPALDLVWN AAQGGTAGSLRQRVADFYRLPVEK IEIAKYFPEKFEWLPISSWNQQIT KRKKKKKQDYLQGAPYYLKDGDTI GVKNLLIDDDDDFSTIRDDTGKEK QKQRALGRRKSQ

【０１９０】

【表１－６】

UBP7_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ7	7	MNHQQQQQQQKAGEQQLSEPEDMEMEA GDTDDPPRITQNPVINGNVALSDGHNT AEEDMEDDTSWRSEATFQFTVERFSRL SESVLSPPCFVRNLPWKIMVMPRFYPD RPHQKSVGFFLQCNAESDSTSWSCHAQ AVLKIINYRDDEKSFSRRISHLFFHKE NDWGFSNFMAWSEVTDPEKGFIDDDKV TFEVFVQADAPHGVAWDSKKHTGYVGL KNQGATCYMNSLLQTLFFTNQLRKAVY MMPTEGDDSSKSVPLALQRVFYELQHS DKPVGTKKLTKSFGWETLDSFMQHDVQ ELCRVLLDNVENKMKGTCVEGTIPKLF RGKMVSYIQCKEVDYRSDRREDYYDIQ LSIKGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVLHLQ LMRFMYDPQTDQNIKINDRFEFPEQLP LDEFLQKTDPKDPANYILHAVLVHSGD NHGGHYVVYLNPKGDGKWCKFDDDVVS RCTKEEAIEHNYGGHDDDLSVRHCTNA YMLVYIRESKLSEVLQAVTDHDIPQQL VERLQEEKRIEAQKRKERQEAHLYMQV QIVAEDQFCGHQGNDMYDEEKVKYTVF KVLKNSSLAEFVQSLSQTMGFPQDQIR LWPMQARSNGTKRPAMLDNEADGNKTM IELSDNENPWTIFLETVDPELAASGAT LPKFDKDHDVMLFLKMYDPKTRSLNYC GHIYTPISCKIRDLLPVMCDRAGFIQD TSLILYEEVKPNLTERIQDYDVSLDKA LDELMDGDIIVFQKDDPENDNSELPTA KEYFRDLYHRVDVIFCDKTIPNDPGFV VTLSNRMNYFQVAKTVAQRLNTDPMLL QFFKSQGYRDGPGNPLRHNYEGTLRDL LQFFKPRQPKKLYYQQLKMKITDFENR RSFKCIWLNSQFREEEITLYPDKHGCV RDLLEECKKAVELGEKASGKLRLLEIV SYKIIGVHQEDELLECLSPATSRTFRI EEIPLDQVDIDKENEMLVTVAHFHKEV FGTFGIPFLLRIHQGEHFREVMKRIQS LLDIQEKEFEKFKFAIVMMGRHQYINE DEYEVNLKDFEPQPGNMSHPRPWLGLD HFNKAPKRSRYTYLEKAIKIHN	119	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKS FGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDN VENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVL HLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNY GGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRE

【０１９１】

【表１－７】

U17L5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質5	8	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLAKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	120	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLAKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL
U17LL_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質21	9	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	121	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLT LLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL

【０１９２】

【表１－８】

U17LA_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質10	10	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKPPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYKPPLANYMLFREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHIPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMRKACLPGHKQVDRHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHNSAKVLILVLKRFPDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYSSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGVEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL	122	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYKPPLANYMLFREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHIPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMRKACLPGHKQVDRHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHNSAKVLILVLKRFPDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYSSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGVEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL
UBP41_ヒト推定ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ41	11	MDGVLFRAHQCQYVHPCVHVYVTVGLMDPLCERKEKASKQERENPLAHLAAWGLVGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFARILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLEKMQDSRQKAVWPLELAYCLQKYNVPLFVQHDAAQLYLKLWNLIKDQIADVHLVERLQALYMIRMKDSLICLDCAMESSRNSSMLTLRLSFFDVDSKPLKTLEDALHCFFQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICHSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNPNYHW	123	WGLVGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFARILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLEKMQDSRQKAVWPLELAYCLQKYNVPLFVQHDAAQLYLKLWNLIKDQIADVHLVERLQALYMIRMKDSLICLDCAMESSRNSSMLTLRLSFFDVDSKPLKTLEDALHCFFQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVLKLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKICHSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQSGGQYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAVDGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNPNYHW

【０１９３】

【表１－９】

UBP38_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ38	12	MDKILEGLVSSSHPLPLKRVIVRKVVE SAEHWLDEAQCEAMFDLTTRLILEGQD PFQRQVGHQVLEAYARYHRPEFESFFN KTFVLGLLHQGYHSLDRKDVAILDYIH NGLKLIMSCPSVLDLFSLLQVEVLRMV CERPEPQLCARLSDLLTDFVQCIPKGK LSITFCQQLVRTIGHFQCVSTQERELR EYVSQVTKVSNLLQNIWKAEPATLLPS LQEVFASISSTDASFEPSVALASLVQH IPLQMITVLIRSLTTDPNVKDASMTQA LCRMIDWLSWPLAQHVDTWVIALLKGL AAVQKFTILIDVTLLKIELVFNRLWFP LVRPGALAVLSHMLLSFQHSPEAFHLI VPHVVNLVHSFKNDGLPSSTAFLVQLT ELIHCMMYHYSGFPDLYEPILEAIKDF PKPSEEKIKLILNQSAWTSQSNSLASC LSRLSGKSETGKTGLINLGNTCYMNSV IQALFMATDFRRQVLSLNLNGCNSLMK KLQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEASR PPWFTPRSQQDCSEYLRFLLDRLHEEE KILKVQASHKPSEILECSETSLQEVAS KAAVLTETPRTSDGEKTLIEKMFGGKL RTHIRCLNCRSTSQKVEAFTDLSLAFC PSSSLENMSVQDPASSPSIQDGGLMQA SVPGPSEEPVVYNPTTAAFICDSLVNE KTIGSPPNEFYCSENTSVPNESNKILV NKDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFLAPE ILTGDNQYYCENCASLQNAEKTMQITE EPEYLILTLLRFSYDQKYHVRRKILDN VSLPLVLELPVKRITSFSSLSESWSVD VDFTDLSENLAKKLKPSGTDEASCTKL VPYLLSSVVVHSGISSESGHYYSYARN ITSTDSSYQMYHQSEALALASSQSHLL GRDSPSAVFEQDLENKEMSKEWFLFND SRVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYVLL YKKQHSTNGLSGNNPTSGLWINGDPPL QKELMDAITKDNKLYLQEQELNARARA LQAASASCSFRPNGFDDNDPPGSCGPT GGGGGGGFNTVGRLVF	124	SETGKTGLINLGNTCYMNSVIQAL FMATDFRRQVLSLNLNGCNSLMKK LQHLFAFLAHTQREAYAPRIFFEA SRPPWFTPRSQQDCSEYLRFLLDR LHEEEKILKVQASHKPSEILECSE TSLQEVASKAAVLTETPRTSDGEK TLIEKMFGGKLRTHIRCLNCRSTS QKVEAFTDLSLAFCPSSSLENMSV QDPASSPSIQDGGLMQASVPGPSE EPVVYNPTTAAFICDSLVNEKTIG SPPNEFYCSENTSVPNESNKILVN KDVPQKPGGETTPSVTDLLNYFLA PEILTGDNQYYCENCASLQNAEKT MQITEEPEYLILTLLRFSYDQKYH VRRKILDNVSLPLVLELPVKRITS FSSLSESWSVDVDFTDLSENLAKK LKPSGTDEASCTKLVPYLLSSVVV HSGISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHLLGRDS PSAVFEQDLENKEMSKEWFLFNDS RVTFTSFQSVQKITSRFPKDTAYV LLYKKQH

【０１９４】

【表１－１０】

UBP43_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ43	13	MDLGPGDAAGGGPLAPRPRRRRSLRRLFSRFLLALGSRSRPGDSPPRPQPGHCDGDGEGGFACAPGPVPAAPGSPGEERPPGPQPQLQLPAGDGARPPGAQGLKNHGNTCFMNAVVQCLSNTDLLAEFLALGRYRAAPGRAEVTEQLAALVRALWTREYTPQLSAEFKNAVSKYGSQFQGNSQHDALEFLLLWLLDRVHEDLEGSSRGPVSEKLPPEATKTSENCLSPSAQLPLGQSFVQSHFQAQYRSSLTCPHCLKQSNTFDPFLCVSLPIPLRQTRFLSVTLVFPSKSQRFLRVGLAVPILSTVAALRKMVAEEGGVPADEVILVELYPSGFQRSFFDEEDLNTIAEGDNVYAFQVPPSPSQGTLSAHPLGLSASPRLAAREGQRFSLSLHSESKVLILFCNLVGSGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQLQQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGSLFSIRVVGLSVACSYLSPKDSRPLCHWAVDRVLHLRRPGGPPHVKLAVEWDSSVKERLFGSLQEERAQDADSVWQQQQAHQQHSCTLDECFQFYTKEEQLAQDDAWKCPHCQVLQQGMVKLSLWTLPDILIIHLKRFCQVGERRNKLSTLVKFPLSGLNMAPHVAQRSTSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYPLDFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTAYCRNSLDGQWYSYDDSTVEPLREDEVNTRGAYILFYQKRN	125	RPPGAQGLKNHGNTCFMNAVVQCLSNTDLLAEFLALGRYRAAPGRAEVTEQLAALVRALWTREYTPQLSAEFKNAVSKYGSQFQGNSQHDALEFLLWLLDRVHEDLEGSSRGPVSEKLPPEATKTSENCLSPSAQLPLGQSFVQSHFQAQYRSSLTCPHCLKQSNTFDPFLCVSLPIPLRQTRFLSVTLVFPSKSQRFLRVGLAVPILSTVAALRKMVAEEGGVPADEVILVELYPSGFQRSFFDEEDLNTIAEGDNVYAFQVPPSPSQGTLSAHPLGLSASPRLAAREGQRFSLSLHSESKVLILFCNLVGSGQQASRFGPPFLIREDRAVSWAQLQQSILSKVRHLMKSEAPVQNLGSLFSIRVVGLSVACSYLSPKDSRPLCHWAVDRVLHLRRPGGPPHVKLAVEWDSSVKERLFGSLQEERAQDADSVWQQQQAHQQHSCTLDECFQFYTKEEQLAQDDAWKCPHCQVLQQGMVKLSLWTLPDILIIHLKRFCQVGERRNKLSTLVKFPLSGLNMAPHVAQRSTSPEAGLGPWPSWKQPDCLPTSYPLDFLYDLYAVCNHHGNLQGGHYTAYCRNSLDGQWYSYDDSTVEPLREDEVNTRGAYILFYQKRN

【０１９５】

【表１－１１】

UBP2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 2	14	MSQLSSTLKRYTESARYTDAHYAKSGY GAYTPSSYGANLAASLLEKEKLGFKPV PTSSFLTRPRTYGPSSLLDYDRGRPLL RPDITGGGKRAESQTRGTERPLGSGLS GGSGFPYGVTNNCLSYLPINAYDQGVT LTQKLDSQSDLARDFSSLRTSDSYRID PRNLGRSPMLARTRKELCTLQGLYQTA SCPEYLVDYLENYGRKGSASQVPSQAP PSRVPEIISPTYRPIGRYTLWETGKGQ APGPSRSSSPGRDGMNSKSAQGLAGLR NLGNTCFMNSILQCLSNTRELRDYCLQ RLYMRDLHHGSNAHTALVEEFAKLIQT IWTSSPNDVVSPSEFKTQIQRYAPRFV GYNQQDAQEFLRFLLDGLHNEVNRVTL RPKSNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGYCS TVFDPFWDLSLPIAKRGYPEVTLMDCM RLFTKEDVLDGDEKPTCCRCRGRKRCI KKFSIQRFPKILVLHLKRFSESRIRTS KLTTFVNFPLRDLDLREFASENTNHAV YNLYAVSNHSGTTMGGHYTAYCRSPGT GEWHTFNDSSVTPMSSSQVRTSDAYLL FYELASPPSRM	126	SAQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCL SNTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSN AHTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDV VSPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQD AQEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPK SNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLE REDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCG YCSTVFDPFWDLSLPIAKRGYPEV TLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCC RCRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLH LKRFSESRIRTSKLTTFVNFPLRD LDLREFASENTNHAVYNLYAVSNH SGTTMGGHYTAYCRSPGTGEWHTF NDSSVTPMSSSQVRTSDAYLLFYE LAS
UBP45_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 45	15	MRVKDPTKALPEKAKRSKRPTVPHDED SSDDIAVGLTCQHVSHAISVNHVKRAI AENLWSVCSECLKERRFYDGQLVLTSD IWLCLKCGFQGCGKNSESQHSLKHFKS SRTEPHCIIINLSTWIIWCYECDEKLS THCNKKVLAQIVDFLQKHASKTQTSAF SRIMKLCEEKCETDEIQKGGKCRNLSV RGITNLGNTCFFNAVMQNLAQTYTLTD LMNEIKESSTKLKIFPSSDSQLDPLVV ELSRPGPLTSALFLFLHSMKETEKGPL SPKVLFNQLCQKAPRFKDFQQQDSQEL LHYLLDAVRTEETKRIQASILKAFNNP TTKTADDETRKKVKAYGKEGVKMNFID RIFIGELTSTVMCEECANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYRSLR ETDHDRYSGNVTIENIHQPRAAKKHSS SKDKSQLIHDRKCIRKLSSGETVTYQK NENLEMNGDSLMFASLMNSESRLNESP TDDSEKEASHSESNVDADSEPSESESA SKQTGLFRSSSGSGVQPDGPLYPLSAG KLLYTKETDSGDKEMAEAISELRLSST VTGDQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITTSKECSIQ SCLYQFTSMELLMGNNKLLCENCTKNK QKYQEETSFAEKKVEGVYTNARKQLLI SAVPAVLILHLKRFHQAGLSLRKVNRH VDFPLMLDLAPFCSATCKNASVGDKVL YGLYGIVEHSGSMREGHYTAYVKVRTP SRKLSEHNTKKKNVPGLKAADNESAGQ WVHVSDTYLQVVPESRALSAQAYLLFY ERVL	127	LSVRGITNLGNTCFFNAVMQNLAQ TYTLTDLMNEIKESSTKLKIFPSS DSQLDPLVVELSRPGPLTSALFLF LHSMKETEKGPLSPKVLFNQLCQK APRFKDFQQQDSQELLHYLLDAVR TEETKRIQASILKAFNNPTTKTAD DETRKKVKAYGKEGVKMNFIDRIF IGELTSTVMCEECANISTVKDPFI DISLPIIEERVSKPLLWGRMNKYR SLRETDHDRYSGNVTIENIHQPRA AKKHSSSKDKSQLIHDRKCIRKLS SGETVTYQKNENLEMNGDSLMFAS LMNSESRLNESPTDDSEKEASHSE SNVDADSEPSESESASKQTGLFRS SSGSGVQPDGPLYPLSAGKLLYTK ETDSGDKEMAEAISELRLSSTVTG DQDFDRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITTSKEC SIQSCLYQFTSMELLMGNNKLLCE NCTKNKQKYQEETSFAEKKVEGVY TNARKQLLISAVPAVLILHLKRFH QAGLSLRKVNRHVDFPLMLDLAPF CSATCKNASVGDKVLYGLYGIVEH SGSMREGHYTAYVKVRTPSRKLSE HNTKKKNVPGLKAADNESAGQWVH VSDTYLQVVPESRALSAQAYLLFY ERVL

【０１９６】

【表１－１２】

UBP32_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ32	16	MGAKESRIGFLSYEEALRRVTDVELKR LKDAFKRTCGLSYYMGQHCFIREVLGD GVPPKVAEVIYCSFGGTSKGLHFNNLI VGLVLLTRGKDEEKAKYIFSLFSSESG NYVIREEMERMLHVVDGKVPDTLRKCF SEGEKVNYEKFRNWLFLNKDAFTFSRW LLSGGVYVTLTDDSDTPTFYQTLAGVT HLEESDIIDLEKRYWLLKAQSRTGRFD LETFGPLVSPPIRPSLSEGLFNAFDEN RDNHIDFKEISCGLSACCRGPLAERQK FCFKVFDVDRDGVLSRVELRDMVVALL EVWKDNRTDDIPELHMDLSDIVEGILN AHDTTKMGHLTLEDYQIWSVKNVLANE FLNLLFQVCHIVLGLRPATPEEEGQII RGWLERESRYGLQAGHNWFIISMQWWQ QWKEYVKYDANPVVIEPSSVLNGGKYS FGTAAHPMEQVEDRIGSSLSYVNTTEE KFSDNISTASEASETAGSGFLYSATPG ADVCFARQHNTSDNNNQCLLGANGNIL LHLNPQKPGAIDNQPLVTQEPVKATSL TLEGGRLKRTPQLIHGRDYEMVPEPVW RALYHWYGANLALPRPVIKNSKTDIPE LELFPRYLLFLRQQPATRTQQSNIWVN MGNVPSPNAPLKRVLAYTGCFSRMQTI KEIHEYLSQRLRIKEEDMRLWLYNSEN YLTLLDDEDHKLEYLKIQDEQHLVIEV RNKDMSWPEEMSFIANSSKIDRHKVPT EKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCVSNTQ PLTQYFISGRHLYELNRTNPIGMKGHM AKCYGDLVQELWSGTQKNVAPLKLRWT IAKYAPRFNGFQQQDSQELLAFLLDGL HEDLNRVHEKPYVELKDSDGRPDWEVA AEAWDNHLRRNRSIVVDLFHGQLRSQV KCKTCGHISVRFDPFNFLSLPLPMDSY MHLEITVIKLDGTTPVRYGLRLNMDEK YTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAEVHGS NIKNFPQDNQKVRLSVSGFLCAFEIPV PVSPISASSPTQTDFSSSPSTNEMFTL TTNGDLPRPIFIPNGMPNTVVPCGTEK NFTNGMVNGHMPSLPDSPFTGYIIAVH RKMMRTELYFLSSQKNRPSLFGMPLIV PCTVHTRKKDLYDAVWIQVSRLASPLP PQEASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVVQ KDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCGEDRA FIGNAYIAVDWDPTALHLRYQTSQERV VDEHESVEQSRRAQAEPINLDSCLRAF TSEEELGENEMYYCSKCKTHCLATKKL DLWRLPPILIIHLKRFQFVNGRWIKSQ KIVKFPRESFDPSAFLVPRDPALCQHK PLTPQGDELSEPRILAREVKKVDAQSS AGEEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGSP SSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPRTLGR	128	TEKGATGLSNLGNTCFMNSSIQCV SNTQPLTQYFISGRHLYELNRTNP IGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQK NVAPLKLRWTIAKYAPRFNGFQQQ DSQELLAFLLDGLHEDLNRVHEKP YVELKDSDGRPDWEVAAEAWDNHL RRNRSIVVDLFHGQLRSQVKCKTC GHISVRFDPFNFLSLPLPMDSYMH LEITVIKLDGTTPVRYGLRLNMDE KYTGLKKQLSDLCGLNSEQILLAE VHGSNIKNFPQDNQKVRLSVSGFL CAFEIPVPVSPISASSPTQTDFSS SPSTNEMFTLTTNGDLPRPIFIPN GMPNTVVPCGTEKNFTNGMVNGHM PSLPDSPFTGYIIAVHRKMMRTEL YFLSSQKNRPSLFGMPLIVPCTVH TRKKDLYDAVWIQVSRLASPLPPQ EASNHAQDCDDSMGYQYPFTLRVV QKDGNSCAWCPWYRFCRGCKIDCG EDRAFIGNAYIAVDWDPTALHLRY QTSQERVVDEHESVEQSRRAQAEP INLDSCLRAFTSEEELGENEMYYC SKCKTHCLATKKLDLWRLPPILII HLKRFQFVNGRWIKSQKIVKFPRE SFDPSAFLVPRDPALCQHKPLTPQ GDELSEPRILAREVKKVDAQSSAG EEDVLLSKSPSSLSANIISSPKGS PSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSPR TLGRSKGRLRLPQIGSKNKLSSSK ENLDASKENGAGQICELADALSRG HVLGGSQPELVTPQDHEVALANGF LYEHEACGNGYSNGQLGNHSEEDS TDDQREDTRIKPIYNLYAISCHSG ILGGGHYVTYAKNPNCKWYCYNDS SCKELHPDEIDTDSAYILFYEQQG IDYAQFLPKTDGKKMADTSSMDED FESDYKKYCVLQ

【０１９７】

【表１－１３】

		SKGRLRLPQIGSKNKLSSSKENLDASK ENGAGQICELADALSRGHVLGGSQPEL VTPQDHEVALANGFLYEHEACGNGYSN GQLGNHSEEDSTDDQREDTRIKPIYNL YAISCHSGILGGGHYVTYAKNPNCKWY CYNDSSCKELHPDEIDTDSAYILFYEQ QGIDYAQFLPKTDGKKMADTSSMDEDF ESDYKKYCVLQ		
U17L6_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質6	17	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGSED	129	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０１９８】

【表１－１４】

UBP42_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ42	18	MTIVDKASESSDPSAYQNQPGSSEAVSPGDMDAGSASWGAVSSLNDVSNHTLSLGPVPGAVVYSSSSVPDKSKPSPQKDQALGDGIAPPQKVLFPSEKICLKWQQTHRVGAGLQNLGNTCFANAALQCLTYTPPLANYMLSHEHSKTCHAEGFCMMCTMQAHITQALSNPGDVIKPMFVINEMRRIARHFRFGNQEDAHEFLQYTVDAMQKACLNGSNKLDRHTQATTLVCQIFGGYLRSRVKCLNCKGVSDTFDPYLDITLEIKAAQSVNKALEQFVKPEQLDGENSYKCSKCKKMVPASKRFTIHRSSNVLTLSLKRFANFTGGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQPNGEPIVYVLYAVLVHTGFNCHAGHYFCYIKASNGLWYQMNDSIVSTSDIRSVLSQQAYVLFYIRSHDVKNGGELTHPTHSPGQSSPRPVISQRVVTNKQAAPGFIGPQLPSHMIKNPPHLNGTGPLKDTPSSSMSSPNGNSSVNRASPVNASASVQNWSVNRSSVIPEHPKKQKITISIHNKLPVRQCQSQPNLHSNSLENPTKPVPSSTITNSAVQSTSNASTMSVSSKVTKPIPRSESCSQPVMNGKSKLNSSVLVPYGAESSEDSDEESKGLGKENGIGTIVSSHSPGQDAEDEEATPHELQEPMTLNGANSADSDSDPKENGLAPDGASCQGQPALHSENPFAKANGLPGKLMPAPLLSLPEDKILETFRLSNKLKGSTDEMSAPGAERGPPEDRDAEPQPGSPAAESLEEPDAAAGLSSTKKAPPPRDPGTPATKEGAWEAMAVAPEEPPPSAGEDIVGDTAPPDLCDPGSLTGDASPLSQDAKGMIAEGPRDSALAEAPEGLSPAPPARSEEPCEQPLLVHPSGDHARDAQDPSQSLGAPEAAERPPAPVLDMAPAGHPEGDAEPSPGERVEDAAAPKAPGPSPAKEKIGSLRKVDRGHYRSRRERSSSGEPARESRSKTEGHRHRRRRTCPRERDRQDRHAPEHHPGHGDRLSPGERRSLGRCSHHHSRHRSGVELDWVRHHYTEGERGWGREKFYPDRPRWDRCRYYHDRYALYAARDWKPFHGGREHERAGLHERPHKDHNRGRRGCEPARERERHRPSSPRAGAPHALAPHPDRFSHDRTALVAGDNCNLSDRFHEHENGKSRKRRHDSVENSDSHVEKKARRSEQKDPLEEPKAKKHKKSKKKKKSKDKHRDRDSRHQQDSDLSAACSDADLHRHKKKKKKKKRHSRKSEDFVKDSELHLPRVTSLETVAQFRRAQGGFPLSGGPPLEGVGPFREKTKHLRMESRDDRCRLFEYGQGKRRYLELGR	130	RVGAGLQNLGNTCFANAALQCLTYTPPLANYMLSHEHSKTCHAEGFCMMCTMQAHITQALSNPGDVIKPMFVINEMRRIARHFRFGNQEDAHEFLQYTVDAMQKACLNGSNKLDRHTQATTLVCQIFGGYLRSRVKCLNCKGVSDTFDPYLDITLEIKAAQSVNKALEQFVKPEQLDGENSYKCSKCKKMVPASKRFTIHRSSNVLTLSLKRFANFTGGKIAKDVKYPEYLDIRPYMSQPNGEPIVYVLYAVLVHTGFNCHAGHYFCYIKASNGLWYQMNDSIVSTSDIRSVLSQQAYVLFYIRSHDVKNGGE

【０１９９】

【表１－１５】

U17L7_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質7	19	MEDDSLYLGGDWQFNHFSKLTSSRLDA AFAEIQRTSLSEKSPLSSETRFDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQKIGNTFYVNVSLQCLTYTLPLSNYM LSREDSQTCHLHKCCMFCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQVLAAGFHRGEQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQLDHHSKD TTLIHQIFGAYWRSQIKYLHCHGVSDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP KELNGENAYHCGLCLQKAPASKTLTLP TSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQY PKCRDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASGITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQ GELKRDHPCLQVPELDEHLVERATQES TLDHWKFPQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSTKPTDQESMNTGTLASLQGSTR RSKGNNKHSKRSLLVCQ	131	AVGAGLQKIGNTFYVNVSLQCLTY TLPLSNYMLSREDSQTCHLHKCCM FCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQV LAAGFHRGEQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQLDHHSKDTTLIHQI FGAYWRSQIKYLHCHGVSDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPK ELNGENAYHCGLCLQKAPASKTLT LPTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLA KNVQYPKCRDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASGITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRPATQGELKRDH PCLQVPEL
U17LH_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質17	20	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLV HAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYVLFYIQKSEW ERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQES TLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSL LNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRAR RSKGKNKHSKRALLVCQ	132	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL

【０２００】

【表１－１６】

UBP13_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ13	21	MQRRGALFGMPGGSGGRKMAAGDIGEL LVPHMPTIRVPRSGDRVYKNECAFSYD SPNSEGGLYVCMNTFLAFGREHVERHF RKTGQSVYMHLKRHVREKVRGASGGAL PKRRNSKIFLDLDTDDDLNSDDYEYED EAKLVIFPDHYEIALPNIEELPALVTI ACDAVLSSKSPYRKQDPDTWENELPVS KYANNLTQLDNGVRIPPSGWKCARCDL RENLWLNLTDGSVLCGKWFFDSSGGNG HALEHYRDMGYPLAVKLGTITPDGADV YSFQEEEPVLDPHLAKHLAHFGIDMLH MHGTENGLQDNDIKLRVSEWEVIQESG TKLKPMYGPGYTGLKNLGNSCYLSSVM QAIFSIPEFQRAYVGNLPRIFDYSPLD PTQDFNTQMTKLGHGLLSGQYSKPPVK SELIEQVMKEEHKPQQNGISPRMFKAF VSKSHPEFSSNRQQDAQEFFLHLVNLV ERNRIGSENPSDVFRFLVEERIQCCQT RKVRYTERVDYLMQLPVAMEAATNKDE LIAYELTRREAEANRRPLPELVRAKIP FSACLQAFSEPENVDDFWSSALQAKSA GVKTSRFASFPEYLVVQIKKFTFGLDW VPKKFDVSIDMPDLLDINHLRARGLQP GEEELPDISPPIVIPDDSKDRLMNQLI DPSDIDESSVMQLAEMGFPLEACRKAV YFTGNMGAEVAFNWIIVHMEEPDFAEP LTMPGYGGAASAGASVFGASGLDNQPP EEIVAIITSMGFQRNQAIQALRATNNN LERALDWIFSHPEFEEDSDFVIEMENN ANANIISEAKPEGPRVKDGSGTYELFA FISHMGTSTMSGHYICHIKKEGRWVIY NDHKVCASERPPKDLGYMYFYRRIPS	133	YGPGYTGLKNLGNSCYLSSVMQAI FSIPEFQRAYVGNLPRIFDYSPLD PTQDFNTQMTKLGHGLLSGQYSKP PVKSELIEQVMKEEHKPQQNGISP RMFKAFVSKSHPEFSSNRQQDAQE FFLHLVNLVERNRIGSENPSDVFR FLVEERIQCCQTRKVRYTERVDYL MQLPVAMEAATNKDELIAYELTRR EAEANRRPLPELVRAKIPFSACLQ AFSEPENVDDFWSSALQAKSAGVK TSRFASFPEYLVVQIKKFTFGLDW VPKKFDVSIDMPDLLDINHLRARG LQPGEEELPDISPPIVIPDDSKDR LMNQLIDPSDIDESSVMQLAEMGF PLEACRKAVYFTGNMGAEVAFNWI IVHMEEPDFAEPLTMPGYGGAASA GASVFGASGLDNQPPEEIVAIITS MGFQRNQAIQALRATNNNLERALD WIFSHPEFEEDSDFVIEMENNANA NIISEAKPEGPRVKDGSGTYELFA FISHMGTSTMSGHYICHIKKEGRW VIYNDHKVCASERPPKDLGYMYFY RRIPS

【０２０１】

【表１－１７】

UBP11_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ11	22	MAVAPRLFGGLCFRFRDQNPEVAVEGR LPISHSCVGCRRERTAMATVAANPAAA AAAVAAAAAVTEDREPQHEELPGLDSQ WRQIENGESGRERPLRAGESWFLVEKH WYKQWEAYVQGGDQDSSTFPGCINNAT LFQDEINWRLKEGLVEGEDYVLLPAAA WHYLVSWYGLEHGQPPIERKVIELPNI QKVEVYPVELLLVRHNDLGKSHTVQFS HTDSIGLVLRTARERFLVEPQEDTRLW AKNSEGSLDRLYDTHITVLDAALETGQ LIIMETRKKDGTWPSAQLHVMNNNMSE EDEDFKGQPGICGLTNLGNTCFMNSAL QCLSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRNP LGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHHRSIV PHVFKNKVGHFASQFLGYQQHDSQELL SFLLDGLHEDLNRVKKKEYVELCDAAG RPDQEVAQEAWQNHKRRNDSVIVDTFH GLFKSTLVCPDCGNVSVTFDPFCYLSV PLPISHKRVLEVFFIPMDPRRKPEQHR LVVPKKGKISDLCVALSKHTGISPERM MVADVFSHRFYKLYQLEEPLSSILDRD DIFVYEVSGRIEAIEGSREDIVVPVYL RERTPARDYNNSYYGLMLFGHPLLVSV PRDRFTWEGLYNVLMYRLSRYVTKPNS DDEDDGDEKEDDEEDKDDVPGPSTGGS LRDPEPEQAGPSSGVTNRCPFLLDNCL GTSQWPPRRRRKQLFTLQTVNSNGTSD RTTSPEEVHAQPYIAIDWEPEMKKRYY DEVEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQE CIELFTTVETLEKENPWYCPSCKQHQL ATKKLDLWMLPEILIIHLKRFSYTKFS REKLDTLVEFPIRDLDFSEFVIQPQNE SNPELYKYDLIAVSNHYGGMRDGHYTT FACNKDSGQWHYFDDNSVSPVNENQIE SKAAYVLFYQRQDVARRLLSPAGSSGA PASPACSSPPSSEFMDVN	134	KGQPGICGLTNLGNTCFMNSALQC LSNVPQLTEYFLNNCYLEELNFRN PLGMKGEIAEAYADLVKQAWSGHH RSIVPHVFKNKVGHFASQFLGYQQ HDSQELLSFLLDGLHEDLNRVKKK EYVELCDAAGRPDQEVAQEAWQNH KRRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPD CGNVSVTFDPFCYLSVPLPISHKR VLEVFFIPMDPRRKPEQHRLVVPK KGKISDLCVALSKHTGISPERMMV ADVFSHRFYKLYQLEEPLSSILDR DDIFVYEVSGRIEAIEGSREDIVV PVYLRERTPARDYNNSYYGLMLFG HPLLVSVPRDRFTWEGLYNVLMYR LSRYVTKPNSDDEDDGDEKEDDEE DKDDVPGPSTGGSLRDPEPEQAGP SSGVTNRCPFLLDNCLGTSQWPPR RRRKQLFTLQTVNSNGTSDRTTSP EEVHAQPYIAIDWEPEMKKRYYDE VEAEGYVKHDCVGYVMKKAPVRLQ ECIELFTTVETLEKENPWYCPSCK QHQLATKKLDLWMLPEILIIHLKR FSYTKFSREKLDTLVEFPIRDLDF SEFVIQPQNESNPELYKYDLIAVS NHYGGMRDGHYTTFACNKDSGQWH YFDDNSVSPVNENQIESKAAYVLF YQRQD

【０２０２】

【表１－１８】

U17L1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質1	23	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVGKVEGTLPPNALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAKGKNKHSKRALLVCQ	135	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKS
UBP14_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ14	24	MPLYSVTVKWGKEKFEGVELNTDEPPMVFKAQLFALTGVQPARQKVMVKGGTLKDDDWGNIKIKNGMTLLMMGSADALPEEPSAKTVFVEDMTEEQLASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQDEWIKFDDDKVSIVTPEDILRLSGGGDWHIAYVLLYGPRRVEIMEEESEQ	136	ASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQDEWIKFDDDKVSIVTPEDILRLSGGGDWHIAYVLLYGPRR

【０２０３】

【表１－１９】

Q13107|UBP4_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ4	25	MAEGGGCRERPDAETQKSELGPLMRTTLQRGAQWYLIDSRWFKQWKKYVGFDSWDMYNVGEHNLFPGPIDNSGLFSDPESQTLKEHLIDELDYVLVPTEAWNKLLNWYGCVEGQQPIVRKVVEHGLFVKHCKVEVYLLELKLCENSDPTNVLSCHFSKADTIATIEKEMRKLFNIPAERETRLWNKYMSNTYEQLSKLDNTVQDAGLYQGQVLVIEPQNEDGTWPRQTLQSKSSTAPSRNFTTSPKSSASPYSSVSASLIANGDSTSTCGMHSSGVSRGGSGFSASYNCQEPPSSHIQPGLCGLGNLGNTCFMNSALQCLSNTAPLTDYFLKDEYEAEINRDNPLGMKGEIAEAYAELIKQMWSGRDAHVAPRMFKTQVGRFAPQFSGYQQQDSQELLAFLLDGLHEDLNRVKKKPYLELKDANGRPDAVVAKEAWENHRLRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPECAKVSVTFDPFCYLTLPLPLKKDRVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVPLMGAVSDLCEALSRLSGIAAENMVVADVYNHRFHKIFQMDEGLNHIMPRDDIFVYEVCSTSVDGSECVTLPVYFRERKSRPSSTSSASALYGQPLLLSVPKHKLTLESLYQAVCDRISRYVKQPLPDEFGSSPLEPGACNGSRNSCEGEDEEEMEHQEEGKEQLSETEGSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPCPKRLFTFSLVNSYGTADINSLAADGKLLKLNSRSTLAMDWDSETRRLYYDEQESEAYEKHVSMLQPQKKKKTTVALRDCIELFTTMETLGEHDPWYCPNCKKHQQATKKFDLWSLPKILVVHLKRFSYNRYWRDKLDTVVEFPIRGLNMSEFVCNLSARPYVYDLIAVSNHYGAMGVGHYTAYAKNKLNGKWYYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVLFYQRRDDEFYKTPSLSSSGSSDGGTRPSSSQQGFGDDEACSMDTN	137	SHIQPGLCGLGNLGNTCFMNSALQCLSNTAPLTDYFLKDEYEAEINRDNPLGMKGEIAEAYAELIKQMWSGRDAHVAPRMFKTQVGRFAPQFSGYQQQDSQELLAFLLDGLHEDLNRVKKKPYLELKDANGRPDAVVAKEAWENHRLRNDSVIVDTFHGLFKSTLVCPECAKVSVTFDPFCYLTLPLPLKKDRVMEVFLVPADPHCRPTQYRVTVPLMGAVSDLCEALSRLSGIAAENMVVADVYNHRFHKIFQMDEGLNHIMPRDDIFVYEVCSTSVDGSECVTLPVYFRERKSRPSSTSSASALYGQPLLLSVPKHKLTLESLYQAVCDRISRYVKQPLPDEFGSSPLEPGACNGSRNSCEGEDEEEMEHQEEGKEQLSETEGSGEDEPGNDPSETTQKKIKGQPCPKRLFTFSLVNSYGTADINSLAADGKLLKLNSRSTLAMDWDSETRRLYYDEQESEAYEKHVSMLQPQKKKKTTVALRDCIELFTTMETLGEHDPWYCPNCKKHQQATKKFDLWSLPKILVVHLKRFSYNRYWRDKLDTVVEFPIRGLNMSEFVCNLSARPYVYDLIAVSNHYGAMGVGHYTAYAKNKLNGKWYYFDDSNVSLASEDQIVTKAAYVLFYQRRD

【０２０４】

【表１－２０】

UBP26_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ26	26	MAALFLRGFVQIGNCKTGISKSKEAFI EAVERKKKDRLVLYFKSGKYSTFRLSD NIQNVVLKSYRGNQNHLHLTLQNNNGL FIEGLSSTDAEQLKIFLDRVHQNEVQP PVRPGKGGSVFSSTTQKEINKTSFHKV DEKSSSKSFEIAKGSGTGVLQRMPLLT SKLTLTCGELSENQHKKRKRMLSSSSE MNEEFLKENNSVEYKKSKADCSRCVSY NREKQLKLKELEENKKLECESSCIMNA TGNPYLDDIGLLQALTEKMVLVFLLQQ GYSDGYTKWDKLKLFFELFPEKICHGL PNLGNTCYMNAVLQSLLSIPSFADDLL NQSFPWGKIPLNALTMCLARLLFFKDT YNIEIKEMLLLNLKKAISAAAEIFHGN AQNDAHEFLAHCLDQLKDNMEKLNTIW KPKSEFGEDNFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTFDLF FGAEELEYKCAKCEHKTSVGVHSFSRL PRILIVHLKRYSLNEFCALKKNDQEVI ISKYLKVSSHCNEGTRPPLPLSEDGEI TDFQLLKVIRKMTSGNISVSWPATKES KDILAPHIGSDKESEQKKGQTVFKGAS RRQQQKYLGKNSKPNELESVYSGDRAF IEKEPLAHLMTYLEDTSLCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRICEQAPQQAL PQSFPKPGTQGHTKNLLRPTKLNLQKS NRNSLLALGSNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDDKGDHTYRLISVVSHLGKTL KSGHYICDAYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMQEDRRCTGYIFFYMHNEIFEE MLKREENAQLNSKEVEETLQKE	138	KICHGLPNLGNTCYMNAVLQSLLS IPSFADDLLNQSFPWGKIPLNALT MCLARLLFFKDTYNIEIKEMLLLN LKKAISAAAEIFHGNAQNDAHEFL AHCLDQLKDNMEKLNTIWKPKSEF GEDNFPKQVFADDPDTSGFSCPVI TNFELELLHSIACKACGQVILKTE LNNYLSINLPQRIKAHPSSIQSTF DLFFGAEELEYKCAKCEHKTSVGV HSFSRLPRILIVHLKRYSLNEFCA LKKNDQEVIISKYLKVSSHCNEGT RPPLPLSEDGEITDFQLLKVIRKM TSGNISVSWPATKESKDILAPHIG SDKESEQKKGQTVFKGASRRQQQK YLGKNSKPNELESVYSGDRAFIEK EPLAHLMTYLEDTSLCQFHKAGGK PASSPGTPLSKVDFQTVPENPKRK KYVKTSKFVAFDRIINPTKDLYED KNIRIPERFQKVSEQTQQCDGMRI CEQAPQQALPQSFPKPGTQGHTKN LLRPTKLNLQKSNRNSLLALGSNK NPRNKDILDKIKSKAKETKRNDDK GDHTYRLISVVSHLGKTLKSGHYI CDAYDFEKQIWFTYDDMRVLGIQE AQMQEDRRCTGYIFFYMHN

【０２０５】

【表１－２１】

UBP19_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ19	27	MSGGASATGPRRGPPGLEDTTSKKKQK DRANQESKDGDPRKETGSRYVAQAGLE PLASGDPSASASHAAGITGSRHRTRLF FPSSSGSASTPQEEQTKEGACEDPHDL LATPTPELLLDWRQSAEEVIVKLRVGV GPLQLEDVDAAFTDTDCVVRFAGGQQW GGVFYAEIKSSCAKVQTRKGSLLHLTL PKKVPMLTWPSLLVEADEQLCIPPLNS QTCLLGSEENLAPLAGEKAVPPGNDPV SPAMVRSRNPGKDDCAKEEMAVAADAA TLVDEPESMVNLAFVKNDSYEKGPDSV VVHVYVKEICRDTSRVLFREQDFTLIF QTRDGNFLRLHPGCGPHTTFRWQVKLR NLIEPEQCTFCFTASRIDICLRKRQSQ RWGGLEAPAARVGGAKVAVPTGPTPLD STPPGGAPHPLTGQEEARAVEKDKSKA RSEDTGLDSVATRTPMEHVTPKPETHL ASPKPTCMVPPMPHSPVSGDSVEEEEE EEKKVCLPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQ SLSNTRELRDFFHDRSFEAEINYNNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHAFQP SKLKAIVASKASQFTGYAQHDAQEFMA FLLDGLHEDLNRIQNKPYTETVDSDGR PDEVVAEEAWQRHKMRNDSFIVDLFQG QYKSKLVCPVCAKVSITFDPFLYLPVP LPQKQKVLPVFYFAREPHSKPIKFLVS VSKENSTASEVLDSLSQSVHVKPENLR LAEVIKNRFHRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVVLEVQQRPQV PSVPISKCAACQRKQQSEDEKLKRCTR CYRVGYCNQLCQKTHWPDHKGLCRPEN IGYPFLVSVPASRLTYARLAQLLEGYA RYSVSVFQPPFQPGRMALESQSPGCTT LLSTGSLEAGDSERDPIQPPELQLVTP MAEGDTGLPRVWAAPDRGPVPSTSGIS SEMLASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDSSNR EQRLEDKGDTPLELGDDCSLALVWRNN ERLQEFVLVASKELECAEDPGSAGEAA RAGHFTLDQCLNLFTRPEVLAPEEAWY CPQCKQHREASKQLLLWRLPNVLIVQL KRFSFRSFIWRDKINDLVEFPVRNLDL SKFCIGQKEEQLPSYDLYAVINHYGGM IGGHYTACARLPNDRSSQRSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYRRRN SPVERPPRAGHSEHHPDLGPAAEAAAS QASRIWQELEAEEEPVPEGSGPLGPWG PQDWVGPLPRGPTTPDEGCLRYFVLGT VAALVALVLNVFYPLVSQSRWR	139	LPGFTGLVNLGNTCFMNSVIQSLS NTRELRDFFHDRSFEAEINYNNPL GTGGRLAIGFAVLLRALWKGTHHA FQPSKLKAIVASKASQFTGYAQHD AQEFMAFLLDGLHEDLNRIQNKPY TETVDSDGRPDEVVAEEAWQRHKM RNDSFIVDLFQGQYKSKLVCPVCA KVSITFDPFLYLPVPLPQKQKVLP VFYFAREPHSKPIKFLVSVSKENS TASEVLDSLSQSVHVKPENLRLAE VIKNRFHRVFLPSHSLDTVSPSDT LLCFELLSSELAKERVVVLEVQQR PQVPSVPISKCAACQRKQQSEDEK LKRCTRCYRVGYCNQLCQKTHWPD HKGLCRPENIGYPFLVSVPASRLT YARLAQLLEGYARYSVSVFQPPFQ PGRMALESQSPGCTTLLSTGSLEA GDSERDPIQPPELQLVTPMAEGDT GLPRVWAAPDRGPVPSTSGISSEM LASGPIEVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQFFIYKIDS SNREQRLEDKGDTPLELGDDCSLA LVWRNNERLQEFVLVASKELECAE DPGSAGEAARAGHFTLDQCLNLFT RPEVLAPEEAWYCPQCKQHREASK QLLLWRLPNVLIVQLKRFSFRSFI WRDKINDLVEFPVRNLDLSKFCIG QKEEQLPSYDLYAVINHYGGMIGG HYTACARLPNDRSSQRSDVGWRLF DDSTVTTVDESQVVTRYAYVLFYR RRN

【０２０６】

【表１－２２】

UBP10_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ10	28	MALHSPQYIFGDFSPDEFNQFFVTPRSSVELPPYSGTVLCGTQAVDKLPDGQEYQRIEFGVDEVIEPSDTLPRTPSYSISSTLNPQAPEFILGCTASKITPDGITKEASYGSIDCQYPGSALALDGSSNVEAEVLENDGVSGGLGQRERKKKKKRPPGYYSYLKDGGDDSISTEALVNGHANSAVPNSVSAEDAEFMGDMPPSVTPRTCNSPQNSTDSVSDIVPDSPFPGALGSDTRTAGQPEGGPGADFGQSCFPAEAGRDTLSRTAGAQPCVGTDTTENLGVANGQILESSGEGTATN GVELHTTESIDLDPTKPESASPPADGTGSASGTLPVSQPKSWASLFHDSKPSSSSPVAYVETKYSPPAISPLVSEKQVEVKEGLVPVSEDPVAIKIAELLENVTLIHKPVSLQPRGLINKGNWCYINATLQALVACPPMYHLMKFIPLYSKVQRPCTSTPMIDSFVRLMNEFTNMPVPPKPRQALGDKIVRDIRPGAAFEPTYIYRLLTVNKSSLSEKGRQEDAEEYLGFILNGLHEEMLNLKKLLSPSNEKLTISNGPKNHSVNEEEQEEQGEGSEDEWEQVGPRNKTSVTRQADFVQTPITGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQPFFTLQLDIQSDKIRTVQDALESLVARESVQGYTTKTKQEVEISRRVTLEKLPPVLVLHLKRFVYEKTGGCQKLIKNIEYPVDLEISKELLSPGVKNKNFKCHRTYRLFAVVYHHGNSATGGHYTTDVFQIGLNGWLRIDDQTVKVINQYQVVKPTAERTAYLLYYRRVDLL	140	SLQPRGLINKGNWCYINATLQALVACPPMYHLMKFIPLYSKVQRPCTSTPMIDSFVRLMNEFTNMPVPPKPRQALGDKIVRDIRPGAAFEPTYIYRLLTVNKSSLSEKGRQEDAEEYLGFILNGLHEEMLNLKKLLSPSNEKLTISNGPKNHSVNEEEQEEQGEGSEDEWEQVGPRNKTSVTRQADFVQTPITGIFGGHIRSVVYQQSSKESATLQPFFTLQLDIQSDKIRTVQDALESLVARESVQGYTTKTKQEVEISRRVTLEKLPPVLVLHLKRFVYEKTGGCQKLIKNIEYPVDLEISKELLSPGVKNKNFKCHRTYRLFAVVYHHGNSATGGHYTTDVFQIGLNGWLRIDDQTVKVINQYQVVKPTAERTAYLLYYRRVD

【０２０７】

【表１－２３】

UBP49_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ49	29	MDRCKHVGRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMASGEDVVLPQRAPQGQPQMLTALWYRRQRLLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGK	141	MDRCKHVGRLRLAQDHSILNPQKWCCLECATTESVWACLKCSHVACGRYIEDHALKHFEETGHPLAMEVRDLYVFCYLCKDYVLNDNPEGDLKLLRSSLLAVRGQKQDTPVRRGRTLRSMASGEDVVLPQRAPQGQPQMLTALWYRRQRLLARTLRLWFEKSSRGQAKLEQRRQEEALERKKEEARRRRREVKRRLLEELASTPPRKSARLLLHTPRDAGPAASRPAALPTSRRVPAATLKLRRQPAMAPGVTGLRNLGNTCYMNSILQVLSHLQKFRECFLNLDPSKTEHLFPKATNGKTQLSGKPTNSSATELSLRNDRAEACEREGFCWNGRASISRSLELIQNKEPSSKHISLCRELHTLFRVMWSGKWALVSPFAMLHSVWSLIPAFRGYDQQDAQEFLCELLHKVQQELESEGTTRRILIPFSQRKLTKQVLKVVNTIFHGQLLSQVTCISCNYKSNTIEPFWDLSLEFPERYHCIEKGFVPLNQTECLLTEMLAKFTETEALEGRIYACDQCNSKRRKSNPKPLVLSEARKQLMIYRLPQVLRLHLKRFRWSGRNHREKIGVHVVFDQVLTMEPYCCRDMLSSLDKETFAYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNTEGGFWVHCNDSKLNVCSVEEVCKTQAYILFYTQRTVQGNARISETHLQAQVQSSNNDEGRPQTFS	10
U17L8_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質8	30	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSPRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGELKRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLDHWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRSLLVCQ	142	AVGAGLQNMGNTCYLNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKS	30

【０２０８】

【表１－２４】

6VN6_1	31	GSKKHTGYVGLKNQGATCYMNSLLQTL FFTNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPLA LQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKSFGWE TLDSFMQHDVQELCRVLLDNVENKMKG TCVEGTIPKLFRGKMVSYIQCKEVDYR SDRREDYYDIQLSIKGKKNIFESFVDY VAVEQLDGDNKYDAGEHGLQEAEKGVK FLTLPPVLHLQLMRFMYDPQTDQNIKI NDRFEFPEQLPLDEFLQKTDPKDPANY ILHAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGDG KWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNYGGHD DDLSVRHCTNAYMLVYIRESKLSEVLQ AVTDHDIPQQLVERLQEEKRIEAQKR	143	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFF TNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPL ALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKS FGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDN VENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVS YIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSI KGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNK YDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVL HLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFE FPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYIL HAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNY GGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRE
6DGF_1	32	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLSNTR ELRDYCLQRLYMRDLHHGSNAHTALVE EFAKLIQTIWTSSPNDVVSPSEFKTQI QRYAPRFVGYNQQDAQEFLRFLLDGLH NEVNRVTLRPKSNPENLDHLPDDEKGR QMWRKYLEREDSRIGDLFVGQLKSSLT CTDCGYCSTVFDPFWDLSLPIAKRGYP EVTLMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHLKRF SESRIRTSKLTTFVNFPLRDLDLREFA SENTNHAVYNLYAVSNHSGTTMGGHYT AYCRSPGTGEWHTFNDSSVTPMSSSQV RTSDAYLLFYELASPPSRM	144	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLS NTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSNA HTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDVV SPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQDA QEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPKS NPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLER EDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGY CSTVFDPFWDLSLPIAKRGYPEVT LMDCMRLFTKEDVLDGDEKPTCCR CRGRKRCIKKFSIQRFPKILVLHL KRFSESRIRTSKLTTFVNFPLRDL DLREFASENTNHAVYNLYAVSNHS GTTMGGHYTAYCRSPGTGEWHTFN DSSVTPMSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
2VHF_1	33	GLEIMIGKKKGIQGHYNSCYLDSTLFC LFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSET QELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLR KILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILF HHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQI FMEKNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLK FAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFP SLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYE CRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVH LHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHG CIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYG KDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQV TPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQG CARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK	145	MIGKKKGIQGHYNSCYLDSTLFCL FAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYS ETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATK IMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDP EEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAG QKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPTI QQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLII QMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNIT DLLEDTPRQCRICGGLAMYECREC YDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHL HPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWR HGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVA FVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQ NGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLED LHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCM YQS

【０２０９】

【表１－２５】

U17LI_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質18	34	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	146	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS
UBP22_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ22	35	MVSRPEPEGEAMDAELAVAPPGCSHLG SFKVDNWKQNLRAIYQCFVWSGTAEAR KRKAKSCICHVCGVHLNRLHSCLYCVF FGCFTKKHIHEHAKAKRHNLAIDLMYG GIYCFLCQDYIYDKDMEIIAKEEQRKA WKMQGVGEKFSTWEPTKRELELLKHNP KRRKITSNCTIGLRGLINLGNTCFMNC IVQALTHTPLLRDFFLSDRHRCEMQSP SSCLVCEMSSLFQEFYSGHRSPHIPYK LLHLVWTHARHLAGYEQQDAHEFLIAA LDVLHRHCKGDDNGKKANNPNHCNCII DQIFTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSTPFWPLSPGSEGNVVN GESHVSGTTTLTDCLRRFTRPEHLGSS AKIKCSGCHSYQESTKQLTMKKLPIVA CFHLKRFEHSAKLRRKITTYVSFPLEL DMTPFMASSKESRMNGQYQQPTDSLNN DNKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRQ HKDQWFKCDDAIITKASIKDVLDSEGY LLFYHKQFLEYE	147	LGNTCFMNCIVQALTHTPLLRDFF LSDRHRCEMQSPSSCLVCEMSSLF QEFYSGHRSPHIPYKLLHLVWTHA RHLAGYEQQDAHEFLIAALDVLHR HCKGDDNGKKANNPNHCNCIIDQI FTGGLQSDVTCQVCHGVSTTIDPF WDISLDLPGSSTPFWPLSPGSEGN VVNGESHVSGTTTLTDCLRRFTRP EHLGSSAKIKCSGCHSYQESTKQL TMKKLPIVACFHLKRFEHSAKLRR KITTYVSFPLELDMTPFMASSKES RMNGQYQQPTDSLNNDNKYSLFAV VNHQGTLESGHYTSFIRQHKDQWF KCDDAIITKASIKDVLDSEGYLLF YHKQF

【０２１０】

【表１－２６】

UBP18_ヒトUbl カルボキシル末端ヒドロラーゼ 18	36	MSKAFGLLRQICQSILAESSQSPADLE EKKEEDSNMKREQPRERPRAWDYPHGL VGLHNIGQTCCLNSLIQVFVMNVDFTR ILKRITVPRGADEQRRSVPFQMLLLLE KMQDSRQKAVRPLELAYCLQKCNVPLF VQHDAAQLYLKLWNLIKDQITDVHLVE RLQALYTIRVKDSLICVDCAMESSRNS SMLTLPLSLFDVDSKPLKTLEDALHCF FQPRELSSKSKCFCENCGKKTRGKQVL KLTHLPQTLTIHLMRFSIRNSQTRKIC HSLYFPQSLDFSQILPMKRESCDAEEQ SGG QYELFAVIAHVGMADSGHYCVYIRNAV DGKWFCFNDSNICLVSWEDIQCTYGNP NYHWQETAYLLVYMKMEC	148	KGLVPGLVNLGNTCFMNSLLQGLS ACPAFIRWLEEFTSQYSRDQKEPP SHQYLSLTLLHLLKALSCQEVTDD EVLDASCLLDVLRMYRWQISSFEE QDAHELFHVITSSLEDERDRQPRV THLFDVHSLEQQSEITPKQITCRT RGSPHPTSNHWKSQHPFHGRLTSN MVCKHCEHQSPVRFDTFDSLSLSI PAATWGHPLTLDHCLHHFISSESV RDVVCDNCTKIEAKGTLNGEKVEH QRTTFVKQLKLGKLPQCLCIHLQR LSWSSHGTPLKRHEHVQFNEFLMM DIYKYHLLGHKPSQHNPKLNKNPG PTLELQDGPGAPTPVLNQPGAPKT QIFMNGACSPSLLPTLSAPMPFPL PVVPDYSSSTYLFRLMAVVVHHGD MHSGHFVTYRRSPPSARNPLSTSN QWLWVSDDTVRKASLQEVLSSSAY LLFYERVL

【０２１１】

【表１－２７】

UBP28_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ28	37	MTAELQQDDAAGAADGHGSSCQMLLNQLREITGIQDPSFLHEALKASNGDITQAVSLLTDERVKEPSQDTVATEPSEVEGSAANKEVLAKVIDLTHDNKDDLQAAIALSLLESPKIQADGRDLNRMHEATSAETKRSKRKRCEVWGENPNPNDWRRVDGWPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFQLPEFRRLVLSYSLPQNVLENCRSHTEKRNIMFMQELQYLFALMMGSNRKFVDPSAALDLLKGAFRSSEEQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQLAVNVNSPRNKSENPMVQLFYGTFLTEGVREGKPFCNNETFGQYPLQVNGYRNLDECLEGAMVEGDVELLPSDHSVKYGQERWFTKLPPVLTFELSRFEFNQSLGQPEKIHNKLEFPQIIYMDRYMYRSKELIRNKRECIRKLKEEIKILQQKLERYVKYGSGPARFPLPDMLKYVIEFASTKPASESCPPESDTHMTLPLSSVHCSVSDQTSKESTSTESSSQDVESTFSSPEDSLPKSKPLTSSRSSMEMPSQPAPRTVTDEEINFVKTCLQRWRSEIEQDIQDLKTCIASTTQTIEQMYCDPLLRQVPYRLHAVLVHEGQANAGHYWAYIYNQPRQSWLKYNDISVTESSWEEVERDSYGGLRNVSAYCLMYINDKLPY	149	

【０２１２】

【表１－２８】

U17L2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17	38	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSEARVDLCDDLAPVARQLAPRKKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQYPEC	150	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAKVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKS
		LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAKVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDERLVERATQESTLDHWKFPQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTRTDQESVNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRALLVCQ		

【０２１３】

【表１－２９】

UBP31_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ31	39	MSKVTAPGSGPPAAASGKEKRSFSKRL FRSGRAGGGGAGGPGASGPAAPSSPSS PSSARSVGSFMSRVLKTLSTLSHLSSE GAAPDRGGLRSCFPPGPAAAPTPPPCP PPPASPAPPACAAEPVPGVAGLRNHGN TCFMNATLQCLSNTELFAEYLALGQYR AGRPEPSPDPEQPAGRGAQGQGEVTEQ LAHLVRALWTLEYTPQHSRDFKTIVSK NALQYRGNSQHDAQEFLLWLLDRVHED LNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMPEGPS FPVCSTFVQELFQAQYRSSLTCPHCQK QSN TFDPFLCISLPIPLPHTRPLYVTVVYQ GKCSHCMRIGVAVPLSGTVARLREAVS METKIPTDQIVLTEMYYDGFHRSFCDT DDLETVHESDCIFAFETPEIFRPEGIL SQRGIHLNNNLNHLKFGLDYHRLSSPT QTAAKQGKMDSPTSRAGSDKIVLLVCN RACTGQQGKRFGLPFVLHLEKTIAWDL LQKEILEKMKYFLRPTVCIQVCPFSLR VVSVVGITYLLPQEEQPLCHPIVERAL KSCGPGGTAHVKLVVEWDKETRDFLFV NTEDEYIPDAESVRLQRERHHQPQTCT LSQ CFQLYTKEERLAPDDAWRCPHCKQLQQ GSITLSLWTLPDVLIIHLKRFRQEGDR RMKLQNMVKFPLTGLDMTPHVVKRSQS SWSLPSHWSPWRRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSVDGL WYCFDDSDVQQLSEDEVCTQTAYILFY QRRTAIPSWSANSSVAGSTSSSLCEHW VSRLPGSKPASVTSAASSRRTSLASLS ESVEMTGERSEDDGGFSTRPFVRSVQR QSLSSRSSVTSPLAVNENCMRPSWSLS AKLQMRSNSPSRFSGDSPIHSSASTLE KIG EAADDKVSISCFGSLRNLSSSYQEPSD SHSRREHKAVGRAPLAVMEGVFKDESD TRRLNSSVVDTQSKHSAQGDRLPPLSG PFDNNNQIAYVDQSDSVDSSPVKEVKA PSHPGSLAKKPESTTKRSPSSKGTSEP EKSLRKGRPALASQESSLSSTSPSSPL PVKVSLKPSRSRSKADSSSRGSGRHSS PAPAQPKKESSPKSQDSVSSPSPQKQK SASALTYTASSTSAKKASGPATRSPFP PGKSRTSDHSLSREGSRQSLGSDRASA TSTSKPNSPRVSQARAGEGRGAGKHVR SSS MASLRSPSTSIKSGLKRDSKSEDKGLS FFKSALRQKETRRSTDLGKTALLSKKA GGSSVKSVCKNTGDDEAERGHQPPASQ QPNANTTGKEQLVTKDPASAKHSLLSA RKSKSSQLDSGVPSSPGGRQSAEKSSK KLSSSMQTSARPSQKPQ	151	PVPGVAGLRNHGNTCFMNATLQCL SNTELFAEYLALGQYRAGRPEPSP DPEQPAGRGAQGQGEVTEQLAHLV RALWTLEYTPQHSRDFKTIVSKNA LQYRGNSQHDAQEFLLWLLDRVHE DLNHSVKQSGQPPLKPPSETDMMP EGPSFPVCSTFVQELFQAQYRSSL TCPHCQKQSNTFDPFLCISLPIPL PHTRPLYVTVVYQGKCSHCMRIGV AVPLSGTVARLREAVSMETKIPTD QIVLTEMYYDGFHRSFCDTDDLET VHESDCIFAFETPEIFRPEGILSQ RGIHLNNNLNHLKFGLDYHRLSSP TQTAAKQGKMDSPTSRAGSDKIVL LVCNRACTGQQGKRFGLPFVLHLE KTIAWDLLQKEILEKMKYFLRPTV CIQVCPFSLRVVSVVGITYLLPQE EQPLCHPIVE RALKSCGPGGTAHVKLVVEWDKET RDFLFVNTEDEYIPDAESVRLQRE RHHQPQTCTLSQCFQLYTKEERLA PDDAWRCPHCKQLQQGSITLSLWT LPDVLIIHLKRFRQEGDRRMKLQN MVKFPLTGLDMTPHVVKRSQSSWS LPSHWSPWRRPYGLGRDPEDYIYD LYAVCNHHGTMQGGHYTAYCKNSV DGLWYCFDDSDVQQLSEDEVCTQT AYILFYQRRT

【０２１４】

【表１－３０】

U17LJ_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質19	40	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	152	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQTNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQGELKRDH PCLQAPEL
U17LF_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質15	41	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIDKNVQY PEC LDMKLYMSQTNSGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQWSQWKYRPTRRGA HTHAHTQTHT	153	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKID KNVQYPECLDMKLYMSQTNSGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０２１５】

【表１－３１】

UBP47_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ47	42	MVPGEENQLVPKEDVFWRCRQNIFDEMKKKFLQIENAAEEPRVLCIIQDTTNSKTVNERITLNLPASTPVRKLFEDVANKVGYINGTFDLVWGNGINTADMAPLDHTSDKSLLDANFEPGKKNFLHLTDKDGEQPQILLEDSSAGEDSVHDRFIGPLPREGSGGSTSDYVSQSYSYSSILNKSETGYVGLVNQAMTCYLNSLLQTLFMTPEFRNALYKWEFEESEEDPVTSIPYQLQRLFVLLQTSKKRAIETTDVTRSFGWDSSEAWQQHDVQELCRVMFDALEQKWKQTEQADLINELYQGKLKDYVRCLECGYEGWRIDTYLDIPLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFIQPEILDGPNQYFCERCKKKCDARKGLRFLHFPYLLTLQLKRFDFDYTTMHRIKLNDRMTFPEELDMSTFIDVEDEKSPQTESCTDSGAENEGSCHSDQMSNDFSNDDGVDEGICLETNSGTEKISKSGLEKNSLIYELFSVMVHSGSAAGGHYYACIKSFSDEQWYSFNDQHVSRITQEDIKKTHGGSSGSRGYYSSAFASSTNAYMLIYRLKD	154	ETGYVGLVNQAMTCYLNSLLQTLFMTPEFRNALYKWEFEESEEDPVTSIPYQLQRLFVLLQTSKKRAIETTDVTRSFGWDSSEAWQQHDVQELCRVMFDALEQKWKQTEQADLINELYQGKLKDYVRCLECGYEGWRIDTYLDIPLVIRPYGSSQAFASVEEALHAFIQPEILDGPNQYFCERCKKKCDARKGLRFLHFPYLLTLQLKRFDFDYTTMHRIKLNDRMTFPEELDMSTFIDVEDEKSPQTESCTDSGAENEGSCHSDQMSNDFSNDDGVDEGICLETNSGTEKISKSGLEKNSLIYELFSVMVHSGSAAGGHYYACIKSFSDEQWYSFNDQHVSRITQEDIKKTHGGSSGSRGYYSSAFASSTNAYMLIYRLKD

【０２１６】

【表１－３２】

UBP51_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ51	43	MAQVRETSLPSGSGVRWISGGGGGASP EEAVEKAGKMEEAAAGATKASSRREAE EMKLEPLQEREPAPEENLTWSSSGGDE KVLPSIPLRCHSSSSPVCPRRKPRPRP QPRARSRSQPGLSAPPPPPARPPPPPP PPPPPAPRPRAWRGSRRRSRPGSRPQT RRSCSGDLDGSGDPGGLGDWLLEVEFG QGPTGCSHVESFKVGKNWQKNLRLIYQ RFVWSGTPETRKRKAKSCICHVCSTHM NRLHSCLSCVFFGCFTEKHIHKHAETK QHHLAVDLYHGVIYCFMCKDYVYDKDI EQI AKETKEKILRLLTSTSTDVSHQQFMTS GFEDKQSTCETKEQEPKLVKPKKKRRK KSVYTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQAL THIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSLCLV CEMSSLFHAMYSGSRTPHIPYKLLHLI WIHAEHLAGYRQQDAHEFLIAILDVLH RHSKDDSGGQEANNPNCCNCIIDQIFT GGLQSDVTCQACHSVSTTIDPCWDISL DLPGSCATFDSQNPERADSTVSRDDHI PGIPSLTDCLQWFTRPEHLGSSAKIKC NSCQSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLK RFE HVGKQRRKINTFISFPLELDMTPFLAS TKESRMKEGQPPTDCVPNENKYSLFAV INHHGTLESGHYTSFIRQQKDQWFSCD DAIITKATIEDLLYSEGYLLFYHKQGL EKD	155	YTVGLRGLINLGNTCFMNCIVQAL THIPLLKDFFLSDKHKCIMTSPSL CLVCEMSSLFHAMYSGSRTPHIPY KLLHLIWIHAEHLAGYRQQDAHEF LIAILDVLHRHSKDDSGGQEANNP NCCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQAC HSVSTTIDPCWDISLDLPGSCATF DSQNPERADSTVSRDDHIPGIPSL TDCLQWFTRPEHLGSSAKIKCNSC QSYQESTKQLTMKKLPIVACFHLK RFEHVGKQRRKINTFISFPLELDM TPFLASTKESRMKEGQPPTDCVPN ENKYSLFAVINHHGTLESGHYTSF IRQQKDQWFSCDDAIITKATIEDL LYSEGYLLFYHKQG

【０２１７】

【表１－３３】

UBP36_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ36	44	MPIVDKLKEALKPGRKDSADDGELGKL LASSAKKVLLQKIEFEPASKSFSYQLE ALKSKYVLLNPKTEGASRHKSGDDPPA RRQGSEHTYESCGDGVPAPQKVLFPTE RLSLRWERVFRVGAGLHNLGNTCFLNA TIQCLTYTPPLANYLLSKEHARSCHQG SFCMLCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVS FIRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLRYT IDAMQKACLNGCAKLDRQTQATTLVHQ IFGGYLRSRVKCSVCKSVSDTYDPYLD VALEIRQAANIVRALELFVKADVLSGE NAY MCAKCKKKVPASKRFTIHRTSNVLTLS LKRFANFSGGKITKDVGYPEFLNIRPY MSQNNGDPVMYGLYAVLVHSGYSCHAG HYYCYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIPGSKKSPEGLIS RTGSSSLPGRPSVIPDHSKKNIGNGII SSPLTGKRQDSGTMKKPHTTEEIGVPI SRNGSTLGLKSQNGCIPPKLPSGSPSP KLSQTPTHMPTILDDPGKKVKKPAPPQ HFSPRTAQGLPGTSNSNSSRSGSQRQG SWDSRDVVLSTSPKLLATATANGHGLK GND ESAGLDRRGSSSSSPEHSASSDSTKAP QTPRSGAAHLCDSQETNCSTAGHSKTP PSGADSKTVKLKSPVLSNTTTEPASTM SPPPAKKLALSAKKASTLWRATGNDLR PPPPSPSSDLTHPMKTSHPVVASTWPV HRARAVSPAPQSSSRLQPPFSPHPTLL SSTPKPPGTSEPRSCSSISTALPQVNE DLVSLPHQLPEASEPPQSPSEKRKKTF VGEPQRLGSETRLPQHIREATAAPHGK RKRKKKKRPEDTAASALQEGQTQRQPG SPMYRREGQAQLPAVRRQEDGTQPQVN GQQ VGCVTDGHHASSRKRRRKGAEGLGEEG GLHQDPLRHSCSPMGDGDPEAMEESPR KKKKKKRKQETQRAVEEDGHLKCPRSA KPQDAVVPESSSCAPSANGWCPGDRMG LSQAPPVSWNGERESDVVQELLKYSSD KAYGRKVLTWDGKMSAVSQDAIEDSRQ ARTETVVDDWDEEFDRGKEKKIKKFKR EKRRNFNAFQKLQTRRNFWSVTHPAKA ASLSYRR	156	RVGAGLHNLGNTCFLNATIQCLTY TPPLANYLLSKEHARSCHQGSFCM LCVMQNHIVQAFANSGNAIKPVSF IRDLKKIARHFRFGNQEDAHEFLR YTIDAMQKACLNGCAKLDRQTQAT TLVHQIFGGYLRSRVKCSVCKSVS DTYDPYLDVALEIRQAANIVRALE LFVKADVLSGENAYMCAKCKKKVP ASKRFTIHRTSNVLTLSLKRFANF SGGKITKDVGYPEFLNIRPYMSQN NG DPVMYGLYAVLVHSGYSCHAGHYY CYVKASNGQWYQMNDSLVHSSNVK VVLNQQAYVLFYLRIP

【０２１８】

【表１－３４】

UBP44_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ44	45	MLAMDTCKHVGQLQLAQDHSSLNPQKWHCVDCNTTESIWACLSCSHVACGRYIEEHALKHFQESSHPVALEVNEMYVFCYLCDDYVLNDNTTGDLKLLRRTLSAIKSQNYHCTTRSGRFLRSMGTGDDSYFLHDGAQSLLQSEDQLYTALWHRRRILMGKIFRTWFEQSPIGRKKQEEPFQEKIVVKREVKKRRQELEYQVKAELESMPPRKSLRLQGLAQSTIIEIVSVQVPAQTPASPAKDKVLSTSENEISQKVSDSSVKRRPIVTPGVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLSHLLIFRQC	157	TPGVTGLRNLGNTCYMNSVLQVLSHLLIFRQCFLKLDLNQWLAMTASEKTRSCKHPPVTDTVVYQMNECQEKDTGFVCSRQSSLSSGLSGGASKGRKMELIQPKEPTSQYISLCHELHTLFQVMWSGKWALVSPFAMLHSVWRLIPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKIQRELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQVLNVVNNIFHGQLLSQVTCLACDNKSNTIEPFWDLSLEFPERYQCSGKDIASQPCLVTEMLAKFTETEALEGKIYVCDQCNSKRRRFSSKPVVLTEAQKQLMICHLPQVLRLHLKRFRWSGRNNREKIGVHVGFEEILNMEPYCCRETLKSLRPECFIYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHCNDSKLSMCTMDEVCKAQAYILFYTQRV
		FLKLDLNQWLAMTASEKTRSCKHPPVTDTVVYQMNECQEKDTGFVCSRQSSLSSGLSGGASKGRKMELIQPKEPTSQYISLCHELHTLFQVMWSGKWALVSPFAMLHSVWRLIPAFRGYAQQDAQEFLCELLDKIQRELETTGTSLPALIPTSQRKLIKQVLNVVNNIFHGQLLSQVTCLACDNKSNTIEPFWDLSLEFPERYQCSGKDIASQPCLVTEMLAKFTETEALEGKIYVCDQCNSKRRRFSSKPVVLTEAQKQLMICHLPQVLRLHLKRFRWSGRNNREKIGVHVGFEEILNM		
		EPYCCRETLKSLRPECFIYDLSAVVMHHGKGFGSGHYTAYCYNSEGGFWVHCNDSKLSMCTMDEVCKAQAYILFYTQRVTENGHSKLLPPELLLGSQHPNEDADTSSNEILS		

【０２１９】

【表１－３５】

UBP8_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ8	46	MPAVASVPKELYLSSSLKDLNKKTEVKPEKISTKSYVHSALKIFKTAEECRLDRDEERAYVLYMKYVTVYNLIKKRPDFKQQQDYFHSILGPGNIKKAVEEAERLSESLKLRYEEAEVRKKLEEKDRQEEAQRLQQKRQETGREDGGTLAKGSLENVLDSKDKTQKSNGEKNEKCETKEKGAITAKELYTMMTDKNISLIIMDARRMQDYQDSCILHSLSVPEEAISPGVTASWIEAHLPDDSKDTWKKRGNVEYVVLLDWFSSAKDLQIGTTLRSLKDALFKWESKTVLRNEPLVLEGGYENWLLCYPQYTTNAKVTPPPRRQNEEVSISLDFTYPSLEESIPSKPAAQTPPASIEVDENIELISGQNERMGPLNISTPVEPVAASKSDVSPIIQPVPSIKNVPQIDRTKKPAVKLPEEHRIKSESTNHEQQSPQSGKVIPDRSTKPVVFSPTLMLTDEEKARIHAETALLMEKNKQEKELRERQQEEQKEKLRKEEQEQKAKKKQEAEENEITEKQQKAKEEMEKKESEQAKKEDKETSAKRGKEITGVKRQSKSEHETSDAKKSVEDRGKRCPTPEIQKKSTGDVPHTSVTGDSGSGKPFKIKGQPESGILRTGTFREDTDDTERNKAQREPLTRARSEEMGRIVPGLPSGWAKFLDPITGTFRYYHSPTNTVHMYPPEMAPSSAPPSTPPTHKAKPQIPAERDREPSKLKRSYSSPDITQAIQEEEKRKPTVTPTVNRENKPTCYPKAEISRLSASQIRNLNPVFGGSGPALTGLRNLGNTCYMNSILQCLCNAPHLADYFNRNCYQDDINRSNLLGHKGEVAEEFGIIMKALWTGQYRYISPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDSQELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRYKEENNDHLDDFKAAEHAWQKHKQLNESIIVALFQGQFKSTVQCLTCHKKSRTFEAFMYLSLPLASTSKCTLQDCLRLFSKEEKLTDNNRFYCSHCRARRDSLKKIEIWKLPPVLLVHLKRFSYDGRWKQKLQTSVDFPLENLDLSQYVIGPKNNLKKYNLFSVSNHYGGLDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDDHEVSDISVSSVKSSAAYILFYTSLGPRVTDVAT	158	PALTGLRNLGNTCYMNSILQCLCNAPHLADYFNRNCYQDDINRSNLLGHKGEVAEEFGIIMKALWTGQYRYISPKDFKITIGKINDQFAGYSQQDSQELLLFLMDGLHEDLNKADNRKRYKEENNDHLDDFKAAEHAWQKHKQLNESIIVALFQGQFKSTVQCLTCHKKSRTFEAFMYLSLPLASTSKCTLQDCLRLFSKEEKLTDNNRFYCSHCRARRDSLKKIEIWKLPPVLLVHLKRFSYDGRWKQKLQTSVDFPLENLDLSQYVIGPKNNLKKYNLFSVSNHYGGLDGGHYTAYCKNAARQRWFKFDDHEVSDISVSSVKSSAAYILFYTSLG

【０２２０】

【表１－３６】

UBP37_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ37	47	MSPLKIHGPIRIRSMQTGITKWKEGSFEIVEKENKVSLVVHYNTGGIPRIFQLSHNIKNVVLRPSGAKQSRLMLTLQDNSFLSIDKVPSKDAEEMRLFLDAVHQNRLPAAMKPSQGSGSFGAILGSRTSQKETSRQLSYSDNQASAKRGSLETKDDIPFRKVLGNPGRGSIKTVAGSGIARTIPSLTSTSTPLRSGLLENRTEKRKRMISTGSELNEDYPKENDSSSNNKAMTDPSRKYLTSSREKQLSLKQSEENRTSGLLPLQSSSFYGSRAGSKEHSSGGTNLDRTNVSSQTPSAKR	159	QQLQGFSNLGNTCYMNAILQSLFSLQSFANDLLKQGIPWKKIPLNALIRRFAHLLVKKDICNSETKKDLLKKVKNAISATAERFSGYMQNDAHEFLSQCLDQLKEDMEKLNKTWKTEPVSGEENSPDISATRAYTCPVITNLEFEVQHSIICKACGEIIPKREQFNDLSIDLPRRKKPLPPRSIQDSLDLFFRAEELEYSCEKCGGKCALVRHKFNRLPRVLILHLKRYSFNVALSLNNKIGQQVIIPRYLTLSSHCTENTKP
		SLGFLPQPVPLSVKKLRCNQDYTGWNKPRVPLSSHQQQQLQGFSNLGNTCYMNAILQSLFSLQSFANDLLKQGIPWKKIPLNALIRRFAHLLVKKDICNSETKKDLLKKVKNAISATAERFSGYMQNDAHEFLSQCLDQLKEDMEKLNKTWKTEPVSGEENSPDISATRAYTCPVITNLEFEVQHSIICKACGEIIPKREQFNDLSIDLPRRKKPLPPRSIQDSLDLFFRAEELEYSCEKCGGKCALVRHKFNRLPRVLILHLKRYSFNVALSLNNKIGQQVIIPRYLTLSSHCTENTKP		PFTLGWSAHMAISRPLKASQMVNSCITSPSTPSKKFTFKSKSSLALCLDSDSEDELKRSVALSQRLCEMLGNEQQQEDLEKDSKLCPIEPDKSELENSGFDRMSEEELLAAVLEISKRDASPSLSHEDDDKPTSSPDTGFAEDDIQEMPENPDTMETEKPKTITELDPASFTEITKDCDENKENKTPEGSQGEVDWLQQYDMERER EEQELQQALAQSLQEQEAWEQKEDDDLKRATELSLQEFNNSFVDALGSDEDSGNEDVFDMEYTEAEAEELKRNAETGNLPHSYRLISVVSHIGS
		TSSSGHYISDVYDIKKQAWFTYNDLEVSKIQEAAVQSDRDRSGYIFFYMHKEIFDELLETEKNSQSLSTEVGKTTRQAL		PFTLGWSAHMAISRPLKASQMVNSCITSPSTPSKKFTFKSKSSLALCLDSDSEDELKRSVALSQRLCEMLGNEQQQEDLEKDSKLCPIEPDKSELENSGFDRMSEEELLAAVLEISKRDASPSLSHEDDDKPTSSPDTGFAEDDIQEMPENPDTMETEKPKTITELDPASFTEITKDCDENKENKTPEGSQGEVDWLQQYDMERER EEQELQQALAQSLQEQEAWEQKEDDDLKRATELSLQEFNNSFVDALGSDEDSGNEDVFDMEYTEAEAEELKRNAETGNLPHSYRLISVVSHIGSTSSSGHYISDVYDIKKQAWFTYNDLEVSKIQEAAVQSDRDRSGYIFFYMHK

【０２２１】

【表１－３７】

U17LD_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質13	48	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRLDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LVPEARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHPSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TAASITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD RWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	160	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHPSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKS
U17L3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質3	49	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALASGFHRGKQEDVH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVGKVEGTLPPN ALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAK GKNKHSKRALLVCQ	161	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQA LASGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０２２２】

【表１－３８】

UBP54_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 54	50	MSWKRNYFSGGRGSVQGMFAPRSSTSIAPSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVLWHLDIFRRSFRQLTTHKCMGDSCIFCALKGIFNQFQCSSEKVLPSDTLRSALAKTFQDEQRFQLGIMDDAAECFENLLMRIHFHIADETKEDICTAQHCISHQKFAMTLFEQCVCTSCGATSDPLPFIQMVHYISTTSLCNQAICMLERREKPSPSMFGELLQNASTMGDLRNCPSNCGERIRIRRVLMNAPQIITIGLVWDSDHSDLAEDVIHSLGTCLKLGDLFFRVTDDRAKQSELYLVGMICYYGKHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHVKEIGPKWKDVVTKCIKGHYQPLLLLYADPQGTPVSTQDLPPQAEFQSYSRTCYDSEDSGREPSISSDTRTDSSTESYPYKHSHHESVVSHFSSDSQGRDTGHLTDSECNQKHTSKKGSLIERKRSSGRVRRKGDEPQASGYHSEGETLKEKQAPRNASKPSSSTNRLRDFKETVSNMIHNRPSLASQTNVGSHCRGRGGDQPDKKPPRTLPLHSRDWEIESTSSESKSSSSKYRPTWRPKRESLNIDSIFSKDKRKHCGYTQLSPFSEDSAKEFIPDEPSKPPSYDIKFGGPSPQYKRWGPARPGSHLLEQHPRLIQRMESGYESSERNSSSPVSLDAALPESSNVYRDPSAKRSAGLVPSWRHIPKSHSSSILEVDSTASMGGWTKSQPFSGEEISSKSELDELQEEVARRAQEQELRRKREKELEAAKGFNPHPSRFMDLDELQNQGRSDGFERSLQEAESVFEESLHLEQKGDCAAALALCNEAISKLRLALHGASCSTHSRALVDKKLQISIRKARSLQDRMQQQQSPQQPSQPSACLPTQAGTLSQPTSEQPIPLQVLLSQEAQLESGMDTEFGASSFFHSPASCHESHSSLSPESSAPQHSSPSRSALKLLTSVEVDNIEPSAFHRQGLPKAPGWTEKNSHHSWEPLDAPEGKLQGSRCDNSSCSKLPPQEGRGIAQEQLFQEKKDPANPSPVMPGIATSERGDEHSLGCSPSNSSAQPSLPLYRTCHPIMPVASSFVLHCPDPVQKTNQCLQGQSLKTSLTLKVDRGSEETYRPEFPSTKGLVRSLAEQFQRMQGVSMRDSTGFKDRSLSGSLRKNSSPSDSKPPFSQGQEKGHWPWAKQQSSLEGGDRPLSWEESTEHSSLALNSGLPNGETSSGGQPRLAEPDIYQEKLSQVRDVRSKDLGSSTDLGTSLPLDSWVNITRFCDSQLKHGAPRPGMKSSPHDSHTCVTYPERNHILLHPHWNQDTEQETSELESLYQASLQASQAGCS	162	APSKGLSNEPGQNSCFLNSALQVLWHLDIFRRSFRQLTTHKCMGDSCIFCALKGIFNQFQCSSEKVLPSDTLRSALAKTFQDEQRFQLGIMDDAAECFENLLMRIHFHIADETKEDICTAQHCISHQKFAMTLFEQCVCTSCGATSDPLPFIQMVHYISTTSLCNQAICMLERREKPSPSMFGELLQNASTMGDLRNCPSNCGERIRIRRVLMNAPQIITIGLVWDSDHSDLAEDVIHSLGTCLKLGDLFFRVTDDRAKQSELYLVGMICYYGKHYSTFFFQTKIRKWMYFDDAHVKEIGPKWKDVVTKCIKGHYQPLLLLYADPQGTPVSTQDLPPQAEFQSYSRTCYDSEDSGREPSISSDTRTDSSTESYPYKHSHHESVVSHFSSDSQGTVIYNVEND

【０２２３】

【表１－３９】

		GWGQQDTAWHPLSQTGSADGMGRRLHS AHDPGLSKTSTAEMEHGLHEARTVRTS QATPCRGLSRECGEDEQYSAENLRRIS RSLSGTVVSEREEAPVSSHSFDSSNVR KPLETGHRCSSSSSLPVIHDPSVFLLG PQLYLPQPQFLSPDVLMPTMAGEPNRL PGT SRSVQQFLAMCDRGETSQGAKYTGRTL NYQSLPHRSRTDNSWAPWSETNQHIGT RFLTTPGCNPQLTYTATLPERSKGLQV PHTQSWSDLFHSPSHPPIVHPVYPPSS SLHVPLRSAWNSDPVPGSRTPGPRRVD MPPDDDWRQSSYASHSGHRRTVGEGFL FVLSDAPRREQIRARVLQHSQW		
SNUT2_ヒト U4/U6.U5トリ snRNP 関連タンパク質２	51	MSGRSKRESRGSTRGKRESESRGSSGR VKRERDREREPEAASSRGSPVRVKREF EPASAREAPASVVPFVRVKREREVDED SEPEREVRAKNGRVDSEDRRSRHCPYL DTINRSVLDFDFEKLCSISLSHINAYA CLVCGKYFQGRGLKSHAYIHSVQFSHH VFLNLHTLKFYCLPDNYEIIDSSLEDI TYVLKPTFTKQQIANLDKQAKLSRAYD GTTYLPGIVGLNNIKANDYANAVLQAL SNVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPPGDIM FLLVQRFGELMRKLWNPRNFKAHVSPH EML QAVVLCSKKTFQITKQGDGVDFLSWFL NALHSALGGTKKKKTIVTDVFQGSMR IFTKKLPHPDLPAEEKEQLLHNDEYQE TMVESTFMYLTLDLPTAPLYKDEKEQL IIPQVPLFNILAKFNGITEKEYKTYKE NFLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKNNF FVEKNPTIVNFPITNVDLREYLSEEVQ AVHKNTTYDLIANIVHDGKPSEGSYRI HVLHHGTGKWYELQDLQVTDILPQMIT LSEAYIQIWKRRDNDETNQQGA	163	LPGIVGLNNIKANDYANAVLQALS NVPPLRNYFLEEDNYKNIKRPPGD IMFLLVQRFGELMRKLWNPRNFKA HVSPHEMLQAVVLCSKKTFQITKQ GDGVDFLSWFLNALHSALGGTKKK KKTIVTDVFQGSMRIFTKKLPHPD LPAEEKEQLLHNDEYQETMVESTF MYLTLDLPTAPLYKDEKEQLIIPQ VPLFNILAKFNGITEKEYKTYKEN FLKRFQLTKLPPYLIFCIKRFTKN NFFVEKNPTIVNFPITNVDLREYL SEEVQAVHKNTTYDLIANIVHDGK PSEGSYRIHVLHHGTGKWYELQDL QVTDILPQMITLSEAYIQIWKRRD

【０２２４】

【表１－４０】

UBP35_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ35	52	MDKILEAVVTSSYPVSVKQGLVRRVLEAARQPLEREQCLALLALGARLYVGGAEELPRRVGCQLLHVAGRHHPDVFAEFFSARRVLRLLQGGAGPPGPRALACVQLGLQLLPEGPAADEVFALLRREVLRTVCERPGPAACAQVARLLARHPRCVPDGPHRLLFCQQLVRCLGRFRCPAEGEEGAVEFLEQAQQVSGLLAQLWRAQPAAILPCLKELFAVISCAEEEPPSSALASVVQHLPLELMDGVVRNLSNDDSVTDSQMLTAISRMIDWVSWPLGKNIDKWIIALLKGLAAVKKFS	164	SDTGKIGLINLGNTCYVNSILQALFMASDFRHCVLRLTENNSQPLMTKLQWLFGFLEHSQRPAISPENFLSASWTPWFSPGTQQDCSEYLKYLLDRLHEEEKTGTRICQKLKQSSSPSPPEEPPAPSSTSVEKMFGGKIVTRICCLCCLNVSSREEAFTDLSLAFPPPERCRRRRLGSVMRPTEDITARELPPPTSAQGPGRVGPRRQRKHCITEDTPPTSLYIEGLDSKEAGGQSSQEERIEREEEGKEERTEKEEVGEEEESTRGEGEREKEEEVEEEEEKVEKETEKEAEQEKEEDSLGAGTHPDAAIPSGERTCGSEGSRSVLDLVNYFLSPEKLTAENRYYCESCASLQDAEKVVELSQGPCYLILTLLRFSFDLRTMRRRKILDDVSIPLLLRLPLAGGRGQAYDLCSVVVHSGVSSESGHYYCYAREGAARPAASLGTADRPEPENQWYLFNDTRVSFSSFESVSNVTSFFPKDTAYVLFYRQRPREGPEAELGSSRVRTEPTLHKDLMEAISKDNILYLQEQEKEARSRAAYISALPTSPHWGRGFDEDKDEDEGSPGGCNPAGGNGGDFHRLVF	FPKDTAYVLFYRQRP

【０２２５】

【表１－４１】

UBP15_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ15	53	MAEGGAADLDTQRSDIATLLKTSLRKGDTWYLVDSRWFKQWKKYVGFDSWDKYQMGDQNVYPGPIDNSGLLKDGDAQSLKEHLIDELDYILLPTEGWNKLVSWYTLMEGQEPIARKVVEQGMFVKHCKVEVYLTELKLCENGNMNNVVTRRFSKADTIDTIEKEIRKIFSIPDEKETRLWNKYMSNTFEPLNKPDSTIQDAGLYQGQVLVIEQKNEDGTWPRGPSTPKSPGASNFSTLPKISPSSLSNNYNNMNNRNVKNSNYCLPSYTAYKNYDYSEPGRNNEQPGLCGLSNLGNTCFMNSAIQCLSNTPPLTEYFLNDKYQEELNFDNPLGMRGEIAKSYAELIKQMWSGKFSYVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQDCQELLAFLLDGLHEDLNRIRKKPYIQLKDADGRPDKVVAEEAWENHLKRNDSIIVDIFHGLFKSTLVCPECAKISVTFDPFCYLTLPLPMKKERTLEVYLVRMDPLTKPMQYKVVVPKIGNILDLCTALSALSGIPADKMIVTDIYNHRFHRIFAMDENLSSIMERDDIYVFEININRTEDTEHVIIPVCLREKFRHSSYTHHTGSSLFGQPFLMAVPRNNTEDKLYNLLLLRMCRYVKISTETEETEGSLHCCKDQNINGNGPNGIHEEGSPSEMETDEPDDESSQDQELPSENENSQSEDSVGGDNDSENGLCTEDTCKGQLTGHKKRLFTFQFNNLGNTDINYIKDDTRHIRFDDRQLRLDERSFLALDWDPDLKKRYFDENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVKLKDCIELFTTKEKLGAEDPWYCPNCKEHQQATKKLDLWSLPPVLVVHLKRFSYSRYMRDKLDTLVDFPINDLDMSEFLINPNAGPCRYNLIAVSNHYGGMGGGHYTAFAKNKDDGKWYYFDDSSVSTASEDQIVSKAAYVLFYQRQD	165	EQPGLCGLSNLGNTCFMNSAIQCLSNTPPLTEYFLNDKYQEELNFDNPLGMRGEIAKSYAELIKQMWSGKFSYVTPRAFKTQVGRFAPQFSGYQQQDCQELLAFLLDGLHEDLNRIRKKPYIQLKDADGRPDKVVAEEAWENHLKRNDSIIVDIFHGLFKSTLVCPECAKISVTFDPFCYLTLPLPMKKERTLEVYLVRMDPLTKPMQYKVVVPKIGNILDLCTALSALSGIPADKMIVTDIYNHRFHRIFAMDENLSSIMERDDIYVFEININRTEDTEHVIIPVCLREKFRHSSYTHHTGSSLFGQPFLMAVPRNNTEDKLYNLLLLRMCRYVKISTETEETEGSLHCCKDQNINGNGPNGIHEEGSPSEMETDEPDDESSQDQELPSENENSQSEDSVGGDNDSENGLCTEDTCKGQLTGHKKRLFTFQFNNLGNTDINYIKDDTRHIRFDDRQLRLDERSFLALDWDPDLKKRYFDENAAEDFEKHESVEYKPPKKPFVKLKDCIELFTTKEKLGAEDPWYCPNCKEHQQATKKLDLWSLPPVLVVHLKRFSYSRYMRDKLDTLVDFPINDLDMSEFLINPNAGPCRYNLIAVSNHYGGMGGGHYTAFAKNKDDGKWYYFDDSSVSTASEDQIVSKAAYVLFYQRQD

【０２２６】

【表１－４２】

UBP29_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ29	54	MISLKVCGFIQIWSQKTGMTKLKEALIETVQRQKEIKLVVTFKSGKFIRIFQLSNNIRSVVLRHCKKRQSHLRLTLKNNVFLFIDKLSYRDAKQLNMFLDIIHQNKSQQPMKSDDDWSVFESRNMLKEIDKTSFYSICNKPSYQKMPLFMSKSPTHVKKGILENQGGKGQNTLSSDVQTNEDILKEDNPVPNKKYKTDSLKYIQSNRKNPSSLEDLEKDRDLKLGPSFNTNCNGNPNLDETVLATQTLNAKNGLTSPLEPEHSQGDPRCNKAQVPLDSHSQQLQQGFPNLGNTCYMNAVL QSLFAIPSFADDLLTQGVPWEYIPFEALIMTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGNVKKVISAVAEIFSGNMQNDAHEFLGQCLDQLKEDMEKLNATLNTGKECGDENSSPQMHVGSAATKVFVCPVVANFEFELQLSLICKACGHAVLKVEPNNYLSINLHQETKPLPLSIQNSLDLFFKEEELEYNCQMCKQKSCVARHTFSRLSRVLIIHLKRYSFNNAWLLVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNESTKPPLPLSSSAPVGKCEVLEVSQEMISEINSPLTPSMKLTSESSDSLVLPVEPDKN ADLQRFQRDCGDASQEQHQRDLENGSALESELVHFRDRAIGEKELPVADSLMDQGDISLPVMYEDGGKLISSPDTRLVEVHLQEVPQHPELQKYEKTNTFVEFNFDSVTESTNGFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQQCIEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQEHTEETLNQSTELRLQKADLNHLGALGSDNPGNKNILDAENTRGEAKELTRNVKMGDPLQAYRLISVVSHIGSSPNSGHYISDVYDFQKQAWFTYNDLCVSEISETKMQEARLHSGYIFFYMHNGIFEELLRKAENSRLPSTQAGVIPQGEYEGDSLYRPA	166	QLQQGFPNLGNTCYMNAVLQSLFAIPSFADDLLTQGVPWEYIPFEALIMTLTQLLALKDFCSTKIKRELLGNVKKVISAVAEIFSGNMQNDAHEFLGQCLDQLKEDMEKLNATLNTGKECGDENSSPQMHVGSAATKVFVCPVVANFEFELQLSLICKACGHAVLKVEPNNYLSINLHQETKPLPLSIQNSLDLFFKEEELEYNCQMCKQKSCVARHTFSRLSRVLIIHLKRYSFNNAWLLVKNNEQVYIPKSLSLSSYCNESTKPPLPLSSSAPVGKCEVLEVSQEMISEINSPLTPSMKLTSESSDSLVLPVEPDKNADLQRFQRDCGDASQEQHQRDLENGSALESELVHFRDRAIGEKELPVADSLMDQGDISLPVMYEDGGKLISSPDTRLVEVHLQEVPQHPELQKYEKTNTFVEFNFDSVTESTNGFYDCKENRIPEGSQGMAEQLQQCIEESIIDEFLQQAPPPGVRKLDAQEHTEETLNQSTELRLQKADLNHLGALGSDNPGNKNILDAENTRGEAKELTRNVKMGDPLQAYRLISVVSHIGSSPNSGHYISDVYDFQKQAWFTYNDLCVSEISETKMQEARLHSGYIFFYMHN

【０２２７】

【表１－４３】

UBP6_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ6	55	MDMVENADSLQAQERKDILMKYDKGHR AGLPEDKGPEPVGINSSIDRFGILHET ELPPVTAREAKKIRREMTRTSKWMEML GEWETYKHSSKLIDRVYKGIPMNIRGP VWSVLLNIQEIKLKNPGRYQIMKERGK RSSEHIHHIDLDVRTTLRNHVFFRDRY GAKQRELFYILLAYSEYNPEVGYCRDL SHITALFLLYLPEEDAFWALVQLLASE RHSLPGFHSPNGGTVQGLQDQQEHVVP KSQPKTMWHQDKEGLCGQCASLGCLLR NLIDGISLGLTLRLWDVYLVEGEQVLM PIT SIALKVQQKRLMKTSRCGLWARLRNQF FDTWAMNDDTVLKHLRASTKKLTRKQG DLPPPAKREQGSLAPRPVPASRGGKTL CKGYRQAPPGPPAQFQRPICSASPPWA SRFSTPCPGGAVREDTYPVGTQGVPSL ALAQGGPQGSWRFLEWKSMPRLPTDLD IGGPWFPHYDFEWSCWVRAISQEDQLA TCWQAEHCGEVHNKDMSWPEEMSFTAN SSKIDRQKVPTEKGATGLSNLGNTCFM NSSIQCVSNTQPLTQYFISGRHLYELN RTNPIGMKGHMAKCYGDLVQELWSGTQ KSV APLKLRRTIAKYAPKFDGFQQQDSQEL LAFLLDGLHEDLNRVHEKPYVELKDSD GRPDWEVAAEAWDNHLRRNRSIIVDLF HGQLRSQVKCKTCGHISVRFDPFNFLS LPLPMDSYMDLEITVIKLDGTTPVRYG LRLNMDEKYTGLKKQLRDLCGLNSEQI LLAEVHDSNIKNFPQDNQKVQLSVSGF LCAFEIPVPSSPISASSPTQIDFSSSP STNGMFTLTTNGDLPKPIFIPNGMPNT VVPCGTEKNFTNGMVNGHMPSLPDSPF TGYIIAVHRKMMRTELYFLSPQENRPS LFG MPLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVSWL ARPLPPQEASIHAQDRDNCMGYQYPFT LRVVQKDGNSCAWCPQYRFCRGCKIDC GEDRAFIGNAYIAVDWHPTALHLRYQT SQERVVDKHESVEQSRRAQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMYYCSKCKTHCL ATKKLDLWRLPPFLIIHLKRFQFVNDQ WIKSQKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPA LCQHKPLTPQGDELSKPRILAREVKKV DAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSANISSS PKGSPSSSRKSGTSCPSSKNSSPNSSP RTL GRSKGRLRLPQIGSKNKPSSSKKNLDA SKENGAGQICELADALSRGHMRGGSQP ELVTPQDHEVALANGFLYEHEACGNGC GDGYSNGQLGNHSEEDSTDDQREDTHI KPIYNLYAISCHSGILSGGHYITYAKN PNCKWYCYNDSSCEELHPDEIDTDSAY ILFYEQQGIDYAQFLPKIDGKKMADTS STDEDSESDYEKYSMLQ	167	KGATGLSNLGNTCFMNSSIQCVSN TQPLTQYFISGRHLYELNRTNPIG MKGHMAKCYGDLVQELWSGTQKSV APLKLRRTIAKYAPKFDGFQQQDS QELLAFLLDGLHEDLNRVHEKPYV ELKDSDGRPDWE VAAEAWDNHLRRNRSIIVDLFHGQ LRSQVKCKTCGHISVRFDPNFLSL PLPMDSYMDLEITVIKLDGTTPVR YGLRLNMDEKYTGLKKQLRDLCGL NSEQILLAEVHDSNIKNFPQDNQK VQLSVSGFLCAFEIPVPSSPISAS SPTQIDFSSSPSTNGMFTLTTNGD LPKPIFIPNGMPNTVVPCGTEKNF TNGMVNGHMPSLPDSPFTGYIIAV HRKMMRTELYFLSPQENRPSLFGM PLIVPCTVHTRKKDLYDAVWIQVS WLARPLPPQEASIHAQDRDNCMGY QYPFTLRVVQKDGNSCAWCPQYRF CRGCKIDCGEDRAFIGNAYIAVDW HPTALHLRYQTSQERVVDKHESVE QSRRAQAEPINLDSCLRAFTSEEE LGESEMYYCSKCKTHCLATKKLDL WRLPPFLIIHLKRFQFVNDQWIKS QKIVRFLRESFDPSAFLVPRDPAL CQHKPLTPQGDELSKPRILAREVK KVDAQSSAGKEDMLLSKSPSSLSA NISSSPKGSPSSSRKSGTSCPSSK NSSPNSSPRTLGRSKGRLRLPQIG SKNKPSSSKKNLDASKENGAGQIC ELADALSRGHMRGGSQPELVTPQD HEVALANGFLYEHEACGNGCGDGY SNGQLGNHSEEDSTDDQREDTHIK PIYNLYAISCHSGILSGGHYITYA KNPNCKWYCYNDSSCEELHPDEID TDSAYILFYEQQG

【０２２８】

【表１－４４】

UBP53_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ 53	56	MAWVKFLRKPGGNLGKVYQPGSMLSLA PTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVLWQLD IFRRSLRVLTGHVCQGDACIFCALKTI FAQFQHSREKALPSDNIRHALAESFKD EQRFQLGLMDDAAECFENMLERIHFHI VPSRDADMCTSKSCITHQKFAMTLYEQ CVCRSCGASSDPLPFTEFVRYISTTAL CNEVERMLERHERFKPEMFAELLQAAN TTDDYRKCPSNCGQKIKIRRVLMNCPE IVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNLATHL YLPGLFYRVTDENAKNSELNLVGMICY TSQ HYCAFAFHTKSSKWVFFDDANVKEIGT RWKDVVSKCIRCHFQPLLLFYANPDGT AVSTEDALRQVISWSHYKSVAENMGCE KPVIHKSDNLKENGFGDQAKQRENQKF PTDNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSHI DQREKIKDISRECALKAIEQKNLLSSQ RKDLEKGQRKDLGRHRDLVDEDLSHFQ SGSPPAPNGFKQHGNPHLYHSQGKGSY KHDRVVPQSRASAQIISSSKSQILAPG EKITGKVKSDNGTGYDTDSSQDSRDRG NSCDSSSKSRNRGWKPMRETLNVDSIF SES EKRQHSPRHKPNISNKPKSSKDPSFSN WPKENPKQKGLMTIYEDEMKQEIGSRS SLESNGKGAEKNKGLVEGKVHGDNWQM QRTESGYESSDHISNGSTNLDSPVIDG NGTVMDISGVKETVCFSDQITTSNLNK ERGDCTSLQSQHHLEGFRKELRNLEAG YKSHEFHPESHLQIKNHLIKRSHVHED NGKLFPSSSLQIPKDHNAREHIHQSDE QKLEKPNECKFSEWLNIENSERTGLPF HVDNSASGKRVNSNEPSSLWSSHLRTV GLKPETAPLIQQQNIMDQCYFENSLST ECI IRSASRSDGCQMPKLFCQNLPPPLPPK KYAITSVPQSEKSESTPDVKLTEVFKA TSHLPKHSLSTASEPSLEVSTHMNDER HKETFQVRECFGNTPNCPSSSSTNDFQ ANSGAIDAFCQPELDSISTCPNETVSL TTYFSVDSCMTDTYRLKYHQRPKLSFP ESSGFCNNSLS	168	APTKGLLNEPGQNSCFLNSAVQVL WQLDIFRRSLRVLTGHVCQGDACI FCALKTIFAQFQHSREKALPSDNI RHALAESFKDEQRFQLGLMDDAAE CFENMLERIHFHIVPSRDADMCTS KSCITHQKFAMTLYEQCVCRSCGA SSDPLPFTEFVRYISTTALCNEVE RMLERHERFKPEMFAELLQAANTT DDYRKCPSNCGQKIKIRRVLMNCP EIVTIGLVWDSEHSDLTEAVVRNL ATHLYLPGLFYRVTDENAKNSELN LVGMICYTSQHYCAFAFHTKSSKW VFFDDANVKEIGTRWKDVVSKCIR CHFQPLLLFYANPDGTAVSTEDAL RQVISWSHYKSVAENMGCEKPVIH KSDNLKENGFGDQAKQRENQKFPT DNISSSNRSHSHTGVGKGPAKLSH IDQREKIKDISRECALKAIEQKNL LSSQRKDLEKGQRK

【０２２９】

【表１－４５】

U17LO_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質24	57	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ	169	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS
U17LM_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質22		MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYM LSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKP EELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGEL KRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLD HWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKL SSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSK GKNKHSKRALLVCQ		AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTY TPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCM LCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPE ELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０２３０】

【表１－４６】

UBP5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ5	58	MAELSEEALLSVLPTIRVPKAGDRVHK DECAFSFDTPESEGGLYICMNTFLGFG KQYVERHFNKTGQRVYLHLRRTRRPKE EDPATGTGDPPRKKPTRLAIGVEGGFD LSEEKFELDEDVKIVILPDYLEIARDG LGGLPDIVRDRVTSAVEALLSADSASR KQEVQAWDGEVRQVSKHAFSLKQLDNP ARIPPCGWKCSKCDMRENLWLNLTDGS ILCGRRYFDGSGGNNHAVEHYRETGYP LAVKLGTITPDGADVYSYDEDDMVLDP SLAEHLSHFGIDMLKMQKTDKTMTELE IDM NQRIGEWELIQESGVPLKPLFGPGYTG IRNLGNSCYLNSVVQVLFSIPDFQRKY VDKLEKIFQNAPTDPTQDFSTQVAKLG HGLLSGEYSKPVPESGDGERVPEQKEV QDGIAPRMFKALIGKGHPEFSTNRQQD AQEFFLHLINMVERNCRSSENPNEVFR FLVEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQL PVPMDAALNKEELLEYEEKKRQAEEEK MALPELVRAQVPFSSCLEAYGAPEQVD DFWSTALQAKSVAVKTTRFASFPDYLV IQIKKFTFGLDWVPKKLDVSIEMPEEL DIS QLRGTGLQPGEEELPDIAPPLVTPDEP KGSLGFYGNEDEDSFCSPHFSSPTSPM LDESVIIQLVEMGFPMDACRKAVYYTG NSGAEAAMNWVMSHMDDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIVSMG FSRDQALKALRATNNSLERAVDWIFSH IDDLDAEAAMDISEGRSAADSISESVP VGPKVRDGPGKYQLFAFISHMGTSTMC GHYVCHIKKEGRWVIYNDQKVCASEKP PKDLGYIYFYQRVAS	170	FGPGYTGIRNLGNSCYLNSVVQVL FSIPDFQRKYVDKLEKIFQNAPTD PTQDFSTQVAKLGHGLLSGEYSKP VPESGDGERVPEQKEVQDGIAPRM FKALIGKGHPEFSTNRQQDAQEFF LHLINMVERNCRSSENPNEVFRFL VEEKIKCLATEKVKYTQRVDYIMQ LPVPMDAALNKEELLEYEEKKRQA EEEKMALPELVRAQVPFSSCLEAY GAPE QVDDFWSTALQAKSVAVKTTRFAS FPDYLVIQIKKFTFGLDWVPKKLD VSIEMPEELDISQLRGTGLQPGEE ELPDIAPPLVTPDEPKGSLGFYGN EDEDSFCSPHFSSPTSPMLDESVI IQLVEMGFPMDACRKAVYYTGNSG AEAAMNWVMSHMDDPDFANPLILP GSSGPGSTSAAADPPPEDCVTTIV SMGFSRDQALKALRATNNSLERAV DWIFSHIDDLDAEAAMDISEGRSA ADSISESVPVGPKVRDGPGKYQLF AFISHMGTSTMCGHYVCHIKKEGR WVIYNDQKVCASEKPPKDLGYIYF YQRVA

【０２３１】

【表１－４７】

UBP25_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ25	59	MTVEQNVLQQSAAQKHQQTFLNQLREITGINDTQILQQALKDSNGNLELAVAFLTAKNAKTPQQEETTYYQTALPGNDRYISVGSQADTNVIDLTGDDKDDLQRAIALSLAESNRAFRETGITDEEQAISRVLEASIAENKACLKRTPTEVWRDSRNPYDRKRQDKAPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFNLLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQKEHRNLPFMRELRYLFALLVGTKRKYVDPSRAVEILKDAFKSNDSQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQMKAEEETDEEKPKNPMVELFY GRFLAVGVLEGKKFENTEMFGQYPLQVNGFKDLHECLEAAMIEGEIESLHSENSGKSGQEHWFTELPPVLTFELSRFEFNQALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDRYMHRNREITRIKREEIKRLKDYLTVLQQRLERYLSYGSGPKRFPLVDVLQYALEFASSKPVCTSPVDDIDASSPPSGSIPSQTLPSTTEQQGALSSELTTEQQGALSSELPSTSPSSVAAISSRSVIHKPFTQSVIHKPFTQSRIPPDLPMHPAPRHITEEELSVLESRIPPDLPMHPAPRHITEEELSVLESCLHRWRTEIENDTRDLQESISRISRIHRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVLVHE GQANAGHYWAYIFDHRESRWMKYNDIAVTKSSWEELVRDSFGGYRNASAYCLMYINDKAQFLIQEEFNKETGQPLVGIETLPPDLRDFVEEDNQRFEKELEEWDAQLAQKALQEKLLASQKLRESETSVTTAQAAGDPEYLEQPSRSDFSKHLKEETIQIITKASHEHEDKSPETVLQSAIKLEYARLVKLAQEDTPPETDYRLHHVVVYFIQNQAPKKIIEKTLLEQFGDRNLSFDERCHNIMKVAQAKLEMIKPEEVNLEEYEEWHQDYRKFRETTMYLIIGLENFQRESYIDSLLFL ICAYQNNKELLSKGLYRGHDEELISHYRRECLLKLNEQAAELFESGEDREVNNGLIIMNEFIVPFLPLLLVDEMEEKDILAVEDMRNRWCSYLGQEMEPHLQEKLTDFLPKLLDCSMEIKSFHEPPKLPSYSTHELCERFARIMLSLSRTPADGR		KAPVGLKNVGNTCWFSAVIQSLFNLLEFRRLVLNYKPPSNAQDLPRNQKEHRNLPFMRELRYLFALLVGTKRKYVDPSRAVEILKDAFKSNDSQQQDVSEFTHKLLDWLEDAFQMKAEEETDEEKPKNPMVELFYGRFLAVGVLEGKKFENTEMFGQYPLQVNGFKDLHECLEAAMIEGEIESLHSENSGKSGQEHWFTELPPVLTFELSRFEFNQALGRPEKIHNKLEFPQVLYLDRYMHRNREITRIKREEIKRLKDYLTVLQQRLERYLSYGSGPKRFPLVDVLQYALEFASSKPVCTSPVDDIDASSPPSGSIPSQTLPSTTEQQGALSSELPSTSPSSVAAISSRSVIHKPFTQSRIPPDLPMHPAPRHITEEELSVLESCLHRWRTEIENDTRDLQESISRIHRTIELMYSDKSMIQVPYRLHAVLVHEGQANAGHYWAYIFDHRESRWMKYNDIAVTKSSWEELVRDSFGGYRNAS

【０２３２】

【表１－４８】

UBP33_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ33	60	MTGSNSHITILTLKVLPHFESLGKQEKIPNKMSAFRNHCPHLDSVGEITKEDLIQKSLGTCQDCKVQGPNLWACLENRCSYVGCGESQVDHSTIHSQETKHYLTVNLTTLRVWCYACSKEVFLDRKLGTQPSLPHVRQPHQIQENSVQDFKIPSNTTLKTPLVAVFDDLDIEADEEDELRARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSS	171	ARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSS

【０２３３】

【表１－４９】

UBP21_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ21	61	MPQASEHRLGRTREPPVNIQPRVGSKL PFAPRARSKERRNPASGPNPMLRPLPP RPGLPDERLKKLELGRGRTSGPRPRGP LRADHGVPLPGSPPPTVALPLPSRTNL ARSKSVSSGDLRPMGIALGGHRGTGEL GAALSRLALRPEPPTLRRSTSLRRLGG FPGPPTLFSIRTEPPASHGSFHMISAR SSEPFYSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRN LGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRR DFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALW HPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGY SQQ DAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPI LANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDR ANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSC LKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKG FAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAP VCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLH LNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSL GDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHY GHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSEN QVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL	172	LGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCL SSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGR AQELTEAFADVIGALWHPDSCEAV NPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDA QEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPP ILANGPVPSPPRRGGALLEEPELS DDDRANLMWK RYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKC QACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKG FAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESE NAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFP RILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGV DFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQL YALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTG WHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYV LFYQLMQ
U17L4_ヒト不活性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質4	62	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDA AFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDD LAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAG LQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYM LSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVH EFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKD TTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKP EELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQY PEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERH SESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGEL KRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLD HWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPN VLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNL SSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSK GKNKHSKRSLLVCQ	173	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTY TLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCM LCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQA LAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQI FGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPY LDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPE ELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLT LHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLA KNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLV YVLYAVLVHAGWSCHDGYYFSYVK AQEGQWYKMDDAEVTVCSITSVLS QQAYVLFYIQKS

【０２３４】

【表１－５０】

U17LK_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質20	63	MEDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSKGKNKHSKRALLVCQ	174	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKS
UBP12_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ12	64	MEILMTVSKFASICTMGANASALEKEIGPEQFPVNEHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALYFCRPFREKVLAYKSQPRKKESLLTCLADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFITRLRKENELFDNYMQQDAHEFLNYLLNTIADILQEERKQEKQNGRLPNGNIDNENNNSTPDPTWVHEIFQGTLTNETRCLTCETISSKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCLRGFSNTETLCSEYKYYCEECRSKQEAHKRMKVKKLPMILALHLKRFKYMDQLHRYTKLSYRVVFPLELRLFNTSGDATNPDRMY DLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVKSHDFWLLFDDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDISKNSESGYILFYQSRD	175	EHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALYFCRPFREKVLAYKSQPRKKESLLTCLADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFITRLRKENELFDNYMQQDAHEFLNYLLNTIADILQEERKQEKQNGRLPNGNIDNENNNSTPDPTWVHEIFQGTLTNETRCLTCETISSKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCLRGFSNTETLCSEYKYYCEECRSKQEAHKRMKVKKLPMILALHLKRFKYMDQLHRYTKLSYRVVFPLELRLFNTSGDATNPDRMYDLVAVVVHCGSGPNRGHYIAIVKSHDFWLLFDDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDISKNSESGYILFYQSR
UL17C_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ17様タンパク質12	65	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLKLSSTTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSKGKNKHSKRALLVCQ	176	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKS

【０２３５】

【表１－５１】

UBP20_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ	66	MGDSRDLCPHLDSIGEVTKEDLLLKSK GTCQSCGVTGPNLWACLQVACPYVGCG ESFADHSTIHAQAKKHNLTVNLTTFRL WCYACEKEVFLEQRLAAPLLGSSSKFS EQDSPPPSHPLKAVPIAVADEGESESE DDDLKPRGLTGMKNLGNSCYMNAALQA LSNCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPALC KSYQKLVSEVWHKKRPSYVVPTSLSHG IKLVNPMFRGYAQQDTQEFLRCLMDQL HEELKEPVVATVALTEARDSDSSDTDE KREGDRSPSEDEFLSCDSSSDRGEGDG QGR GGGSSQAETELLIPDEAGRAISEKERM KDRKFSWGQQRTNSEQVDEDADVDTAM AALDDQPAEAQPPSPRSSSPCRTPEPD NDAHLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRMAPSYVLKKAQVLSAGSRR RKEQRYRSVISDIFDGSILSLVQCLTC DRVSTTVETFQDLSLPIPGKEDLAKLH SAIYQNVPAKPGACGDSYAAQGWLAFI VEYIRRFVVSCTPSWFWGPVVTLEDCL AAFFAADELKGDNMYSCERCKKLRNGV KYCKVLRLPEILCIHLKRFRHEVMYSF KIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQITTY DLLSVICHHGTAGSGHYIAYCQNVING QWYEFDDQYVTEVHETVVQNAEGYVLF YRKSSEEAMRERQQVVSLAAMREPSLL RFYVSREWLNKFNTFAEPGPITNQTFL CSHGGIPPHKYHYIDDLVVILPQNVWE HLYNRFGGGPAVNHLYVCSICQVEIEA LAKRRRIEIDTFIKLNKAFQAEESPGV IYCISMQWFREWEAFVKGKDNEPPGPI DNSRIAQVKGSGHVQLKQGADYGQISE ETWTYLNSLYGGGPEIAIRQSVAQPLG PENLHGEQKIEAETRAV	177	PRGLTGMKNLGNSCYMNAALQALS NCPPLTQFFLECGGLVRTDKKPAL CKSYQKLVSEVWHKKRPSYVVPTS LSHGIKLVNPMFRGYAQQDTQEFL RCLMDQLHEELKEPVVATVALTEA RDSDSSDTDEKREGDRSPSEDEFL SCDSSSDRGEGDGQGRGGGSSQAE TELLIPDEAGRAISEKERMKDRKF SWGQQRTNSEQVDEDADVDTAMAA LDDQ PAEAQPPSPRSSSPCRTPEPDNDA HLRSSSRPCSPVHHHEGHAKLSSS PPRASPVRMAPSYVLKKAQVLSAG SRRRKEQRYRSVISDIFDGSILSL VQCLTCDRVSTTVETFQDLSLPIP GKEDLAKLHSAIYQNVPAKPGACG DSYAAQGWLAFIVEYIRRFVVSCT PSWFWGPVVTLEDCLAAFFAADEL KGDNMYSCERCKKLRNGVKYCKVL RLPEILCIHLKRFRHEVMYSFKIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKECTSQI TTYDLLSVICHHGTAGSGHYIAYC QNVINGQWYEFDDQYVTEVHETVV QNAEGYVLFYRKSS
UBP46_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ46	67	MTVRNIASICNMGTNASALEKDIGPEQ FPINEHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALY FCRPFRENVLAYKAQQKKKENLLTCLA DLFHSIATQKKKVGVIPPKKFISRLRK ENDLFDNYMQQDAHEFLNYLLNTIADI LQEEKKQEKQNGKLKNGNMNEPAENNK PELTWVHEIFQGTLTNETRCLNCETVS SKDEDFLDLSVDVEQNTSITHCLRDFS NTETLCSEQKYYCETCCSKQEAQKRMR VKKLPMILALHLKRFKYMEQLHRYTKL SYRVVFPLELRLFNTSSDAVNLDRMYD LVA VVVHCGSGPNRGHYITIVKSHGFWLLF DDDIVEKIDAQAIEEFYGLTSDISKNS ESGYILFYQSRE	178	EHYFGLVNFGNTCYCNSVLQALYF CRPFRENVLAYKAQQKKKENLLTC LADLFHSIATQKKKVGVIPPKKFI SRLRKENDLFDNYMQQDAHEFLNY LLNTIADILQEEKKQEKQNGKLKN GNMNEPAENNKPELTWVHEIFQGT LTNETRCLNCETVSSKDEDFLDLS VDVEQNTSITHCLRDFSNTETLCS EQKYYCETCCSKQEAQKRMRVKKL PMILALHLKRFKYMEQLHRYTKLS YRVVFPLELRLFNTSSDAVNLDRM YDLVAVVVHCGSGPNRGHYITIVK SHGFWLLFDDDIVEKIDAQAIEEF YGLTSDISKNSESGYILFYQSR

【０２３６】

【表１－５２】

CYLD_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼCYLD	68	MSSGLWSQEKVTSPYWEERIFYLLLQECSVTDKQTQKLLKVPKGSIGQYIQDRSVGHSRIPSAKGKKNQIGLKILEQPHAVLFVDEKDVVEINEKFTELLLAITNCEERFSLFKNRNRLSKGLQIDVGCPVKVQLRSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIFFGVELLEEGRGQGFTDGVYQGKQLFQCDEDCGVFVALDKLELIEDDDTALESDYAGPGDTMQVELPPLEINSRVSLKVGETIESGTVIFCDVLPGKESLGYFVGVDMDNPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTILLHIN	179	GKKKGIQGHYNSCYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFME
		DIIPALSESVTQERRPPKLAFMSRGVGDKGSSSHNKPKATGSTSDPGNRNRSELFYTLNGSSVDSQPQSKSKNTWYIDEVAEDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPPVNSLTTENRFHSLPFSLTKMPNTNGSIGHSPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPPLAMPPGNSHGLEVGSLAEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDGTFRGTRYFTCALKKALFVKLKSCRPDSRFASLQPVSNQIERCNSLAFGGYLSEVVEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQGHYNS		KNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPT
		CYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK		

【０２３７】

【表１－５３】

UBP16_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼ16	69	MGKKRTKGKTVPIDDSSETLEPVCRHIRKGLEQGNLKKALVNVEWNICQDCKTDNKVKDKAEEETEEKPSVWLCLKCGHQGCGRNSQEQHALKHYLTPRSEPHCLVLSLDNWSVWCYVCDNEVQYCSSNQLGQVVDYVRKQASITTPKPAEKDNGNIELENKKLEKESKNEQEREKKENMAKENPPMNSPCQITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQTPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPDLALTEPLEINLEPPGPLTLAMSQFLNEMQETKKGVVTPKELFSQVCKKAVRFKGYQQQDS	180	ITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQTPVLRELLKEVKMSGTIVKIEPPDLALTEPLEINLEPPGPLTLAMSQFLNEMQETKKGVVTPKELFSQVCKKAVRFKGYQQQDSQELLRYLLDGMRAEEHQRVSKGILKAFGNSTEKLDEELKNKVKDYEKKKSMPSFVDRIFGGELTSMIMCDQCRTVSLVHESFLDLSLPVLDDQSGKKSVNDKNLKKTVEDEDQDSEEEKDNDSYIKERSDIPSGTSKHLQKKAKKQAKKQAKNQRRQQKIQGKVLHLNDICTIDHPEDSEYEAEMSLQGEVNIKSNHISQEGVMHKEYCVNQKDLNGQAKMIESVTDNQKSTEEVDMKNINMDNDLEVLTSSPTRNLNGAYLTEGSNGEVDISNGFKNLNLNAALHPDEINIEILNDSHTPGTKVYEVVNEDPETAFCTLANREVFNTDECSIQHCLYQFTRNEKLRDANKLLCEVCTRRQCNGPKANIKGERKHVYTNAKKQMLISLAPPVLTLHLKRFQQAGFNLRKVNKHIKFPEILDLAPFCTLKCKNVAEENTRVLYSLYGVVEHSGTMRSGHYTAYAKARTANSHLSNLVLHGDIPQDFEMESKGQWFHISDTHVQAVPTTKVLNSQAYLLFYERIL	

【０２３８】

【表１－５４】

ALG13 ヒト推定二機能性 UDP-N-アセチルグルコサミントランスフェラーゼおよび脱ユビキチン化酵素 ALG13	70	MKCVFVTVGTTSFDDLIACVSAPDSLQKIESLGYNRLILQIGRGTVVPEPFSTESFTLDVYRYKDSLKEDIQKADLVISHAGAGSCLETLEKGKPLVVVINEKLMNNHQLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLTCPGQAKSIASAPGKCQDSAALTSTAFSGLDFGLLSGYLHKQALVTATHPTCTLLFPSCHAFFPLPLTPTLYKMHKGWKNYCSQKSLNEASMDEYLGSLGLFRKLTAKDASCLFRAISEQLFCSQVHHLEIRKACVSYMRENQQTFESYVEGSFEKYLERLGDPKESAGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFPGKPPTYVTDNGYEDKILLCYSSSGHYDSVYSKQFQSSAAVCQAVLYEILYKDVFVVDEEELKTAIKLFRSGSKKNRNNAVTGSEDAHTDYKSSNQNRMEEWGACYNAENIPEGYNKGTEETKSPENPSKMPFPYKVLKALDPEIYRNVEFDVWLDSRKELQKSDYMEYAGRQYYLGDKCQVCLESEGRYYNAHIQEVGNENNSVTVFIEELAEKHVVPLANLKPVTQVMSVPAWNAMPSRKGRGYQKMPGGYVPEIVISEMDIKQQKKMFKKIRGKEVYM TMAYGKGDPLLPPRLQHSMHYGHDPPMHYSQTAGNVMSNEHFHPQHPSPRQGRGYGMPRNSSRFINRHNMPGPKVDFYPGPGKRCCQSYDNFSYRSRSFRRSHRQMSCVNKESQYGFTPGNGQMPRGLEETITFYEVEEGDETAYPTLPNHGGPSTMVPATSGYCVGRRGHSSGKQTLNLEEGNGQSENGRYHEEYLYRAEPDYETSGVYSTTASTANLSLQDRKSCSMSPQDTVTSYNYPQKMMGNIAAVAASCANNVPAPVLSNGAAANQAISTTSVSSQNAIQPLFVSPPTHGRPVI ASPSYPCHSAIPHAGASLPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPALDVGETSNLQPPPPLPPPPYSCDPSGSDLPQDTKVLQYYFNLGLQCYYHSYWHSMVYVPQMQQQLHVENYPVYTEPPLVDQTVPQCYSEVRREDGIQAEASANDTFPNADSSSVPHGAVYYPVMSDPYGQPPLPGFDSCLPVVPDYSCVPPWHPVGTAYGGSSQIHGAINPGPIGCIAPSPPASHYVPQGM	181	YRYKDSLKEDIQKADLVISHAGAGSCLETLEKGKPLVVVINEKLMNNHQLELAKQLHKEGHLFYCTCRVLTCPGQAKSIASAPGKCQDSAALTSTAFSGLDFGLLSGYLHKQALVTATHPTCTLLFPSCHAFFPLPLTPTLYKMHKGWKNYCSQKSLNEASMDEYLGSLGLFRKLTAKDASCLFRAISEQLFCSQVHHLEIRKACVSYMRENQQTFESYVEGSFEKYLERLGDPKESAGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFPGKPPTYVTDNGYEDKILLCYSSSGHYDSVYS

【０２３９】

【表１－５５】

OTU1_ヒトユビキチンチオエステラーゼOTU1	71	MFGPAKGRHFGVHPAPGFPGGVSQQAAGTKAGPAGAWPVGSRTDTMWRLRCKAKDGTHVLQGLSSRTRVRELQGQIAAITGIAPGGQRILVGYPPECLDLSNGDTILEDLPIQSGDMLIIEEDQTRPRSSPAFTKRGASSYVRETLPVLTRTVVPADNSCLFTSVYYVVEGGVLNPACAPEMRRLIAQIVASDPDFYSEAILGKTNQEYCDWIKRDDTWGGAIEISILSKFYQCEICVVDTQTVRIDRFGEDAGYTKRVLLIYDGIHYDPLQRNFPDPDTPPLTIFSSNDDIVLVQALELADEARRRRQFTDVNRFTLRCMVCQKGLTGQAEAREHAKETGHTNFGEV	182	QGLSSRTRVRELQGQIAAITGIAPGGQRILVGYPPECLDLSNGDTILEDLPIQSGDMLIIEEDQTRPRSSPAFTKRGASSYVRETLPVLTRTVVPADNSCLFTSVYYVVEGGVLNPACAPEMRRLIAQIVASDPDFYSEAILGKTNQEYCDWIKRDDTWGGAIEISILSKFYQCEICVVDTQTVRIDRFGEDAGYTKRVLLIYDGIHYDPLQ
OTUD1_ヒトOTUドメイン含有タンパク質1	72	MQLYSSVCTHYPAGAPGPTAAAPAPPAAATPFKVSLQPPGAAGAAPEPETGECQPAAAAEHREAAAVPAAKMPAFSSCFEVVSGAAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHYTSTAQITVRALGADRLLLHGPDPVPGAAGSAAAPRGRCLLLAPAPAAPVPPRRGSSAWLLEELLRPDCPEPAGLDATREGPDRNFRLSEHRQALAAAKHRGPAATPGSPDPGPGPWGEEHLAERGPRGWERGGDRCDAPGGDAARRPDPEAEAPPAGSIEAAPSSAAEPVIVSRSDPRDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS	183	HREAAAVPAAKMPAFSSCFEVVSGAAAPASAAAGPPGASCKPPLPPHYTSTAQITVRALGADRLLLHGPDPVPGAAGSAAAPRGRCLLLAPAPAAPVPPRRGSSAWLLEELLRPDCPEPAGLDATREGPDRNFRLSEHRQALAAAKHRGPAATPGSPDPGPGPWGEEHLAERGPRGWERGGDRCDAPGGDAARRPDPEAEAPPAGSIEAAPSSAAEPVIVSRSDPRDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAV
OTU6B_ヒト脱ユビキチン化酵素OTUD6B	73	MEAVLTEELDEEEQLLRRHRKEKKELQAKIQGMKNAVPKNDKKRRKQLTEDVAKLEKEMEQKHREELEQLKLTTKENKIDSVAVNISNLVLENQPPRISKAQKRREKKAALEKEREERIAEAEIENLTGARHMESEKLAQILAARQLEIKQIPSDGHCMYKAIEDQLKEKDCALTVVALRSQTAEYMQSHVEDFLPFLTNPNTGDMYTPEEFQKYCEDIVNTAAWGGQLELRALSHILQTPIEIIQADSPPIIVGEEYSKKPLILVYMRHAYGLGEHYNSVTRLVNIVTENCS	184	QKHREELEQLKLTTKENKIDSVAVNISNLVLENQPPRISKAQKRREKKAALEKEREERIAEAEIENLTGARHMESEKLAQILAARQLEIKQIPSDGHCMYKAIEDQLKEKDCALTVVALRSQTAEYMQSHVEDFLPFLTNPNTGDMYTPEEFQKYCEDIVNTAAWGGQLELRALSHILQTPIEIIQADSPPIIVGEEYSKKPLILVYMRHAYG
OTU6A_ヒトOTUドメイン含有タンパク質6A	74	MDDPKSEQQRILRRHQRERQELQAQIRSLKNSVPKTDKTKRKQLLQDVARMEAEMAQKHRQELEKFQDDSSIESVVEDLAKMNLENRPPRSSKAHRKRERMESEERERQESIFQAEMSEHLAGFKREEEEKLAAILGARGLEMKAIPADGHCMYRAIQDQLVFSVSVEMLRCRTASYMKKHVDEFLPFFSNPETSDSFGYDDFMIYCDNIVRTTAWGGQLELRALSHVLKTPIEVIQADSPTLIIGEEYVKKPIILVYLRYAYSLGEHYNSVTPLEAGAAGGVLPRLL	185	QELEKFQDDSSIESVVEDLAKMNLENRPPRSSKAHRKRERMESEERERQESIFQAEMSEHLAGFKREEEEKLAAILGARGLEMKAIPADGHCMYRAIQDQLVFSVSVEMLRCRTASYMKKHVDEFLPFFSNPETSDSFGYDDFMIYCDNIVRTTAWGGQLELRALSHVLKTPIEVIQADSPTLIIGEEYVKKPIILVYLRYAYS

【０２４０】

【表１－５６】

OTUB1_ヒトユビキチンチオエステラーゼ OTUB1	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSEGVNCLAYDEAIMAQQDRIQQEIAVQNPLVSERLELSVLYKEYAEDDNIYQQKIKDLHKKYSYIRKTRPDGNCFYRAFGFSHLEALLDDSKELQRFKAVSAKSKEDLVSQGFTEFTIEDFHNTFMDLIEQVEKQTSVADLLASFNDQSTSDYLVVYLRLLTSGYLQRESKFFEHFIEGGRTVKEFCQQEVEPMCKESDHIHIIALAQALSVSIQVEYMDRGEGGTTNPHIFPEGSEPKVYLLYRPGHYDILYK	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSEGVNCLAYDEAIMAQQDRIQQEIAVQNPLVSERLELSVLYKEYAEDDNIYQQKIKDLHKKYSYIRKTRPDGNCFYRAFGFSHLEALLDDSKELQRFKAVSAKSKEDLVSQGFTEFTIEDFHNTFMDLIEQVEKQTSVADLLASFNDQSTSDYLVVYLRLLTSGYLQRESKFFEHFIEGGRTVKEFCQQEVEPMCKESDHIHIIALAQALSVSIQVEYMDRGEGGTTNPHIFPEGSEPKVYLLYRPGHYDILYK
OTU7A_ヒトOTUドメイン含有タンパク質 7A	76	MVSSVLPNPTSAECWAALLHDPMTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDLTAALSDYEQLRQVHTANLPHVFNEGRGPKQPEREPQPGHKVERPCLQRQDDIAQEKRLSRGISHASSAIVSLARSHVASECNNEQFPLEMPIYTFQLPDLSVYSEDFRSFIERDLIEQATMVALEQAGRLNWWSTVCTSCKRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLVLRKALYTMMRTGAERREALKRRWRWQQTQQNKEEEWEREWTELLKLASSEPRTHFSKNGGTGGGVDNSEDPVYESLEEFHVFVLAHILRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPPNRCHCSPLVLAYDQAHFSALSDYEQLRQVHTANLPHVFNEGRGPKQPEREPQPGHKVERPCLQRQDDIAQEKRLSRGISHASSAIVSLARSHVASECNNEQFPLEMPIYTFQLPDLSVYSEDFRSFIERDLIEQATMVALEQAGRLNWWSTVCTSCKRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLVLRKALYTMMRTGAEREALKRRWRWQQTQQNKEEEWEREWTELLKLASSEPRTHFSKNGGTGGGVDNSEDPVYESLEEFHVFVLAHILRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPPNRCHCSPLVLAYDQAHFSALAEKGGGPRGDAWKYSTDVKLSLNILRAAMQGERKFIFAGLLLTSHRHQFHEEMIGYYLTSAQERFSAEQEQRRRDAATAAAAAAAAAAATAKRPPRRRPETEGVPVPERASPGPPTQLVLKLKERPSPGPAAGRAARAAAGGTASPGGGARRASASGPVPGRSPPAPARQSVIHVQASGARDEACAPAVGALRPCATYPQQNRSLSSQSYSPARAAALRTVNTVESLARAVPGALPGAAGTAGAAEHKSQTYTNGFGALRDGLEFADADAPTARSNGECGRGGPGPVQRRCQRENCAFYGRAETEHYCSYCYREELRRRREARGARP

【０２４１】

【表１－５７】

OTUD4_ヒトOTUドメイン含有タンパク質4	77	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADEDNSEISDSEDDSCKSKTAAAAADVNGFKPLSGNEQLKNNGNSTSLPLSRKVLKSLNPAVYRNVEYEIWLKSKQAQQKRDYSIAAGLQYEVGDKCQVRLDHNGKF	187	MEAAVGVPDGGDQGGAGPREDATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYP
		LNADVQGIHSENGPVLVEELGKKHTSKNLKAPPPESWNTVSGKKMKKPSTSGQNFHSDVDYRGPKNPSKPIKAPSALPPRLQHPSGVRQHAFSSHSSGSQSQKFSSEHKNLSRTPSQIIRKPDRERVEDFDHTSRESNYFGLSPEERREKQAIEESRLLYEIQNRDEQAFPALSSSSVNQSASQSSNPCVQRKSSHVGDRKGSRRRMDTEERKDKDSIHGHSQLDKRPEPSTLENITDDKYATVSSPSKSKKLECPSPAEQKPAEHVSLSNPAPLLVSPEVHLTPAVPSLPATVPAWPSE		
		PTTFGPTGVPAPIPVLSVTQTLTTGPDSAVSQAHLTPSPVPVSIQAVNQPLMPLPQTLSLYQDPLYPGFPCNEKGDRAIVPPYSLCQTGEDLPKDKNILRFFFNLGVKAYSCPMWAPHSYLYPLHQAYLAACRMYPKVPVPVYPHNPWFQEAPAAQNESDCTCTDAHFPMQTEASVNGQMPQPEIGPPTFSSPLVIPPSQVSESHGQLSYQADLESETPGQLLHADYEESLSGKNMFPQSFGPNPFLGPVPIAPPFFPHVWYGYPFQGFIENPVMRQNIVLPSDEKGELDLSLENLDLS		
		KDCGSVSTVDEFPEARGEHVHSLPEASVSSKPDEGRTEQSSQTRKADTALASIPPVAEGKAHPPTQILNRERETVPVELEPKRTIQSLKEKTEKVKDPKTAADVVSPGANSVDSRVQRPKEESSEDENEVSNILRSGRSKQFYNQTYGSRKYKSDWGYSGRGGYQHVRSEESWKGQPSRSRDEGYQYHRNVRGRPFRGDRRRSGMGDGHRGQHT		
OTUB2_ヒトユビキチンチオエステラーゼOTUB2	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPENRIYRRKIEELSKRFTAIRKTKGDGNCFYRALGYSYLESLLGKSREIFKFKERVLQTPNDLLAAGFEEHKFRNFFNAFYSVVELVEKDGSVSSLLKVFNDQSASDHIVQFLRLLTSAFIRNRADFFRHFIDEEMDIKDFCTHEVEPMATECDHIQITALSQALSIALQVEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSVYLLYKTSHYNILYAADKH	78	MSETSFNLISEKCDILSILRDHPENRIYRRKIEELSKRFTAIRKTKGDGNCFYRALGYSYLESLLGKSREIFKFKERVLQTPNDLLAAGFEEHKFRNFFNAFYSVVELVEKDGSVSSLLKVFNDQSASDHIVQFLRLLTSAFIRNRADFFRHFIDEEMDIKDFCTHEVEPMATECDHIQITALSQALSIALQVEYVDEMDTALNHHVFPEAATPSVYLLYKTSHYNILYAADKH

【０２４２】

【表１－５８】

OTUD3_ヒトOTUドメイン含有タンパク質3	79	MSRKQAAKSRPGSGSRKAEAERKRDERAARRALAKERRNRPESGGGGGCEEEFVSFANQLQALGLKLREVPGDGNCLFRALGDQLEGHSRNHLKHRQETVDYMIKQREDFEPFVEDDIPFEKHVASLAKPGTFAGNDAIVAFARNHQLNVVIHQLNAPLWQIRGTEKSSVRELHIAYRYGEHYDSVRRINDNSEAPAHLQTDFQMLHQDESNKREKIKTKGMDSEDDLRDEVEDAVQKVCNATGCSDFNLIVQNLEAENYNIESAIIAVLRMNQGKRNNAEENLEPSGRVLKQCGPLWEEGGSGARIFGNQGLNEGRTENNKAQASPSEENKANKNQLAKVTNKQRREQQWMEKKKRQEERHRHKALESRGSHRDNNRSEAEANTQVTLVKTFAALNI	188	MSRKQAAKSRPGSGSRKAEAERKRDERAARRALAKERRNRPESGGGGGCEEEFVSFANQLQALGLKLREVPGDGNCLFRALGDQLEGHSRNHLKHRQETVDYMIKQREDFEPFVEDDIPFEKHVASLAKPGTFAGNDAIVAFARNHQLNVVIHQLNAPLWQIRGTEKSSVRELHIAYRYGEHYDSVRR
OTU7B_ヒトOTUドメイン含有タンパク質7B(本明細書においてCezanneとも呼ばれる)	80	MTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDVNAALSDFEQLRQVHAGNLPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQPESPTASAGDEPRSTPESGDSDKESVGSSSTSNEGGRRKEKSKRDREKDKKRADSVANKLGSFGKTLGSKLKKNMGGLMHSKGSKPGGVGTGLGGSSGTETLEKKKKNSLKSWKGGKEEAAGDGPVSEKPPAESVGNGGSKYSQEVMQSLSILRTAMQGEGKFIFVGTLKMGHRHQYQEEMIQRYLSDAEERFLAEQKQKEAERKIMNGGIGGGPPPAKKPEPDAREEQPTGPPAESRAMAFSTGYPGDFTIPRPSGGGVHCQEPRRQLAGGPCVGGLPPYATFPRQCPPGRPYPHQDSIPSLEPGSHSKDGLHRGALLPPPYRVADSYSNGYREPPEPDGWAGGLRGLPPTQTKCKQPNCSFYGHPETNNFCSCCYREELRRREREPDGELLVHRF	189	MTLDMDAVLSDFVRSTGAEPGLARDLLEGKNWDVNAALSDFEQLRQVHAGNLPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL
			286	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０２４３】

【表１－５９】

OTUD5_ヒトOTUドメイン含有タンパク質5	81	MTILPKKKPPPPDADPANEPPPPGPMPPAPRRGGGVGVGGGGTGVGGGDRDRDSGVVGARPRASPPPQGPLPGPPGALHRWALAVPPGAVAGPRPQQASPPPCGGPGGPGGGPGDALGAAAAGVGAAGVVVGVGGAVGVGGCCSGPGHSKRRRQAPGVGAVGGGSPEREEVGAGYNSEDEYEAAAARIEAMDPATVEQQEHWFEKALRDKKGFIIKQMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMHEVVRKHCMDYLMKNADYFSNYVTEDFTTYINRKRKNNCHGNHIEMQAMAEMYNRPVEVYQYSTGTSAVEPINTFHGIHQNEDEPIRVSYHRNIHYNSVVNPNKATIGVGLGLPSFKPGFAEQSLMKNAIKTSEESWIEQQMLEDKKRATDWEATNEAIEEQVARESYLQWLRDQEKQARQVRGPSQPRKASATCSSATAAASSGLEEWTSRSPRQRSSASSPEHPELHAELGMKPPSPGTVLALAKPPSPCAPGTSSQFSAGADRATSPLVSLYPALECRALIQQMSPSAFGLNDWDDDEILASVLAVSQQEYLDSMKKNKVHRDPPPDKS	190	MTILPKKKPPPPDADPANEPPPPGPMPPAPRRGGGVGVGGGGTGVGGGDRDRDSGVVGARPRASPPPQGPLPGPPGALHRWALAVPPGAVAGPRPQQASPPPCGGPGGPGGGPGDALGAAAAGVGAAGVVVGVGGAVGVGGCCSGPGHSKRRRQAPGVGAVGGGSPEREEVGAGYNSEDEYEAAAARIEAMDPATVEQQEHWFEKALRDKKGFIIKQMKEDGACLFRAVADQVYGDQDMHEVVRKHCMDYLMKNADYFSNYVTEDFTTYINRKRKNNCHGNHIEMQAMAEMYNRPVEVYQYSTGTSAVEPINTFHGIHQNEDEPIRVSYHRNIHYNSV
TNAP3_ヒト腫瘍壊死因子アルファ誘導タンパク質3	82	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQFCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMWGVQDTDLVLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLKSQEFVETGLCYDTRNNWNDEWDNLIKMASTDTPMARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPAQECYRYPIVLGYDSHHFVPLVTLKDSGPEIRAVPLVNRDRGRFEDLKVHFLTDPENEMKE KLLKEYLMVIEIPVQGWDHGTTHLINAAKLDEANLPKEINLVDDYFELVQHEYKKWQENSEQGRREGHAQNPMEPSVPQLSLMDVKCETPNCPFFMSVNTQPLCHECSERRQKNQNKLPKLNSKPGPEGLPGMALGASRGEAYEPLAWNPEESTGGPHSAPPTAPSPFLFSETTAMKCRSPGCPFTLNVQHNGFCERCHNARQLHASHAPDHTRHLDPGKCQACLQDVTRTFNGICSTCFKRTTAEASSSLSTSLPPSCHQRSKSDPSRLVRSPSPHSCHRAGNDAPAGCLSQAARTPGD RTGTSKCRKAGCVYFGTPENKGFCTLCFIEYRENKHFAAASGKVSPTASRFQNTIPCLGRECGTLGSTMFEGYCQKCFIEAQNQRFHEAKRTEEQLRSSQRRDVPRTTQSTSRPKCARASCKNILACRSEELCMECQHPNQRMGPGAHRGEPAPEDPPKQRCRAPACDHFGNAKCNGYCNECFQFKQMYG	191	MAEQVLPQALYLSNMRKAVKIRERTPEDIFKPTNGIIHHFKTMHRYTLEMFRTCQFCPQFREIIHKALIDRNIQATLESQKKLNWCREVRKLVALKTNGDGNCLMHATSQYMWGVQDTDLVLRKALFSTLKETDTRNFKFRWQLESLKSQEFVETGLCYDTRNWNDEWDNLIKMASTDTPMARSGLQYNSLEEIHIFVLCNILRRPIIVISDKMLRSLESGSNFAPLKVGGIYLPLHWPAQECYRYPIVLGYDSHHFVPL

【０２４４】

【表１－６０】

ZRAN1_ヒトユビキチンチオエステラーゼ ZRANB1	83	MSERGIKWACEYCTYENWPSAIKCTMCRAQRPSGTIITEDPFKSGSSDVGRDWDPSSTEGGSSPLICPDSSARPRVKSSYSMENANKWSCHMCTYLNWPRAIRCTQCLSQRRTRSPTESPQSSGSGSRPVAFSVDPCEEYNDRNKLNTRTQHWTCSVCTYENWAKAKRCVVCDHPRPNNIEAIELAETEEASSIINEQDRARWRGSCSSGNSQRRSPPATKRDSEVKMDFQRIELAGAVGSKELEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEV RLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNR GAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLSDGEEDEDDEDE	192	MSERGIKWACEYCTYENWPSAIKCTMCRAQRPSGTIITEDPFKSGSSDVGRDWDPSSTEGGSSPLICPDSSARRPRVKSSYSMENANKWSCHMCTYLNWPRAIRCTQCLSQRRTRSPTESPQSSGSGSRPVAFSVDPCEEYNDRNKLNTRTQHWTCSVCTYENWAKAKRCVVCDHPRPNNIEAIELAETEEASSIINEQDRARWRGSCSSGNSQRRSPPATKRDSEVKMDFQRIELAGAVGSKEELEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSAL

【０２４５】

【表１－６１】

VCIP1_ヒト脱ユビキチン化タンパク質 VCIP135	84	MSQPPPPPPPLPPPPPPPEAPQTPSSLASAAASGGLLKRRDRRILSGSCPDPKCQARLFFPASGSVSIECTECGQRHEQQQLLGVEEVTDPDVVLHNLLRNALLGVTGAPKKNTELVKVMGLSNYHCKLLSPILARYGMDKQTGRAKLLRDMNQGELFDCALLGDRAFLIEPEHVNTVGYGKDRSGSLLYLHDTLEDIKRANKSQECLIPVHVDGDGHCLVHAVSRALVGRELFWHALRENLKQHFQQHLARYQALFHDFIDAAEWEDIINECDPLFVPPEGVPLGLRNIHIFGLANVLHRPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLPGLIPAEKCTGKDGHLNKPICIAWSSSGRNHYIPLRPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLPGLIPAEKCTGKDGHLNKPICIAWSSSGRNHYIPLVGIKGAALPKLPMNLLPKAWGVPQDLIKKYIKLEEDGGCVIGGDRSLQDKYLLRLVAAMEEVFMDKHGIHPSLVADVHQYFYRRTGVIGVQPEEVTAAAKKAVMDNRLHKCLLCGALSELHVPPEWLAPGGKLYNLAKSTHGQLRTDKNYSFPLNNLVCSYDSVKDVLVPDYGMSNLTACNWCHGTSVRKVRGDGSIVYLDGDRTNSRSTGGKCGCGFKHFWDGKEYDNLPEAFPITLEWGGRVVRETVYWFQYESDSSLNSNVYDVAMKLVTKHFPGEFGSEILVQKVVHTILHQTAKKNPDDYTPVNIDGAHAQRVGDVQGQESESQLPTKIILTGQKTKTLHKEELNMSKTERTIQQNITEQASVMQKRKTEKLKQEQKGQPRTVSPSTIRDGPSSAPATPTKAPYSPTTSKEKKIRITTNDGRQSMVTLKSSTTFFELQESIAREFNIPPYLQCIRYGFPPKELMPPQAGMEKEPVPLQHGDRITIEILKSKAEGGQSAAAHSAHTVKQEDIAVTGKLSSKELQEQAEKEMYSLCLLATLMGEDVWSYAKGLPHMFQQGGVFYSIMKKTMGMADGKHCTFPHLPGKTFVYNASEDRLELCVDAAGHFPIGPDVEDLVKEAVSQVRAEATTRSRESSPSHGLLKLGSGGVVKKKSEQLHNVTAFQGKGHSLGTASGNPHLDPRARETSVVRKHNTGTDFSNSSTKTEPSVFTASSSNSELIRIAPGVVTMRDGRQLDPDLVEAQRKKLQEMVSSIQASMDRHLRDQSTEQSPSDLPQRKTEVVSSSAKSGSLQTGLPESFPLTGGTENLNTETTDGCVADALGAAFATRSKAQRGNSVEELEEMDSQDAEMTNTTEPMDHS	193	PASGSVSIECTECGQRHEQQQLLGVEEVTDPDVVLHNLLRNALLGVTGAPKKNTELVKVMGLSNYHCKLLSPILARYGMDKQTGRAKLLRDMNQGELFDCALLGDRAFLIEPEHVNTVGYGKDRSGSLLYLHDTLEDIKRANKSQECLIPVHVDGDGHCLVHAVSRALVGRELFWHALRENLKQHFQQHLARYQALFHDFIDAAEWEDIINECDPLFVPPEGVPLGLRNIHIFGLANVLHRPIILLDSLSGMRSSGDYSATFLPGLIPAEKCTGKDGHLNKPICIAWSSSGRNHYIPL

【０２４６】

【表１－６２】

UCHL3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L3	85	MEGQRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHPNWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCAVLLLFPITEKYEVFRTEEEEKIKSQGQDVTSSVYFMKQTISNACGTIGLIHAIANNKDKMHFESGSTLKKFLEESVSMSPEERARYLENYDAIRVTHETSAHEGQTEAPSIDEKVDLHFIALVHVDGHLYELDGRKPFPINHGETSDETLLEDAIEVCKKFMERDPDELRFNAIALSAA	194	QRWLPLEANPEVTNQFLKQLGLHPNWQFVDVYGMDPELLSMVPRPVCAVLLLFPITEKYEVFRTEEEEKIKSQGQDVTSSVYFMKQTISNACGTIGLIHAIANNKDKMHFESGSTLKKFLEESVSMSPEERARYLENYDAIRVTHETSAHEGQTEAPSIDEKVDLHFIALVHVDGHLYELDGRKPFPINHGETSDETLLEDAIEVCKKFMERDPDELRFNAIALSAA
UCHL1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L1	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVLGLEEESLGSVPAPACALLLLFPLTAQHENFRKKQIEELKGQEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQEGQCRVDDKVNFHFILFNNVDGHLYELDGRMPFPVNHGASSEDTLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSAVALCKAA	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSRLGVAGQWRFVDVLGLEEESLGSVPAPACALLLLFPLTAQHENFRKKQIEELKGQEVSPKVYFMKQTIGNSCGTIGLIHAVANNQDKLGFEDGSVLKQFLSETEKMSPEDRAKCFEKNEAIQAAHDAVAQEGQCRVDDKVNFHFILFNNVDGHLYELDGRMPFPVNHGASSEDTLLKDAAKVCREFTEREQGEVRFSAVALCKAA
UCHL5_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼアイソザイム L5	87	MTGNAGEWCLMESDPGVFTELIKGFGCRGAQVEEIWSLEPENFEKLKPVHGLIFLFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTIFFAKQVINNACATQAIVSVLLNCTHQDVHLGETLSEFKEFSQSFDAAMKGLALSNSDVIRQVHNSFARQQMFEFDTKTSAKEEDAFHFVSYVPVNGRLYELDGLREGPIDLGACNQDDWISAVRPVIEKRIQKYSEGEIRFNLMAIVSDRKMIYEQKIAELQRQLAEEEPMDTDQGNSMLSAIQSEVAKNQMLIEEEVQKLKRYKIENIRRKHNYLPFIMELLKTLAEHQQLIPLVEKAKEKQNAKKAQETK	195	GEWCLMESDPGVFTELIKGFGCRGAQVEEIWSLEPENFEKLKPVHGLIFLFKWQPGEEPAGSVVQDSRLDTIFFAKQVINNACATQAIVSVLLNCTHQDVHLGETLSEFKEFSQSFDAAMKGLALSNSDVIRQVHNSFARQQMFEFDTKTSAKEEDAFHFVSYVPVNGRLYELDGLREGPIDLGACNQDDWISAVRPVIEKRIQKYSEGEIRFNLMAIVSDRK
ATX3_ヒトアタキシン-3	88	MESIFHEKQEGSLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELSSIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQVISNALKVWGLELILFNSPEYQRLRIDPINERSFICNYKEHWFTVRKLGKQWFNLNSSLLTGPELISDTYLALFLAQLQQEGYSIFVVKGDLPDCEADQLLQMIRVQQMHRPKLIGEELAQLKEQRVHKTDLERVLEANDGSGMLDEDEEDLQRALALSRQEIDMEDEEADLRRAIQLSMQGSSRNISQDMTQTSGTNLTSEELRKRREAYFEKQQQKQQQQQQQQQGDLSGQSSHPCERPATSSGALGSDLGDAMSEEDMLQAAVTMSLETVRNDLKTEGKK	196	ESIFHEKQEGSLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELSSIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQVISNALKVWGLELILFNSPEYQRLRIDPINERSFICNYKEHWFTVRKLGKQWFNLNSSLLTGPELISDTYLALFLAQLQQEGYSIFVVK

【０２４７】

【表１－６３】

JOS2_ヒトジョセフィン-2	89	MSQAPGAQPSPPTVYHERQRLELCAVHALNNVLQQQLFSQEAADEICKRLAPDSRLNPHRSLLGTGNYDVNVIMAALQGLGLAAVWWDRRRPLSQLALPQVLGLILNLPSPVSLGLLSLPLRRRHWVALRQVDGVYYNLDSKLRAPEALGDEDGVRAFLAAAALAQGLCEVLLVVTKEVEEKGSWLRTD	197	PTVYHERQRLELCAVHALNNVLQQQLFSQEAADEICKRLAPDSRLNPHRSLLGTGNYDVNVIMAALQGLGLAAVWWDRRRPLSQLALPQVLGLILNLPSPVSLGLLSLPLRRRHWVALRQVDGVYYNLDSKLRAPEALGDEDGVRAFLAAAALAQGLCEVLLVV
JOS1_ヒトジョセフィン-1	90	MSCVPWKGDKAKSESLELPQAAPPQIYHEKQRRELCALHALNNVFQDSNAFTRDTLQEIFQRLSPNTMVTPHKKSMLGNGNYDVNVIMAALQTKGYEAVWWDKRRDVGVIALTNVMGFIMNLPSSLCWGPLKLPLKRQHWICVREVGGAYYNLDSKLKMPEWIGGESELRKFLKHHLRGKNCELLLVVPEEVEAHQSWRTDV	198	PQAAPPQIYHEKQRRELCALHALNNVFQDSNAFTRDTLQEIFQRLSPNTMVTPHKKSMLGNGNYDVNVIMAALQTKGYEAVWWDKRRDVGVIALTNVMGFIMNLPSSLCWGPLKLPLKRQHWICVREVGGAYYNLDSKLKMPEWIGGESELRKFLKHHLRGKNCELLLVV
ATX3L_ヒトアタキシン-3様タンパク質	91	MDFIFHEKQEGFLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELASIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEEYLAFLQQPSENMDDTGFFSIQVISNALKFWGLEIIHFNNPEYQKLGIDPINERSFICNYKQHWFTIRKFGKHWFNLNSSLLAGPELISDTCLANFLARLQQQAYSVFVVKGDLPDCEADQLLQIISVEEMDTPKLNGKKLVKQKEHRVYKTVLEKVSEESDESGTSDQDEEDFQRALELSRQETNREDEHLRSTIELSMQGSSGNTSQDLPKTSCVTPASEQPKKIKEDYFEKHQQEQKQQQQSDLPGHSSYLHERPTTSSRAIESDLSDDISEGTVQAAVDTILEIMRKNLKIKGEK	199	DFIFHEKQEGFLCAQHCLNNLLQGEYFSPVELASIAHQLDEEERMRMAEGGVTSEEYLAFLQQPSENMDDTGFFSIQVISNALKFWGLEIIHFNNPEYQKLGIDPINERSFICNYKQHWFTIRKFGKHWFNLNSSLLAGPELISDTCLANFLARLQQQAYSVFVVK
MINY3_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-3	92	MSELTKELMELVWGTKSSPGLSDTIFCRWTQGFVFSESEGSALEQFEGGPCAVIAPVQAFLLKKLLFSSEKSSWRDCSEEEQKELLCHTLCDILESACCDHSGSYCLVSWLRGKTTEETASISGSPAESSCQVEHSSALAVEELGFERFHALIQKRSFRSLPELKDAVLDQYSMWGNKFGVLLFLYSVLLTKGIENIKNEIEDASEPLIDPVYGHGSQSLINLLLTGHAVSNVWDGDRECSGMKLLGIHEQAAVGFLTLMEALRYCKVGSYLKSPKFPIWIVGSETHLTVFFAKDMALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIPDSLLEDVMKALDLVSDPEYINLMKNKLDPEGLGIILLGPFLQEFFPDQGSSGPESFTVYHYNGLKQSNYNEKVMYVEGTAVVMGFEDPMLQTDDTPIKRCLQTKWPYIELLWTTDRSPSLN	200	CRWTQGFVFSESEGSALEQFEGGPCAVIAPVQAFLLKKLLFSSEKSSWRDCSEEEQKELLCHTLCDILESACCDHSGSYCLVSWLRGKTTEETASISGSPAESSCQVEHSSALAVEELGFERFHALIQKRSFRSLPELKDAVLDQYSMWGNKFG VLLFLYSVLLTKGIENIKNEIEDASEPLIDPVYGHGSQSLINLLLTGHAVSNVWDGDRECSGMKLLGIHEQAAVGFLTLMEALRYCKVGSYLKSPKFPIWIVGSETHLTVFFAKDMALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDNGFIPDSLLEDVMKALDLVSDPEYINLMKNKLDPEGLGIILLGPFLQEFFPDQGSSGPESFTVYHYNGLKQSNYNEKVMYVEGTAVVMGFEDPMLQTDDTPIKRCLQTKWPYIELLWTTDRSPSLN

【０２４８】

【表１－６４】

MINY1_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-1	93	MEYHQPEDPAPGKAGTAEAVIPENHEVLAGPDEHPQDTDARDADGEAREREPADQALLPSQCGDNLESPLPEASSAPPGPTLGTLPEVETIRACSMPQELPQSPRTRQPEPDFYCVKWIPWKGEQTPIITQSTNGPCPLLAIMNILFLQWKVKLPPQKEVITSDELMAHLGNCLLSIKPQEKSEGLQLNFQQNVDDAMTVLPKLATGLDVNVRFTGVSDFEYTPECSVFDLLGIPLYHGWLVDPQSPEAVRAVGKLSYNQLVERIITCKHSSDTNLVTEGLIAEQFLETTAAQLTYHGLC ELTAAAKEGELSVFFRNNHFSTMTKHKSHLYLLVTDQGFLQEEQVVWESLHNVDGDSCFCDSDFHLSHSLGKGPGAEGGSGSPETQLQVDQDYLIALSLQQQQPRGPLGLTDLELAQQLQQEEYQQQQAAQPVRMRTRVLSLQGRGATSGRPAGERRQRPKHESDCILL	201	YCVKWIPWKGEQTPIITQSTNGPCPLLAIMNILFLQWKVKLPPQKEVITSDELMAHLGNCLLSIKPQEKSEGLQLNFQQNVDDAMTVLPKLATGLDVNVRFTGVSDFEYTPECSVFDLLGIPLYHGWLVDPQSPEAVRAVGKLSYNQLVERIITCKHSSDTNLVTEGLIAEQFLETTAAQLTYHGLCELTAAAAKEGELSVFFRNNHFSTMTKHKSHLYLLVTDQGFLQEEQVVWESLHNVDGDSCFCDSDFHLSHSLGKGPGAEGGSGSPETQLQVDQDYLIALSLQQQQPRGPLGLTDLELAQQLQQEEYQQQQAAQPVRMRTRVLSLQGRGATSGRPAGERRQRPKHESDCILL
MINY2_ヒトユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-2	94	MESSPESLQPLEHGVAAGPASGTGSSQEGLQETRLAAGDGPGVWAAETSGGNGLGAAAARRSLPDSASPAGSPEVPGPCSSSAGLDLKDSGLESPAAAEAPLRGQYKVTASPETAVAGVGHELGTAGDAGARPDLAGTCQAELTAAGSEEPSSAGGLSSSCSDPSPPGESPSLDSLESFSNLHSFPSSCEFNSEEGAENRVPEEEEGAAVLPGAVPLCKEEEGEETAQVLAASKERFPGQSVYHIKWIQWKEENTPIITQNENGPCPLLAILNVLLLAWKVKLPPMMEIITAEQLMEYLGDYMLDAKPKEISEIQRLNYEQNMSDAMAILHKLQTGLDVNVRFTGVRVFEYTPECIVFDLLDIPLYHGWLVDPQIDDIVKAVGNCSYNQLVEKIISCKQSDNSELVSEGFVAEQFLNNTATQLTYHGLCELTSTVQEGELCVFFRNNHFSTMTKYKGQLYLLVTDQGFLTEEKVVWESLHNVDGDGNFCDSEFHLRPPSDPETVYKGQQDQIDQDYLMALSLQQEQQSQEINWEQIPEGISDLELAKKLQEEEDRRASQYYQEQEQAAAAAAAASTQAQQGQPAQASPSSGRQSGNSERKRKEPREKDKEKEKEKNSCVIL	202	YHIKWIQWKEENTPIITQNENGPCPLLAILNVLLLAWKVKLPPMMEIITAEQLMEYLGDYMLDAKPKEISEIQRLNYEQNMSDAMAILHKLQTGLDVNVRFTGVRVFEYTPECIVFDLLDIPLYHGWLVDPQIDDIVKAVGNCSYNQLVEKIISCKQSDNSELVSEGFVAEQFLNNTATQLTYHGLCELTSTVQEGELCVFFRNNHFSTMTKYKGQLYLLVTDQGFLTEEKVVWESLHNVDGDGNFCDSEFHLRPPSDPETVYKGQQDQIDQDYLMALSLQQEQQSQEINWEQIPEGISDLELAKKLQEEEDRRASQYYQEQEQAAAAAAAASTQAQQGQPAQASPSSGRQSGNSERKRKEPREKDKEKEKEKNSCVIL

【０２４９】

【表１－６５】

MINY4_ヒト高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼMINDY-4	95	MDSLFVEEVAASLVREFLSRKGLKKTC VTMDQERPRSDLSINNRNDLRKVLHLE FLYKENKAKENPLKTSLELITRYFLDH FGNTANNFTQDTPIPALSVPKKNNKVP SRCSETTLVNIYDLSDEDAGWRTSLSE TSKARHDNLDGDVLGNFVSSKRPPHKS KPMQTVPGETPVLTSAWEKIDKLHSEP SLDVKRMGENSRPKSGLIVRGMMSGPI ASSPQDSFHRHYLRRSSPSSSSTQPQE ESRKVPELFVCTQQDILASSNSSPSRT SLGQLSELTVERQKTTASSPPHLPSKR LPP WDRARPRDPSEDTPAVDGSTDTDRMPL KLYLPGGNSRMTQERLERAFKRQGSQP APVRKNQLLPSDKVDGELGALRLEDVE DELIREEVILSPVPSVLKLQTASKPID LSVAKEIKTLLFGSSFCCFNEEWKLQS FSFSNTASLKYGIVQNKGGPCGVLAAV QGCVLQKLLFEGDSKADCAQGLQPSDA HRTRCLVLALADIVWRAGGRERAVVAL ASRTQQFSPTGKYKADGVLETLTLHSL TCYEDLVTFLQQSIHQFEVGPYGCILL TLSAILSRSTELIRQDFDVPTSHLIGA HGY CTQELVNLLLTGKAVSNVFNDVVELDS GDGNITLLRGIAARSDIGFLSLFEHYN MCQVGCFLKTPRFPIWVVCSESHFSIL FSLQPGLLRDWRTERLFDLYYYDGLAN QQEQIRLTIDTTQTISEDTDNDLVPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL	203	FCCFNEEWKLQSFSFSNTASLKYG IVQNKGGPCGVLAAVQGCVLQKLL FEGDSKADCAQGLQPSDAHRTRCL VLALADIVWRAGGRERAVVALASR TQQFSPTGKYKADGVLETLTLHSL TCYEDLVTFLQQSIHQFEVGPYGC ILLTLSAILSRSTELIRQDFDVPT SHLIGAHGYCTQELVNLLLTGKAV SNVFNDVVELDSGDGNITLLRGIA ARSDIGFLSLFEHYNMCQVGCFLK TPRFPIWVVCSESHFSILFSLQPG LLRDWRTERLFDLYYYDGLANQQE QIRLTIDTTQTISEDTDNDLVPPL ELCIRTKWKGASVNWNGSDPIL
STABP_ヒトSTAM結合タンパク質	96	MSDHGDVSLPPEDRVRALSQLGSAVEV NEDIPPRRYFRSGVEIIRMASIYSEEG NIEHAFILYNKYITLFIEKLPKHRDYK SAVIPEKKDTVKKLKEIAFPKAEELKA ELLKRYTKEYTEYNEEKKKEAEELARN MAIQQELEKEKQRVAQQKQQQLEQEQF HAFEEMIRNQELEKERLKIVQEFGKVD PGLGGPLVPDLEKPSLDVFPTLTVSSI QPSDCHTTVRPAKPPVVDRSLKPGALS NSESIPTIDGLRHVVVPGRLCPQFLQL ASANTARGVETCGILCGKLMRNEFTIT HVL IPKQSAGSDYCNTENEEELFLIQDQQG LITLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHCS YQMMLPESVAIVCSPKFQETGFFKLTD HGLEEISSCRQKGFHPHSKDPPLFCSC SHVTVVDRAVTITDLR	204	VVPGRLCPQFLQLASANTARGVET CGILCGKLMRNEFTITHVLIPKQS AGSDYCNTENEEELFLIQDQQGLI TLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTHC SYQMMLPESVAIVCSPKFQETGFF KLTDHGLEEISSCRQKGFHPHSKD PPLFCSCSHVTVVDRAVTITDLR

【０２５０】

【表１－６６】

MPND_ヒトMPNドメイン含有タンパク質	97	MAAPEPLSPAGGAGEEAPEEDEDEAEAEDPERPNAGAGGGRSGGGGSSVSGGGGGGGAGAGGCGGPGGALTRRAVTLRVLLKDALLEPGAGVLSIYYLGKKFLGDLQPDGRIMWQETGQTFNSPSAWATHCKKLVNPAKKSGCGWASVKYKGQKLDKYKATWLRLHQLHTPATAADESPASEGEEEELLMEEEEEDVLAGVSAEDKSRRPLGKSPSEPAHPEATTPGKRVDSKIRVPVRYCMLGSRDLARNPHTLVEVTSFAAINKFQPFNVAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVGYLGGRWDVNSQMLTVLRAFPCRSRLGDAETAAAIEEEIYQSLFLRGLSLVGWYHSHPHSPALPSLQDIDAQMDYQLRLQGSSNGFQPCLALLCSPYYSGNPGPESKISPFWVMPPPEMLLVEFYKGSPDLVRLQEPWSQEHTYLDKLKISLASRTPKDQSLCHVLEQVCGVLKQGS	205	VAVSSNVLFLLDFHSHLTRSEVVGYLGGRWDVNSQMLTVLRAFPCRSRLGDAETAAAIEEEIYQSLFLRGLSLVGWYHSHPHSPALPSLQDIDAQMDYQLRLQGSSNGFQPCLALLCSPYYSGNPGPESKISPFWVMPPPEMLLVEFYKGSPDLVRLQEPWSQEHTYLDKLKISLASRTPKDQSLCHVLEQVCGVLKQGS
EMC9_ヒトER膜タンパク質複合体サブユニット9	98	MGEVEISALAYVKMCLHAARYPHAAVNGLFLAPAPRSGECLCLTDCVPLFHSHLALSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVAGYYHANAAVNDQSPGPLALKIAGRIAEFFPDAVLIMLDNQKLVPQPRVPPVIVLENQGLRWVPKDKNLVMWRDWEESRQMVGALLEDRAHQHLVDFDCHLDDIRQDWTNQRLNTQITQWVGPTNGNGNA	206	ALAYVKMCLHAARYPHAAVNGLFLAPAPRSGECLCLTDCVPLFHSHLALSVMLEVALNQVDVWGAQAGLVVAGYYHANAAVNDQSPGPLALKIAGRIAEFFPDAVLIMLDNQKLVPQPRVPPVIVLENQGLRWVPKDKNLVMWRDWEESRQMVGALLEDRAHQHLVDFDCHLDDIRQDWTNQRLNTQITQWVGPTNGNGNA
PSDE_ヒト26Sプロテアソーム非ATPアーゼ調節サブユニット14	99	MDRLLRLGGGMPGLGQGPPTDAPAVDTAEQVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEVMGLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQSGTGVSVEAVDPVFQAKMLDMLKQTGRPEMVVGWYHSHPGFGCWLSGVDINTQQSFEALSERAVAVVVDPIQSVKGKVVIDAFRLINANMMVLGHEPRQTTSNLGHLNKPSIQALIHGLNRHYYSITINYRKNELEQKMLLNLHKKSWMEGLTLQDYSEHCKHNESVVKEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQLAIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMTSNIVQCLAAMLDTVVFK	207	QVYISSLALLKMLKHGRAGVPMEVMGLMLGEFVDDYTVRVIDVFAMPQSGTGVSVEAVDPVFQAKMLDMLKQTGRPEMVVGWYHSHPGFGCWLSGVDINTQQSFEALSERAVAVVVDPIQSVKGKVVIDAFRLINANMMVLGHEPRQTTSNLGHLNKPSIQALIHGLNRHYYSITINYRKNELEQKMLLNLHKKSWMEGLTLQDYSEHCKHNESVVKEMLELAKNYNKAVEEEDKMTPEQLAIKNVGKQDPKRHLEEHVDVLMTSNIVQCLAAMLDTVVFK

【０２５１】

【表１－６７】

MYSM1_ヒトヒストン H2A 脱ユビキチン化酵素 MYSM1	100	MAAEEADVDIEGDVVAAAGAQPGSGEN TASVLQKDHYLDSSWRTENGLIPWTLD NTISEENRAVIEKMLLEEEYYLSKKSQ PEKVWLDQKEDDKKYMKSLQKTAKIMV HSPTKPASYSVKWTIEEKELFEQGLAK FGRRWTKISKLIGSRTVLQVKSYARQY FKNKVKCGLDKETPNQKTGHNLQVKNE DKGTKAWTPSCLRGRADPNLNAVKIEK LSDDEEVDITDEVDELSSQTPQKNSSS DLLLDFPNSKMHETNQGEFITSDSQEA LFSKSSRGCLQNEKQDETLSSSEITLW TEK QSNGDKKSIELNDQKFNELIKNCNKHD GRGIIVDARQLPSPEPCEIQKNLNDNE MLFHSCQMVEESHEEEELKPPEQEIEI DRNIIQEEEKQAIPEFFEGRQAKTPER YLKIRNYILDQWEICKPKYLNKTSVRP GLKNCGDVNCIGRIHTYLELIGAINFG CEQAVYNRPQTVDKVRIRDRKDAVEAY QLAQRLQSMRTRRRRVRDPWGNWCDAK DLEGQTFEHLSAEELAKRREEEKGRPV KSLKVPRPTKSSFDPFQLIPCNFFSEE KQEPFQVKVASEALLIMDLHAHVSMAE VIG LLGGRYSEVDKVVEVCAAEPCNSLSTG LQCEMDPVSQTQASETLAVRGFSVIGW YHSHPAFDPNPSLRDIDTQAKYQSYFS RGGAKFIGMIVSPYNRNNPLPYSQITC LVISEEISPDGSYRLPYKFEVQQMLEE PQWGLVFEKTRWIIEKYRLSHSSVPMD KIFRRDSDLTCLQKLLECMRKTLSKVT NCFMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQENG VTEENCTKELLM	208	QVKVASEALLIMDLHAHVSMAEVI GLLGGRYSEVDKVVEVCAAEPCNS LSTGLQCEMDPVSQTQASETLAVR GFSVIGWYHSHPAFDPNPSLRDID TQAKYQSYFSRGGAKFIGMIVSPY NRNNPLPYSQITCLVISEEISPDG SYRLPYKFEVQQMLEEPQWGLVFE KTRWIIEKYRLSHSSVPMDKIFRR DSDLTCLQKLLECMRKTLSKVTNC FMAEEFLTEIENLFLSNYKSNQEN GVTEENCTKELLM
ABRX2_ヒト BRISC 複合体サブユニット Abraxas 2	101	MAASISGYTFSAVCFHSANSNADHEGF LLGEVRQEETFSISDSQISNTEFLQVI EIHNHQPCSKLFSFYDYASKVNEESLD RILKDRRKKVIGWYRFRRNTQQQMSYR EQVLHKQLTRILGVPDLVFLLFSFIST ANNSTHALEYVLFRPNRRYNQRISLAI PNLGNTSQQEYKVSSVPNTSQSYAKVI KEHGTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAEVNK LRRQITQRKNEKEQERRLQQAVLSRQM PSESLDPAFSPRMPSSGFAAEGRSTLG DAE ASDPPPPYSDFHPNNQESTLSHSRMER SVFMPRPQAVGSSNYASTSAGLKYPGS GADLPPPQRAAGDSGEDSDDSDYENLI DPTEPSNSEYSHSKDSRPMAHPDEDPR NTQTSQI	209	AVCFHSANSNADHEGFLLGEVRQE ETFSISDSQISNTEFLQVIEIHNH QPCSKLFSFYDYASKVNEESLDRI LKDRRKKVIGWYRFRRNTQQQMSY REQVLHKQLTRIL GVPDLVFLLFSFISTANNSTHALE YVLFRPNRRYNQRISLAIPNLGNT SQQEYKVSSVPNTSQSYAKVIKEH GTDFFDKDGVMKDIRAIYQVYNAL QEKVQAVCADVEKSERVVESCQAE VNKLRRQITQRKNEKEQERRLQQA VLSRQMPSESLDPAFSPRMPSSGF AAEGRSTLGDAEASDPPPPYSDFH PNNQESTLSHSRMERSVFMPRPQA VGSSNYASTSAGLKYPGSGADLPP PQRAAGDSGEDSDDSDYENLIDPT EPSNSEYSHSKDSRPMAHPDEDPR NTQTSQI

【０２５２】

【表１－６８】

PRP8_ヒトプレ-mRNA-プロセシング-スプライシング因子8	102	MAGVFPYRGPGNPVPGPLAPLPDYMSE EKLQEKARKWQQLQAKRYAEKRKFGFV DAQKEDMPPEHVRKIIRDHGDMTNRKF RHDKRVYLGALKYMPHAVLKLLENMPM PWEQIRDVPVLYHITGAISFVNEIPWV IEPVYISQWGSMWIMMRREKRDRRHFK RMRFPPFDDEEPPLDYADNILDVEPLE AIQLELDPEEDAPVLDWFYDHQPLRDS RKYVNGSTYQRWQFTLPMMSTLYRLAN QLLTDLVDDNYFYLFDLKAFFTSKALN MAIPGGPKFEPLVRDINLQDEDWNEFN DIN KIIIRQPIRTEYKIAFPYLYNNLPHHV HLTWYHTPNVVFIKTEDPDLPAFYFDP LINPISHRHSVKSQEPLPDDDEEFELP EFVEPFLKDTPLYTDNTANGIALLWAP RPFNLRSGRTRRALDIPLVKNWYREHC PAGQPVKVRVSYQKLLKYYVLNALKHR PPKAQKKRYLFRSFKATKFFQSTKLDW VEVGLQVCRQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLKPVKTLTTKERKKSRFGNA FHLCREVLRLTKLVVDSHVQYRLGNVD AFQLADGLQYIFAHVGQLTGMYRYKYK LMR QIRMCKDLKHLIYYRFNTGPVGKGPGC GFWAAGWRVWLFFMRGITPLLERWLGN LLARQFEGRHSKGVAKTVTKQRVESHF DLELRAAVMHDILDMMPEGIKQNKART ILQHLSEAWRCWKANIPWKVPGLPTPI ENMILRYVKAKADWWTNTAHYNRERIR RGATVDKTVCKKNLGRLTRLYLKAEQE RQHNYLKDGPYITAEEAVAVYTTTVHW LESRRFSPIPFPPLSYKHDTKLLILAL ERLKEAYSVKSRLNQSQREELGLIEQA YDNPHEALSRIKRHLLTQRAFKEVGIE FMD LYSHLVPVYDVEPLEKITDAYLDQYLW YEADKRRLFPPWIKPADTEPPPLLVYK WCQGINNLQDVWETSEGECNVMLESRF EKMYEKIDLTLLNRLLRLIVDHNIADY MTAKNNVVINYKDMNHTNSYGIIRGLQ FASFIVQYYGLVMDLLVLGLHRASEMA GPPQMPNDFLSFQDIATEAAHPIRLFC RYIDRIHIFFRFTADEARDLIQRYLTE HPDPNNENIVGYNNKKCWPRDARMRLM KHDVNLGRAVFWDIKNRLPRSVTTVQW ENSFVSVYSKDNPNLLFNMCGFECRIL PKC	210	FNPRTGQLFLKIIHTSVWAGQKRL GQLAKWKTAEEVAALIRSLPVEEQ PKQIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKVEKFGDL ILKATEPQMVLFNLYDDWLKTISS YTAFSRLILILRALHVNNDRAKVI LKPDKTTITEPHHIWPTLTDEEWI KVEVQLKDLILADYGKKNNVNVAS LTQSEIRDIILGMEISAPSQQRQQ IAEIEKQTKEQSQLTATQTRTVNK HGDEIITSTTSNYETQTFSSKTEW RVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KETGYTYILPKNVLKKFICISDLR AQIAGYLYGVSPPDNPQVKEIRCI VMVPQWGTHQTVHLPGQLPQHEYL KEMEPLGWIHTQPNESPQLSPQDV TTHAKIMADNPSWDGEKTIIITCS FTPGSCTLTAYKLTPSGYEWGRQN TDKGNNPKGYLPSHYERVQMLLSD RFLGFFMVPAQSSWNYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSH FLNFALLQEGEVYSADREDLYA

【０２５３】

【表１－６９】

		RTSYEEFTHKDGVWNLQNEVTKERTAQ CFLRVDDESMQRFHNRVRQILMASGST TFTKIVNKWNTALIGLMTYFREAVVNT QELLDLLVKCENKIQTRIKIGLNSKMP SRFPPVVFYTPKELGGLGMLSMGHVLI PQSDLRWSKQTDVGITHFRSGMSHEED QLIPNLYRYIQPWESEFIDSQRVWAEY ALKRQEAIAQNRRLTLEDLEDSWDRGI PRINTLFQKDRHTLAYDKGWRVRTDFK QYQVLKQNPFWWTHQRHDGKLWNLNNY RTDMIQALGGVEGILEHTLFKGTYFPT WEG LFWEKASGFEESMKWKKLTNAQRSGLN QIPNRRFTLWWSPTINRANVYVGFQVQ LDLTGIFMHGKIPTLKISLIQIFRAHL WQKIHESIVMDLCQVFDQELDALEIET VQKETIHPRKSYKMNSSCADILLFASY KWNVSRPSLLADSKDVMDSTTTQKYWI DIQLRWGDYDSHDIERYARAKFLDYTT DNMSIYPSPTGVLIAIDLAYNLHSAYG NWFPGSKPLIQQAMAKIMKANPALYVL RERIRKGLQLYSSEPTEPYLSSQNYGE LFSNQIIWFVDDTNVYRVTIHKTFEGN LTT KPINGAIFIFNPRTGQLFLKIIHTSVW AGQKRLGQLAKWKTAEEVAALIRSLPV EEQPKQIIVTRKGMLDPLEVHLLDFPN IVIKGSELQLPFQACLKVEKFGDLILK ATEPQMVLFNLYDDWLKTISSYTAFSR LILILRALHVNNDRAKVILKPDKTTIT EPHHIWPTLTDEEWIKVEVQLKDLILA DYGKKNNVNVASLTQSEIRDIILGMEI SAPSQQRQQIAEIEKQTKEQSQLTATQ TRTVNKHGDEIITSTTSNYETQTFSSK TEWRVRAISAANLHLRTNHIYVSSDDI KET GYTYILPKNVLKKFICISDLRAQIAGY LYGVSPPDNPQVKEIRCIVMVPQWGTH QTVHLPGQLPQHEYLKEMEPLGWIHTQ PNESPQLSPQDVTTHAKIMADNPSWDG EKTIIITCSFTPGSCTLTAYKLTPSGY EWGRQNTDKGNNPKGYLPSHYERVQML LSDRFLGFFMVPAQSSWNYNFMGVRHD PNMKYELQLANPKEFYHEVHRPSHFLN FALLQEGEVYSADREDLYA		

【０２５４】

【表１－７０】

NPL4_ヒト核タンパク質局在化タンパク質4ホモログ	103	MAESIIIRVQSPDGVKRITATKRETAATFLKKVAKEFGFQNNGFSVYINRNKTGEITASSNKSLNLLKIKHGDLLFLFPSSLAGPSSEMETSVPPGFKVFGAPNVVEDEIDQYLSKQDGKIYRSRDPQLCRHGPLGKCVHCVPLEPFDEDYLNHLEPPVKHMSFHAYIRKLTGGADKGKFVALENISCKIKSGCEGHLPWPNGICTKCQPSAITLNRQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVDEIA	211	QPSAITLNRQKYRHVDNIMFENHTVADRFLDFWRKTGNQHFGYLYGRYTEHKDIPLGIRAEVAAIYEPPQIGTQNSLELLEDPKAEVVDEIAAKLGLRKVGWIFTDLVSEDTRKGTVRYSRNKDTYFLSSEECITAGDFQNKHPNMCRLSPDGHFGSKFVTAVATGGPDNQVHFEGYQVSNQCMALVRDECLLPCKDAPELGYAKESSSEQYVPDVFYKDVDKFGNEITQLARPLPVEYLIIDITTTFPKDPVYTFSISQNPFPIENRDVLGETQDFHSLATYLSQNTSSVFLDTISDFHLLLFLVTNEVMPLQDSISLLLEAVRTRNEELAQTWKRSEQWATIEQLCSTVGGQLPGLHEYGAVGGSTHTATAAMWACQHCTFMNQPGTGHCEMCSLPRT	10 20
EMC8_ヒトER膜タンパク質複合体サブユニット8	104	MPGVKLTTQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHHTLFVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRISASLLDSRSYETLVDFDNHLDDIRNDWTNPEINKAVLHLC	212	TQAYCKMVLHGAKYPHCAVNGLLVAEKQKPRKEHLPLGGPGAHHTLFVDCIPLFHGTLALAPMLEVALTLIDSWCKDHSYVIAGYYQANERVKDASPNQVAEKVASRIAEGFSDTALIMVDNTKFTMDCVAPTIHVYEHHENRWRCRDPHHDYCEDWPEAQRISASLLDSRSYETLVDFDNHLDDIRNDWTNPEINKAVLHLC	
ABRX1_ヒトBRCA1-A複合体サブユニット Abraxas 1	105	MEGESTSAVLSGFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYTIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFFEEDGSLKEVHKINEMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMSLKNRHVSKSSCNYNHHLDVVDNLTLMVEHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDDRWQFKRSRLLDTQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF	213	GFVLGALAFQHLNTDSDTEGFLLGEVKGEAKNSITDSQMDDVEVVYTIDIQKYIPCYQLFSFYNSSGEVNEQALKKILSNVKKNVVGWYKFRRHSDQIMTFRERLLHKNLQEHFSNQDLVFLLLTPSIITESCSTHRLEHSLYKPQKGLFHRVPLVVANLGMSEQLGYKTVSGSCMSTGFSRAVQTHSSKFFEEDGSLKEVHKINEMYASLQEELKSICKKVEDSEQAVDKLVKDVNRLKREIEKRRGAQIQAAREKNIQKDPQENIFLCQALRTFFPNSEFLHSCVMSLKNRHVSKSSCNYNHHLDVVDNLTLMVEHTDIPEASPASTPQIIKHKALDLDDRWQFKRSRLLDTQDKRSKADTGSSNQDKASKMSSPETDEEIEKMKGFGEYSRSPTF	30 40

【０２５５】

50

【表１－７１】

STALP_ヒトAMSH様プロテアーゼ	106	MDQPFTVNSLKKLAAMPDHTDVSLSPE ERVRALSKLGCNITISEDITPRRYFRS GVEMERMASVYLEEGNLENAFVLYNKF ITLFVEKLPNHRDYQQCAVPEKQDIMK KLKEIAFPRTDELKNDLLKKYNVEYQE YLQSKNKYKAEILKKLEHQRLIEAERK RIAQMRQQQLESEQFLFFEDQLKKQEL ARGQMRSQQTSGLSEQIDGSALSCFST HQNNSLLNVFADQPNKSDATNYASHSP PVNRALTPAATLSAVQNLVVEGLRCVV LPEDLCHKFLQLAESNTVRGIETCGIL CGK LTHNEFTITHVIVPKQSAGPDYCDMEN VEELFNVQDQHDLLTLGWIHTHPTQTA FLSSVDLHTHCSYQLMLPEAIAIVCSP KHKDTGIFRLTNAGMLEVSACKKKGFH PHTKEPRLFSICKHVLVKDIKIIVLDL R	214	VVLPEDLCHKFLQLAESNTVRGIE TCGILCGKLTHNEFTITHVIVPKQ SAGPDYCDMENVEELFNVQDQHDL LTLGWIHTHPTQTAFLSSVDLHTH CSYQLMLPEAIAIVCSPKHKDTGI FRLTNAGMLEVSACKKKGFHPHTK EPRLFSICKHVLVKDIKIIVLDLR
CSN6_ヒトCOP9シグナロソーム複合体サブユニット6	107	MAAAAAAAAATNGTGGSSGMEVDAAVV PSVMACGVTGSVSVALHPLVILNISDH WIRMRSQEGRPVQVIGALIGKQEGRNI EVMNSFELLSHTVEEKIIIDKEYYYTK EEQFKQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSD IHVHKQVCEIIESPLFLKLNPMTKHTD LPVSVFESVIDIINGEATMLFAELTYT LATEEAERIGVDHVARMTATGSGENST VAEHLIAQHSAIKMLHSRVKLILEYVK ASEAGEVPFNHEILREAYALCHCLPVL STDKFKTDFYDQCNDVGLMAYLGTITK TCNTMNQFVNKFNVLYDRQGIGRRMRG LFF	215	VALHPLVILNISDHWIRMRSQEGR PVQVIGALIGKQEGRNIEVMNSFE LLSHTVEEKIIIDKEYYYTKEEQF KQVFKELEFLGWYTTGGPPDPSDI HVHKQVCEIIESPLFLKLNPMTKH TDLPVSVFESVIDIINGEATMLFA ELTYTLATEEAERIGVDHVARMTA TGSGENSTVAEHLIAQHSAIKMLH SRVKLILEYVKASEAGEVPFNHEI LREAYALCHCLPVLSTDKFKTDFY DQCNDVGLMAYLGTITKTCNTMNQ FVNKFNVLYDRQGIGRRMRGLFF
EIF3F_ヒト真核生物翻訳開始因子3サブユニットF	108	MATPAVPVSAPPATPTPVPAAAPASVP APTPAPAAAPVPAAAPASSSDPAAAAA ATAAPGQTPASAQAPAQTPAPALPGPA LPGPFPGGRVVRLHPVILASIVDSYER RNEGAARVIGTLLGTVDKHSVEVTNCF SVPHNESEDEVAVDMEFAKNMYELHKK VSPNELILGWYATGHDITEHSVLIHEY YSREAPNPIHLTVDTSLQNGRMSIKAY VSTLMGVPGRTMGVMFTPLTVKYAYYD TERIGVDLIMKTCFSPNRVIGLSSDLQ QVGGASARIQDALSTVLQYAEDVLSGK VSADNTVGRFLMSLVNQVPKIVPDDFE TMLNSNINDLLMVTYLANLTQSQIALN EKLVNL	216	VRLHPVILASIVDSYERRNEGAAR VIGTLLGTVDKHSVEVTNCFSVPH NESEDEVAVDMEFAKNMYELHKKV SPNELILGWYATGHDITEHSVLIH EYYSREAPNPIHLTVDTSLQNGRM SIKAYVSTLMGVPGRTMGVMFTPL TVKYAYYDTERIGVDLIMKTCFSP NRVIGLSSDLQQVGGASARIQDAL STVLQYAEDVLSGKVSADNTVGRF LMSLVNQVPKIVPDDFETMLNSNI NDLLMVTYLANLTQSQIALNEKLV NL

【０２５６】

【表１－７２】

PSMD7_ヒト 26S プロテアソーム非 ATP アーゼ調節サブユニット 7	109	MPELAVQKVVVHPLVLLSVVDHFNRIGKVGNQKRVVGVLLGSWQKKVLDVSNSFAVPFDEDDKDDSVWFLDHDYLENMYGMFKKVNARERIVGWYHTGPKLHKNDIAINELMKRYCPNSVLVIIDVKPKDLGLPTEEAYISVEEVHDDGTPTSKTFEHVTSEIGAEEAEEVGVEHLLRDIKDTTVGTLSQRITNQVHGLKGLNSKLLDIRSYLEKVATGKLPINHQIIYQLQDVFNLLPDVSLQEFVKAFYLKTNDQMVVVYLASLIRSVVALHNLINNKIANRDAEKKEGQEKEESKKDRKEDKEKDKDKEKSDVKKEEKKEKK	217	VVVHPLVLLSVVDHFNRIGKVGNQKRVVGVLLGSWQKKVLDVSNSFAVPFDEDDKDDSVWFLDHDYLENMYGMFKKVNARERIVGWYHTGPKLHKNDIAINELMKRYCPNSVLVIIDVKPKDLGLPTEAYISVEEVHDDGTPTSKTFEHVTSEIGAEEAEEVGVEHLLRDIKDTTVGTLSQRITNQVHGLKGLNSKLLDIRSYLEKVATGKLPINHQIIYQLQDVFNLLPDVSLQEFVKAFYLKTNDQMVVVYLASLIRSVVALHNLINNKIANRDAEKKEGQEKEESKKDRKEDKEKDKDKEKSDVKKEEKKEKK
EIF3H_ヒト真核生物翻訳開始因子 3 サブユニット H	110	MASRKEGTGSTATSSSSTAGAAGKGKGKGGSGDSAVKQVQIDGLVVLKIIKHYQEEGQGTEVVQGVLLGLVVEDRLEITNCFPFPQHTEDDADFDEVQYQMEMMRSLRHVNIDHLHVGWYQSTYYGSFVTRALLDSQFSYQHAIEESVVLIYDPIKTAQGSLSLKAYRLTPKLMEVCKEKDFSPEALKKANITFEYMFEEVPIVIKNSHLINVLMWELEKKSAVADKHELLSLASSNHLG KNLQLLMDRVDEMSQDIVKYNTYMRNTSKQQQQKHQYQQRRQQENMQRQSRGEPPLPEEDLSKLFKPPQPPARMDSLLIAGQINTYCQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQEYNN	218	VQIDGLVVLKIIKHYQEEGQGTEVVQGVLLGLVVEDRLEITNCFPFPQHTEDDADFDEVQYQMEMMRSLRHVNIDHLHVGWYQSTYYGSFVTRALLDSQFSYQHAIEESVVLIYDPIKTAQGSLSLKAYRLTPKLMEVCKEKDFSPEALKKANITFEYMFEEVPIVIKNSHLINVLMWELEKKSAVADKHELLSLASSNHLGKNLQLLMDRVDEMSQDIVKYNTYMRNTSKQQQQKHQYQQRRQQENMQRQSRGEPPLPEEDLSKLFKPPQPPARMDSLLIAGQINTYCQNIKEFTAQNLGKLFMAQALQEYNN
CSN5_ヒト COP9 シグナロソーム複合体サブユニット 5	111	MAASGSGMAQKTWELANNMQEAQSIDEIYKYDKKQQQEILAAKPWTKDHHYFKYCKISALALLKMVMHARSGGNLEVMGLMLGKVDGETMIIMDSFALPVEGTETRVNAQAAAYEYMAAYIENAKQVGRLENAIGWYHSHPGYGCWLSGIDVSTQMLNQQFQEPFVAVVIDPTRTISAGKVNLGAFRTYPKGYKPPDEGPSEYQTIPLNKIEDFGVHCKQYYALEVSYFKSSLDRKLLELLWNKYWVNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDLSEKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHDRKSEDKLAKATRDSCKTTIEAIHGLMSQVIKDKLFNQINIS	219	YCKISALALLKMVMHARSGGNLEVMGLMLGKVDGETMIIMDSFALPVEGTETRVNAQAAAYEYMAAYIENAKQVGRLENAIGWYHSHPGYGCWLSGIDVSTQMLNQQFQEPFVAVVIDPTRTISAGKVNLGAFRTYPKGYKPPDEGPSEYQTIPLNKIEDFGVHCKQYYALEVSYFKSSLDRKLLELLWNKYWVNTLSSSSLLTNADYTTGQVFDLSEKLEQSEAQLGRGSFMLGLETHDRKSEDKLAKATRDSCKTTIEAIHGLMSQVIKDKLFNQINIS
BRCC3_ヒト Lys-63 特異的脱ユビキチン化酵素 BRCC36	112	MAVQVVQAVQAVHLESDAFLVCLNHALSTEKEEVMGLCIGELNDDTRSDSKFAYTGTEMRTVAEKVDAVRIVHIHSVIILRRSDKRKDRVEISPEQLSAASTEAERLAELTGRPMRVVGWYHSHPHITVWPSHVDVRTQAMYQMMDQGFVGLIFSCFIEDKNTKTGRVLYTCFQSIQAQKSSESLHGPRDFWSSSQHISIEGQKEEERYERIEIPIHIVPHVTIGKVCLESAVELPKILCQEEQDAYRRIHSLTHLDSVTKIHNGSVFTKNLCSQMSAVSGPLLQWLEDRLEQNQQHLQELQQEKEELMQELSSLE	220	VHLESDAFLVCLNHALSTEKEEVMGLCIGELNDDTRSDSKFAYTGTEMRTVAEKVDAVRIVHIHSVIILRRSDKRKDRVEISPEQLSAASTEAERLAELTGRPMRVVGWYHSHPHITVWPSHVDVRTQAMYQMMDQGFVGLIFSCFIEDKNTKTGRVLYTCFQSIQAQKSSESLHGPRDFWSSSQHISIEGQKEEERYERIEIPIHIVPHVTIGKVCLESAVELPKILCQEEQDAYRRIHSLTHLDSVTKIHNGSVFTKNLCSQMSAVSGPLLQWLEDRLEQNQQHLQELQQEKEELMQELSSLE

【０２５７】

５．３．２　ターゲティングドメイン

一部の実施形態では、ターゲティングドメインは、標的サイトゾルタンパク質に特異的に結合するターゲティング部分を含む。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、抗体（またはその抗原結合断片）を含む。一部の実施形態では、抗体は、完全長抗体、単鎖可変断片（ｓｃＦｖ）、（ｓｃＦｖ）$_2$、ｓｃＦｖ－Ｆｃ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、（Ｆａｂ’）$_2$、Ｆ（ｖ）、単一ドメイン抗体、単鎖抗体、ＶＨＨ、または（ＶＨＨ）$_2$である。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、ＶＨＨを含む。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、（ＶＨＨ）$_2$を含む。

【０２５８】
一部の実施形態では、ターゲティング部分は、野生型標的サイトゾルタンパク質に特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、野生型標的サイトゾルタンパク質に特異的に結合するが、遺伝性疾患に関連する標的サイトゾルタンパク質のバリアントには特異的に結合しない。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）に関連する標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）の原因である、標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントに特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、機能喪失型バリアントである、標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば本明細書に記載される遺伝性疾患）に関連する機能喪失型バリアントである標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。一部の実施形態では、ターゲティング部分は、遺伝性疾患（例えば、本明細書に記載される遺伝性疾患）を引き起こす機能喪失型バリアントである標的サイトゾルタンパク質の天然バリアントと特異的に結合する。
【０２５９】
５．３．２．１　例示的な標的サイトゾルタンパク質
一部の実施形態では、ターゲティング部分は、標的サイトゾルタンパク質（例えば、本明細書に記載されるサイトゾルタンパク質）と特異的に結合する。例示的な標的サイトゾルタンパク質には、Ｒａｓ／Ｒａｐ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＳＹＮＧＡＰ１）、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、銅輸送ＡＴＰアーゼ２（ＡＴＰ７Ｂ）、シンタキシン結合タンパク質１（ＳＴＸＢＰ１）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ジャギド１タンパク質（ＪＡＧ１）、ＧＡＴＯＲ複合体タンパク質ＤＥＰＤＣ５（ＤＥＰＤＣ５）、ツベリン（ＴＳＣ２）、ハマルチン（ＴＳＣ１）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１Ａ（ＫＩＦ１Ａ）、ダイナミン－１（ＤＮＭ１）、ＳＨ３およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質３（ＳＨＡＮＫ３）、ジストロフィン（ＤＭＤ）、酸素調節タンパク質１（ＲＰ１）、タイチン（ＴＴＮ）、細胞質ダイニン１重鎖１（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、ＴＲＩＯおよびＦアクチン結合タンパク質（ＴＲＩＯ）、高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＦＡＦ－Ｘ（ＵＳＰ９Ｘ）、シスタチンＢ（ＣＳＴＢ）、ならびにプテリン－４－アルファ－カルビノールアミンデヒドラターゼ（ＰＣＢＤ１）が含まれるが、それに限定されない。
【０２６０】
一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＡＴＰ７Ｂである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＧＲＮである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＪＡＧ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＥＰＤＣ５である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＫＩＦ１Ａである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＮＭ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＨＡＮＫ３である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＭＤである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＮＴである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＹＮＣ１Ｈ１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＲＩＯである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＵＳＰ９Ｘである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＲＩＯである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＵＳＰ９Ｘである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＳＴＢである。一部の実施

形態では、標的サイトゾルタンパク質はＵＳＰ９Ｘである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＰＣＢＤ１である。

【０２６１】

一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２２９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３０のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２３８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態

では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２８７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２８８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質は、配列番号２８９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０２６２】

下記の表２は、本明細書に記載される融合タンパク質を利用して脱ユビキチン化のためにターゲティングするための例示的なタンパク質の野生型アミノ酸配列を提供する。

【０２６３】

【表２－１】

表 2. 本明細書に記載される融合タンパク質を利用して脱ユビキチン化に向けてターゲティングするための例示的なサイトゾルタンパク質のアミノ酸配列および例示的な疾患関連性

説明	疾患関連性	配列番号	野生型 アミノ酸配列
サイクリン依存性キナーゼ様 5 (CDKL5)	CDKL5 欠損障害; 早期乳児てんかん性脳症 2 型	221	MKIPNIGNVMNKFEILGVVGEGAYGVVLKCRHKETHEIVAIKK FKDSEENEEVKETTLRELKMLRTLKQENIVELKEAFRRRGKLY LVFEYVEKNMLELLEEMPNGVPPEKVKSYIYQLIKAIHWCHKN DIVHRDIKPENLLISHNDVLKLCDFGFARNLSEGNNANYTEYV ATRWYRSPELLLGAPYGKSVDMWSVGCILGELSDGQPLFPGES EIDQLFTIQKVLGPLPSEQMKLFYSNPRFHGLRFPAVNHPQSL ERRYLGILNSVLLDLMKNLLKLDPADRYLTEQCLNHPTFQTQR LLDRSPSRSAKRKPYHVESSTLSNRNQAGKSTALQSHHRSNSK DIQNLSVGLPRADEGLPANESFLNGNLAGASLSPLHTKTYQAS SQPGSTSKDLTNNNIPHLLSPKEAKSKTEFDFNIDPKPSEGPG TKYLKSNSRSQQNRHSFMESSQSKAGTLQPNEKQSRHSYIDTI PQSSRSPSYRTKAKSHGALSDSKSVSNLSEARAQIAEPSTSRY FPSSCLDLNSPTSPTPTRHSDTRTLLSPSGRNNRNEGTLDSRR TTTRHSKTMEELKLPEHMDSSHSHSLSAPHESFSYGLGYTSPF SSQQRPHRHSMYVTRDKVRAKGLDGSLSIGQGMAARANSLQLL SPQPGEQLPPEMTVARSSVKETSREGTSSFHTRQKSEGGVYHD PHSDDGTAPKENRHLYNDPVPRRVGSFYRVPSPRPDNSFHENN VSTRVSSLPSESSSGTNHSKRQPAFDPWKSPENISHSEQLKEK EKQGFFRSMKKKKKKSQTVPNSDSPDLLTLQKSIHSASTPSSR PKEWRPEKISDLQTQSQPLKSLRKLLHLSSASNHPASSDPRFQ PLTAQQTKNSFSEIRIHPLSQASGGSSNIRQEPAPKGRPALQL PGQMDPGWHVSSVTRSATEGPSYSEQLGAKSGPNGHPYNRTNR SRMPNLNDLKETAL

【０２６４】

【表２－２】

銅輸送 ATP アーゼ 2 (ATP7B)	ウィルソン病	222	MPEQERQITAREGASRKILSKLSLPTRAWEPAMKKSFAFDNVG YEGGLDGLGPSSQVATSTVRILGMTCQSCVKSIEDRISNLKGI ISMKVSLEQGSATVKYVPSVVCLQQVCHQIGDMGFEASIAEGK AASWPSRSLPAQEAVVKLRVEGMTCQSCVSSIEGKVRKLQGVV RVKVSLSNQEAVITYQPYLIQPEDLRDHVNDMGFEAAIKSKVA PLSLGPIDIERLQSTNPKRPLSSANQNFNNSETLGHQGSHVVT LQLRIDGMHCKSCVLNIEENIGQLLGVQSIQVSLENKTAQVKY DPSCTSPVALQRAIEALPPGNFKVSLPDGAEGSGTDHRSSSSH SPGSPPRNQVQGTCSTTLIAIAGMTCASCVHSIEGMISQLEGV QQISVSLAEGTATVLYNPSVISPEELRAAIEDMGFEASVVSES CSTNPLGNHSAGNSMVQTTDGTPTSVQEVAPHTGRLPANHAPD ILAKSPQSTRAVAPQKCFLQIKGMTCASCVSNIERNLQKEAGV LSVLVALMAGKAEIKYDPEVIQPLEIAQFIQDLGFEAAVMEDY AGSDGNIELTITGMTCASCVHNIESKLTRTNGITYASVALATS KALVKFDPEIIGPRDIIKIIEEIGFHASLAQRNPNAHHLDHKM EIKQWKKSFLCSLVFGIPVMALMIYMLIPSNEPHQSMVLDHNI IPGLSILNLIFFILCTFVQLLGGWYFYVQAYKSLRHRSANMDV LIVLATSIAYVYSLVILVVAVAEKAERSPVTFFDTPPMLFVFI ALGRWLEHLAKSKTSEALAKLMSLQATEATVVTLGEDNLIIRE EQVPMELVQRGDIVKVVPGGKFPVDGKVLEGNTMADESLITGE AMPVTKKPGSTVIAGSINAHGSVLIKATHVGNDTTLAQIVKLV EEAQMSKAPIQQLADRFSGYFVPFIIIMSTLTLVVWIVIGFID FGVVQRYFPNPNKHISQTEVIIRFAFQTSITVLCIACPCSLGL ATPTAVMVGTGVAAQNGILIKGGKPLEMAHKIKTVMFDKTGTI THGVPRVMRVLLLGDVATLPLRKVLAVVGTAEASSEHPLGVAV TKYCKEELGTETLGYCTDFQAVPGCGIGCKVSNVEGILAHSER PLSAPASHLNEAGSLPAEKDAVPQTFSVLIGNREWLRRNGLTI SSDVSDAMTDHEMKGQTAILVAIDGVLCGMIAIADAVKQEAAL AVHTLQSMGVDVVLITGDNRKTARAIATQVGINKVFAEVLPSH KVAKVQELQNKGKKVAMVGDGVNDSPALAQADMGVAIGTGTDV AIEAADVVLIRNDLLDVVASIHLSKRTVRRIRINLVLALIYNL VGIPIAAGVFMPIGIVLQPWMGSAAMAASSVSVVLSSLQLKCY KKPDLERYEAQAHGHMKPLTASQVSVHIGMDDRWRDSPRATPW DQVSYVSQVSLSSLTSDKPSRHSAAADDDGDKWSLLLNGRDEE QYI
シンタキシン結合タンパク質 1 (STXBP1)	STXBP1 脳症; 早期乳児てんかん性脳症 4 型	223	MAPIGLKAVVGEKIMHDVIKKVKKKGEWKVLVVDQLSMRMLSS CCKMTDIMTEGITIVEDINKRREPLPSLEAVYLITPSEKSVHS LISDFKDPPTAKYRAAHVFFTDSCPDALFNELVKSRAAKVIKT LTEINIAFLPYESQVYSLDSADSFQSFYSPHKAQMKNPILERL AEQIATLCATLKEYPAVRYRGEYKDNALLAQLIQDKLDAYKAD DPTMGEGPDKARSQLLILDRGFDPSSPVLHELTFQAMSYDLLP IENDVYKYETSGIGEARVKEVLLDEDDDLWIALRHKHIAEVSQ EVTRSLKDFSSSKRMNTGEKTTMRDLSQMLKKMPQYQKELSKY STHLHLAEDCMKHYQGTVDKLCRVEQDLAMGTDAEGEKIKDPM RAIVPILLDANVSTYDKIRIILLYIFLKNGITEENLNKLIQHA QIPPEDSEIITNMAHLGVPIVTDSTLRRRSKPERKERISEQTY QLSRWTPIIKDIMEDTIEDKLDTKHYPYISTRSSASFSTTAVS ARYGHWHKNKAPGEYRSGPRLIIFILGGVSLNEMRCAYEVTQA NGKWEVLIGSTHILTPQKLLDTLKKLNKTDEEISS

【０２６５】

【表２－３】

Ras/Rap GTP アーゼ-活性化タンパク質 (SYNGAP1)	SYNGAP1 脳症; 精神遅滞、常染色体優性 5	224	MSRSRASIHRGSIPAMSYAPFRDVRGPSMHRTQYVHSPYDRPG WNPRFCIISGNQLLMLDEDEIHPLLIRDRRSESSRNKLLRRTV SVPVEGRPHGEHEYHLGRSRRKSVPGGKQYSMEGAPAAPFRPS QGFLSRRLKSSIKRTKSQPKLDRTSSFRQILPRFRSADHDRAR LMQSFKESHSHESLLSPSSAAEALELNLDEDSIIKPVHSSILG QEFCFEVTTSSGTKCFACRSAAERDKWIENLQRAVKPNKDNSR RVDNVLKLWIIEARELPPKKRYYCELCLDDMLYARTTSKPRSA SGDTVFWGEHFEFNNLPAVRALRLHLYRDSDKKRKKDKAGYVG LVTVPVATLAGRHFTEQWYPVTLPTGSGGSGGMGSGGGGGSGG GSGGKGKGGCPAVRLKARYQTMSILPMELYKEFAEYVTNHYRM LCAVLEPALNVKGKEEVASALVHILQSTGKAKDFLSDMAMSEV DRFMEREHLIFRENTLATKAIEEYMRLIGQKYLKDAIGEFIRA LYESEENCEVDPIKCTASSLAEHQANLRMCCELALCKVVNSHC VFPRELKEVFASWRLRCAERGREDIADRLISASLFLRFLCPAI MSPSLFGLMQEYPDEQTSRTLTLIAKVIQNLANFSKFTSKEDF LGFMNEFLELEWGSMQQFLYEISNLDTLTNSSSFEGYIDLGRE LSTLHALLWEVLPQLSKEALLKLGPLPRLLNDISTALRNPNIQ RQPSRQSERPRPQPVVLRGPSAEMQGYMMRDLNSSIDLQSFMA RGLNSSMDMARLPSPTKEKPPPPPPGGGKDLFYVSRPPLARSS PAYCTSSSDITEPEQKMLSVNKSVSMLDLQGDGPGGRLNSSSV SNLAAVGDLLHSSQASLTAALGLRPAPAGRLSQGSGSSITAAG MRLSQMGVTTDGVPAQQLRIPLSFQNPLFHMAADGPGPPGGHG GGGGHGPPSSHHHHHHHHHHRGGEPPGDTFAPFHGYSKSEDLS SGVPKPPAASILHSHSYSDEFGPSGTDFTRRQLSLQDNLQHML SPPQITIGPQRPAPSGPGGGSGGGSGGGGGGQPPPLQRGKSQQ LTVSAAQKPRPSSGNLLQSPEPSYGPARPRQQSLSKEGSIGGS GGSGGGGGGGLKPSITKQHSQTPSTLNPTMPASERTVAWVSNM PHLSADIESAHIEREEYKLKEYSKSMDESRLDRVKEYEEEIHS LKERLHMSNRKLEEYERRLLSQEEQTSKILMQYQARLEQSEKR LRQQQAEKDSQIKSIIGRLMLVEEELRRDHPAMAEPLPEPKKR LLDAQERQLPPLGPTNPRVTLAPPWNGLAPPAPPPPPRLQITE NGEFRNTADH
プログラニュリン (GRN)	原発性進行性失語症および FTD	225	MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCR PLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPF PEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDS QFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCD LVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRC PDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQS KCLSKENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQS GAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWG CCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMP ARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAV CCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGV KDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCC PAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL

【０２６６】

【表２－４】

ジャギド1タンパク質(JAG1)	アラジル症候群1	226	MRSPRTRGRSGRPLSLLLALLCALRAKVCGASGQFELEILSMQ NVNGELQNGNCCGGARNPGDRKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRV TAGGPCSFGSGSTPVIGGNTFNLKASRGNDRNRIVLPFSFAWP RSYTLLVEAWDSSNDTVQPDSIIEKASHSGMINPSRQWQTLKQ NTGVAHFEYQIRVTCDDYYYGFGCNKFCRPRDDFFGHYACDQN GNKTCMEGWMGPECNRAICRQGCSPKHGSCKLPGDCRCQYGWQ GLYCDKCIPHPGCVHGICNEPWQCLCETNWGGQLCDKDLNYCG THQPCLNGGTCSNTGPDKYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDP CHNRGSCKETSLGFECECSPGWTGPTCSTNIDDCSPNNCSHGG TCQDLVNGFKCVCPPQWTGKTCQLDANECEAKPCVNAKSCKNL IASYYCDCLPGWMGQNCDININDCLGQCQNDASCRDLVNGYRC ICPPGYAGDHCERDIDECASNPCLNGGHCQNEINRFQCLCPTG FSGNLCQLDIDYCEPNPCQNGAQCYNRASDYFCKCPEDYEGKN CSHLKDHCRTTPCEVIDSCTVAMASNDTPEGVRYISSNVCGPH GKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGTYCHENINDCESNPCRNGGTCI DGVNSYKCICSDGWEGAYCETNINDCSQNPCHNGGTCRDLVND FYCDCKNGWKGKTCHSRDSQCDEATCNNGGTCYDEGDAFKCMC PGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGTCVVNGESFTCVCKEGW EGPICAQNTNDCSPHPCYNSGTCVDGDNWYRCECAPGFAGPDC RININECQSSPCAFGATCVDEINGYRCVCPPGHSGAKCQEVSG RPCITMGSVIPDGAKWDDDCNTCQCLNGRIACSKVWCGPRPCL LHKGHSECPSGQSCIPILDDQCFVHPCTGVGECRSSSLQPVKT KCTSDSYYQDNCANITFTFNKEMMSPGLTTEHICSELRNLNIL KNVSAEYSIYIACEPSPSANNEIHVAISAEDIRDDGNPIKEIT DKIIDLVSKRDGNSSLIAAVAEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSS VLTVAWICCLVTAFYWCLRKRRKPGSHTHSASEDNTTNNVREQ LNQIKNPIEKHGANTVPIKDYENKNSKMSKIRTHNSEVEEDDM DKHQQKARFAKQPAYTLVDREEKPPNGTPTKHPNWTNKQDNRD LESAQSLNRMEYIV

【０２６７】

【表２－５】

GATOR 複合体タンパク質 DEPDC5 (DEPDC5)	多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん 1	227	MRTTKVYKLVIHKKGFGGSDDELVVNPKVFPHIKLGDIVEIAH PNDEYSPLLLQVKSLKEDLQKETISVDQTVTQVFRLRPYQDVY VNVVDPKDVTLDLVELTFKDQYIGRGDMWRLKKSLVSTCAYIT QKVEFAGIRAQAGELWVKNEKVMCGYISEDTRVVFRSTSAMVY IFIQMSCEMWDFDIYGDLYFEKAVNGFLADLFTKWKEKNCSHE VTVVLFSRTFYDAKSVDEFPEINRASIRQDHKGRFYEDFYKVV VQNERREEWTSLLVTIKKLFIQYPVLVRLEQAEGFPQGDNSTS AQGNYLEAINLSFNVFDKHYINRNFDRTGQMSVVITPGVGVFE VDRLLMILTKQRMIDNGIGVDLVCMGEQPLHAVPLFKLHNRSA PRDSRLGDDYNIPHWINHSFYTSKSQLFCNSFTPRIKLAGKKP ASEKAKNGRDTSLGSPKESENALPIQVDYDAYDAQVFRLPGPS RAQCLTTCRSVRERESHSRKSASSCDVSSSPSLPSRTLPTEEV RSQASDDSSLGKSANILMIPHPHLHQYEVSSSLGYTSTRDVLE NMMEPPQRDSSAPGRFHVGSAESMLHVRPGGYTPQRALINPFA PSRMPMKLTSNRRRWMHTFPVGPSGEAIQIHHQTRQNMAELQG SGQRDPTHSSAELLELAYHEAAGRHSNSRQPGDGMSFLNFSGT EELSVGLLSNSGAGMNPRTQNKDSLEDSVSTSPDPILTLSAPP VVPGFCCTVGVDWKSLTTPACLPLTTDYFPDRQGLQNDYTEGC YDLLPEADIDRRDEDGVQMTAQQVFEEFICQRLMQGYQIIVQP KTQKPNPAVPPPLSSSPLYSRGLVSRNRPEEEDQYWLSMGRTF HKVTLKDKMITVTRYLPKYPYESAQIHYTYSLCPSHSDSEFVS CWVEFSHERLEEYKWNYLDQYICSAGSEDFSLIESLKFWRTRF LLLPACVTATKRITEGEAHCDIYGDRPRADEDEWQLLDGFVRF VEGLNRIRRRHRSDRMMRKGTAMKGLQMTGPISTHSLESTAPP VGKKGTSALSALLEMEASQKCLGEQQAAVHGGKSSAQSAESSS VAMTPTYMDSPRKDGAFFMEFVRSPRTASSAFYPQVSVDQTAT PMLDGTSLGICTGQSMDRGNSQTFGNSQNIGEQGYSSTNSSDS SSQQLVASSLTSSSTLTEILEAMKHPSTGVQLLSEQKGLSPYC FISAEVVHWLVNHVEGIQTQAMAIDIMQKMLEEQLITHASGEA WRTFIYGFYFYKIVTDKEPDRVAMQQPATTWHTAGVDDFASFQ RKWFEVAFVAEELVHSEIPAFLLPWLPSRPASYASRHSSFSRS FGGRSQAAALLAATVPEQRTVTLDVDVNNRTDRLEWCSCYYHG NFSLNAAFEIKLHWMAVTAAVLFEMVQGWHRKATSCGFLLVPV LEGPFALPSYLYGDPLRAQLFIPLNISCLLKEGSEHLFDSFEP ETYWDRMHLFQEAIAHRFGFVQDKYSASAFNFPAENKPQYIHV TGTVFLQLPYSKRKFSGQQRRRRNSTSSTNQNMFCEERVGYNW AYNTMLTKTWRSSATGDEKFADRLLKDFTDFCINRDNRLVTFW TSCLEKMHASAP

【０２６８】

【表２－６】

ツベリン (TSC2)	結節性硬化症-2	228	MAKPTSKDSGLKEKFKILLGLGTPRPNPRSAEGKQTEFIITAE ILRELSMECGLNNRIRMIGQICEVAKTKKFEEHAVEALWKAVA DLLQPERPLEARHAVLALLKAIVQGQGERLGVLRALFFKVIKD YPSNEDLHERLEVFKALTDNGRHITYLEEELADFVLQWMDVGL SSEFLLVLVNLVKFNSCYLDEYIARMVQMICLLCVRTASSVDI EVSLQVLDAVVCYNCLPAESLPLFIVTLCRTINVKELCEPCWK LMRNLLGTHLGHSAIYNMCHLMEDRAYMEDAPLLRGAVFFVGM ALWGAHRLYSLRNSPTSVLPSFYQAMACPNEVVSYEIVLSITR LIKKYRKELQVVAWDILLNIIERLLQQLQTLDSPELRTIVHDL LTTVEELCDQNEFHGSQERYFELVERCADQRPESSLLNLISYR AQSIHPAKDGWIQNLQALMERFFRSESRGAVRIKVLDVLSFVL LINRQFYEEELINSVVISQLSHIPEDKDHQVRKLATQLLVDLA EGCHTHHFNSLLDIIEKVMARSLSPPPELEERDVAAYSASLED VKTAVLGLLVILQTKLYTLPASHATRVYEMLVSHIQLHYKHSY TLPIASSIRLQAFDFLLLLRADSLHRLGLPNKDGVVRFSPYCV CDYMEPERGSEKKTSGPLSPPTGPPGPAPAGPAVRLGSVPYSL LFRVLLQCLKQESDWKVLKLVLGRLPESLRYKVLIFTSPCSVD QLCSALCSMLSGPKTLERLRGAPEGFSRTDLHLAVVPVLTALI SYHNYLDKTKQREMVYCLEQGLIHRCASQCVVALSICSVEMPD IIIKALPVLVVKLTHISATASMAVPLLEFLSTLARLPHLYRNF AAEQYASVFAISLPYTNPSKFNQYIVCLAHHVIAMWFIRCRLP FRKDFVPFITKGLRSNVLLSFDDTPEKDSFRARSTSLNERPKS LRIARPPKQGLNNSPPVKEFKESSAAEAFRCRSISVSEHVVRS RIQTSLTSASLGSADENSVAQADDSLKNLHLELTETCLDMMAR YVFSNFTAVPKRSPVGEFLLAGGRTKTWLVGNKLVTVTTSVGT GTRSLLGLDSGELQSGPESSSSPGVHVRQTKEAPAKLESQAGQ QVSRGARDRVRSMSGGHGLRVGALDVPASQFLGSATSPGPRTA PAAKPEKASAGTRVPVQEKTNLAAYVPLLTQGWAEILVRRPTG NTSWLMSLENPLSPFSSDINNMPLQELSNALMAAERFKEHRDT ALYKSLSVPAASTAKPPPLPRSNTVASFSSLYQSSCQGQLHRS VSWADSAVVMEEGSPGEVPVLVEPPGLEDVEAALGMDRRTDAY SRSSSVSSQEEKSLHAEELVGRGIPIERVVSSEGGRPSVDLSF QPSQPLSKSSSSPELQTLQDILGDPGDKADVGRLSPEVKARSQ SGTLDGESAAWSASGEDSRGQPEGPLPSSSPRSPSGLRPRGYT ISDSAPSRRGKRVERDALKSRATASNAEKVPGINPSFVFLQLY HSPFFGDESNKPILLPNESQSFERSVQLLDQIPSYDTHKIAVL YVGEGQSNSELAILSNEHGSYRYTEFLTGLGRLIELKDCQPDK VYLGGLDVCGEDGQFTYCWHDDIMQAVFHIATLMPTKDVDKHR CDKKRHLGNDFVSIVYNDSGEDFKLGTIKGQFNFVHVIVTPLD YECNLVSLQCRKDMEGLVDTSVAKIVSDRNLPFVARQMALHAN MASQVHHSRSNPTDIYPSKWIARLRHIKRLRQRICEEAAYSNP SLPLVHPPSHSKAPAQTPAEPTPGYEVGQRKRLISSVEDFTEF V

【０２６９】

【表２－７】

ハマルチン(TSC1)	結節性硬化症-1	229	MAQQANVGELLAMLDSPMLGVRDDVTAVFKENLNSDRGPMLVN TLVDYYLETSSQPALHILTTLQEPHDKHLLDRINEYVGKAATR LSILSLLGHVIRLQPSWKHKLSQAPLLPSLLKCLKMDTDVVVL TTGVLVLITMLPMIPQSGKQHLLDFFDIFGRLSSWCLKKPGHV AEVYLVHLHASVYALFHRLYGMYPCNFVSFLRSHYSMKENLET FEEVVKPMMEHVRIHPELVTGSKDHELDPRRWKRLETHDVVIE CAKISLDPTEASYEDGYSVSHQISARFPHRSADVTTSPYADTQ NSYGCATSTPYSTSRLMLLNMPGQLPQTLSSPSTRLITEPPQA TLWSPSMVCGMTTPPTSPGNVPPDLSHPYSKVFGTTAGGKGTP LGTPATSPPPAPLCHSDDYVHISLPQATVTPPRKEERMDSARP CLHRQHHLLNDRGSEEPPGSKGSVTLSDLPGFLGDLASEEDSI EKDKEEAAISRELSEITTAEAEPVVPRGGFDSPFYRDSLPGSQ RKTHSAASSSQGASVNPEPLHSSLDKLGPDTPKQAFTPIDLPC GSADESPAGDRECQTSLETSIFTPSPCKIPPPTRVGFGSGQPP PYDHLFEVALPKTAHHFVIRKTEELLKKAKGNTEEDGVPSTSP MEVLDRLIQQGADAHSKELNKLPLPSKSVDWTHFGGSPPSDEI RTLRDQLLLLHNQLLYERFKRQQHALRNRRLLRKVIKAAALEE HNAAMKDQLKLQEKDIQMWKVSLQKEQARYNQLQEQRDTMVTK LHSQIRQLQHDREEFYNQSQELQTKLEDCRNMIAELRIELKKA NNKVCHTELLLSQVSQKLSNSESVQQQMEFLNRQLLVLGEVNE LYLEQLQNKHSDTTKEVEMMKAAYRKELEKNRSHVLQQTQRLD TSQKRILELESHLAKKDHLLLEQKKYLEDVKLQARGQLQAAES RYEAQKRITQVFELEILDLYGRLEKDGLLKKLEEEKAEAAEAA EERLDCCNDGCSDSMVGHNEEASGHNGETKTPRPSSARGSSGS RGGGGSSSSSSELSTPEKPPHQRAGPFSSRWETTMGEASASIP TTVGSLPSSKSFLGMKARELFRNKSESQCDEDGMTSSLSESLK TELGKDLGVEAKIPLNLDGPHPSPPTPDSVGQLHIMDYNETHH EHS

【０２７０】

【表２－８】

キネシン様タンパク質 KIF1A (KIF1A)	KIF1A 関連神経障害	230	MAGASVKVAVRVRPFNSREMSRDSKCIIQMSGSTTTIVNPKQP KETPKSFSFDYSYWSHTSPEDINYASQKQVYRDIGEEMLQHAF EGYNVCIFAYGQTGAGKSYTMMGKQEKDQQGIIPQLCEDLFSR INDTTNDNMSYSVEVSYMEIYCERVRDLLNPKNKGNLRVREHP LLGPYVEDLSKLAVTSYNDIQDLMDSGNKARTVAATNMNETSS RSHAVFNIIFTQKRHDAETNITTEKVSKISLVDLAGSERADST GAKGTRLKEGANINKSLTTLGKVISALAEMDSGPNKNKKKKT DFIPYRDSVLTWLLRENLGGNSRTAMVAALSPADINYDETLST LRYADRAKQIRCNAVINEDPNNKLIRELKDEVTRLRDLLYAQG LGDITDMTNALVGMSPSSSLSALSSRAASVSSLHERILFAPGS EEAIERLKETEKIIAELNETWEEKLRRTEAIRMEREALLAEMG VAMREDGGTLGVFSPKKTPHLVNLNEDPLMSECLLYYIKDGIT RVGREDGERRQDIVLSGHFIKEEHCVFRSDSRGGSEAVVTLEP CEGADTYVNGKKVTEPSILRSGNRIIMGKSHVFRFNHPEQARQ ERERTPCAETPAEPVDWAFAQRELLEKQGIDMKQEMEQRLQEL EDQYRREREEATYLLEQQRLDYESKLEALQKQMDSRYYPEVNE EEEEPEDEVQWTERECELALWAFRKWKWYQFTSLRDLLWGNAI FLKEANAISVELKKKVQFQFVLLTDTLYSPLPPDLLPPEAAKD RETRPFPRTIVAVEVQDQKNGATHYWTLEKLRQRLDLMREMYD RAAEVPSSVIEDCDNVVTGGDPFYDRFPWFRLVGRAFVYLSNL LYPVPLVHRVAIVSEKGEVKGFLRVAVQAISADEEAPDYGSGV RQSGTAKISFDDQHFEKFQSESCPVVGMSRSGTSQEELRIVEG QGQGADVGPSADEVNNNTCSAVPPEGLLLDSSEKAALDGPLDA ALDHLRLGNTFTFRVTVLQASSISAEYADIFCQFNFIHRHDEA FSTEPLKNTGRGPPLGFYHVQNIAVEVTKSFIEYIKSQPIVFE VFGHYQQHPFPPLCKDVLSPLRPSRRHFPRVMPLSKPVPATKL STLTRPCPGPCHCKYDLLVYFEICELEANGDYIPAVVDHRGGM PCMGTFLLHQGIQRRITVTLLHETGSHIRWKEVRELVVGRIRN TPETDESLIDPNILSLNILSSGYIHPAQDDRTFYQFEAAWDSS MHNSLLLNRVTPYREKIYMTLSAYIEMENCTQPAVVTKDFCMV FYSRDAKLPASRSIRNLFGSGSLRASESNRVTGVYELSLCHVA DAGSPGMQRRRRRVLDTSVAYVRGEENLAGWRPRSDSLILDHQ WELEKLSLLQEVEKTRHYLLLREKLETAQRPVPEALSPAFSED SESHGSSSASSPLSAEGRPSPLEAPNERQRELAVKCLRLLTHT FNREYTHSHVCVSASESKLSEMSVTLLRDPSMSPLGVATLTPS STCPSLVEGRYGATDLRTPQPCSRPASPEPELLPEADSKKLPS PARATETDKEPQRLLVPDIQEIRVSPIVSKKGYLHFLEPHTSG WARRFVVVRRPYAYMYNSDKDTVERFVLNLATAQVEYSEDQQA MLKTPNTFAVCTEHRGILLQAASDKDMHDWLYAFNPLLAGTIR SKLSRRRSAQMRV

【０２７１】

【表２－９】

ダイナミン-1 (DNM1)	脳症	231	MGNRGMEDLIPLVNRLQDAFSAIGQNADLDLPQIAVVGGQSAG KSSVLENFVGRDFLPRGSGIVTRRPLVLQLVNATTEYAEFLHC KGKKFTDFEEVRLEIEAETDRVTGTNKGISPVPINLRVYSPHV LNLTLVDLPGMTKVPVGDQPPDIEFQIRDMLMQFVTKENCLIL AVSPANSDLANSDALKVAKEVDPQGQRTIGVITKLDLMDEGTD ARDVLENKLLPLRRGYIGVVNRSQKDIDGKKDITAALAAERKF FLSHPSYRHLADRMGTPYLQKVLNQQLTNHIRDTLPGLRNKLQ SQLLSIEKEVEEYKNFRPDDPARKTKALLQMVQQFAVDFEKRI EGSGDQIDTYELSGGARINRIFHERFPFELVKMEFDEKELRRE ISYAIKNIHGIRTGLFTPDMAFETIVKKQVKKIREPCLKCVDM VISELISTVRQCTKKLQQYPRLREEMERIVTTHIREREGRTKE QVMLLIDIELAYMNTNHEDFIGFANAQQRSNQMNKKKTSGNQD EILVIRKGWLTINNIGIMKGGSKEYWFVLTAENLSWYKDDEEK EKKYMLSVDNLKLRDVEKGFMSSKHIFALFNTEQRNVYKDYRQ LELACETQEEVDSWKASFLRAGVYPERVGDKEKASETEENGSD SFMHSMDPQLERQVETIRNLVDSYMAIVNKTVRDLMPKTIMHL MINNTKEFIFSELLANLYSCGDQNTLMEESAEQAQRRDEMLRM YHALKEALSIIGDINTTTVSTPMPPPVDDSWLQVQSVPAGRRS PTSSPTPQRRAPAVPPARPGSRGPAPGPPPAGSALGGAPPVPS RPGASPDPFGPPPQVPSRPNRAPPGVPSRSGQASPSRPESPRP PFDL

【０２７２】

【表２－１０】

SH3 およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質 3 (SHANK3)	フェラン-マクダーミド症候群	232	MDGPGASAVVVRVGIPDLQQTKCLRLDPAAPVWAAKQRVLCAL NHSLQDALNYGLFQPPSRGRAGKFLDEERLLQEYPPNLDTPLP YLEFRYKRRVYAQNLIDDKQFAKLHTKANLKKFMDYVQLHSTD KVARLLDKGLDPNFHDPDSGECPLSLAAQLDNATDLLKVLKNG GAHLDFRTRDGLTAVHCATRQRNAAALTTLLDLGASPDYKDSR GLTPLYHSALGGGDALCCELLLHDHAQLGITDENGWQEIHQAC RFGHVQHLEHLLFYGADMGAQNASGNTALHICALYNQESCARV LLFRGANRDVRNYNSQTAFQVAIIAGNFELAEVIKTHKDSDVV PFRETPSYAKRRRLAGPSGLASPRPLQRSASDINLKGEAQPAA SPGPSLRSLPHQLLLQRLQEEKDRDRDADQESNISGPLAGRAG QSKISPSGPGGPGPAPGPGPAPPAPPAPPPRGPKRKLYSAVPG RKFIAVKAHSPQGEGEIPLHRGEAVKVLSIGEGGFWEGTVKGR TGWFPADCVEEVQMRQHDTRPETREDRTKRLFRHYTVGSYDSL TSHSDYVIDDKVAVLQKRDHEGFGFVLRGAKAETPIEEFTPTP AFPALQYLESVDVEGVAWRAGLRTGDFLIEVNGVNVVKVGHKQ VVALIRQGGNRLVMKVVSVTRKPEEDGARRRAPPPPKRAPSTT LTLRSKSMTAELEELASIRRRKGEKLDEMLAAAAEPTLRPDIA DADSRAATVKQRPTSRRITPAEISSLFERQGLPGPEKLPGSLR KGIPRTKSVGEDEKLASLLEGRFPRSTSMQDPVREGRGIPPPP QTAPPPPPAPYYFDSGPPPAFSPPPPPGRAYDTVRSSFKPGLE ARLGAGAAGLYEPGAALGPLPYPERQKRARSMIILQDSAPESG DAPRPPPAATPPERPKRRPRPPGPDSPYANLGAFSASLFAPSK PQRRKSPLVKQLQVEDAQERAALAVGSPGPGGGSFAREPSPTH RGPRPGGLDYGAGDGPGLAFGGPGPAKDRRLEERRRSTVFLSV GAIEGSAPGADLPSLQPSRSIDERLLGTGPTAGRDLLLPSPVS ALKPLVSGPSLGPSGSTFIHPLTGKPLDPSSPLALALAARERA LASQAPSRSPTPVHSPDADRPGPLFVDVQARDPERGSLASPAF SPRSPAWIPVPARREAEKVPREERKSPEDKKSMILSVLDTSLQ RPAGLIVVHATSNGQEPSRLGGAEEERPGTPELAPAPMQSAAV AEPLPSPRAQPPGGTPADAGPGQGSSEEEPELVFAVNLPPAQL SSSDEETREELARIGLVPPPEEFANGVLLATPLAGPGPSPTTV PSPASGKPSSEPPPAPESAADSGVEEADTRSSSDPHLETTSTI STVSSMSTLSSESGELTDTHTSFADGHTFLLEKPPVPPKPKLK SPLGKGPVTFRDPLLKQSSDSELMAQQHHAASAGLASAAGPAR PRYLFQRRSKLWGDPVESRGLPGPEDDKPTVISELSSRLQQLN KDTRSLGEEPVGGLGSLLDPAKKSPIAAARLFSSLGELSSISA QRSPGGPGGGASYSVRPSGRYPVARRAPSPVKPASLERVEGLG AGAGGAGRPFGLTPPTILKSSSLSIPHEPKEVRFVVRSVSARS RSPSPSPLPSPASGPGPGAPGPRRPFQQKPLQLWSKFDVGDWL ESIHLGEHRDRFEDHEIEGAHLPALTKDDFVELGVTRVGHRMN IERALRQLDGS

【０２７３】

【表２－１１】

ジストロフィン(DMD)	ベッカー型筋ジストロフィー	233	MLWWEEVEDCYEREDVQKKTFTKWVNAQFSKFGKQHIENLFSD LQDGRRLLDLLEGLTGQKLPKEKGSTRVHALNNVNKALRVLQN NNVDLVNIGSTDIVDGNHKLTLGLIWNIILHWQVKNVMKNIMA GLQQTNSEKILLSWVRQSTRNYPQVNVINFTTSWSDGLALNAL IHSHRPDLFDWNSVVCQQSATQRLEHAFNIARYQLGIEKLLDP EDVDTTYPDKKSILMYITSLFQVLPQQVSIEAIQEVEMLPRPP KVTKEEHFQLHHQMHYSQQITVSLAQGYERTSSPKPRFKSYAY TQAAYVTTSDPTRSPFPSQHLEAPEDKSFGSSLMESEVNLDRY QTALEEVLSWLLSAEDTLQAQGEISNDVEVVKDQFHTHEGYMM DLTAHQGRVGNILQLGSKLIGTGKLSEDEETEVQEQMNLLNSR WECLRVASMEKQSNLHRVLMDLQNQKLKELNDWLTKTEERTRK MEEEPLG PDLEDLKRQVQQHKVLQEDLEQEQVRVNSLTHMVVVVDESSGD HATAALEEQLKVLGDRWANICRWTEDRWVLLQDILLKWQRLTE EQCLFSAWLSEKEDAVNKIHTTGFKDQNEMLSSLQKLAVLKAD LEKKKQSMGKLYSLKQDLLSTLKNKSVTQKTEAWLDNFARCWD NLVQKLEKSTAQISQAVTTTQPSLTQTTVMETVTTVTTREQIL VKHAQEELPPPPPQKKRQITVDSEIRKRLDVDITELHSWITRS EAVLQSPEFAIFRKEGNFSDLKEKVNAIEREKAEKFRKLQDAS RSAQALVEQMVNEGVNADSIKQASEQLNSRWIEFCQLLSERLN WLEYQNNIIAFYNQLQQLEQMTTTAENWLKIQPTTPSEPTAIK SQLKICKDEVNRLSDLQPQIERLKIQSIALKEKGQGPMFLDAD FVAFTNHFKQVFSDVQAREKELQTIFDTLPPMRYQETMSAIRT WVQQSETKLSIPQLSVTDYEIMEQRLGELQALQSSLQEQQSGL YYLSTTVKEMSKKAPSEISRKYQSEFEEIEGRWKKLSSQLVEH CQKLEEQMNKLRKIQNHIQTLKKWMAEVDVFLKEEWPALGDSE ILKKQLKQCRLLVSDIQTIQPSLNSVNEGGQKIKNEAEPEFAS RLETELKELNTQWDHMCQQVYARKEALKGGLEKTVSLQKDLSE MHEWMTQAEEEYLERDFEYKTPDELQKAVEEMKRAKEEAQQKE AKVKLLTESVNSVIAQAPPVAQEALKKELETLTTNYQWLCTRL NGKCKTLEEVWACWHELLSYLEKANKWLNEVEFKLKTTENIPG GAEEISEVLDSLENLMRHSEDNPNQIRILAQTLTDGGVMDELI NEELETFNSRWRELHEEAVRRQKLLEQSIQSAQETEKSLHLIQ ESLTFIDKQLAAYIADKVDAAQMPQEAQKIQSDLTSHEISLEE MKKHNQGKEAAQRVLSQIDVAQKKLQDVSMKFRLFQKPANFEQ RLQESKMILDEVKMHLPALETKSVEQEVVQSQLNHCVNLYKSL SEVKSEVEMVIKTGRQIVQKKQTENPKELDERVTALKLHYNEL GAKVTERKQQLEKCLKLSRKMRKEMNVLTEWLAATDMELTKRS AVEGMPSNLDSEVAWGKATQKEIEKQKVHLKSITEVGEALKTV LGKKETLVEDKLSLLNSNWIAVTSRAEEWLNLLLEYQKHMETF DQNVDHITKWIIQADTLLDESEKKKPQQKEDVLKRLKAELNDI RPKVDSTRDQAANLMANRGDHCRKLVEPQISELNHRFAAISHR IKTGKASIPLKELEQFNSDIQKLLEPLEAEIQQGVNLKEEDFN KDMNEDNEGTVKELLQRGDNLQQRITDERKREEIKIKQQLLQT KHNALKDLRSQRRKKALEISHQWYQYKRQADDLLKCLDDIEKK LASLPEPRDERKIKEIDRELQKKKEELNAVRRQAEGLSEDGAA MAVEPTQIQLSKRWREIESKFAQFRRLNFAQIHTVREETMMVM TEDMPLEISYVPSTYLTEITHVSQALLEVEQLLNAPDLCAKDF EDLFKQEESLKNIKDSLQQSSGRIDIIHSKKTAALQSATPVER VKLQEALSQLDFQWEKVNKMYKDRQGRFDRSVEKWRRFHYDIK IFNQWLTEAEQFLRKTQIPENWEHAKYKWYLKELQDGIGQRQT VVRTLNATGEEIIQQSSKTDASILQEKLGSLNLRWQEVCKQLS

【０２７４】

【表２－１２】

			DRKKRLEEQKNILSEFQRDLNEFVLWLEEADNIASIPLEPGKE QQLKEKLEQVKLLVEELPLRQGILKQLNETGGPVLVSAPISPE EQDKLENKLKQTNLQWIKVSRALPEKQGEIEAQIKDLGQLEKK LEDLEEQLNHLLLWLSPIRNQLEIYNQPNQEGPFDVKETEIAV QAKQPDVEEILSKGQHLYKEKPATQPVKRKLEDLSSEWKAVNR LLQELRAKQPDLAPGLTTIGASPTQTVTLVTQPVVTKETAISK LEMPSSLMLEVPALADFNRAWTELTDWLSLLDQVIKSQRVMVG DLEDINEMIIKQKATMQDLEQRRPQLEELITAAQNLKNKTSNQ EARTIITDRIERIQNQWDEVQEHLQNRRQQLNEMLKDSTQWLE AKEEAEQVLGQARAKLESWKEGPYTVDAIQKKITETKQLAKDL RQWQTNVDVANDLALKLLRDYSADDTRKVHMITENINASWRSI HKRVSEREAALEETHRLLQQFPLDLEK FLAWLTEAETTANVLQDATRKERLLEDSKGVKELMKQWQDLQG EIEAHTDVYHNLDENSQKILRSLEGSDDAVLLQRRLDNMNFKW SELRKKSLNIRSHLEASSDQWKRLHLSLQELLVWLQLKDDELS RQAPIGGDFPAVQKQNDVHRAFKRELKTKEPVIMSTLETVRIF LTEQPLEGLEKLYQEPRELPPEERAQNVTRLLRKQAEEVNTEW EKLNLHSADWQRKIDETLERLQELQEATDELDLKLRQAEVIKG SWQPVGDLLIDSLQDHLEKVKALRGEIAPLKENVSHVNDLARQ LTTLGIQLSPYNLSTLEDLNTRWKLLQVAVEDRVRQLHEAHRD FGPASQHFLSTSVQGPWERAISPNKVPYYINHETQTTCWDHPK MTELYQSLADLNNVRFSAYRTAMKLRRLQKALCLDLLSLSAAC DALDQHNLKQNDQPMDILQIINCLTTIYDRLEQEHNNLVNVPL CVDMCLNWLLNVYDTGRTGRIRVLSFKTGIISLCKAHLEDKYR YLFKQVASSTGFCDQRRLGLLLHDSIQIPRQLGEVASFGGSNI EPSVRSCFQFANNKPEIEAALFLDWMRLEPQSMVWLPVLHRVA AAETAKHQAKCNICKECPIIGFRYRSLKHFNYDICQSCFFSGR VAKGHKMHYPMVEYCTPTTSGEDVRDFAKVLKNKFRTKRYFAK HPRMGYLPVQTVLEGDNMETPVTLINFWPVDSAPASSPQLSHD DTHSRIEHYASRLAEMENSNGSYLNDSISPNESIDDEHLLIQH YCQSLNQDSPLSQPRSPAQILISLESEERGELERILADLEEEN RNLQAEYDRLKQQHEHKGLSPLPSPPEMMPTSPQSPRDAELIA EAKLLRQHKGRLEARMQILEDHNKQLESQLHRLRQLLEQPQAE AKVNGTTVSSPSTSLQRSDSSQPMLLRVVGSQTSDSMGEEDLL SPPQDTSTGLEEVMEQLNNSFPSSRGRNTPGKPMREDTM

【０２７５】

【表２－１３】

酸素調節タンパク質1 (RP1)	網膜色素変性症1	234	MSDTPSTGFSIIHPTSSEGQVPPPRHLSLTHPVVAKRISFYKS GDPQFGGVRVVVNPRSFKSFDALLDNLSRKVPLPFGVRNISTP RGRHSITRLEELEDGESYLCSHGRKVQPVDLDKARRRPRPWLS SRAISAHSPPHPVAVAAPGMPRPPRSLVVFRNGDPKTRRAVLL SRRVTQSFEAFLQHLTEVMQRPVVKLYATDGRRVPSLQAVILS SGAVVAAGREPFKPGNYDIQKYLLPARLPGISQRVYPKGNAKS ESRKISTHMSSSSRSQIYSVSSEKTHNNDCYLDYSFVPEKYLA LEKNDSQNLPIYPSEDDIEKSIIFNQDGTMTVEMKVRFRIKEE ETIKWTTTVSKTGPSNNDEKSEMSFPGRTESRSSGLKLAACSF SADVSPMERSSNQEGSLAEEINIQMTDQVAETCSSASWENATV DTDIIQGTQDQAKHRFYRPPTPGLRRVRQKKSVIGSVTLVSET EVQEKMIGQFSYSEERESGENKSEYHMFTHSCSKMSSVSNKPV LVQINNNDQMEESSLERKKENSLLKSSAISAGVIEITSQKMLE MSHNNGLPSTISNNSIVEEDVVDCVVLDNKTGIKNFKTYGNTN DRFSPISADATHFSSNNSGTDKNISEAPASEASSTVTARIDRL INEFAQCGLTKLPKNEKKILSSVASKKKKKSRQQAINSRYQDG QLATKGILNKNERINTKGRITKEMIVQDSDSPLKGGILCEEDL QKSDTVIESNTFCSKSNLNSTISKNFHRNKLNTTQNSKVQGLL TKRKSRSLNKISLGAPKKREIGQRDKVFPHNESKYCKSTFENK SLFHVFNILEQKPKDFYAPQSQAEVASGYLRGMAKKSLVSKVT DSHITLKSQKKRKGDKVKASAILSKQHATTRANSLASLKKPDF PEAIAHHSIQNYIQSWLQNINPYPTLKPIKSAPVCRNETSVVN CSNNSFSGNDPHTNSGKISNFVMESNKHITKIAGLTGDNLCKE GDKSFIANDTGEEDLHETQVGSLNDAYLVPLHEHCTLSQSAIN DHNTKSHIAAEKSGPEKKLVYQEINLARKRQSVEAAIQVDPIE EETPKDLLPVLMLHQLQASVPGIHKTQNGVVQMPGSLAGVPFH SAICNSSTNLLLAWLLVLNLKGSMNSFCQVDAHKATNKSSETL ALLEILKHIAITEEADDLKAAVANLVESTTSHFGLSEKEQDMV PIDLSANCSTVNIQSVPKCSENERTQGISSLDGGCSASEACAP EVCVLEVTCSPCEMCTVNKAYSPKETCNPSDTFFPSDGYGVDQ TSMNKACFLGEVCSLTDTVFSDKACAQKENHTYEGACPIDETY VPVNVCNTIDFLNSKENTYTDNLDSTEELERGDDIQKDLNILT DPEYKNGFNTLVSHQNVSNLSSCGLCLSEKEAELDKKHSSLDD FENCSLRKFQDENAYTSFDMEEPRTSEEPGSITNSMTSSERNI SELESFEELENHDTDIFNTVVNGGEQATEELIQEEVEASKTLE LIDISSKNIMEEKRMNGIIYEIISKRLATPPSLDFCYDSKQNS EKETNEGETKMVKMMVKTMETGSYSESSPDLKKCIKSPVTSDW SDYRPDSDSEQPYKTSSDDPNDSGELTQEKEYNIGFVKRAIEK LYGKADIIKPSFFPGSTRKSQVCPYNSVEFQCSRKASLYDSEG QSFGSSEQVSSSSSMLQEFQEERQDKCDVSAVRDNYCRGDIVE PGTKQNDDSRILTDIEEGVLIDKGKWLLKENHLLRMSSENPGM CGNADTTSVDTLLDNNSSEVPYSHFGNLAPGPTMDELSSSELE ELTQPLELKCNYFNMPHGSDSEPFHEDLLDVRNETCAKERIAN HHTEEKGSHQSERVCTSVTHSFISAGNKVYPVSDDAIKNQPLP GSNMIHGTLQEADSLDKLYALCGQHCPILTVIIQPMNEEDRGF AYRKESDIENFLGFYLWMKIHPYLLQTDKNVFREENNKASMRQ NLIDNAIGDIFDQFYFSNTFDLMGKRRKQKRINFLGLEEEGNL KKFQPDLKERFCMNFLHTSLLVVGNVDSNTQDLSGQTNEIFKA VDENNNLLNNRFQGSRTNLNQVVRENINCHYFFEMLGQACLLD ICQVETSLNISNRNILELCMFEGENLFIWEEEDILNLTDLESS REQEDL

【０２７６】

【表２－１４】

タイチン (TTN)	拡張型心筋症 1G	235	MTTQAPTFTQPLQSVVVLEGSTATFEAHISGFPVPEVSWFRDG QVISTSTLPGVQISFSDGRAKLTIPAVTKANSGRYSLKATNGS GQATSTAELLVKAETAPPNFVQRLQSMTVRQGSQVRLQVRVTG IPTPVVKFYRDGAEIQSSLDFQISQEGDLYSLLIAEAYPEDSG TYSVNATNSVGRATSTAELLVQGEEEVPAKKTKTIVSTAQISE SRQTRIEKKIEAHFDARSIATVEMVIDGAAGQQLPHKTPPRIP PKPKSRSPTPPSIAAKAQLARQQSPSPIRHSPSPVRHVRAPTP SPVRSVSPAARISTSPIRSVRSPLLMRKTQASTVATGPEVPPP WKQEGYVASSSEAEMRETTLTTSTQIRTEERWEGRYGVQEQVT ISGAAGAAASVSASASYAAEAVATGAKEVKQDADKSAAVATVV AAVDMARVREPVISAVEQTAQRTTTTAVHIQPAQEQVRKEAEK TAVTKVVVAADKAKEQELKSRTKEVITTKQEQMHVTHEQIRKE TEKTFVPKVVISAAKAKEQETRISEEITKKQKQVTQEAIRQET EITAASMVVVATAKSTKLETVPGAQEETTTQQDQMHLSYEKIM KETRKTVVPKVIVATPKVKEQDLVSRGREGITTKREQVQITQE KMRKEAEKTALSTIAVATAKAKEQETILRTRETMATRQEQIQV THGKVDVGKKAEAVATVVAAVDQARVREPREPGHLEESYAQQT TLEYGYKERISAAKVAEPPQRPASEPHVVPKAVKPRVIQAPSE THIKTTDQKGMHISSQIKKTTDLTTERLVHVDKRPRTASPHFT VSKISVPKTEHGYEASIAGSAIATLQKELSATSSAQKITKSVK APTVKPSETRVRAEPTPLPQFPFADTPDTYKSEAGVEVKKEVG VSITGTTVREERFEVLHGREAKVTETARVPAPVEIPVTPPTLV SGLKNVTVIEGESVTLECHISGYPSPTVTWYREDYQIESSIDF QITFQSGIARLMIREAFAEDSGRFTCSAVNEAGTVSTSCYLAV QVSEEFEKETTAVTEKFTTEEKRFVESRDVVMTDTSLTEEQAG PGEPAAPYFITKPVVQKLVEGGSVVFGCQVGGNPKPHVYWKKS GVPLTTGYRYKVSYNKQTGECKLVISMTFADDAGEYTIVVRNK HGETSASASLLEEADYELLMKSQQEMLYQTQVTAFVQEPKVGE TAPGFVYSEYEKEYEKEQALIRKKMAKDTVVVRTYVEDQEFHI SSFEERLIKEIEYRIIKTTLEELLEEDGEEKMAVDISESEAVE SGFDSRIKNYRILEGMGVTFHCKMSGYPLPKIAWYKDGKRIKH GERYQMDFLQDGRASLRIPVVLPEDEGIYTAFASNIKGNAICS GKLYVEPAAPLGAPTYIPTLEPVSRIRSLSPRSVSRSPIRMSP ARMSPARMSPARMSPARMSPGRRLEETDESQLERLYKPVFVLK PVSFKCLEGQTARFDLKVVGRPMPETFWFHDGQQIVNDYTHKV VIKEDGTQSLIIVPATPSDSGEWTVVAQNRAGRSSISVILTVE AVEHQVKPMFVEKLKNVNIKEGSRLEMKVRATGNPNPDIVWLK NSDIIVPHKYPKIRIEGTKGEAALKIDSTVSQDSAWYTATAIN KAGRDTTRCKVNVEVEFAEPEPERKLIIPRGTYRAKEIAAPEL EPLHLRYGQEQWEEGDLYDKEKQQKPFFKKKLTSLRLKRFGPA HFECRLTPIGDPTMVVEWLHDGKPLEAANRLRMINEFGYCSLD YGVAYSRDSGIITCRATNKYGTDHTSATLIVKDEKSLVEESQL PEGRKGLQRIEELERMAHEGALTGVTTDQKEKQKPDIVLYPEP VRVLEGETARFRCRVTGYPQPKVNWYLNGQLIRKSKRFRVRYD GIHYLDIVDCKSYDTGEVKVTAENPEGVIEHKVKLEIQQREDF RSVLRRAPEPRPEFHVHEPGKLQFEVQKVDRPVDTTETKEVVK LKRAERITHEKVPEESEELRSKFKRRTEEGYYEAITAVELKSR KKDESYEELLRKTKDELLHWTKELTEEEKKALAEEGKITIPTF KPDKIELSPSMEAPKIFERIQSQTVGQGSDAHFRVRVVGKPDP ECEWYKNGVKIERSDRIYWYWPEDNVCELVIRDVTAEDSASIM VKAINIAGETSSHAFLLVQAKQLITFTQELQDVVAKEKDTMAT FECETSEPFVKVKWYKDGMEVHEGDKY

【０２７７】

【表２－１５】

			RMHSDRKVHFLSILTIDTSDAEDYSCVLVEDENVKTTAKLIVE GAVVEFVKELQDIEVPESYSGELECIVSPENIEGKWYHNDVEL KSNGKYTITSRRGRQNLTVKDVTKEDQGEYSFVIDGKKTTCKL KMKPRPIAILQGLSDQKVCEGDIVQLEVKVSLESVEGVWMKDG QEVQPSDRVHIVIDKQSHMLLIEDMTKEDAGNYSFTIPALGLS TSGRVSVYSVDVITPLKDVNVIEGTKAVLECKVSVPDVTSVKW YLNDEQIKPDDRVQAIVKGTKQRLVINRTHASDEGPYKLIVGR VETNCNLSVEKIKIIRGLRDLTCTETQNVVFEVELSHSGIDVL WNFKDKEIKPSSKYKIEAHGKIYKLTVLNMMKDDEGKYTFYAG ENMTSGKLTVAGGAISKPLTDQTVAESQEAVFECEVANPDSKG EWLRDGKHLPLTNNIRSESDGHKRRLIIAATKLDDIGEYTYKV ATSKTSAKLKVEAVKIKKTLKNLTVTETQDAVFTVELTHPNVK GVQWIKNGVVLESNEKYAISVKGTIYSLRIKNCAIVDESVYGF RLGRLGASARLHVETVKIIKKPKDVTALENATVAFEVSVSHDT VPVKWFHKSVEIKPSDKHRLVSERKVHKLMLQNISPSDAGEYT AVVGQLECKAKLFVETLHITKTMKNIEVPETKTASFECEVSHF NVPSMWLKNGVEIEMSEKFKIVVQGKLHQLIIMNTSTEDSAEY TFVCGNDQVSATLTVTPIMITSMLKDINAEEKDTITFEVTVNY EGISYKWLKNGVEIKSTDKCQMRTKKLTHSLNIRNVHFGDAAD YTFVAGKATSTATLYVEARHIEFRKHIKDIKVLEKKRAMFECE VSEPDITVQWMKDDQELQITDRIKIQKEKYVHRLLIPSTRMSD AGKYTVVAGGNVSTAKLFVEGRDVRIRSIKKEVQVIEKQRAVV EFEVNEDDVDAHWYKDGIEINFQVQERHKYVVERRIHRMFISE TRQSDAGEYTFVAGRNRSSVTLYVNAPEPPQVLQELQPVTVQS GKPARFCAVISGRPQPKISWYKEEQLLSTGFKCKFLHDGQEYT LLLIEAFPEDAAVYTCEAKNDYGVATTSASLSVEVPEVVSPDQ EMPVYPPAIITPLQDTVTSEGQPARFQCRVSGTDLKVSWYSKD KKIKPSRFFRMTQFEDTYQLEIAEAYPEDEGTYTFVASNAVGQ VSSTANLSLEAPESILHERIEQEIEMEMKEFSSSFLSAEEEGL HSAELQLSKINETLELLSESPVYPTKFDSEKEGTGPIFIKEVS NADISMGDVATLSVTVIGIPKPKIQWFFNGVLLTPSADYKFVF DGDDHSLIILFTKLEDEGEYTCMASNDYGKTICSAYLKINSKG EGHKDTETESAVAKSLEKLGGPCPPHFLKELKPIRCAQGLPAI FEYTVVGEPAPTVTWFKENKQLCTSVYYTIIHNPNGSGTFIVN DPQREDSGLYICKAENMLGESTCAAELLVLLEDTDMTDTPCKA KSTPEAPEDFPQTPLKGPAVEALDSEQEIATFVKDTILKAALI TEENQQLSYEHIAKANELSSQLPLGAQELQSILEQDKLTPEST REFLCINGSIHFQPLKEPSPNLQLQIVQSQKTFSKEGILMPEE PETQAVLSDTEKIFPSAMSIEQINSLTVEPLKTLLAEPEGNYP QSSIEPPMHSYLTSVAEEVLSPKEKTVSDTNREQRVTLQKQEA QSALILSQSLAEGHVESLQSPDVMISQVNYEPLVPSEHSCTEG GKILIESANPLENAGQDSAVRIEEGKSLRFPLALEEKQVLLKE EHSDNVVMPPDQIIESKREPVAIKKVQEVQGRDLLSKESLLSG IPEEQRLNLKIQICRALQAAVASEQPGLFSEWLRNIEKVEVEA VNITQEPRHIMCMYLVTSAKSVTEEVTIIIEDVDPQMANLKME LRDALCAIIYEEIDILTAEGPRIQQGAKTSLQEEMDSFSGSQK VEPITEPEVESKYLISTEEVSYFNVQSRVKYLDATPVTKGVAS AVVSDEKQDESLKPSEEKEESSSESGTEEVATVKIQEAEGGLI KEDGPMIHTPLVDTVSEEGDIVHLTTSITNAKEVNWYFENKLV PSDEKFKCLQDQNTYTLVIDKVNTEDHQGEYVCEALNDSGKTA TSAKLTVVKRAAPVIKRKIEPLEVALGHLAKFTCEIQSAPNVR FQWFKAGREIYESDKCSIRSSKYISSL

【０２７８】

【表２－１６】

			EILRTQVVDCGEYTCKASNEYGSVSCTATLTVTEAYPPTFLSR PKSLTTFVGKAAKFICTVTGTPVIETIWQKDGAALSPSPNWRI SDAENKHILELSNLTIQDRGVYSCKASNKFGADICQAELIIID KPHFIKELEPVQSAINKKVHLECQVDEDRKVTVTWSKDGQKLP PGKDYKICFEDKIATLEIPLAKLKDSGTYVCTASNEAGSSSCS ATVTVREPPSFVKKVDPSYLMLPGESARLHCKLKGSPVIQVTW FKNNKELSESNTVRMYFVNSEAILDITDVKVEDSGSYSCEAVN DVGSDSCSTEIVIKEPPSFIKTLEPADIVRGTNALLQCEVSGT GPFEISWFKDKKQIRSSKKYRLFSQKSLVCLEIFSFNSADVGE YECVVANEVGKCGCMATHLLKEPPTFVKKVDDLIALGGQTVTL QAAVRGSEPISVTWMKGQEVIREDGKIKMSFSNGVAVLIIPDV QISFGGKYTCLAENEAGSQTSVGELIVKEPAKIIERAELIQVT AGDPATLEYTVAGTPELKPKWYKDGRPLVASKKYRISFKNNVA QLKFYSAELHDSGQYTFEISNEVGSSSCETTFTVLDRDIAPFF TKPLRNVDSVVNGTCRLDCKIAGSLPMRVSWFKDGKEIAASDR YRIAFVEGTASLEIIRVDMNDAGNFTCRATNSVGSKDSSGALI VQEPPSFVTKPGSKDVLPGSAVCLKSTFQGSTPLTIRWFKGNK ELVSGGSCYITKEALESSLELYLVKTSDSGTYTCKVSNVAGGV ECSANLFVKEPATFVEKLEPSQLLKKGDATQLACKVTGTPPIK ITWFANDREIKESSKHRMSFVESTAVLRLTDVGIEDSGEYMCE AQNEAGSDHCSSIVIVKESPYFTKEFKPIEVLKEYDVMLLAEV AGTPPFEITWFKDNTILRSGRKYKTFIQDHLVSLQILKFVAAD AGEYQCRVTNEVGSSICSARVTLREPPSFIKKIESTSSLRGGT AAFQATLKGSLPITVTWLKDSDEITEDDNIRMTFENNVASLYL SGIEVKHDGKYVCQAKNDAGIQRCSALLSVKEPATITEEAVSI DVTQGDPATLQVKFSGTKEITAKWFKDGQELTLGSKYKISVTD TVSILKIISTEKKDSGEYTFEVQNDVGRSSCKARINVLDLIIP PSFTKKLKKMDSIKGSFIDLECIVAGSHPISIQWFKDDQEISA SEKYKFSFHDNTAFLEISQLEGTDSGTYTCSATNKAGHNQCSG HLTVKEPPYFVEKPQSQDVNPNTRVQLKALVGGTAPMTIKWFK DNKELHSGAARSVWKDDTSTSLELFAAKATDSGTYICQLSNDV GTATSKATLFVKEPPQFIKKPSPVLVLRNGQSTTFECQITGTP KIRVSWYLDGNEITAIQKHGISFIDGLATFQISGARVENSGTY VCEARNDAGTASCSIELKVKEPPTFIRELKPVEVVKYSDVELE CEVTGTPPFEVTWLKNNREIRSSKKYTLTDRVSVFNLHITKCD PSDTGEYQCIVSNEGGSCSCSTRVALKEPPSFIKKIENTTTVL KSSATFQSTVAGSPPISITWLKDDQILDEDDNVYISFVDSVAT LQIRSVDNGHSGRYTCQAKNESGVERCYAFLLVQEPAQIVEKA KSVDVTEKDPMTLECVVAGTPELKVKWLKDGKQIVPSRYFSMS FENNVASFRIQSVMKQDSGQYTFKVENDFGSSSCDAYLRVLDQ NIPPSFTKKLTKMDKVLGSSIHMECKVSGSLPISAQWFKDGKE ISTSAKYRLVCHERSVSLEVNNLELEDTANYTCKVSNVAGDDA CSGILTVKEPPSFLVKPGRQQAIPDSTVEFKAILKGTPPFKIK WFKDDVELVSGPKCFIGLEGSTSFLNLYSVDASKTGQYTCHVT NDVGSDSCTTMLLVTEPPKFVKKLEASKIVKAGDSSRLECKIA GSPEIRVVWFRNEHELPASDKYRMTFIDSVAVIQMNNLSTEDS GDFICEAQNPAGSTSCSTKVIVKEPPVFSSFPPIVETLKNAEV SLECELSGTPPFEVVWYKDKRQLRSSKKYKIASKNFHTSIHIL NVDTSDIGEYHCKAQNEVGSDTCVCTVKLKEPPRFVSKLNSLT VVAGEPAELQASIEGAQPIFVQWLKEKEEVIRESENIRITFVE NVATLQFAKAEPANAGKYICQIKNDGGMRENMATLMVLEPAVI VEKAGPMTVTVGETCTLECKVAGTPEL

【０２７９】

【表２－１７】

			SVEWYKDGKLLTSSQKHKFSFYNKISSLRILSVERQDAGTYTF QVQNNVGKSSCTAVVDVSDRAVPPSFTRRLKNTGGVLGASCIL ECKVAGSSPISVAWFHEKTKIVSGAKYQTTFSDNVCTLQLNSL DSSDMGNYTCVAANVAGSDECRAVLTVQEPPSFVKEPEPLEVL PGKNVTFTSVIRGTPPFKVNWFRGARELVKGDRCNIYFEDTVA ELELFNIDISQSGEYTCVVSNNAGQASCTTRLFVKEPAAFLKR LSDHSVEPGKSIILESTYTGTLPISVTWKKDGFNITTSEKCNI VTTEKTCILEILNSTKRDAGQYSCEIENEAGRDVCGALVSTLE PPYFVTELEPLEAAVGDSVSLQCQVAGTPEITVSWYKGDTKLR PTPEYRTYFTNNVATLVFNKVNINDSGEYTCKAENSIGTASSK TVFRIQERQLPPSFARQLKDIEQTVGLPVTLTCRLNGSAPIQV CWYRDGVLLRDDENLQTSFVDNVATLKILQTDLSHSGQYSCSA SNPLGTASSSARLTAREPKKSPFFDIKPVSIDVIAGESADFEC HVTGAQPMRITWSKDNKEIRPGGNYTITCVGNTPHLRILKVGK GDSGQYTCQATNDVGKDMCSAQLSVKEPPKFVKKLEASKVAKQ GESIQLECKISGSPEIKVSWFRNDSELHESWKYNMSFINSVAL LTINEASAEDSGDYICEAHNGVGDASCSTALTVKAPPVFTQKP SPVGALKGSDVILQCEISGTPPFEVVWVKDRKQVRNSKKFKIT SKHFDTSLHILNLEASDVGEYHCKATNEVGSDTCSCSVKFKEP PRFVKKLSDTSTLIGDAVELRAIVEGFQPISVVWLKDRGEVIR ESENTRISFIDNIATLQLGSPEASNSGKYICQIKNDAGMRECS AVLTVLEPARIIEKPEPMTVTTGNPFALECVVTGTPELSAKWF KDGRELSADSKHHITFINKVASLKIPCAEMSDKGLYSFEVKNS VGKSNCTVSVHVSDRIVPPSFIRKLKDVNAILGASVVLECRVS GSAPISVGWFQDGNEIVSGPKCQSSFSENVCTLNLSLLEPSDT GIYTCVAANVAGSDECSAVLTVQEPPSFEQTPDSVEVLPGMSL TFTSVIRGTPPFKVKWFKGSRELVPGESCNISLEDFVTELELF EVQPLESGDYSCLVTNDAGSASCTTHLFVKEPATFVKRLADFS VETGSPIVLEATYTGTPPISVSWIKDEYLISQSERCSITMTEK STILEILESTIEDYAQYSCLIENEAGQDICEALVSVLEPPYFI EPLEHVEAVIGEPATLQCKVDGTPEIRISWYKEHTKLRSAPAY KMQFKNNVASLVINKVDHSDVGEYSCKADNSVGAVASSAVLVI KARKLPPFFARKLKDVHETLGFPVAFECRINGSEPLQVSWYKD GVLLKDDANLQTSFVHNVATLQILQTDQSHIGQYNCSASNPLG TASSSAKLILSEHEVPPFFDLKPVSVDLALGESGTFKCHVTGT APIKITWAKDNREIRPGGNYKMTLVENTATLTVLKVGKGDAGQ YTCYASNIAGKDSCSAQLGVQEPPRFIKKLEPSRIVKQDEFTR YECKIGGSPEIKVLWYKDETEIQESSKFRMSFVDSVAVLEMHN LSVEDSGDYTCEAHNAAGSASSSTSLKVKEPPIFRKKPHPIET LKGADVHLECELQGTPPFHVSWYKDKRELRSGKKYKIMSENFL TSIHILNVDAADIGEYQCKATNDVGSDTCVGSIALKAPPRFVK KLSDISTVVGKEVQLQTTIEGAEPISVVWFKDKGEIVRESDNI WISYSENIATLQFSRVEPANAGKYTCQIKNDAGMQECFATLSV LEPATIVEKPESIKVTTGDTCTLECTVAGTPELSTKWFKDGKE LTSDNKYKISFFNKVSGLKIINVAPSDSGVYSFEVQNPVGKDS CTASLQVSDRTVPPSFTRKLKETNGLSGSSVVMECKVYGSPPI SVSWFHEGNEISSGRKYQTTLTDNTCALTVNMLEESDSGDYTC IATNMAGSDECSAPLTVREPPSFVQKPDPMDVLTGTNVTFTSI VKGTPPFSVSWFKGSSELVPGDRCNVSLEDSVAELELFDVDTS QSGEYTCIVSNEAGKASCTTHLYIKAPAKFVKRLNDYSIEKGK PLILEGTFTGTPPISVTWKKNGINVTPSQRCNITTTEKSAILE IPSSTVEDAGQYNCYIENASGKDSCSA

【０２８０】

【表２－１８】

			QILILEPPYFVKQLEPVKVSVGDSASLQCQLAGTPEIGVSWYK GDTKLRPTTTYKMHFRNNVATLVFNQVDINDSGEYICKAENSV GEVSASTFLTVQEQKLPPSFSRQLRDVQETVGLPVVFDCAISG SEPISVSWYKDGKPLKDSPNVQTSFLDNTATLNIFKTDRSLAG QYSCTATNPIGSASSSARLILTEGKNPPFFDIRLAPVDAVVGE SADFECHVTGTQPIKVSWAKDSREIRSGGKYQISYLENSAHLT VLKVDKGDSGQYTCYAVNEVGKDSCTAQLNIKERLIPPSFTKR LSETVEETEGNSFKLEGRVAGSQPITVAWYKNNIEIQPTSNCE ITFKNNTLVLQVRKAGMNDAGLYTCKVSNDAGSALCTSSIVIK EPKKPPVFDQHLTPVTVSEGEYVQLSCHVQGSEPIRIQWLKAG REIKPSDRCSFSFASGTAVLELRDVAKADSGDYVCKASNVAGS DTTKSKVTIKDKPAVAPATKKAAVDGRLFFVSEPQSIRVVEKT TATFIAKVGGDPIPNVKWTKGKWRQLNQGGRVFIHQKGDEAKL EIRDTTKTDSGLYRCVAFNEHGEIESNVNLQVDERKKQEKIEG DLRAMLKKTPILKKGAGEEEEIDIMELLKNVDPKEYEKYARMY GITDFRGLLQAFELLKQSQEEETHRLEIEEIERSERDEKEFEE LVSFIQQRLSQTEPVTLIKDIENQTVLKDNDAVFEIDIKINYP EIKLSWYKGTEKLEPSDKFEISIDGDRHTLRVKNCQLKDQGNY RLVCGPHIASAKLTVIEPAWERHLQDVTLKEGQTCTMTCQFSV PNVKSEWFRNGRILKPQGRHKTEVEHKVHKLTIADVRAEDQGQ YTCKYEDLETSAELRIEAEPIQFTKRIQNIVVSEHQSATFECE VSFDDAIVTWYKGPTELTESQKYNFRNDGRCHYMTIHNVTPDD EGVYSVIARLEPRGEARSTAELYLTTKEIKLELKPPDIPDSRV PIPTMPIRAVPPEEIPPVVAPPIPLLLPTPEEKKPPPKRIEVT KKAVKKDAKKVVAKPKEMTPREEIVKKPPPPTTLIPAKAPEII DVSSKAEEVKIMTITRKKEVQKEKEAVYEKKQAVHKEKRVFIE SFEEPYDELEVEPYTEPFEQPYYEEPDEDYEEIKVEAKKEVHE EWEEDFEEGQEYYEREEGYDEGEEEWEEAYQEREVIQVQKEVY EESHERKVPAKVPEKKAPPPPKVIKKPVIEKIEKTSRRMEEEK VQVTKVPEVSKKIVPQKPSRTPVQEEVIEVKVPAVHTKKMVIS EEKMFFASHTEEEVSVTVPEVQKEIVTEEKIHVAISKRVEPPP KVPELPEKPAPEEVAPVPIPKKVEPPAPKVPEVPKKPVPEEKK PVPVPKKEPAAPPKVPEVPKKPVPEEKIPVPVAKKKEAPPAKV PEVQKGVVTEEKITIVTQREESPPPAVPEIPKKKVPEERKPVP RKEEEVPPPPKVPALPKKPVPEEKVAVPVPVAKKAPPPRAEVS KKTVVEEKRFVAEEKLSFAVPQRVEVTRHEVSAEEEWSYSEEE EGVSISVYREEEREEEEEAEVTEYEVMEEPEEYVVEEKLHIIS KRVEAEPAEVTERQEKKIVLKPKIPAKIEEPPPAKVPEAPKKI VPEKKVPAPVPKKEKVPPPKVPEEPKKPVPEKKVPPKVIKMEE PLPAKVTERHMQITQEEKVLVAVTKKEAPPKARVPEEPKRAVP EEKVLKLKPKREEEPPAKVTEFRKRVVKEEKVSIEAPKREPQP IKEVTIMEEKERAYTLEEEAVSVQREEEYEEYEEYDYKEFEEY EPTEEYDQYEEYEEREYERYEEHEEYITEPEKPIPVKPVPEEP VPTKPKAPPAKVLKKAVPEEKVPVPIPKKLKPPPPKVPEEPKK VFEEKIRISITKREKEQVTEPAAKVPMKPKRVVAEEKVPVPRK EVAPPVRVPEVPKELEPEEVAFEEEVVTHVEEYLVEEEEEYIH EEEEFITEEEVVPVIPVKVPEVPRKPVPEEKKPVPVPKKKEAP PAKVPEVPKKPEEKVPVLIPKKEKPPPAKVPEVPKKPVPEEKV PVPVPKKVEAPPAKVPEVPKKPVPEKKVPVPAPKKVEAPPAKV PEVPKKLIPEEKKPTPVPKKVEAPPPKVPKKREPVPVPVALPQ EEEVLFEEEIVPEEEVLPEEEEVLPEEEEVLPEEEEVLPEEEE IPPEEEEVPPEEEYVPEEEEFVPEEEV

【０２８１】

【表２－１９】

			LPEVKPKVPVPAPVPEIKKKVTEKKVVIPKKEEAPPAKVPEVP KKVEEKRIILPKEEEVLPVEVTEEPEEEPISEEEIPEEPPSIE EVEEVAPPRVPEVIKKAVPEAPTPVPKKVEAPPAKVSKKIPEE KVPVPVQKKEAPPAKVPEVPKKVPEKKVLVPKKEAVPPAKGRT VLEEKVSVAFRQEVVVKERLELEVVEAEVEEIPEEEEFHEVEE YFEEGEFHEVEEFIKLEQHRVEEEHRVEKVHRVIEVFEAEEVE VFEKPKAPPKGPEISEKIIPPKKPPTKVVPRKEPPAKVPEVPK KIVVEEKVRVPEEPRVPPTKVPEVLPPKEVVPEKKVPVPPAKK PEAPPPKVPEAPKEVVPEKKVPVPPPKKPEVPPTKVPEVPKAA VPEKKVPEAIPPKPESPPPEVPEAPKEVVPEKKVPAAPPKKPE VTPVKVPEAPKEVVPEKKVPVPPPKKPEVPPTKVPEVPKVAVP EKKVPEAIPPKPESPPPEVFEEPEEVALEEPPAEVVEEPEPAA PPQVTVPPKKPVPEKKAPAVVAKKPELPPVKVPEVPKEVVPEK KVPLVVPKKPEAPPAKVPEVPKEVVPEKKVAVPKKPEVPPAKV PEVPKKPVLEEKPAVPVPERAESPPPEVYEEPEEIAPEEEIAP EEEKPVPVAEEEEPEVPPPAVPEEPKKIIPEKKVPVIKKPEAP PPKEPEPEKVIEKPKLKPRPPPPPPAPPKEDVKEKIFQLKAIP KKKVPEKPQVPEKVELTPLKVPGGEKKVRKLLPERKPEPKEEV VLKSVLRKRPEEEEPKVEPKKLEKVKKPAVPEPPPPKPVEEVE VPTVTKRERKIPEPTKVPEIKPAIPLPAPEPKPKPEAEVKTIK PPPVEPEPTPIAAPVTVPVVGKKAEAKAPKEEAAKPKGPIKGV PKKTPSPIEAERRKLRPGSGGEKPPDEAPFTYQLKAVPLKFVK EIKDIILTESEFVGSSAIFECLVSPSTAITTWMKDGSNIRESP KHRFIADGKDRKLHIIDVQLSDAGEYTCVLRLGNKEKTSTAKL VVEELPVRFVKTLEEEVTVVKGQPLYLSCELNKERDVVWRKDG KIVVEKPGRIVPGVIGLMRALTINDADDTDAGTYTVTVENANN LECSSCVKVVEVIRDWLVKPIRDQHVKPKGTAIFACDIAKDTP NIKWFKGYDEIPAEPNDKTEILRDGNHLYLKIKNAMPEDIAEY AVEIEGKRYPAKLTLGEREVELLKPIEDVTIYEKESASFDAEI SEADIPGQWKLKGELLRPSPTCEIKAEGGKRFLTLHKVKLDQA GEVLYQALNAITTAILTVKEIELDFAVPLKDVTVPERRQARFE CVLTREANVIWSKGPDIIKSSDKFDIIADGKKHILVINDSQFD DEGVYTAEVEGKKTSARLFVTGIRLKFMSPLEDQTVKEGETAT FVCELSHEKMHVVWFKNDAKLHTSRTVLISSEGKTHKLEMKEV TLDDISQIKAQVKELSSTAQLKVLEADPYFTVKLHDKTAVEKD EITLKCEVSKDVPVKWFKDGEEIVPSPKYSIKADGLRRILKIK KADLKDKGEYVCDCGTDKTKANVTVEARLIKVEKPLYGVEVFV GETAHFEIELSEPDVHGQWKLKGQPLTASPDCEIIEDGKKHIL ILHNCQLGMTGEVSFQAANAKSAANLKVKELPLIFITPLSDVK VFEKDEAKFECEVSREPKTFRWLKGTQEITGDDRFELIKDGTK HSMVIKSAAFEDEAKYMFEAEDKHTSGKLIIEGIRLKFLTPLK DVTAKEKESAVFTVELSHDNIRVKWFKNDQRLHTTRSVSMQDE GKTHSITFKDLSIDDTSQIRVEAMGMSSEAKLTVLEGDPYFTG KLQDYTGVEKDEVILQCEISKADAPVKWFKDGKEIKPSKNAVI KADGKKRMLILKKALKSDIGQYTCDCGTDKTSGKLDIEDREIK LVRPLHSVEVMETETARFETEISEDDIHANWKLKGEALLQTPD CEIKEEGKIHSLVLHNCRLDQTGGVDFQAANVKSSAHLRVKPR VIGLLRPLKDVTVTAGETATFDCELSYEDIPVEWYLKGKKLEP SDKVVPRSEGKVHTLTLRDVKLEDAGEVQLTAKDFKTHANLFV KEPPVEFTKPLEDQTVEEGATAVLECEVSRENAKVKWFKNGTE ILKSKKYEIVADGRVRKLVIHDCTPEDIKTYTCDAKDFKTSCN LNVVPPHVEFLRPLTDLQVREKEMARF

【０２８２】

【表２－２０】

			ECELSRENAKVKWFKDGAEIKKGKKYDIISKGAVRILVINKCL LDDEAEYSCEVRTARTSGMLTVLEEEAVFTKNLANIEVSETDT IKLVCEVSKPGAEVIWYKGDEEIIETGRYEILTEGRKRILVIQ NAHLEDAGNYNCRLPSSRTDGKVKVHELAAEFISKPQNLEILE GEKAEFVCSISKESFPVQWKRDDKTLESGDKYDVIADGKKRVL VVKDATLQDMGTYVVMVGAARAAAHLTVIEKLRIVVPLKDTRV KEQQEVVFNCEVNTEGAKAKWFRNEEAIFDSSKYIILQKDLVY TLRIRDAHLDDQANYNVSLTNHRGENVKSAANLIVEEEDLRIV EPLKDIETMEKKSVTFWCKVNRLNVTLKWTKNGEEVPFDNRVS YRVDKYKHMLTIKDCGFPDEGEYIVTAGQDKSVAELLIIEAPT EFVEHLEDQTVTEFDDAVFSCQLSREKANVKWYRNGREIKEGK KYKFEKDGSIHRLIIKDCRLDDECEYACGVEDRKSRARLFVEE IPVEIIRPPQDILEAPGADVVFLAELNKDKVEVQWLRNNMVVV QGDKHQMMSEGKIHRLQICDIKPRDQGEYRFIAKDKEARAKLE LAAAPKIKTADQDLVVDVGKPLTMVVPYDAYPKAEAEWFKENE PLSTKTIDTTAEQTSFRILEAKKGDKGRYKIVLQNKHGKAEGF INLKVIDVPGPVRNLEVTETFDGEVSLAWEEPLTDGGSKIIGY VVERRDIKRKTWVLATDRAESCEFTVTGLQKGGVEYLFRVSAR NRVGTGEPVETDNPVEARSKYDVPGPPLNVTITDVNRFGVSLT WEPPEYDGGAEITNYVIELRDKTSIRWDTAMTVRAEDLSATVT DVVEGQEYSFRVRAQNRIGVGKPSAATPFVKVADPIERPSPPV NLTSSDQTQSSVQLKWEPPLKDGGSPILGYIIERCEEGKDNWI RCNMKLVPELTYKVTGLEKGNKYLYRVSAENKAGVSDPSEILG PLTADDAFVEPTMDLSAFKDGLEVIVPNPITILVPSTGYPRPT ATWCFGDKVLETGDRVKMKTLSAYAELVISPSERSDKGIYTLK LENRVKTISGEIDVNVIARPSAPKELKFGDITKDSVHLTWEPP DDDGGSPLTGYVVEKREVSRKTWTKVMDFVTDLEFTVPDLVQG KEYLFKVCARNKCGPGEPAYVDEPVNMSTPATVPDPPENVKWR DRTANSIFLTWDPPKNDGGSRIKGYIVERCPRGSDKWVACGEP VAETKMEVTGLEEGKWYAYRVKALNRQGASKPSRPTEEIQAVD TQEAPEIFLDVKLLAGLTVKAGTKIELPATVTGKPEPKITWTK ADMILKQDKRITIENVPKKSTVTIVDSKRSDTGTYIIEAVNVC GRATAVVEVNVLDKPGPPAAFDITDVTNESCLLTWNPPRDDGG SKITNYVVERRATDSEVWHKLSSTVKDTNFKATKLIPNKEYIF RVAAENMYGVGEPVQASPITAKYQFDPPGPPTRLEPSDITKDA VTLTWCEPDDDGGSPITGYWVERLDPDTDKWVRCNKMPVKDTT YRVKGLTNKKKYRFRVLAENLAGPGKPSKSTEPILIKDPIDPP WPPGKPTVKDVGKTSVRLNWTKPEHDGGAKIESYVIEMLKTGT DEWVRVAEGVPTTQHLLPGLMEGQEYSFRVRAVNKAGESEPSE PSDPVLCREKLYPPSPPRWLEVINITKNTADLKWTVPEKDGGS PITNYIVEKRDVRRKGWQTVDTTVKDTKCTVTPLTEGSLYVFR VAAENAIGQSDYTEIEDSVLAKDTFTTPGPPYALAVVDVTKRH VDLKWEPPKNDGGRPIQRYVIEKKERLGTRWVKAGKTAGPDCN FRVTDVIEGTEVQFQVRAENEAGVGHPSEPTEILSIEDPTSPP SPPLDLHVTDAGRKHIAIAWKPPEKNGGSPIIGYHVEMCPVGT EKWMRVNSRPIKDLKFKVEEGVVPDKEYVLRVRAVNAIGVSEP SEISENVVAKDPDCKPTIDLETHDIIVIEGEKLSIPVPFRAVP VPTVSWHKDGKEVKASDRLTMKNDHISAHLEVPKSVRADAGIY TITLENKLGSATASINVKVIGLPGPCKDIKASDITKSSCKLTW EPPEFDGGTPILHYVLERREAGRRTYIPVMSGENKLSWTVKDL IPNGEYFFRVKAVNKVGGGEYIELKNPVIAQDPKQPPDPPVDV EVHNPTAEAMTITWKPPLYDGGSKIMG

【０２８３】

【表２－２１】

			YIIEKIAKGEERWKRCNEHLVPILTYTAKGLEEGKEYQFRVRA ENAAGISEPSRATPPTKAVDPIDAPKVILRTSLEVKRGDEIAL DASISGSPYPTITWIKDENVIVPEEIKKRAAPLVRRRKGEVQE EEPFVLPLTQRLSIDNSKKGESQLRVRDSLRPDHGLYMIKVEN DHGIAKAPCTVSVLDTPGPPINFVFEDIRKTSVLCKWEPPLDD GGSEIINYTLEKKDKTKPDSEWIVVTSTLRHCKYSVTKLIEGK EYLFRVRAENRFGPGPPCVSKPLVAKDPFGPPDAPDKPIVEDV TSNSMLVKWNEPKDNGSPILGYWLEKREVNSTHWSRVNKSLLN ALKANVDGLLEGLTYVFRVCAENAAGPGKFSPPSDPKTAHDPI SPPGPPIPRVTDTSSTTIELEWEPPAFNGGGEIVGYFVDKQLV GTNEWSRCTEKMIKVRQYTVKEIREGADYKLRVSAVNAAGEGP PGETQPVTVAEPQEPPAVELDVSVKGGIQIMAGKTLRIPAVVT GRPVPTKVWTKEEGELDKDRVVIDNVGTKSELIIKDALRKDHG RYVITATNSCGSKFAAARVEVFDVPGPVLDLKPVVTNRKMCLL NWSDPEDDGGSEITGFIIERKDAKMHTWRQPIETERSKCDITG LLEGQEYKFRVIAKNKFGCGPPVEIGPILAVDPLGPPTSPERL TYTERTKSTITLDWKEPRSNGGSPIQGYIIEKRRHDKPDFERV NKRLCPTTSFLVENLDEHQMYEFRVKAVNEIGESEPSLPLNVV IQDDEVPPTIKLRLSVRGDTIKVKAGEPVHIPADVTGLPMPKI EWSKNETVIEKPTDALQITKEEVSRSEAKTELSIPKAVREDKG TYTVTASNRLGSVFRNVHVEVYDRPSPPRNLAVTDIKAESCYL TWDAPLDNGGSEITHYVIDKRDASRKKAEWEEVTNTAVEKRYG IWKLIPNGQYEFRVRAVNKYGISDECKSDKVVIQDPYRLPGPP GKPKVLARTKGSMLVSWTPPLDNGGSPITGYWLEKREEGSPYW SRVSRAPITKVGLKGVEFNVPRLLEGVKYQFRAMAINAAGIGP PSEPSDPEVAGDPIFPPGPPSCPEVKDKTKSSISLGWKPPAKD GGSPIKGYIVEMQEEGTTDWKRVNEPDKLITTCECVVPNLKEL RKYRFRVKAVNEAGESEPSDTTGEIPATDIQEEPEVFIDIGAQ DCLVCKAGSQIRIPAVIKGRPTPKSSWEFDGKAKKAMKDGVHD IPEDAQLETAENSSVIIIPECKRSHTGKYSITAKNKAGQKTAN CRVKVMDVPGPPKDLKVSDITRGSCRLSWKMPDDDGGDRIKGY VIEKRTIDGKAWTKVNPDCGSTTFVVPDLLSEQQYFFRVRAEN RFGIGPPVETIQRTTARDPIYPPDPPIKLKIGLITKNTVHLSW KPPKNDGGSPVTHYIVECLAWDPTGTKKEAWRQCNKRDVEELQ FTVEDLVEGGEYEFRVKAVNAAGVSKPSATVGPVTVKDQTCPP SIDLKEFMEVEEGTNVNIVAKIKGVPFPTLTWFKAPPKKPDNK EPVLYDTHVNKLVVDDTCTLVIPQSRRSDTGLYTITAVNNLGT ASKEMRLNVLGRPGPPVGPIKFESVSADQMTLSWFPPKDDGGS KITNYVIEKREANRKTWVHVSSEPKECTYTIPKLLEGHEYVFR IMAQNKYGIGEPLDSEPETARNLFSVPGAPDKPTVSSVTRNSM TVNWEEPEYDGGSPVTGYWLEMKDTTSKRWKRVNRDPIKAMTL GVSYKVTGLIEGSDYQFRVYAINAAGVGPASLPSDPATARDPI APPGPPFPKVTDWTKSSADLEWSPPLKDGGSKVTGYIVEYKEE GKEEWEKGKDKEVRGTKLVVTGLKEGAFYKFRVRAVNIAGIGE PGEVTDVIEMKDRLVSPDLQLDASVRDRIVVHAGGVIRIIAYV SGKPPPTVTWNMNERTLPQEATIETTAISSSMVIKNCQRSHQG VYSLLAKNEAGERKKTIIVDVLDVPGPVGTPFLAHNLTNESCK LTWFSPEDDGGSPITNYVIEKRESDRRAWTPVTYTVTRQNATV QGLIQGKAYFFRIAAENSIGMGPFVETSEALVIREPITVPERP EDLEVKEVTKNTVTLTWNPPKYDGGSEIINYVLESRLIGTEKF HKVTNDNLLSRKYTVKGLKEGDTYEYRVSAVNIVGQGKPSFCT KPITCKDELAPPTLHLDFRDKLTIRVG

【０２８４】

【表２－２２】

			EAFALTGRYSGKPKPKVSWFKDEADVLEDDRTHIKTTPATLAL EKIKAKRSDSGKYCVVVENSTGSRKGFCQVNVVDRPGPPVGPV SFDEVTKDYMVISWKPPLDDGGSKITNYIIEKKEVGKDVWMPV TSASAKTTCKVSKLLEGKDYIFRIHAENLYGISDPLVSDSMKA KDRFRVPDAPDQPIVTEVTKDSALVTWNKPHDGGKPITNYILE KRETMSKRWARVTKDPIHPYTKFRVPDLLEGCQYEFRVSAENE IGIGDPSPPSKPVFAKDPIAKPSPPVNPEAIDTTCNSVDLTWQ PPRHDGGSKILGYIVEYQKVGDEEWRRANHTPESCPETKYKVT GLRDGQTYKFRVLAVNAAGESDPAHVPEPVLVKDRLEPPELIL DANMAREQHIKVGDTLRLSAIIKGVPFPKVTWKKEDRDAPTKA RIDVTPVGSKLEIRNAAHEDGGIYSLTVENPAGSKTVSVKVLV LDKPGPPRDLEVSEIRKDSCYLTWKEPLDDGGSVITNYVVERR DVASAQWSPLSATSKKKSHFAKHLNEGNQYLFRVAAENQYGRG PFVETPKPIKALDPLHPPGPPKDLHHVDVDKTEVSLVWNKPDR DGGSPITGYLVEYQEEGTQDWIKFKTVTNLECVVTGLQQGKTY RFRVKAENIVGLGLPDTTIPIECQEKLVPPSVELDVKLIEGLV VKAGTTVRFPAIIRGVPVPTAKWTTDGSEIKTDEHYTVETDNF SSVLTIKNCLRRDTGEYQITVSNAAGSKTVAVHLTVLDVPGPP TGPINILDVTPEHMTISWQPPKDDGGSPVINYIVEKQDTRKDT WGVVSSGSSKTKLKIPHLQKGCEYVFRVRAENKIGVGPPLDST PTVAKHKFSPPSPPGKPVVTDITENAATVSWTLPKSDGGSPIT GYYMERREVTGKWVRVNKTPIADLKFRVTGLYEGNTYEFRVFA ENLAGLSKPSPSSD PIKACRPIKPPGPPINPKLKDKSRETADLVWTKPLSDGGSPIL GYVVECQKPGTAQWNRINKDELIRQCAFRVPGLIEGNEYRFRI KAANIVGEGEPRELAESVIAKDILHPPEVELDVTCRDVITVRV GQTIRILARVKGRPEPDITWTKEGKVLVREKRVDLIQDLPRVE LQIKEAVRADHGKYIISAKNSSGHAQGSAIVNVLDRPGPCQNL KVTNVTKENCTISWENPLDNGGSEITNFIVEYRKPNQKGWSIV ASDVTKRLIKANLLANNEYYFRVCAENKVGVGPTIETKTPILA INPIDRPGEPENLHIADKGKTFVYLKWRRPDYDGGSPNLSYHV ERRLKGSDDWERVHKGSIKETHYMVDRCVENQIYEFRVQTKNE GGESDWVKTEEVVVKEDLQKPVLDLKLSGVLTVKAGDTIRLEA GVRGKPFPEVAWTKDKDATDLTRSPRVKIDTRADSSKFSLTKA KRSDGGKYVVTATNTAGSFVAYATVNVLDKPGPVRNLKIVDVS SDRCTVCWDPPEDDGGCEIQNYILEKCETKRMVWSTYSATVLT PGTTVTRLIEGNEYIFRVRAENKIGTGPPTESKPVIAKTKYDK PGRPDPPEVTKVSKEEMTVVWNPPEYDGGKSITGYFLEKKEKH STRWVPVNKSAIPERRMKVQNLLPDHEYQFRVKAENEIGIGEP SLPSRPVVAKDPIEPPGPPTNFRVVDTTKHSITLGWGKPVYDG GAPIIGYVVEMRPKIADASPDEGWKRCNAAAQLVRKEFTVTSL DENQEYEFRVCAQNQVGIGRPAELKEAIKPKEILEPPEIDLDA SMRKLVIVRAGCPIRLFAIVRGRPAPKVTWRKVGIDNVVRKGQ VDLVDTMAFLVIPNSTRDDSGKYSLTLVNPAGEKAVFVNVRVL DTPGPVSDLKVSDVTKTSCHVSWAPPENDGGSQVTHYIVEKRE ADRKTWSTVTPEVKKTSFHVTNLVPGNEYYFRVTAVNEYGPGV PTDVPKPVLASDPLSEPDPPRKLEVTEMTKNSATLAWLPPLRD GGAKIDGYITSYREEEQPADRWTEYSVVKDLSLVVTGLKEGKK YKFRVAARNAVGVSLPREAEGVYEAKEQLLPPKILMPEQITIK AGKKLRIEAHVYGKPHPTCKWKKGEDEVVTSSHLAVHKADSSS ILIIKDVTRKDSGYYSLTAENSSGTDTQKIKVVVMDAPGPPQP

【０２８５】

【表２－２３】

			PFDISDIDADACSLSWHIPLEDGGSNITNYIVEKCDVSRGDWV TALASVTKTSCRVGKLIPGQEYIFRVRAENRFGISEPLTSPKM VAQFPFGVPSEPKNARVTKVNKDCIFVAWDRPDSDGGSPIIGY LIERKERNSLLWVKANDTLVRSTEYPCAGLVEGLEYSFRIYAL NKAGSSPPSKPTEYVTARMPVDPPGKPEVIDVTKSTVSLIWAR PKHDGGSKIIGYFVEACKLPGDKWVRCNTAPHQIPQEEYTATG LEEKAQYQFRAIARTAVNISPPSEPSDPVTILAENVPPRIDLS VAMKSLLTVKAGTNVCLDATVFGKPMPTVSWKKDGTLLKPAEG IKMAMQRNLCTLELFSVNRKDSGDYTITAENSSGSKSATIKLK VLDKPGPPASVKINKMYSDRAMLSWEPPLEDGGSEITNYIVDK RETSRPNWAQVSATVPITSCSVEKLIEGHEYQFRICAENKYGV GDPVFTEPAIAKNPYDPPGRCDPPVISNITKDHMTVSWKPPAD DGGSPITGYLLEKRETQAVNWTKVNRKPIIERTLKATGLQEGT EYEFRVTAINKAGPGKPSDASKAAYARDPQYPPGPPAFPKVYD TTRSSVSLSWGKPAYDGGSPIIGYLVEVKRADSDNWVRCNLPQ NLQKTRFEVTGLMEDTQYQFRVYAVNKIGYSDPSDVPDKHYPK DILIPPEGELDADLRKTLILRAGVTMRLYVPVKGRPPPKITWS KPNVNLRDRIGLDIKSTDFDTFLRCENVNKYDAGKYILTLENS CGKKEYTIVVKVLDTPGPPVNVTVKEISKDSAYVTWEPPIIDG GSPIINYVVQKRDAERKSWSTVTTECSKTSFRVANLEEGKSYF FRVFAENEYGIGDPGETRDAVKASQTPGPVVDLKVRSVSKSSC SIGWKKPHSDGGSRIIGYVVDFLTEENKWQRVMKSLSLQYSAK DLTEGKEYTFRVSAENENGEGTPSEITVVARDDVVAPDLDLKG LPDLCYLAKENSNFRLKIPIKGKPAPS VSWKKGEDPLATDTRVSVESSAVNTTLIVYDCQKSDAGKYTIT LKNVAGTKEGTISIKVVGKPGIPTGPIKFDEVTAEAMTLKWAP PKDDGGSEITNYILEKRDSVNNKWVTCASAVQKTTFRVTRLHE GMEYTFRVSAENKYGVGEGLKSEPIVARHPFDVPDAPPPPNIV DVRHDSVSLTWTDPKKTGGSPITGYHLEFKERNSLLWKRANKT PIRMRDFKVTGLTEGLEYEFRVMAINLAGVGKPSLPSEPVVAL DPIDPPGKPEVINITRNSVTLIWTEPKYDGGHKLTGYIVEKRD LPSKSWMKANHVNVPECAFTVTDLVEGGKYEFRIRAKNTAGAI SAPSESTETIICKDEYEAPTIVLDPTIKDGLTIKAGDTIVLNA ISILGKPLPKSSWSKAGKDIRPSDITQITSTPTSSMLTIKYAT RKDAGEYTITATNPFGTKVEHVKVTVLDVPGPPGPVEISNVSA EKATLTWTPPLEDGGSPIKSYILEKRETSRLLWTVVSEDIQSC RHVATKLIQGNEYIFRVSAVNHYGKGEPVQSEPVKMVDRFGPP GPPEKPEVSNVTKNTATVSWKRPVDDGGSEITGYHVERREKKS LRWVRAIKTPVSDLRCKVTGLQEGSTYEFRVSAENRAGIGPPS EASDSVLMKDAAYPPGPPSNPHVTDTTKKSASLAWGKPHYDGG LEITGYVVEHQKVGDEAWIKDTTGTALRITQFVVPDLQTKEKY NFRISAINDAGVGEPAVIPDVEIVEREMAPDFELDAELRRTLV VRAGLSIRIFVPIKGRPAPEVTWTKDNINLKNRANIENTESFT LLIIPECNRYDTGKFVMTIENPAGKKSGFVNVRVLDTPGPVLN LRPTDITKDSVTLHWDLPLIDGGSRITNYIVEKREATRKSYST ATTKCHKCTYKVTGLSEGCEYFFRVMAENEYGIGEPTETTEPV KASEAPSPPDSLNIMDITKSTVSLAWPKPKHDGGSKITGYVIE AQRKGSDQWTHITTVKGLECVVRNLTEGEEYTFQVMAVNSAGR SAPRESRPVIVKEQTMLPELDLRGIYQKLVIAKAGDNIKVEIP VLGRPKPTVTWKKGDQILKQTQRVNFETTATSTILNINECVRS DSGPYPLTARNIVGEVGDVITIQVHDIPGPPTGPIKFDEVSSD

【０２８６】

【表２－２４】

			FVTFSWDPPENDGGVPISNYVVEMRQTDSTTWVELATTVIRTT YKATRLTTGLEYQFRVKAQNRYGVGPGITSACIVANYPFKVPG PPGTPQVTAVTKDSMTISWHEPLSDGGSPILGYHVERKERNGI LWQTVSKALVPGNIFKSSGLTDGIAYEFRVIAENMAGKSKPSK PSEPMLALDPIDPPGKPVPLNITRHTVTLKWAKPEYTGGFKIT SYIVEKRDLPNGRWLKANFSNILENEFTVSGLTEDAAYEFRVI AKNAAGAISPPSEPSDAITCRDDVEAPKIKVDVKFKDTVILKA GEAFRLEADVSGRPPPTMEWSKDGKELEGTAKLEIKIADFSTN LVNKDSTRRDSGAYTLTATNPGGFAKHIFNVKVLDRPGPPEGP LAVTEVTSEKCVLSWFPPLDDGGAKIDHYIVQKRETSRLAWTN VASEVQVTKLKVTKLLKGNEYIFRVMAVNKYGVGEPLESEPVL AVNPYGPPDPPKNPEVTTITKDSMVVCWGHPDSDGGSEIINYI VERRDKAGQRWIKCNKKTLTDLRYKVSGLTEGHEYEFRIMAEN AAGISAPSPTSPFYKACDTVFKPGPPGNPRVLDTSRSSISIAW NKPIYDGGSEITGYMVEIALPEEDEWQIVTPPAGLKATSYTIT GLTENQEYKIRIYAMNSEGLGEPALVPGTPKAEDRMLPPEIEL DADLRKVVTIRACCTLRLFVPIKGRPAPEVKWARDHGESLDKA SIESTSSYTLLIVGNVNRFDSGKYILTVENSSGSKSAFVNVRV LDTPGPPQDLKVKEVTKTSVTLTWDPPLLDGGSKIKNYIVEKR ESTRKAYSTVATNCHKTSWKVDQLQEGCSYYFRVLAENEYGIG LPAETAESVKASERPLPPGKITLMDVTRNSVSLSWEKPEHDGG SRILGYIVEMQTKGSDKWATCATVKVTEATITGLIQGEEYSFR VSAQNEKGISDPRQLSVPVIAKDLVIPPAFKLLFNTFTVLAGE DLKVDVPFIGRPTPAVTWHKDNVPLKQTTRVNAESTENNSLLT IKDACREDVGHYVVKLTNSAGEAIETL NVIVLDKPGPPTGPVKMDEVTADSITLSWGPPKYDGGSSINNY IVEKRDTSTTTWQIVSATVARTTIKACRLKTGCEYQFRIAAEN RYGKSTYLNSEPTVAQYPFKVPGPPGTPVVTLSSRDSMEVQWN EPISDGGSRVIGYHLERKERNSILWVKLNKTPIPQTKFKTTGL EEGVEYEFRVSAENIVGIGKPSKVSECYVARDPCDPPGRPEAI IVTRNSVTLQWKKPTYDGGSKITGYIVEKKELPEGRWMKASFT NIIDTHFEVTGLVEDHRYEFRVIARNAAGVFSEPSESTGAITA RDEVDPPRISMDPKYKDTIVVHAGESFKVDADIYGKPIPTIQW IKGDQELSNTARLEIKSTDFATSLSVKDAVRVDSGNYILKAKN VAGERSVTVNVKVLDRPGPPEGPVVISGVTAEKCTLAWKPPLQ DGGSDIINYIVERRETSRLVWTVVDANVQTLSCKVTKLLEGNE YTFRIMAVNKYGVGEPLESEPVVAKNPFVVPDAPKAPEVTTVT KDSMIVVWERPASDGGSEILGYVLEKRDKEGIRWTRCHKRLIG ELRLRVTGLIENHDYEFRVSAENAAGLSEPSPPSAYQKACDPI YKPGPPNNPKVIDITRSSVFLSWSKPIYDGGCEIQGYIVEKCD VSVGEWTMCTPPTGINKTNIEVEKLLEKHEYNFRICAINKAGV GEHADVPGPIIVEEKLEAPDIDLDLELRKIINIRAGGSLRLFV PIKGRPTPEVKWGKVDGEIRDAAIIDVTSSFTSLVLDNVNRYD SGKYTLTLENSSGTKSAFVTVRVLDTPSPPVNLKVTEITKDSV SITWEPPLLDGGSKIKNYIVEKREATRKSYAAVVTNCHKNSWK IDQLQEGCSYYFRVTAENEYGIGLPAQTADPIKVAEVPQPPGK ITVDDVTRNSVSLSWTKPEHDGGSKIIQYIVEMQAKHSEKWSE CARVKSLQAVITNLTQGEEYLFRVVAVNEKGRSDPRSLAVPIV AKDLVIEPDVKPAFSSYSVQVGQDLKIEVPISGRPKPTITWTK DGLPLKQTTRINVTDSLDLTTLSIKETHKDDGGQYGITVANVV GQKTASIEIVTLDKPDPPKGPVKFDDVSAESITLSWNPPLYTG

【０２８７】

【表２－２５】

			GCQITNYIVQKRDTTTTVWDVVSATVARTTLKVTKLKTGTEYQ FRIFAENRYGQSFALESDPIVAQYPYKEPGPPGTPFATAISKD SMVIQWHEPVNNGGSPVIGYHLERKERNSILWTKVNKTIIHDT QFKAQNLEEGIEYEFRVYAENIVGVGKASKNSECYVARDPCDP PGTPEPIMVKRNEITLQWTKPVYDGGSMITGYIVEKRDLPDGR WMKASFTNVIETQFTVSGLTEDQRYEFRVIAKNAAGAISKPSD STGPITAKDEVELPRISMDPKFRDTIVVNAGETFRLEADVHGK PLPTIEWLRGDKEIEESARCEIKNTDFKALLIVKDAIRIDGGQ YILRASNVAGSKSFPVNVKVLDRPGPPEGPVQVTGVTSEKCSL TWSPPLQDGGSDISHYVVEKRETSRLAWTVVASEVVTNSLKVT KLLEGNEYVFRIMAVNKYGVGEPLESAPVLMKNPFVLPGPPKS LEVTNIAKDSMTVCWNRPDSDGGSEIIGYIVEKRDRSGIRWIK CNKRRITDLRLRVTGLTEDHEYEFRVSAENAAGVGEPSPATVY YKACDPVFKPGPPTNAHIVDTTKNSITLAWGKPIYDGGSEILG YVVEICKADEEEWQIVTPQTGLRVTRFEISKLTEHQEYKIRVC ALNKVGLGEATSVPGTVKPEDKLEAPELDLDSELRKGIVVRAG GSARIHIPFKGRPTPEITWSREEGEFTDKVQIEKGVNYTQLSI DNCDRNDAGKYILKLENSSGSKSAFVTVKVLDTPGPPQNLAVK EVRKDSAFLVWEPPIIDGGAKVKNYVIDKRESTRKAYANVSSK CSKTSFKVENLTEGAIYYFRVMAENEFGVGVPVETVDAVKAAE PPSPPGKVTLTDVSQTSASLMWEKPEHDGGSRVLGYVVEMQPK GTEKWSIVAESKVCNAVVTGLSSGQEYQFRVKAYNEKGKSDPR VLGVPVIAKDLTIQPSLKLPFNTYSIQAGEDLKIEIPVIGRPR PNISWVKDGEPLKQTTRVNVEETATSTVLHIKEGNKDDFGKYT VTATNSAGTATENLSVIVLEKPGPPVGPVRFDEVSADFVVISW EPPAYTGGCQISNYIVEKRDTTTTWH
			MVSATVARTTIKITKLKTGTEYQFRIFAENRYGKSAPLDSKAV IVQYPFKEPGPPGTPFVTSISKDQMLVQWHEPVNDGGTKIIGY HLEQKEKNSILWVKLNKTPIQDTKFKTTGLDEGLEYEFKVSAE NIVGIGKPSKVSECFVARDPCDPPGRPEAIVITRNNVTLKWKK PAYDGGSKITGYIVEKKDLPDGRWMKASFTNVLETEFTVSGLV EDQRYEFRVIARNAAGNFSEPSDSSGAITARDEIDAPNASLDP KYKDVIVVHAGETFVLEADIRGKPIPDVVWSKDGKELEETAAR MEIKSTIQKTTLVVKDCIRTDGGQYILKLSNVGGTKSIPITVK VLDRPGPPEGPLKVTGVTAEKCYLAWNPPLQDGGANISHYIIE KRETSRLSWTQVSTEVQALNYKVTKLLPGNEYIFRVMAVNKYG IGEPLESGPVTACNPYKPPGPPSTPEVSAITKDSMVVTWARPV DDGGTEIEGYILEKRDKEGVRWTKCNKKTLTDLRLRVTGLTEG HSYEFRVAAENAAGVGEPSEPSVFYRACDALYPPGPPSNPKVT DTSRSSVSLAWSKPIYDGGAPVKGYVVEVKEAAADEWTTCTPP TGLQGKQFTVTKLKENTEYNFRICAINSEGVGEPATLPGSVVA QERIEPPEIELDADLRKVVVLRASATLRLFVTIKGRPEPEVKW EKAEGILTDRAQIEVTSSFTMLVIDNVTRFDSGRYNLTLENNS GSKTAFVNVRVLDSPSAPVNLTIREVKKDSVTLSWEPPLIDGG AKITNYIVEKRETTRKAYATITNNCTKTTFRIENLQEGCSYYF RVLASNEYGIGLPAETTEPVKVSEPPLPPGRVTLVDVTRNTAT IKWEKPESDGGSKITGYVVEMQTKGSEKWSTCTQVKTLEATIS GLTAGEEYVFRVAAVNEKGRSDPRQLGVPVIARDIEIKPSVEL PFHTFNVKAREQLK

【０２８８】

【表２－２６】

			IDVPFKGRPQATVNWRKDGQTLKETTRVNVSSSKTVTSLSIKE ASKEDVGTYELCVSNSAGSITVPITIIVLDRPGPPGPIRIDEV SCDSITISWNPPEYDGGCQISNYIVEKKETTSTTWHIVSQAVA RTSIKIVRLTTGSEYQFRVCAENRYGKSSYSESSAVVAEYPFS PPGPPGTPKVVHATKSTMLVTWQVPVNDGGSRVIGYHLEYKER SSILWSKANKILIADTQMKVSGLDEGLMYEYRVYAENIAGIGK CSKSCEPVPARDPCDPPGQPEVTNITRKSVSLKWSKPHYDGGA KITGYIVERRELPDGRWLKCNYTNIQETYFEVTELTEDQRYEF RVFARNAADSVSEPSESTGPIIVKDDVEPPRVMMDVKFRDVIV VKAGEVLKINADIAGRPLPVISWAKDGIEIEERARTEIISTDN HTLLTVKDCIRRDTGQYVLTLKNVAGTRSVAVNCKVLDKPGPP AGPLEINGLTAEKCSLSWGRPQEDGGADIDYYIVEKRETSHLA WTICEGELQMTSCKVTKLLKGNEYIFRVTGVNKYGVGEPLESV AIKALDPFTVPSPPTSLEITSVTKESMTLCWSRPESDGGSEIS GYIIERREKNSLRWVRVNKKPVYDLRVKSTGLREGCEYEYRVY AENAAGLSLPSETSPLIRAEDPVFLPSPPSKPKIVDSGKTTIT IAWVKPLFDGGAPITGYTVEYKKSDDTDWKTSIQSLRGTEYTI SGLTTGAEYVFRVKSVNKVGASDPSDSSDPQIAKEREEEPLFD IDSEMRKTLIVKAGASFTMTVPFRGRPVPNVLWSKPDTDLRTR AYVDTTDSRTSLTIENANRNDSGKYTLTIQNVLSAASLTLVVK VLDTPGPPTNITVQDVTKESAVLSWDVPENDGGAPVKNYHIEK REASKKAWVSVTNNCNRLSYKVTNLQEGAIYYFRVSGENEFGV GIPAETKEGVKITEKPSPPEKLGVTSISKDSVSLTWLKPEHDG GSRIVHYVVEALEKGQKNWVKCAVAKSTHHVVSGLRENSEYFF RVFAENQAGLSDPRELLLPVLIKEQLEPPEIDMKNFPSHTVYV RAGSNLKVDIPISGKPLPKVTLSRDGVPLKATMRFNTEITAEN LTINLKESVTADAGRYEITAANSSGTTKAFINIVVLDRPGPPT GPVVISDITEESVTLKWEPPKYDGGSQVTNYILLKRETSTAVW TEVSATVARTMMKVMKLTTGEEYQFRIKAENRFGISDHIDSAC VTVKLPYTTPGPPSTPWVTNVTRESITVGWHEPVSNGGSAVVG YHLEMKDRNSILWQKANKLVIRTTHFKVTTISAGLIYEFRVYA ENAAGVGKPSHPSEPVLAIDACEPPRNVRITDISKNSVSLSWQ QPAFDGGSKITGYIVERRDLPDGRWTKASFTNVTETQFIISGL TQNSQYEFRVFARNAVGSISNPSEVVGPITCIDSYGGPVIDLP LEYTEVVKYRAGTSVKLRAGISGKPAPTIEWYKDDKELQTNAL VCVENTTDLASILIKDADRLNSGCYELKLRNAMGSASATIRVQ ILDKPGPPGGPIEFKTVTAEKITLLWRPPADDGGAKITHYIVE KRETSRVVWSMVSEHLEECIITTTKIIKGNEYIFRVRAVNKYG IGEPLESDSVVAKNAFVTPGPPGIPEVTKITKNSMTVVWSRPI ADGGSDISGYFLEKRDKKSLGWFKVLKETIRDTRQKVTGLTEN SDYQYRVCAVNAAGQGPFSEPSEFYKAADPIDPPGPPAKIRIA DSTKSSITLGWSKPVYDGGSAVTGYVVEIRQGEEEEWTTVSTK GEVRTTEYVVSNLKPGVNYYFRVSAVNCAGQGEPIEMNEPVQA KDILEAPEIDLDVALRTSVIAKAGEDVQVLIPFKGRPPPTVTW RKDEKNLGSDARYSIENTDSSSLLTIPQVTRNDTGKYILTIEN GVGEPKSSTVSVKVLDTPAACQKLQVKHVSRGTVTLLWDPPLI DGGSPIINYVIEKRDATKRTWSVVSHKCSSTSFKLIDLSEKTP FFFRVLAENEIGIGEPCETTEPVKAAEVPAPIRDLSMKDSTKT SVILSWTKPDFDGGSVITEYVVERKGKGEQTWSHAGISKTCEI EVSQLKEQSVLEFRVFAKNEKGLSDPVTIGPITVKELIITPEV DLSDIPGAQVTVRIGHNVHLELPYKGKPKPSISWLKDGLPLKE SEFVRFSKTENKITLSIKNAKKEHGGK

【０２８９】

【表２－２７】

			YTVILDNAVCRIAVPITVITLGPPSKPKGPIRFDEIKADSVIL SWDVPEDNGGGEITCYSIEKRETSQTNWKMVCSSVARTTFKVP NLVKDAEYQFRVRAENRYGVSQPLVSSIIVAKHQFRIPGPPGK PVIYNVTSDGMSLTWDAPVYDGGSEVTGFHVEKKERNSILWQK VNTSPISGREYRATGLVEGLDYQFRVYAENSAGLSSPSDPSKF TLAVSPVDPPGTPDYIDVTRETITLKWNPPLRDGGSKIVGYSI EKRQGNERWVRCNFTDVSECQYTVTGLSPGDRYEFRIIARNAV GTISPPSQSSGIIMTRDENVPPIVEFGPEYFDGLIIKSGESLR IKALVQGRPVPRVTWFKDGVEIEKRMNMEITDVLGSTSLFVRD ATRDHRGVYTVEAKNASGSAKAEIKVKVQDTPGKVVGPIRFTN ITGEKMTLWWDAPLNDGCAPITHYIIEKRETSRLAWALIEDKC EAQSYTAIKLINGNEYQFRVSAVNKFGVGRPLDSDPVVAQIQY TVPDAPGIPEPSNITGNSITLTWARPESDGGSEIQQYILERRE KKSTRWVKVISKRPISETRFKVTGLTEGNEYEFHVMAENAAGV GPASGISRLIKCREPVNPPGPPTVVKVTDTSKTTVSLEWSKPV FDGGMEIIGYIIEMCKADLGDWHKVNAEACVKTRYTVTDLQAG EEYKFRVSAINGAGKGDSCEVTGTIKAVDRLTAPELDIDANFK QTHVVRAGASIRLFIAYQGRPTPTAVWSKPDSNLSLRADIHTT DSFSTLTVENCNRNDAGKYTLTVENNSGSKSITFTVKVLDTPG PPGPITFKDVTRGSATLMWDAPLLDGGARIHHYVVEKREASRR SWQVISEKCTRQIFKVNDLAEGVPYYFRVSAVNEYGVGEPYEM PEPIVATEQPAPPRRLDVVDTSKSSAVLAWLKPDHDGGSRITG YLLEMRQKGSDFWVEAGHTKQLTFTVERLVEKTEYEFRVKAKN DAGYSEPREAFSSVIIKEPQIEPTADLTGITNQLITCKAGSPF TIDVPISGRPAPKVTWKLEEMRLKETDRVSITTTKDRTTLTVK DSMRGDSGRYFLTLENTAGVKTFSVTVVVIGRPGPVTGPIEVS SVSAESCVLSWGEPKDGGGTEITNYIVEKRESGTTAWQLVNSS VKRTQIKVTHLTKYMEYSFRVSSENRFGVSKPLESAPIIAEHP FVPPSAPTRPEVYHVSANAMSIRWEEPYHDGGSKIIGYWVEKK ERNTILWVKENKVPCLECNYKVTGLVEGLEYQFRTYALNAAGV SKASEASRPIMAQNPVDAPGRPEVTDVTRSTVSLIWSAPAYDG GSKVVGYIIERKPVSEVGDGRWLKCNYTIVSDNFFTVTALSEG DTYEFRVLAKNAAGVISKGSESTGPVTCRDEYAPPKAELDARL HGDLVTIRAGSDLVLDAAVGGKPEPKIIWTKGDKELDLCEKVS LQYTGKRATAVIKFCDRSDSGKYTLTVKNASGTKAVSVMVKVL DSPGPCGKLTVSRVTQEKCTLAWSLPQEDGGAEITHYIVERRE TSRLNWVIVEGECPTLSYVVTRLIKNNEYIFRVRAVNKYGPGV PVESEPIVARNSFTIPSPPGIPEEVGTGKEHIIIQWTKPESDG GNEISNYLVDKREKKSLRWTRVNKDYVVYDTRLKVTSLMEGCD YQFRVTAVNAAGNSEPSEASNFISCREPSYTPGPPSAPRVVDT TKHSISLAWTKPMYDGGTDIVGYVLEMQEKDTDQWYRVHTNAT IRNTEFTVPDLKMGQKYSFRVAAVNVKGMSEYSESIAEIEPVE RIEIPDLELADDLKKTVTIRAGASLRLMVSVSGRPPPVITWSK QGIDLASRAIIDTTESYSLLIVDKVNRYDAGKYTIEAENQSGK KSATVLVKVYDTPGPCPSVKVKEVSRDSVTITWEIPTIDGGAP VNNYIVEKREAAMRAFKTVTTKCSKTLYRISGLVEGTMYYFRV LPENIYGIGEPCETSDAVLVSEVPLVPAKLEVVDVTKSTVTLA WEKPLYDGGSRLTGYVLEACKAGTERWMKVVTLKPTVLEHTVT SLNEGEQYLFRIRAQNEKGVSEPRETVTAVTVQDLRVLPTIDL STMPQKTIHVPAGRPVELVIPIAGRPPPAASWFFAGSKLRESE RVTVETHTKVAKLTIRETTIRDTGEYTLELKNVTGTTSETIKV IILDKPGPPTGPIKIDEIDATSITISW

【０２９０】

【表２－２８】

			EPPELDGGAPLSGYVVEQRDAHRPGWLPVSESVTRSTFKFTRL TEGNEYVFRVAATNRFGIGSYLQSEVIECRSSIRIPGPPETLQ IFDVSRDGMTLTWYPPEDDGGSQVTGYIVERKEVRADRWVRVN KVPVTMTRYRSTGLTEGLEYEHRVTAINARGSGKPSRPSKPIV AMDPIAPPGKPQNPRVTDTTRTSVSLAWSVPEDEGGSKVTGYL IEMQKVDQHEWTKCNTTPTKIREYTLTHLPQGAEYRFRVLACN AGGPGEPAEVPGTVKVTEMLEYPDYELDERYQEGIFVRQGGVI RLTIPIKGKPFPICKWTKEGQDISKRAMIATSETHTELVIKEA DRGDSGTYDLVLENKCGKKAVYIKVRVIGSPNSPEGPLEYDDI QVRSVRVSWRPPADDGGADILGYILERREVPKAAWYTIDSRVR GTSLVVKGLKENVEYHFRVSAENQFGISKPLKSEEPVTPKTPL NPPEPPSNPPEVLDVTKSSVSLSWSRPKDDGGSRVTGYYIERK ETSTDKWVRHNKTQITTTMYTVTGLVPDAEYQFRIIAQNDVGL SETSPASEPVVCKDPFDKPSQPGELEILSISKDSVTLQWEKPE CDGGKEILGYWVEYRQSGDSAWKKSNKERIKDKQFTIGGLLEA TEYEFRVFAENETGLSRPRRTAMSIKTKLTSGEAPGIRKEMKD VTTKLGEAAQLSCQIVGRPLPDIKWYRFGKELIQSRKYKMSSD GRTHTLTVMTEEQEDEGVYTCIATNEVGEVETSSKLLLQATPQ FHPGYPLKEKYYGAVGSTLRLHVMYIGRPVPAMTWFHGQKLLQ NSENITIENTEHYTHLVMKNVQRKTHAGKYKVQLSNVFGTVDA ILDVEIQDKPDKPTGPIVIEALLKNSAVISWKPPADDGGSWIT NYVVEKCEAKEGAEWQLVSSAISVTTCRIVNLTENAGYYFRVS AQNTFGISDPLEVSSVVIIKSPFEKPGAPGKPTITAVTKDSCV VAWKPPASDGGAKIRNYYLEKREKKQNKWISVTTEEIRETVFS VKNLIEGLEYEFRVKCENLGGESEWSEISEPITPKSDVPIQAP HFKEELRNLNVRYQSNATLVCKVTGHPKPIVKWYRQGKEIIAD GLKYRIQEFKGGYHQLIIASVTDDDATVYQVRATNQGGSVSGT ASLEVEVPAKIHLPKTLEGMGAVHALRGEVVSIKIPFSGKPDP VITWQKGQDLIDNNGHYQVIVTRSFTSLVFPNGVERKDAGFYV VCAKNRFGIDQKTVELDVADVPDPPRGVKVSDVSRDSVNLTWT EPASDGGSKITNYIVEKCATTAERWLRVGQARETRYTVINLFG KTSYQFRVIAENKFGLSKPSEPSEPTITKEDKTRAMNYDEEVD ETREVSMTKASHSSTKELYEKYMIAEDLGRGEFGIVHRCVETS SKKTYMAKFVKVKGTDQVLVKKEISILNIARHRNILHLHESFE SMEELVMIFEFISGLDIFERINTSAFELNEREIVSYVHQVCEA LQFLHSHNIGHFDIRPENIIYQTRRSSTIKIIEFGQARQLKPG DNFRLLFTAPEYYAPEVHQHDVVSTATDMWSLGTLVYVLLSGI NPFLAETNQQIIENIMNAEYTFDEEAFKEISIEAMDFVDRLLV KERKSRMTASEALQHPWLKQKIERVSTKVIRTLKHRRYYHTLI KKDLNMVVSAARISCGGAIRSQKGVSVAKVKVASIEIGPVSGQ IMHAVGEEGGHVKYVCKIENYDQSTQVTWYFGVRQLENSEKYE ITYEDGVAILYVKDITKLDDGTYRCKVVNDYGEDSSYAELFVK GVREVYDYYCRRTMKKIKRRTDTMRLLERPPEFTLPLYNKTAY VGENVRFGVTITVHPEPHVTWYKSGQKIKPGDNDKKYTFESDK GLYQLTINSVTTDDDAEYTVVARNKYGEDSCKAKLTVTLHPPP TDSTLRPMFKRLLANAECQEGQSVCFEIRVSGIPPPTLKWEKD GQPLSLGPNIEIIHEGLDYYALHIRDTLPEDTGYYRVTATNTA GSTSCQAHLQVERLRYKKQEFKSKEEHERHVQKQIDKTLRMAE ILSGTESVPLTQVAKEALREAAVLYKPAVSTKTVKGEFRLEIE EKKEERKLRMPYDVPEPRKYKQTTIEEDQRIKQFVPMSDMKWY KKIRDQYEMPGKLDRVVQKRPKRIRLSRWEQFYVMPLPRITDQ YRPKWRIPKLSQDDLEIVRPARRRTPS

【０２９１】

【表２－２９】

			PDYDFYYRPRRRSLGDISDEELLLPIDDYLAMKRTEEERLRLE EELELGFSASPPSRSPPHFELSSLRYSSPQAHVKVEETRKDFR YSTYHIPTKAEASTSYAELRERHAQAAYRQPKQRQRIMAERED EELLRPVTTTQHLSEYKSELDFMSKEEKSRKKSRRQREVTEIT EIEEEYEISKHAQRESSSSASRLLRRRRSLSPTYIELMRPVSE LIRSRPQPAEEYEDDTERRSPTPERTRPRSPSPVSSERSLSRF ERSARFDIFSRYESMKAALKTQKTSERKYEVLSQQPFTLDHAP RITLRMRSHRVPCGQNTRFILNVQSKPTAEVKWYHNGVELQES SKIHYTNTSGVLTLEILDCHTDDSGTYRAVCTNYKGEASDYAT LDVTGGDYTTYASQRRDEEVPRSVFPELTRTEAYAVSSFKKTS EMEASSSVREVKSQMTETRESLSSYEHSASAEMKSAALEEKSL EEKSTTRKIKTTLAARILTKPRSMTVYEGESARFSCDTDGEPV PTVTWLRKGQVLSTSARHQVTTTKYKSTFEISSVQASDEGNYS VVVENSEGKQEAEFTLTIQKARVTEKAVTSPPRVKSPEPRVKS PEAVKSPKRVKSPEPSHPKAVSPTETKPTPTEKVQHLPVSAPP KITQFLKAEASKEIAKLTCVVESSVLRAKEVTWYKDGKKLKEN GHFQFHYSADGTYELKINNLTESDQGEYVCEISGEGGTSKTNL QFMGQAFKSIHEKVSKISETKKSDQKTTESTVTRKTEPKAPEP ISSKPVIVTGLQDTTVSSDSVAKFAVKATGEPRPTAIWTKDGK AITQGGKYKLSEDKGGFFLEIHKTDTSDSGLYTCTVKNSAGSV SSSCKLTIKAIKDTEAQKVSTQKTSEITPQKKAVVQEEISQKA LRSEEIKMSEAKSQEKLALKEEASKVLISEEVKKSAATSLEKS IVHEEITKTSQASEEVRTHAEIKAFSTQMSINEGQRLVLKANI AGATDVKWVLNGVELTNSEEYRYGVSGSDQTLTIKQASHRDEG ILTCISKTKEGIVKCQYDLTLSKELSDAPAFISQPRSQNINEG QNVLFTCEISGEPSPEIEWFKNNLPISISSNVSISRSRNVYSL EIRNASVSDSGKYTIKAKNFRGQCSATASLMVLPLVEEPSREV VLRTSGDTSLQGSFSSQSVQMSASKQEASFSSFSSSSASSMTE MKFASMSAQSMSSMQESFVEMSSSSFMGISNMTQLESSTSKML KAGIRGIPPKIEALPSDISIDEGKVLTVACAFTGEPTPEVTWS CGGRKIHSQEQGRFHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLSLG NEFGSDSATVNIHIRSI

【０２９２】

【表２－３０】

細胞質ダイニン１重鎖１ (DYNC1H1)	DYNC1H1 症候群	236	MSEPGGGGGEDGSAGLEVSAVQNVADVSVLQKHLRKLVPLLLE DGGEAPAALEAALEEKSALEQMRKFLSDPQVHTVLVERSTLKE DVGDEGEEEKEFISYNINIDIHYGVKSNSLAFIKRTPVIDADK PVSSQLRVLTLSEDSPYETLHSFISNAVAPFFKSYIRESGKAD RDGDKMAPSVEKKIAELEMGLLHLQQNIEIPEISLPIHPMITN VAKQCYERGEKPKVTDFGDKVEDPTFLNQLQSGVNRWIREIQK VTKLDRDPASGTALQEISFWLNLERALYRIQEKRESPEVLLTL DILKHGKRFHATVSFDTDTGLKQALETVNDYNPLMKDFPLNDL LSATELDKIRQALVAIFTHLRKIRNTKYPIQRALRLVEAISRD LSSQLLKVLGTRKLMHVAYEEFEKVMVACFEVFQTWDDEYEKL QVLLRDIVKRKREENLKMVWRINPAHRKLQARLDQMRKFRRQH EQLRAVIVRVLRPQVTAVAQQNQGEVPEPQDMKVAEVLFDAAD ANAIEEVNLAYENVKEVDGLDVSKEGTEAWEAAMKRYDERIDR VETRITARLRDQLGTAKNANEMFRIFSRFNALFVRPHIRGAIR EYQTQLIQRVKDDIESLHDKFKVQYPQSQACKMSHVRDLPPVS GSIIWAKQIDRQLTAYMKRVEDVLGKGWENHVEGQKLKQDGDS FRMKLNTQEIFDDWARKVQQRNLGVSGRIFTIESTRVRGRTGN VLKLKVNFLPEIITLSKEVRNLKWLGFRVPLAIVNKAHQANQL YPFAISLIESVRTYERTCEKVEERNTISLLVAGLKKEVQALIA EGIALVWESYKLDPYVQRLAETVFNFQEKVDDLLIIEEKIDLE VRSLETCMYDHKTFSEILNRVQKAVDDLNLHSYSNLPIWVNKL DMEIERILGVRLQAGLRAWTQVLLGQAEDKAEVDMDTDAPQVS HKPGGEPKIKNVVHELRITNQVIYLNPPIEECRYKLYQEMFAW KMVVLSLPRIQSQRYQVGVHYELTEEEKFYRNALTRMPDGPVA LEESYSAVMGIVSEVEQYVKVWLQYQCLWDMQAENIYNRLGED LNKWQALLVQIRKARGTFDNAETKKEFGPVVIDYGKVQSKVNL KYDSWHKEVLSKFGQMLGSNMTEFHSQISKSRQELEQHSVDTA STSDAVTFITYVQSLKRKIKQFEKQVELYRNGQRLLEKQRFQF PPSWLYIDNIEGEWGAFNDIMRRKDSAIQQQVANLQMKIVQED RAVESRTTDLLTDWEKTKPVTGNLRPEEALQALTIYEGKFGRL KDDREKCAKAKEALELTDTGLLSGSEERVQVALEELQDLKGVW SELSKVWEQIDQMKEQPWVSVQPRKLRQNLDALLNQLKSFPAR LRQYASYEFVQRLLKGYMKINMLVIELKSEALKDRHWKQLMKR LHVNWVVSELTLGQIWDVDLQKNEAIVKDVLLVAQGEMALEEF LKQIREVWNTYELDLVNYQNKCRLIRGWDDLFNKVKEHINSVS AMKLSPYYKVFEEDALSWEDKLNRIMALFDVWIDVQRRWVYLE GIFTGSADIKHLLPVETQRFQSISTEFLALMKKVSKSPLVMDV LNIQGVQRSLERLADLLGKIQKALGEYLERERSSFPRFYFVGD EDLLEIIGNSKNVAKLQKHFKKMFAGVSSIILNEDNSVVLGIS SREGEEVMFKTPVSITEHPKINEWLTLVEKEMRVTLAKLLAES VTEVEIFGKATSIDPNTYITWIDKYQAQLVVLSAQIAWSENVE TALSSMGGGGDAAPLHSVLSNVEVTLNVLADSVLMEQPPLRRR KLEHLITELVHQRDVTRSLIKSKIDNAKSFEWLSQMRFYFDPK QTDVLQQLSIQMANAKFNYGFEYLGVQDKLVQTPLTDRCYLTM TQALEARLGGSPFGPAGTGKTESVKALGHQLGRFVLVFNCDET FDFQAMGRIFVGLCQVGAWGCFDEFNRLEERMLSAVSQQVQCI QEALREHSNPNYDKTSAPITCELLNKQVKVSPDMAIFITMNPG YAGRSNLPDNLKKLFRSLAMTKPDRQLIAQVMLYSQGFRTAEV LANKIVPFFKLCDEQLSSQSHYDFGLRALKSVLVSAGNVKRER IQKIKREKEERGEAVDEGEIAENLPEQEILIQSVCETMVPKLV AEDIPLLFSLLSDVFPGVQYHRGEMTALREELKKVCQEMYLTY GDGEEVGGMWVEKVLQLYQITQINHGL

【０２９３】

【表２－３１】

			MMVGPSGSGKSMAWRVLLKALERLEGVEGVAHIIDPKAISKDH LYGTLDPNTREWTDGLFTHVLRKIIDSVRGELQKRQWIVFDGD VDPEWVENLNSVLDDNKLLTLPNGERLSLPPNVRIMFEVQDLK YATLATVSRCGMVWFSEDVLSTDMIFNNFLARLRSIPLDEGED EAQRRRKGKEDEGEEAASPMLQIQRDAATIMQPYFTSNGLVTK ALEHAFQLEHIMDLTRLRCLGSLFSMLHQACRNVAQYNANHPD FPMQIEQLERYIQRYLVYAILWSLSGDSRLKMRAELGEYIRRI TTVPLPTAPNIPIIDYEVSISGEWSPWQAKVPQIEVETHKVAA PDVVVPTLDTVRHEALLYTWLAEHKPLVLCGPPGSGKTMTLFS ALRALPDMEVVGLNFSSATTPELLLKTFDHYCEYRRTPNGVVL APVQLGKWLVLFCDEINLPDMDKYGTQRVISFIRQMVEHGGFY RTSDQTW VKLERIQFVGACNPPTDPGRKPLSHRFLRHVPVVYVDYPGPAS LTQIYGTFNRAMLRLIPSLRTYAEPLTAAMVEFYTMSQERFTQ DTQPHYIYSPREMTRWVRGIFEALRPLETLPVEGLIRIWAHEA LRLFQDRLVEDEERRWTDENIDTVALKHFPNIDREKAMSRPIL YSNWLSKDYIPVDQEELRDYVKARLKVFYEEELDVPLVLFNEV LDHVLRIDRIFRQPQGHLLLIGVSGAGKTTLSRFVAWMNGLSV YQIKVHRKYTGEDFDEDLRTVLRRSGCKNEKIAFIMDESNVLD SGFLERMNTLLANGEVPGLFEGDEYATLMTQCKEGAQKEGLML DSHEELYKWFTSQVIRNLHVVFTMNPSSEGLKDRAATSPALFN RCVLNWFGDWSTEALYQVGKEFTSKMDLEKPNYIVPDYMPVVY DKLPQPPSHREAIVNSCVFVHQTLHQANARLAKRGGRTMAITP RHYLDFINHYANLFHEKRSELEEQQMHLNVGLRKIKETVDQVE ELRRDLRIKSQELEVKNAAANDKLKKMVKDQQEAEKKKVMSQE IQEQLHKQQEVIADKQMSVKEDLDKVEPAVIEAQNAVKSIKKQ HLVEVRSMANPPAAVKLALESICLLLGESTTDWKQIRSIIMRE NFIPTIVNFSAEEISDAIREKMKKNYMSNPSYNYEIVNRASLA CGPMVKWAIAQLNYADMLKRVEPLRNELQKLEDDAKDNQQKAN EVEQMIRDLEASIARYKEEYAVLISEAQAIKADLAAVEAKVNR STALLKSLSAERERWEKTSETFKNQMSTIAGDCLLSAAFIAYA GYFDQQMRQNLFTTWSHHLQQANIQFRTDIARTEYLSNADERL RWQASSLPADDLCTENAIMLKRFNRYPLIIDPSGQATEFIMNE YKDRKITRTSFLDDAFRKNLESALRFGNPLLVQDVESYDPVLN PVLNREVRRTGGRVLITLGDQDIDLSPSFVIFLSTRDPTVEFP PDLCSRVTFVNFTVTRSSLQSQCLNEVLKAERPDVDEKRSDLL KLQGEFQLRLRQLEKSLLQALNEVKGRILDDDTIITTLENLKR EAAEVTRKVEETDIVMQEVETVSQQYLPLSTACSSIYFTMESL KQIHFLYQYSLQFFLDIYHNVLYENPNLKGVTDHTQRLSIITK DLFQVAFNRVARGMLHQDHITFAMLLARIKLKGTVGEPTYDAE FQHFLRGNEIVLSAGSTPRIQGLTVEQAEAVVRLSCLPAFKDL IAKVQADEQFGIWLDSSSPEQTVPYLWSEETPATPIGQAIHRL LLIQAFRPDRLLAMAHMFVSTNLGESFMSIMEQPLDLTHIVGT EVKPNTPVLMCSVPGYDASGHVEDLAAEQNTQITSIAIGSAEG FNQADKAINTAVKSGRWVMLKNVHLAPGWLMQLEKKLHSLQPH ACFRLFLTMEINPKVPVNLLRAGRIFVFEPPPGVKANMLRTFS SIPVSRICKSPNERARLYFLLAWFHAIIQERLRYAPLGWSKKY EFGESDLRSACDTVDTWLDDTAKGRQNISPDKIPWSALKTLMA QSIYGGRVDNEFDQRLLNTFLERLFTTRSFDSEFKLACKVDGH KDIQMPDGIRREEFVQWVELLPDTQTPSWLGLPNNAERVLLTT

【０２９４】

【表２－３２】

			QGVDMISKMLKMQMLEDEDDLAYAETEKKTRTDSTSDGRPAWM RTLHTTASNWLHLIPQTLSHLKRTVENIKDPLFRFFEREVKMG AKLLQDVRQDLADVVQVCEGKKKQTNYLRTLINELVKGILPRS WSHYTVPAGMTVIQWVSDFSERIKQLQNISLAAASGGAKELKN IHVCLGGLFVPEAYITATRQYVAQANSWSLEELCLEVNVTTSQ GATLDACSFGVTGLKLQGATCNNNKLSLSNAISTALPLTQLRW VKQTNTEKKASVVTLPVYLNFTRADLIFTVDFEIATKEDPRSF YERGVAVLCTE
TRIO およびFアクチン結合タンパク質(TRIO)	TRIO 関連 ID	237	MEEVPGDALCEHFEANILTQNRCQNCFHPEEAHGARYQELRSP SGAEVPYCDLPRCPPAPEDPLSASTSGCQSVVDPGLRPGPKRG PSPSAGLPEEGPTAAPRSRSRELEAVPYLEGLTTSLCGSCNED PGSDPTSSPDSATPDDTSNSSSVDWDTVERQEEEAPSWDELAV MIPRRPREGPRADSSQRAPSLLTRSPVGGDAAGQKKEDTGGGG RSAGQHWARLRGESGLSLERHRSTLTQASSMTPHSGPRSTTSQ ASPAQRDTAQAASTREIPRASSPHRITQRDTSRASSTQQEISR ASSTQQETSRASSTQEDTPRASSTQEDTPRASSTQWNTPRASS PSRSTQLDNPRTSSTQQDNPQTSFPTCTPQRENPRTPCVQQDD PRASSPNRTTQRENSRTSCAQRDNPKASRTSSPNRATRDNPRT SCAQRDNPRASSPSRATRDNPTTSCAQRDNPRASRTSSPNRAT RDNPRTSCAQRDNPRASSPSRATRDNPTTSCAQRDNPRASRTS SPNRATRDNPRTSCAQRDNPRASSPNRAARDNPTTSCAQRDNP RASRTSSPNRATRDNPRTSCAQRDNPRASSPNRATRDNPTTSC AQRDNPRASRTSSPNRATRDNPRTSCAQRDNPRASSPNRTTQQ DSPRTSCARRDDPRASSPNRTIQQENPRTSCALRDNPRASSPS RTIQQENPRTSCAQRDDPRASSPNRTTQQENPRTSCARRDNPR ASSRNRTIQRDNPRTSCAQRDNPRASSPNRTIQQENLRTSCTR QDNPRTSSPNRATRDNPRTSCAQRDNLRASSPIRATQQDNPRT CIQQNIPRSSSTQQDNPKTSCTKRDNLRPTCTQRDRTQSFSFQ RDNPGTSSSQCCTQKENLRPSSPHRSTQWNNPRNSSPHRTNKD IPWASFPLRPTQSDGPRTSSPSRSKQSEVPWASIALRPTQGDR PQTSSPSRPAQHDP PQSSFGPTQYNLPSRATSSSHNPGHQSTSRTSSPVYPAAYGAP LTSPEPSQPPCAVCIGHRDAPRASSPPRYLQHDPFPFFPEPRA PESEPPHHEPPYIPPAVCIGHRDAPRASSPPRHTQFDPFPFLP DTSDAEHQCQSPQHEPLQLPAPVCIGYRDAPRASSPPRQAPEP SLLFQDLPRASTESLVPSMDSLHECPHIPTPVCIGHRDAPSFS SPPRQAPEPSLFFQDPPGTSMESLAPSTDSLHGSPVLIPQVCI GHRDAPRASSPPRHPPSDLAFLAPSPSPGSSGGSRGSAPPGET RHNLEREEYTVLADLPPPRRLAQRQPGPQAQCSSGGRTHSPGR AEVERLFGQERRKSEAAGAFQAQDEGRSQQPSQGQSQLLRRQS SPAPSRQVTMLPAKQAELTRRSQAEPPHPWSPEKRPEGDRQLQ GSPLPPRTSARTPERELRTQRPLESGQAGPRQPLGVWQSQEEP PGSQGPH

【０２９５】

【表２－３３】

			RHLERSWSSQEGGLGPGGWWGCGEPSLGAAKAPEGAWGGTSRE YKESWGQPEAWEEKPTHELPRELGKRSPLTSPPENWGGPAESS QSWHSGTPTAVGWGAEGACPYPRGSERRPELDWRDLLGLLRAP GEGVWARVPSLDWEGLLELLQARLPRKDPAGHRDDLARALGPE LGPPGTNDVPEQESHSQPEGWAEATPVNGHSPALQSQSPVQLP SACTSTQWPKIKVTRGPATATLAGLEQTGPLGSRSTAKGPSLP ELQFQPEEPEESEPSRGDPLTDQKQADSADKRPAEGKAGSPLK GRLVTSWRMPGDRPTLFNPFLLSLGVLRWRRPDLLNFKKGWMS ILDEPGEPPSPSLTTTSTSQWKKHWFVLTDSSLKYYRDSTAEE ADELDGEIDLRSCTDVTEYAVQRNYGFQIHTKDAVYTLSAMTS GIRRNWIEALRKTVRPTSAPDVTKLSDSNKENALHSYSTQKGP LKAGEQRAGSEVISRGGPRKADGQRQALDYVELSPLTQASPQR ARTPARTPDRLAKQEELERDLAQRSEERRKWFEATDSRTPEVP AGEGPRRGLGAPLTEDQQNRLSEEIEKKWQELEKLPLRENKRV PLTALLNQSRGERRGPPSDGHEALEKEVQALRAQLEAWRLQGE APQSALRSQEDGHIPPGYISQEACERSLAEMESSHQQVMEELQ RHHERELQRLQQEKEWLLAEETAATASAIEAMKKAYQEELSRE LSKTRSLQQGPDGLRKQHQSDVEALKRELQVLSEQYSQKCLEI GALMRQAEEREHTLRRCQQEGQELLRHNQELHGRLSEEIDQLR GFIASQGMGNGCGRSNERSSCELEVLLRVKENELQYLKKEVQC LRDELQMMQKDKRFTSGKYQDVYVELSHIKTRSEREIEQLKEH LRLAMAALQEKESMRNSLAE
高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼFAF-X (USP9X)	USP9X 発達障害	238	MTATTRGSPVGGNDNQGQAPDGQSQPPLQQNQTSSPDSSNENS PATPPDEQGQGDAPPQLEDEEPAFPHTDLAKLDDMINRPRWVV PVLPKGELEVLLEAAIDLSKKGLDVKSEACQRFFRDGLTISFT KILTDEAVSGWKFEIHRCIINNTHRLVELCVAKLSQDWFPLLE LLAMALNPHCKFHIYNGTRPCESVSSSVQLPEDELFARSPDPR SPKGWLVDLLNKFGTLNGFQILHDRFINGSALNVQIIAALIKP FGQCYEFLTLHTVKKYFLPIIEMVPQFLENLTDEELKKEAKNE AKNDALSMIIKSLKNLASRVPGQEETVKNLEIFRLKMILRLLQ ISSFNGKMNALNEVNKVISSVSYYTHRHGNPEEEEWLTAERMA EWIQQNNILSIVLRDSLHQPQYVEKLEKILRFVIKEKALTLQD LDNIWAAQAGKHEAIVKNVHDLLAKLAWDFSPEQLDHLFDCFK ASWTNAS

【０２９６】

【表２－３４】

			KKQREKLLELIRRLAEDDKDGVMAHKVLNLLWNLAHSDDVPVD IMDLALSAHIKILDYSCSQDRDTQKIQWIDRFIEELRTNDKWV IPALKQIREICSLFGEAPQNLSQTQRSPHVFYRHDLINQLQHN HALVTLVAENLATYMESMRLYARDHEDYDPQTVRLGSRYSHVQ EVQERLNFLRFLLKDGQLWLCAPQAKQIWKCLAENAVYLCDRE ACFKWYSKLMGDEPDLDPDINKDFFESNVLQLDPSLLTENGMK CFERFFKAVNCREGKLVAKRRAYMMDDLELIGLDYLWRVVIQS NDDIASRAIDLLKEIYTNLGPRLQVNQVVIHEDFIQSCFDRLK ASYDTLCVLDGDKDSVNCARQEAVRMVRVLTVLREYINECDSD YHEERTILPMSRAFRGKHLSFVVRFPNQGRQVDDLEVWSHTND TIGSVRRCILNRIKANVAHTKIELFVGGELIDPADDRKLIGQL NLKDKSLITAKLTQISSNMPSSPDSSSDSSTGSPGNHGNHYSD GPNPEVESCLPGVIMSLHPRYISFLWQVADLGSSLNMPPLRDG ARVLMKLMPPDSTTIEKLRAICLDHAKLGESSLSPSLDSLFFG PSASQVLYLTEVVYALLMPAGAPLADDSSDFQFHFLKSGGLPL VLSMLTRNNFLPNADMETRRGAYLNALKIAKLLLTAIGYGHVR AVAEACQPGVEGVNPMTQINQVTHDQAVVLQSALQSIPNPSSE CMLRNVSVRLAQQISDEASRYMPDICVIRAIQKIIWASGCGSL QLVFSPNEEITKIYEKTNAGNEPDLEDEQVCCEALEVMTLCFA LIPTALDALSKEKAWQTFIIDLLLHCHSKTVRQVAQEQFFLMC TRCCMGHRPLLFFITLLFTVLGSTARERAKHSGDYFTLLRHLL NYAYNSNINVPNAEVLLNNEIDWLKRIRDDVKRTGETGIEETI LEGHLGVTKELLAFQTSEKKFHIGCEKGGANLIKELIDDFIFP ASNVYLQYMRNGELPAEQAIPVCGSPPTINAGFELLVALAVGC VRNLKQIVDSLTEMYYIGTAITTCEALTEWEYLPPVGPRPPKG FVGLKNAGATCYMNSVIQQLYMIPSIRNGILAIEGTGSDVDDD MSGDEKQDNESNVDPRDDVFGYPQQFEDKPALSKTEDRKEYNI GVLRHLQVIFGHLAASRLQYYVPRGFWKQFRLWGEPVNLREQH DALEFFNSLVDSLDEALKALGHPAMLSKVLGGSFADQKICQGC PHRYECEESFTTLNVDIRNHQNLLDSLEQYVKGDLLEGANAYH CEKCNKKVDTVKRLLIKKLPPVLAIQLKRFDYDWERECAIKFN DYFEFPRELDMEPYTVAGVAKLEGDNVNPESQLIQQSEQSESE TAGSTKYRLVGVLVHSGQASGGHYYSYIIQRNGGDGERNRWYK FDDGDVTECKMDDDEEMKNQCFGGEYMGEVFDHMMKRMSYRRQ KRWWNAYILFYERMDTIDQDDELIRYISELAITTRPHQIIMPS AIERSVRKQNVQFMHNRMQYSMEYFQFMKKLLTCNGVYLNPPP GQDHLLPEAEEITMISIQLAARFLFTTGFHTKKVVRGSASDWY DALCILLRHSKNVRFWFAHNVLFNVSNRFSEYLLECPSAEVRG AFAKLIVFIAHFSLQDGPCPSPFASPGPSSQAYDNLSLSDHLL RAVLNLLRREVSEHGRHLQQYFNLFVMYANLGVAEKTQLLKLS VPATFMLVSLDEGPGPPIKYQYAELGKLYSVVSQLIRCCNVSS RMQSSINGNPPLPNPFGDPNLSQPIMPIQQNVADILFVRTSYV KKIIEDCSNSEETVKLLRFCCWENPQFSSTVLSELLWQVAYSY TYELRPYLDLLLQILLIEDSWQTHRIHNALKGIPDDRDGLFDT IQRSKNHYQKRAYQCIKCMVALFSNCPVAYQILQGNGDLKRKW TWAVEWLGDELERRPYTGNPQYTYNNWSPPVQSNETSNGYFLE RSHSARMTLAKACELCPEEEPDDQDAPDEHESPPPEDAPLYPH SPGSQYQQNNHVHGQPYTGPAAHHMNNPQRTGQRAQENYEGSE EVSPPQTKDQ

【０２９７】

【表２－３５】

パイリンドメイン含有タンパク質２ (PYDC2)	-	287	MASSAELDFNLQALLEQLSQDELSKFKSLIRTISLGKELQTVPQTEVDKANGKQLVEIFTSHSCSYWAGMAAIQVFEKMNQTHLSGRADEHCVMPPP
シスタチン-B (CSTB)	進行性ミオクローヌスてんかん１ (EPM1)	288	MMCGAPSATQPATAETQHIADQVRSQLEEKENKKFPVFKAVSFKSQVVAGTNYFIKVHVGDEDFVHLRVFQSLPHENKPLTLSNYQTNKAKHDELTYF
プテリン-4-アルファ-カルビノールアミンデヒドラターゼ (PCBD1)	BH4 欠損高フェニルアラニン血症Ｄ (HPABH4D)	289	MAGKAHRLSAEERDQLLPNLRAVGWNELEGRDAIFKQFHFKDFNRAFGFMTRVALQAEKLDHHPEWFNVYNKVHITLSTHECAGLSERDINLASFIEQVAVSMT

【０２９８】

５．３．２．２　抗ＳＹＮＧＡＰ１単一ドメイン抗体

一態様では、ＳＹＮＧＡＰ１（例えばヒトＳＹＮＧＡＰ１）と特異的に結合する単一ドメイン抗体（例えばＶＨＨ）が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、単一ドメイン抗体はＶＨＨ（すなわちナノボディ）である。一部の実施形態では、ＶＨＨは、３つの相補性決定領域：ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、およびＶＨ　ＣＤＲ３を含む。下記のＣＤＲは、Ｋａｂａｔにより定義されている。

【０２９９】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３００】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３０１】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９０のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９２のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３０２】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０３】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９４のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９５のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９６のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０４】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９８のアミノ酸配列を含むＶＨ　ＣＤＲ１；配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０５】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９８のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９９のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３００のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０６】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０７】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０２のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０３のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０４のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３０８】
一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０７の

アミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３０９】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０６のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０７のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０８のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３１０】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３１１】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３１０のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３１１のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３１２のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３１２】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１２のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１３】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１４】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号２９７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１５】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１６】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１７】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３０９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１８】

一部の実施形態では、ＶＨＨは、配列番号３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３１９】

ＳＹＮＧＡＰ１と特異的に結合する$(ＶＨＨ)_2$抗体もまた、本明細書に提供される。$(ＶＨＨ)_2$の第１のＶＨＨおよび第２のＶＨＨは、直接的に接続されている場合、またはアミノ酸リンカーを介して間接的に接続している場合がある。例示的なアミノ酸リンカーは、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７６のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７７のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７８のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７９のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３８０のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３８１のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３８２のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３８３のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３８４のアミノ酸配列と少なくとも９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一である。

【０３２０】

一部の実施形態では、$(ＶＨＨ)_2$は、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨと；配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番

号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第２のＶＨＨとを含む。

【０３２１】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第1のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号２９０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３２２】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第１のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号２９４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９５のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９５のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号２９６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３２３】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第１のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号２９８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９９のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９９のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３００のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３００のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。

【０３２４】
一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第１のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号３０２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０２のアミノ酸配列を含むＶＨＣＤＲ１；配列番号３０３のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０３のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０４のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０４のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３２５】
一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第１のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号３０６のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０６のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３０７のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０７のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３０８のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３０８のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３２６】
一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む第１のＶＨＨを含み、第１のＶＨＨは、第２のＶＨＨと作動可能に接続されており（アミノ酸リンカーを介してもよい）、第２のＶＨＨは、配列番号３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および配列番号３１２のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む。
【０３２７】
一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３

０９、または３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３２８】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号２９３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号２９３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３２９】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号２９７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号２９７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３３０】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３０１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号３０１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３３１】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３０５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号３０５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３３２】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３０９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号３０９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３３３】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第１のＶＨＨ；および配列番号３１３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む第２のＶＨＨを含む。

【０３３４】

一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３１４のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３１５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、$(VHH)_2$は、配列番号３１６のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１０

０％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３１７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３１８のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、（ＶＨＨ）$_2$は、配列番号３１９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３３５】

一部の実施形態では、抗ＳＹＮＧＡＰ１　ＶＨＨは、表３に記載されたものである。

【０３３６】

抗ＳＹＮＧＡＰ１　ＶＨＨのアミノ酸配列は、下記の表３に提供される。

【０３３７】

【表３】

表 3. 抗 SynGAP1 VHH のアミノ酸配列。CDR は Kabat により定義される。

説明		配列番号	アミノ酸配列
FLX00152	CDR1	290	GFSFSNFP
	CDR2	291	INQDGRNT
	CDR3	292	QAIRTTTHFDS
	VHH	293	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAP GKGREWVADINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQ MNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	CDR1	294	GFTFSNYR
	CDR2	295	IDRSGTYT
	CDR3	296	AADRRLIVDLTPEVYDH
	VHH	297	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAP GKGLEWVSDIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVS S
FLX00154	CDR1	298	GFIFSSYQ
	CDR2	299	INTGGWNT
	CDR3	300	AADRWMVAKIVGGDLDFDS
	VHH	301	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAP GKGLEWVADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLE MNSLKPEDTAVYYCAADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVT VSS
FLX00155	CDR1	302	GFAFGSYD
	CDR2	303	ITPGGGGT
	CDR3	304	YYCAKNFYGNGG
	VHH	305	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAP GQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTL TLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS
FLX00156	CDR1	306	GFTFGTHA
	CDR2	307	ISSGGGGT
	CDR3	308	NSPSNIANDN
	VHH	309	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAP GKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	CDR1	310	ERTFGHYA
	CDR2	311	ISWKGGTT
	CDR3	312	AARNTMSGSMSSSAYPY
	VHH	313	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAP GKEREFVATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVS S

【０３３８】

抗ＳＹＮＧＡＰ１　ＶＨＨ$_2$のアミノ酸配列は、下記の表４に提供される。

【０３３９】

【表４】

表 4. 抗 SynGAP1 VHH_2 のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
FLX00152	314	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWV ADINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYC QAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQD GRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTT THFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	315	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWV SDIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AADRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS* QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWV SDIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AADRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS
FLX00154	316	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWV ADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYC AADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGG* *GS*QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLE WVADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVY YCAADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS
FLX00155	317	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWV SAITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAM YYCAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITP GGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAK NFYGNGGRGHGTQVTVSS
FLX00156	318	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWV STISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYC NSPSNIANDNWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVES GGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGG GGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIA NDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	319	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFV ATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYC AARNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS* QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFV ATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYC AARNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS

【０３４０】

５．３．３　配向およびリンカー

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、融合タンパク質中のターゲティングドメインのＮ末端である。一部の実施形態では、ターゲティングドメインは、融合タンパク質中のエフェクタードメインのＮ末端である。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と作動可能に接続されている（直接的または間接的に）。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＮ末端と作動可能に接続されている（直接的または間接的に）。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と直接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＮ末端と直接的に作動可能に接続されている。

【０３４１】

一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ターゲティングドメインのＣ末端と間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ター

ゲティングドメインのＮ末端と間接的に作動可能に接続されている。例えばリンカーを含む、または１つもしくは複数のポリペプチドをコードする１または複数のアミノ酸配列は、エフェクター部分とターゲティング部分との間に位置し得る。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを経由してターゲティングドメインのＣ末端と間接的に作動可能に接続されている。一部の実施形態では、エフェクタードメインは、ペプチドリンカーを経由してターゲティングドメインのＮ末端と間接的に作動可能に接続されている。

【０３４２】

本明細書に記載される融合タンパク質の各構成要素は、他方と直接的に連結される場合、またはペプチドリンカーを介して他方と間接的に連結される場合がある。一部の実施形態では、リンカーは、切断可能なリンカー、切断不可能なリンカー、ペプチドリンカー、可動性リンカー、剛性リンカー、ヘリカルリンカー、または非ヘリカルリンカーのうち１つまたは任意の組合せである。一部の実施形態では、リンカーはペプチドリンカーである。一部の実施形態では、リンカーは、グリシンもしくはセリン、またはグリシンおよびセリンアミノ酸残基の両方を含むペプチドリンカーである。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸、または約２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸を含む。一部の実施形態では、リンカーは、グリシンもしくはセリン、またはグリシンおよびセリンアミノ酸残基の両方からなるペプチドリンカーである。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸、または約２～２５、５～２５、１０～２５、１５～２５、２０～２５、２～２０、５～２０、１０～２０、１５～２０、２～１５、５～１５、１０～１５、２～１０、もしくは５～１０個のアミノ酸からなる。一部の実施形態では、ペプチドリンカーは、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、リンカーは、少なくとも１１アミノ酸長である。一部の実施形態では、リンカーは、少なくとも１５アミノ酸長である。一部の実施形態では、リンカーは、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０アミノ酸残基長である。

【０３４３】

一部の実施形態では、リンカーは、グリシン／セリンリンカー、例えば、アミノ酸グリシンおよびセリンから実質的になるペプチドリンカーである。一部の実施形態では、リンカーは、グリシン／セリン／プロリンリンカー、例えばアミノ酸、グリシン、セリン、およびプロリンから実質的になるペプチドリンカーである。

【０３４４】

一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号３７５～３８４もしくは４０２～５１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列からなる。

【０３４５】

一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５～３８４のうちいず

れか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、リンカーのアミノ酸配列は、配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を含む配列番号３７５～３８４のうちいずれか１つのアミノ酸配列からなる。

【０３４６】

本明細書に記載される融合タンパク質のうち任意の１つまたは複数における使用のための例示的なリンカーのアミノ酸配列は、下記の表５に提供される。

【０３４７】

【表５－１】

表 5. 例示的なリンカーのアミノ酸配列

アミノ酸配列	配列番号
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	375
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	376
GGGGSGGGGSGGGGS	377
GGGGSGGGGS	378
GGGGS	379
SGGGGSGGGGSGGGGS	380
SGGGGSGGGGSGGGG	381
SGGGGSGGGG	382
SGGGG	383
GGSGG	384
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDP	402
AHRAKKMSKTHA	403
ASPEYVNLPINGNG	404
CTKRPRW	405
DKAKRVSRNKSEKKRR	406
EELRLKEELLKGIYA	407
EEQLRRRKNSRLNNTG	408
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	409
HHHHHHHHHHHHQPH	410
HKKKHPDASVNFSEFSK	411
HKRTKKNLS	412
IINGRKLKLKKSRRRSSQTSNNSFTSRRS	413
KAEQERRK	414
KEKRKRREELFIEQKKRK	415
KKGKDEWFSRGKKP	416
KKGPSVQKRKKTNLS	417
KKKTVINDLLHYKKEK	418
KKNGGKGKNKPSAKIKK	419
KKPKWDDFKKKKK	420
KKRKKDNLS	421
KKRRKRRRK	422
KKRRRRARK	423
KKSKRGR	424
KKSRKRGS	425
KKSTALSRELGKIMRRR	426
KKSYQDPEIIAHSRPRK	427
KKTGKNRKLKSKRVKTR	428
KKVSIAGQSGKLWRWKR	429
KKYENVVIKRSPRKRGRPRK	430
KNKKRK	431
KPKKKR	432
KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	433
KRANSNLVAAYEKAKKK	434
KRASEDTTSGSPPKKSSAGPKR	435
KRFKRRWMVRKMKTKK	436
KRGLNSSFETSPKKVK	437
KRGNSSIGPNDLSKRKQRKK	438
KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	439

【０３４８】

【表５－２】

KRKGKLKNKGSKRKK	440
KRRRRRRREKRKR	441
KRSNDRTYSPEEEKQRRA	442
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	443
KRVYNKGEDEQEHLPKGKKR	444
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	445
KVNFLDMSLDDIIIYKELE	446
KVQHRIAKKTTRRRR	447
LSPSLSPL	448
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	449
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKLYHK	450
MVQLRPRASR	451
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	452
NYKRPMDGTYGPPAKRHEGE	453
PDTKRAKLDSSETTMVKKK	454
PEKRTKI	455
PGGRGKKK	456
PGKMDKGEHRQERRDRPY	457
PKKGDKYDKTD	458
PKKKSRK	459
PKKNKPE	460
PKKRAKV	461
PKPKKLKVE	462
PKRGRGR	463
PKRRLVDDA	464
PKRRRTY	465
PLFKRR	466
PLRKAKR	467
PPAKRKCIF	468
PPARRRRL	469
PPKKKRKV	470
PPNKRMKVKH	471
PPRIYPQLPSAPT	472
PQRSPFPKSSVKR	473
PRPRKVPR	474
PRRRVQRKR	475
PRRVRLK	476
PSRKRPR	477
PSSKKRKV	478
PTKKRVK	479
QRPGPYDRP	480
RGKGGKGLGKGGAKRHRK	481
RKAGKGGGGHKTTKKRSAKDEKVP	482
RKIKLKRAK	483
RKIKRKRAK	484
RKKEAPGPREELRSRGR	485
RKKRKGK	486
RKKRRQRRR	487
RKKSIPLSIKNLKRKHKRKKNKITR	488
RKLVKPKNTKMKTKLRTNPY	489

【０３４９】

【表５－３】

RKRLILSDKGQLDWKK	490
RKRLKSK	491
RKRRVRDNM	492
RKRSPKDKKEKDLDGAGKRRKT	493
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	494
RLPVRRRRRR	495
RLRFRKPKSK	496
RQQRKR	497
RRDLNSSFETSPKKVK	498
RRDRAKLR	499
RRGDGRRR	500
RRGRKRKAEKQ	501
RRKKRR	502
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	503
RRKRSR	504
RRPKGKTLQKRKPK	505
RRRGFERFGPDNMGRKRK	506
RRRGKNKVAAQNCRK	507
RRRKRRNLS	508
RRRQKQKGGASRRR	509
RRRREGPRARRRR	510
RRTIRLKLVYDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFGRMPRSEKAKLKAE	511
RRVPQRKEVSRCRKCRK	512
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLSCKRPRP	513
RVVKLRIAP	514
RVVRRR	515
SKRKTKISRKTR	516
SYVKTVPNRTRTYIKL	517
TGKNEAKKRKIA	518
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	519

【０３５０】

５．３．３．１　条件付き構築物

エフェクタードメイン（例えば、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメインを含むエフェクタードメイン、または脱ユビキチン化酵素を含むエフェクタードメイン）に結合されたターゲティングドメイン（例えば、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$）を含む構築物もまた、本明細書に記載される。一部の実施形態では、ターゲティングドメインとエフェクタードメインとの繋がりは、ターゲティングドメインと結び付いた第１の作用物質（例えば、小分子、タンパク質、またはペプチド）と、エフェクタードメインと結び付いた第２の作用物質（例えば、小分子、タンパク質、またはペプチド）との結合によって媒介される。例えば、一実施形態では、ターゲティングドメインは、エフェクタードメインと結び付いた第２の作用物質に特異的に結合する第１の作用物質に結び付いている場合がある。一部の実施形態では、第１の作用物質の第２の作用物質への特異的結合は、第３の作用物質（例えば小分子）の添加によって媒介される。

【０３５１】

例えば、例として米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書（その全内容は、参照により本明細書に組み込まれている）に記載されるＫＢＰ／ＦＲＢベースの二量体化スイッチを含む条件付き構築物を本明細書に利用することができる。ＦＫＢＰ１２（ＦＫＢＰまたはＦＫ５０６結合タンパク質）は、天然物免疫抑制薬、ラパマイシンに対する最初の細胞内標的として機能する豊富な細胞質タンパク質である。ラパマイシンは、ＦＫＢＰおよび大きなＰＩ３Ｋホモログ ＦＲＡＰ（ＲＡＦＴ、ｍＴＯＲ）に結合し、それに

よって、これらの分子を二量体化するように作用する。一部の実施形態では、本明細書においてＦＫＢＰ／ＦＲＢベースのスイッチとも称されるＦＫＢＰ／ＦＲＡＰベースのスイッチは、ヘテロ二量体化分子、例えば、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体を利用することができる。ＦＲＢは、ＦＫＢＰ－ラパマイシン複合体と結合するために十分な、ＦＲＡＰのアミノ酸９３個の部分である（その全内容が、参照により本明細書に組み込まれている、Chen, J., Zheng, X. F., Brown, E. J. & Schreiber, S. L. (1995) Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the 289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue. Proc Natl Acad Sci USA 92: 4947-51)。例えば、ターゲティングドメインをＦＫＢＰと結び付けることができ、エフェクタードメインをＦＲＢと結び付けることができる。したがって、ターゲティングドメインとエフェクタードメインとの繋がりは、ラパマイシンによって媒介され、ラパマイシンの存在下でのみ行われる。

【０３５２】

ここで使用することができる例示的な条件付き活性化システムには、各々の全内容がすべての目的のために参照によって本明細書に組み込まれている、米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書；Lajoie MJ, et al. Designed protein logic to target cells with precise combinations of surface antigens. Science. 2020 Sep 25;369(6511):1637-1643. doi: 10.1126/science.aba6527. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32820060；Farrants H, et al. Chemogenetic Control of Nanobodies. Nat Methods. 2020 Mar;17(3):279-282. doi: 10.1038/s41592-020-0746-7. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066961；および米国特許出願公開第２０１７／００８１４１１号明細書に記載されたものが含まれるが、それに限定されない。

【０３５３】

５．３．４　例示的な融合タンパク質

例示的な融合タンパク質は、下に記載される。本開示の例示的な融合タンパク質には下記のものが含まれるが、それに限定されない。一部の実施形態では、融合タンパク質は、システインプロテアーゼ脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含み、サイトゾルタンパク質は、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である。

【０３５４】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、メタロプロテアーゼ脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインとを含み、サイトゾルタンパク質は、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、またはＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である。

【０３５５】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、ユビキチン特異的プロテアーゼ（ＵＳＰ）、ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ（ＵＣＨ）、マシャド－ジョセフィンドメインプロテアーゼ（ＭＪＤ）、卵巣腫瘍プロテアーゼ（ＯＴＵ）、ＭＩＮＤＹプロテアーゼ、またはＺＵＦＳＰプロテアーゼである、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部

分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質は、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、ターゲティングドメインとを含む。

【０３５６】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、ＵＳＰ１、ＵＳＰ２、ＵＳＰ３、ＵＳＰ４、ＵＳＰ５、ＵＳＰ６、ＵＳＰ７、ＵＳＰ８、ＵＳＰ９Ｘ、ＵＳＰ９Ｙ、ＵＳＰ１０、ＵＳＰ１１、ＵＳＰ１２、ＵＳＰ１３、ＵＳＰ１４、ＵＳＰ１５、ＵＳＰ１６、ＵＳＰ１７、ＵＳＰ１７Ｌ２、ＵＳＰ１７Ｌ３、ＵＳＰ１７Ｌ４、ＵＳＰ１７Ｌ５、ＵＳＰ１７Ｌ７、ＵＳＰ１７Ｌ８、ＵＳＰ１８、ＵＳＰ１９、ＵＳＰ２０、ＵＳＰ２１、ＵＳＰ２２、ＵＳＰ２３、ＵＳＰ２４、ＵＳＰ２５、ＵＳＰ２６、ＵＳＰ２７Ｘ、ＵＳＰ２８、ＵＳＰ２９、ＵＳＰ３０、ＵＳＰ３１、ＵＳＰ３２、ＵＳＰ３３、ＵＳＰ３４、ＵＳＰ３５、ＵＳＰ３６、ＵＳＰ３７、ＵＳＰ３８、ＵＳＰ３９、ＵＳＰ４０、ＵＳＰ４１、ＵＳＰ４２、ＵＳＰ４３、ＵＳＰ４４、ＵＳＰ４５、ＵＳＰ４６、ＢＡＰ１、ＵＣＨＬ１、ＵＣＨＬ３、ＵＣＨＬ５、ＡＴＸＮ３、ＡＴＸＮ３Ｌ、ＯＴＵＢ１、ＯＴＵＢ２、ＭＩＮＤＹ１、ＭＩＮＤＹ２、ＭＩＮＤＹ３、ＭＩＮＤＹ４、またはＺＵＰ１である、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質が、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１であるターゲティングドメインとを含む。

【０３５７】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、表１に記載される、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質は、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、ターゲティングドメインとを含む。

【０３５８】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメインは表１に記載される、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質が、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、ターゲティングドメインとを含む。

【０３５９】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾ

ルタンパク質が、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、ターゲティングドメインとを含む。

【０３６０】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質は、ＣＤＫＬ５、ＡＴＰ７Ｂ、ＳＴＸＢＰ１、ＳＹＮＧＡＰ１、ＧＲＮ、ＪＡＧ１、ＤＥＰＤＣ５、ＴＳＣ２、ＴＳＣ１、ＫＩＦ１Ａ、ＤＮＭ１、ＳＨＡＮＫ３、ＤＭＤ、ＲＰ１、ＴＴＮ、ＤＹＮＣ１Ｈ１、ＴＲＩＯ、ＵＳＰ９Ｘ、ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、ターゲティングドメインとを含む。

【０３６１】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質は、配列番号２２１～２３８または２８７～２８９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、ターゲティングドメインとを含む。

【０３６２】

一実施形態では、融合タンパク質は、脱ユビキチン化酵素の触媒ドメイン、またはその機能的断片もしくは機能的バリアントを含むエフェクタードメインであって、触媒ドメインは、配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクタードメインと；サイトゾルタンパク質と特異的に結合するターゲティング部分を含むターゲティングドメインであって、サイトゾルタンパク質は、配列番号２２１～２３８または２８７～２８９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、ターゲティングドメインとを含む。

【０３６３】

例示的なＳＹＮＧＡＰ１ターゲティング融合タンパク質のアミノ酸配列は、下の表６に提供される。

【０３６４】

【表６－１】

表 6. enDub 融合タンパク質をターゲティングする例示的な SYNGAP1 のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
FLX00152 – Cezanne	320	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRP ILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEM PICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPT SQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKE ALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNG ANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAF APIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQA VIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHL LHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – Cezanne	321	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 – Cezanne	322	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTML RDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVIL SLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – Cezanne	323	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLE MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDP TSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEA FAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQ AVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLH LLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３６５】

【表６－２】

FLX00156 – Cezanne	324	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPI LQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMP ICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTS QRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEA LKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGA NCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFA PIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAV IPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLL HSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – Cezanne	325	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 – GSSSS リンカー – Cezanne	326	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPT RPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNE HPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWV SVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEK GVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMH LGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDS GGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKEN TKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – GSSSS リンカー – Cezanne	327	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKAL YALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS SEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVS MEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLAS VILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３６６】

【表６－３】

FLX00154 – GSSSS リンカー – Cezanne	328	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEK GFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRL ASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – GSSSS リンカー – Cezanne	329	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – GSSSS リンカー – Cezanne	330	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTR PPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEH PLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVS VDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKG VEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHL GTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSG GEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – GSSSS リンカー – Cezanne	331	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKAL YALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS SEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVS MEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLAS VILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３６７】

【表６－４】

FLX00152 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	332	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFS DREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGR LNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASS EPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADT MLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSM EQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	333	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHV SSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLM LRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNEL IKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHF SALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDN VRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	334	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRD LMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWN ELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRR PIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDS DNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	335	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKAL YALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS SEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVS MEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLAS VILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３６８】

【表６－５】

FLX00156 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	336	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSD REPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGG GSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRL NWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYA LMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSE PRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSME QKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	337	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHV SSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLM LRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNEL IKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHF SALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDN VRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	338	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTP EKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVS SNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVAL EQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIV VVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFS ALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	339	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQ SMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFH DRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQK EWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHV LRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGK DDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３６９】

【表６－６】

FLX00154 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	340	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIV SLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEW QKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVL AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	341	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHV SSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLM LRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNEL IKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHF SALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDN VRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	342	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPE KGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSS NGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALE QAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLR KALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIK LASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVV VADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSA LVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVR LASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	343	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQ SMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFH DRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQK EWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHV LRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGK DDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７０】

【表６－７】

FLX00152 VHH_2 – Cezanne	344	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNT YYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDS WGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLAT TGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQ QTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESS EEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIY LPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKW IPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH_2 – Cezanne	345	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QLQ LVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDID RSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADRR LIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRP PRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSV DPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGV EKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLG TNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTK EQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVK LHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 VHH_2 – Cezanne	346	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*Q VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVAD INTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAAD RWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDRE PTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGS NEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNW WVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALM EKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPR MHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQK ENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILS LEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７１】

【表６－８】

FLX00155 VHH_2 – Cezanne	347	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGG TFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGN GGRGHGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDD IVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQL PDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPL ATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWR WQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVE SSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGG IYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNV KWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH_2 – Cezanne	348	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGGG LVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWG QGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQE KRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLT VYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTG DGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQT QQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP LEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIP LSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH_2 – Cezanne	349	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQ LVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATIS WKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNT MSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRP PRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSV DPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGV EKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLG TNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTK EQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVK LHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７２】

【表６－９】

FLX00152 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	350	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNT YYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDS WGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRL LPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPL TDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSY MNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	351	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QLQ LVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDID RSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADRR LIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTML RDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVIL SLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	352	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*Q VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVAD INTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAAD RWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKG FSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNG GGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQA GRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKA LYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLA SSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVA DTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALV SMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLA SVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７３】

【表６－１０】

FLX00155 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	353	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGG TFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGN GGRGHGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPIL QRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPI CAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEAL KRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGAN CGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLH SYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	354	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGGG LVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWG QGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQ LPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLP LATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRW RWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGV ESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTD SEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMN VKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH_2 – GSSSS リンカー – Cezanne	355	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQ LVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATIS WKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNT MSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTML RDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVIL SLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７４】

【表６－１１】

FLX00152 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	356	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNT YYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDS WGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLE MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDP TSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEA FAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQ AVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLH LLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	357	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QLQ LVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDID RSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADRR LIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEK GFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRL ASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	358	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*Q VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVAD INTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAAD RWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSR TPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSH VSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLV ALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDL MLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNE LIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRP IVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAH FSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSD NVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７５】

【表６－１２】

FLX00155 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	359	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGG TFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGN GGRGHGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRP PRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSV DPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGV EKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLG TNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTK EQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVK LHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	360	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGGG LVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWG QGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPI LQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMP ICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTS QRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEA LKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGA NCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFA PIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAV IPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLL HSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH_2 – (GSSSS)2 リンカー – Cezanne	361	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQ LVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATIS WKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNT MSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEK GFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRL ASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７６】

【表６－１３】

FLX00152 VHH_2 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	362	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVA DINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQA IRTTTHFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNT YYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDS WGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH_2 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	363	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVS DIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QLQ LVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDID RSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADRR LIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRD LMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWN ELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRR PIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDS DNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 VHH_2 – (GSSSS)3 リンカー – Cezanne	364	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*Q VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVAD INTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAAD RWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEG SGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVS LARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGF HDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAH VLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７７】

【表６－１４】

FLX00155 VHH_2 –(GSSSS)3 リンカー –Cezanne	365	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVS AITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGG TFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGN GGRGHGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTML RDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVIL SLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH_2 –(GSSSS)3 リンカー –Cezanne	366	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVS TISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQLVESGGG LVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWG QGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTR PPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEH PLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVS VDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKG VEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHL GTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSG GEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH_2 –(GSSSS)3 リンカー –Cezanne	367	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVA TISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS*QVQ LVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATIS WKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNT MSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGSGGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRD LMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWN ELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRR PIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDS DNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０３７８】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２０～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９

７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号

３３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９

％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７

％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む。

【０３７９】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２０～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３２９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％

、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３３９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％

、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３４９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、ま

たは１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５８のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３５９のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６０のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６１のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６２のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６３のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６４のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６５のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、配列番号３６７のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列からなる。

【０３８０】

５．３．４．１　さらなる例示的な実施形態

限定するものとして解釈すべきではない、本明細書に記載される融合タンパク質のさらなる例示的な実施形態は、下に提供される。

【０３８１】

実施形態１。（ａ）脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分であって、ヒト脱ユビキチン化酵素は、配列番号１～１１２のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、エフェクター部分と、サイトゾルタンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、$(ＶＨＨ)_2$またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０３８２】

実施形態２。配列番号１１３～２２０または２８６のうちいずれか１つのアミノ酸配列

と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分と、サイトゾルタンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$、またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０３８３】

実施形態３。配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、脱ユビキチン化を媒介することが可能なヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含むエフェクター部分と、サイトゾルタンパク質と特異的に結合する、ＶＨＨ、（ＶＨＨ）$_2$、またはｓｃＦｖを含むターゲティング部分とを含む融合タンパク質。

【０３８４】

実施形態４。サイトゾルタンパク質が、サイクリン依存性キナーゼ様５（ＣＤＫＬ５）、銅輸送ＡＴＰアーゼ２（ＡＴＰ７Ｂ）、シンタキシン結合タンパク質１（ＳＴＸＢＰ１）、Ｒａｓ／Ｒａｐ　ＧＴＰアーゼ活性化タンパク質（ＳＹＮＧＡＰ１）、プログラニュリン（ＧＲＮ）、ジャギド１タンパク質（ＪＡＧ１）、ＧＡＴＯＲ複合体タンパク質ＤＥＰＤＣ５（ＤＥＰＤＣ５）、ツベリン（ＴＳＣ２）、ハマルチン（ＴＳＣ１）、キネシン様タンパク質ＫＩＦ１Ａ（ＫＩＦ１Ａ）、ダイナミン－１（ＤＮＭ１）、ＳＨ３およびマルチプルアンキリンリピートドメインタンパク質３（ＳＨＡＮＫ３）、ジストロフィン（ＤＭＤ）、酸素調節タンパク質１（ＲＰ１）、タイチン（ＴＴＮ）、細胞質ダイニン１重鎖１（ＤＹＮＣ１Ｈ１）、ＴＲＩＯおよびＦアクチン結合タンパク質（ＴＲＩＯ）、高可能性ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＦＡＦ－Ｘ（ＵＳＰ９Ｘ）、パイリンドメイン含有タンパク質２（ＰＹＤＣ２）、シスタチンＢ（ＣＳＴＢ）、またはプテリン－４－アルファ－カルビノールアミンデヒドラターゼ（ＰＣＢＤ１）である、実施形態１～３のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３８５】

実施形態５。前記サイトゾルタンパク質が、ＳＨＡＮＫ３、ＳＹＮＧＡＰ１、ＰＹＣＤ２、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、実施形態１～４のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３８６】

実施形態６。前記サイトゾルタンパク質が、ＳＨＡＮＫ３、ＳＹＮＧＡＰ１、ＣＳＴＢ、またはＰＣＢＤ１である、実施形態１～５のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３８７】

実施形態７。前記サイトゾルタンパク質がＳＹＮＧＡＰ１である、実施形態１～６のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３８８】

実施形態８。前記ターゲティング部分がＶＨＨまたは（ＶＨＨ）$_2$である、実施形態１～７のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３８９】

実施形態９。前記ターゲティング部分が、表３に記載されたＶＨＨを含む、実施形態１～８のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９０】

実施形態１０。前記ターゲティング部分が、表３に記載されたＶＨＨのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含むＶＨＨを含む、実施形態１～９のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９１】

実施形態１１。前記ＶＨＨが、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、

もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む、実施形態１～１０のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９２】

実施形態１２。前記ターゲティング部分が、表３に記載されたＶＨＨのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＶＨＨを含む、実施形態１～１１のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９３】

実施形態１３。前記ターゲティング部分が、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含むＶＨＨを含む、実施形態１～１２のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９４】

実施形態１４。前記ターゲティング部分が、表３に記載された第１のＶＨＨおよび表３に記載された第２のＶＨＨを含む$(VHH)_2$を含む、実施形態１～１３のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９５】

実施形態１５。前記第１のＶＨＨのアミノ酸配列が、前記第２のＶＨＨのアミノ酸配列と１００％同一である、実施形態１４の融合タンパク質。

【０３９６】

実施形態１６。前記第１の$(VHH)_2$が、表３に記載されたＶＨＨのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含み；前記第２の$(VHH)_2$が、表３に記載されたＶＨＨのＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む、実施形態１４～１５のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９７】

実施形態１７。前記第１の$(VHH)_2$が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含み；前記第１の$(VHH)_2$が、配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９０、２９４、２９８、３０２、３０６、もしくは３１０のアミノ酸配列を含むＣＤＲ１；配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列、または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９１、２９５、２９９、３０３、３０７、もしくは３１１のアミノ酸配列を含むＣＤＲ２；および／または配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ

酸配列または１、２、もしくは３つのアミノ酸修飾（例えば、置換、欠失、もしくは付加）を有する配列番号２９２、２９６、３００、３０４、３０８、もしくは３１２のアミノ酸配列を含むＣＤＲ３を含む、実施形態１４～１６のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９８】

実施形態１８。前記第１の$(VHH)_2$が、表３に記載されるＶＨＨのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２の$(VHH)_2$が、表３に記載されるＶＨＨのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１４～１７のいずれか１つの融合タンパク質。

【０３９９】

実施形態１９。前記第１の$(VHH)_2$が、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記第２の$(VHH)_2$が、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、または３１３のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１４～１８のいずれか１つの融合タンパク質。

【０４００】

実施形態２１。脱ユビキチン化を媒介することが可能であるヒト脱ユビキチン化酵素の機能的断片を含む前記エフェクター部分が、配列番号２８６のアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含み；前記ターゲティング部分が、配列番号２９３、２９７、３０１、３０５、３０９、３１３、または３１４～３１９のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１～１９のいずれか１つの融合タンパク質。

【０４０１】

実施形態２０。配列番号３２０～３６７のうちいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも８０％、８１％、８２％、８３％、８４％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％同一のアミノ酸配列を含む、実施形態１～１９のうちいずれか１つの融合タンパク質。

【０４０２】

<u>５．３．５　融合タンパク質を製造する方法</u>

本明細書に記載される融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の従来技術、例えば、組換え技術または化学合成（例えば、固相ペプチド合成）によって製造することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質は、細胞（例えば真核細胞、例えば哺乳動物細胞）における組換え発現により製造される。簡潔には、融合タンパク質は、融合タンパク質をコードするＤＮＡを合成することおよびＤＮＡを任意の適切な発現ベクター中にクローニングすることによって製造することができる。多数のクローニングベクターが、当業者に公知であり、適切なクローニングベクターの選択は、好みの問題である。遺伝子を、プロモーター、リボソーム結合部位（細菌発現について）、ならびに場合によりオペレーターおよび／または１つもしくは複数のエンハンサーエレメントの制御下に置き、それにより、融合タンパク質をコードするＤＮＡ配列が、この発現構築物を含有するベクターによって形質転換された宿主細胞中でＲＮＡに転写されるようにすることができる。コード配列は、シグナルペプチドまたはリーダー配列を含有する場合も、また、含有しな

い場合もある。異種リーダー配列は、宿主生物から発現されたポリペプチドの分泌を引き起こすコード配列に付加することができる。宿主細胞の増殖と比べたタンパク質配列の発現調節を可能にする他の調節配列もまた望ましい場合がある。このような調節配列は当業者に公知であり、例には、調節化合物の存在を含む化学または物理刺激に応答して遺伝子の発現をオンオフさせるものが含まれる。他の種類の調節エレメントはまた、ベクター、例えばエンハンサー配列中に存在し得る。制御配列および他の調節配列は、ベクター、例えば上記のクローニングベクターへの挿入前にコード配列にライゲートされる場合がある。あるいは、制御配列および適切な制限部位をすでに含有する発現ベクター中に、コード配列を直接クローニングすることができる。

【０４０３】

次いで、発現ベクターは、適切な宿主細胞を形質転換するために使用され得る。いくつかの哺乳動物細胞株は、当技術分野において公知であり、それには、アメリカ培養細胞系統保存機関（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）（ＡＴＣＣ）から入手可能な不死化細胞株、例えば、それに限定されないが、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＣＨＯ－懸濁細胞（ＣＨＯ－Ｓ）、ＨｅＬａ細胞、ＨＥＫ２９３、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ＶＥＲＯ、ＨｅｐＧ２、メイディンダービー－ウシ腎臓（ＭＤＢＫ）細胞、ＮＯＳ、Ｕ２ＯＳ、Ａ５４９、ＨＴ１０８０、ＣＡＤ、Ｐ１９、ＮＩＨ３Ｔ３、Ｌ９２９、Ｎ２ａ、ＭＣＦ－７、Ｙ７９、ＳＯ－Ｒｂ５０、ＤＵＫＸ－Ｘ１１、およびＪ５５８Ｌが含まれる。

【０４０４】

選択された発現システムおよび宿主に応じて、融合タンパク質は、上記発現ベクターによって形質転換された宿主細胞を、融合タンパク質が発現される条件下で増殖させることによって産生される。次いで、融合タンパク質は、宿主細胞から単離され、精製される。発現システムが増殖培地中に融合タンパク質を分泌するならば、融合タンパク質を培地から直接精製することができる。融合タンパク質が分泌されないならば、これは、細胞溶解物から単離される。適切な増殖条件および回収方法の選択は、当業者の技能の範囲内である。精製した後、融合タンパク質のアミノ酸配列は、すなわち、エドマン分解に続くＨＰＬＣによるアミノ酸分析の繰り返しサイクルによって決定することができる。他のアミノ酸配列決定方法もまた、当技術分野において公知である。精製した後、融合タンパク質の機能性を、例えば本明細書に記載されるように、例えば二機能性ＥＬＩＳＡを利用して評価することができる。

【０４０５】

上記のように、融合タンパク質の機能性は、当技術分野において公知の任意の方法によって試験することができる。各機能性は、別々のアッセイで測定することができる。例えば、ターゲティングドメインの標的タンパク質への結合は、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定することができる。エフェクタードメインの触媒活性は、当技術分野において公知の任意の標準的な脱ユビキチン化酵素活性アッセイ、例えば、ＢｉｏＶｉｓｉｏｎ脱ユビキチン化酵素活性アッセイキット（蛍光分析）カタログ番号Ｋ４８５－１００を製造業者の説明書により使用して測定することができる。本明細書に記載された融合タンパク質の脱ユビキチン化酵素活性は、例えば、蛍光基質が切断されたときに脱ユビキチン化酵素活性を検出するための蛍光脱ユビキチン化酵素基質を使用することによって測定することができる。脱ユビキチン化酵素活性はまた、本明細書に提供される実施例に示される材料および方法により測定することができる。

【０４０６】

５．４　核酸、宿主細胞、ベクター、およびウイルス粒子

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸分子が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸分子はＤＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子はＲＮＡ分子である。一部の実施形態では、核酸分子は、少なくとも１つの修飾核酸（例えば、核酸分子の安定性を増加させるもの）、例えば、ホスホロチオエート（ｐｈｏｓｐｈｏｒｏｔｈｉｏａｔｅ）、Ｎ６－メチルアデノシン（ｍ６Ａ）、Ｎ６，２’－Ｏ－ジメチル

アデノシン（ｍ６Ａｍ）、８－オキソ－７，８－ジヒドログアノシン（８－ｏｘｏＧ）、シュードウリジン（Ψ）、５－メチルシチジン（ｍ５Ｃ）、およびＮ４－アセチルシチジン（ａｃ４Ｃ）を含有する。

【０４０７】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含む宿主細胞（または宿主細胞集団）が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。一部の実施形態では、核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれていない。一部の実施形態では、核酸は、細胞のエピソーム中に存在する。一部の実施形態では、宿主細胞はヒト細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は哺乳動物細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ネコ、イヌ、またはヒト細胞である。一部の実施形態では、宿主細胞は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏ、またはｉｎ　ｖｉｖｏで改変されている。

【０４０８】

核酸は、当技術分野において公知の（例えば本明細書に記載される）任意の適切な方法によって宿主細胞に導入することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レトロウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、またはコクサッキーウイルス送達システム）を利用して、融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を、宿主細胞を用いた発現のために送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０４０９】

一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、融合タンパク質をコードする非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）を使用して宿主細胞に送達される。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、宿主細胞のゲノムに組み込まれている。当技術分野において公知の例示的な非ウイルス性トランスフェクション方法には、例えば、ｅｘ　ｖｉｖｏトランスフェクションによる、注射（例えば、マイクロインジェクション）、エレクトロポレーション、リポソーム媒介トランスフェクション、受容体媒介トランスフェクション、微粒子銃による、炭化ケイ素系繊維を用いた撹拌による、ＤＮＡの直接送達が含まれるが、それに限定されない。このような技術の適用により、コードされた融合タンパク質を発現するために、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸がこれらの細胞に安定的にまたは一過性にトランスフェクトされる場合がある。

【０４１０】

一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質（例えば本明細書に記載される核酸）をコードする核酸を含むベクターが、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ベクターはウイルスベクターである。例示的なウイルスベクターには、レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、ヘルペスウイルスベクター、レンチウイルスベクター、ポックスウイルスベクター、ワクシニアウイルスベクター、水疱性口内炎ウイルスベクター、ポリオウイルスベクター、ニューカッスル病ウイルスベクター、エプスタイン－バーウイルスベクター、インフルエンザウイルスベクター、レオウイルスベクター、粘液腫ウイルスベクター、マラバウイルスベクター、ラブドウイルスベクター、およびコクサッキーウイルスベクターが含まれるが、それに限定されない。一部の実施形態では、ベクターは非ウイルス性ベクターである。一部の実施形態では、非ウイルス性ベクターはプラスミドである。

【０４１１】
一態様では、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸（例えば、本明細書に記載される核酸）を含むウイルス粒子（またはウイルス粒子の集団）が、本明細書に提供される。一部の実施形態では、ウイルス粒子はＲＮＡウイルスである。一部の実施形態では、ウイルス粒子はＤＮＡウイルスである。一部の実施形態では、ウイルス粒子は、二本鎖ゲノムを含む。一部の実施形態では、ウイルス粒子は、一本鎖ゲノムを含む。例示的なウイルス粒子には、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、またはコクサッキーが含まれるが、それに限定されない。
【０４１２】
５．５　医薬組成物
一態様では、１）本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子と；２）少なくとも１つの薬学的に許容され得る担体、賦形剤、安定化剤、緩衝剤、希釈剤、界面活性剤、保存剤および／または佐剤などとを含む医薬組成物が、本明細書に提供される（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PAを参照のこと）。当業者は、医薬組成物中に包含するために適した賦形剤を選択することができる。例えば、医薬組成物の製剤は、投与経路（例えば、静脈内、皮下など）、および／または医薬組成物内に含有される活性分子（例えば、ウイルス粒子、非ウイルス性ベクター、ベクター内に含有されない核酸）に基づき異なる場合がある。
【０４１３】
許容され得る担体、賦形剤、または安定化剤は、好ましくは採用された投薬量および濃度でレシピエントに無毒であり、それには、緩衝剤、例えばリン酸塩、クエン酸塩、もしくは他の有機酸；アスコルビン酸もしくはメチオニンを含む抗酸化剤；保存剤（例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム塩化物；ヘキサメトニウム塩化物；ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物；フェノール、ブチルアルコールもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えばメチルパラベンもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；３－ペンタノール；もしくはｍ－クレゾール）；低分子量（約１０残基未満の）ポリペプチド；タンパク質、例えば血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えばグリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、もしくはリジン；単糖、二糖、またはグルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート剤、例えばＥＤＴＡ；糖、例えばスクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えばナトリウム；金属複合体（例えば、Ｚｎ－タンパク質複合体）；および／または非イオン界面活性剤、例えばＴＷＥＥＮ（登録商標）、ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（登録商標）もしくはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）が含まれる。
【０４１４】
一実施形態では、本開示は、医薬としての使用のための本明細書に記載される融合タンパク質を含む医薬組成物を提供する。別の実施形態では、本開示は、がんの治療のための方法における使用のための医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示された融合タンパク質、および場合により１つまたは複数のさらなる予防または治療剤を薬学的に許容され得る担体中に含む。
【０４１５】
医薬組成物は、対象への任意の投与経路のために製剤化される場合がある。投与経路の具体例には、非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）が含まれる。一部の実施形態

では、医薬組成物は、静脈内投与のために製剤化されている。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下投与のために製剤化されている。注射剤は、従来の形態で、溶液または懸濁物のいずれかとして調製することができる。注射剤は、１つまたは複数の賦形剤を含有し得る。例示的な賦形剤には、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールが含まれる。加えて、所望であれば、投与するべき医薬組成物はまた、無毒の補助物質、例えば湿潤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定化剤、溶解強化剤、または例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンもしくはシクロデキストリンなどの他の薬剤を少量含有し得る。

【０４１６】

一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与のために製剤化されている。静脈内投与に適した担体には、生理食塩水もしくはリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）、またはグルコース、ポリエチレングリコール、もしくはポリプロピレングリコールもしくはそれらの混合物などの増粘もしくは可溶化剤を含有する溶液が含まれる。

【０４１７】

ｉｎ　ｖｉｖｏ投与のために使用するべき組成物は、無菌であり得る。これは、例えば、無菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

【０４１８】

本明細書に記載される非経口製品中に使用される薬学的に許容され得る担体には、例えば、水性媒体、非水性媒体、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化および分散剤、乳化剤、封鎖もしくはキレート剤または他の薬学的に許容され得る物質が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数中に組み込むことができる水性媒体の例には、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロースまたは乳酸加リンゲル注射液が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数中に組み込むことができる非水性非経口媒体には、植物由来の固定油、綿実油、コーン油、ゴマ油またはラッカセイ油が含まれる。静細菌または静真菌濃度の抗菌剤を本明細書に記載される非経口製品に添加し、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルエステルおよびｐ－ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサール、ベンザルコニウム塩化物またはベンゼトニウム塩化物が入った多回容器中にパッケージングすることができる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる等張化剤には、塩化ナトリウムまたはデキストロースが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる緩衝剤には、リン酸塩またはクエン酸塩が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる抗酸化剤には、重硫酸ナトリウムが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる局所麻酔薬には、プロカイン塩酸塩が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる懸濁化および分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルピロリドンが含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる乳化剤には、ポリソルベート８０（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）が含まれる。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる金属イオンの封鎖またはキレート剤はＥＤＴＡである。本明細書に記載される製剤のうち１つまたは複数に組み込むことができる薬学的担体にはまた、水混和性媒体のためのエチルアルコール、ポリエチレングリコールもしくはプロピレングリコール；またはｐＨ調整のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸もしくは乳酸が含まれる。

【０４１９】

医薬組成物に採用すべき正確な用量はまた、投与経路、およびそれによって引き起こされる状態の重篤度に依存し、医師の判断および各対象の状況により決定すべきである。例えば、有効用量はまた、投与手段、標的部位、対象の生理学的状態（年齢、体重、および健康を含む）、投与される他の医薬、または治療法が予防的であるかもしくは治療的であるかに応じて変動し得る。治療投薬量は、好ましくは、安全性および有効性を最適化する

ために設定される。

【０４２０】

５．６　治療的使用の方法

一態様では、疾患を有する対象に、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子を投与することによる、対象における疾患を治療する方法が、本明細書に提供される。

【０４２１】

融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の方法により宿主細胞に送達することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、ｅｎａｄｅｎｏｔｕｃｉｒｅｖまたはコクサッキー）を利用して、対象の細胞集団内での発現のために融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団のゲノム中に組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは、複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０４２２】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、担体（例えば、ナノ粒子、リポソーム、ミクロスフェア）内で複合体化されている。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする、非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）内の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。

【０４２３】

５．６．１　投与

融合タンパク質は、当技術分野において公知の任意の方法を介して宿主細胞に送達することができる。例えば、ウイルス送達システム（例えば、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、レンチウイルス、ポックスウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ポリオウイルス、ニューカッスル病ウイルス、エプスタイン－バーウイルス、インフルエンザウイルス、レオウイルス、粘液腫ウイルス、マラバウイルス、ラブドウイルス、ｅｎａｄｅｎｏｔｕｃｉｒｅｖまたはコクサッキー）を利用して、対象の細胞集団内での発現のために融合タンパク質をコードする核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ分子）を送達することができる。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団内のエピソームに存在する。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする核酸は、対象の細胞集団のゲノム内に組み込まれている。一部の実施形態では、ウイルスは、複製可能である。一部の実施形態では、ウイルスは複製欠損である。

【０４２４】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、対象に投与される。一部の実施形態では、核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）は、担体（例えば、ナノ粒子、リポソーム、ミクロスフェア）内で複合体化されている。一部の実施形態では、融合タンパク質をコードする、非ウイルス性ベクター（例えばプラスミド）内の核酸（ＤＮＡまたはＲＮＡ）が対象に投与される。

【０４２５】

一部の実施形態では、融合タンパク質は、非経口的に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、リンパ内、病巣内、嚢内

、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外または胸骨内の注射または注入を介して投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は皮下に投与される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、非経口でない経路を介して、または経口的に投与される。他の非経口でない経路には、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内、膣内、直腸、舌下または局所が含まれる。投与はまた、例えば、１回、複数回、および／または１つもしくは複数の長期間にわたり行うことができる。

【０４２６】

一部の実施形態では、本明細書に開示された方法は、標準治療方法の代わりに使用される。ある特定の実施形態では、標準治療方法は、本明細書に開示された任意の方法と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、本明細書に開示された方法は、標準治療方法が失敗した後に使用される。一部の実施形態では、融合タンパク質は、さらなる治療剤と同時に投与される、その前に投与される、またはその後に投与される。一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。

【０４２７】

５．６．２　例示的な遺伝性疾患

一部の実施形態では、疾患は、機能的標的サイトゾルタンパク質の発現の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、機能的標的サイトゾルタンパク質の安定性の減少に関連する。一部の実施形態では、疾患は、標的サイトゾルタンパク質のユビキチン化の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患は、標的サイトゾルタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。一部の実施形態では、疾患はハプロ不全疾患である。

【０４２８】

一部の実施形態では、疾患は遺伝性疾患である。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、機能的標的サイトゾルタンパク質の発現の減少に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、機能的標的サイトゾルタンパク質の安定性の減少に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、標的サイトゾルタンパク質のユビキチン化の増加に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患は、標的サイトゾルタンパク質のユビキチン化および分解の増加に関連する。一部の実施形態では、遺伝性疾患はハプロ不全疾患である。

【０４２９】

一部の実施形態では、疾患はてんかん性脳症である。一部の実施形態では、てんかん性脳症は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、早期乳児てんかん性脳症は、早期乳児てんかん性脳症２型、または早期乳児てんかん性脳症４型である。

【０４３０】

一部の実施形態では、疾患は、ＳＹＮＧＡＰ１脳症、ＣＤＫＬ５欠損障害、ＳＴＸＢＰ１脳症、早期乳児てんかん性脳症２型、ウィルソン病、早期乳児てんかん性脳症４型、精神遅滞、常染色体優性５、原発性進行性失語症およびＦＴＤ（前頭側頭変性症）、アラジル症候群１、多様な焦点を示す家族性焦点性てんかん１、結節性硬化症－２、結節性硬化症－１、ＫＩＦ１Ａ関連神経障害、脳症、フェラン－マクダーミド症候群、ベッカー型筋ジストロフィー、ＲＰ１、網膜色素変性症１、拡張型心筋症１Ｇ、ＤＹＮＣ１Ｈ１症候群、ＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）、またはＵＳＰ９Ｘ発達障害である。

【０４３１】

一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１であり、疾患はＳＹＮＧＡＰ１脳症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＹＮＧＡＰ１であり、疾患は精神遅滞、常染色体優性５である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患はＣＤＫＬ５欠損障害である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＤＫＬ５であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症２型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＡＴＰ７Ｂであり、疾患はウィルソン病である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患はＳＴＸＢＰ１脳症である。一部の実施形態では、標的サ

イトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＴＸＢＰ１であり、疾患は早期乳児てんかん性脳症４型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＧＲＮであり、疾患は原発性進行性失語症およびＦＴＤ（前頭側頭変性症）である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＪＡＧ１であり、疾患はアラジル症候群１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＥＰＤＣ５であり、疾患はてんかん（例えば、多様な焦点を示す家族性焦点性１）である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症２型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ２であり、疾患は結節性硬化症１型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症１型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＳＣ１であり、疾患は結節性硬化症２型である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＫＩＦ１Ａであり、疾患はＫＩＦ１Ａ関連神経障害である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＮＭ１であり、疾患はＤＮＭ１脳症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＮＭ１であり、疾患は脳症である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＳＨＡＮＫ３であり、疾患はフェラン－マクダーミド症候群である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＭＤであり、疾患はベッカー型筋ジストロフィーである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＲＰ１であり、疾患は網膜色素変性症１である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＴＮであり、疾患は拡張型心筋症１Ｇである。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＤＹＮＣ１Ｈ１であり、疾患はＤＹＮＣ１Ｈ１症候群である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＴＲＩＯであり、疾患はＴＲＩＯ関連知的障害（ＩＤ）である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＵＳＰ９Ｘであり、疾患はＵＳＰ９Ｘ発達障害である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＣＳＴＢであり、疾患は進行性ミオクローヌスてんかん１（ＥＰＭ１）である。一部の実施形態では、標的サイトゾルタンパク質はＰＣＢＤ１であり、疾患はＢＨ４欠損高フェニルアラニン血症Ｄ（ＨＰＡＢＨ４Ｄ）である。

【０４３２】

５．７　キット

一態様では、治療的使用のための、本明細書に記載される融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むウイルス粒子を含むキットが、本明細書に提供される。キットは、典型的には、キットの内容物の使用目的を示すラベルおよび使用説明書を含む。期限ラベルは、キット上もしくはキットと共に供給される、またはその他の方法でキットに付随する任意の文書または記録資料を含む。したがって、本開示は、疾患（例えば遺伝性疾患）を患う対象を治療するためのキットを提供し、キットは、（ａ）融合タンパク質、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸、本明細書に記載される融合タンパク質をコードする核酸を含むベクター、または本明細書に記載される融合物をコードする核酸を含むウイルス粒子の投薬量と；（ｂ）本明細書に開示された治療方法のいずれかで融合タンパク質を使用するための説明書とを含む。

【実施例】

【０４３３】

本発明は、さらに限定するものとして解釈すべきでない、以下の実施例によってさらに例証される。

【０４３４】

６．１

[実施例１]

ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素の生成

本実施例は、蛍光タグ付き標的タンパク質をフルオロフォアタグ付き操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤＵＢ）と一緒に使用して、ｅｎＤＵＢに関連する発現のアップレギュレーションを実証する一般的実験方法を提供する。例証目的で、下に開示される構築物を、哺乳動物発現に適したベクター中に合成する。一般的に、標的タンパク質は、第２レポーターとしてのＣ末端のＹＦＰに続くＰ２Ａ切断シグナルおよびｍＣｈｅｒｒｙタンパク質付きで（標的タンパク質－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ）発現される。この構築物を、ＣＦＰタンパク質に続くＰ２Ａシグナル、およびＹＰＦに特異的に結合するナノボディに続く操作ＤＵＢから構成される三機能性融合タンパク質（ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－抗ＹＦＰナノボディ－ｅｎＤＵＢ）の存在下で共トランスフェクトする。薬物治療応用では、ターゲティングナノボディ（または他の特異的バインダー）が、細胞中のアップレギュレーションすべき野生型（または疾患起因変異体）タンパク質に方向付けられ、一方、ｅｎＤＵＢは標的タンパク質に対する結合タンパク質と融合している。標的タンパク質結合部分は、アップレギュレーションすべき標的タンパク質と特異的に相互作用する任意の抗体もしくは抗体断片、ナノボディ、または任意の他の非抗体足場、例えばフィブロネクチン、アンチカリン、アンキリンリピートもしくは天然結合タンパク質であり得る。被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列は、下の表７に提供される。

【０４３５】

【表７－１】

表 7. 被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
標的タンパク質		
LCK キナーゼ	239	MGCGCSSHPEDDWMENIDVCENCHYPIVPLDGKGTLLIRNGSEVRDPL VTYEGSNPPASPLQDNLVIALHSYEPSHDGDLGFEKGEQLRILEQSGE WWKAQSLTTGQEGFIPFNFVAKANSLEPEPWFFKNLSRKDAERQLLAP GNTHGSFLIRESESTAGSFSLSVRDFDQNQGEVVKHYKIRNLDNGGFY ISPRITFPGLHELVRHYTNASDGLCTRLSRPCQTQKPQKPWWEDEWEV PRETLKLVERLGAGQFGEVWMGYYNGHTKVAVKSLKQGSMSPDAFLAE ANLMKQLQHQRLVRLYAVVTQEPIYIITEYMENGSLVDFLKTPSGIKL TINKLLDMAAQIAEGMAFIEERNYIHRDLRAANILVSDTLSCKIADFG LARLIEDNEYTAREGAKFPIKWTAPEAINYGTFTIKSDVWSFGILLTE IVTHGRIPYPGMTNPEVIQNLERGYRMVRPDNCPEELYQLMRLCWKER PEDRPTFDYLRSVLEDFFTATEGQYQPQP
YES1 キナーゼ	240	MGCIKSKENKSPAIKYRPENTPEPVSTSVSHYGAEPTTVSPCPSSSAK GTAVNFSSLSMTPFGGSSGVTPFGGASSSFSVVPSSYPAGLTGGVTIF VALYDYEARTTEDLSFKKGERFQIINNTEGDWWEARSIATGKNGYIPS NYVAPADSIQAEEWYFGKMGRKDAERLLLNPGNQRGIFLVRESETTKG AYSLSIRDWDEIRGDNVKHYKIRKLDNGGYYITTRAQFDTLQKLVKHY TEHADGLCHKLTTVCPTVKPQTQGLAKDAWEIPRESLRLEVKLGQGCF GEVWMGTWNGTTKVAIKTLKPGTMMPEAFLQEAQIMKKLRHDKLVPLY AVVSEEPIYIVTEFMSKGSLLDFLKEGDGKYLKLPQLVDMAAQIADGM AYIERMNYIHRDLRAANILVGENLVCKIADFGLARLIEDNEYTARQGA KFPIKWTAPEAALYGRFTIKSDVWSFGILQTELVTKGRVPYPGMVNRE VLEQVERGYRMPCPQGCPESLHELMNLCWKKDPDERPTFEYIQSFLED YFTATEPQYQPGENL
オーロラキナーゼ A	241	MDRSKENCISGPVKATAPVGGPKRVLVTQQFPCQNPLPVNSGQAQRVL CPSNSSQRVPLQAQKLVSSHKPVQNQKQKQLQATSVPHPVSRPLNNTQ KSKQPLPSAPENNPEEELASKQKNEESKKRQWALEDFEIGRPLGKGKF GNVYLAREKQSKFILALKVLFKAQLEKAGVEHQLRREVEIQSHLRHPN ILRLYGYFHDATRVYLILEYAPLGTVYRELQKLSKFDEQRTATYITEL ANALSYCHSKRVIHRDIKPENLLLGSAGELKIADFGWSVHAPSSRRTT LCGTLDYLPPEMIEGRMHDEKVDLWSLGVLCYEFLVGKPPFEANTYQE TYKRISRVEFTFPDFVTEGARDLISRLLKHNPSQRPMLREVLEHPWIT ANSSKPSNCQNKESASKQS
蛍光タンパク質		
YFP	242	VSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQER TIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYN YNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGP VLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK
mCherry	243	MVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQT AKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGF KWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKK TMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPV QLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK

【０４３６】

【表７－２】

CFP	244	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFI CTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQE RTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEY NYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDG PVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK
A2 ペプチド		
P2A	245	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
T2A	246	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
E2A	247	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
標的バインダー		
YFP ターゲティングナノボディー	248	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWV AGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC NVNVGFEYWGQGTQVTVSS
LCK バインダー (モノボディ)	249	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDFYHITYGETGGNSPVQ EFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAYVSYPEYYFPSPISINYRT
YES1 キナーゼバインダー (モノボディ)	250	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDYYFITYGETGGNSPVQ EFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINY RT
オーロラキナーゼ A バインダー (モノボディ)	251	GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQ EFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWGSYSPISINYRT
EnDUBS		
Cezanne	252	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYE SLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEV PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPL SSDAQAPLAQ
OTUD1	253	DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQS LHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELL AMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNG HYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQN ACS

【０４３７】

【表７－３】

TRABID	254	LEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIA RQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAA KCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIE DLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALW NRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDW ESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALG YTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLH VHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLV TQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
USP21	255	SDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRR DFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYV PSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRR GGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQAC GYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAP VCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFP LQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHV YNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
OTUD4	256	ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACI HYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDF IIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQ SLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
ヒトUSP3(完全長)核局在	257	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSWCCSVCRSNKSPWVCLTCSSVH CGRYVNGHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQHTVCMDCSSYSTYCY RCDDFVVNDTKLGLVQKVREHLQNLENSAFTADRHKKRKLLENSTLNS KLLKVNGSTTAICATGLRNLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCCYFKELPA VELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPE SLFYVVWKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLHLELQGGFNGVSRSAI LQENSTLSASNKCCINGASTVVTAIFGGILQNEVNCLICGTESRKFDP FLDLSLDIPSQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCLRSFTDLEELDETELYM CHKCKKKQKSTKKFWIQKLPKVLCLHLKRFHWTAYLRNKVDTYVEFPL RGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGSGVGSGHYTAYATHEG RWFHFNDSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQAKAGSDKL

【０４３８】

被験融合タンパク質のアミノ酸配列は、下の表８に提供される。

【０４３９】

【表８－１】

表 8. 例示的な被験融合タンパク質のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
LCK キナーゼ標的 – YFP-P2A – mCherrry	258	MGCGCSSHPEDDWMENIDVCENCHYPIVPLDGKGTLLIRNGSEVRDPLV TYEGSNPPASPLQDNLVIALHSYEPSHDGDLGFEKGEQLRILEQSGEWW KAQSLTTGQEGFIPFNFVAKANSLEPEPWFFKNLSRKDAERQLLAPGNT HGSFLIRESESTAGSFSLSVRDFDQNQGEVVKHYKIRNLDNGGFYISPR ITFPGLHELVRHYTNASDGLCTRLSRPCQTQKPQKPWWEDEWEVPRETL KLVERLGAGQFGEVWMGYYNGHTKVAVKSLKQGSMSPDAFLAEANLMKQ LQHQRLVRLYAVVTQEPIYIITEYMENGSLVDFLKTPSGIKLTINKLLD MAAQIAEGMAFIEERNYIHRDLRAANILVSDTLSCKIADFGLARLIEDN EYTAREGAKFPIKWTAPEAINYGTFTIKSDVWSFGILLTEIVTHGRIPY PGMTNPEVIQNLERGYRMVRPDNCPEELYQLMRLCWKERPEDRPTFDYL RSVLEDFFTATEGQYQPQPVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMK QHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGI DFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQ LADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTA AGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKE FMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWD ILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVT QDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGAL KGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNE DYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
YES1 キナーゼ標的 – YFP-P2A – mCherrry	259	MGCIKSKENKSPAIKYRPENTPEPVSTSVSHYGAEPTTVSPCPSSSAKG TAVNFSSLSMTPFGGSSGVTPFGGASSSFSVVPSSYPAGLTGGVTIFVA LYDYEARTTEDLSFKKGERFQIINNTEGDWWEARSIATGKNGYIPSNYV APADSIQAEEWYFGKMGRKDAERLLLNPGNQRGIFLVRESETTKGAYSL SIRDWDEIRGDNVKHYKIRKLDNGGYYITTRAQFDTLQKLVKHYTEHAD GLCHKLTTVCPTVKPQTQGLAKDAWEIPRESLRLEVKLGQGCFGEVWMG TWNGTTKVAIKTLKPGTMMPEAFLQEAQIMKKLRHDKLVPLYAVVSEEP IYIVTEFMSKGSLLDFLKEGDGKYLKLPQLVDMAAQIADGMAYIERMNY IHRDLRAANILVGENLVCKIADFGLARLIEDNEYTARQGAKFPIKWTAP EAALYGRFTIKSDVWSFGILQTELVTKGRVPYPGMVNREVLEQVERGYR MPCPQGCPESLHELMNLCWKKDPDERPTFEYIQSFLEDYFTATEPQYQP GENLVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQ ERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEY NYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGP VLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSG ATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGH EFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVK HPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVK LRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGH YDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRH STGGMDELYK

【０４４０】

【表８－２】

オーロラキナーゼA標的 – YFP- P2A – mCherrry	260	MDRSKENCISGPVKATAPVGGPKRVLVTQQFPCQNPLPVNSGQAQRVLC PSNSSQRVPLQAQKLVSSHKPVQNQKQKQLQATSVPHPVSRPLNNTQKS KQPLPSAPENNPEEELASKQKNEESKKRQWALEDFEIGRPLGKGKFGNV YLAREKQSKFILALKVLFKAQLEKAGVEHQLRREVEIQSHLRHPNILRL YGYFHDATRVYLILEYAPLGTVYRELQKLSKFDEQRTATYITELANALS YCHSKRVIHRDIKPENLLLGSAGELKIADFGWSVHAPSSRRTTLCGTLD YLPPEMIEGRMHDEKVDLWSLGVLCYEFLVGKPPFEANTYQETYKRISR VEFTFPDFVTEGARDLISRLLKHNPSQRPMLREVLEHPWITANSSKPSN CQNKESASKQSVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNI LGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQN TPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMD ELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMY GSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDG EFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRL KLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQY ERAEGRHSTGGMDELYK
CFP- P2A- Cezanne enDUB	261	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRL LPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPL TDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSY MNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP- P2A- OTUD1 enDUB	262	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGN CLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIA AAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDS LRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSM AISLSKMYIEQNACS

【０４４１】

【表８－３】

CFP- P2A-TRABID enDUB	263	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGD LAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQD MLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFL TDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLEL ATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDC SHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLE QTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLV DSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSR RRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
CFP- P2A-USP21 enDUB	264	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQ CLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEA VNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPP ILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFV GQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFT KEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSI KKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTAL CRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP- P2A-OTUD4 enDUB	265	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQV LHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQ VEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIV YPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-Cezanne enDUB	266	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEK GFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRL ASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０４４２】

【表８－４】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-OTUD1 enDUB	267	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEVEKQDK YLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHL DHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRL ESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWC KQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-TRABID enDUB	268	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSLEVDFKKLKQIKNRMK KTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAF DVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRRE IAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDV QKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIY DKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQE DWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLG YTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAG ANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLD CCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL
CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-USP21 enDUB	269	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSSDDKMAHHTLLLGSGH VGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTE AFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLL MERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLM WKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKK GFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFP RILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLY ALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLF YQLMQEPPRCL

【０４４３】

【表８－５】

CFP-P2A-a-YFP ナノボディ-OTUD4 enDUB	270	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYS MRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRK LVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGS FEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNF PEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKI VMELDTLEVADE
CFP-P2A-抗 LCK キナーゼターゲティングバインダー-Cezanne enDUB	271	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLY YLITYGETGDHWSGHQAFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAESY GESYSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDD IVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQL PDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPL ATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWR WQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVE SSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGG IYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNV KWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A-抗 LCK キナーゼターゲティングバインダー-OTUD1 enDUB	272	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLY YLITYGETGDHWSGHQAFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAESY GESYSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLY RAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQ DGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRP SIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAIS LSKMYIEQNACS

【０４４４】

【表８－６】

CFP-P2A-抗LCK キナーゼターゲティングバインダー-TRABID enDUB	273	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLY YLITYGETGDHWSGHQAFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAESY GESYSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAA IEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLA ILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDL VTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATR LDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHW FYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTH IFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWK SPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSE RKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRN HPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
CFP-P2A-抗LCK キナーゼターゲティングバインダー- USP21 enDUB	274	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN F GSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLYYLITYGETGDHWSGHQ AFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAESYGESYSPISINYRTSDD KMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQ EVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSG YSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLE EPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTF EVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQK TRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDF ASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVS ENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A-抗LCK キナーゼターゲティングバインダー-OTUD4 enDUB	275	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVLY YLITYGETGDHWSGHQAFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAESY GESYSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHS QSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEI SALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPI KYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE

【０４４５】

【表８－７】

CFP-P2A-抗YES1 キナーゼターゲティングバインダー-Cezanne enDUB	276	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDY YFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDD EYYMNESSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRL LPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPL TDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSY MNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A-抗YES1 キナーゼターゲティングバインダー-OTUD1 enDUB	277	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDY YFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDD EYYMNESSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGN CLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIA AAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDS LRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSM AISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A-抗YES1 キナーゼターゲティングバインダー-TRABID enDUB	278	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDY YFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDD EYYMNESSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGD LAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQD MLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFL TDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLEL ATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDC SHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLE QTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLV DSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSR RRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS

【０４４６】

【表８－８】

CFP-P2A-抗YES1 キナーゼターゲティングバインダー-USP21 enDUB	279	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDY YFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDD EYYMNESSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQ CLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEA VNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPP ILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFV GQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFT KEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSI KKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTAL CRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A-抗YES1 キナーゼターゲティングバインダー-OTUD4 enDUB	280	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVDY YFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDD EYYMNESSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQV LHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQ VEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIV YPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A-抗オーロラキナーゼ A ターゲティングバインダー-Cezanne enDUB	281	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVH YVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWG SYSPISINYRTPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLAT TGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQ QTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESS EEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIY LPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKW IPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A-抗オーロラキナーゼ A ターゲティングバインダー-OTUD1 enDUB	282	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVH YVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWG SYSPISINYRTDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRA VSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDG AWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSI WLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLS KMYIEQNACS

【０４４７】

【表８－９】

CFP-P2A-抗オーロラキナーゼAターゲティングバインダー-TRABID enDUB	283	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVH YVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWG SYSPISINYRTLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIE AYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAIL LTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVT FTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLD SRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFY TRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIF VLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSP IALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERK LLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHP LVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
CFP-P2A-抗オーロラキナーゼAターゲティングバインダー-USP21 enDUB	284	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVH YVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWG SYSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSST RPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTR FRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANG PVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKS CLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEEL ESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSV GVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQT GWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗オーロラキナーゼAターゲティングバインダー-OTUD4 enDUB	285	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFIC TTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERT IFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYI SHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLL PDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAATPTSLLISWDAPAVTVVH YVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAIDFYWG SYSPISINYRTATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQS RHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISA LSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKY KESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE

【０４４８】

６．２

[実施例２]

ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素の試験

特異的ターゲティングｅｎＤＵＢの状況での標的タンパク質のアップレギュレーションを実証するために、以下の実験を行う。

使用される構築物の概要：

● 非ターゲティングｅｎＤＵＢ融合体を使用する対照実験

○ 標的－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ

○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－ｅｎＤＵＢ（非ターゲティング対照ｅｎＤＵＢ）

● アップレギュレーションのための被験構築物：

○ 標的－ＹＦＰ－Ｐ２Ａ－ｍＣｈｅｒｒｙ
○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－ａ－ＹＦＰナノボディ－ｅｎＤＵＢ
● または、以下から構成される特異的ターゲティングｅｎＤＵＢ融合物
○ ＣＦＰ－Ｐ２Ａ－抗ターゲティングバインダー－ｅｎＤＵＢ

【０４４９】

ＹＦＰタグ付き標的タンパク質を有するプラスミドを、標的結合タンパク質と融合されたｅｎＤＵＢを有するプラスミドと一緒にＨＥＫ細胞への共トランスフェクションを行う。ターゲティングバインダーが存在しないｅｎＤＵＢを有する対照構築物もまた、標識標的タンパク質と一緒に共トランスフェクトする。２４～４８時間後、トランスフェクトされた細胞を、ＦＡＣＳまたは対照からのアップレギュレーションによって分析する。標的タンパク質上のｍＣｈｅｒｒｙシグナルを使用して、トランスフェクション効率について正規化し、一方、ＣＦＰシグナルを使用して、ｅｎＤＵＢ構築物のトランスフェクション効率について正規化する。標的タンパク質と融合されたＹＦＰは、標的遺伝子発現についての読出しであり、これを対照トランスフェクションにおけるシグナルに対してプロットする。対照からのＹＦＰ蛍光の相対的増加は、ｅｎＤＵＢの存在におけるアップレギュレーションを実証する。

【０４５０】

６．３

[実施例３]

融合タンパク質を試験するためのスクリーニングアッセイ

以下の実施例は、ターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素（ｅｎＤｕｂ）（例えば、本明細書に記載されるｅｎＤｕｂ）が標的タンパク質の発現を増加させる能力を分析するためのアッセイを説明するものである。一般的に、アッセイは、標的タンパク質に蛍光タグ（例えばＮａｎｏＬｕｃｉｆｅｒａｓｅ（ＮＬｕｃ））およびアルファ－タグ（α－タグ）をタグ付けすること；ならびにｅｎＤｕｂと抗アルファタグナノボディとの融合タンパク質に、切断可能なリンカーを経由して異なる蛍光タグ（例えば、ホタルルシフェラーゼ（ＦＬｕｃ））をタグ付けすることを伴う。２つの異なる蛍光タグの使用は、トランスフェクション／発現における変動を補償するためのシグナルの正規化を可能にする。それは、第２の蛍光タグが、切断可能なリンカーの切断により細胞内のｅｎＤｕｂ－抗アルファタグ融合タンパク質から迅速に切断されるからである。図２は、アッセイの細胞面の全般概略図を提供するものである。材料および方法を含むプロトコールを下に記載する。

【０４５１】

ＣＨＯ－Ｋ１細胞を０．２５％（ｗ／ｖ）トリプシン－ＥＤＴＡにより３７℃で５分間消化した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞培養物について完全培地を添加して消化を停止した。ＣＨＯ－Ｋ１細胞を８００ｒｐｍで５分間遠心分離した。遠心分離後、上清を捨て、ＣＨＯ－Ｋ１細胞を培地２ｍＬ中に再懸濁し、計数した。10^6個のＣＨＯ－Ｋ１細胞に４４０Ｖ下でＮＬｕｃおよびアルファ－タグでタグ付けした標的タンパク質をコードするプラスミド０．５μｇ、ならびにａ）ｅｎＤｕｂ－抗アルファタグナノボディ－ＦＬｕｃ融合タンパク質（実験）、ｂ）ｅｎＤｕｂ（対照）、または抗アルファタグナノボディ（対照）をコードするプラスミド１μｇをエレクトロポレーションした。５Ｅ＋４個／ウェルの細胞を２４ウェルプレート中に入れ、３７℃、５％CO_2で２４時間培養した。細胞を０．２５％（ｗ／ｖ）トリプシン－ＥＤＴＡにより３７℃で５分間消化した。完全培地を培養物に添加して、消化を停止し、ＮａｎｏＧｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）に使用するために細胞を計数した。このアッセイは、単一試料中のＦＬｕｃおよびＮＬｕｃ（登録商標）の検出を可能にする。製造業者の説明書（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ｒｅｐｏｒｔｅｒ Ａｓｓａｙ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ＃ＴＭ４２６）によりＮａｎｏＧｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ａｓｓａｙを実行した。簡潔には、１Ｅ＋４個／ウェルの細胞を９６ウェル

黒色プレートに入れ、３７℃、５％ CO_2で２４時間培養した。プレートをインキュベーターから取り出し、室温と平衡化させた。必要に応じて試料を改変して、出発体積８０μｌ／ウェルを有するようにした。ＯＮＥ－Ｇｌｏ（商標）ＥＸ Ｒｅａｇｅｎｔ ８０μｌをすべての試料ウェルに注入し、３分間インキュベートした。１秒積分時間を使用してすべての試料ウェルにおいてホタル発光を読み取った。すべての試料ウェルにＮａｎｏＤＬＲ（商標）Ｓｔｏｐ ＆ Ｇｌｏ（登録商標）Ｒｅａｇｅｎｔ ８０μｌを注入し；５分間インキュベートした。１秒積分時間を使用してすべての試料ウェルのＮａｎｏＬｕｃ（登録商標）発光を読み取った。製造業者の説明書（Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｄｕａｌ－Ｌｕｃｉｆｅｒａｓｅ（登録商標）Ｒｅｐｏｒｔｅｒ Ａｓｓａｙ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ Ｍａｎｕａｌ ＃ＴＭ４２６．）により分注ラインを洗浄し、データを分析した。

【０４５２】

アッセイに使用された融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列を下の表９に詳述する。

【０４５３】

【表９】

表 9. 被験融合タンパク質の構成要素のアミノ酸配列

説明		配列番号	アミノ酸配列
蛍光タンパク質	NanoLuc	385	VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNL GVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQ MGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTP NMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILA
	ホタルルシフェラーゼ	386	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYAL VPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRY GLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPA NDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQ KKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPG FNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVAL PHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDY KIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAIL ITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVN QRGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHS GDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELE SILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKG LTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK
アルファタグ		387	PSRLEEELRRRLTEP
P2A		388	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Cezanne (例示的な触媒ドメイン)		389	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDG NCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEF HVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ

【０４５４】

標的タンパク質、ＮＬｕｃ、およびアルファタグを含む例示的な標的融合タンパク質のアミノ酸配列を下の表１０に詳述する。

【０４５５】

【表１０－１】

表 10. 例示的な標的タンパク質-NLuc-アルファタグ融合タンパク質のアミノ酸配列

被験タンパク質	配列番号	アミノ酸配列
Shank3-nanoluc-アルファ-タグ-融合	390	MDGPGASAVVVRVGIPDLQQTKCLRLDPAAPVWAAKQRVLCALNHSLQD ALNYGLFQPPSRGRAGKFLDEERLLQEYPPNLDTPLPYLEFRYKRRVYA QNLIDDKQFAKLHTKANLKKFMDYVQLHSTDKVARLLDKGLDPNFHDPD SGECPLSLAAQLDNATDLLKVLKNGGAHLDFRTRDGLTAVHCATRQRNA AALTTLLDLGASPDYKDSRGLTPLYHSALGGGDALCCELLLHDHAQLGI TDENGWQEIHQACRFGHVQHLEHLLFYGADMGAQNASGNTALHICALYN QESCARVLLFRGANRDVRNYNSQTAFQVAIIAGNFELAEVIKTHKDSDV VPFRETPSYAKRRRLAGPSGLASPRPLQRSASDINLKGEAQPAASPGPS LRSLPHQLLLQRLQEEKDRDRDADQESNISGPLAGRAGQSKISPSGPGG PGPAPGPGPAPPAPPAPPPRGPKRKLYSAVPGRKFIAVKAHSPQGEGEI PLHRGEAVKVLSIGEGGFWEGTVKGRTGWFPADCVEEVQMRQHDTRPET REDRTKRLFRHYTVGSYDSLTSHSDYVIDDKVAVLQKRDHEGFGFVLRG AKAETPIEEFTPTPAFPALQYLESVDVEGVAWRAGLRTGDFLIEVNGVN VVKVGHKQVVALIRQGGNRLVMKVVSVTRKPEEDGARRRAPPPPKRAPS TTLTLRSKSMTAELEELASIRRRKGEKLDEMLAAAAEPTLRPDIADADS RAATVKQRPTSRRITPAEISSLFERQGLPGPEKLPGSLRKGIPRTKSVG EDEKLASLLEGRFPRSTSMQDPVREGRGIPPPPQTAPPPPPAPYYFDSG PPPAFSPPPPPGRAYDTVRSSFKPGLEARLGAGAAGLYEPGAALGPLPY PERQKRARSMIILQDSAPESGDAPRPPPAATPPERPKRRPRPPGPDSPY ANLGAFSASLFAPSKPQRRKSPLVKQLQVEDAQERAALAVGSPGPGGGS FAREPSPTHRGPRPGGLDYGAGDGPGLAFGGPGPAKDRRLEERRRSTVF LSVGAIEGSAPGADLPSLQPSRSIDERLLGTGPTAGRDLLLPSPVSALK PLVSGPSLGPSGSTFIHPLTGKPLDPSSPLALALAARERALASQAPSRS PTPVHSPDADRPGPLFVDVQARDPERGSLASPAFSPRSPAWIPVPARRE AEKVPREERKSPEDKKSMILSVLDTSLQRPAGLIVVHATSNGQEPSRLG GAEEERPGTPELAPAPMQSAAVAEPLPSPRAQPPGGTPADAGPGQGSSE EEPELVFAVNLPPAQLSSSDEETREELARIGLVPPPEEFANGVLLATPL AGPGPSPTTVPSPASGKPSSEPPPAPESAADSGVEEADTRSSSDPHLET TSTISTVSSMSTLSSESGELTDTHTSFADGHTFLLEKPPVPPKPKLKSP LGKGPVTFRDPLLKQSSDSELMAQQHHAASAGLASAAGPARPRYLFQRR SKLWGDPVESRGLPGPEDDKPTVISELSSRLQQLNKDTRSLGEEPVGGL GSLLDPAKKSPIAAARLFSSLGELSSISAQRSPGGPGGGASYSVRPSGR YPVARRAPSPVKPASLERVEGLGAGAGGAGRPFGLTPPTILKSSSLSIP HEPKEVRFVVRSVSARSRSPSPSPLPSPASGPGPGAPGPRRPFQQKPLQ LWSKFDVGDWLESIHLGEHRDRFEDHEIEGAHLPALTKDDFVELGVTRV GHRMNIERALRQLDGSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSS LFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFK VVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITV TGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPS RLEEELRRRLTEP

【０４５６】

【表１０－２】

CDKL5-nanoluc-アルファ-タグ-融合	391	MKIPNIGNVMNKFEILGVVGEGAYGVVLKCRHKETHEIVAIKKFKDSEE NEEVKETTLRELKMLRTLKQENIVELKEAFRRRGKLYLVFEYVEKNMLE LLEEMPNGVPPEKVKSYIYQLIKAIHWCHKNDIVHRDIKPENLLISHND VLKLCDFGFARNLSEGNNANYTEYVATRWYRSPELLLGAPYGKSVDMWS VGCILGELSDGQPLFPGESEIDQLFTIQKVLGPLPSEQMKLFYSNPRFH GLRFPAVNHPQSLERRYLGILNSVLLDLMKNLLKLDPADRYLTEQCLNH PTFQTQRLLDRSPSRSAKRKPYHVESSTLSNRNQAGKSTALQSHHRSNS KDIQNLSVGLPRADEGLPANESFLNGNLAGASLSPLHTKTYQASSQPGS TSKDLTNNNIPHLLSPKEAKSKTEFDFNIDPKPSEGPGTKYLKSNSRSQ QNRHSFMESSQSKAGTLQPNEKQSRHSYIDTIPQSSRSPSYRTKAKSHG ALSDSKSVSNLSEARAQIAEPSTSRYFPSSCLDLNSPTSPTPTRHSDTR TLLSPSGRNNRNEGTLDSRRTTTRHSKTMEELKLPEHMDSSHSHSLSAP HESFSYGLGYTSPFSSQQRPHRHSMYVTRDKVRAKGLDGSLSIGQGMAA RANSLQLLSPQPGEQLPPEMTVARSSVKETSREGTSSFHTRQKSEGGVY HDPHSDDGTAPKENRHLYNDPVPRRVGSFYRVPSPRPDNSFHENNVSTR VSSLPSESSSGTNHSKRQPAFDPWKSPENISHSEQLKEKEKQGFFRSMK KKKKKSQTVPNSDSPDLLTLQKSIHSASTPSSRPKEWRPEKISDLQTQS QPLKSLRKLLHLSSASNHPASSDPRFQPLTAQQTKNSFSEIRIHPLSQA SGGSSNIRQEPAPKGRPALQLPGQMDPGWHVSSVTRSATEGPSYSEQLG AKSGPNGHPYNRTNRSRMPNLNDLKETALKVPVFTLEDFVGDWRQTAGY NLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGL SGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPY EGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRL CERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
STXBP1-nanoluc-アルファ-タグ-融合	392	MAPIGLKAVVGEKIMHDVIKKVKKKGEWKVLVVDQLSMRMLSSCCKMTD IMTEGITIVEDINKRREPLPSLEAVYLITPSEKSVHSLISDFKDPPTAK YRAAHVFFTDSCPDALFNELVKSRAAKVIKTLTEINIAFLPYESQVYSL DSADSFQSFYSPHKAQMKNPILERLAEQIATLCATLKEYPAVRYRGEYK DNALLAQLIQDKLDAYKADDPTMGEGPDKARSQLLILDRGFDPSSPVLH ELTFQAMSYDLLPIENDVYKYETSGIGEARVKEVLLDEDDDLWIALRHK HIAEVSQEVTRSLKDFSSSKRMNTGEKTTMRDLSQMLKKMPQYQKELSK YSTHLHLAEDCMKHYQGTVDKLCRVEQDLAMGTDAEGEKIKDPMRAIVP ILLDANVSTYDKIRIILLYIFLKNGITEENLNKLIQHAQIPPEDSEIIT NMAHLGVPIVTDSTLRRRSKPERKERISEQTYQLSRWTPIIKDIMEDTI EDKLDTKHYPYISTRSSASFSTTAVSARYGHWHKNKAPGEYRSGPRLII FILGGVSLNEMRCAYEVTQANGKWEVLIGSTHILTPQKLLDTLKKLNKT DEEISSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVT PIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHF KVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKI IDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRL TEP

【０４５７】

【表１０－３】

DNM1-nanoluc-アルファ-タグ-融合	393	MGNRGMEDLIPLVNRLQDAFSAIGQNADLDLPQIAVVGGQSAGKSSVLE NFVGRDFLPRGSGIVTRRPLVLQLVNATTEYAEFLHCKGKKFTDFEEVR LEIEAETDRVTGTNKGISPVPINLRVYSPHVLNLTLVDLPGMTKVPVGD QPPDIEFQIRDMLMQFVTKENCLILAVSPANSDLANSDALKVAKEVDPQ GQRTIGVITKLDLMDEGTDARDVLENKLLPLRRGYIGVVNRSQKDIDGK KDITAALAAERKFFLSHPSYRHLADRMGTPYLQKVLNQQLTNHIRDTLP GLRNKLQSQLLSIEKEVEEYKNFRPDDPARKTKALLQMVQQFAVDFEKR IEGSGDQIDTYELSGGARINRIFHERFPFELVKMEFDEKELRREISYAI KNIHGIRTGLFTPDMAFETIVKKQVKKIREPCLKCVDMVISELISTVRQ CTKKLQQYPRLREEMERIVTTHIREREGRTKEQVMLLIDIELAYMNTNH EDFIGFANAQQRSNQMNKKKTSGNQDEILVIRKGWLTINNIGIMKGGSK EYWFVLTAENLSWYKDDEEKEKKYMLSVDNLKLRDVEKGFMSSKHIFAL FNTEQRNVYKDYRQLELACETQEEVDSWKASFLRAGVYPERVGDKEKAS ETEENGSDSFMHSMDPQLERQVETIRNLVDSYMAIVNKTVRDLMPKTIM HLMINNTKEFIFSELLANLYSCGDQNTLMEESAEQAQRRDEMLRMYHAL KEALSIIGDINTTTVSTPMPPPVDDSWLQVQSVPAGRRSPTSSPTPQRR APAVPPARPGSRGPAPGPPPAGSALGGAPPVPSRPGASPDPFGPPPQVP SRPNRAPPGVPSRSGQASPSRPESPRPPFDLKVPVFTLEDFVGDWRQTA GYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYE GLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGR PYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGW RLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP

【０４５８】

【表１０－４】

KIF1A-nanoluc-アルファ-タグ-融合	394	MAGASVKVAVRVRPFNSREMSRDSKCIIQMSGSTTTIVNPKQPKETPKS FSFDYSYWSHTSPEDINYASQKQVYRDIGEEMLQHAFEGYNVCIFAYGQ TGAGKSYTMMGKQEKDQQGIIPQLCEDLFSRINDTTNDNMSYSVEVSYM EIYCERVRDLLNPKNKGNLRVREHPLLGPYVEDLSKLAVTSYNDIQDLM DSGNKARTVAATNMNETSSRSHAVFNIIFTQKRHDAETNITTEKVSKIS LVDLAGSERADSTGAKGTRLKEGANINKSLTTLGKVISALAEMDSGPNK NKKKKKTDFIPYRDSVLTWLLRENLGGNSRTAMVAALSPADINYDETLS TLRYADRAKQIRCNAVINEDPNNKLIRELKDEVTRLRDLLYAQGLGDIT DMTNALVGMSPSSSLSALSSRAASVSSLHERILFAPGSEEAIERLKETE KIIAELNETWEEKLRRTEAIRMEREALLAEMGVAMREDGGTLGVFSPKK TPHLVNLNEDPLMSECLLYYIKDGITRVGREDGERRQDIVLSGHFIKEE HCVFRSDSRGGSEAVVTLEPCEGADTYVNGKKVTEPSILRSGNRIIMGK SHVFRFNHPEQARQERERTPCAETPAEPVDWAFAQRELLEKQGIDMKQE MEQRLQELEDQYRREREEATYLLEQQRLDYESKLEALQKQMDSRYYPEV NEEEEEPEDEVQWTERECELALWAFRKWKWYQFTSLRDLLWGNAIFLKE ANAISVELKKKVQFQFVLLTDTLYSPLPPDLLPPEAAKDRETRPFPRTI VAVEVQDQKNGATHYWTLEKLRQRLDLMREMYDRAAEVPSSVIEDCDNV VTGGDPFYDRFPWFRLVGRAFVYLSNLLYPVPLVHRVAIVSEKGEVKGF LRVAVQAISADEEAPDYGSGVRQSGTAKISFDDQHFEKFQSESCPVVGM SRSGTSQEELRIVEGQGQGADVGPSADEVNNNTCSAVPPEGLLLDSSEK AALDGPLDAALDHLRLGNTFTFRVTVLQASSISAEYADIFCQFNFIHRH DEAFSTEPLKNTGRGPPLGFYHVQNIAVEVTKSFIEYIKSQPIVFEVFG HYQQHPFPPLCKDVLSPLRPSRRHFPRVMPLSKPVPATKLSTLTRPCPG PCHCKYDLLVYFEICELEANGDYIPAVVDHRGGMPCMGTFLLHQGIQRR ITVTLLHETGSHIRWKEVRELVVGRIRNTPETDESLIDPNILSLNILSS GYIHPAQDDRTFYQFEAAWDSSMHNSLLLNRVTPYREKIYMTLSAYIEM ENCTQPAVVTKDFCMVFYSRDAKLPASRSIRNLFGSGSLRASESNRVTG VYELSLCHVADAGSPGMQRRRRRVLDTSVAYVRGEENLAGWRPRSDSLI LDHQWELEKLSLLQEVEKTRHYLLLREKLETAQRPVPEALSPAFSEDSE SHGSSSASSPLSAEGRPSPLEAPNERQRELAVKCLRLLTHTFNREYTHS HVCVSASESKLSEMSVTLLRDPSMSPLGVATLTPSSTCPSLVEGRYGAT DLRTPQPCSRPASPEPELLPEADSKKLPSPARATETDKEPQRLLVPDIQ EIRVSPIVSKKGYLHFLEPHTSGWARRFVVVRRPYAYMYNSDKDTVERF VLNLATAQVEYSEDQQAMLKTPNTFAVCTEHRGILLQAASDKDMHDWLY AFNPLLAGTIRSKLSRRRSAQMRVKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQV LEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQM GQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAV FDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERIL AGGGGSPSRLEEELRRRLTEP

【０４５９】

【表１０－５】

SYNGAP1 -nanoluc-アルファ-タグ-融合	395	MSRSRASIHRGSIPAMSYAPFRDVRGPSMHRTQYVHSPYDRPGWNPRFC IISGNQLLMLDEDEIHPLLIRDRRSESSRNKLLRRTVSVPVEGRPHGEH EYHLGRSRRKSVPGGKQYSMEGAPAAPFRPSQGFLSRRLKSSIKRTKSQ PKLDRTSSFRQILPRFRSADHDRARLMQSFKESHSHESLLSPSSAAEAL ELNLDEDSIIKPVHSSILGQEFCFEVTTSSGTKCFACRSAAERDKWIEN LQRAVKPNKDNSRRVDNVLKLWIIEARELPPKKRYYCELCLDDMLYART TSKPRSASGDTVFWGEHFEFNNLPAVRALRLHLYRDSDKKRKKDKAGYV GLVTVPVATLAGRHFTEQWYPVTLPTGSGGSGGMGSGGGGGSGGGSGGK GKGGCPAVRLKARYQTMSILPMELYKEFAEYVTNHYRMLCAVLEPALNV KGKEEVASALVHILQSTGKAKDFLSDMAMSEVDRFMEREHLIFRENTLA TKAIEEYMRLIGQKYLKDAIGEFIRALYESEENCEVDPIKCTASSLAEH QANLRMCCELALCKVVNSHCVFPRELKEVFASWRLRCAERGREDIADRL ISASLFLRFLCPAIMSPSLFGLMQEYPDEQTSRTLTLIAKVIQNLANFS KFTSKEDFLGFMNEFLELEWGSMQQFLYEISNLDTLTNSSSFEGYIDLG RELSTLHALLWEVLPQLSKEALLKLGPLPRLLNDISTALRNPNIQRQPS RQSERPRPQPVVLRGPSAEMQGYMMRDLNSSIDLQSFMARGLNSSMDMA RLPSPTKEKPPPPPPGGGKDLFYVSRPPLARSSPAYCTSSSDITEPEQK MLSVNKSVSMLDLQGDGPGGRLNSSSVSNLAAVGDLLHSSQASLTAALG LRPAPAGRLSQGSGSSITAAGMRLSQMGVTTDGVPAQQLRIPLSFQNPL FHMAADGPGPPGGHGGGGGHGPPSSHHHHHHHHHHRGGEPPGDTFAPFH GYSKSEDLSSGVPKPPAASILHSHSYSDEFGPSGTDFTRRQLSLQDNLQ HMLSPPQITIGPQRPAPSGPGGGSGGGSGGGGGGQPPPLQRGKSQQLTV SAAQKPRPSSGNLLQSPEPSYGPARPRQQSLSKEGSIGGSGGSGGGGGG GLKPSITKQHSQTPSTLNPTMPASERTVAWVSNMPHLSADIESAHIERE EYKLKEYSKSMDESRLDRVKEYEEEIHSLKERLHMSNRKLEEYERRLLS QEEQTSKILMQYQARLEQSEKRLRQQQAEKDSQIKSIIGRLMLVEEELR RDHPAMAEPLPEPKKRLLDAQERQLPPLGPTNPRVTLAPPWNGLAPPAP PPPPRLQITENGEFRNTADHKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQG GVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIE KIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGK KITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGG GSPSRLEEELRRRLTEP
PYDC2-nanoluc-アルファ-タグ-融合	396	MASSAELDFNLQALLEQLSQDELSKFKSLIRTISLGKELQTVPQTEVDK ANGKQLVEIFTSHSCSYWAGMAAIQVFEKMNQTHLSGRADEHCVMPPPK VPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVL SGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYG TLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLIN PDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
CSTB-nanoluc-アルファ-タグ-融合	397	MMCGAPSATQPATAETQHIADQVRSQLEEKENKKFPVFKAVSFKSQVVA GTNYFIKVHVGDEDFVHLRVFQSLPHENKPLTLSNYQTNKAKHDELTYF KVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIV LSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHY GTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLI NPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
PCBD1-nanoluc-アルファ-タグ-融合	398	MAGKAHRLSAEERDQLLPNLRAVGWNELEGRDAIFKQFHFKDFNRAFGF MTRVALQAEKLDHHPEWFNVYNKVHITLSTHECAGLSERDINLASFIEQ VAVSMTKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVT PIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHF KVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKI IDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRL TEP

【０４６０】

対照またはターゲティングされた操作脱ユビキチン化酵素を含む例示的な融合タンパク質のアミノ酸配列を下の表１１に詳述する。

【０４６１】

【表１１－１】

表 11. 例示的な enDub 対照およびスクリーニング融合タンパク質のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
ホタルルシフェラーゼ-P2A-nano (対照)	399	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERRVMVAA VSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
ホタルルシフェラーゼ-P2A-Cezanne (対照)	400	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIV SLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEW QKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVL AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEW GKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０４６２】

【表１１－２】

ホタルルシフェラーゼ-P2A-a_アルファタグ_nano-Cezanne	401	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQL QESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGERRVMVAA VSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPEDTAVYYCHVLE DRVDSFHDYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWW VSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSL EVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０４６３】

上の表７および８に記載されたタグ付きタンパク質およびターゲティングされたｅｎＤｕｂを利用してアッセイを行った。対照と比べてＳＨＡＮＫ３タンパク質の発現に２．４倍の増加を示す、ＳＨＡＮＫ３ターゲティングの結果を図３に示す。対照と比べてＳＹＮＧＡＰ１タンパク質の発現に３．１倍の増加を示す、ＳＹＮＧＡＰ１ターゲティングからの結果を図４に示す。ＰＹＤＣ２タンパク質の発現に２．６４倍の増加を示す、ＰＹＤＣ２ターゲティングの結果を図５に示す。ＣＳＴＢタンパク質の発現に１．６１倍の増加を示す、ＣＳＴＢターゲティングの結果を図６に示す。ＰＣＢＤ１タンパク質の発現に１．１３倍の増加を示す、ＰＣＢＤ１ターゲティングの結果を図７に示す。ＰＹＤＣ２、ＣＳＴＢ、およびＰＣＢＤ１実験のために使用された対照は、アルファ－タグをターゲティングするナノボディを有さない操作脱ユビキチン化酵素である。参照としてのホタルルシフェラーゼシグナルおよびＮＬｕｃシグナルをホタルルシフェラーゼシグナルで割った比をｙ軸上にプロットしたものを使用して、形質導入効率の正規化を行った。

【０４６４】

６．４　[実施例４]抗ＳＹＮＧＡＰ－１　ＶＨＨの生成

下の材料および方法により抗ＳＹＮＧＡＰ－１　ＶＨＨ（すなわちナノボディ）を生成した。

【０４６５】

６．４．１　抗原の発現

細菌システムのためにコドン最適化し、５’／Ｎ末端に６Ｈｉｓタグを有するＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］（Ｕｎｉｐｒｏｔ　＃Ｑ９６ＰＶ０）のｃＤＮＡを化学合成し、次いで発現ベクター中にサブクローニングした。完全タンパク質配列は、以下の通りである：

【０４６６】

【化１】

MGSHHHHHHSGKSMDESRLDRVKEYEEEIHSLKERLHMSNRKLEEYERRLLSQEEQTSKILMQY
QARLEQSEKRLRQQQAEKDSQIKSIIGRLMLVEEELRRDHPAMAEPLPEPKKRLLDAQERQLPP
LGPT（配列番号 368）

Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］を大腸菌（E. coli）において発現させ、次いでニッケル樹脂を使用して６Ｈｉｓタグに対する親和性によって精製した。大腸菌（E. coli）におけるＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］の精製試験の結果を図８に示す。分子量１５．７５ｋＤＡおよびｐＩ　７．３８を有するＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］を４．０８ＭＧ産生した。

【０４６７】

６．４．２　ファージディスプレイ

上記で産生されたＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］との結合について一連のラクダＶＨＨをスクリーニングした。簡潔には、チューブにＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］をコーティングし、洗浄し、ブロッキングし、洗浄し、ラクダＶＨＨを発現しているファージライブラリーと共にインキュベートし、洗浄し、Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］と結合したラクダＶＨＨバインダーを発現しているファージを、グリシン－ＨＣＬを用いてチューブから溶出した。溶出したファージの濃度を決定した。第１に、溶出したファージを大腸菌（E. Coli）ＴＧ１に添加した。ＴＧ１をプレート上に注ぎ、逆さにして培養した。プレート上のプラーク（すなわち死滅したＴＧ１）の数に基づいてＰＦＵを計算した。溶出したファージをＴＧ１に添加し、続いてヘルパーファージにより感染させ、培養した。ファージをＰＥＧ／ＮａＣｌで沈殿させた後、再懸濁した。ポリクローナルＥＬＩＳＡおよびモノクローナルＥＬＩＳＡを使用してファージをスクリーニングした。簡潔には、Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］（４μｇ／ｍＬ）または対照緩衝液をコーティングしたプレートを利用してポリクローナルＥＬＩＳＡを実行した。コーティングされたプレートを洗浄し、ブロッキングし、洗浄し、増幅され、溶出したファージと共にインキュベートした。続いてプレートを洗浄し、抗ファージ－ＨＲＰ抗体と共にインキュベートし、洗浄し、ＴＭＢに続いてＨＣＬと共にインキュベートした。結果の読取りを４５０ｎｍで取得した。モノクローナルファージＥＬＩＳＡを以下により実行した。プレート（上記）からランダムに選択された単一のＴＧ１クローンをヘルパーファージと共に培養した。合計でラウンド３からの１９２個のクローン＋ラウンド４からの９６個のクローン＋ラウンド５からの９６個のクローンを選択した。クローンを遠心分離し、上清（すなわちファージ）を収集した。プレートにＨｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］（４μｇ／ｍｌ）または対照緩衝液をコーティングした。プレートを洗浄し、ブロッキングし、洗浄し、選択されたファージと共にインキュベートし、洗浄し、抗ファージ－ＨＲＰ抗体と共にインキュベートし、洗浄し、ＴＭＢに続いてＨＣＬと共にインキュベートした。結果を４５０ｎｍで読み取った。

【０４６８】

上記から６つの抗Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］ＶＨＨを同定し、配列決定した。６つの抗Ｈｉｓ－ＳｙｎＧＡＰ－ＥＣ［１１８６－１２７７］ＶＨＨのアミノ酸配列を下の表１２に開示する。

【０４６９】

【表１２】

表 12. 抗 SynGAP VHH のアミノ酸配列

説明		配列番号	アミノ酸配列
FLX00152	CDR1	290	GFSFSNFP
	CDR2	291	INQDGRNT
	CDR3	292	QAIRTTTHFDS
	VH	293	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAP GKGREWVADINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQ MNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	CDR1	294	GFTFSNYR
	CDR2	295	IDRSGTYT
	CDR3	296	AADRRLIVDLTPEVYDH
	VH	297	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAP GKGLEWVSDIDRSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVS S
FLX00154	CDR1	298	GFIFSSYQ
	CDR2	299	INTGGWNT
	CDR3	300	AADRWMVAKIVGGDLDFDS
	VH	301	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAP GKGLEWVADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLE MNSLKPEDTAVYYCAADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVT VSS
FLX00155	CDR1	302	GFAFGSYD
	CDR2	303	ITPGGGGT
	CDR3	304	YYCAKNFYGNGG
	VH	305	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAP GQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTL TLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGNGGRGHGTQVTVSS
FLX00156	CDR1	306	GFTFGTHA
	CDR2	307	ISSGGGGT
	CDR3	308	NSPSNIANDN
	VH	309	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAP GKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQ MDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	CDR1	310	ERTFGHYA
	CDR2	311	ISWKGGTT
	CDR3	312	AARNTMSGSMSSSAYPY
	VH	313	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAP GKEREFVATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQ MNSLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVS S

【０４７０】

６．５［実施例５］抗ＳＹＮＧＡＰ１ターゲティングｅｎＤｕｂの脱ユビキチン化酵素活性

上記の実施例４に記載された抗ＳＹＮＧＡＰ１ナノボディを使用して、ＳＹＮＧＡＰ１をターゲティングするＥｎＤｕｂを構築した。実験的融合タンパク質は、Ｎ末端からＣ末端にかけて、ホタルルシフェラーゼ－Ｐ２Ａ－抗ｓｙｎｇａｐ１ナノボディ－Ｃｅｚａｎｎｅ触媒ドメインを含有した。実験的抗ＳＹＮＧＡＰ１　ｅｎＤｕｂの各々のアミノ酸配列を下の表１３に提供する。

【０４７１】

表１３は、例示的な抗ＳＹＮＧＡＰ１　ｅｎＤｕｂのアミノ酸配列を提供する。

【０４７２】

【表１３－１】

表 13. 抗 SYNGAP1 enDub のアミノ酸配列

説明	配列番号	アミノ酸配列
ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00157-Cezanne	369	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQVQL VESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATISW KGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNTM SGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVES GGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFVATISWKGG TTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNTMSGS MSSSAYPYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPT RPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNE HPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWV SVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEK GVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMH LGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDS GGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKEN TKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00156-Cezanne	370	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQVQL VESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISS GGGGTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNI ANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQP GGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWGQGTQ VTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLAT TGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQ QTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESS EEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIY LPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKW IPLSSDAQAPLAQ

【０４７３】

【表１３－２】

ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00155-Cezanne	371	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITP GGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKN FYGNGGRGHGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGGTFYA YYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGNGGRG HGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQ DDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAF QLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLL PLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRR WRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGG VESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPF GGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLT DSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYM NVKWIPLSSDAQAPLAQ
ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00154-Cezanne	372	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVADINT GGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAADRWM VAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVADINTG GWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAADRWMV AKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSD REPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGG GSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRL NWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYA LMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSE PRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSME QKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０４７４】

【表１３－３】

ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00153-Cezanne	373	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQLQL VESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDIDR SGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAADRRL IVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDR EPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTML RDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVIL SLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
ホタルルシフェラーゼ-P2A-抗syngap1_FLX00152-Cezanne	374	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDAHIEV DITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFI GVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQ KIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIM NSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSVVPFHH GFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSF FAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLT ETTSAILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCV RGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSL IKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHG KTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREIL IKAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGQVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQ DGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTT THFDSWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPP RPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPL EMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGT NGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGE AFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKE QAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKL HLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

【０４７５】

表１３における構築物の各々を、実施例３に記載するように試験した。図９に示すように、ＳＹＮＧＡＰ１ターゲティングナノボディの各々は、ＳＹＮＧＡＰ１の発現に対照の少なくとも２倍の増加を示した。

【０４７６】

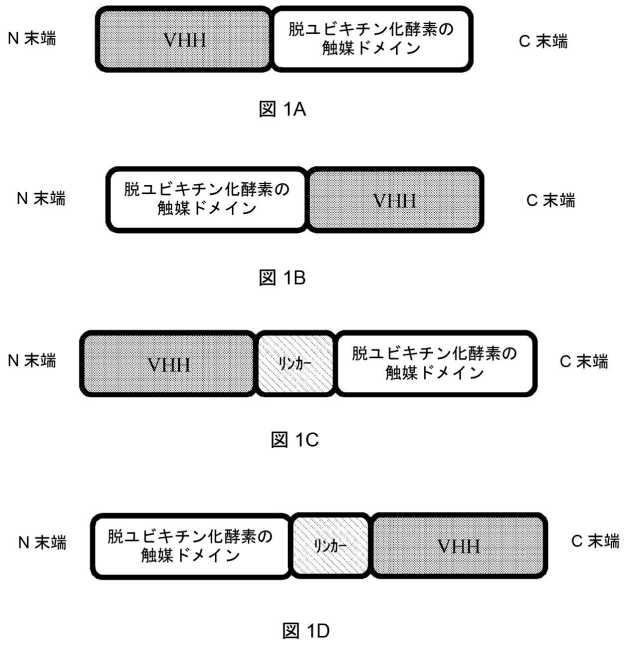
本発明は、本明細書に記載される具体的な実施形態によって範囲を限定されるべきでない。実際に、記載されたものに追加する本発明の様々な改変は、前述の説明および添付の図面から当業者に明白になるであろう。このような改変は、添付の請求項の範囲内に入ることが意図される。

【０４７７】

本明細書において引用されたすべての参考文献（例えば、刊行物または特許または特許出願）は、それらの全体で参照により本明細書に組み込まれており、個々の参照（例えば、刊行物または特許または特許出願）がすべての目的のためにその全体で参照により本明細書に組み込まれていると具体的および個別に示されたのと同じ程度に、すべての目的のためにそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれている。他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【図面】

【図１】



【図２】

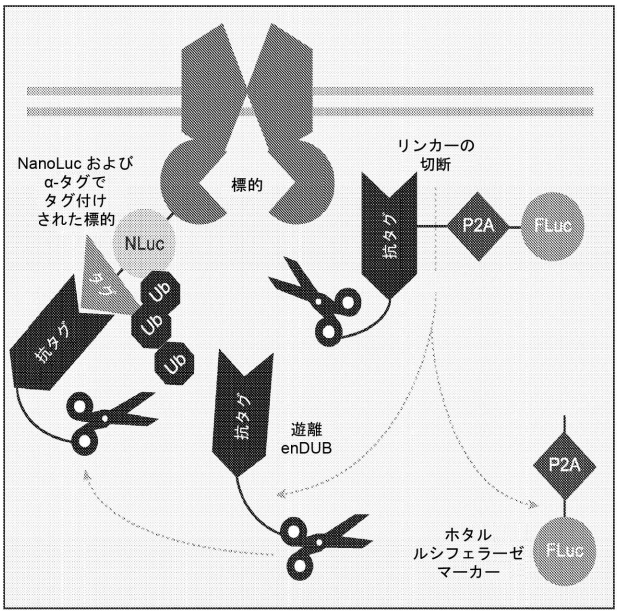


図 2

【図３】

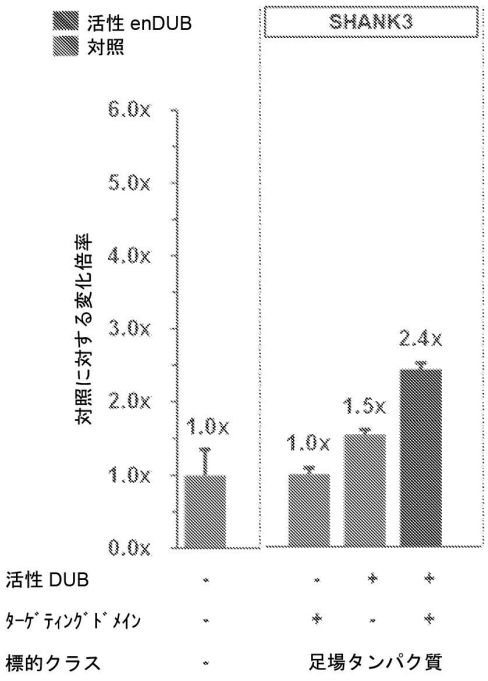


図３

【図４】

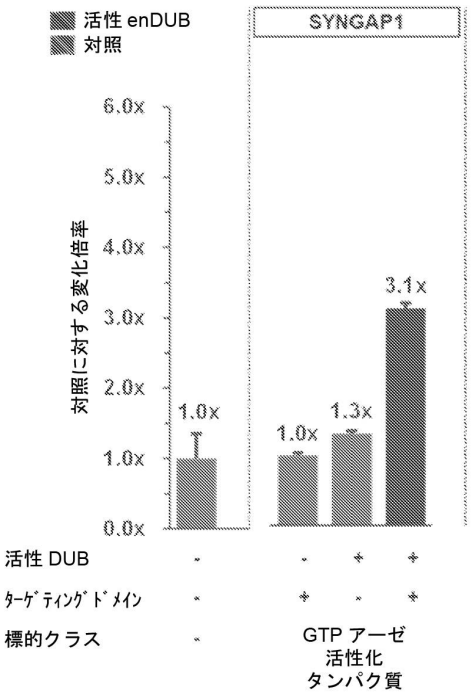


図４

【図５】

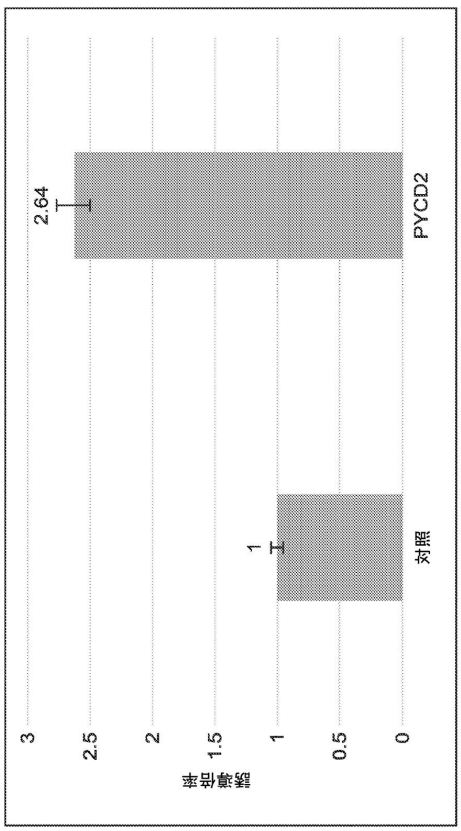


図５

【図６】

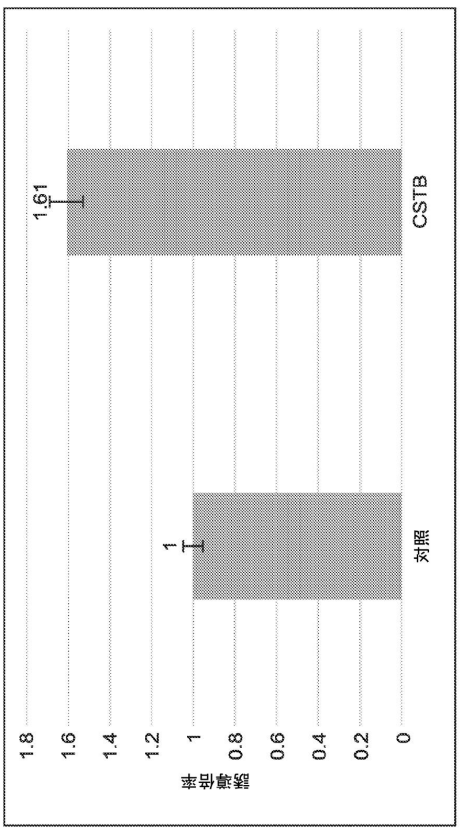


図６

【図７】

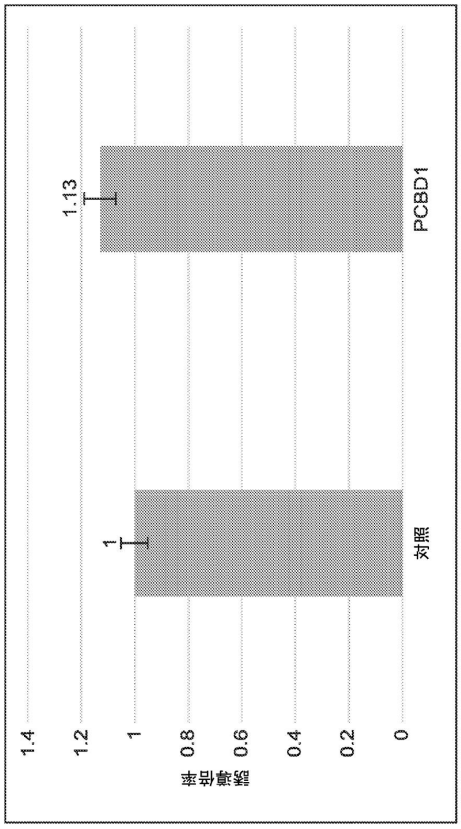


図７

【図８】

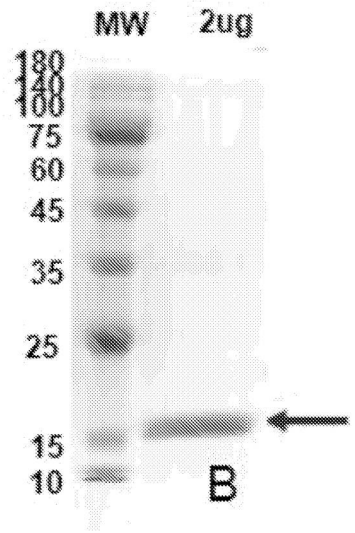


図８

【図９】

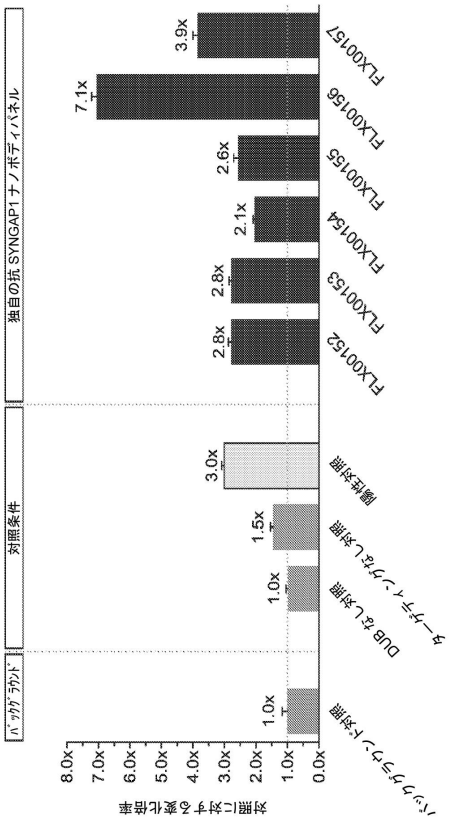


図９

【配列表】
20235510680000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 14/415; C12N 9/22; C12N 15/86 (2022.01)
CPC - C07K 14/415; C12N 9/22; C12N 15/86 (2022.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/126762 A2 (THE BROAD INSTITUTE INC. et al) 27 June 2019 (27.06.2019) entire document	1
A	WO 2009/143622 A1 (CHUM) 03 December 2009 (03.12.2009) entire document	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 April 2022	APR 18 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058285

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. ☐ forming part of the international application as filed:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1, 293, and 390 were searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058285

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 20-61, 79-116
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/058285

Continued from Box No. III 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 need to be paid.

Group I+: claims 1-19 are drawn to fusion proteins.

Group II+: claims 62-78 are drawn to single variable domain antibodies which bind SYNGAP1.

The first invention of Group I+ is restricted to a fusion protein selected to be SEQ ID NO:390. It is believed that claim 1 reads on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on SEQ ID NO:390.

The first invention of Group II+ is restricted to a single variable domain antibody (VHH) selected to be SEQ ID NO:293.

Applicant is invited to elect additional fusion proteins and their respective, corresponding, SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a fusion protein selected to be SEQ ID NO:391. Additional fusion proteins and their respective, corresponding, SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ 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:

The Groups I+ and group II+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating genetic diseases requiring the selection of alternative fusion proteins where "The fusion protein of any one of the preceding claims, wherein said deubiquitinase comprises an amino acid sequence at least 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, or 100% identical to the amino acid sequence of any one of SEQ ID NOS: 1-112," or alternative single domain antibodies where "A single variable domain antibody (VHH) that specifically binds SYNGAP1 comprising three complementarity determining regions: CDR1, CDR2, and CDR3, wherein a. the amino acid sequence of CDR1 comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 290, 294, 298, 302, 306, or 310, or the amino acid sequence of SEQ ID NO:290, 294, 298, 302, 306, or 310 comprising 1, 2, or 3 amino acid modifications; b. the amino acid sequence of CDR2 comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 291, 295, 299, 303, 307, or 311, or the amino acid sequence of SEQ ID NO:291, 295, 299, 303, 307, or 311 comprising 1, 2, or 3 amino acid modifications; and/or c. the amino acid sequence of CDR3 comprises the amino acid sequence of SEQ ID NO: 292, 296, 300, 304, 308, or 312, or the amino acid sequence of SEQ ID NO:292, 296, 300, 304, 308, or 312 comprising 1, 2, or 3 amino acid modifications."

The special technical features of Groups I+, a fusion protein comprising an effector domain and a targeting domain, are not present in Groups II+; the special technical features of Groups II+, a single variable domain antibody, are not present in Groups I+.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a fusion protein comprising: a. an effector domain comprising a catalytic domain of a deubiquitinase, or a functional fragment or functional variant thereof, and b. a targeting domain comprising a targeting moiety that specifically binds a cytosolic protein. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, WO 2019/126762 A2 to The Broad Institute Inc. et al. discloses a fusion protein (a fusion protein, Para. [0123]) comprising: a. an effector domain comprising a catalytic domain of a deubiquitinase, or a functional fragment or functional variant thereof, and b. a targeting domain comprising a targeting moiety that specifically binds a cytosolic protein (wherein the RNA targeting domain comprises a catalytically inactive Cpf1 or Cpf1 nickase protein, Para. [0036]; at least one or more half-monomers specifically ordered to target the genomic locus of interest linked to at least one or more effector domains are further linker to a chemical or energy sensitive protein, Para. [0553]; the functional domain may be selected from ...deubiquitinase, Para. [0174]; NUPR1 (nuclear protein, transcriptional regulator, 1), Para. [1809]; abundant in cells, especially in the cytosol, Para. [0964]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07K	*19/00 (2006.01)*	C07K	19/00		4C087
C07K	*16/18 (2006.01)*	C07K	16/18		4H045
C12N	*9/64 (2006.01)*	C12N	9/64	Z	
A61K	*35/76 (2015.01)*	A61K	35/76		
A61P	*9/00 (2006.01)*	A61P	9/00		
A61P	*21/00 (2006.01)*	A61P	21/00		
A61P	*27/02 (2006.01)*	A61P	27/02		
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*25/08 (2006.01)*	A61P	25/08		
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	43/00	105	
A61K	*31/7105(2006.01)*	A61K	31/7105		
A61K	*31/711 (2006.01)*	A61K	31/711		
A61K	*48/00 (2006.01)*	A61K	48/00		
A61K	*47/68 (2017.01)*	A61K	47/68		
A61K	*39/395 (2006.01)*	A61K	39/395	C	
		A61K	39/395	L	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

トリート ４７

(72)発明者 ホール，サミュエル ダブリュ．

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １１２１１，ブルックリン，アパートメント ３ケイ，１５０ エヌ ５番 ストリート

Ｆターム（参考） 4B065 AA90X AA95X AB01 BA02 CA25 CA27 CA44

4C076 AA95 BB13 BB15 BB16 CC01 CC09 CC10 CC11 CC21 CC41 EE59 FF70

4C084 AA13 MA55 MA65 NA14 ZA02 ZA06 ZA33 ZA36 ZA94 ZB21 ZC21

4C085 AA21 BB11 BB41 BB43 GG02 GG03 GG04

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 MA55 MA65 NA14 ZA02 ZA06 ZA33 ZA36 ZA94 ZB21 ZC21

4C087 AA01 AA02 AA03 BC83 CA09 CA12 MA55 MA65 NA14 ZA02 ZA06 ZA33 ZA36 ZA94 ZB21 ZC21

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA40 DA76 DA89 EA20 FA72 FA74