

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2003 - 504063

(P2003 - 504063A)

(43)公表日 平成15年2月4日(2003.2.4)

(51) Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	2 G 0 4 5
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 31/7088	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/7088		35/76	4 B 0 6 3
35/76		45/00	4 B 0 6 5
38/00		48/00	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 (全123数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 509522(P2001 - 509522)

(86)(22)出願日 平成12年7月12日(2000.7.12)

(85)翻訳文提出日 平成14年1月11日(2002.1.11)

(86)国際出願番号 PCT/IB00/01043

(87)国際公開番号 W001/004318

(87)国際公開日 平成13年1月18日(2001.1.18)

(31)優先権主張番号 60/143,317

(32)優先日 平成11年7月12日(1999.7.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 パイロン セラピューティクス インコーポレイテッド

カナダ国 オンタリオ州 ロンドン コリ
ップ サークル 100 スート 103 ユー
ダブリュオー リサーチ パーク

(72)発明者 マクファデン グラント

カナダ国 オンタリオ州 ロンドン コー
リー ドライブ エス. 1435

(74)代理人 弁理士 清水 初志 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫を調節する新規粘液腫遺伝子

(57)【要約】

本発明は、新規免疫調節蛋白質をコードするレポリボックスウイルス属の新規遺伝子を提供する。本発明はまた、これらの新規ポリペプチドを含む治療組成物、ならびに多様な炎症および自己免疫障害を治療するために用いられる方法を提供する。一つの好ましい態様において、本発明は、新規免疫調節ポリペプチドを実質的に純粋な型で産生する方法を提供する。もう一つの好ましい態様において、本発明は、自己免疫または炎症障害と診断された人を遺伝子治療によって治療する方法を提供する。さらにもう一つの好ましい態様において、本発明の方法および組成物は、癌を治療するために用いてもよい。最後に、本発明は、さらなるレポリボックスウイルスの免疫調節ポリペプチドを同定および単離する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 実質的に純粋なレポリボックスウイルス免疫調節ポリペプチド。

【請求項2】 粘液腫ウイルスまたはショープ線維腫ウイルスに由来する、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項3】 ケモカイン、サイトカイン、免疫調節物質、抗炎症ポリペプチド、免疫受容体、または多重膜貫通受容体蛋白質をコードするアミノ酸配列を含む、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項4】 同定可能なシグナル配列をコードするアミノ酸配列を含む、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項5】 配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1記載のポリペプチド。

【請求項6】 配列番号：31と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項5記載のポリペプチド。

【請求項7】 サイトカインが、配列番号：32と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項5記載のポリペプチド。

【請求項8】 レポリボックスウイルスポリペプチドをコードする配列を含む、実質的に純粋なレポリボックスウイルス核酸分子。

【請求項9】 粘液腫ウイルスポリペプチドまたはショープ線維腫ウイルスポリペプチドをコードする、請求項8記載の核酸分子。

【請求項10】 配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列と実質的に同一である

アミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、請求項8記載の核酸分子。

【請求項11】 ゲノムDNA、cDNA、およびmRNAからなる群より選択される、請求項8記載の核酸分子。

【請求項12】 同定可能なシグナル配列を有するポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項8記載の核酸分子。

【請求項13】 ケモカイン、サイトカイン、免疫調節物質、抗炎症ポリペプチド、免疫受容体、または多重膜貫通受容体蛋白質からなる群より選択されるポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、請求項8記載の核酸分子。

【請求項14】 サイトカインが、M118（配列番号：32）と実質的に同一である、請求項13記載の核酸分子。

【請求項15】 断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、核酸分子が、高ストリンジェンシー条件で、レポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、レポリボックスウイルスポリペプチドをコードする配列またはその断片と少なくとも50%のヌクレオチド配列同一性を有する核酸分子。

【請求項16】 断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、核酸分子が、高ストリンジェンシー条件で、レポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、該核酸分子がレポリボックスウイルスポリペプチドをコードするヌクレオチド配列またはその断片と100%の相補性を有する、請求項17記載の核酸分子。

【請求項17】 レポリボックスウイルス核酸分子のコード鎖またはその断片に対してアンチセンスである配列を含む、核酸分子。

【請求項18】 請求項8記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項19】 遺伝子治療ベクターである、請求項18記載のベクター。

【請求項20】 請求項18記載のベクターを含む細胞。

【請求項21】 核酸分子が、レポリボックスウイルスポリペプチドを発現するための調節配列に機能的に結合している、かつ前記の調節配列がプロモーターを含む、請求項18記載のベクター。

【請求項22】 ヒト細胞および齧歯類細胞からなる群より選択される、請求項20記載の細胞。

【請求項23】 請求項8記載の核酸分子を含むヒト以外のトランスジェニック動物。

【請求項24】 請求項23記載のヒト以外のトランスジェニック動物からの細胞。

【請求項25】 レポリポックスウイルスポリペプチドと実質的に同一なポリペプチドをコードする一つまたは双方の対立遺伝子にノックアウト変異を有する、ヒト以外のトランスジェニック動物。

【請求項26】 レポリポックスウイルスポリペプチドに特異的に結合する抗体。

【請求項27】 ポリペプチドが、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項26記載の抗体。

【請求項28】 断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、プローブが、高ストリンジェンシー条件で、レポリポックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、レポリポックスウイルス遺伝子もしくはレポリポックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を解析するためのプローブであって、レポリポックスウイルスポリペプチドをコードする配列またはその断片と少なくとも50%のヌクレオチド配列同一性を有するプローブ。

【請求項29】 断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、プローブが、高ストリンジェンシー条件で、レポリポックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、レポリポックスウイルスポリペプチドをコードする核酸分子またはその断片と100%相補性を有する、請求項28記載のプローブ。

【請求項30】 試料を請求項26記載の抗体と接触させる段階および抗体とポリペプチドとの結合に関してアッセイする段階を含む、試料中のレポリポックスウイルスポリペプチドを検出する方法。

【請求項31】 細胞においてレポリポックスウイルス遺伝子もしくはレポ

リポックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を検出する方法であって、断片の長さが約18ヌクレオチドより大きい請求項8記載の核酸分子またはその断片を、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19、および配列番号：20からなる群より選択される配列と約50%またはそれ以上のヌクレオチド配列同一性を有するDNA配列が検出されるハイブリダイゼーション条件で、前記細胞からのゲノムDNAの調製物に接触させる段階を含む方法。

【請求項32】 以下を含む、レポリポックスウイルス遺伝子もしくはレポリポックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を同定する方法：

- (a) 哺乳類細胞試料を提供する段階；
- (b) 前記細胞試料に、形質転換によって候補遺伝子を導入する段階；
- (c) 該細胞試料内で候補遺伝子を発現させる段階；および
- (d) 該試料が免疫機能のレベルの変化を誘発するか否かを決定し、それによって、免疫機能のレベルが変化すれば、レポリポックスウイルス遺伝子もしくはレポリポックスウイルス遺伝子相同体またはその断片が同定される段階。

【請求項33】 レポリポックスウイルスポリペプチドの発現または活性を調節する試験化合物を同定する方法であって、レポリポックスウイルスポリペプチドを試験化合物に接触させる段階、および該レポリポックスウイルスポリペプチドに及ぼす該試験化合物の作用を決定する段階を含む方法。

【請求項34】 関心対象の蛋白質が上記の細胞から分泌される、レポリポックスウイルスポリペプチドから選択される同定可能なシグナル配列を関心対象の蛋白質に結合させる段階を含む、細胞から分泌されるように蛋白質をターゲティングする方法。

【請求項35】 以下を含む、哺乳類において免疫を調節する方法：ポリペプチドが前記哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリポックスウイルスポリペプチドまたはその断片の治療的有効量を該哺乳類に投与する段階。

【請求項36】 以下を含む、哺乳類において免疫を調節する方法：

化合物が前記哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリボックスウイルスポリペプチドの活性を調節する化合物の治療的有効量を該哺乳類に投与する段階。

【請求項37】 以下の段階を含む、免疫調節障害を有する哺乳類を治療する方法：

化合物が前記哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリボックスウイルスポリペプチドの活性を調節する化合物の治療的有効量を該哺乳類に投与する段階。

【請求項38】 組成物が免疫調節障害の治療のために製剤化される、薬学的に許容される担体において、レポリボックスウイルスポリペプチドまたはその断片の治療的有効量の少なくとも1用量を含む薬学的組成物。

【請求項39】 レポリボックスウイルスポリペプチドが、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列、ならびにその断片およびその類似体と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項33～38記載の方法。

【請求項40】 ポリペプチドが、配列番号：31またはその断片およびその類似体と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項33～38記載の方法。

【請求項41】 ポリペプチドが、配列番号：32またはその断片およびその類似体と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項33～38記載の方法。

【請求項42】 免疫調節が、哺乳類における免疫抑制、免疫刺激、細胞増殖、アポトーシス、T細胞刺激の減少、および炎症の減少からなる群より選択される、請求項35および36記載の方法。

【請求項43】 哺乳類がヒトである、請求項35～37記載の方法。

【請求項44】 哺乳類が腫瘍を有すると診断される、請求項35～37記載の方法。

【請求項45】 ヒトが、癌、プラズマ細胞腫、リンパ腫、および肉腫からなる群より選択される腫瘍を有する、請求項44記載の方法。

【請求項46】 レポリボックスウイルスポリペプチドが多重膜貫通受容体

関連蛋白質である、請求項35記載の方法。

【請求項47】 ポリペプチドが、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択される配列ならびにその断片およびその類似体と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む、請求項35記載の方法。

【請求項48】 哺乳類が、急性炎症、リウマチ性関節炎、移植の拒絶、再狭窄、喘息、アレルギー、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、乾せん、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡性ネフローゼ症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、I型およびII型真性糖尿病、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、微生物感染症、悪性疾患および転移、自己免疫疾患、硬変、内毒素血症、アテローム性動脈硬化症、再灌流損傷および炎症反応、AIDS、肝硬変、神経変性、骨髄異形成症候群、ならびに虚血性損傷からなる群より選択される病態を有する、請求項35記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****発明の分野**

本発明は、免疫学の分野、特に新規ウイルス遺伝子および蛋白質、ならびに免疫調節物質としてこれらを用いる方法に関する。

【0002】**発明の背景**

ウイルスは、高等脊椎動物の細胞内で生存することによって増殖する。したがって、それらは宿主免疫系を特異的に回避するように進化してきた。実際に、ウイルスが生存できるか否かは、外からの侵入者に対する無数の宿主反応を回避、抑制、中和、またはそうでなければ迂回することができる戦略に依存する。宿主の免疫系のイフェクターエレメントによって与えられる選択圧は、明らかに進化圧の強力なエレメントとなりうる；実際に、今日存在する真核ウイルスは全て、免疫系を抑制するコードされた蛋白質が存在することから証明されるように、またはウイルスに免疫系による検知を回避させる生存戦略によって証明されるように、免疫系との戦いの痕跡または残遺を含む。

【0003】

ウイルスによって用いられる特異的戦略または複数の戦略は、そのゲノムの容量に従って劇的に変化する。ゲノムが小さいウイルスは、検出を回避するために、宿主免疫の能力範囲の弱点または欠陥を利用することによって、その生存を確実にする。または、より小さいゲノムは、非常に急速に複製し、効率よく免疫応答を追い越す。より大きいDNAウイルス（すなわち、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、イリドウイルス、およびポックスウイルス）は、特に、ウイルスを免疫認識から保護するようにおよび/または感染宿主による排泄から保護するように機能する蛋白質をコードする。そのような「破壊する」ウイルス蛋白質は、炎症および自己免疫障害の治療のための有用な治療薬である。

【0004】

レポリポックス属のウイルスであり、この中にはショープ繊維腫ウイルスも含まれる粘液腫ウイルスに関する最近の研究から、これらのウイルスが多様な戦略

によって免疫系を破壊するウイルスであることが示された。粘液腫ウイルスは、粘液腫症と呼ばれる家畜用ウサギの毒性全身疾患の感染物質である。過去の世紀に最初の記載があるが、粘液腫は、実験動物に関して発見された最初のウイルス病原体であり、ペストを撲滅するという明白な目的のために環境に意図的に導入された最初のウイルス物質であった。オーストラリアとヨーロッパの野生のウサギ集団に対して40年以上前に放出されて以来、ウサギとウイルスの野生種は、相互に進化と選択圧を受けて、接種地域において比較的安定な地方病となった（フェンナーおよびラトクリフェ（Fenner, F. and Ratcliffe, F.N.）、「粘液腫症（Myxomatosis）」、ケンブリッジ大学出版、ロンドン、1965）。

【0005】

粘液腫は、ポックスウイルスに関連した多くの生物学的特徴、すなわち、複製が細胞質で行われること、および大きい二本鎖160 キロベースDNAゲノムという特徴を共通に有する。一連の多くの証拠から、粘液腫がポックスウイルスと同様に、その機能によって多様な宿主組織においてウイルスが伝播および増殖可能となる多数の遺伝子産物をコードすることが示されている。これらのウイルス蛋白質のいくつかは、宿主の免疫系の既知の成分と相互作用する、または細胞内シグナル伝達を妨害して、宿主の炎症反応および後天性の細胞性免疫の発生を特異的に中和または打倒する。ポックスウイルスは、一般的に、そのような豊富な免疫調節蛋白質源であった。

【0006】

そのような免疫調節遺伝子産物の例には、細胞の上皮細胞増殖因子受容体を通じて、隣接する細胞をパラクライン様に刺激する粘液腫増殖因子（MGF）；Serp 1、初期炎症反応の発症を防止するセリンプロテアーゼ阻害剤活性を有する分泌型糖蛋白質；T1、ウイルス感染症に対する宿主防御において中心的な役割を有するCCケモカインの可溶性スカベンジャー；T7、ウサギインターフェロン- γ に結合して阻害する細胞インターフェロン- γ 受容体の分泌型ウイルス相同体；およびM11L、メカニズム不明の炎症反応を妨害する表面受容体様蛋白質が含まれる。SERP-1蛋白質は、抗炎症薬として用いられて成功している。

【0007】

宿主およびウイルス免疫調節蛋白質には、「ケモカイン」と呼ばれる化学遊走性サイトカインが含まれる。ケモカインは、好中球、好塩基球、単球、およびT細胞のような白血球に対する化学誘引物質である低分子量の免疫リガンドである。ケモカインには2つの主要なクラスがあり、そのいずれも、蛋白質の三次構造においてジスルフィド結合を形成する保存されたシステイン残基4個を含む。クラスは、C-X-C (Xは任意のアミノ酸である) と呼ばれ、この中にはIL-8、CTAP-III、gro/MGSA、およびENA-78が含まれる；かつ クラスはC-Cと呼ばれ、この中にはMCP-1、MIP-1 および 、ならびに活性化時調節正常T細胞発現分泌型蛋白質 (RANTES) が含まれる。クラスは、モチーフにおける最初のシステイン2個のあいだに残基が介在するか否かに従って分類される。一般的に、ほとんどのC-X-Cケモカインは、好中球に対する化学誘引物質であるが、単球に対しては化学誘引物質ではなく、一方C-Cケモカインは単球を誘引するようと思われるが好中球は誘引しない。最近、リンフォタクチンと呼ばれる新しい蛋白質の発見によって、第三のグループのケモカイン、「C」グループが命名された。ケモカインファミリーは、炎症部位へのリンパ球と単球の浸潤において極めて重要であると考えられている。

【0008】

宿主とウイルスはいずれも、アポトーシス(または細胞死)を調節するクラスの蛋白質をコードする可能性がある。ウイルスとアポトーシスとの関係は複雑である、というのもその理由の一部は、ウイルスは全て、受容する細胞内環境内で最初に生産的に複製して、次に他の細胞または組織に伝播して、最終的に増殖の鎖を継続するために新しい宿主を探す必要性に直面しているためである。このように、アポトーシスの未成熟な誘導が、例えば、ウイルスの複製ライフサイクルを破壊することによって、ウイルスにとって有害となりうることもあれば、ウイルスの播種および貪食細胞または他の免疫細胞への二次感染を促進することによって、アポトーシスが有利となりうる場合もある。ウイルスが、宿主の免疫系を回避する後天性のメカニズムを有するにつれて、ウイルスは、特定のウイルス/宿主相互作用に応じて、アポトーシスを阻害または刺激するための戦略を共同で進化させた。

【0009】

ヒト炎症および自己免疫障害の治療にとって有用な新しい薬剤が必要である。新規免疫調節物質が同定されれば、炎症と免疫系の調節障害とを抑制するために用いることができる新しい薬剤となる可能性がある。さらに、新規物質は、細胞性免疫の能力範囲および新しいクラスの薬剤の新規要素を同定するために用いることができる新しいプローブと標的とを提供する。そのようなツールは、ウイルスの免疫調節物質が機能する分子メカニズムの理解を推進し、これらの疾患を治療するために実質的な利益となりうる薬理学的介入の標的を明らかにする可能性がある。

【0010】

発明の概要

一般的に、本発明は、多様な免疫調節障害の治療のために治療的免疫調節蛋白質として用いてもよい新規免疫調節蛋白質をコードする新規核酸を提供する。

【0011】

一つの局面において、本発明は、例えば粘液腫ウイルスまたはショープ繊維腫ウイルスに由来してもよい実質的に純粋なレポリボックスウイルス免疫調節ポリペプチドを提供する。好ましい態様において、ポリペプチドは、ケモカイン、サイトカイン（例えば、配列番号：32）、免疫調節物質、抗炎症ポリペプチド、免疫受容体、もしくは多重膜貫通受容体蛋白質をコードしうる、または同定可能なシグナル配列を有しうる。他の好ましい態様において、ポリペプチドは、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列を含みうる。

【0012】

もう一つの局面において、本発明は、レポリボックスウイルスポリペプチド、例えば、粘液腫ウイルスポリペプチドまたはショープ繊維腫ウイルスポリペプチドをコードする配列を含む実質的に純粋なレポリボックスウイルス核酸分子（例

例えば、ゲノムDNA、cDNA、もしくは合成DNA、またはmRNA)を提供する。好ましい態様において、核酸分子は、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列と実質的に同一であるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする。他の好ましい態様において、核酸分子はゲノムDNA、cDNA、およびmRNAとなりうる。他の好ましい態様において、核酸分子は、同定可能なシグナル配列を有するポリペプチド、ケモカイン、サイトカイン(例えば、配列番号：32)、免疫調節物質、抗炎症ポリペプチド、免疫受容体、または多重膜貫通受容体蛋白質をコードしうる。

【0013】

本発明はまた、レポリボックスウイルス核酸分子を含むベクター(例えば、遺伝子治療ベクター);ベクターを含んでもよい細胞(例えば、細菌、酵母、線虫、またはヒト細胞もしくは齧歯類細胞のような哺乳類細胞);レポリボックスウイルス核酸分子を含むヒト以外のトランスジェニック動物;レポリボックスウイルスポリペプチドと実質的に同一なポリペプチドをコードする一つまたは双方の対立遺伝子にノックアウト変異を有するヒト以外のトランスジェニック動物;およびヒト以外のトランスジェニック動物からの細胞を提供する。好ましい態様において、ベクターの核酸分子は、レポリボックスウイルスポリペプチドを発現させるために、プロモーターを含む調節配列に機能的に結合している。プロモーターは、レポリボックス遺伝子に対して生得のプロモーターとなりうる。さらに、転写および翻訳調節領域は、好ましくはレポリボックス遺伝子に対して生得の領域である。構成的プロモーターまたは誘導型プロモーターもまた本発明に含まれる。関連する局面において、本発明は、図21~40に記載されるものと実質的に同一な切断型および増強されたレポリボックスポリペプチドをコードする実質的に純粋な核酸を特徴とする。

【0014】

関連する局面において、本発明は、レポリボックスウイルスポリペプチドをコ

ードする導入遺伝子を含むトランスジェニック動物、およびレポリボックス遺伝子においてノックアウト変異を有するトランスジェニック動物を遺伝子操作するためにレポリボックスウイルスヌクレオチド配列を用いる方法を特徴とする。例えば、本発明は、レポリボックスウイルスポリペプチドと実質的に同一な遺伝子において機能欠失変異を有するトランスジェニック動物を提供する。本発明の好ましい態様において、機能欠失変異は、図21～40の蛋白質をコードする図1～20の任意の遺伝子にも起こる。本発明はまた、レポリボックスウイルス遺伝子を発現する細胞（すなわち、トランスジェニック細胞）を特徴とする。様々な態様において、細胞は形質転換された動物細胞である。

【0015】

他の関連する局面において、レポリボックスウイルス遺伝子を発現する細胞は、免疫調節（例えば、免疫抑制または免疫刺激）の形で治療を必要とする患者に存在する。または、患者は、広範囲の炎症または自己免疫障害（例えば、アレルギー反応、急性炎症、リウマチ性関節炎、移植の拒絶、再狭窄、喘息、ブドウ膜炎、または炎症性腸疾患）を経験している。

【0016】

もう一つの局面において、本発明は、断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、核酸分子が、高ストリンジェンシー条件でレポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、レポリボックスウイルスポリペプチドをコードする配列またはその断片と少なくとも50%のヌクレオチド配列同一性を有する核酸分子を提供する。好ましい態様において、核酸分子は、断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、核酸分子が高ストリンジェンシー条件でレポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部とハイブリダイズする、レポリボックスウイルスポリペプチドをコードするヌクレオチド配列またはその断片と100%相補性を有する。

【0017】

もう一つの局面において、本発明は、レポリボックスウイルス核酸分子またはその断片のコード鎖に対してアンチセンスである配列を含む核酸分子を提供する。

【0018】

もう一つの局面において、本発明は、レポリボックスウイルスポリペプチドに特異的に結合する抗体を提供する。この局面の好ましい態様において、ポリペプチドは、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号：35、配列番号：36、配列番号：37、配列番号：38、配列番号：39、および配列番号：40からなる群より選択されるアミノ酸配列と実質的に同一であるアミノ酸配列を含む。もう一つの局面において、本発明は、マウスまたはヒトレポリボックス蛋白質に対して特異的に結合する精製抗体を特徴とする。そのような抗体は、レポリボックスポリペプチドを同定するための標準的な免疫検出方法において用いてもよい。そのような抗体はまた、レポリボックス蛋白質機能を阻害するために、および腫瘍診断後の予後を予測するために用いてもよい。様々な態様において、抗体は無傷のモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体であってもよいが、Fab'もしくは(Fab')₂断片、または遺伝子操作されたFv断片のような免疫学的に活性な抗体断片であってもよい(参照として本明細書に組み入れられる、米国特許第4,946,788号を参照のこと)。もう一つの局面において、本発明は、試料を本発明の抗体に接触させて、ポリペプチドに対する抗体の結合をアッセイすることによって、試料中のレポリボックスウイルスポリペプチドを検出する方法を提供する。

【0019】

もう一つの局面において、本発明は、断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、プローブがレポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部に対して高ストリンジェンシー条件でハイブリダイズする、レポリボックスウイルス遺伝子もしくはレポリボックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を解析するためのプローブであって、レポリボックスウイルスポリペプチドをコードする配列またはその断片と少なくとも50%のヌクレオチド配列同一性を有するプローブを提供する。この局面の好ましい態様において、プローブは、断片がアミノ酸少なくとも6個を含み、プローブがレポリボックスウイルス核酸分子の少なくとも一部に対して

高ストリンジェンシー条件でハイブリダイズする、レポリボックスウイルスポリペプチドをコードする核酸分子またはその断片と100%の相補性を有する。

【0020】

もう一つの局面において、本発明は、上記細胞からのゲノムDNAの調製物と、配列番号：1、配列番号：2、配列番号：3、配列番号：4、配列番号：5、配列番号：6、配列番号：7、配列番号：8、配列番号：9、配列番号：10、配列番号：11、配列番号：12、配列番号：13、配列番号：14、配列番号：15、配列番号：16、配列番号：17、配列番号：18、配列番号：19、および配列番号：20からなる群より選択される配列と約50%またはそれ以上のヌクレオチド配列同一性を有するDNA配列が検出されるハイブリダイゼーション条件で、断片の長さが約18ヌクレオチド以上であるレポリボックスウイルス核酸分子またはその断片を、上記の細胞からのゲノムDNA調製物と接触させることによって、細胞においてレポリボックスウイルス遺伝子もしくはレポリボックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を検出する方法を提供する。

【0021】

もう一つの局面において、本発明は、哺乳類の細胞試料を提供すること；形質転換によって細胞試料に候補遺伝子を導入すること；細胞試料内で候補遺伝子を発現させること；および試料が免疫機能レベルの変化を誘発するか否かを決定し、免疫機能のレベルが変化すれば、レポリボックスウイルス遺伝子またはレポリボックスウイルス遺伝子相同体またはその断片であることが同定されることによって、レポリボックスウイルス遺伝子もしくはレポリボックスウイルス遺伝子相同体またはその断片を同定する方法を提供する。

【0022】

もう一つの局面において、本発明は、上記のレポリボックスウイルスポリペプチドを試験化合物に接触させて、レポリボックスウイルスポリペプチドに及ぼす試験化合物の作用を決定することによって、レポリボックスウイルスポリペプチドの発現または活性を調節する試験化合物を同定する方法を提供する。

【0023】

もう一つの局面において、本発明は、関心対象の蛋白質が該細胞から分泌され

るように、レポリボックスウイルスポリペプチドから選択される同定可能なシグナル配列を関心対象の蛋白質に結合させることによって、細胞から分泌されるように蛋白質をターゲティングする方法を提供する。

【0024】

もう一つの局面において、本発明は、ポリペプチドが哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリボックスウイルスポリペプチドまたはその断片の治療的有効量を哺乳類に投与することによって、哺乳類において免疫を調節する方法を提供する。もう一つの局面において、本発明は、方法が(a)レポリボックスウイルス遺伝子が、炎症を減少させるまたは自己免疫反応を阻害するために有効な量でレポリボックス蛋白質を輸送することができる構築物において発現されている、細胞においてレポリボックスウイルス遺伝子の制御可能な発現を提供するプロモーターの制御下でレポリボックスウイルス遺伝子を提供する段階を含む、免疫調節方法を特徴とする。ポリペプチドはまた、例えば、治療に用いるために細胞培養において直接提供してもよい。好ましい態様において、レポリボックスウイルスポリペプチドは、組織特異的もしくは細胞タイプ特異的プロモーターを用いて、または化学的シグナルもしくは物質のような外的シグナルもしくは物質を導入することによって活性化されるプロモーターによって、レポリボックスウイルス遺伝子を発現させることによって輸送される。好ましい態様において、方法は、腫瘍患者において予後を改善するために用いられる。方法は、ポリペプチドの有効量を提供することによって、またはポリペプチドを発現する導入遺伝子の有効量を提供することによって、腫瘍領域においてアポトーシスの誘導物質として作用するレポリボックスウイルス蛋白質を提供することを含む。そのような一つの態様において、腫瘍は固形腫瘍、例えばリンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫)、プラズマ細胞腫、癌(例えば、胃癌、結腸癌、および肺癌)、黒色腫、および肉腫である。

【0025】

もう一つの局面において、本発明は、ポリペプチドが図21~40の配列の少なくとも一つと少なくとも80%の同一性を有する配列を有するドメインを含む免疫調節現象を媒介することができる組換えポリペプチドを特徴とする。より好ましく

は、同一性領域は、90%またはそれ以上であり、最も好ましくは同一性領域は95%またはそれ以上である。

【0026】

もう一つの局面において、本発明は、化合物が上記の哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリボックスウイルスポリペプチドの活性を調節する化合物の治療的有効量を上記の哺乳類に投与することによって、哺乳類において免疫を調節する方法を提供する。

【0027】

もう一つの局面において、本発明は、化合物が上記の哺乳類において免疫調節作用を有する、レポリボックスウイルスポリペプチドの活性を調節する化合物の治療的有効量を哺乳類に投与することによって、免疫調節障害を有する哺乳類を治療する方法を提供する。他の局面において、本発明は、細胞にレポリボックスウイルスポリペプチド、またはレポリボックスウイルスポリペプチドの活性を調節する化合物（例えば、化学物質、薬剤、もしくはレポリボックスウイルスポリペプチドに特異的に結合してポリペプチドの活性を中和する抗体）を投与することによって、細胞（例えば、哺乳類細胞）の増殖またはアポトーシスを調節する方法を提供する。関連する局面において、本発明は、アポトーシス活性を有するレポリボックスウイルスポリペプチドの投与によって、AIDS、肝硬変、神経変性、骨髄異形成症候群、または虚血性損傷を治療する方法を提供する。

【0028】

もう一つの局面において、本発明は、組成物が免疫調節障害を治療するために製剤化される、レポリボックスウイルスポリペプチドまたはその断片の治療的有効量の少なくとも1用量を含む薬学的組成物を薬学的に許容される担体において提供する。

【0029】

上記の局面のいくつかの好ましい態様において、レポリボックスウイルスポリペプチドは、配列番号：21、配列番号：22、配列番号：23、配列番号：24、配列番号：25、配列番号：26、配列番号：27、配列番号：28、配列番号：29、配列番号：30、配列番号：31、配列番号：32、配列番号：33、配列番号：34、配列番号

: 35、配列番号 : 36、配列番号 : 37、配列番号 : 38、配列番号 : 39、および配列番号 : 40からなる群より選択されるアミノ酸配列、ならびにその断片およびその類似体と実質的に同一なアミノ酸配列を含む。

【0030】

上記の局面のいくつかの他の好ましい態様において、免疫調節には、哺乳類（例えば、ヒト）における免疫抑制、免疫刺激、細胞増殖、アポトーシス、T細胞刺激の減少、または炎症の減少が含まれる。哺乳類は、腫瘍（例えば、癌、プラズマ細胞腫、リンパ腫、または肉腫）と診断されてもよい。

【0031】

上記の局面のいくつかの他の好ましい態様において、レポリポックスウイルスポリペプチドは、多重膜貫通受容体関連蛋白質であり、配列番号 : 38、配列番号 : 39、および配列番号 : 40からなる群より選択される配列ならびにその断片およびその類似体と実質的に同一であるアミノ酸を含む。

【0032】

上記の局面のいくつかの他の好ましい態様において、哺乳類は、急性炎症、リウマチ性関節炎、移植の拒絶、再狭窄、喘息、アレルギー、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、乾せん、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、全身性紅斑性狼瘡、狼瘡性ネフローゼ症候群、多発性硬化症、重症筋無力症、I型およびII型真性糖尿病、糸球体腎炎、橋本甲状腺炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少性紫斑病、微生物感染症、悪性疾患および転移、自己免疫疾患、硬変、内毒素血症、アテローム性動脈硬化症、再灌流損傷および炎症反応、AIDS、肝硬変、神経変性、骨髄異形成症候群、ならびに虚血性損傷からなる群より選択される病態を有する。哺乳類は、炎症または自己免疫疾患（上記のように）と診断されることが特に好ましい。または、他の好ましい態様において、哺乳類は、腫瘍（例えば、癌、プラズマ細胞腫、リンパ腫、または肉腫）を有する。

【0033】

もう一つの局面において、本発明は、炎症を減少させる方法の特徴とする。例えば、損傷は、喘息反応、炎症性腸疾患（すなわち、クローン疾患と潰瘍性大腸炎）、好酸球増加性大腸炎、またはアレルギー性鼻炎の際に起こる。方法は、免

疫刺激レポリポックスウイルスポリペプチドによって通常引き起こされる炎症を阻害することを含む。好ましくは、レポリポックスウイルスポリペプチド活性は、抗レポリポックスウイルスポリペプチド抗体またはレポリポックスウイルスポリペプチド断片のようなアゴニストを用いて減少させる。いくつかの態様において、アンタゴニストは、カルボキシ末端もしくはアミノ末端にアミノ酸の欠失を有する、またはアミノ酸付加を有するレポリポックスポリペプチドである。アミノ酸を付加する場合、それらは、ランダムであってもよく、またはそれらは安定性もしくは疎水性のような特定の生物学的特性を有するように選択してもよい。

【0034】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む、レポリポックスウイルス遺伝子またはその断片を細胞から単離する方法を特徴とする：(a) 細胞DNAの試料を提供する段階；(b) レポリポックスウイルス遺伝子の保存領域に対して配列相同性を有するオリゴヌクレオチド対を提供する段階（例えば、図1～20において示される配列の断片を含むオリゴヌクレオチド）；(c) オリゴヌクレオチド対をポリメラーゼ連鎖反応によるDNA増幅に適した条件で細胞DNA試料と合わせる段階；および(d) 増幅されたレポリポックスウイルス遺伝子またはその断片を単離する段階。断片がPCRによって得られる場合、標準的なライブラリースクリーニング技法を用いて完全なコード配列を得てもよい。好ましい態様において、増幅は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応、例えばRACE法を用いて行う。

【0035】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む、細胞においてレポリポックスウイルス遺伝子を同定する方法を特徴とする：(a) 細胞DNA（例えば、ヒトゲノムからの）の調製物を提供する段階；(b) レポリポックスウイルス遺伝子の保存領域に対して相同性を有する検出可能に標識されたDNA配列（例えば、本発明の方法によって調製された）を提供する段階；(c) 50%またはそれ以上の配列同一性を有する遺伝子が検出されるハイブリダイゼーション条件で、細胞DNA調製物を検出可能に標識されたDNA配列に接触させる段階；および(d) レポリポックスウイルス遺伝子をその検出可能な標識との会合によって同定する段階。

【0036】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む、組換えDNAライブラリーからレポリボックスウイルス遺伝子を単離する方法を特徴とする：(a) 組換えDNAライブラリーを提供する段階；(b) 50%またはそれ以上の配列同一性を有する遺伝子が検出されるハイブリダイゼーション条件で、本発明のPCR法に従って作製された検出可能に標識された遺伝子断片に、組換えDNAライブラリーを接触させる段階；および(c) レポリボックスウイルス遺伝子を、検出可能な標識とのその会合によって単離する段階。

【0037】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む、組換えDNAライブラリーからレポリボックスウイルス遺伝子を単離する方法を特徴とする：(a) 組換えDNAライブラリーを提供する段階；(b) 50%またはそれ以上の配列同一性を有する遺伝子が検出されるハイブリダイゼーション条件で、本発明の検出可能に標識されたレポリボックスウイルスオリゴヌクレオチドに、組換えDNAライブラリーを接触させる段階；および(c) レポリボックスウイルス遺伝子を、検出可能な標識とのその会合によって単離する段階。

【0038】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む方法に従って単離されたレポリボックスウイルス遺伝子を特徴とする：(a) 細胞DNAの試料を提供する段階；(b) レポリボックスウイルス遺伝子の保存領域に対して配列相同性を有するオリゴヌクレオチド対を提供する段階；(c) ポリメラーゼ連鎖反応によるDNA増幅に適した条件で、細胞DNA試料とオリゴヌクレオチド対とを合わせる段階；および(d) 増幅されたレポリボックスウイルス遺伝子またはその断片を単離する段階。

【0039】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む方法に従って単離されたレポリボックスウイルス遺伝子を特徴とする：(a) 細胞DNAの調製物を提供する段階；(b) レポリボックスウイルス遺伝子の保存領域に対して相同性を有する検出可能に標識されたDNA配列を提供する段階；(c) 50%またはそれ以上の配列同一性を有する遺伝子が検出されるハイブリダイゼーション条件で、検出可能に標識

されたDNA配列にDNA調製物を接触させる段階；および(d)レポリボックスウイルス遺伝子を検出可能な標識とのその会合によって同定する段階。

【0040】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む方法に従って単離されたレポリボックスウイルス遺伝子の特徴とする：(a)組換えDNAライブラリーを提供する段階；(b)50%またはそれ以上の配列同一性を有する遺伝子を検出されるハイブリダイゼーション条件で、本発明の方法に従って産生された検出可能に標識されたレポリボックスウイルス遺伝子断片に組換えDNAライブラリーを接触させる段階；および(c)レポリボックスウイルス遺伝子を検出可能な標識とのその会合によって単離する段階。

【0041】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含むレポリボックスウイルス遺伝子を同定する方法の特徴とする：(a)哺乳類の細胞試料を提供する段階；(b)形質転換(例えば、ウイルス、化学、または機械的形質転換)によって、候補レポリボックスウイルス遺伝子(例えば、cDNA発現ライブラリーから得られた遺伝子)を細胞試料に導入する段階；(c)細胞試料内で候補レポリボックスウイルス遺伝子を発現させる、または組織試料からレポリボックスウイルスポリペプチドを、もしくはそこから単離された蛋白質を単離する段階；および(d)細胞試料が免疫調節活性(例えば、好中球化学遊走性の変化、この場合、好中球特異的化學遊走が減少すれば、レポリボックスウイルス遺伝子が同定される)を誘発するか否かを決定する段階。

【0042】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む方法に従って単離されたレポリボックスウイルス遺伝子の特徴とする：(a)細胞試料を提供する段階；(b)形質転換によって、細胞試料に候補レポリボックスウイルス遺伝子を導入する段階；(c)組織試料内で候補レポリボックスウイルス遺伝子を発現させる段階；および(d)反応があればレポリボックスウイルス遺伝子が同定される、組織試料がレポリボックスウイルス蛋白質媒介反応を誘発するか、またはその減少を誘発するか否かを決定する段階。

【0043】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含む、細胞においてレポリポックスウイルス遺伝子を検出する方法を特徴とする：(a) 図1~20の保存されたDNA配列と約50%もしくはそれ以上の配列同一性を有するDNA配列、または図21~40に提供されたポリペプチド配列から推定して、他の蛋白質と比較してレポリポックスウイルスポリペプチドにおいて保存されている配列が検出されるハイブリダイゼーション条件で、レポリポックスウイルス遺伝子もしくは核酸9個以上、好ましくは長さが核酸18個以上のその一部を、細胞からのDNA調製物に接触させる段階。好ましくは、ハイブリダイゼーションに用いられる配列同一性領域は、図1~20のいずれかに示す配列またはその相同体において最高の保存領域をコードする核酸9個またはそれ以上の領域である。

【0044】

もう一つの局面において、本発明は、以下を含むレポリポックスポリペプチド(ウイルス、齧歯類またはヒト)を産生する方法を特徴とする：(a) 細胞において発現される位置に存在する(例えば、プラスミド上に存在する、または細胞のゲノムに挿入される)レポリポックスウイルスポリペプチドをコードするDNAによって形質転換した細胞を提供する段階；(b) DNAを発現する条件で形質転換された細胞を培養する段階；および(c) レポリポックスポリペプチドを単離する段階。

【0045】

定義

「ポリペプチド」または「ポリペプチド断片」とは、翻訳後修飾(例えば、グリコシル化または燐酸化)によらず、自然界に存在する、または自然界に存在しないポリペプチドの全てまたは一部を構成する2つまたはそれ以上のアミノ酸の鎖を意味する。「翻訳後修飾」とは、合成の際または合成後のポリペプチドまたはポリペプチド断片に対する任意の変化を意味する。翻訳後修飾は、天然(細胞内での合成の際のような)に行われてもよく、または人工的に産生されうる(組み換えまたは化学手段によるような)。「蛋白質」は、一つまたはそれ以上のポリペプチドで構成されうる。

【0046】

「レポリボックスウイルス免疫調節ポリペプチド」または「レポリボックスウイルスポリペプチド」は、図21～40に記載の粘液腫ウイルスポリペプチド配列のいずれとも実質的に同一であって免疫調節活性を有するレポリボックスウイルスポリペプチド、またはその断片を意味する。この定義には、粘液腫ウイルスCBPIおよびCBPII、ならびにショーブ線維腫ウイルスCBPIおよびCBPII（米国特許第5,834,419号、国際公開公報第96/33730号、および国際公開公報第97/44054号）は、特に除外される。レポリボックスウイルスポリペプチドはまた、図21～40に記載のアミノ酸配列と実質的に同一である参照レポリボックスウイルスポリペプチドと比較して、生物活性、例えば免疫調節または抗炎症活性の少なくとも50%、好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%を有するポリペプチドをコードするポリペプチドであると定義される。レポリボックスウイルスポリペプチドには、本明細書に記載の配列の相同体、例えばヒトまたはマウス相同体が含まれる。

【0047】

「生物学的に活性な断片」とは、完全長のレポリボックスウイルスポリペプチドの免疫調節特性と比較して、少なくとも30%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも75%、および最も好ましくは少なくとも100%である免疫調節特性を示すレポリボックスウイルスポリペプチドのポリペプチド断片を意味する。「類似体」とは、それが由来するレポリボックスウイルスポリペプチドの免疫調節特性と比較して、少なくとも30%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも75%、および最も好ましくは少なくとも100%である免疫調節特性を示すレポリボックスウイルスポリペプチドのアミノ酸配列における任意の置換、付加、または欠失も意味する。断片および類似体は、標準的な技術、例えば、固相ペプチド合成またはポリメラーゼ連鎖反応を用いて作製することができる。

【0048】

「レポリボックスウイルス免疫調節核酸分子」または「レポリボックスウイルス核酸分子」とは、本明細書に記載のレポリボックスウイルスポリペプチドまた

はその断片の特徴または生物活性を有するポリペプチドをコードするゲノムDNA、cDNA、またはRNA（例えば、mRNA）分子のような核酸分子を意味する。レポリボックスウイルス核酸分子は、本明細書に記載の参照レポリボックスウイルス核酸分子と少なくとも30%の核酸配列同一性、好ましくは少なくとも50%の核酸配列同一性、より好ましくは少なくとも75%の核酸配列同一性、および最も好ましくは少なくとも95%の核酸配列同一性を有する。

【0049】

「同一性」という用語は、本明細書において、同じタイプの参照分子の配列に対する特定の核酸分子またはポリペプチドの配列の関係を記述するために用いられる。例えば、それが並置される参照分子と比較して、ポリペプチドまたは核酸分子が所定の位置で同じアミノ酸またはヌクレオチド残基を有する場合、その位置で「同一」とされると言われる。参照分子に対する核酸分子またはポリペプチドの配列同一性のレベルは、典型的に、最適な配列を得るために空白の導入のような、その中で明記されるデフォルトパラメータによって配列解析ソフトウェア（例えば、ウィスコンシン大学バイオテクノロジーセンター、ジェネティクスコンピューターグループの配列解析ソフトウェアパッケージ、1710 University Avenue, Madison, WI 53705、BLAST、またはPILEUP/PRETTYBOXプログラム）を用いて測定される。これらのソフトウェアプログラムは、様々な置換、欠失、または他の改変に対して同一性の程度を割付することによって同一または類似の配列をマッチさせる。保存的置換は、典型的に以下の群の中の置換を含む：グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、およびロイシン；アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン；セリンおよびトレオニン；リジンおよびアルギニン；ならびにフェニルアラニンおよびチロシン。

【0050】

核酸分子またはポリペプチドは、それが参照分子の配列に対してその全長にわたって、少なくとも50%、好ましくは少なくとも55%、60%、または65%、および最も好ましくは75%、85%、90%、95%、または99%同一性を示せば、参照分子に対して「実質的に同一」とされると言われる。ポリペプチドに関して、比較配列の長さは、アミノ酸少なくとも16個、好ましくはアミノ酸少なくとも20個、よ

り好ましくはアミノ酸少なくとも25個、および最も好ましくはアミノ酸少なくとも35個である。核酸分子に関して、比較配列の長さは少なくともヌクレオチド50個、好ましくは少なくともヌクレオチド60個、より好ましくはヌクレオチド少なくとも75個、および最も好ましくはヌクレオチド少なくとも110個である。

【0051】

または、もしくはさらに、2つの核酸配列は、それらが高ストリンジエンシー条件でハイブリダイズする場合には、「実質的に同一」である。「高ストリンジエンシー条件」とは、長さが少なくとも500ヌクレオチドのDNAプローブを用いて、0.5 M NaHPO₄、pH 7.2、7% SDS、1 mM EDTA、および1% BSA (画分V)を含む緩衝液において65 で、または48%ホルムアミド、4.8×SSC、0.2 M トリス-Cl、pH 7.6、1×デンハルト溶液、10%硫酸デキストラン、および0.1% SDSを含む緩衝液において42 で起こるハイブリダイゼーションと同等のハイブリダイゼーションを可能にする条件を意味する。(これらは、高ストリンジエンシーノザンまたはサザンハイブリダイゼーションの典型的な条件である)。高ストリンジエンシーハイブリダイゼーションはまた、高ストリンジエンシーPCR、DNA配列決定、一本鎖構造多型解析、およびインサイチューハイブリダイゼーションのような分子生物学者によって一般的に実施される多数の技術の成功に依存する。ノザンハイブリダイゼーションおよびサザンハイブリダイゼーションとは対照的に、これらの技術は通常、比較的短いプローブを用いて行われる(例えば、通常、PCRまたは配列決定に関して16ヌクレオチドまたはそれ以上、インサイチューハイブリダイゼーションに関して40ヌクレオチドまたはそれ以上)。これらの技術において用いられる高ストリンジエンシー条件は、分子生物学の当業者に周知であり、その例は、例えば、参照として本明細書に組み入れられる、アウスユベール(Ausubel)ら、「分子生物学の現行プロトコール(Current Protocols in Molecular Biology)」、ジョン・ウィリー&サンズ、ニューヨーク、ニューヨーク州、1998年に見ることができる。

【0052】

「プローブ」または「プライマー」は、相補的配列(「標的」)を含む第二のDNAまたはRNA分子に対して塩基対を形成することができる明確な配列の一本鎖DN

AまたはRNA分子を意味する。得られたハイブリッドの安定性は、起こる塩基対の程度に依存する。この安定性は、プローブと標的分子のあいだの相補性の程度、およびハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーの程度のようなパラメータによって影響を受ける。ハイブリダイゼーションストリンジェンシーの程度は、温度、塩濃度、およびホルムアミドのような有機分子の濃度のようなパラメータによって影響を受け、当業者に周知の方法によって決定される。レポリボックスウイルス核酸分子に対して特異的なプローブまたはプライマーは、本明細書に記載のアミノ酸配列をコードする核酸配列に対して、好ましくは、45%以上の配列同一性、より好ましくは少なくとも55~75%配列同一性、なおより好ましくは少なくとも75~85%配列同一性、さらにより好ましくは少なくとも85~99%配列同一性、および最も好ましくは100%配列同一性を有する。プローブは、当業者に周知の方法によって放射活性または非放射活性によって検出可能に標識することができる。プローブは、核酸配列決定のような核酸ハイブリダイゼーション、ポリメラーゼ連鎖反応による核酸増幅、一本鎖構造多型(RFLP)解析、サザンハイブリダイゼーション、ノザンハイブリダイゼーション、インサイチュールハイブリダイゼーション、電気泳動移動度シフトアッセイ法(EMSA)、および当業者に周知の他の方法を含む方法のために用いることができる。分子、例えばオリゴヌクレオチドプローブまたはプライマー、遺伝子またはその断片、cDNA分子、ポリペプチド、または抗体は、その存在を試料において直接同定することができるように標識すれば「検出可能に標識される」と言うことができる。分子を検出可能に標識する方法は、当技術分野で周知であり、放射活性標識(例えば、 ^{32}P または ^{35}S のような同位元素によって)、または非放射活性標識(例えば、フルオレセインのような蛍光標識)が含まれるが、これらに限定しない。

【0053】

「実質的に純粋なポリペプチド」とは、本来それが伴う蛋白質および有機分子から分離されているポリペプチド(またはその断片)を意味する。典型的に、ポリペプチドは、それが自然界において会合する蛋白質および自然界に存在する有機分子を重量で少なくとも60%含まなければ実質的に純粋である。好ましくは、ポリペプチドは、重量で少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、およ

び最も好ましくは少なくとも99%純粋であるレポリポックスウイルスポリペプチドである。実質的に純粋なレポリポックスウイルスポリペプチドは、例えば、天然起源からの抽出によって（例えば、哺乳類細胞）、レポリポックスウイルスポリペプチドをコードする組換え核酸分子の発現によって、または化学合成によって得ることができる。純度は、適当な方法、例えば、カラムクロマトグラフィー、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、またはHPLC分析によって得ることができる。

【0054】

ポリペプチドは、それが天然の状態に伴う蛋白質および有機分子から分離される場合に、自然界で会合する成分を実質的に含まない。このように、化学合成される、またはそれが本来産生される細胞とは異なる細胞系において産生される蛋白質は、その自然界で会合する成分を実質的に含まない。したがって、実質的に純粋なポリペプチドには、真核生物に由来するポリペプチドのみならず、大腸菌または他の原核細胞において合成されたポリペプチドが含まれる。

【0055】

抗体は、それがポリペプチド（例えばレポリポックスウイルスポリペプチド）を認識して結合するが、試料中、例えば本来ポリペプチドを含む生体試料において他の分子（例えば、非レポリポックスウイルス関連ポリペプチド）を実質的に認識せず結合しない場合には、ポリペプチドに対して「特異的に結合する」と言われる。好ましい抗体は、図21～40に示すポリペプチド配列と実質的に同一であるレポリポックスウイルスポリペプチド配列、またはその一部に結合する。

【0056】

「実質的に純粋な核酸分子」は、それが本来伴う成分を含まない核酸分子を意味する。例えば、実質的に純粋なDNAは、本発明のDNAが由来する生物の天然に存在するゲノムにおいて遺伝子に隣接する遺伝子を含まない。したがって、この用語には、例えばベクター；自律的に複製するプラスミドもしくはウイルス；または原核細胞もしくは真核細胞のゲノムDNAに組み入れられる組換えDNA；または他の配列とは無関係に異なる分子（PCRまたは制限エンドヌクレアーゼ消化によって産生されたcDNAまたはゲノムまたはcDNA断片）として存在する組換えDNAが含

まれる。同様に、さらなるポリペプチド配列をコードするハイブリッド遺伝子の一部である組換えDNAも含まれる。

【0057】

「プロモーター」とは、転写を指示するために十分な最小の核酸配列エレメントを意味する。必要に応じて、本発明の構築物は、プロモーター依存的遺伝子発現を細胞タイプ特異的、組織特異的、もしくは時間特異的に制御可能にする、または外来シグナルもしくは物質によって誘導可能にするために十分なプロモーターエレメントを含みうる。そのようなエレメントは、5'、3'、または遺伝子のイントロン領域に存在しうる。

【0058】

「機能的に結合した」とは、適当な分子（例えば、転写活性化蛋白質）が調節配列に結合した場合に遺伝子が発現されるように、遺伝子と一つまたはそれ以上の調節配列とが結合していることを意味する。

【0059】

「アンチセンス分子」とは、本明細書において、核酸分子を参照して用いられ、レポリボックスウイルス遺伝子のような遺伝子のコード鎖の少なくとも75ヌクレオチド、好ましくは少なくとも100、150、または200ヌクレオチドと相補的である配列を有する核酸分子を意味する。アンチセンス核酸分子は、レポリボックスウイルス遺伝子によってコードされるレポリボックスウイルスポリペプチドの産生を選択的に減少させることができる。

【0060】

「導入遺伝子」とは、細胞に人為的に挿入され、細胞から発生する生物のゲノムに組み入れられるDNA分子を意味する。そのような導入遺伝子は、トランスジェニック生物に対して部分的もしくは完全に異種（例えば、異物）となりうる、または生物の内因性の遺伝子に対して同種である遺伝子となりうる。生物または動物（例えば、マウス、ラット、もしくはヤギのような哺乳類）は、それが人為的に挿入された導入遺伝子を有する細胞から発生すれば、「トランスジェニック」であると言えることができる。

【0061】

「ノックアウト変異」は、変異していない遺伝子と比較してそこから通常コードされるポリペプチドの生物活性を少なくとも80%減少させる核酸分子において人為的に誘導された変化（組換えDNA技術または変異誘発物質に対する意図的な曝露によって作製される）を意味する。変異は、挿入、欠失、フレームシフト変異、またはミスセンス変異となりうるがこれらに限定しない。「ノックアウト動物」は、好ましくは哺乳類であり、より好ましくは上記のようなノックアウト変異を含むマウスである。

【0062】

「ベクター」は、例えばバクテリオファージ、アデノウイルス、レトロウイルス、ポックスウイルス、ヘルペスウイルス、または人工染色体に由来する遺伝子操作されたプラスミドまたはウイルスを意味し、これは、プロモーターに機能的に結合したポリペプチド（例えば、レポリポックスウイルスポリペプチド）コード配列を、コードされたペプチドまたはポリペプチドが宿主細胞内で発現されるように、宿主細胞に移入するために用いられる。

【0063】

「保存領域」とは、レポリポックスウイルスファミリーメンバーの二つまたはそれ以上のあいだで少なくとも80%、好ましくは90%、および最も好ましくは95%の配列同一性を示す6個またはそれ以上の連続アミノ酸の鎖を意味する。

【0064】

「形質転換」とは、細胞に外来分子（例えば、核酸分子）を導入する任意の方法を意味する。リポフェクション、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、マイクロインジェクション、プロトプラスト融合、燐酸カルシウム沈殿、レトロウイルス輸送、電気穿孔、および微粒子銃形質転換は、本発明において用いられることができる当業者に周知の多くの形質転換方法のごく一部に過ぎない。例えば、微粒子銃形質転換は、タングステンまたは金粒子のような速度によって駆動される微小弾丸を用いて、細胞に外来分子を導入する方法である。そのような方法には、ヘリウム駆動、空気駆動、および火薬駆動技術を含みうる。微粒子銃形質転換は、ミトコンドリア、葉緑体、細菌、酵母、真菌、藻類、動物組織、および培養細胞を含むがこれらに限定されない広範囲の細胞タイプ、細胞内オルガネ

ラ、および無傷の組織の形質転換またはトランスフェクションに適合させることができる。「形質転換細胞」、「トランスフェクトした細胞」、または「形質導入した細胞」は、その中にポリペプチドをコードするDNA分子が組換えDNA技術によって導入されている細胞（または細胞の子孫）である。

【0065】

「試料」とは、患者または試験被験者から得た組織生検、羊水、細胞、血液、血清、尿、便または他の標本を意味する。試料は、当技術分野で既知の方法によって、レポリボックスウイルス遺伝子における変異、レポリボックスウイルス遺伝子もしくはポリペプチドの発現レベル、またはレポリボックスウイルスポリペプチドの生物学的機能を検出するために解析することができる。例えば、患者の試料に由来するPCR産物の配列決定、一本鎖構造多型（SSCP）解析、または制限断片長多型（RFLP）解析のような方法を用いて、レポリボックスウイルス遺伝子における変異を検出することができる；ELISAを用いてレポリボックスウイルスポリペプチドのレベルを測定することができる；かつPCRを用いて、レポリボックスウイルス核酸分子のレベルを測定することができる。

【0066】

「中和抗体」とは、レポリボックスウイルスポリペプチドの生物活性（例えば、レポリボックスウイルスポリペプチドM141（mVOX2）のT細胞共刺激シグナルの阻害能）のいずれかを妨害する抗体を意味する。中和抗体は、レポリボックスウイルスポリペプチドがその特異的生物活性の実行能を約50%、より好ましくは約70%、および最も好ましくは約90%またはそれ以上減少させてもよい。本明細書に記載のアッセイ法を含む、任意のレポリボックスウイルスポリペプチドの生物活性に関する任意の標準的なアッセイ法を用いて、レポリボックスウイルスポリペプチドに対して特異的な可能性がある中和抗体を評価してもよい。

【0067】

「薬学的に許容される担体」とは、それと共に投与される化合物の治療特性を保持しながら治療される哺乳類に対して生理的に許容される担体を意味する。一例としての薬学的に許容される担体は、生理食塩液溶液である。他の生理学的に許容される担体およびその製剤は、当業者に既知であり、例えば、レミントン（

Remington) : 「薬学の科学と実践 (The Science and Practice of Pharmacy)」、第19版、ゲナロ (A. Gennaro) 編、1995、マックパブリッシングカンパニー、イーストン、ペンシルバニア州に記載されている。

【0068】

「試験化合物」とは、天然に存在する、または人工的に由来するかによらず、本明細書に記載のアッセイ法の一つを用いて免疫調節物質、抗炎症物質、または抗腫瘍物質として作用することができるか否かをアッセイされる化学物質を意味する。試験化合物には、例えば、ペプチド、ポリペプチド、合成有機分子、自然界に存在する有機分子、核酸分子、およびその成分が含まれてもよい。

【0069】

本明細書において薬剤の用量に関して用いられる「治療的有効量」とは、特定の障害に特徴的な症状を示す個々の患者に合うように調製した薬理学的活性物質（例えば、レポリボックスウイルスポリペプチド）の特定の量の投与を意味する。例えば、本発明の治療を受ける患者は、自己免疫または炎症疾患を経験していてもよい。当業者は、投与される薬剤の最適な用量が患者によって異なることを認識すると思われる。個々の患者における用量は、患者の身長、体重、調べる薬剤の吸収速度および代謝、治療すべき障害の段階、および同時投与される他の薬理物質の種類を考慮しなければならない。

【0070】

「治療する」または「治療」とは、疾患、病態、または障害を治癒、改善、安定化、または予防することを意図した患者の医学的処置を意味する。この用語には、能動的治療、すなわち、疾患、病態または障害の改善に特に向けられる、またはそれらの治癒に関連する治療が含まれ、かつ同様に、偶発的治療、すなわち関連する疾患、病態、または障害の原因の除去に向けられる治療が含まれる。さらに、この用語には、待期的治療、すなわち、疾患、病態、または障害の治癒よりむしろ症状の緩和のためにデザインされる治療；予防的治療、すなわち、関連する疾患、病態、または障害の発達を最小限にする、または部分的もしくは完全に阻害することに向けられる治療；および補助治療、すなわち、関連する疾患、病態、または障害の改善に向けられるもう一つの特異的治療を補助するために用

いられる治療が含まれる。「治療」という句にはまた、対症治療、すなわち、関連する障害、病態、または障害の構成的症状に向けられる治療が含まれる。

【0071】

「調節」または「調節する」とは、生物活性を減少または増加のいずれかによって変化させることを意味する。

【0072】

「免疫機能」または「免疫反応性」とは、当技術分野で周知の標準的なアッセイ法によって測定した外来抗原に対する免疫系の応答能を意味する。

【0073】

「免疫調節」または「免疫調節性」とは、本発明のポリペプチド、またはその断片およびその類似体のような物質による処置の際に哺乳類における免疫系の全体的な免疫反応性の変化を意味する。「免疫調節物質」とは、変異ウイルスにおける病原体の変化、または当技術分野で周知の多様なイムノアッセイ法（例えば、本明細書において記載する化学遊走アッセイ法）によって測定される変化（すなわち、免疫抑制または免疫刺激）を誘導する物質を意味する。例えば、本発明において、免疫調節物質は、それによって免疫機能のレベルが変化すればレポリボックスウイルスポリペプチドが同定されるような、免疫機能のレベルの変化を誘発してもよい。好ましくは、変化は、類似のタイプの無処置対照と比較して少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上である。「免疫調節障害」とは、免疫機能の変化を特徴とする任意の病理生理学的病態を意味する。変化は、例えば、免疫細胞数もしくは大きさの減少、細胞アポトーシスもしくは細胞死の増加、または免疫細胞の増殖、生存、もしくは分化の減少を含んでもよい。「免疫調節障害」とは、免疫応答または免疫全般に関係する任意の疾患を意味する。より詳しく述べると、そのような障害は、体内において外来物質（例えば、ウイルス、細菌、細菌毒素、植物の花粉、真菌胞子、動物の鱗屑、薬剤、食品、同種異系もしくは異種移植臓器）に対する生物の抵抗能を減少させる、または生体に自身の組織に対して抗体を産生させ（例えば、自己免疫障害）、その結果組織を損傷させる免疫系の機能障害である。免疫障害はまた、免疫系の機能障害（例えば、遺伝的欠損、疾患、障害、栄養不良、

化学療法のために用いられる薬剤のような薬剤によって引き起こされる)の結果、感染の発生率または重症度の増加が起こる場合にも起こりうる。免疫障害はしばしば炎症を伴うが、これは組織障害に対する生体反応であり、その結果、損傷部位において白血球、マクロファージ、およびリンパ球の蓄積が起こる。

【0074】

「病理生理学的病態」とは、哺乳類の任意の疾患を含むがこれらに限定しない、外的原因、遺伝的素因、物理もしくは化学的外傷、または上記の組み合わせが原因で起こる生体の機能および/または構造の障害を意味する。

【0075】

「免疫抑制」は、特定の免疫調節物質に接触していない免疫系の免疫反応性と比較して、免疫調節物質を投与した場合の免疫系の全体的な免疫反応性の減少を意味する。好ましくは、減少は、類似のタイプの無処置対照と比較して、少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上である。

【0076】

「免疫刺激」は、特定の免疫調節物質に接触していない免疫系の免疫反応性と比較して、免疫調節物質を投与した場合の免疫系の全体的な免疫反応性の増加を意味する。好ましくは、増加は、少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上である。

【0077】

「T細胞刺激の減少」とは、例えば、類似のタイプの無処置対照と比較して、クロム放出アッセイ法によって測定したT細胞刺激レベルの少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上の減少を意味する。

【0078】

「炎症の減少」とは、類似のタイプの無処置対照組織と比較して、標的組織における炎症細胞(白血球、例えば好酸球)数の少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上の減少を意味する。好ましくは、白血球数の減少は少なくとも2倍である。

【0079】

「細胞増殖」は、類似の細胞の増殖または繁殖を意味する。「増殖の阻害」とは、類似の細胞数の少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、および最も好ましくは少なくとも50%の減少を意味する。「増殖の刺激」とは、類似の細胞数の少なくとも10%、より好ましくは少なくとも20%、および最も好ましくは少なくとも50%の増加を意味する。

【0080】

「アポトーシス」とは、死につつある細胞が、サイトレムマル (cytolemmal) 水疱形成、細胞体収縮、染色質濃縮、およびDNAラダリングを含む十分に特徴が調べられた生化学特徴のセットを示す細胞死のプロセスを意味する。

【0081】

「抗炎症」剤は、個体に投与した場合に全体的な炎症または免疫機能を減少させることができる免疫調節物質である。好ましくは、減少は、類似のタイプの無処置対照と比較して、少なくとも20~40%、より好ましくは少なくとも50~75%、および最も好ましくは80%以上である。

【0082】

「サイトカイン」とは、例えば、シグナルを伝達する隣接細胞によって免疫反応を調節するために重要な役割を果たす低分子量のポリペプチドを意味する。

【0083】

「ケモカイン」は、白血球 (例えば、好中球、好塩基球、単球、およびT細胞) の化学誘引物質であり、炎症部位に対するリンパ球と単球の浸潤にとって重要である低分子量リガンドを意味する。

【0084】

「同定可能なシグナル配列」とは、細胞の特定の領域にポリペプチドをターゲティングする既知の機能を有するペプチド配列に対する相同性または生物活性によって同定される可能性があるアミノ酸配列を意味する。好ましくは、シグナル配列は、そこからポリペプチドが分泌される細胞膜にポリペプチドを向ける。または、シグナル配列は、ゴルジ体のような細胞内区画またはオルガネラにポリペプチドを指向してもよい。当業者は、例えば、容易に入手できる配列解析ソフト

ウェア（例えば、ウイスコンシン大学バイオテクノロジーセンター、1710 University Avenue、Madison、ジェネティクスコンピューターグループの配列解析ソフトウェアパッケージ、WI 53705、BLAST、またはPILEUP/PRETTYBOXプログラム）を用いて、シグナル配列を同定することができる。

【0085】

「多重膜貫通受容体蛋白質」とは、膜の両面において水に露出している親水性領域のあいだに、細胞膜の脂質二重層を細胞質から細胞表面まで貫通する多数の疎水性領域が介在する両親媒性蛋白質である。両親媒性蛋白質における疎水性領域の数は、しばしば、蛋白質が脂質二重層を貫通する回数と比例する。多くの多重膜貫通受容体関連蛋白質は、リガンドが細胞内部に結合している細胞表面からのシグナルの伝達を開始するように作用する様々なリガンド（例えば、サイトカイン）のための受容体として作用する。開始はしばしば、リガンド結合の際の多重膜貫通受容体の立体構造変化の形である。当業者は、例えば、容易に入手できる配列解析ソフトウェア（例えば、ウイスコンシン大学バイオテクノロジーセンター、1710 University Avenue、Madison、WI 53705、ジェネティクスコンピューターグループの配列解析ソフトウェアパッケージ、BLAST、またはPILEUP/PRETTYBOXプログラム）を用いて、そのような蛋白質を（動詞なし）することができる。

【0086】

本発明のその他の特徴および長所は、以下の好ましい態様の説明、および請求の範囲から明らかとなるであると思われる。

【0087】

発明の詳細な説明

典型的に、自然界に存在するウイルス蛋白質は主に、免疫抑制剤として作用する。おそらく、これらの分子は、古代の分子侵害行為を通じてウイルスによって得られており、その後ウイルスに対して有利となる薬理的表現型となるように構造的に最適化されている。広範囲の免疫の様相に対して、ウイルスは、宿主免疫応答を妨害するための異なる戦略を同時に進化させた。粘液腫ウイルスは、免疫系の多様なイフェクターエレメントに容易に近づくことができる組織（例えば

皮膚、呼吸器官、およびリンパ節)において伝播する。全てのポックスウイルスと同様に、粘液腫は、免疫系のそれぞれの脅威となる局面を系統的に遮断する広範囲の蛋白質を発現することによって、この無愛想な免疫環境に適合してきた。

【0088】

本発明は、広範囲の免疫病理的病態を治療する可能性を有する新規遺伝子を提供する。当技術分野で周知の標準的な分子生物学技術を用いて、全体でDNAセグメント1,925個を単離して、Bluescriptプライマー(ストラタジーン社、ラホヤ、カリフォルニア州)によるショットガン配列決定アプローチを用いて配列決定して、最終的に連続した粘液腫ウイルス遺伝子配列を構築した。

【0089】

われわれは、本明細書において

MO35, MO37, MO46, M102, M103, M110, M116, M125, M134, M153, M141, M118, M135, M144, M121, M122, M154, M104, M107, and M128

(配列番号: 1~20; 図1~20)として開示される新規遺伝子20個を粘液腫ゲノムにおいて同定した。cDNA配列内に開始および停止コドンと同定することによって、対応するアミノ酸配列の予測が可能となった(配列番号: 21~40; 図21~40)。

【0090】

本発明の多くのcDNA配列が新規であるが、なおも他の既知の遺伝子と有意な相同性を有するか、または同定可能な構造もしくは機能的ドメインを有する。主に、これらの遺伝子のそれぞれは、免疫調節蛋白質と相同であるか、または免疫調節機能を有することが知られている認識可能なドメインを有するポリペプチドをコードする。例えば、cDNA配列M141(またはmVOX)(配列番号: 11; 図11)は、哺乳類のOX-2遺伝子と有意な相同性を有する。新規遺伝子のいくつかは、3つの大きい分類に分けることができる: 1) 抗炎症蛋白質M118、M135、およびM144(配列番号: 12~14; それぞれ図12~14); 2) 免疫受容体調節遺伝子M121、M122、およびM154(配列番号: 15~17; それぞれ図15~17); ならびに3) 多重膜貫通受容体関連遺伝子、M104、M107、およびM128(配列番号: 18~20; それぞれ図

18~20)。

【0091】

残りの新規遺伝子は、粘液腫感染細胞から分泌されて、同定可能なシグナル配列を有する蛋白質をコードする。しかし、核酸および蛋白質配列解析アルゴリズムは、既知の配列に対するこれらの遺伝子の有意な相同性を示さなかった。さらに、本明細書に開示したアミノ酸モチーフ配列内には、構造的または機能的ドメインを検出できなかった。これらの遺伝子のいくつかは、炎症を調節するために重要である蛋白質をコードする可能性がある。他の遺伝子は、ウイルス複製と集合を制御する蛋白質をコードする可能性がある。または、これらの遺伝子およびそれらがコードするポリペプチドを解析すれば、哺乳類に感染して留まる際に粘液腫およびおそらく他のレポリボックスウイルスによって使用されるメカニズムが解明される可能性がある。さらに別の蛋白質が、細胞増殖またはアポトーシスの重要な調節物質であるかもしれない。先に述べたように、ボックスウイルスは、ウイルス感染症によって誘発される生得の細胞アポトーシス反応を調節することができる多様な蛋白質を発現する。

【0092】

当業者は、そのような蛋白質が、多様なヒト疾患を治療するための治療物質として有用である可能性があると容易に認識すると思われる。例えば、本発明は、新規抗炎症剤（例えば、虚血性損傷の治療のために）を生じる可能性がある。またはもしくはさらに、本発明は、抗ウイルス化合物を生成する可能性がある（例えば、AIDSの治療のために）。さらに他の蛋白質を、増殖疾患（例えば、癌もしくは骨髄異形成症候群）または細胞死（例えば、神経変性、筋ジストロフィー、肝硬変）を治療するための薬剤として用いてもよい。

【0093】

われわれは、粘液腫感染細胞において発現されると、例えば、本明細書に開示の遺伝子の全て、または改変されたその変種が、感染細胞によって分泌されるポリペプチドを生成すると考えている。この予測は2つの知見に基づいている：1) これらのポリペプチドを永続的に細胞内のオルガネラに存在させる保持配列（T4におけるRDELモチーフのような）が存在しないこと；および2) 細胞膜に挿入

するため、または細胞外環境に分泌するために、これらの蛋白質のターゲティングを媒介するシグナル配列が存在すること。本発明の蛋白質のいくつか、すなわち、他の既知の免疫調節蛋白質または機能的ドメインに対して有意な相同性を有する蛋白質を下記により詳細に記載する。

【0094】

ヴィロカイン

上記のように、ウイルスによる免疫回避の一つの戦略は、宿主サイトカインおよび増殖因子（ヴィロカイン）の捕獲と発現である。この戦略は多くのウイルスによって用いられているが、ヘルペスウイルスとポックスウイルスファミリーに限定される（マックファッデン（McFadden）ら、*Semin. Cell. Dev. Biol.* 9:359~368、1996）。時間が経つにつれて、ヴィロカインの定義は、ポックスウイルスファミリーのサイトカイン類似体とアゴニスト、増殖因子、および分泌型セリンプロテアーゼ阻害剤のような阻害剤を含むように拡大された（マックファッデン（McFadden）（1995）オースチン（Austin）（TX）：R.G.ランデス社、参照として本明細書に組み入れられる）。本明細書に開示の、M141、M118、M135、およびM144を含むいくつかの配列は、ヴィロカインとして分類されると思われる。M135とM144は、より詳しくは抗炎症剤として分類することができる。

【0095】

M141/mVOX-2

cDNA配列M141（またはmVOX）（配列番号：11）（図11参照）は、哺乳類のOX-2遺伝子と有意な相同性を有する。特に、M141は、ヒトおよびラットイソ型OX-2に対して約25%同一性と43%類似性を有する蛋白質（配列番号：31；図31）をコードすると予想される。OX-2は、脳、胸腺、卵巣、およびファロピー管、糸球体、平滑筋と共に、リンパ様臓器における濾胞樹状細胞、および毛細管後小静脈内皮に発現されている（ボリエロ（Borriello）ら、*J. Immunol.* 158(10)：4548~4554、1997）。この広範囲の組織分布は、OX-2の多様な役割を示唆している。これまでの研究から、哺乳類のOX-2受容体がB7非依存的経路でT細胞の同時刺激を媒介することが証明されている。しかし、mVOX-2蛋白質は、細胞内シグナルを輸送するためにおそらく機能する細胞質ドメインを欠損する。

【0096】

現在、免疫応答は、2つの主な成分からなると考えられている：細胞性免疫応答（T細胞によって媒介される）、および液性免疫応答（B細胞によって媒介される）。B細胞は、受容体として作用する表面結合抗体を通じて抗原を認識する。対照的にT細胞は、T細胞の表面に発現された特異的T細胞受容体（TCR）を通じて抗原を認識するに過ぎない。TCR分子は、プロセシングされて抗原提示細胞（APC）の表面に提示された直鎖状のエピトープのみを認識する。これらの直鎖状エピトープは、細胞内でプロセシングされて、腫瘍組織適合抗原複合体MHC分子と会合してAPCの表面に提示される。

【0097】

T細胞の活性化には、異なる2つのタイプのシグナルが必要である。第一のシグナルは、抗原依存的シグナルであり、APC表面上の腫瘍組織適合（MHC）抗原複合体によるTCRの関与に起因する。第二のシグナルは抗原非依存的であり、T細胞上の同起源の受容体（複数）と、APCs上の多数のリガンドの一つとの相互作用によって媒介される。これらの異なる2つのシグナルがT細胞に同時に輸送された場合に限り、T細胞の増殖とその後のサイトカイン産生が起こる。T細胞活性化におけるこの重要な制御点は、リガンドB7および受容体CD28に依存する。B7/CD28経路のリガンド（B7-1およびB7-2）は、多様なAPCs上に発現され、T細胞上でのCD28受容体を通じて同時刺激を提供しうる。

【0098】

OX-2はまた、T細胞上のOX-2受容体を通じての（抗原の存在下で）共刺激によって、T細胞に強力な第二のシグナルを提供することができることが証明されている（ボリエロ（Borriello）ら、J. Immunol. 158(10) : 4548 ~ 4554、1997）。OX-2を通じてのシグナル伝達の結果、T細胞増殖と抗原特異的寛容が起こる。OX-2はまた、抗CD3抗体を用いて抗原非依存的にT細胞に対する共刺激を提供して、一次シグナルを提供することができる（ボリエロ（Borriello）ら、J. Immunol. 158(10) : 4548 ~ 4554、1997）。さらに、OX-2共刺激は、Th1型免疫応答を防止して、それによって移植の寛容を媒介する（ゴルチンスキー（Gorczyński）ら、Transplantation、65(8) : 1106 ~ 1114、1999）。

【0099】

われわれは、粘液腫感染の際に発現されたmVOX-2が、以下の作用の一つまたは双方を有しうると考えている：1) ウイルスの排泄と細胞障害性Tリンパ球活性にとって必要なTh1型免疫応答の抑制；および2) 細胞内シグナル伝達ドメインの欠如によるT細胞共刺激シグナルの阻害。このシナリオにおいて、mVOX-2は、負の作用が優勢となるように作用する。したがって、mVOX-2発現は、哺乳類生物の粘液腫感染症の際に免疫抑制的な役割を果たす可能性が最も高い。

【0100】

本発明の一つの局面において、M141、mVOX-2遺伝子によってコードされるポリペプチドを免疫抑制剤としてインビボで投与する。例えば、一つの好ましい態様において、mVOX-2ポリペプチドの治療的調製物を用いて、細胞障害性免疫応答を調節することができる。または、本発明のもう一つの好ましい態様において、mVOX-2のインビボでの投与は、T細胞刺激を破壊する。

【0101】

M118/Mig相同体

本明細書においてM118（配列番号：12）（図12参照）と呼ばれるDNA配列は、「インターフェロン-g誘導モノカイン」（Mig）として知られる哺乳類ケモカインとかなりの相同性を示す蛋白質配列（配列番号：32）（図32を参照）を有する。上記のように、ケモカインは、白血球の選択的動員において重要な役割を果たす低分子（アミノ酸67～103個）分泌型蛋白質の大きいファミリーである（バッジオリニ（Baggiolini）ら、Ann. Rev. Immunol. 15：675～705、1997）。一般的に、ケモカインは、正しい時間に正しい組織または区画への白血球の遊走を確実にする化学遊走性サイトカインである。ケモカインは、前炎症性サイトカインおよび他の刺激によって誘導されると、血液および組織細胞において急速に産生される（バッジオリニ（Baggiolini）ら、上記；モサー（Moser）ら、Int. Rev. Immunol. 16：323～344、1997；マフィー（Murphy）、Cytokine Growth Fact. Rev. 7：47～64、1996；ジェラルド（Gerard）ら、Curr. Opin. Immunol. 6：140～145、1996）。哺乳類Migは、アミノ酸がそのあいだに介在する保存されたシステイン残基2個を含む（したがって、ケモカインのCXCファミリーメン

バーである)が、粘液腫M118相同体は、そのようなシステインを含まない。さらに、MigのM118相同性は、蛋白質のC-末端領域に限定される。

【0102】

何千ものケモカイン受容体が単一の白血球表面上に発現される。リガンドが結合すると、白血球は、化学遊走、酵素およびメディエータの放出、ならびに様々なイフェクター機能によって反応する。既知のケモカイン受容体は全て、シグナル伝達のためにG蛋白質を必要とする7回膜貫通ドメイン受容体の大きいファミリーメンバーである。先に述べたように、ケモカイン受容体は、それらが結合するケモカインのファミリーに基づいて2つの明確なファミリー、すなわちCCとCXCとにさらに分類することができる(バッジオリニ(Baggiolini)ら、上記)。この複雑度に基づいて、細胞浸潤物は、関連する受容体を発現する循環中の白血球の多様性と共に、局所産生されたケモカインの組成物によって主に定義されることは当業者に明らかであると思われる。

【0103】

哺乳類MigとのM118のアミノ酸配列相同性は、哺乳類宿主の粘液腫感染症の際にその役割に対して洞察を与える。Migは、インターフェロン-g、IFN-gの分泌に反応してアップレギュレートされることが知られている(ラスター(Luster)ら、Nature 215:272~276、1985;ファーバー(Farber)、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87、5238~5242、1998;ファーバー(Farber)ら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 192:223~230、1993)。これまでの研究は、哺乳類のMigがCXC受容体3(CXCR3)に結合して(ピアリ(Piali)ら、Eur. J. Immunol. 28(3):961~972、1998;ゲーベラー(Goebeler)ら、J. Pathol. 184(1):89~95、1998)、活性化T細胞およびナチュラルキラー(NK)-細胞に対する強力な化学誘引物質として主に作用すること(ラスター(Luster)ら、J. Exp. Med.、178:1057~1066、1993;ファーバー(Farber)、J. Leukocyte Biol. 61:246~257、1997)を示している。したがって、Migは、炎症の際のリンパ球の動員に関係して、インターフェロン依存的病態の進行を媒介することが示唆される。リンパ球の関与は、遅延型過敏症、自己免疫および抗ウイルス反応に主に関連している。例えば、Migは、哺乳類細胞の粘液腫感染のあいだに発現される可能性がある。さら

なる例として、Migの発現はまた、乾せん病変にも関連する（ウェング（Weng）ら、J. Biol. Chem. 272(29)：18288～18291、1998）。

【0104】

M118蛋白質は、哺乳類MigのC-末端断片を提示するに過ぎず、ケモカインのCXCSサブファミリー内で保存される2つのシステイン残基を含まないことから、Migの化学遊走機能に拮抗すると考えられる。ケモカインアンタゴニストは、白血球の局所動員を妨害するためにウイルスによって用いられうると思われる。M118は、CXCR3上のMig結合部位を阻害することによってMig機能を破壊する可能性があると考えられる。またはもしくはさらに、M118は、そうでなければCXCR3媒介シグナル伝達を排除する可能性がある。その結果、M118は、哺乳類生物の粘液腫感染症の際に抗炎症作用を提供する可能性がある。われわれはまた、M118遺伝子産物をインビボで投与すると、CXCR3媒介シグナル伝達が減少して、したがって、多様な炎症疾患のいずれかに関連するリンパ球動員および炎症症状を減少または妨害すると提唱する。したがって、本発明の好ましい態様は、抗炎症作用を有する免疫調節化合物としてインビボで投与するためにM118遺伝子によってコードされるポリペプチドを提供する。

【0105】

M135およびM144 / 抗炎症剤

われわれは、本明細書に開示のM135およびM144配列が、そこでコードされている蛋白質を通じて粘液腫感染症の際にインビボで抗炎症メカニズムを媒介するであろうと考えている。M135とM144の予想アミノ酸配列は、重要な既知の哺乳類抗炎症遺伝子と相同である。

【0106】

解析すると、M135は、IL-1bとIL-6受容体とのハイブリッドであるように思われる。M135はIL-1b受容体の既知の配列と29%同一性（47%類似性）を有し、IL-6受容体と相同性を有する。細胞性免疫応答を媒介する活性化T細胞の活性に加えて、細胞性免疫はまた、抗体との接触の際に、T細胞および他の免疫調節細胞（例えば、単球、樹状細胞、B細胞、線維芽細胞、および上皮細胞）によって放出されるインターロイキンおよびリンフォカインを含むリンパ球産物によっても媒

介される。IL-1bに対する受容体は、炎症を調節するシグナルを伝達し、胸腺細胞、単球、T細胞、B細胞および単球を含む異なる多数の細胞上に認められる。IL-6応答細胞には、胸腺細胞、B細胞、およびNK細胞が含まれる。IL-6受容体は、分化を促進するシグナルを媒介する。

【0107】

多様な任意の免疫調節活性がM135の遺伝子産物によって影響をうけることは、上記の相同蛋白質の機能の多様性から明らかである。例えば、特定の理論に拘束されたくはないが、M135は、IL-1またはIL-6リガンドに結合して細胞内シグナル伝達を阻害する、ドミナントネガティブなIL-1b受容体として機能する可能性がある。好ましい態様において、本発明は、免疫抑制作用を有する免疫調節蛋白質としてインビボで投与することができるM135によってコードされるポリペプチドを提供する。

【0108】

M144は、感染細胞の溶解を媒介する既知の補体調節因子であるCD46と27%の同一性（42%類似性）を有する。先に述べたように、液性免疫応答は、特定の抗原を特異的に認識する抗体の産生においてB細胞によって行われる。抗体単独でも、場合によってはインビボで保護的となる可能性があるが、抗体の感染症に対する保護能の多くは補体系に依存する。抗体がその抗原と反応すると、一連の血清蛋白質（本明細書において「補体」と呼ばれる）が活性化される。この活性化の結果として、特定の抗原を発現する生体は溶解され、そのプロセスにおいて、貪食細胞が破片を除去すると言われている。一例として、抗体コーティング細菌の溶解は、補体媒介経路の結果として起こる可能性がある。

【0109】

抗体によって開始される一連の補体现象の他に、補体成分を活性化するためのもう一つの経路が存在する。この系は、細菌またはウイルス上の多糖類およびリポ多糖類、または寄生虫と相互作用する一連の成分を含む。このもう一つの補体活性化経路は、特異的免疫が存在しない場合の感染の制御にとって重要である。このように、異なる多くの生物が、もう一つの経路の活性化の結果として排泄される。

【0110】

補体系が不適當にまたは過剰に活性化されると、重度の炎症組織の破壊により有害な、おそらく生命を脅かす結末となりうる。これらの結末は、敗血症ショック、多臓器不全、および超急性移植片拒絶を含む様々な障害に臨床発現される。遺伝的補体欠損症または補体欠乏は、重度の補体依存的炎症に関する多くの動物モデルにおいて組織損傷を減少させるために有用であることが証明されている。したがって、補体の治療的阻害は特定の疾患のプロセスを停止させる可能性があると思われる。

【0111】

補体を効率よく阻害する試みには、内因性の可溶性補体阻害剤の適用、抗体の投与、およびカスケード反応の重要な蛋白質の遮断、補体由来アナフィラトキシンの作用の中和、または炎症細胞の血管内皮への補体受容体3 (CR3、CD18/11b) 媒介接着の妨害が含まれる。さらに、異種細胞への対応するcDNAのトランスフェクションによって、膜結合型補体調節物質 (DAF-CD55、MCP-CD46、CD59) を組み入れることが可能となった。補体媒介炎症組織損傷に対する保護は、敗血症、心筋と腸管の虚血/灌流損傷、成人呼吸窮迫症候群、腎炎、および移植片拒絶の様々な動物モデルにおいて得られうる。このように、補体の阻害は、炎症を制御するために適した治療的アプローチであるように思われる (カーシュフィンク (Kirschfink) ら、Immunopharmacology 12月 ; 38(1~2) : 51~62、1997)。

【0112】

ヒトCD46は、1) 麻疹ウイルス受容体蛋白質 ; および2) 補体系路の調節物質として同定されている。麻疹ウイルス (MV) 感染症のあいだ、ヒトではリンパ球減少症と免疫抑制が認められる。CD46 (同様に、膜共因子蛋白質 (MCP) としても知られる) は、MVの受容体として作用し、宿主細胞へのウイルスの流入を加速する。補体カスケードの調節物質として、CD46は自己補体系から宿主細胞を保護するように作用する。CD55 (崩壊加速因子) およびCD59 (プロテクチン) の他に、CD46もまた、活性化された補体による溶解に対して腫瘍細胞を保護することが示されている (シュミット (Schmitt) ら、(1999) Eur. J. Cancer、1月 ; 35(1) : 117~24)。このように、CD46は、補体関連およびMV媒介免疫調節の双方を含

む(セヤ(Seya)、Int. J. Hematol. 8月;64(2):101~9、1996;デボー(Dev
aux)ら、Eur. J. Immunol. 3月;29(3):815~22、1999)。

【0113】

われわれは、M144が、補体複合体の適切な形成と感染細胞の溶解を防止するCD
46のドミナントネガティブ型をコードすると考えている。M144遺伝子産物をイン
ビボで投与すると、炎症症状を減少させると思われる。または、M144遺伝子産物
は、細胞へのウイルスの流入を阻害するために用いられる可能性がある。

【0114】

ヴィロセプター

先に述べたように、サイトカイン受容体は、ポックスウイルスによって進化的
に獲得されている。ヴィロセプターという用語には、分泌型の可溶性ウイルスコ
ードサイトカイン受容体が含まれる。ヴィロセプターは、1) 宿主サイトカイン
に結合して、それによって真の細胞受容体とのその後の相互作用を防止すること
によって; および2) 細胞のサイトカイン受容体と有意な相同性を有するウイル
スコード膜貫通蛋白質として、機能する。本発明において開示される配列のいく
つかは、M121、M122、M154、M104、M107、およびM128を含むヴィロセプターとし
て分類することができ、これらを下記により詳細に説明する。M121、M122、およ
びM154は、免疫受容体関連遺伝子であるのに対し、M104、M107、およびM128は、
多重膜貫通受容体関連遺伝子である。

【0115】

免疫受容体関連遺伝子

先に述べたように、DNA配列M121、M122、およびM154(配列番号:15、配列番
号:16、および配列番号:17)(図15~17を参照のこと)は、粘液腫感染細胞に
よって発現される免疫受容体関連蛋白質(配列番号:35、配列番号:36および配
列番号:37)(図35~37を参照のこと)をコードすると予想される。免疫受容体
は、受容体リガンドとして組み入れられるシグナルを受容して反応する重要な反
応分子である。免疫受容体は、細胞外環境からの情報を受容して、細胞内環境に
その情報を輸送して、免疫応答を調節するために必要な多くの複雑な相互作用を
協調させる。本発明の理論は、新規粘液腫遺伝子M121、M122、およびM154によっ

てコードされる蛋白質が、免疫細胞によって発現される相同な免疫受容体蛋白質の正常な機能を妨害して、それによって免疫刺激を阻害するように作用するということである。

【0116】

M121蛋白質は、炭化水素分子の認識を媒介するC型レクチン受容体である、CD69蛋白質と高い相同性(24%同一性)を示す。レクチンは、特定の糖残基を認識する結合部位を有する蛋白質である。そのような特異的蛋白質-炭化水素相互作用は、免疫系において多数の機能を提供する。例えば、多くの動物レクチンは、病原体の認識および細胞-細胞相互作用の双方を媒介する。さらに、レクチン上の糖結合部位の広い選択性は、免疫系の自己と非自己との識別能に關与する。(ワイス(Weiss)ら、Immunol. Rev 1998、6月;163:19~34、1998)。特異的C型レクチン受容体は、広範囲のレクチンを識別することができる。粘液腫感染細胞によるM121蛋白質の発現は、特異的炭化水素リガンドに対してCD69受容体と競合すると考えられ、それによって、免疫細胞のCD69媒介反応を妨害すると考えられる。

【0117】

好ましい態様において、本発明は、M121遺伝子によってコードされるポリペプチドを提供する。特に好ましい態様において、M121ポリペプチドは、免疫抑制剤としてインビボで投与される。例えば、一つの局面の態様において、本発明は、病原体認識を調節するために用いられるM121ポリペプチドの治療的調製物を提供する。または、本発明のもう一つの局面において、M121をインビボで投与すると、自己と非自己の識別を促進する可能性がある。

【0118】

M122蛋白質はまた、C型レクチン受容体、特にLY49C(本明細書においてNKRと呼ぶ)と、アミノ酸127個の領域に対して(22%)同一性を有する。NKRは、ナチュラルキラー(NK)細胞免疫応答を媒介する(受託番号G11330631)。したがって、M122蛋白質は、粘液腫感染細胞によって分泌され、免疫系内のNK細胞の機能を破壊して、NK媒介炎症反応に対する保護を提供する。したがって、好ましい態様において、本発明は、治療的免疫抑制物質としてM122蛋白質を提供する。

【0119】

M154蛋白質は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）のgp120蛋白質（21%）を含む他のウイルス蛋白質と相同性を示す。HIVがCD4+ T細胞に感染することは周知である。これらの細胞に対するHIVの指向性は、外膜蛋白質gp120を通じて決定され、これはCD4受容体（さらなる共受容体分子と共に）に結合して（パクストン（Paxton）ら、*Semin. Immunol.* 6月；10(3)：187～194、1998）、ウイルスを細胞膜と融合させて、それによって細胞に取り込ませる。gp120のCD4に対する結合はまた、CD4+ T細胞のダウンレギュレートにおいて重要な役割を有し、これによってHIV感染患者ではCD4+ T細胞数に特徴的な減少を認める。一つの理論は、gp120のCD4+ T細胞に対する結合は、T細胞における細胞死経路を活性化するために何らかの役割を有するということである（ピーター（Peter）ら、*Br. Med. Bull.*、53(3)：604～16、1997）。CD4+ T細胞のダウンレギュレートにおけるgp120蛋白質の既知の役割により、M154がインビボで発現されると、免疫受容体に結合してその機能を破壊し、粘液腫感染症を持続させると考えられる。このように、本発明の特定の好ましい態様には、免疫受容体機能の抑制として用いることができるM154ポリペプチドの調製物が含まれる。

【0120】

多重膜貫通受容体

先に述べたように、DNA配列M104、M107、およびM128（配列番号：18、配列番号：19および配列番号：20）（図18～20を参照のこと）は、多数の膜貫通領域を含むいくつかの哺乳類受容体蛋白質の相同体をコードすると予想される。多重膜貫通受容体蛋白質は、膜の両側で水に露出される親水性領域のあいだに、細胞膜の脂質二重層を細胞質から細胞表面まで貫通する多数の疎水性領域が介在する両親媒性蛋白質である。両親媒性蛋白質における疎水性領域の数はしばしば、蛋白質が脂質二重層を通過する回数に比例する。多重膜貫通受容体関連蛋白質の多くは、リガンドが結合する細胞表面から細胞内部へのシグナル伝達を開始する様々なリガンド（例えば、サイトカイン）に対する受容体として作用する。この開始はしばしば、リガンド結合の際の多重膜貫通受容体における立体構造変化という形で起こる。そのような複合体形成は、特定の免疫機能を開始または抑制するた

めに重要である免疫調節シグナルを伝達するために重要な現象である。

【0121】

M104蛋白質（配列番号：38）（図38）は、クモザルヘルペスウイルスによってコードされるORF-74 IL-8受容体と高い配列類似性を含む短いポリペプチドである（ローゼンキルド（Rosenkilde）ら、J. Biol. Chem. (1月)6；274(2)：956～961、1999）。ORF-74は、多くのg-ヘルペスウイルス（例えば、ヒトヘルペスウイルス8、およびカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス）によってコードされるCXCケモカイン受容体である。ORF-74は、高い親和性でケモカインIL-8に結合する膜を7回貫通する（7TM）蛋白質であるが、哺乳類IL-8受容体（CXCR-1およびCXCR-2）との相同性は限られている。

【0122】

7TM蛋白質受容体はしばしば、G蛋白質を通じてシグナルを伝達する（総説に関しては、ケルビン（Kelvin）ら、J. Leukocyte Biol. 54：604～612、1993；マーフィー、Ann. Rev. Imm. 12：593～633、1994；ホルク（Horuk）、Imm. Today、15：169～174、1994を参照のこと）。そのようなG蛋白質（ G_s および G_i ）は、受容体をアデニレートシクラーゼカスケードにカップリングさせるのに対し、他の蛋白質（ G_p ）は、受容体をホスホリパーゼCシグナル伝達経路にカップリングさせる。ほとんどの7TMケモカイン受容体は、 G_i 経路を通じて選択的にシグナルを伝達するが、ORF-74は、ホスホリパーゼC経路を活性化し、様々な分裂促進蛋白質（例えば、ホスファチジルイノシトール、cJun、N-末端キナーゼ、およびp38マイトゲン活性化蛋白質キナーゼ）の構成的に高い代謝回転を引き起こす。したがって、ORF-74は、細胞の形質転換を誘導する腫瘍遺伝子としても機能する。ORF-74は、カポジ肉腫病変とヘルペスウイルス感染症に関連したリンパ腫の発症において原因として関係しうると提案されている（ローゼンキルド（Rosenkilde）ら、前記）。

【0123】

野生型ORF74蛋白質は、膜貫通領域7個で構成されるが、本明細書に開示のM104ポリペプチドは、短い細胞質尾部に結合した一つまたは二つのC末端膜貫通ドメインを示すに過ぎない。したがって、本発明の理論を制限するつもりはないが、

感染細胞によってM104が発現されると、M104ポリペプチド分子はIL-8媒介シグナル伝達を妨害して、IL-8受容体または他のケモカイン受容体のドミナントネガティブ型として作用すると示唆する。このように、本発明の一つの局面において、M104は免疫抑制物質として用いられる。細胞の形質転換および悪性度においてORF-74の考えられる役割を考慮すると、本発明のもう一つの局面は、ヘルペスウイルス関連悪性疾患の治療として用いることができるORF-74に対するアンタゴニストを提供する。7TM受容体が古典的に良好な薬剤標的であることは周知であるため、そのような治療は特に望ましい。

【0124】

M107蛋白質（配列番号：39）（図39）は、膜貫通領域4個を含むと予想され、多重膜貫通受容体、特に線虫（*C. elegans*）の7TM受容体と高い相同性を示す。したがって、上記のように、そのような7TM受容体は、CXCR1、CCR2b、CXCR4、CCR4、およびCCR5を含む多数のケモカイン受容体において認められるため、本明細書において、感染細胞におけるM107の発現によってケモカイン受容体機能の破壊が起こるといふ仮説がなされている。したがって、本発明は、ケモカイン受容体機能の一般的な免疫調節物質としてM107ポリペプチドを提供する。

【0125】

M128ポリペプチド（配列番号：40）（図40）の配列解析により、CD47（同様に、インテグリン関連蛋白質；IAPとして知られる）と有意な相同性を有する膜貫通領域少なくとも5個が示される。これまでの研究から、CD47が、CD28分子に非依存的なT細胞に接着依存的共刺激経路を提供することが示されている（ワルクラビセック（Walclavicek）ら、*J. Immunol.* 159(11)：5345～5354、1997）。したがって、特定の理論に拘束されたくはないが、われわれは、M128が粘液腫感染症の際にT細胞の接着媒介共刺激を破壊して、CD47機能を防止すると提唱する。本発明の好ましい態様において、M128蛋白質は免疫抑制物質として提供される。より詳しく述べると、M128蛋白質は、T細胞特異的免疫調節物質として提供される。

【0126】

レポリボックスウイルス蛋白質発現

一般的に、本発明のレポリボックスウイルス蛋白質は、適した発現媒体におけるレポリボックスウイルス蛋白質コードcDNA断片（例えば、上記のcDNA）の全てまたは一部による適した宿主細胞の形質転換によって産生してもよい。

【0127】

分子生物学の当業者は、多様な任意の発現系を用いて組換え蛋白質を提供してもよいと理解すると思われる。用いられる正確な宿主は、本発明にとって重要ではない。レポリボックスウイルス蛋白質は、原核細胞宿主（例えば、大腸菌）または真核細胞宿主（例えば、酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）、昆虫細胞、例えば、Sf21細胞、または哺乳類細胞、例えば、COS1、NIH3T3、もしくはHeLa細胞）において産生してもよい。そのような細胞は、多様な起源から入手できる（例えば、米国培養収集所、ロックランド、メリーランド州；同様に、例えばアウスユベール（Ausubel）ら、「分子生物学の現行プロトコール（Current Protocols in Molecular Biology）」、ジョン・ウィリー&サンズ、ニューヨーク州、1994も参照のこと）。形質転換またはトランスフェクション法および発現媒体の選択は、選択される宿主系に依存すると考えられる。形質転換およびトランスフェクション法は、例えば、アウスユベール（Ausubel）ら、前記、に記載されている；発現媒体は、例えば「クローニングベクター：実験マニュアル（Cloning Vectors: A Laboratory Manual）」、パウエルス（P.H. Pouwels）ら、1985、補則、1987）に提供される媒体から選択してもよい。

【0128】

一つの好ましい発現系は、クロンテック社（パロアルト、カリフォルニア州）から入手できるバキュロウイルス系（例えば、ベクターpBacPAK9を用いる）である。必要に応じて、この系は、他の蛋白質発現技術と共に、例えばエバン（Evan）ら（*Mol. Cell Biol.* 5: 3610~3616、1985）によって記載されるmycタグアプローチと共に用いてもよい。

【0129】

または、レポリボックスウイルス蛋白質は、安定にトランスフェクトした哺乳類細胞株によって産生される。哺乳類細胞の安定なトランスフェクションに適した多くのベクターが公的に使用できる、例えばパウエルス（Pouwels）ら、前記

を参照のこと；そのような細胞株を構築する方法も同様に、アウスユベール（Ausubel）ら、前記、のように公式に使用できる。一つの例において、レポリボックスウイルス蛋白質をコードするcDNAを、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）遺伝子を含む発現ベクターにクローニングする。プラスミドと、したがって、レポリボックスウイルス蛋白質コード遺伝子との宿主細胞染色体への組み込みは、0.01～300 μMメソトレキセートを細胞培養用培地に含めることによって選択される（アウスユベール（Ausubel）ら、上記に記載のように）。この優性選択は、ほとんどの細胞タイプにおいて行うことができる。組換え蛋白質発現は、トランスフェクトした遺伝子のDHFR媒介増幅によって増加させることができる。遺伝子増幅を有する細胞株を選択する方法は、アウスユベール（Ausubel）ら、前記に記載されており、そのような方法は、一般的に、メソトレキセートの漸増濃度を含む培地中で長期間培養することを含む。この目的のために一般的に用いられるDHFR含有発現ベクターには、pCVSEII-DHFRおよびpAdD26SV(A)（アウスユベール（Ausubel）ら、前記に記載）が含まれる。上記のいずれの宿主細胞も、または好ましくはDHFR欠損CHO細胞株（例えば、CHO DHFR⁻細胞、ATCC受託番号CRL9096）は、安定にトランスフェクトした細胞株またはDHFR媒介遺伝子増幅のDHFR選択にとって好ましい宿主細胞である。

【0130】

組換えレポリボックスウイルス蛋白質が発現されると、例えば、アフィニティークロマトグラフィーを用いて単離する。一つの例において、抗レポリボックスウイルス蛋白質抗体（例えば、本明細書に記載のように産生された）をカラムに結合させて、これを用いてレポリボックスウイルス蛋白質を単離してもよい。アフィニティークロマトグラフィーを行う前のレポリボックスウイルス蛋白質含有細胞の溶解および分画は、標準的な方法によって行ってもよい（例えば、アウスユベール（Ausubel）ら、上記を参照のこと）。もう一つの例において、レポリボックスウイルス蛋白質は、細胞から得た抽出物または上清のような化合物の混合物から精製または実質的に精製してもよい（アウスユベール（Ausubel）ら、前記）。標準的な精製技術を用いて、単一の化合物または最小数の有効な化合物が単離されるまで混合物から望まない化合物を次第に除去することができる。

【0131】

単離されれば、組換え蛋白質を、必要に応じて、例えば、高速液体クロマトグラフィー（例えば、フィッシャー（Fisher）、「生化学と分子生物学の実験技術（Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology）」、ワークおよびバードン（Work and Burdon）編、エルゼビア、1980を参照のこと）によってさらに精製することができる。

【0132】

本発明のポリペプチド、特に短いレポリボックスウイルス蛋白質断片はまた、化学合成（例えば、「固相ペプチド合成（Solid Phase Peptide Synthesis）」、第二版、1984年、ピアスケミカル社、ロックフォード、イリノイ州によって）によって産生することができる。

【0133】

ポリペプチド発現と精製に関するこれらの一般的な技術はまた、有用なレポリボックスウイルス蛋白質断片または類似体（本明細書に記載）を産生および単離するために用いることができる。

【0134】

特定の好ましい態様において、レポリボックス蛋白質は多様なタグのいずれか一つに結合してもよい。タグはアミノ酸タグであっても、化学タグであってもよく、精製目的のために加えることができる（例えば、ニッケルカラム上で精製するための6-ヒスチジンタグ）。他の好ましい態様において、様々な標識をレポリボックス蛋白質ともう一つの蛋白質、例えばケモカインまたはケモカイン受容体との結合を検出するための手段として用いることができる。または、レポリボックスDNAまたはRNAを例えば、ハイブリダイゼーションアッセイ法において検出するために標識してもよい。レポリボックスウイルス核酸もしくは蛋白質、またはその誘導体は、例えば、ラジオスコープ、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤、または酵素によって直接または間接的に標識してもよい。当業者は、他の適した標識を知っていると思われる、または日常的な実験を用いてそれらを確認することができると思われる。本発明のなおもう一つの好ましい態様において、本明細書に開示の蛋白質またはその誘導体を毒素に結合さ

せる。毒素に結合した蛋白質は、例えば、蛋白質が腫瘍に局在することができれば、悪性腫瘍に毒性薬物をターゲティングするために用いることができる。

【0135】

抗レポリポックスウイルス蛋白質抗体

レポリポックスウイルス蛋白質特異的抗体を作製するために、レポリポックスウイルス蛋白質コード配列（すなわち、mVOX-2）を、例えばグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）とのC末端融合体として発現してもよい（スミス（Smith）ら、Gene 67：31～40、1988）。次に、融合蛋白質を、グルタチオン-セファロースビーズ上で精製し、トロンビンで切断した（操作された切断部位で）グルタチオンによって溶出して、ウサギの免疫化にとって必要な程度まで精製してもよい。一次免疫化は、フロイントの完全アジュバントと共に行い、その後の免疫化はフロイントの不完全アジュバントと共に行う。抗体力価は、GST-レポリポックスウイルス融合蛋白質のトロンビン切断レポリポックスウイルス蛋白質断片を用いるウェスタンブロット解析および免疫沈降解析によってモニターする。免疫血清は、CNBr-セファロースカップリングレポリポックスウイルス蛋白質を用いてアフィニティ精製する。抗血清の特異性は、無関係なGST蛋白質のパネル（GST p53、Rb、HPV-16、E6、およびE6-APを含む）およびGST-トリプシン（既知の配列を用いてPCRによって産生される）を用いて決定する。

【0136】

GST融合蛋白質に対する代わりまたは補助の免疫原として、比較的独自の親水性レポリポックスウイルス蛋白質に対応するペプチドを産生して、導入されたC-末端リジンを通じてこれをキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）にカップリングしてもよい。これらのペプチドのそれぞれに対する抗血清は、BSA上で結合させたペプチド上で同様にアフィニティ精製して、ペプチド結合を用いるELISAおよびウェスタンブロットにおいて、ならびにGST融合蛋白質として発現されるレポリポックスウイルス蛋白質を用いるウェスタンブロットと免疫沈降によって、特異性を調べる。

【0137】

または、上記のレポリポックスウイルス蛋白質および標準的なハイブリドーマ

技術を用いてモノクローナル抗体を調製してもよい(例えば、コーラー(Kohler)ら、Nature 256:495、1975;コーラー(Kohler)ら、Eur. J. Immunol. 6:511、1976;コーラー(Kohler)ら、Eur. J. Immunol. 6:292、1976;ハンメルリンク(Hammerling)ら、「モノクローナル抗体とT細胞ハイブリドーマ(Monoclonal Antibodies and T Cell Hybridomas)」、エルゼビア、ニューヨーク州、1981;アウスユベール(Ausubel)ら、前記を参照のこと)。産生されると、モノクローナル抗体はまた、ウェスタンブロットまたは免疫沈降解析によって、特異的レポリポックスウイルス蛋白質の認識に関して調べる(アウスユベール(Ausubel)ら、前記に記載の方法によって)。レポリポックスウイルス蛋白質を特異的に認識する抗体は、本発明において有用であると見なされる;そのような抗体は、例えば、哺乳類によって産生されるレポリポックスウイルス蛋白質のレベルをモニターするためのイムノアッセイ法において用いてもよい(例えば、レポリポックスウイルス蛋白質の量または位置を決定するために)。

【0138】

好ましくは、本発明の抗体は、レポリポックスウイルスポリペプチド全体を用いて産生されるのみならず、高度保存領域の外側に存在して、荷電残基が高頻度であるといった基準によって抗原性であるように思われるレポリポックスウイルスポリペプチドの断片を用いて産生される。一つの特定の例において、そのような断片はPCRの標準的な技術を用いて産生され、pGEX発現ベクターにクローニングされる(アウスユベール(Ausubel)ら、前記)。融合蛋白質を大腸菌に発現させて、アウスユベール(Ausubel)ら、前記に記載のようにグルタチオンアガロースアフィニティマトリクスを用いて精製する。抗血清の親和性または特異性が低いという起こりうる問題を最小限にとどめるために、そのような融合蛋白質2個または3個をそれぞれの蛋白質について作製し、各融合体をウサギ少なくとも2羽に注入する。抗血清は、好ましくは追加免疫注射少なくとも3回を含む一連の注射によって作製する。

【0139】

レポリポックスウイルス生物活性を調節する、またはその生物活性がレポリポックスウイルスによって調節される分子の同定

レポリボックスウイルスcDNA（本明細書に記載）の単離はまた、レポリボックスウイルスポリペプチド生物活性を増加または減少させる分子の同定を促進する。同様に、その活性がレポリボックスウイルスポリペプチド生物活性によって調節される分子を同定することができる。一つのアプローチに従って、様々な濃度でレポリボックスウイルスmRNAを発現する細胞の培地に候補分子を加える。次に、レポリボックスウイルスポリペプチド生物活性を標準的な技術を用いて測定する。生物活性の測定は、レポリボックスウイルスポリペプチド蛋白質および核酸分子レベルの測定、または免疫調節に及ぼすレポリボックスウイルスポリペプチドの影響の測定を含みうる。

【0140】

必要に応じて、発現に及ぼす候補調節物質の影響は、同じ一般的アプローチおよびレポリボックスウイルスポリペプチド特異的抗体（下記参照）によるウェスタンブロットまたは免疫沈降のような標準的な免疫学的検出技術を用いて、レポリボックスウイルス蛋白質産生レベルで測定することができる。

【0141】

候補調節物質は、精製された（または実質的に精製された）分子または化合物の混合物（例えば、細胞から得た抽出物または上清；アウスユベール（Ausubel）ら、前記）の一つの成分となりうる。混合化合物アッセイ法において、レポリボックスウイルスポリペプチド発現を、単一の化合物または最小の化合物混合物がレポリボックスウイルスポリペプチド発現を調節することが示されるまで、候補化合物のプールの進行的に小さいサブセット（例えば、標準的な精製技術、例えば、HPLCまたはFPLCによって産生）に対して調べる。

【0142】

または、もしくはさらに、候補化合物を、レポリボックスポリペプチド活性を調節する化合物に関してスクリーニングすることができる。このアプローチにおいて、候補化合物の存在下での免疫調節のレベルを、同等の条件でその非存在下での免疫調節のレベルと比較する。この場合も、そのようなスクリーニングは、候補化合物のプールについて開始して、そこから一つまたはそれ以上の有用な調節化合物を段階的に単離することができる。

【0143】

上記のスクリーニングアッセイ法は、当業者に周知の多様な方法で行うことができる。これらには、レポリポックスウイルスポリペプチド変種を用いること、またはレポリポックスウイルスポリペプチドの断片を用いることが含まれる。

【0144】

上記の方法においてスクリーニングすることができる試験化合物は、それが自然界に存在するものであれ、人工的なものであれ、化学物質となりうる。そのような化合物には、例えば、ポリペプチド、合成有機分子、自然界に存在する有機分子、核酸分子、およびその成分が含まれる。候補レポリポックスポリペプチド調節物質には、ペプチドと共に非ペプチド分子が含まれる（例えば、細胞抽出物、哺乳類血清、または哺乳類細胞を培養した増殖培地に認められるペプチドまたは非ペプチド分子）。

【0145】

一般的に、免疫調節疾患を予防または治療するための新規薬剤は、天然物、合成（または半合成）抽出物、および化学物質ライブラリーの大きいライブラリーから当技術分野で周知の方法を用いて同定される。医薬品研究開発分野の当業者は、試験抽出物または化合物の正確な起源は本発明のスクリーニング方法にとって重要ではないと理解すると思われる。したがって、実質的に任意の数の化学抽出物または化合物もこれらの方法を用いてスクリーニングすることができる。そのような抽出物または化合物の例には、植物、真菌、原核細胞、または動物に基づく抽出物、発酵ブロス、および合成化合物と共に既存の化合物の改変体が含まれるがこれらに限定しない。

【0146】

糖類、脂質、ペプチド、および核酸分子骨格化合物を含むがこれらに限定しない任意の数の化学化合物のランダムまたは定方向合成（例えば、半合成または全合成）を行うために多数の方法が使用できる。合成化合物ライブラリーは、ブランドンアソシエーツ社（メリマック、ニューハンプシャー州）およびアルドリッチケミカル社（ミルウォーキー、ウィスコンシン州）から市販されている。または、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形での天然化合物のライブラリーは、

バイオティクス社（サセックス、イギリス）、ジェノバ社（スロー、イギリス）、ハーバーブランチオーシャノグラフィックインスチテュート社（Ft.ピアス、フロリダ州）、およびファーママアメリカ（ケンブリッジ、マサチューセッツ州）を含む多くの販売元から市販されている。さらに、天然および合成によって作製されたライブラリーは、必要に応じて当業者に既知の方法に従って、例えば、標準的な抽出および分画法に従って産生する。さらに、必要に応じて、任意のライブラリーまたは化合物も標準的な化学、物理、または生化学法を用いて容易に改変することができる。

【0147】

さらに、医薬品研究開発の当業者は、免疫障害に対して治療活性を有することが既に知られている材料を、デレプリケーション（dereplication）（例えば、分類体系脱複製、生物学的脱複製、および化学的脱複製またはその組み合わせ）する方法、または模倣体もしくは複製を消失させる方法は、可能であれば常に用いることができることを容易に理解する。

【0148】

粗抽出物が免疫調節を調節することが判明すれば、観察された作用の原因となる化学成分を単離するために、陽性リード抽出物のさらなる分画を行うことができる。このように、抽出、分画、および精製プロセスの目標は、所望の活性を有する粗抽出物内に含まれる化学的実体の注意深い特徴付けおよび同定である。化合物の混合物において活性を抽出するために本明細書に記載した同じアッセイ法を用いて、活性成分を精製して、その誘導体を試験することができる。そのような不均一な抽出物の分画法および精製法は、当技術分野で既知である。必要に応じて、治療にとって有用な物質であることが示された化合物は、当技術分野で既知の方法に従って化学修飾される。治療的価値があると同定された化合物は、その後、例えば本明細書に記載のいずれかの動物モデルを用いて解析することができる。

【0149】

免疫調節分子の試験と投与

本発明のレポリボックス免疫調節ポリペプチドは、免疫調節活性に関してスク

リーニングしてもよい。例えば、候補化合物の存在下での化学遊走性アッセイ法を、同等の条件でその非存在下における化学遊走活性と比較する。そのようなスクリーニングは、候補化合物のプールについて始めて、そこから一つまたはそれ以上の有用な免疫調節化合物を段階的に単離してもよい。(好酸球または他の白血球の)化学遊走活性は、例えば本明細書に記載の任意の標準的なアッセイ法を用いて測定してもよい。

【0150】

候補レポリポックスウイルスコード調節物質には、ペプチドと共に非ペプチド分子が含まれる(例えば、哺乳類細胞を培養した細胞抽出物、哺乳類血清、または増殖培地に認められるペプチドまたは非ペプチド分子)。レポリポックスウイルス蛋白質発現の調節物質は特に有用である。

【0151】

レポリポックスウイルス蛋白質発現の増加、または白血球化学遊走活性の減少を促進する分子は、本発明において特に有用であると思われる;そのような分子は、例えば、個体における免疫反応性を減少させるために、治療物質として用いてもよい。さらに、本発明において同定され、これらの活性を示すレポリポックスウイルス蛋白質(またはその改変体および誘導体)もまた特に望ましい。例えば、これらのポリペプチドは、リウマチ性関節炎を有する人を治療するために用いてもよい。免疫調節物質として作用する、またはそうでなければ免疫機能を減少させる分子を用いて治療してもよいその他のヒト疾患には、急性炎症、アレルギー反応、喘息反応、炎症性腸疾患(すなわち、クローン病および潰瘍性大腸炎)、移植片拒絶、および再狭窄が含まれる。

【0152】

または、アポトーシスを増強または誘導する分子を腫瘍の治療において用いてもよい。

【0153】

本発明の免疫調節物質およびレポリポックスウイルス蛋白質発現または活性レベルで有効であることが判明した他のポリペプチドは、動物モデルにおいて有用であると確認される可能性がある。本発明において用いてもよい動物モデルは、

自己免疫および炎症疾患を治療するための有効性に関して試験候補物質を試験すると考えられる。標的治療領域には、急性炎症、リウマチ性関節炎、移植片拒絶、喘息、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、再狭窄、多発性硬化症、乾せん、創傷治癒、紅斑性狼瘡、および当業者によって認識することができる他の自己免疫または炎症障害が含まれる。

【0154】

例えば、本発明の方法によって治療してもよい炎症に関連する他の疾患には、例えばアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、および食物アレルギーが含まれる。免疫系が宿主自身の組織を攻撃する他の自己免疫障害の例には、1型インスリン依存型真性糖尿病、皮膚炎、髄膜炎、血小板減少性血栓性紫斑病、シェーグレン症候群、脳炎、白血球接着欠損症、リウマチ熱、ライター症候群、乾せん性関節炎、進行性全身硬化症、原発性胆汁性肝硬変、天疱瘡、類天疱瘡、壊死性血管炎、重症筋無力症、紅斑性狼瘡、多発性筋炎、サルコイドーシス、肉芽腫症、血管炎、悪性貧血、CNS炎症障害抗原抗体複合体媒介疾患、自己免疫性溶血性貧血、橋本甲状腺炎、グレーヴス病、習慣性自然流産、レイノー症候群、糸球体腎炎、皮膚筋炎、慢性活動型肝炎、小児脂肪便症、AIDSの自己免疫合併症、アトピー性胃炎、強直性脊椎炎、およびアジソン病が含まれるが、これらに限定しない。

【0155】

本発明の方法によって治療される可能性がある非悪性疾患または免疫関連細胞増殖疾患に関連した他の疾患には、例えば、乾せん、尋常性天疱瘡、ベーチェット症候群、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化症、透析後症候群、白血病、後天性免疫不全症候群、敗血症ショックおよび他のタイプの急性炎症、および脂質性組織球増殖症が含まれる。

【0156】

成功すれば、同定されたレポリボックスウイルスポリペプチドを、抗炎症または抗癌治療物質として用いてもよい（例えば、マウス腫瘍モデル）。

【0157】

候補化合物の免疫調節作用を試験するための動物モデルは当技術分野で周知である。したがって、本発明は、本発明の試験化合物を試験するために用いること

ができる動物モデルの選択を単に述べて、当技術分野で周知の内容は省略する。本発明において、候補化合物が自己免疫および炎症障害を治療するための有効性を有するか否かを調べるために用いることが提案される動物モデルには、以下が含まれる：

【0158】

急性炎症：

急性炎症の動物モデルは、初回の迅速な薬剤有効性スクリーニングおよび慢性炎症疾患における転帰を予測できるか否かを標的とする。以下の動物モデルは、急性炎症の治療におけるその有効性に関して本発明の候補化合物を試験するために用いてもよい：1) カラゲニン誘発炎症；2) テルペンチン誘発炎症；3) トランスジェニックHLA-B*27:05炎症；および4) 炎症の耳搔きモデル。

【0159】

リウマチ性関節炎；ラット、マウス、およびウサギ

リウマチ性関節炎における有効性は、1) ウサギ、ラット、およびマウスの様々な抗原誘導関節炎モデル；ならびに2) トランスジェニックリウマチモデル、において評価する。

【0160】

候補化合物の分子細胞学的メカニズムは、関節疾患に関係する変性プロセスを調節する重要な細胞内メカニズムに影響を及ぼすその有効性を調べることによって評価される。特に注目すべき重要な分子細胞学的メカニズムには、血管新生の増加、滑膜過形成、およびマトリクスメタロプロテアーゼ発現のような、疾患プロセスを調節するシグナル伝達現象が含まれる。これらのプロセスは、関節疾患における軟骨分解に関係すると思われる。

【0161】

1. コラーゲン誘発関節炎；ラット、マウスおよびウサギ

自己免疫媒介多発性関節炎は、特定の系統の齧歯類（ラット、マウス、およびウサギ）およびヒト以外の霊長類を天然型のII型コラーゲンによって免疫することによって、それらの動物に誘導することができる。コラーゲン誘発関節炎モデルは広く用いられており、十分に特徴が調べられている。コラーゲン誘発関節炎は

、II型コラーゲンの特定の領域に結合する自己抗体に対する感受性によって媒介される。誘発のメカニズムは、MHCクラスII分子に関連しているが、免疫に用いるII型コラーゲンの種にも依存する。

【0162】

2. 卵白アルブミン誘発関節炎；ウサギ

候補化合物が、卵白アルブミン関節炎の兆候および症状の減少に有効であるか否かを調べる。卵白アルブミンによってウサギを免疫することによって、多発性関節炎をウサギに誘導する。

【0163】

3. アジュバント誘発関節炎；ラット、マウス、およびウサギ

候補化合物は、アジュバント関節炎の兆候および症状の減少に有効であるか否かを調べる。特定の系統の齧歯類をフロイントのアジュバントで免疫することによってそれらに多発性関節炎を誘発する。

【0164】

4. 連鎖球菌細胞壁誘発関節炎；ラット

候補化合物が、連鎖球菌細胞壁誘発関節炎の兆候および症状の減少に有効であるか否かを調べる。A群連鎖球菌から単離した細胞壁断片の水性懸濁液を腹腔内に注射することによって、慢性びらん性多発性関節炎を誘発する。

【0165】

移植片拒絶（急性および慢性）

移植片拒絶における有効性は、移植片血管疾患（GVD）の様々なモデルにおいて評価する。GVDは、固形臓器移植における遅発型移植片拒絶の最も一般的な原因である。GVDまたは移植片アテローム性動脈硬化症は、小血管におけるプラーク形成と繊維症を特徴とする。移植片血管疾患の発症は、急性同種移植片拒絶、虚血性再灌流損傷、および細菌またはウイルス感染症に関連している。これらの術後障害の一般的な経路によって、間質細胞の血管壁への移動を誘発する血管周囲炎症が起こり、その結果、血管腔の閉鎖または部分的閉鎖が起こる。

【0166】

1. 大動脈同種移植片モデル；ラット、ウサギ、サル

特定の系統のMHCミスマッチラットおよびウサギにおいて実施した大動脈セグメントの移植後の血管損傷モデルにおいて、候補化合物が、移植片アテローム性動脈硬化症および移植片拒絶の減少に有効であるか否かを調べる。

【0167】

2. 気管同種移植片モデル；ラット、ウサギ、サル

特定の系統のMHCミスマッチラットおよびウサギにおいて実施した気管セグメントの移植後の血管損傷モデルにおいて、候補化合物が、移植片アテローム性動脈硬化症および移植片拒絶の減少に有効であるか否かを調べる。

【0168】

3. 異所性心移植；マウス、ラット、サル

異所性心移植はMHCミスマッチラットにおいて行う。このモデルにおいて、齧歯類にシクロスポリンAを移植後最初の7日間のみ処置して、移植片血管疾患を発症させた後、術後90日目に屠殺して解析する。

【0169】

4. 正所性腎移植；マウス、ラット、サル

正所性腎移植はMHCミスマッチラットにおいて行う。このモデルにおいて、動物にシクロスポリンAの治療下用量を移植後最初の10日間処置して、症例の70%に慢性腎同種移植片拒絶の特徴を示させた後、術後屠殺して解析する。

【0170】

5. 正所性肺移植；ラット、サル

ラットおよびサルの全肺臓器移植後の臓器拒絶の兆候および症状の遅延または減少に、候補化合物が有効であるか否かを調べる。

【0171】

6. 再灌流損傷；ラット

臨床肺移植における直後の術後経過は、しばしば虚血および再灌流損傷の結果として移植片機能が遅れることによって重度に不良である。虚血性再灌流損傷における薬剤候補物質の予防的有効性は、ラットにおける急性のインビボ両肺移植モデルを用いて評価する（ハウゼン（Hausen）ら、Ann. Thorac. Surg. 61：1714～9、1996、参照として本明細書に組み入れられる）。

【0172】

再狭窄

バルーン血管形成術後の冠動脈再狭窄モデルにおいて、候補化合物が、アテローム斑沈着の減少に有効であるか否かを調べる。アテローム斑形成は、血管閉鎖に極めて関係があり、動脈損傷に対する過度の炎症および血栓反応に関連している。

【0173】

喘息；齧歯類

喘息の兆候および症状の減少に候補化合物が有効であるか否かは、抗原誘発実験的気道炎症の齧歯類モデルにおいて評価する。モデルには以下が含まれる：

【0174】

1. 卵白アルブミン誘発実験的気道炎症；齧歯類

候補化合物は、実験的気道炎症の卵白アルブミン感作齧歯類モデルにおいてエアロゾルチャレンジ後の肺の気管支肺胞洗浄液における炎症細胞成分の減少に有効であるか否かを調べる。

【0175】

2. GM-CSF導入遺伝子発現の存在下での卵白アルブミン誘発アレルギー感作；マウス

候補化合物が、GM-CSFの局所発現に関して卵白アルブミンをエアロゾルチャレンジ後のマウス肺の気管支肺胞洗浄液における炎症細胞成分の減少に有効であるか否かを調べる（スタエンプリ（Staempfli）ら、J. Clin. Invest. 102:9、1704～1714）。

【0176】

炎症性腸疾患（IBD）；マウスおよびラット

薬剤候補物質を、マウスおよびラットにおける抗原誘発および遺伝的に媒介される自然発生性の慢性間質性炎症に関する様々なモデルを使用して、潰瘍性大腸炎またはクローン病におけるその可能性がある治療的有効性に関して評価する。例には以下が含まれる：

【0177】

1. 硫酸デキストランナトリウム誘発IBD；マウス

IBDの慢性の非可逆性の臨床症状は、デキストラン硫酸ナトリウムの経口投与によってマウスを処理することによって誘発する。

【0178】

2. IBDの遺伝子欠損およびトランスジェニックモデル；齧歯類

化合物の有効性は、炎症性腸疾患のヒト要素に非常に類似した症状を発症するトランスジェニック齧歯類株において調べる。モデルには、IL-2、IL-10、TGF- β 、T細胞受容体 α 、ケラチン8、Gi2 をコードする遺伝子の標的化欠失が含まれる。さらに、ヒトWA-B27およびHLA-B27と共に、N-カドヘリンを機能的に遮断するドミナントネガティブ構築物に対する導入遺伝子を発現する動物を調べる。

【0179】

ブドウ膜炎

薬剤候補物質はブドウ膜炎の様々な動物モデルにおいて有効性を調べる。重要なモデルには、実験的自己免疫性ブドウ膜炎および養子免疫細胞移入実験的自己免疫性ブドウ膜炎の双方が含まれる。

【0180】

1. 実験的自己免疫性ブドウ膜炎 (EAU)

EAUは、眼特異的抗原による免疫によっていくつかの哺乳類種に誘導することができるT細胞媒介炎症性眼科疾患である(ゲリー(Gery)ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 27: 1296~1300、1986; サヌイ(Sanui)ら、J. Exp. Med. 169: 1947~1989、参照として本明細書に組み入れられる)。この実験疾患は、ヒトにおける炎症性眼科疾患ファミリーのモデルであると考えられており、ヒトでの試験の前に様々な様相を調べるために用いられている。

【0181】

2. 養子免疫細胞移入実験的自己免疫性ブドウ膜炎

養子免疫細胞移入EAUは、網膜抗原に対して前感作したリンパ球を無傷の同系レシピエントに注射することによって誘発する(マックアリスター(McAllister)ら、J. Immunol. 138: 1416~1420、1987、参照として本明細書に組み入れら

れる)。

【0182】

同定されれば、レポリポックスウイルス免疫調節物質または抗発癌物質の薬学的に有効量を、薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤と共に投与してもよい。従来の薬学的実践を用いて、前症候性癌を有する患者にレポリポックスウイルス蛋白質を投与するために適した製剤または組成物を提供してもよい。任意の適当な投与経路、例えば、非経口、静脈内、皮下、筋肉内、頭蓋内、眼窩内、眼内、脳室内、嚢内、髄腔内、槽内、腹腔内、鼻腔内、エアロゾル、または経口投与を用いてもよい。治療的製剤は、液体溶液または懸濁液の形であってもよく；経口投与の場合、製剤は、錠剤またはカプセル剤の形であってもよく；かつ鼻腔内製剤の場合、粉剤、点鼻液、またはエアロゾルの形であってもよい。

【0183】

製剤を作製する当技術分野で周知の方法は、例えば、「レミントンの製薬科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」に記載されている。非経口投与のための製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水、または生理食塩液、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物油、または硬化ナフタレンを含んでもよい。生体適合性で生体分解性のラクチドポリマー、ラクチド/グリコリドポリマー、またはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーを化合物の放出を制御するために用いてもよい。NES1調節化合物の他のおそらく有用な非経口輸送系には、エチレン-酢酸ビニルコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み型注入系、およびリポソームが含まれる。吸入用製剤は、賦形剤、例えば乳糖を含んでもよく、または例えばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココレート、およびデオキシコレートを含む水溶液であってもよく、または点鼻液の形もしくはゲルとして投与するための油性溶液であってもよい。

【0184】

必要に応じて、NES1調節化合物による治療は、手術、放射線照射、または化学療法のような従来の癌治療と組み合わせてもよい。

【0185】

特異的病態の検出

レポリボックスウイルスポリペプチドおよび核酸配列は、炎症、自己免疫および他の病態の検出またはモニタリングにおいて診断的価値がある。例えば、レポリボックスウイルス蛋白質は白血球の化学遊走性に関係していること、および白血球数の減少が免疫抑制に関係していることから、特定のレポリボックスウイルス蛋白質産生レベルの変化は、病態の予後の指標を提供する。レポリボックスウイルス蛋白質発現レベルは、任意の標準的な技術によってアッセイしてもよい。例えば、生体試料（例えば、生検）におけるその発現は、標準的なノザンプロット解析によってモニターしてもよく、またはPCRの助けを借りてもよい（例えば、アウスユベール（Ausubel）ら、前記；「PCR技術；DNA増幅の原理と応用（PCR Technology：Principles and Applications for DNA Amplification）」、エーリッヒ（H.A. Ehrlich）編、ストックトン出版、ニューヨーク州；およびヤップおよびマギー（Yap and McGee）、Nucl. Acids. Res. 19：4294、1991）。

【0186】

さらにもう一つのアプローチにおいて、イムノアッセイ法を用いて、生体試料中のレポリボックスウイルス蛋白質を検出またはモニターする。レポリボックスウイルス蛋白質特異的ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体（上記のように産生する）を、任意の標準的なイムノアッセイフォーマット（例えば、ELISA、ウェスタンプロット、またはRIAアッセイ法）において用いて、レポリボックスポリペプチドレベルを測定してもよい；この場合も、野生型レポリボックスウイルス蛋白質レベルと比較する。レポリボックスウイルス蛋白質産生の変化は、特定の予後の指標となる可能性がある。イムノアッセイ法の例は、例えばアウスユベール（Ausubel）ら、上記に記載されている。免疫組織化学技術も同様に、レポリボックスウイルス蛋白質検出に用いてもよい。例えば、組織試料を患者から得て、抗レポリボックスウイルス蛋白質抗体および標準的な検出系（例えば、西洋わさびペルオキシダーゼに結合した二次抗体を含む系）を用いて、レポリボックスウイルス蛋白質の有無に関して切片を染色する。そのような技術に関する全般的な説明書は、例えば、バンクcroftおよびスティーブンス（Bancroft and Stevens）の「組織学技術の理論と実践（Theory and Practice of Histological Techniques）」、チャーチルリビングストン、1982）およびアウスユベール（

Ausubel)ら、前記に見ることができる。

【0187】

レポリボックスウイルス遺伝子治療

レポリボックスウイルス蛋白質の発現は、自己免疫、炎症、または腫瘍の予後に相関する可能性があるため、レポリボックスウイルス遺伝子はまた、免疫調節または抗癌遺伝子治療において用いられる。例えば、腫瘍の白血球浸潤を増強するため、機能的レポリボックスウイルス遺伝子を腫瘍部位の細胞に導入してもよい。さらに、自己免疫反応を逆転させることが知られているレポリボックスウイルスポリペプチドを遺伝子治療において用いてもよい。または、その変化が炎症を阻害するレポリボックスウイルスポリペプチドを好酸球媒介炎症病態の治療のための遺伝子治療によって投与してもよい。

【0188】

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、またはレポリボックスウイルス蛋白質発現細胞に対して適当な指向性を有する他のウイルスベクターを、治療的レポリボックスウイルス遺伝子構築物のための遺伝子移入輸送系として用いてもよい。この目的のために有用な多数のベクターが一般的に知られている(ミラー(Miller)、Human Gene Therapy 15~14、1990; フリードマン(Friedman)、Science 244:1275~1281、1989; エグリティスおよびアンダーソン(Eglitis and Anderson)、Biotechniques 6:608~614、1988; トルストシェフおよびアンダーソン(Tolstoshev and Anderson)、Current Opinion in Biotechnology 1:55~61、1990; シャープ(Sharp)、The Lancet 337:1277~1278、1991; コルネッタ(Cornetta)ら、Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311~322、1987; アンダーソン(Anderson)、Science 226:401~409、1984; モーン(Moen)、Blood Cells 17:407~416、1991; およびミラーおよびロスマン(Miller and Rosman)、Biotechniques 7:980~990、1989; レガルラサル(Le Gal La Salle)ら、Science 259:988~990、1993; およびジョンソン(Johnson)、Chest 107:77S~83S、1995)。レトロウイルスベクターは、特に十分に開発されており、臨床状況において用いられている(ローゼンバーグ(Rosenberg)ら、N. Engl. J. Med. 323:370、19

90 ; アンダーソン (Anderson) ら、米国特許第5,399,346号)。

【0189】

非ウイルスアプローチもまた、治療的DNAを細胞に導入するために用いてもよい。例えば、リポフェクション (フェルグナー (Felgner) ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 : 7413、1987 ; オノ (Ono) ら、Neuroscience Lett 117 : 259、1990 ; ブリガム (Brigham) ら、Am. J. Med. Sci. 298 : 278、1989 ; スタウビンガーおよびパパードポロス (Staubinger and Papahadjopoulos)、Meth. Enz. 101 : 512、1983) ; アシアロオロソムコイド-ポリリジン結合体 (ウおよびウ (Wu and Wu)、J. Biol. Chem. 263 : 14621、1988 ; ウ (Wu) ら、J. Biol. Chem. 264 : 16985、1989) ; または次に好ましいが外科での状況におけるマイクロインジェクション (ウルフ (Wolff) ら、Science 247 : 1465、1990) によってレポリボックスウイルス遺伝子を腫瘍細胞に導入してもよい。

【0190】

上記のアプローチのいずれかに関しても、治療的レポリボックスウイルスDNA構築物は、好ましくは、悪性疾患または炎症部位および細胞障害部位に適用されるが (例えば、注射によって)、悪性疾患または炎症および細胞障害部位の近傍の組織に適用してもよく、またはこれらの領域を供給する血管に適用してもよい。

【0191】

遺伝子治療構築物において、レポリボックスウイルスcDNA発現は、任意の適したプロモーター (例えば、ヒトサイトメガロウイルス、シミアンウイルス40、またはメタロチオネインプロモーター) から指示され、その産生は、望ましい哺乳類調節領域によって調節される。例えば、必要に応じて、内皮細胞または上皮細胞における選択的遺伝子発現を指示することが知られているエンハンサーを用いて、レポリボックスウイルス蛋白質発現を指示してもよい。そのようなエンハンサーには、肺特異的プロモーター (例えば、界面活性剤) および腸管特異的調節配列が含まれる。

【0192】

または、レポリボックスウイルスゲノムクローンを、治療構築物 (例えば、上

記のレポリボックスウイルスcDNAとのハイブリダイゼーションによるその単離後)として使用する場合、レポリボックスウイルス蛋白質発現は、その同源の調節配列によって調節されるか、または必要に応じて、異種起源に由来する調節配列、例えば上記のプロモーターもしくは調節エレメントのいずれかによって調節される。

【0193】

次に好ましくは、レポリボックスウイルス遺伝子治療は、レポリボックスウイルスmRNAの腫瘍への直接投与によって行う。このmRNAは任意の標準的な技術によって産生および単離してもよいが、高い効率のプロモーター(例えば、T7プロモーター)の制御下でレポリボックスウイルスcDNAを用いるインビトロ転写によって最も容易に産生される。レポリボックスウイルスmRNAの悪性細胞への投与は、上記の直接核酸投与方法によって行う。

【0194】

理想的には、上記の遺伝子治療アプローチによってレポリボックスウイルス蛋白質が産生されると、非罹患個体におけるNES1の正常な細胞レベルと少なくとも同等であるレポリボックスウイルス蛋白質の細胞レベルが得られる。NES1媒介遺伝子治療アプローチによる治療は、より従来の癌治療(例えば、腫瘍の治療のための手術、放射線照射、または化学療法)と組み合わせてもよい。

【0195】

本発明に含まれるもう一つの治療的アプローチは、自己免疫もしくは炎症障害の治療のための従来の組換え蛋白質投与技術によって、組換えレポリボックスウイルス蛋白質の、悪性腫瘍部位(例えば、注射によって)へのまたは全身投与による直接投与を含む。レポリボックスウイルス蛋白質の実際の用量は、個々の患者の体格および健康を含む多数の要因に依存するが、一般的に薬学的に許容される製剤で0.1 mg~100 mgまでを1日あたり成人に投与する。

【0196】

上記のアプローチはまた、レポリボックスウイルス蛋白質遮断活性を有する変化したレポリボックスウイルスポリペプチド(例えば、アミノ末端で欠失または挿入を有する)を上記のレポリボックスウイルスポリペプチドに置換することに

よって、候補化合物の活性を阻害するために用いてもよい。

【0197】

トランスジェニック動物

トランスジェニック動物は、標準的な技術を用いてもよい。例えば、レポリボックスウイルス遺伝子は、内因性制御配列を用いて、または構成的な組織特異的もしくは誘導性調節配列を用いて提供してもよい。機能的レポリボックスウイルスポリペプチドを欠損するトランスジェニック動物はまた、標準的な技術を用いて作製してもよい。これは、本明細書に提供したDNA配列を用いてレポリボックスウイルス遺伝子におけるノックアウト変異を遺伝子操作することによって行ってもよい。

【0198】

レポリボックスウイルス遺伝子配列

一般的に、本発明は、レポリボックスウイルス核酸に関する。いくつかの好ましい態様において、核酸はゲノムDNAである。他の好ましい態様において、核酸はcDNAである。さらに他の好ましい態様において、核酸はmRNAである。本発明の特定の好ましい局面において、レポリボックスウイルス核酸は、免疫調節ポリペプチドをコードする。好ましくは、免疫調節ポリペプチドは、粘液腫と同じ種であるか、またはレポリボックスウイルスのショーブ線維腫の種である。免疫調節ポリペプチドは、免疫抑制物質または免疫刺激物質であってもよい。好ましくは、本発明は、本明細書に開示のポリペプチドと実質的に同一である（少なくとも80%同一性）ポリペプチドに関する。例えば、ポリペプチドは、サイトカイン、抗炎症、免疫受容体、多重膜貫通受容体蛋白質、もしくは分泌型蛋白質のいずれか1つであってもよく、または組み合わせであってもよい。

【0199】

粘液腫ウイルスノックアウト

ボックスウイルスは、最も大きい真核細胞DNAウイルスに属し、感染細胞の細胞質において異常な自律的複製能を有する。多くのボックスウイルス蛋白質は、存在する場合、それらが免疫コンピテント宿主内で病原性の増加を付与して、ウイルス複製を改善するという根拠に基づいて、病原体因子として同定されている

。これらの病原体因子蛋白質をコードする遺伝子を欠失させると、得られたウイルス株は一般的に、弱毒化または変化した疾患表現型を示す（ターナー（Turner）、Curr. Top. Microbiol. Immunol. 163 : 125 ~ 151、1990；ビュラー（Buller）、Microbiol. Rev. 55 : 80 ~ 122、1991；スミス（Smith）、J. Gen. Virol. 74 : 1725 ~ 1740；マックファッデン（McFadden）、オースチン（Austin）（TX）；R.G. ランデス社、1995年、参照として本明細書に組み入れられる）。そのような「ノックアウト」粘液腫ウイルスは、免疫調節またはウイルス蛋白質の他の役割の解明に役立つ可能性がある。

【0200】

標準的なウイルス学アッセイ法（ナッシュ（Nash）ら、1999、Immunological Review、57 : 731 ~ 最後まで）を用いて、当業者は、各遺伝子の粘液腫ウイルス感染症に対する関与および粘液腫症の一般的な生化学的および生理学的進行を確立してもよい。特定の遺伝子を欠損するノックアウト粘液腫ウイルスを、標準的な分子生物学的技術を用いて作製してもよい（サムブルック（Sambrook）ら、「分子のクローニング：実験マニュアル（Molecular Cloning : A Laboratory Manual）」第二版、コールドスプリングハーバー出版、コールドスプリングハーバー、ニューヨーク州、1989；イニス（Innis）ら、「PCRプロトコール：方法と応用の手引き（PCR Protocols : A Guide to Methods and Applications）」、アカデミックプレス、サンジエゴ、カリフォルニア州、1990；エーリッヒ（Erlich）ら、「PCR技術：DNA増幅の原理と応用（PCR Technology : Principles and Applications for DNA Amplification）」、ストックトンプレス、ニューヨーク、ニューヨーク州、1989、そのそれぞれが参照として本明細書に組み入れられる）。これらのノックアウトウイルスの病原体は、当技術分野で周知の標準的な感染度アッセイ法を用いて評価してもよい（ナッシュ（Nash）ら、1999、Immunological Review 57 : 731 ~ 最後まで）。例えば、上記のように、OX-2相同体M141（mVox-2）（配列番号：9）は、T細胞刺激を破壊するために粘液腫ウイルスおよび他のポックスウイルスによって用いられるメカニズムを解明するために有用であると思われる。そのような発見によって、ヒトにおけるT細胞刺激を調節する方法が得られる可能性がある。

【0201】

実施例

さらなるレポリポックスウイルス遺伝子のクローニング

本発明によって提供されたアミノ酸配列に基づき、制限部位を含む縮重オリゴヌクレオチドプライマーを合成する。第一の鎖のcDNAを関心対象の組織から調製したRNAから合成し、PCRを最初の5サイクル、例えば37 で60秒間実施して、その後Bluescript II KS (ストラタジーン社) にサブクローニングすることができるレポリポックスウイルスcDNA断片を増幅するために、50 で60秒間を25サイクル (95 で30秒間変性および72 で90秒間伸長) 行う。選択した組織から単離したポリA RNAを用いたcDNAライブラリーの構築は、ストラタジーン社のZAPエクスプレスベクターを用いて製造元の指示に従って行う。可能性があるクローンをその後増幅して、ファージを含むこのcDNAライブラリーのアリコットを、クレノウ酵素によって³²P標識したレポリポックスウイルスcDNAによってスクリーニングする。次に、単離されたファージミドをアプライドバイオシステムズ装置 (モデル373a) および染色ターミネータープロトコルを用いて双方の鎖上で自動配列決定に供する。配列解析は、ウィスコンシン大学ジェネティクスコンピューターグループによって開発されたソフトウェアを用いて行う (アルツシュル (Altschul) ら、J. Mol. Biol. 215 : 403 ~ 410、1990)。

【0202】

DNAおよびRNA解析

RNAはグアニジン・イソチオシアネート中でのCsCl遠心によって単離する (チャーグウィン (Chirgwin) ら、1979、Biochemistry 18 : 5294 ~ 9)。生物活性リボ核酸は、リボヌクレアーゼに富む起源から単離する。DNAは、これらの勾配から同様に単離される。場合によっては、RNAは、RNAゾル (バイオテクスラプインク) を用いて製造元の指示に従って単離する。ポリA RNAはオリゴdTカラム (ファルマシア社) の中を溶出させることによって濃縮する。例えば、総RNA 10 mcg、ポリA RNA 2 mcg、または制限エンドヌクレアーゼ切断DNA 10 mcgをアガロース中で電気泳動して、ジーンスクリーン (NENデュポン社) メンブレンに転写する。メンブレンを、翻訳した蛋白質をコードする³²P標識した完全長のcDNAまたは

断片とハイブリダイズさせる。高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション、例えば50%ホルムアミド、10%硫酸デキストラン、5×SSC、1×デンハルト溶液(0.0002% (w/v) ポリビニルピロリドン、0.0002% (w/v) BSA、0.0002% (w/v) フィコール400、1% (w/v) SDS、100 µg/ml変性サケ精子DNA、および20 mM トリスで42°Cで行い、プロットを0.2×SSC、0.5%SDSによって65°Cで洗浄する。低ストリンジェンシーハイブリダイゼーションは、例えば、0.6 M NaCl、80 mM トリスCl、4 mM EDTA、0.1% (w/v) ピロリン酸ナトリウム、0.1% (w/v) SDS、10×デンハルト、100 mcg/ml変性サケ精子DNAによって50°Cで行い、1×SSC、0.05%SDSによって50°Cで洗浄する。バンドのハイブリダイゼーション強度の定量は、ホスホイメジャー(モレキュラーダイナミクス社)を用いて決定する。

【0203】

レポリボックスウイルス遺伝子解析

レポリボックスウイルスcDNAのコード領域からのcDNAプローブをクレノウ酵素によって³²P標識し、これを用いて低ストリンジェンシー条件(0.6 M NaCl、80 mM トリスCl、4 mM EDTA、0.1%ピロリン酸ナトリウム、0.1%SDS、10×デンハルト溶液(0.002%ポリビニルピロリドン、0.002%BSA、0.002%フィコール400)、100 mcg/ml変性サケ精子DN中で50 でハイブリダイゼーション、およびプロットを1×SSC、0.05%SDSによって50 で洗浄)で哺乳類ゲノムライブラリー(例えば、多様なライブラリーをストラタジーン社、ラホヤ、カリフォルニア州から入手できる)からプラーク約1×10⁶個をスクリーニングする。強くハイブリダイズするプラークを精製する。適当な酵素による制限消化によってゲノムDNAをファージDNAから遊離させて、pBlue-Script SK II(ストラタジーン社)にサブクローニングした。プローブとハイブリダイズする任意の陽性同定されたゲノム断片も例えば、pBlue-Script KS IIにサブクローニングして、アプライドバイオシステムズ装置(モデル373a)および染色ターミネータープロトコルを用いて双方の鎖に対して自動配列決定を行う。配列解析は、ウィスコンシン大学ジェネティクスコンピューターグループによって開発されたソフトウェアを用いて行う(アルツシュル(Altschul)ら、J. Mol. Biol. 215:403~410、1990)。

【0204】

レポリボックスウイルス遺伝子相同体の染色体の位置は、遺伝子において同定された任意の多型解析によっても決定される。この多型に隣接するPCRプライマーを構築して、ゲノムDNAをPCRによって増幅する。これらのプライマーを用いて、サイズ多型を同定する（例えば、ロウエ（Rowe）ら、Mamm. Gen. 5、253～274、1994を参照のこと）。

【0205】

マウスレポリボックスcDNA解析

同定されたゲノム断片を用いて、高ストリンジェンシー条件（50%ホルムアミド、10%硫酸デキストラン、5×SSC、1×デンハルト溶液、1%SDS、100 mcg/ml変性サケ精子DNA、および20 mMトリス中で42℃でハイブリダイゼーション、およびプロットを0.2×SSC、0.5%SDSによって65℃で洗浄した）で哺乳類cDNA発現ライブラリー（ストラタジーン社）をスクリーニングする。陽性プラークを同定して、精製し、ライブラリーの製造元の説明書に従ってファージミドを調製する。挿入断片は、自動配列決定によって双方の鎖上で完全に配列決定する。配列解析は、メガアラインソフトウェア（DNAスターインク）を用いてクラスタル法によって決定する（ヒギンス（Higgins）ら、1988、Gene 73、237～244）。

【0206】

蛋白質発現ベクターの構築とトランスフェクション

PCRプライマーを、その後のサブクローニングのために都合のよい制限部位に隣接する、レポリボックス遺伝子またはその相同誘導体のコード領域を増幅するようにデザインする。PCRは、鋳型としてレポリボックスcDNA-pBlueScriptを用いて標準的な条件で行う。得られたPCR産物をその後、例えばTAクローニングキット（インビトロゲン社、サンジエゴ、カリフォルニア州）を用いてサブクローニングして、確認配列決定を行う。レポリボックスcDNAをpcDNA-I/Amp（インビトロゲン社）の使用可能な制限部位にサブクローニングする。レポリボックス-pcDNA-I構築物約4 µgを、DEAEデキストランを用いて～30%コンフルエントのCOS細胞を含む100 mmプレートにトランスフェクトする（ロパタ（Lopata）ら、Nucl. Acids Res. 12: 5707～5717、1984）。トランスフェクション効率を測定するために、COS細胞の複製試料にCMVプロモーター-胎盤アルカリホスファターゼ対

照プラスミドをトランスフェクトさせる（フィールズ-ベリー（Fields-Berry）ら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:693~697、1992）。RNA発現は、レポリボックスpcDNAをプローブとして用いてノザン解析によって確認する。レポリボックス-cDNA-1トランスフェクトまたは偽トランスフェクトCOS細胞上清を培養72時間後に得て、4℃で保存する。もう一つのセットのトランスフェクション実験において、レポリボックスcDNAを同様に、MoLTR-SV40 1/PA発現ベクターの適した部位にサブクローニングする（例えば、ラスター（Luster）ら、J. Exp. Med. 178、1057~1065、1993を参照のこと）。直線状レポリボックス-MoLTR構築物20 mcgおよび直線状ネオマイシン抵抗性プラスミドpSV7Neo 1 mcgを用いて、電気穿孔によってJ558L細胞をトランスフェクトする。単一のウェルからのG418抵抗性細胞を、ノザンプロットによってレポリボックスmRNA発現に関して解析する。レポリボックスウイルス蛋白質を発現する細胞または対照の非トランスフェクト細胞（レポリボックスウイルス蛋白質を発現しない）を、大量培養において増殖させる。上清中のレポリボックスウイルス蛋白質の濃度を最適にするために、細胞をFCSを含まないRPMIにおいて高密度（ 1×10^6 個/ml）で72時間培養して、条件培地をセントリコン3000微量濃縮機（アミコン、ビバリー、マサチューセッツ州）によって5倍に濃縮してから、保存する。

【0207】

化学遊走性アッセイ法

マウス白血球、例えば、好酸球を単離する。特に好酸球をIL-5トランスジェニックマウスから単離する（デント（Dent）ら、1990、J. Exp. Med. 172、1425~1431）。これらのマウスは、脾細胞の~30%を占める好酸球によって脾腫を発症する。混入している脾細胞を除去するために、免疫磁石分離を用いて好酸球を脾臓から精製する。簡単に説明すると、脾細胞を抗Thy-1（M5/49）、抗-B220（6B2）、および抗Lyt-2（53-6.7）によって標識する。ハイブリドーマ細胞株を、例えば米国培養収集所から得て、ハイブリドーマ細胞上清を抗体源として用いる。抗体標識細胞を、抗血清コーティング磁気ビーズ、一次抗体のアイソタイプに対して特異性を有する抗血清（M450、ダイナル社、グレートネック、ニューヨーク州）によって処理して、好酸球を磁場の中の陰性選択によって濃縮する。マクロ

マクロファージ細胞は、2.9%チオグリコレート（ディフコ社、デトロイト、カリフォルニア州）の腹腔内注射によって前処置した（2日前）マウスの腹腔から単離する。腹腔好中球は、カゼインナトリウムによって前処置したマウスから単離する（ルオ（Luo）ら、J. Immun. 153、4616~4624、1994）。好酸球またはマクロファージを0.05%BSAを含むHBSSに 2×10^6 個/mlでそれぞれ浮遊させ、同型細胞50 mlを48ウェルマイクロ化学遊走チャンバーの上段のウェルに入れる（ニューロプロブリンク、キャビンジョン、メリーランド州）。孔径5 μ mのポリカーボネートフィルターを用いて、比較ができるように、かつレポリボックスウイルス蛋白質の免疫抑制（化学遊走性の阻害）特性を評価できるように、緩衝液（30 ml）単独または組換えCOS細胞上清、ならびに陽性（例えば、MCP-1（ロリンズおよびポバー（Rollins and Pober）、Am. J. Path. 138、1315~1319、1991）および陰性対照（例えば、偽トランスフェクトCOS細胞からの上清）を含む緩衝液から細胞を単離する。細胞を37°Cで60分（好酸球もしくは好中球）、または90分（マクロファージ）インキュベートして、フィルターを通過して移動して、フィルターの底面に接着した細胞を、ディフクイック（バクスター・サイエンティフィック社、マグローパーク、イリノイ州）によって染色する。倍率400倍で細胞数を計数する。

【0208】

統計解析

平均値の差の統計学的有意性は、分散解析（ANOVA）によって決定する。P<0.05は有意であると見なされる。ANOVAが有意差を示す場合、ニューマン・ケウルス試験を用いて、どの群が互いに有意差を示すかを決定する。

【0209】

レポリボックスcDNAの解析

本明細書に開示のレポリボックス遺伝子配列のアミノ酸配列に基づく縮重オリゴヌクレオチドプライマーを用いて、選択した哺乳類組織からの一本鎖cDNAからcDNAを増幅する。このPCR産物はレポリボックス遺伝子と同一のペプチドをコードし、選択した哺乳類組織から作製した増幅cDNAライブラリーをスクリーニングするために用いられる。陽性プラークをその後精製する。次に、プラークの配列

解析を本明細書において先に記述したように実施する。

【0210】

異なる臓器におけるレポリボックスmRNA発現

異なる哺乳類組織試料から単離した総RNAのノザンプロット解析は、任意のレポリボックスウイルス遺伝子、相同体、または誘導体の検出可能な発現も明らかにする可能性がある。脳、骨髄、皮膚、腸、胃、心臓、胸腺、リンパ節、乳腺、骨格筋、舌、脾臓、肝臓、精巣、および腎臓を含む哺乳類組織を解析する。同様に、脾臓から単離および培養したマクロファージ、肺上皮細胞株、結腸腺癌細胞のような細胞株をレポリボックスまたは相同なmRNAの発現に関して解析する。

【0211】

他の態様

他の好ましい態様において、本発明は、レポリボックスウイルスポリペプチド（好ましくは図21～40の配列）と実質的に同一な任意の蛋白質も含む；そのような相同体には、レポリボックス蛋白質の他の実質的に純粋な自然界に存在する哺乳類相同体と共に対立遺伝子変種；天然の変異体；誘導変異体；図1～20のレポリボックス配列と高ストリンジェンシー条件または低ストリンジェンシー条件（例えば、 $2 \times \text{SSC}$ で40 で少なくとも40ヌクレオチドのプロープによって洗浄する）でハイブリダイズするDNAによってコードされる蛋白質；およびレポリボックスポリペプチドに対して作製された抗血清によって特異的に結合するポリペプチドまたは蛋白質が含まれる。この用語にはまた、レポリボックス断片を含むキメラポリペプチドが含まれる。

【0212】

本発明はさらに、レポリボックスウイルスポリペプチドの類似体が含まれる。類似体は、アミノ酸の差によって、翻訳後修飾、またはその両者によって自然界に存在するレポリボックス蛋白質とは異なりうる。本発明の類似体は、一般的に、自然界に存在するレポリボックス配列の全てまたは一部と少なくとも70%、より好ましくは80%、さらにより好ましくは90%、および最も好ましくは95%、またはさらに99%同一性を示す。比較配列の長さは、少なくとも8アミノ酸残基、好ましくは少なくとも24アミノ酸残基、およびより好ましくは35アミノ酸残基以

上である。修飾には、ポリペプチドのインビボおよびインビトロ化学的誘導体化、例えば、アセチル化、カルボキシル化、リン酸化、またはグリコシル化が含まれる；そのような修飾はポリペプチド合成もしくはプロセッシングの際に、または単離された修飾酵素による処理後に起こってもよい。類似体は、一次配列における変化によって自然界に存在するレポリボックスポリペプチドとは異なりうる。これらには、天然および誘導（例えば、参照として本明細書に組み入れられる、サムブルック、フリッチュおよびマニアティス（Sambrook、Fritsch and Maniatis、「分子のクローニング：実験マニュアル（Molecular Cloning：A Laboratory Manual）」、第二版、CSH出版、1989年、またはアウスユベール（Ausubel）ら、上記に記載のような、放射線照射もしくはエタンメチルスルフェートに対する曝露による、または部位特異的変異誘発によるランダム変異誘発が原因である）の双方の遺伝子変種が含まれる。同様に、L-アミノ酸以外の残基、例えばD-アミノ酸または自然界存在しないもしくは合成アミノ酸、例えばアミノ酸もしくはアミノ酸を含む環状ペプチド分子および類似体も含まれる。

【0213】

完全長のポリペプチドの他に、本発明はまた、レポリボックスポリペプチド断片を含む。本明細書において用いられるように、「断片」という用語は、少なくとも10個の連続するアミノ酸、好ましくは少なくとも30個の連続するアミノ酸、より好ましくは少なくとも50個の連続するアミノ酸、および最も好ましくは少なくとも60～80個またはそれ以上の連続するアミノ酸を意味する。レポリボックスウイルス蛋白質の断片は、当業者に既知の方法によって作成することができ、または正常な蛋白質プロセッシングの結果であってもよい（例えば、生物活性にとって必要でない発生期ポリペプチドからのアミノ酸の除去、またはもう一つのmRNAスプライシングもしくはもう一つの蛋白質プロセッシング現象によるアミノ酸の除去）。

【0214】

本発明の好ましい断片または類似体は、生物活性（例えば、本明細書に記載の免疫調節物質としての作用能）を示す断片または類似体である。好ましくは、レポリボックスポリペプチド、断片、または類似体は、完全長の自然界に存在する

レポリボックスウイルスポリペプチドの生物活性の少なくとも10%、より好ましくは30%、および最も好ましくは70%を示す。

【0215】

本発明は、その特定の態様と結びつけて記述してきたが、さらなる改変を行うことが可能であると理解され、本出願は一般的に本発明の原理に従う本発明の変化、用途、または適応を包含すると解釈され、本開示からのそのような逸脱も含み、それらは本発明が属する技術分野の既知または慣例的な実践の範囲内であり、これまでに述べた本質的な特徴に当てはまると解釈される。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Viron

<120> NOVEL MYXOMA GENES FOR IMMUNE MODULATION

<130> 50082/009W02

<140>

<141> 2000-07-12

<150> 60/143,317

<151> 1999-07-12

<160> 40

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 291

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 1

atgaaccgga agtactgggg gagagctata tggaccgta tttttataat tctatcgaag	60
gcgaaaagcgt cgggtaatat agaactatgt aaacgacaac tgtatacgat cgtggagact	120
ttaccatgtc cctcgtgtag attgcatgcg aaaaaggcta tacaggagaa cgatataatg	180
tctagcgacg atttaaaacta tatttacttt ttctttatta gtttatttaa caatctagcg	240
tcagatcccg cgtataaaaat agatttaaac agagtttagtc cacttattta a	291

<210> 2

<211> 100

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 2

atgatcgtat ttgtgatatt tattattgcg ttcgttttct gcggatggat ctcgtagcgtt	60
tttttaaac cgtatatggt tttaaaccgg aaacattgaa	100

<210> 3

<211> 336

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 3

atggcatctc ctttaataata cttggtattt ttcataatat ttttgggtact tacttattat	60
ttcaacaagc atcctacgaa taagttggag ctatccgtag acaagttaaa cagagaaaat	120
aaaataataa aacaacgcga cgatgcattt cccgtgggtgc ttaacacgac cgtgtttacc	180
cgaccgcgaga cgcccgttcc cacgaaggta cacacgtact acgacteggc cacggggggtt	240
gtcacgatgc tatccaataa taaaaaacgt attttttagat tagactttga cgacgacgta	300
cgaactttgt tacctatttt actccttagt aaatga	336

<210> 4

<211> 207

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 4

atgattagcg	aattactttt	gtttgccgta	tgtgtcatta	taataggact	catcatatac	60
ggtatataca	cgagaaaggc	cacgcaacaa	cacactcctc	cctcctccga	acgatacgag	120
aaaatggaaa	acttaaaaaac	ggggtacgta	gataaattga	aatccgocca	tttcaagtcg	180
ttttataaat	tattttcggg	taactaa				207

<210> 5

<211> 291

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 5

atggacacga	tgacgattct	cagtaactac	ttcaacacag	cacttatagg	aggtatcgtc	60
ttactcgcga	cggcgtgtgt	gttcgcgttt	atagatttct	ctaagaacaa	gtctaccgtg	120
acaaacgcat	ggagagccct	aagcggcctc	acgtttgtac	tagggatcgt	gatcacggtg	180
ggtatgctta	tttattccat	gtggggtaga	tattgtaaac	ctccgactaa	gacgaccgtc	240
gtagaaaacg	gacgatataa	ctctagccct	atcgaactaa	acggacaata	g	291

<210> 6

<211> 342

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 6

atgataaacc	tctttctagt	tttatgttat	ttcattetta	tttttaacat	catcgttccg	60
gcgatctccg	aaaagatgcg	aaaggaatac	gacgcgtacc	taaaatacgc	ccacttgaag	120
aaagacgccg	tgtgtgttga	cgatagattg	tttacctacg	atttttaaac	gtctggagtc	180
gtcgcaaaaa	tgttcataga	ctccaacgga	aaaccgttac	cgtgttccgag	gacgcgcgat	240
atacgttagc	acaacgcgat	atactgcgac	aacgcgaaa	acgtattaga	ttttagaaaa	300
tcgtgttcta	agggcatatt	agattttatt	tttactactt	aa		342

<210> 7

<211> 424

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 7

atgaaccccg	ttactgtttt	tttcgctcgc	gtcgttacgg	tcgccgtatg	tatgattttg	60
ttccagggtg	attctattta	cttaaaactac	gacaatataa	aagaatttaa	cgcgatgcat	120
tcgcccttgg	agtactctaa	aatggtaaac	gttacagcca	tagacagacg	ggtacaggac	180
gcgaacgcag	acatatacga	cgctaaacaa	aaatggcgat	gtgttaagtt	cgatgattcg	240
tacgtgtcgc	tgtcogatgt	tggatataag	gcggacggtg	taggcatacg	ccgatttcgc	300
acactcaacg	gggtgcacga	ttatactttt	tctacatcca	ctcattccag	tatcctgaat	360
ccgtgcatac	ccccaaacga	tccaaaaagc	agagagtgtg	cgtttttaaa	atctgcgctt	420
taaa						424

<210> 8

<211> 486

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 8

atgattgtcg	tggegtatat	gggactgttg	ttttcctttt	gttcggtgtc	cgcttattta	60
ctatctgtgt	acaaacacca	gattaaaaaa	tgtttgcctc	ggccgacgaa	acggaccaaa	120
tcgatccgat	tgaattctat	tacgtattcc	gcggacgata	tcgtacacca	aattccagaa	180

acggtagaat	cagacgacga	atattgattca	gaatggctctt	cggacgagga	cgatggagaa	240
gtgtacgaga	actacacgag	caagagcgag	aataattttg	tggcacgaac	agacgacgac	300
gtggccgtgg	acgttctcgt	ggaacggag	gacgaacca	actgggatcc	cactatctac	360
gacgcgaata	catcgaacgt	gtatgagata	cccgacgacg	gagagagttt	cgacgacgta	420
cagatagacc	gtaacgtatc	ggataagaag	tattttacgt	attttacaga	aacggccgta	480
tcttag						486

<210> 9

<211> 6003

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 9

atgtatcgaa	cgttatztat	tctaataatg	ataggatac	cgatcccga	ggaagtctgt	60
tacagaaaac	tgggtctcta	cggagtatat	cacgatgaca	gtaaatacag	aactccgttg	120
gatgtaaaaa	cgatgactca	gaactacgaa	aacgtaatca	tgcgtaacgc	catggttgcta	180
gaatcaaaaa	taactggac	ggttatcatg	tccggaagtga	acgagacgtt	cgtdcaaaac	240
tggtcagcgt	ccgactacct	gtacaatggt	cggattaacg	aaacgtttat	cttaacgttc	300
cagcgcgggt	acgtagacgc	ggatcacgaa	ctcttattcg	tccaaccgac	ctcgttggtat	360
gagatgccta	atacgaacgt	gtccgtagta	tacaaaaacg	acacgggtac	gaacattaca	420
acgtccgcgc	caccgacgac	cgcccctacc	ccaactcccg	aagtcagcaa	cgacacgaca	480
caattcgat	tatcgttcaa	tgagtcgagt	atgatcatta	cgtttaacaa	cataaccgtc	540
gtgttaaaaa	acacctgtat	aacgacgagt	gtagaacggg	tccgtgtacg	actggttaac	600
gattctctga	tagtaagcgc	cacatcgtat	cctttttcca	cgagtcctcc	gtttatggag	660
aaggaatact	tcgacaattg	tacggtgacg	ctaccctgtg	ccatccatca	agggtcacaag	720
ttcgaagaac	aacgggtaga	ggaatccaac	tgtacggtcg	agtataacgt	cacagactat	780
aactctaccg	cggaataata	cacgtcggta	aacgccacaa	cgggcttaaa	ctacacgtgt	840
atgacgaata	cgacgttcga	tcctactaaa	aacattacgt	acgtgtacaa	caacgagacc	900
cgggtagtat	tgatagaaca	acaaaacgat	ctatttacia	acattaccat	tatcacggat	960
tttctgaacg	aatgcaacgc	ctcgagtatg	gagacgaaaa	tatacgcctg	gggtataccc	1020
aacgtatata	acgaaatact	aaccaactta	agcgtggaga	ttacgaacga	cacagttact	1080
tacttcaatt	gtaagttaat	gggaacgggt	gattgtggat	tgggtatatt	cctcagagcgc	1140
gacgacacca	tgatcctaga	agagaaaaacg	aaatcaaaaa	ctaaatctag	ttctagacac	1200
gccaggtccg	tcgtcgatct	agaggacgcc	ttctgtctac	atatgagaca	cggtttacat	1260
cacgacgtag	actgtcggtc	ccgtctcata	cccaggaag	aaccaaccca	gccagaccag	1320
acacgtaatc	gacggctctcc	tccaaaagga	gagaaacccc	ccgtacctcc	taaaagcgat	1380
ctcgtcctaa	tgagcgcgca	ggaattagga	gctcgaccca	agatacggaa	gaacacagat	1440
acgatacaac	taggtgcctc	gggaacggac	ggctcctgtg	cgggaacgca	tcaaatctac	1500
gacgacacct	aacagaaaaa	agaaacgcgg	cttaagaaac	tcacgatcga	tgagggcgga	1560
cttacccgct	cgagactgcc	accgtctaca	aaagctctcc	tggaggaggc	gatcggtaga	1620
aagggcaggt	ccgttcaggt	atctaaagac	attactcgtc	agataataga	ccaacaacag	1680
ggggctacgg	gagaccccat	atcgggtaga	cagtttaagg	taaattgtacg	aacacaaaacg	1740
cgctcctcta	cgaccgtaac	cgctcgacact	agtacggcgc	tgtacgcgaa	cgttctgaga	1800
actcctaaaag	atgtggaggt	gaccgctccg	aaagacgtca	ccgttggtgaa	aaccaccgtc	1860
tacggggggac	gagacgacac	gtacttctta	gaaccccgac	gatcctcgtc	ggcgtccgag	1920
tctccgtact	tcttagaacc	ccgacgatcc	tcgtcggcgt	cggacgtagg	atccgcatct	1980
ccttacttcc	tacaaccggg	agacgaagac	gtattcgtag	gtcaggagta	tgccgcaagta	2040
aacaaaacgcc	gtctaccgag	cgatggggta	cataatccgt	tgagaagaca	ttcatctagc	2100
gattacgaaa	cgattaaaga	aagacaacga	tctataaaat	atcaccgtga	gaattactac	2160
gagtcgtag	acgatagtaa	cctgtacgcg	cttgcggggc	gacctacccc	caggcgacca	2220
aacccccggg	aaggcgttcc	tcttccacc	attccgagga	aagatttacc	tcttccctct	2280
attccgggca	acgatccggt	caacacaaa	acgaaaaaga	tgatcgacaa	aatatgcgac	2340
agtcaaggcg	ccgcttccat	ctgcggatc	cgaggaaacc	acgccttata	cgagtcgtgtg	2400
gacgatgtgg	acactcgtca	tcttaagcgt	aaccccatct	acgaaccggt	taacgaacga	2460
gagtatcca	caaacccggt	gtatcagcct	ttagaagagg	gggcaaaacc	caaatcggct	2520
ctaaccgagga	agaacgccat	taggagacgt	cccggacag	actccgacac	actcgtcata	2580
gaaacgaggt	attccgaagg	cccgaacca	ggaaatgaca	attatcgggc	gaacaacgtc	2640

aagaataacg	cagacggctg	ttccacgaat	atctattccg	cggagcctaa	aaatggaaat	2700
accggaggtg	gaggaacggg	tacggatgtg	gcgaatacga	aggacggaca	agccaagaag	2760
gtgaaaactc	ccaaaggtaa	taagcataag	aagttgtcca	tgggocggtg	ctacgagaac	2820
aataaaaatga	actccatgat	taaggctatc	gccctatcta	gttacctatc	cacgacgaat	2880
tctagaattd	cgtcgattat	ggcagcgcgc	ggatctcaac	cgaaagaact	cgcgatagtg	2940
aacatcgtat	cctctgtgtt	atctcaaaata	ggaggtacca	tagctatcgc	gggaagcaat	3000
agccctacgg	cggcagctgc	cgggttagcc	ctgcaagggg	tatctggact	catcgacgcg	3060
gcgacgtcca	tctactacat	actggcgggg	tcgcagccgt	acaaagatcc	agccatcgaa	3120
aagttttcca	attacgctaa	ttacatgtct	agaacggaag	cgggtgcccc	ggtgtgtatg	3180
atgcccgcact	cggacattac	cattacgttg	gcgtacagac	acagcaaaat	gaacacggac	3240
gctgaaaaaa	acagaggtga	atacacggac	ggtataccca	gtaaaagtgt	ctatgtgaag	3300
aataactaca	tacgtttac	cgtgaaggta	actctggtct	gtccaatagg	tcagttacgt	3360
ctgttagagg	cggatgttaa	cacgtacgct	tatgtattgg	gagaagagaa	taacgtagcc	3420
aagtactacc	tcgtacacgg	cattttagaa	ctattatcgt	atcattcgac	ggttacgttt	3480
acgtgcggga	acgaaccogg	ggtcatcttt	acaccgttcg	agcaaaaatt	acgagacatg	3540
caactgcttc	gtatatcgac	tccgggagaa	cccaagagg	cgaagacat	gccgtcgaac	3600
gtgtgcgata	tttaccocgt	taaacgattc	tatgtattgg	cgggaaactg	tcocgtacgt	3660
atgagtagaa	agtccgtcgc	atacgttacg	tgtagtacgc	tattgaggat	gtctacctac	3720
gaagccacga	aacatcgttg	gatcttgatg	aaccocgttc	cggaaagcga	acacgacaac	3780
attcaactgt	ttacgtttaa	gaagtacgat	ttcaaggct	cggtaataaa	tctaaacgag	3840
ataggacata	ggacaccogt	atgtagtcag	tccgatacga	gcacgtgtta	ctggtccgat	3900
gcgatgcattc	tagaagcgt	tacggcgtgt	acgtctagaa	tacgaaaact	ctacgtaaaa	3960
ctgagcacgt	cgttggggaa	gggatacaac	agctttgttc	taacgtgtcc	gtacgggtcc	4020
acgcctttct	acatctcgaa	cggaacctac	gtagacatcc	ccatcaatac	acgaaggacg	4080
acggttcoggt	ttacggccca	gtcggacacg	acggccctgg	tatcgtgtat	tcataacacg	4140
aatcccgcgt	acaagtcgga	catcatccaa	ctgtcatttg	ttacggagga	cgctcgtctc	4200
aattacctgg	actttagata	cttcaagtac	agacaaaaac	tgttcaatgt	attcagcgac	4260
ccaatgccgt	tgagatctaa	gaaatgtaaa	cgttatgagg	aaaacagacg	atgtaaaaac	4320
tattaccacg	tgaaacacat	acccaaaata	gactacaaag	tagtgatgca	acgacttccc	4380
atggtcaaac	tgtccaacg	ttacacgggc	ccgttgaatg	acaaaacgat	tacgaagata	4440
tcgtcgtatt	acgcgtctcc	catcagtcct	tccatcgacg	tgagtctcct	gtcagcgtg	4500
tacgacgtac	cgcaccactt	ttggaaatat	gcgaaggagg	gcgtccggac	gttcagcgc	4560
atcgcggtaa	cgatgttcgc	gtgttccgtt	gttgcgggaa	acgtgaacgt	gaacccaggg	4620
atcggggggc	ggacagatac	gtacggtagg	aacgccaaat	acatcttctt	gggaaccaag	4680
cgtctcctcg	ccaacaaccg	tataccgttc	gatttcgtat	acgacagtta	ctatcagacg	4740
accaactacc	cgtacgagaa	atgcgatgtc	tacctggact	tggttacgca	acgcttgag	4800
atacgatgtc	cggaaactcac	gattcctcag	aagcctttca	actctcctct	agtgaacagt	4860
ttatgcgtat	tagttgccac	gtccagagat	cattgcgcgt	tagtgacaga	aaactgggac	4920
agaacctacg	ggtacagcta	gcgcgaocgc	tatacagaat	tcgactcctg	taaaaacgga	4980
tattatccat	ctcgacccat	tgataacttc	tgctattact	ggcacctgag	cacctactgg	5040
cctcccatt	acgaccocgt	cgtgtcccgc	atggttctgg	cacatagtta	catcttccc	5100
gacaataaga	tcgtaaatcc	tccgtacatc	aaggaattcg	gatacgtacc	cgataaaaac	5160
gaatacgtcg	accgaactct	gtacgtgaaa	cttcaggcgc	tctacogacca	gtacaataaa	5220
ctggtagaat	actccatgaa	tcccatggtc	gatatttcaa	ataatctagc	ttccgcgatg	5280
actccggagg	ctcgcgagat	cttccgattg	aagtacagcg	gggocgagat	ggaaacggag	5340
attactctga	ataaacgcaa	ggccgagaaa	gtaaaagagg	acatagagga	tctcctgaac	5400
gagatatacg	ccaacacgct	aacgtattcg	gaggctacgg	ctatgttacg	atccgccatc	5460
tctaccocgt	ggtgtgtgct	gaatggaacc	gatgtgtaca	aatacttccg	gttggaaacat	5520
tatctgtgtg	gaacgtacga	ggattacctg	gtctatatag	ataacaaaac	ctacgtacgt	5580
ataaacgaga	ccgttgtacc	ggagaacgag	tatctggcag	cgaagggccc	gcgagtgacc	5640
tgttccaca	cggacttgat	ccccattacg	gacgaagaga	cacaacgacg	ttttgagaaa	5700
atgattgtac	aggcggcgtt	agaggacgcc	ctaacgagca	tctttgagga	gcacgacaat	5760
aacgtaaccg	attacttcgc	ggaatacatg	cgatcccctc	aaatggcgaa	taaaagtcat	5820
acgaataata	ttatcgcggt	cgctttagcg	gggataatcg	tcattgtaac	gacctacgtg	5880
ttacttagat	tacgcactaa	gcaaaaaaaa	ggaaattata	acgtacgtaa	taagatagat	5940
aattccatac	agaaaagagat	tcagttggac	ggtgtatata	ctactgacaa	cgtttttata	6000
taa						6003

<210> 10
 <211> 204
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 10
 atgggtccat ttatggtatc cgcattaacc atggtacgtg cgtgtataga ctgtcgtacc 60
 tacttcatag ctactcgtga acgtaatacg attcaccgagg tggcagagat ggaagatgtg 120
 gaggaggtgg aggaggtgaa cgatgacgac ggcgatgaat acgtcgcgcg tgtcgcggaa 180
 atcgtcgtgg agtcaccocg ttag 204

<210> 11
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 11
 atgcgtgtgt taagtatttt agcgttatta tctacagtag cctacgctta ctccggtcgc 60
 tgtacaaaata caacgcgggt agccgaacat gtaaacgtta ctattagttg caataaaaact 120
 agcagtagta gtagtttgtt ccatcttata acgtggaaaa aaaataatga aacgactata 180
 gcggggtagc gaccaagtgg cgcaaccatt aaagatgcga gcaaaaataga gtattttatcc 240
 actggataca acacgtccac tatcttgata aaaaatgtaa gcgcggaaga tagcggactt 300
 tactactgta tattcaactc gttctctacc gaacctagc aagaaggaac ggtacgggta 360
 aacgtaacga catctagtgc aacgactact ttacaacaac ctcaacctca ggctttacga 420
 acgaccocgtg gtcgatcgac taatcgatcg acgtcgcgct acgtatcgcg tacctcgcag 480
 catcacgtag gtgacggatc cttaacggtg gaaacgcgac agtataaata ctcactcttcg 540
 tctcttctct catctctccag ctggacgagt agcgcaggat ctcgtaacgt accgagctta 600
 tttaaactca ttttcgtaat aaaaatgatt ttttatatcc caaatttaat oggataa 657

<210> 12
 <211> 231
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 12
 atgagtgacg aggatattaa cgagtctaatt ttcattgcacc tattgtcgac gttattgacc 60
 aacaaagaca ttgacctgga tacggaatct gccgctacgt tatccgccat aaaagaactc 120
 atttcccaga tcaaccttaa ggtattagcc ttaaacaata aatcgaaaaa aaatatacga 180
 acgaacgaac cgttaagtta tgtatcgaaa cgagaaggaa ctagaactta a 231

<210> 13
 <211> 537
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 13
 atgggtgttta tatttattat cacctgtgta tgtttggtga cgagatcctg tgggggtggg 60
 ttagaagacg atatagatcg catatttcaa aaacgataca acgaactgag ccagccgatt 120
 aagcgcaata tgcgtacact gtgcaagttt agaggaatta ccgcgactat gtttacggaa 180
 ggagaatctt acctattca atgtcccata attcaccgatt acgtgctacg ggcgctgtat 240
 gacttagtgg aaggaagtta cacggtacgc tgggaacgcg aaacggaaga cgatgttgag 300
 tccgtagatc cgaagttagt caaagggacg ctattatacc tccaacctaa cgcgtccagt 360
 ataggaacgt atctatgtac cttacacgat aaccgaggtg tgtgttatca atctgtcgcg 420
 cacgtcatcc gacgtccgaa gatgcaatgc gtgaaacatg cacatacgcg atcggacagc 480
 aacctgtgga tatacctcgc cattttagca gttttgatat ccttaggcgt cctgtaa 537

<210> 14
 <211> 903
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 14
 atgCGcgcta cattatggac cgtgtacgta gcgtcggtgt tacagtcgta tgtactagcc 60
 gattgtaaga acgattttaa gtcgaacggt caagctgtga ataagaaaca gacgtacaaa 120
 caagacgagg taacggaatt acaatgCGtt cgggggtatc agaagaagtc caacgtaact 180
 atttccgcca cgtgCGgaaa agataatacg tggcgcataa gtaacgaata cgtatgcggt 240
 cgtagagaat gtcccgatcc acccaccgata gaaaacgga gagtacatac ccctaaaatt 300
 atgtatcatc gacacgacgc ggtacggtac gtgtgtaacg agaaccataa gagcattcct 360
 tattogttgg tgggagaaga cgtcgttcga tgtattaatg aaacgacgtg gtatccttct 420
 cctcccacgt gtaagatgat cgtgtgtagg ttccccgctc ttcaaaacgg atacgttcac 480
 ggagttccct tcattaaacg attctgttat aaaaacaggg tacgttttac gtgcaatccc 540
 gactttacac tgggtgggtgc gtcgtacgCG acgtgtacgt taaacgctac ttggtcgccc 600
 gatgttcccta aatgtgttcg acgCGcgac gatagtaata cgcgcaatat attcgccttt 660
 gtggaatatg acgactttga agatctagac gacgaagacg cgtgtaaacga aaaactgacg 720
 gatacagaca ctCGccccga cGacgctacc tccgatcgtc cgtctcatgt ctttgcgCG 780
 ctCGttatc taggcacat cttgtttata ttacggttag gtgtgatatt attattttgt 840
 tCGtgtaacta gttcaaatat tttacatcct aataaattgt cttatactaa gttgagtgta 900
 taa 903

<210> 15
 <211> 531
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 15
 atgtcgttac acgccaacga cgcggacgag tCGaaggacg aagaagctgc gttcatcgggt 60
 tccacaattt acggaagaa actaaagaag aaacacctgc tcaaaaaagt cagatgtatc 120
 gtgatcctgc tgcgtgtaag catcgttacc tccatcgtgt cgcttatggc aattgCGcc 180
 atgttagcat tacagtgcag taactgcgag gtcattacga catcggctcg tatatcgacg 240
 tattcttcca ttgcccatta cGagcgaggt acgtgcaaaG ggatcgtctt cGacgCGagc 300
 tgttatatgt ttcacaaaga acccaaaacg ttctacgagg cCGggcgga ttgCGccaat 360
 caaagtgcCG tattgccttt caaaacacct aaggagcatt ggatgtgga ttatctgga 420
 ggtacctggg ggggtgacgG atacggaatc gttgactcgg tggaccttcg gacctacgac 480
 gtgagtacag aaatgagaaa atatttttgc gtaaaatcat ttactttata g 531

<210> 16
 <211> 519
 <212> DNA
 <213> Myxoma Virus

<400> 16
 atgaaaacgt taaacagaca aacggtgggc aaaattaaaa aaatgtctac gcccgCGgcc 60
 atttttatga ttatatcgac tatagtaagc ggaatcggta cggattacg ctataaggac 120
 gatctcttcc ccaacgCGtg cGataggggt tggatgtcgt acgataacta ttgttatctc 180
 aatacaaaaa tccaactatc tgtgtacgga ggagccgat tatgCGcga ccacaaggct 240
 aggattcCGa agGCCaactt tCGtcatttg aaagtGatat cGctaacgta cgggagagac 300
 ttctgggtga gtctgacgaa acaaaaagac ggtcgttGga tagatataaa tacgaataag 360
 acggttaata tggatagtag tagagagttg gccgagatta agaaaaaaa cacggcgct 420
 acagacgCGt catgttacgt atataagttg aacggtatac aggagatact gtgcaacgct 480
 gtaaacctacg ttatatgtat gaaaaattc tataagtga 519

<210> 17
 <211> 645

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 17

atggcgcggt	atattatcat	cgtgctcgcc	tgctctcgctg	caacctcaac	atgtgcgacg	60
tatccaaaaa	agtactggca	cttagccgcc	gagctaacca	tcgggttaaa	tcggtacgtc	120
gaaacggtta	tgggagaatg	tcacatgaag	gaacgatacg	atcataaaa	gtccacgctc	180
atattaaccg	ggtagcggct	tatgataaac	attacgatta	ctaactgggt	acaacgattt	240
gtggcgccca	gtgctgggtc	aggagatggg	aacaagctat	ccatcatggt	atttacgact	300
catccggtga	cgaagtatc	ggatatatac	ctaaccatta	cgtgtctgga	accggaggcg	360
acgtgggcaa	ctaccggcaa	tcaacttccc	gactcgttac	atcacaacaa	ggatgtgtcc	420
ataaccatct	taggatcctg	tgtaacatgt	gttaacctag	aaaccaatcc	gattaaagtg	480
aatcctcatt	tcacgcatcc	gattagtatg	tttgtgtacg	acaacaagga	ggatgtccga	540
ggcagttacg	gtgttacggt	tgaggatgaa	ctaaacgtat	gttttctcga	tataaaaaag	600
gtcagttacg	atctttgtta	tagacaaaacg	agatacctta	tataa		645

<210> 18

<211> 162

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 18

atgataacta	attacgaacc	ggtaatcttg	ctgggaatta	tttgttttac	cgtgtttggtc	60
aatttcaaac	tatcgaccaa	agcgaagata	gacgtgatat	ttttcatcca	atccatatta	120
tttatgtggt	ttatattcca	ctttgtacat	tcagtgtttt	aa		162

<210> 19

<211> 603

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 19

atgagttatt	taagttatta	caatatgttt	acggatttta	gcgcgggagc	gggctgttcc	60
gagccggaac	tgttcaccaa	agaagaagaa	gaatcgtttt	ttccccgttt	aggaagcgat	120
gcttctgggg	gcaaagacac	gagtcattta	ccgcatctgt	cgctaccgac	cagtccttaa	180
ggattgattc	cgaatatact	tatgagaaac	gatattaagt	cgtaaatcgg	gttaattcctt	240
tttgtgttgg	ctatcacaac	gcgccttat	atttccgtaa	ttatgctagg	gatcgcctct	300
atattgatcc	cttttccgtc	tctcgtaatc	gcgtattgtt	tgttgttaca	gatcgtgaac	360
acaacgagtt	acggaacgat	cggaatgacc	atcgtgtgtg	tgtttatgtc	cttctttaca	420
atggctatgc	aaaccgtgtc	ccgtacagtg	tatacgtct	cgtaacattat	tttagcaatt	480
ttattttgcg	tatacgtggt	taatataact	cgtgccaggt	cccagtcgtc	ggagcctacg	540
aagtgcgcgg	ttaaagaagg	gatacgtaga	tgcccgaaa	aacctagctt	ctacgaagat	600
taa						603

<210> 20

<211> 846

<212> DNA

<213> Myxoma Virus

<400> 20

atgatagggt	tattgttctt	cgtatacgtg	gttctctctg	cgcgcgaaaa	cgaagtaacc	60
gtaacgcctt	acacgggtgtg	taataagacg	gttacgttgg	agtgtaacct	agacgcgtta	120
atttacaag	atataaatc	tgtccacgta	aagtggttat	tcgacacgat	gtatgatagc	180
atttcgaata	aaacgaacgg	gtcgtctatc	acgttcgatt	tcgcgaacaa	cctgacgggg	240
aactacacgt	gcgaggcgta	tagcaggttc	aactcgggtg	aacacgttat	cgcgctaact	300
ttcgtacacc	aatgggttag	tcgcgaagag	attcagttta	ttctgtcttt	acttactatt	360
tacattatat	tgttgtgggg	aaacgtgtgt	acgataacgt	ttaaaataaa	caacgtatcc	420

```

aagttgattc acgtgtattc tategcttta tggatgacgc ttattatggt cgtaggacag      480
tatatgatcg gtatagatac ggatatgta tacgtaaagg taaacggaat cattcttatt      540
cagctgtcta ttttctcacc aattttctta cagcgtattc ttcacaaaaa actaataacct      600
tcgtacttac taaatategt tttgggggtg aaggccgtct cgtatacggg gtctacggtc      660
gttatcgcgt tatccttcat cggatgttac aataaagcgt acgggtacac atacatggtat      720
aaactcttgt tcgcggatat attagagtta attagttaa tcgcgttgta cacgctaccc      780
ttgggcactc aggcgacgta taaaaagtta tacctccaat cggacgaaac cttcacgttt      840
ctataa

```

<210> 21
<211> 96
<212> PRT
<213> Myxoma Virus

```

<400> 21
Met Asn Pro Lys Tyr Trp Gly Arg Ala Ile Trp Thr Val Ile Phe Ile
 1                    5                10            15
Ile Leu Ser Lys Ala Lys Ala Ser Gly Asn Ile Glu Leu Cys Lys Arg
                20                25                30
Gln Leu Tyr Thr Ile Val Glu Thr Leu Pro Cys Pro Ser Cys Arg Leu
                35                40                45
His Ala Lys Lys Ala Ile Gln Glu Asn Asp Ile Met Ser Ser Asp Asp
 50                    55                60
Leu Asn Tyr Ile Tyr Phe Phe Phe Ile Ser Leu Phe Asn Asn Leu Ala
 65                    70                75                80
Ser Asp Pro Ala Tyr Lys Ile Asp Leu Asn Arg Val Ser Pro Leu Ile
                85                90                95

```

<210> 22
<211> 32
<212> PRT
<213> Myxoma Virus

```

<400> 22
Met Ile Val Phe Val Ile Phe Ile Ile Ala Phe Val Phe Cys Gly Trp
 1                    5                10            15
Ile Ser Tyr Gly Phe Leu Lys Pro Tyr Met Phe Leu Asn Arg Lys His
                20                25                30

```

<210> 23
<211> 111
<212> PRT
<213> Myxoma Virus

```

<400> 23
Met Ala Ser Pro Leu Ile Tyr Leu Leu Phe Phe Ile Ile Phe Leu Val
 1                    5                10            15
Leu Thr Tyr Tyr Phe Asn Lys His Pro Thr Asn Lys Leu Glu Leu Ser
                20                25                30
Val Asp Lys Leu Asn Arg Glu Asn Lys Ile Ile Lys Gln Arg Asp Asp
                35                40                45
Ala Phe Pro Val Val Leu Asn Thr Thr Val Phe Thr Arg Pro Glu Thr
 50                    55                60
Pro Val Pro Thr Lys Val His Thr Tyr Tyr Asp Ser Ala Thr Gly Val
 65                    70                75                80
Val Thr Met Leu Ser Asn Asn Lys Lys Arg Ile Phe Arg Leu Asp Phe
                85                90                95

```

Asp Asp Asp Val Arg Thr Leu Leu Pro Ile Leu Leu Leu Ser Lys
 100 105 110

<210> 24
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 24
 Met Ile Ser Glu Leu Leu Leu Phe Ala Val Cys Val Ile Ile Ile Gly
 1 5 10 15
 Leu Ile Ile Tyr Gly Ile Tyr Thr Arg Lys Ala Thr Gln Gln His Thr
 20 25 30
 Pro Pro Ser Ser Glu Arg Tyr Glu Lys Met Glu Asn Leu Lys Thr Gly
 35 40 45
 Tyr Val Asp Lys Leu Lys Ser Ala His Phe Lys Ser Phe Tyr Lys Leu
 50 55 60
 Phe Ser Gly Asn
 65

<210> 25
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

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

<210> 26
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 26
 Met Ile Thr Leu Phe Leu Val Leu Cys Tyr Phe Ile Leu Ile Phe Asn
 1 5 10 15
 Ile Ile Val Pro Ala Ile Ser Glu Lys Met Arg Lys Glu Tyr Asp Ala
 20 25 30
 Tyr Leu Lys Tyr Ala His Leu Lys Lys Asp Ala Val Cys Val Asp Asp
 35 40 45
 Arg Leu Phe Thr Tyr Asp Phe Lys Thr Ser Gly Val Val Ala Lys Met
 50 55 60
 Phe Ile Asp Ser Asn Gly Lys Pro Leu Pro Cys Ser Arg Thr Arg Asp
 65 70 75 80
 Ile Arg Ser Asn Asn Ala Ile Tyr Cys Asp Asn Asp Glu Asn Val Leu
 85 90 95

Asp Phe Arg Lys Ser Cys Ser Lys Ala Tyr Leu Asp Leu Phe Phe Thr
 100 105 110
 Thr

<210> 27
 <211> 140
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 27
 Met Asn Pro Val Thr Val Phe Phe Val Val Val Val Thr Val Ala Val
 1 5 10 15
 Cys Met Ile Leu Phe Gln Val Tyr Ser Ile Tyr Leu Asn Tyr Asp Asn
 20 25 30
 Ile Lys Glu Phe Asn Ala Met His Ser Pro Leu Glu Tyr Ser Lys Met
 35 40 45
 Val Asn Val Thr Ala Ile Asp Arg Arg Val Gln Asp Ala Asn Asp Asp
 50 55 60
 Ile Tyr Asp Ala Lys Gln Lys Trp Arg Cys Val Lys Phe Asp Asp Ser
 65 70 75 80
 Tyr Val Ser Leu Ser Met Phe Gly Tyr Lys Ala Asp Gly Val Gly Ile
 85 90 95
 Arg Arg Phe Arg Thr Leu Asn Gly Cys Ile Asp Tyr Thr Phe Ser Thr
 100 105 110
 Ser Thr His Ser Ser Ile Leu Asn Pro Cys Ile Pro Pro Asn Asp Pro
 115 120 125
 Lys Ser Arg Glu Cys Thr Phe Leu Lys Ser Ala Leu
 130 135 140

<210> 28
 <211> 161
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 28
 Met Ile Val Val Ala Tyr Met Gly Leu Leu Phe Ser Phe Cys Ser Leu
 1 5 10 15
 Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Val Tyr Lys His Gln Ile Lys Lys Cys Leu
 20 25 30
 His Arg Pro Thr Lys Arg Thr Lys Cys Ile Arg Leu Asn Ser Ile Thr
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Asp Asp Ile Val His Gln Ile Pro Glu Thr Val Glu Ser
 50 55 60
 Asp Asp Glu Phe Asp Ser Glu Trp Ser Ser Asp Glu Asp Asp Gly Glu
 65 70 75 80
 Val Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Lys Ser Glu Asn Asn Phe Val Ala Arg
 85 90 95
 Thr Asp Asp Asp Val Ala Val Asp Val Leu Val Glu Thr Glu Asp Glu
 100 105 110
 Pro Asn Trp Asp Pro Thr Ile Tyr Asp Ala Asn Thr Ser Asn Val Tyr
 115 120 125
 Glu Ile Pro Asp Asp Gly Glu Ser Phe Asp Asp Val Gln Ile Asp Arg
 130 135 140
 Asn Val Ser Asp Lys Lys Tyr Phe Thr Tyr Phe Thr Glu Thr Ala Val
 145 150 155 160
 Ser

<210> 29
 <211> 2000
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 29
 Met Tyr Arg Thr Leu Phe Ile Leu Ile Met Ile Gly Tyr Ala Tyr Pro
 1 5 10 15
 Glu Glu Val Cys Tyr Arg Lys Leu Gly Leu Tyr Gly Val Tyr His Asp
 20 25 30
 Asp Ser Lys Tyr Arg Thr Pro Leu Asp Val Lys Thr Met Thr Gln Asn
 35 40 45
 Tyr Glu Asn Val Ile Ile Ala Asn Ala Met Leu Leu Glu Ser Lys Ile
 50 55 60
 Asn Trp Thr Val Ile Met Ser Glu Val Asn Glu Thr Phe Val Gln Asn
 65 70 75 80
 Cys Ser Ser Ser Asp Tyr Leu Tyr Asn Gly Arg Ile Asn Glu Thr Phe
 85 90 95
 Ile Leu Thr Phe Gln Arg Gly Tyr Val Asp Ala Asp His Glu Leu Leu
 100 105 110
 Phe Val Glu Pro Thr Ser Leu Asp Glu Met Pro Asn Thr Asn Val Ser
 115 120 125
 Val Val Tyr Lys Asn Asp Thr Gly Thr Asn Ile Thr Thr Ser Ala Pro
 130 135 140
 Pro Thr Thr Ala Pro Thr Pro Thr Pro Glu Val Ser Asn Asp Thr Thr
 145 150 155 160
 Gln Leu Arg Leu Ser Phe Asn Glu Ser Ser Met Ile Ile Thr Phe Asn
 165 170 175
 Asn Ile Thr Val Val Leu Asn Asn Thr Cys Ile Thr Thr Ser Val Glu
 180 185 190
 Arg Val Arg Val Arg Leu Val Asn Asp Ser Leu Ile Val Ser Ala Thr
 195 200 205
 Ser Tyr Pro Phe Ser Thr Ser Pro Pro Phe Met Glu Lys Glu Tyr Phe
 210 215 220
 Asp Asn Cys Thr Leu Thr Leu Pro Val Ser Ile His Gln Gly Ser Lys
 225 230 235 240
 Phe Glu Glu Gln Arg Val Glu Glu Ser Asn Cys Thr Val Glu Tyr Asn
 245 250 255
 Val Thr Asp Tyr Asn Ser Thr Ala Asp Asn Asn Thr Ser Val Asn Ala
 260 265 270
 Thr Thr Gly Leu Asn Tyr Thr Cys Met Thr Asn Thr Thr Phe Asp Pro
 275 280 285
 Thr Lys Asn Ile Thr Tyr Val Tyr Asn Asn Glu Thr Arg Val Val Leu
 290 295 300
 Ile Glu Gln Gln Asn Asp Leu Phe Thr Asn Ile Thr Ile Ile Thr Asp
 305 310 315 320
 Phe Leu Asn Glu Cys Asn Ala Ser Ser Met Glu Thr Lys Ile Tyr Ala
 325 330 335
 Val Gly Ile Pro Asn Val Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Asn Leu Ser Val
 340 345 350
 Glu Ile Thr Asn Asp Thr Val Thr Tyr Phe Asn Cys Lys Leu Met Gly
 355 360 365
 Thr Gly Asp Cys Gly Leu Gly Ile Phe Leu Glu Arg Ala Thr Thr Met
 370 375 380
 Ile Leu Glu Glu Lys Thr Lys Ser Lys Thr Lys Ser Ser Ser Arg His

Arg Arg Pro Gly Gln Asp Ser Asp Thr Leu Val Ile Glu Thr Arg Tyr
 850 855 860
 Ser Glu Gly Pro Glu Pro Gly Asn Asp Asn Tyr Ala Ala Asn Asn Val
 865 870 875 880
 Lys Asn Asn Ala Asp Gly Arg Ser Thr Asn Ile Tyr Ser Ala Glu Pro
 885 890 895
 Lys Asn Gly Asn Thr Gly Gly Gly Thr Gly Thr Asp Val Ala Asn
 900 905 910
 Thr Lys Asp Gly Gln Ala Lys Lys Val Lys Thr Pro Lys Gly Asn Lys
 915 920 925
 His Lys Lys Leu Ser Met Gly Gly Ala Tyr Glu Asn Asn Lys Met Asn
 930 935 940
 Ser Met Ile Lys Ala Ile Ala Leu Ser Ser Tyr Leu Ser Thr Thr Asn
 945 950 955 960
 Ser Arg Ile Ser Ser Ile Met Ala Ser Ala Gly Ser Gln Pro Lys Glu
 965 970 975
 Leu Ala Ile Val Asn Ile Val Ser Ser Val Leu Ser Gln Ile Gly Gly
 980 985 990
 Thr Ile Ala Ile Ala Gly Ser Asn Ser Pro Thr Ala Ala Ala Gly
 995 1000 1005
 Leu Ala Leu Gln Gly Ile Ser Gly Leu Ile Asp Ala Ala Thr Ser Ile
 1010 1015 1020
 Tyr Tyr Ile Leu Ala Gly Ser Gln Pro Tyr Lys Asp Pro Ala Ile Glu
 1025 1030 1035 1040
 Lys Phe Ser Asn Tyr Ala Asn Tyr Met Ser Arg Thr Glu Ala Gly Ala
 1045 1050 1055
 Arg Val Cys Met Met Pro Asp Ser Asp Ile Thr Ile Thr Leu Ala Tyr
 1060 1065 1070
 Arg His Ser Lys Met Asn Thr Asp Ala Glu Lys Asn Arg Gly Glu Tyr
 1075 1080 1085
 Thr Asp Val Ile Pro Ser Lys Val Tyr Tyr Leu Lys Asn Asn Tyr Ile
 1090 1095 1100
 Ser Tyr Thr Val Lys Val Thr Leu Val Cys Pro Ile Gly Gln Leu Arg
 1105 1110 1115 1120
 Leu Leu Glu Ala Asp Val Asn Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Glu Glu
 1125 1130 1135
 Asn Asn Gly Ala Lys Tyr Tyr Leu Val His Gly Ile Leu Glu Leu Leu
 1140 1145 1150
 Ser Tyr His Ser Thr Val Thr Phe Thr Cys Gly Asn Glu Pro Gly Val
 1155 1160 1165
 Ile Phe Thr Pro Phe Glu Gln Lys Leu Arg Asp Met Gln Leu Leu Arg
 1170 1175 1180
 Ile Ser Thr Pro Gly Glu Pro Lys Glu Ala Glu Asp Met Pro Ser Asn
 1185 1190 1195 1200
 Val Cys Asp Leu Tyr Pro Leu Lys Arg Phe Tyr Val Leu Ala Gly Asn
 1205 1210 1215
 Cys Pro Tyr Asp Met Ser Arg Lys Ser Val Ala Tyr Val Thr Cys Ser
 1220 1225 1230
 Thr Leu Leu Arg Met Ser Thr Tyr Glu Ala Thr Lys His Arg Trp Ile
 1235 1240 1245
 Leu Met Asn Pro Phe Ser Glu Asp Glu His Asp Asn Ile Gln Leu Phe
 1250 1255 1260
 Thr Phe Lys Lys Tyr Asp Phe Lys Gly Ser Val Ile Asn Leu Asn Glu
 1265 1270 1275 1280
 Ile Gly His Ser Asp Thr Val Cys Ser Gln Ser Asp Thr Ser Thr Cys
 1285 1290 1295
 Tyr Trp Ser Asp Ala Met Ile Leu Glu Asp Val Thr Ala Cys Thr Ser

Arg	Ile	Arg	Lys	Leu	Tyr	Val	Lys	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu	Gly	Lys	Gly
		1315					1320					1325			
Tyr	Asn	Ser	Phe	Val	Leu	Thr	Cys	Pro	Tyr	Gly	Ser	Thr	Pro	Phe	Tyr
		1330					1335					1340			
Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Ile	Val	Asp	Ile	Pro	Ile	Asn	Thr	Arg	Arg	Thr
		1345				1350					1355				1360
Thr	Val	Arg	Phe	Thr	Ala	Gln	Ser	Asp	Thr	Thr	Ala	Leu	Val	Ser	Cys
				1365					1370						1375
Ile	His	Asn	Thr	Asn	Pro	Ala	Tyr	Lys	Ser	Asp	Ile	Ile	Gln	Leu	Ser
			1380						1385					1390	
Phe	Val	Thr	Glu	Asp	Ala	Arg	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asp	Phe	Arg	Tyr	Phe
		1395						1400					1405		
Lys	Tyr	Arg	Gln	Lys	Leu	Phe	Asn	Val	Phe	Ser	Asp	Pro	Met	Pro	Leu
		1410				1415						1420			
Arg	Ser	Lys	Lys	Cys	Lys	Arg	Tyr	Glu	Glu	Asn	Arg	Arg	Cys	Lys	Asn
		1425			1430						1435				1440
Tyr	Tyr	His	Val	Lys	His	Ile	Pro	Lys	Ile	Asp	Tyr	Lys	Val	Val	Met
				1445						1450					1455
Gln	Arg	Leu	Pro	Met	Val	Lys	Leu	Ser	Thr	Ser	Tyr	Thr	Gly	Pro	Leu
			1460						1465					1470	
Asn	Asp	Lys	Thr	Ile	Thr	Lys	Ile	Ser	Ser	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Pro	Ile
			1475					1480						1485	
Ser	Leu	Ser	Ile	Asp	Val	Ser	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Val	Pro
		1490				1495						1500			
His	His	Phe	Trp	Lys	Tyr	Ala	Lys	Glu	Gly	Val	Arg	Thr	Phe	Ser	Ala
		1505				1510					1515				1520
Ile	Ala	Val	Thr	Met	Phe	Ala	Cys	Ser	Val	Val	Ala	Gly	Asn	Val	Asn
				1525						1530					1535
Val	Asn	Pro	Gly	Ile	Gly	Gly	Arg	Thr	Asp	Thr	Tyr	Gly	Arg	Asn	Ala
			1540						1545					1550	
Lys	Tyr	Ile	Phe	Leu	Gly	Thr	Lys	Arg	Ser	Pro	Ser	Asn	Asn	Arg	Ile
		1555						1560						1565	
Pro	Phe	Asp	Phe	Val	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Tyr	Gln	Thr	Thr	Asn	Tyr	Pro
		1570					1575						1580		
Tyr	Glu	Lys	Cys	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Leu	Val	Thr	Gln	Arg	Leu	Glu
		1585				1590					1595				1600
Ile	Arg	Cys	Pro	Glu	Leu	Thr	Ile	Pro	Gln	Lys	Pro	Phe	Asn	Ser	Pro
				1605						1610					1615
Leu	Val	Asn	Ser	Leu	Cys	Val	Leu	Val	Ala	Thr	Ser	Arg	Asp	His	Cys
			1620						1625					1630	
Ala	Leu	Val	Thr	Glu	Asn	Trp	Asp	Arg	Thr	Tyr	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Ala
		1635						1640					1645		
Asp	Ala	Tyr	Thr	Glu	Phe	Asp	Ser	Cys	Lys	Asn	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Ser
		1650					1655						1660		
Arg	Pro	Ile	Asp	Asn	Phe	Cys	Tyr	Tyr	Trp	His	Leu	Ser	Thr	Tyr	Trp
		1665				1670					1675				1680
Pro	Pro	Asp	Tyr	Asp	Pro	Cys	Val	Ser	Ala	Met	Val	Leu	Ala	His	Ser
			1685						1690					1695	
Tyr	Ile	Phe	Pro	Asp	Asn	Lys	Ile	Val	Asn	Pro	Pro	Tyr	Ile	Lys	Glu
			1700						1705					1710	
Phe	Gly	Tyr	Asp	Pro	Asp	Lys	Asn	Glu	Tyr	Val	Asp	Arg	Thr	Leu	Tyr
		1715						1720					1725		
Val	Lys	Leu	Gln	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gln	Tyr	Asn	Lys	Leu	Val	Glu	Tyr
		1730					1735						1740		
Ser	Met	Asn	Pro	Met	Val	Asp	Ile	Ser	Asn	Asn	Leu	Ala	Ser	Ala	Met
		1745				1750					1755				1760

Thr Pro Glu Ala Arg Glu Ile Phe Arg Leu Lys Tyr Ser Gly Ala Glu
 1765 1770 1775
 Met Glu Thr Glu Ile Thr Leu Asn Lys Arg Lys Ala Glu Lys Val Lys
 1780 1785 1790
 Glu Asp Ile Glu Asp Leu Leu Asn Glu Ile Tyr Ala Asn Thr Leu Thr
 1795 1800 1805
 Tyr Ser Glu Ala Thr Ala Met Leu Arg Ser Ala Ile Ser Thr Arg Cys
 1810 1815 1820
 Cys Val Leu Asn Gly Thr Asp Val Tyr Lys Tyr Phe Arg Leu Glu His
 1825 1830 1835 1840
 Tyr Leu Cys Gly Thr Tyr Glu Asp Tyr Leu Val Tyr Ile Asp Asn Lys
 1845 1850 1855
 Thr Tyr Val Arg Ile Asn Glu Thr Val Val Pro Glu Asn Glu Tyr Leu
 1860 1865 1870
 Ala Ala Lys Ala Pro Arg Val Thr Cys Phe His Thr Asp Leu Ile Pro
 1875 1880 1885
 Ile Thr Asp Glu Glu Thr Gln Arg Arg Phe Glu Lys Met Ile Val Gln
 1890 1895 1900
 Ala Ala Leu Glu Asp Ala Leu Thr Ser Ile Phe Glu Glu His Asp Asn
 1905 1910 1915 1920
 Asn Val Thr Asp Tyr Phe Ala Glu Tyr Met Arg Ser Leu Gln Met Ala
 1925 1930 1935
 Asn Lys Ser His Thr Asn Asn Ile Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Ile
 1940 1945 1950
 Ile Val Ile Val Thr Thr Tyr Val Phe Thr Arg Leu Arg Thr Lys Gln
 1955 1960 1965
 Lys Lys Gly Asn Tyr Asn Val Arg Asn Lys Ile Asp Asn Ser Ile Gln
 1970 1975 1980
 Lys Glu Ile Gln Leu Asp Gly Val Tyr Thr Thr Asp Asn Val Phe Ile
 1985 1990 1995 2000

<210> 30
 <211> 67
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 30
 Met Gly Pro Phe Met Val Ser Ala Leu Thr Met Val Arg Ala Cys Ile
 1 5 10 15
 Asp Cys Arg Thr Tyr Phe Ile Ala Thr Arg Glu Arg Asn Thr Ile His
 20 25 30
 Glu Val Ala Glu Met Glu Asp Val Glu Glu Val Glu Glu Val Asn Asp
 35 40 45
 Asp Asp Gly Asp Glu Tyr Val Asp Ala Val Glu Glu Ile Val Val Glu
 50 55 60
 Ser Pro Ala
 65

<210> 31
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 31
 Met Arg Val Leu Ser Ile Leu Ala Leu Leu Ser Thr Val Ala Tyr Ala
 1 5 10 15
 Tyr Ser Val Arg Cys Thr Asn Thr Thr Thr Val Ala Glu His Val Asn

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

<210> 32
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 32
 Met Ser Asp Glu Asp Ile Asn Glu Ser Asn Phe Met His Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Thr Asn Lys Asp Ile Asp Leu Asp Thr Glu Ser Ala Ala
 20 25 30
 Thr Leu Ser Ala Ile Lys Glu Leu Ile Ser Gln Ile Asn Leu Lys Val
 35 40 45
 Leu Ala Leu Asn Lys Lys Ser Lys Lys Asn Ile Arg Thr Asn Glu Pro
 50 55 60
 Leu Ser Tyr Val Ser Lys Arg Glu Gly Thr Arg Thr
 65 70 75

<210> 33
 <211> 178
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 33
 Met Val Phe Ile Phe Ile Ile Thr Cys Val Cys Leu Val Thr Arg Ser
 1 5 10 15
 Cys Gly Gly Gly Leu Glu Asp Asp Ile Asp Arg Ile Phe Gln Lys Arg
 20 25 30
 Tyr Asn Glu Leu Ser Gln Pro Ile Lys Arg Asn Met Arg Thr Leu Cys
 35 40 45
 Lys Phe Arg Gly Ile Thr Ala Thr Met Phe Thr Glu Gly Glu Ser Tyr
 50 55 60

Leu Ile Gln Cys Pro Ile Ile His Asp Tyr Val Leu Arg Ala Leu Tyr
 65 70 75 80
 Asp Leu Val Glu Gly Ser Tyr Thr Val Arg Trp Glu Arg Glu Thr Glu
 85 90 95
 Asp Asp Val Glu Ser Val Asp Pro Lys Leu Val Lys Gly Thr Leu Leu
 100 105 110
 Tyr Leu Gln Pro Asn Ala Ser Ser Ile Gly Thr Tyr Leu Cys Thr Leu
 115 120 125
 His Asp Asn Arg Gly Met Cys Tyr Gln Ser Val Ala His Val Ile Arg
 130 135 140
 Arg Pro Lys Met Gln Cys Val Lys His Ala His Thr Thr Ser Asp Ser
 145 150 155 160
 Asn Leu Trp Ile Tyr Leu Ala Ile Leu Ala Val Leu Ile Ser Leu Gly
 165 170 175
 Val Leu

<210> 34
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 34
 Met Arg Ala Thr Leu Trp Thr Val Tyr Val Ala Ser Leu Leu Gln Ser
 1 5 10 15
 Tyr Val Leu Ala Asp Cys Lys Asn Asp Phe Lys Ser Asn Val Gln Ala
 20 25 30
 Val Asn Lys Lys Gln Thr Tyr Lys Gln Asp Glu Val Thr Glu Leu Gln
 35 40 45
 Cys Val Pro Gly Tyr Gln Lys Lys Ser Asn Val Thr Ile Ser Ala Thr
 50 55 60
 Cys Gly Lys Asp Asn Thr Trp Arg Ile Ser Asn Glu Tyr Val Cys Val
 65 70 75 80
 Arg Arg Glu Cys Pro Asp Pro Pro Thr Ile Glu Asn Gly Arg Val His
 85 90 95
 Thr Pro Lys Ile Met Tyr His Arg His Asp Ala Val Arg Tyr Val Cys
 100 105 110
 Asn Glu Asn His Lys Ser Ile Pro Tyr Ser Leu Val Gly Glu Asp Val
 115 120 125
 Val Arg Cys Ile Asn Glu Thr Thr Trp Tyr Pro Ser Pro Pro Thr Cys
 130 135 140
 Lys Met Ile Val Cys Arg Phe Pro Ala Leu Gln Asn Gly Tyr Val His
 145 150 155 160
 Gly Val Pro Phe Ile Lys Arg Phe Cys Tyr Lys Asn Arg Val Arg Phe
 165 170 175
 Thr Cys Asn Pro Asp Phe Thr Leu Val Gly Ala Ser Tyr Ala Thr Cys
 180 185 190
 Thr Leu Asn Ala Thr Trp Ser Pro Asp Val Pro Lys Cys Val Arg Arg
 195 200 205
 Ala His Asp Ser Asn Thr Arg Asn Ile Phe Ala Phe Val Glu Tyr Asp
 210 215 220
 Asp Phe Glu Asp Leu Asp Asp Glu Asp Ala Val Asn Glu Lys Leu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Ser Thr Arg Pro Asp Asp Ala Thr Ser Asp Arg Pro Ser His
 245 250 255
 Val Phe Val Ala Leu Val Ile Leu Gly Thr Ile Leu Phe Ile Phe Thr
 260 265 270

Leu Gly Val Ile Leu Leu Phe Cys Ser Cys Thr Ser Ser Asn Ile Leu
 275 280 285
 His Pro Asn Lys Leu Ser Tyr Thr Lys Leu Ser Val
 290 295 300

<210> 35
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

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

<210> 36
 <211> 172
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 36
 Met Lys Thr Leu Asn Arg Gln Thr Val Gly Lys Ile Lys Lys Met Ser
 1 5 10 15
 Thr Pro Ala Ala Ile Phe Met Ile Ile Ser Thr Ile Val Ser Gly Ile
 20 25 30
 Gly Thr Val Leu Arg Tyr Lys Asp Asp Leu Phe Pro Asn Ala Cys Asp
 35 40 45
 Arg Gly Trp Met Ser Tyr Asp Asn Tyr Cys Tyr Leu Asn Thr Lys Ile
 50 55 60
 Gln Leu Ser Val Tyr Gly Gly Ala Val Leu Cys Ala Asn His Lys Ala
 65 70 75 80
 Arg Ile Pro Lys Ala Asn Phe Arg His Leu Lys Val Ile Ser Leu Thr
 85 90 95
 Tyr Gly Arg Asp Phe Trp Val Ser Leu Thr Lys Gln Lys Asp Gly Arg
 100 105 110
 Trp Ile Asp Ile Asn Thr Asn Lys Thr Val Asn Met Asp Ser Ser Arg
 115 120 125
 Glu Leu Ala Glu Ile Lys Lys Lys Asn Thr Gly Ala Thr Asp Ala Ser

130 135 140
 Cys Tyr Val Tyr Lys Leu Asn Gly Ile Gln Glu Ile Leu Cys Asn Val
 145 150 155 160
 Val Asn Tyr Val Ile Cys Met Lys Arg Phe Tyr Lys
 165 170

<210> 37
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 37
 Met Ala Arg Tyr Ile Ile Ile Val Leu Ala Cys Leu Val Ala Thr Ser
 1 5 10 15
 Thr Cys Ala Thr Tyr Pro Lys Lys Tyr Trp His Leu Ala Ala Glu Leu
 20 25 30
 Thr Ile Gly Leu Asn Arg Tyr Val Glu Thr Val Met Gly Glu Cys His
 35 40 45
 Met Lys Glu Arg Tyr Asp His Lys Thr Ser Thr Leu Ile Leu Thr Gly
 50 55 60
 Tyr Gly Leu Met Ile Asn Ile Thr Ile Thr Asn Val Val Gln Arg Phe
 65 70 75 80
 Val Ala Ala Ser Ala Gly Ala Gly Asp Gly Asn Lys Leu Ser Ile Met
 85 90 95
 Leu Phe Thr Thr His Pro Leu Thr Lys Tyr Ser Asp Ile Tyr Leu Thr
 100 105 110
 Ile Thr Cys Leu Glu Pro Glu Ala Thr Trp Ala Thr Thr Gly Asn Gln
 115 120 125
 Leu Pro Asp Ser Leu His His Asn Lys Asp Val Ser Ile Thr Ile Leu
 130 135 140
 Gly Ser Cys Val Thr Cys Val Asn Leu Glu Thr Asn Pro Ile Lys Val
 145 150 155 160
 Asn Pro His Phe Thr His Pro Ile Ser Met Phe Val Tyr Asp Asn Lys
 165 170 175
 Glu Asp Val Arg Gly Ser Tyr Gly Val Thr Phe Glu Asp Glu Leu Asn
 180 185 190
 Val Cys Phe Leu Asp Ile Lys Lys Val Ser Tyr Asp Leu Cys Tyr Arg
 195 200 205
 Gln Thr Arg Tyr Leu Ile
 210

<210> 38
 <211> 53
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 38
 Met Ile Thr Asn Tyr Glu Pro Val Ile Leu Leu Gly Ile Ile Cys Phe
 1 5 10 15
 Thr Val Leu Val Asn Phe Lys Leu Ser Thr Lys Ala Lys Ile Asp Val
 20 25 30
 Ile Phe Phe Ile Gln Ser Ile Leu Phe Met Trp Phe Ile Phe His Phe
 35 40 45
 Val His Ser Val Phe
 50

<210> 39

<211> 200
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

<400> 39
 Met Ser Tyr Leu Ser Tyr Tyr Asn Met Phe Thr Asp Phe Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Gly Val Ser Glu Pro Glu Leu Phe Thr Lys Glu Glu Glu Ser
 20 25 30
 Phe Phe Pro Arg Leu Gly Ser Asp Ala Ser Gly Gly Lys Asp Thr Ser
 35 40 45
 His Leu Pro His Leu Ser Leu Pro Thr Ser Leu Lys Gly Leu Ile Pro
 50 55 60
 Asn Ile Leu Met Arg Asn Asp Ile Lys Ser Leu Ile Gly Leu Ile Leu
 65 70 75 80
 Phe Val Leu Ala Ile Thr Thr Pro Pro Tyr Ile Ser Val Ile Met Leu
 85 90 95
 Gly Ile Ala Ser Ile Leu Ile Pro Phe Pro Ser Leu Val Ile Ala Tyr
 100 105 110
 Cys Leu Leu Leu Gln Ile Val Asn Thr Thr Ser Tyr Gly Thr Ile Gly
 115 120 125
 Met Thr Ile Val Cys Val Phe Met Ser Phe Phe Thr Met Ala Met Gln
 130 135 140
 Thr Val Ser Arg Thr Val Tyr Thr Ile Ser Tyr Ile Ile Leu Ala Ile
 145 150 155 160
 Leu Phe Cys Val Tyr Val Phe Asn Ile Thr Arg Ala Arg Ser Gln Ser
 165 170 175
 Ser Glu Pro Thr Lys Cys Ala Val Lys Glu Gly Ile Arg Arg Cys Ala
 180 185 190
 Glu Lys Pro Ser Phe Tyr Glu Asp
 195 200

<210> 40
 <211> 281
 <212> PRT
 <213> Myxoma Virus

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

```

145           150           155           160
Tyr Met Ile Gly Ile Asp Thr Asp Met Leu Tyr Val Lys Val Asn Gly
           165           170           175
Ile Ile Leu Ile Gln Leu Ser Ile Phe Ser Ser Ile Phe Leu Gln Arg
           180           185           190
Ile Leu His Lys Lys Leu Ile Pro Ser Tyr Leu Leu Asn Ile Val Leu
           195           200           205
Gly Leu Lys Ala Val Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Val Val Ile Ala Leu
           210           215           220
Ser Phe Ile Gly Cys Tyr Asn Lys Ala Tyr Gly Tyr Thr Tyr Met Tyr
           225           230           235           240
Lys Leu Leu Phe Ala Asp Ile Leu Glu Leu Ile Ser Leu Ile Ala Leu
           245           250           255
Tyr Thr Leu Pro Leu Gly Thr Gln Ala Thr Tyr Lys Lys Leu Tyr Leu
           260           265           270
Gln Ser Asp Glu Thr Phe Thr Phe Leu
           275           280
21

```

【図面の簡単な説明】

- 【図 1】 M035のcDNA配列（配列番号：1）を示す。
- 【図 2】 M037のcDNA配列（配列番号：2）を示す。
- 【図 3】 M046のcDNA配列（配列番号：3）を示す。
- 【図 4】 M102のcDNA配列（配列番号：4）を示す。
- 【図 5】 M103のcDNA配列（配列番号：5）を示す。
- 【図 6】 M110のcDNA配列（配列番号：6）を示す。
- 【図 7】 M116のcDNA配列（配列番号：7）を示す。
- 【図 8】 M125のcDNA配列（配列番号：8）を示す。
- 【図 9 A から図 9 C】 M134のcDNA配列（配列番号：9）を示す。
- 【図 10】 M153のcDNA配列（配列番号：10）を示す。
- 【図 11】 M141（mVOX-2）のcDNA配列（配列番号：11）を示す。
- 【図 12】 M118のcDNA配列（配列番号：12）を示す。
- 【図 13】 M135のcDNA配列（配列番号：13）を示す。
- 【図 14】 M144のcDNA配列（配列番号：14）を示す。
- 【図 15】 M121のcDNA配列（配列番号：15）を示す。
- 【図 16】 M122のcDNA配列（配列番号：16）を示す。
- 【図 17】 M154のcDNA配列（配列番号：17）を示す。
- 【図 18】 M104のcDNA配列（配列番号：18）を示す。
- 【図 19】 M107のcDNA配列（配列番号：19）を示す。

- 【図20】 M128のcDNA配列（配列番号：20）を示す。
- 【図21】 M035のアミノ酸配列（配列番号：21）を示す。
- 【図22】 M037のアミノ酸配列（配列番号：22）を示す。
- 【図23】 M046のアミノ酸配列（配列番号：23）を示す。
- 【図24】 M102のアミノ酸配列（配列番号：24）を示す。
- 【図25】 M103のアミノ酸配列（配列番号：25）を示す。
- 【図26】 M110のアミノ酸配列（配列番号：26）を示す。
- 【図27】 M116のアミノ酸配列（配列番号：27）を示す。
- 【図28】 M125のアミノ酸配列（配列番号：28）を示す。
- 【図29】 M134のアミノ酸配列（配列番号：29）を示す。
- 【図30】 M153のアミノ酸配列（配列番号：30）を示す。
- 【図31】 M141（mVOX-2）のアミノ酸配列（配列番号：31）を示す。
- 【図32】 M118のアミノ酸配列（配列番号：32）を示す。
- 【図33】 M135のアミノ酸配列（配列番号：33）を示す。
- 【図34】 M144のアミノ酸配列（配列番号：34）を示す。
- 【図35】 M121のアミノ酸配列（配列番号：35）を示す。
- 【図36】 M122のアミノ酸配列（配列番号：36）を示す。
- 【図37】 M154のアミノ酸配列（配列番号：37）を示す。
- 【図38】 M104のアミノ酸配列（配列番号：38）を示す。
- 【図39】 M107のアミノ酸配列（配列番号：39）を示す。
- 【図40】 M128のアミノ酸配列（配列番号：40）を示す。

【図1】

M035: DNA

ATGAACCCGAAGTACTGGGGGAGAGCTATATGGACCGTTATTTTTATAATTCTATCGAA
 GGCGAAAGCGTCCGGTAATATAGA ACTATGTAAACGACA ACTGTATACGATCGTGGAGA
 CTTTACCATGTCCCTCGTGTAGATTGCATGCGAAAAAGGCTATACAGGAGAACGATATA
 ATGTCTAGCGACGATTTAAACTATATTTACTTTTTCTTTATTTAGTTTATTTAAACAATCT
 AGCGTCAGATCCCGCGTATAAAATAGATTTAAACAGAGTTAGTCCACTTATTTAA

（配列番号： 1）

【図2】

M037: DNA

ATGATCGTATTTGTGATATTTATTATTGCGTTCGTTTTCTGCGGATGGATCTCGTACGG
TTTTTTAAAACCGTATATGTTTTTTAAACCGGAAACATTGAA (配列番号: 2)

【図3】

M046: DNA

ATGGCATCTCCTTTAATATACTTGTTATTTTTTCATAATTTTTTGGTACTTACTTATTA
TTTCAACAAGCATCCTACGAATAAGTTGGAGCTATCCGTAGACAAGTTAAACAGAGAAA
ATAAAAATAATAAAACAACGCGACGATGCATTTCCCGTGGTGCTTAACACGACCGTGTTT
ACCCGACCCGAGACGCCCGTTCCCACGAAGGTACACACGTACTACGACTCGGCCACGGG
GGTTGTCACGATGCTATCCAATAATAAAAAACGTATTTTTAGATTAGACTTTGACGACG
ACGTACGAACCTTGTTACCTATTTTACTCCTTAGTAAATGA (配列番号: 3)

【図4】

M102: DNA

ATGATTAGCGAATTACTTTTGTGTTGCCGTATGTGTCATTATAATAGGACTCATCATATA
CGGTATATACACGAGAAAGGCCACGCAACAACACACTCCTCCCTCCTCCGAACGATACG
AGAAAATGGAAAACCTAAAAACGGGGTACGTAGATAAAATGAAATCCGCCCATTTCAAG
TCGTTTTATAAATTATTTTCGGGTAATA (配列番号: 4)

【図5】

M103: DNA

ATGGACACGATGACGATTCTCAGTAACTACTTCAACACAGCACTTATAGGAGGTATCGT
CTTACTCGCGACGGCGTGTGTGTTGCGGTTTTATAGATTTCTCTAAGAACAAGTCTACCG
TGACAAACGCATGGAGAGCCCTAAGCGGCATCACGTTTGTACTAGGGATCGTGATCACG
GTGGGTATGCTTATTTATCCATGTGGGGTAGATATTGTAAACCTCCGACTAAGACGAC
CGTCGTAGAAAACGGACGATATAACTCTAGCCCTATCGAACTAAACGGACAATAG
(配列番号: 5)

【図6】

M110: DNA

ATGATAACCCTCTTCTAGTTTTATGTTATTTTCATTCTTATTTTTTAACATCATCGTTCC
GGCGATCTCCGAAAAGATGCGAAAGGAATACGACGCGTACCTAAAAACGCCCCTTGA
AGAAAGACGCCGTGTGTGTTGACGATAGATTGTTTACCTACGATTTTAAAACGTCGGA
GTCGTGCAAAAATGTTTCATAGACTCCAACGGAAAACCGTTACCGTGTTTCGAGGACGCG
CGATATACGTAGCAACAACGCGATATACTGCGACAACGACGAAAACGTATTAGATTTTA
GAAAATCGTGTTCTAAGGCATATTTAGATTTATTTTTTACTACTTAA (配列番号: 6)

【図7】

M116: DNA

ATGAACCCCGTTACTGTTTTTTTCGTCGTCGTCGTTACGGTCGCCGTATGTATGATTTT
GTTCCAGGTGTATTCTATTTACTTAAACTACGACAATATAAAAAGAATTTAACGCGATGC
ATTCCGCCCTTGGAGTACTCTAAAATGGTAAACGTTACAGCCATAGACAGACGGGTACAG
GACGCGAACGACGACATATACGACGCTAAACAAAAATGGCGATGTGTTAAGTTCGATGA
TTCGTACGTGTCGCTGTCGATGTTTGGATATAAGGCGGACGGTGTAGGCATACGCCGAT
TTCGCACACTCAACGGGTGCATCGATTATACTTTTTCTACATCCACTCATTCCAGTATC
CTGAATCCGTGCATACCCCCAACGATCCAAAAAGCAGAGAGTGTACGTTTTTAAATC
TGCGCTTTAAA (配列番号: 7)

【図8】

M125: DNA

ATGATTGTCGTGGCGTATATGGGACTGTTGTTTTCTTTTGTTCGTTGTCCGCTTATTT
ACTATCTGTGTACAAACACCAGATTAATAAATGTTTGCATCGGCCGACGAAACGGACCA
AATGCATCCGATTGAATTCTATTACGTATTCCGCGGACGATATCGTACACCAAATTCCA
GAAACGGTAGAATCAGACGACGAATTTGATTGAGAATGGTCTTCGGACGAGGACGATGG
AGAAGTGTACGAGAACTACACGAGCAAGAGCGAGAATAATTTGTGGCACGAACAGACG
ACGACGTGGCCGTGGACGTTCTCGTGGAAACGGAGGACGAACCCAACTGGGATCCCACT
ATCTACGACCGAATACATCGAACGTGTATGAGATACCCGACGACGGAGAGAGTTTCGA
CGACGTACAGATAGACCGTAACGTATCGGATAAGAAGTATTTTACGTATTTTACAGAAA
CGGCCGTATCTTAG (配列番号: 8)

【図9A】

M134: DNA

ATGTATCGAACGTTATTTATTCTAATAATGATAGGATACGCGTATCCCGAGGAAGTCTG
TTACAGAAAACCTGGGTCTCTACGGAGTATATCACGATGACAGTAAATACAGAACTCCGT
TGGATGTAAAAACGATGACTCAGAACTACGAAAACGTAATCATCGCTAACGCCATGTTG
CTAGAATCAAAAATAAACTGGACGGTTATCATGTCCGGAAGTGAACGAGACGTTCCGTCCA
AAACTGTTCCGAGCTCCGACTACCTGTACAATGGTCCGATTAACGAAACGTTTATCTTAA
CGTTCCAGCGCGGGTACGTAGACGCGGATCACGAACTCTTATTCGTGCAACCGACCTCG
TTGGATGAGATGCCTAATACGAACGTGTCCGTAGTATACAAAAACGACACGGGTACGAA
CATTACAACGTCCGCGCCACCGACGACCGCCCTACCCCAACTCCCGAAGTCAGCAACG
ACACGACACAATTGCGATTATCGTTCAATGAGTCGAGTATGATCATTACGTTTAAACAAC
ATAACCGTTCGTGTTAAACAACACCTGTATAACGACGAGTGTAGAACGGGTCCGTGTACG
ACTGGTTAACGATTCTCTGATAGTAAGCGCCACATCGTATCCTTTTTCCACGAGTCCCTC
CGTTTATGGAGAAGGAATACTTCGACAATTGTACGTTGACGCTACCCGTGTCCATCCAT
CAAGGGTCCAAGTTCGAAGAACAACGGGTAGAGGAATCCAACGTACGGTTCGAGTATAA
CGTACAGACTATAACTCTACCGCGGACAATAACACGTCCGTAAACGCCACAACGGGGCT
TAACTACACGTGTATGACGAATACGACGTTTCGATCCTACTAAAAACATTACGTACGTG
TACAACAACGAGACCCGGGTAGTATTGATAGAACAACAAAACGATCTATTTACAAACAT
TACCATTATCACGGATTTTCTGAACGAATGCAACGCCTCGAGTATGGAGACGAAAATAT
ACGCCGTGGGTATAACCAACGTATATAACGAAATACTAACCAACTTAAGCGTGGAGATT
ACGAACGACACAGTTACTTACTTCAATTGTAAGTTAATGGGAACGGGTGATTGTGGATT
GGGTATATTCCTCGAGCGCGCGACGACCATGATCCTAGAAGAGAAAACGAAATCAAAAA
CTAAATCTAGTTCTAGACACGCCAGGTCCGTTCGTGATCTAGAGGACGCCCTTCTGTCTA
CATATGAGACACGGTTTACATCACGACGTAGACTGTCCGTCCCGTCTCATACCCGAGGA
AGAACCAACCCAGCCGACCCAGGACACGTAATCGACGGTCTCCTCCAAAAGGAGAGAAAC
CCCCCGTACCTCCTAAAAGCGATCTCGTCTAATGAGCGCCGAGGAATTAGGAGCTCGA
CCCAAGATACGGAAGAACACAGATACGATACAACACTAGGTGCCTCGGGAACGGACGGTCC
TGTGTCCGGAAGCGATCAAATCTACGCGGACCTCAAACAGAAAATAGAAAACGCGGCTTA
AGAACTCACGATCGATGAGGGCGGACTTACCGCGTCGAGACTGCCACCGTCTACAAAA
GCTCTCCTGGAGGAGGCGATCGGTAGAAAGGCGAGGTCCGTTCCAGGTATCTAAAGACAT
TACTCGTCAGATAATAGACCAACAACAGGGGGCTACGGGAGACCCCATATCGGGTAGAC
AGTTTAAGGTAAATGTACGAACACAACCGCGTCTTCTACGACCGTAACCGTTCGACACT
AGTAGCGGCGTGTACGCGAACGTTCTGAGAACTCCTAAAGATGTGGAGGTGACCGCTCC
GAAAGACGTCACCGTTGTGAAAACCCCGTCTACGGGGGACGAGACGACACGTACTTCT
TAGAACCCCGACGATCCTCGTCCGGCTCCGAGTCTCCGTACTTCTTAGAACCCCGACGA
TCCTCGTCCGGCTCGGACGTAGGATCCGCATCTCCTTACTTCTTACAACCCGGGAGACGA
AGACGTATTTCGTAGGTGAGGATGCGCAAGTAAACAACCGCGTCTACCGAGCGGATG
GGGTACATAATCCGTTGAGAAGACATTCATCTAGCGATTACGAAACGATTAAGAAAGA
CAACGATCTATAAAATATCACCGTGAGAATTAACGAGTCCGTAGACGATAGTAACCT
GTACGCGCTTGCCGGGCGACCTACCCCAAGGCGACCAACCCCGGGAAGGCGTTCCTC
TTCCACCCATTCCGAGGAAAGATTTACCTCTTCCCTCTATTCCGGGCAACGATCCGTTT
AACACAAAGACGAAAAAGATGATCGACAAAATATGCGACAGTCAAGGCGCGCTCCAT
CTGCGGTATCCGAGGAACCGACGCCTTATACGAGTCTGTGGACGATGTGGACACTCGTC

【図9B】

ATCTTAAGCGTAACCCCATCTACGAACCGTTTAAACGAACGAGAGTATTCCACAAACCCG
TTGTATCAGCCTTTAGAAGAGGGGGCAAACCCCAAATCGGCTCTAACGAGGAAGAACGC
CATTAGGAGACGTCCCGGACAGGACTCCGACACACTCGTCATAGAAAACGAGGTATTCCG
AAGGCCCGAACCAGGAAATGACAATTATGCGGGCGAACACGTCAAGAATAACGCAGAC
GGTCGTTCCACGAATATCTATTCCGCGGAGCCTAAAAATGGAAATACCGGAGGTGGAGG
AACGGGTACGGATGTGGCGAATACGAAGGACGGACAAGCCAAGAAGGTGAAAACCTCCA
AAGGTAATAAGCATAAGAAGTTGTCCATGGGCGGTGCCTACGAGAACAATAAAATGAAC
TCCATGATTAAGGCTATCGCCCTATCTAGTTACCTATCCACGACGAATTCTAGAATTTCT
GTCGATTATGGCGAGCGCCGGATCTCAACCGAAAGAACTCGCGATAGTGAACATCGTAT
CCTCTGTGTTATCTCAAATAGGAGGTACCATAGCTATCGCGGGAAGCAATAGCCCTACG
GCGGCAGCTGCCGGGTTAGCCCTGCAAGGGATATCTGGACTCATCGACGCGCGCAGCTC
CATCTACTACATACTGGCGGGGTGCGAGCCGTACAAAGATCCAGCCATCGAAAAGTTTT
CCAATTACGCTAATTACATGTCTAGAACGGAAGCGGGTGCCCGGGTGTGTATGATGCC
GACTCGGACATTACCATTACGTTGGCGTACAGACACAGCAAATGAACACGGACGCTGA
AAAAACAGAGGTGAATACACGGACGTTATACCCAGTAAAGTGTACTATTTGAAGAATA
ACTACATCAGTTACACCGTGAAGGTAACCTGGTCTGTCCAATAGGTCAGTTACGTCTG
TTAGAGGCGGATGTTAACACGTACGCTACGTTAATAAGAGAAGAGAATAACGGAGCCAA
GTACTACCTCGTACACGGCATTTTAGAACTATTATCGTATCATTTCGACGGTTACGTTTA
CGTGCGGGAACGAACCCGGGGTCTCTTTACACCGTTCGAGCAAAAATTACGAGACATG
CAACTGCTTCGTATATCGACTCCGGGAGAACCCAAAGAGGCCGAAGACATGCCGTGAA
CGTGTGCGATCTTTACCCGCTTAAACGATTCTATGTATTGGCCGAAACTGTCCGTACG
ATATGAGTAGAAAGTCCGTGCGATACGTTACGTGTAGTACGCTATTGAGGATGTCTACC
TACGAAGCCACGAAACATCGTTGGATCTTGATGAACCCGTTCTCGGAAGACGAACACGA
CAACATTCAACTGTTTACGTTTAAAGAAGTACGATTTCAAAGGCTCGGTAATAAATCTAA
ACGAGATAGGACATAGCGACACCGTATGTAGTACGTCAGTCCGATACGAGCACGTGTTACTGG
TCCGATGCGATGATTCTAGAAGACGTTACGGCGTGTACGCTCTAGAATACGAAAACCTTA
CGTAAAACTGAGCACGTCGTTGGGGAAGGGATACAACAGCTTTGTTCTAACGTGTCCGT
ACGGGTCCACGCCTTTCTACATCTCGAACGGAACCATCGTAGACATCCCCATCAATACA
CGAAGGACGACGGTTCCGTTTACGGCCCAGTCGGACACGACGGCCCTGGTATCGTGTAT
TCATAACACGAATCCCGCGTACAAGTCGGACATCATCCAACGTGTCATTTGTTACGGAGG
ACGCTCGGTCTAATTACCTGGACTTTAGATACTTCAAGTACAGACAAAACTGTTCAAT
GTATTCAGCGACCCAATGCCGTTGAGATCTAAGAAATGTAAACGTTATGAGGAAAACAG
ACGATGTAAAACTATTACCACGTGAAACACATAACCCAAAATAGACTACAAAGTAGTGA
TGCAACGACTTCCCATGGTCAAACGTCCACGAGTTACACGGGCCCCTGTAATGACAAA
ACGATTACGAAGATATCGTTCGTATTACGCGTCTCCCATCAGTCTATCCATCGACGTGAG
TTCCCTTGTGAGCGTGTACGACGTACCGCACCACTTTTGGAAATATGCGAAGGAGGGCG
TCCGGACGTTTACGCGCCATCGCCGTAACGATGTTTCGCGTGTTCGTTGTTGCGGGAAAC
GTGAACGTGAACCCAGGGATCGGGGGCAGGACAGATACGTACGGTAGGAACGCCAAATA
CATCTTCTTGGGAACCAAGCGGTCTCCGTCCAACAACCGTATACCGTTCGATTTTCGTAT
ACGACAGTTACTATCAGACGACCAACTACCCGTACGAGAAATGCGATGTCTACCTGGAC
TTGGTTACGCAACGCTTGGAGATACGATGTCCGGAACCTCACGATTCCCTCAGAAGCCTTT
CAACTCTCCTCTAGTGAACAGTTTATGCGTATTAGTTGCCACGTCCAGAGATCATTGCG
CGTTAGTGACAGAAAACCTGGGACAGAACCTACGGGTACAGCTACGCCGACGCGTATACA
GAATTCGACTCCTGTAAAAACGGATATTATCCATCTCGACCCATTGATAACTTCTGCTA

【図9C】

TTACTGGCACCTGAGCACCTACTGGCCTCCCGATTACGACCCGTGCGTGTCCGCCATGG
 TTCTGGCACATAGTTACATCTTCCCGGACAATAAGATCGTAAATCCTCCGTACATCAAG
 GAATTCCGATACGATCCCGATAAAAACGAATACGTCGACCGAACTCTGTACGTGAACT
 TCAGGCGCTCTACGACCAGTACAATAAACTGGTAGAATACTCCATGAATCCCATGGTCCG
 ATATTTCAAATAATCTAGCTTCCGCGATGACTCCGGAGGCTCGCGAGATCTTCCGATTG
 AAGTACAGCGGGGCCGAGATGGAAACGGAGATTACTCTGAATAAACGCAAGGCCGAGAA
 AGTAAAAGAGGACATAGAGGATCTCCTGAACGAGATATACGCCAACACGCTAACGTATT
 CGGAGGCTACGGCTATGTTACGATCCGCCATCTCTACCCGGTGTGTGTGCTGAATGGA
 ACCGATGTGTACAAATACTTCCGGTTGGAACATTATCTGTGTGGAACGTACGAGGATTA
 CCTGGTCTATATAGATAACAAAACCTACGTACGTATAAACGAGACCGTTGTACCGGAGA
 ACGAGTATCTGGCAGCGAAGGCCCCCGGAGTGACCTGTTTCCACACGGACTTGATCCCC
 ATTA CGGACGAAGAGACACAACGACGTTTTTGAGAAAATGATTGTACAGGCGGCGTTAGA
 GGACGCCCTAACGAGCATCTTTGAGGAGCAGACAATAACGTAACCGATTACTTCCGCGG
 AATACATGCGATCCCTCCAAATGGCGAATAAAAGTCATACGAATAATATTATCGCGGTC
 GCTTTAGCGGGGATAATCGTCATTGTAACGACCTACGTGTTTACTAGATTACGCACTAA
 GCAAAAAAAGGAAATTATAACGTACGTAATAAGATAGATAATTCCATACAGAAAGAGA
 TTCAGTTGGACGGTGTATATACTACTGACAACGTTTTTATATAA (配列番号: 9)

【図10】

M153: DNA

ATGGGTCCATTTATGGTATCCGCATTAACCATGGTACGTGCGTGTATAGACTGTCGTAC
 CTACTTCATAGCTACTCGTGAACGTAATACGATTACGAGGTGGCAGAGATGGAAGATG
 TGGAGGAGGTGGAGGAGGTGAACGATGACGACGGCGATGAATACGTCGACGCTGTGCGAG
 GAAATCGTCGTGGAGTCACCCGCTTAG (配列番号: 10)

【図11】

M141: DNA

ATGCGTGTGTTAAGTATTTTAGCGTTATTATCTACAGTAGCCTACGCTTACTCCGTTCCG
 CTGTACAAATACAACGACGGTAGCCGAACATGTAACGTTACTATTAGTTGCAATAAAA
 CTAGCAGTAGTAGTGTGTTCCATCTTATAACGTGGAAAAAATAATGAAACGACT
 ATAGCGGGGTACGGACCAAGTGGCGCAACCATTAAAGATGCGAGCAAAATAGAGTATTT
 ATCCACTGGATAACAACGTCCTACTATCTTGATAAAAAATGTAAGCGCGGAAGATAGCG
 GACTTTACTACTGTATATTCAACTCGTTCTCTACCGAACCTAGCGAAGAAGGAACGGTA
 CGGGTAAACGTAACGACATCTAGTGCAACGACTACTTTACAACAACCTCAACCTCAGGC
 TTTACGAACGACCCGTGGTCGATCGACTAATCGATCGACGTCGCGTCACGTATCGCGTA
 CCTCGACGCATCACGTAGGTGACGGATCCTTAACGGTGGAAACGAGACAGTATAAATAC
 TCATCTTCGTCCTCTTCCATCCTCCAGCTGGACGAGTAGCGCAGGATCTCGTAAACGT
 ACCGAGCTTATTTAACTCATTTTTCGTAATAAAAATGATTTTTTATATCCCAAATTTAA
 TCGGATAA (配列番号: 11)

【図12】

M118: DNA

ATGAGTGACGAGGATATTAACGAGTCTAATTTTCATGCACCTATTGTCGACGTTATTGAC
 CAACAAAGACATTGACCTGGATACGGAACTGCGCGCTACGTTATCCGCCATAAAAGAAC
 TCATTTCCAGATCAACCTTAAGGTATTAGCCTTAAACAAAAAATCGAAAAAATAATA
 CGAACGAACGAACCGTTAAGTTATGTATCGAAACGAGAAGGAACTAGAACTTAA
 (配列番号: 12)

【図13】

M135: DNA

ATGGTGTTTATATTTATTATCACCTGTGTATGTTTGGTGACGAGATCCTGTGGGGGTGG
 GTTAGAAGACGATATAGATCGCATATTTCAAAAACGATACAACGAACTGAGCCAGCCGA
 TTAAGCGCAATATGCGTACACTGTGCAAGTTTAGAGGAATTACCGCGACTATGTTTACG
 GAAGGAGAATCTTACCTTATTCAATGTCCCATAATTCACGATTACGTGCTACGGGCGCT
 GTATGACTTAGTGGAAGGAAGTTACACGGTACGCTGGGAACCGGAAACGGAAGACGATG
 TTGAGTCGGTAGATCCGAAGTTAGTCAAAGGGACGCTATTATACCTCCAACCTAACGCG
 TCCAGTATAGGAACGTATCTATGTACCTTACACGATAACCGAGGTATGTGTTATCAATC
 TGTGCGGCACGTCATCCGACGTCCGAAGATGCAATGCGTGAAACATGCACATACGACAT
 CGGACAGCAACCTGTGGATATACCTCGCCATTTTAGCAGTTTTGATATCCTTAGGCGTC
 CTGTAA (配列番号: 13)

【図14】

M144: DNA

ATGCGCGCTACATTATGGACCGTGTACGTAGCGTCGTTGTTACAGTCGTATGTACTAGC
 CGATTGTAAGAACGATTTAAGTCGAACGTTCAAGCTGTGAATAAGAAACAGACGTACA
 AACAAGACGAGGTAACGGAATTACAATGCGTTCCGGGTATCAGAAGAAGTCCAACGTA
 ACTATTTCCGCCACGTGCGGAAAAGATAATACGTGGCGCATAAGTAACGAATACGTATG
 CGTTCGTAGAGAATGTCCCGATCCACCCACGATAGAAAACGGAAGAGTACATACCCCTA
 AAATTATGTATCATCGACACGACGCGGTACGTTACGTGTGTAACGAGAACCATAAGAGC
 ATTCCTTATTCGTTGGTGGGAGAAGACGTCGTTTCGATGTATTAATGAAACGACGTGGTA
 TCCTTCTCCTCCACGTGTAAGATGATCGTGTGTAGGTTCCCCGCTCTTCAAAAACGGAT
 ACGTTCACGGAGTTCCCTTCATTAAACGATTCTGTATAAAAACAGGGTACGTTTTACG
 TGCAATCCCGACTTTACACTGGTGGGTGCGTCGTACGCGACGTGTACGTTAAACGCTAC
 TTGGTTCGCCCAGTGTTCCTAAATGTGTTTCGACGCGCGCACGATAGTAATACGCGCAATA
 TATTCGCTTTGTGGAATATGACGACTTTGAAGATCTAGACGACGAAGACGCGGTAAAC
 GAAAACTGACGGATACGAGCACTCGCCCCGACGACGCTACCTCCGATCGTCCGTCTCA
 TGTCTTTGTCGCGCTCGTTATTCTAGGCACCATCTTGTATTATTTACGTTAGGTGTGA
 TATTATTATTTTGTTCGTGTAAGTCAAAATATTTTACATCCTAATAAATTGTCTTAT
 ACTAAGTTGAGTGTATAA (配列番号: 14)

【図15】

M121: DNA

ATGTCGTTACACGCCAACGACGCGGACGAGTCGAAGGACGAAGAAGCTGCGTTCATCGG
 TTCCACAATTTACGGCAAGAACTAAAGAAGAAACACCTGCTCAAAAAAGTCAGATGTA
 TCGTGATCCTGCTGCGTGTAAAGCATCGTTACGTCCATCGTGTGCTTATGGCAATTGCC
 GCCATGTTAGCATTACAGTGCAGTAACTGCGAGGTCATTACGACATCGGCTCGTATATC
 GACGTATTCTTCCATTGCCATTACGAGGCGAGTACGTGCAAAGGGATCGTCTTCGACG
 CGAGCTGTTATATGTTTCACAAAGAACCCAAAACGTTCTACGAGGCCGGGGCGGATTCG
 GCCAATCAAAGTGCCGTATTGCCTTTCAAAACACCTAAGGAGCATTGGATGTGGGATTA
 TCTGGAAGGTACCTGGGGGTGGACGGATACGGAATCGTTGACTCGGTGGACCTTCGGA
 CCTACGACGTGAGTACAGAAATGAGAAAATATTTTTGCGTAAAATCATTTACTTTATAG
 (配列番号: 15)

【図16】

M122: DNA

ATGAAAACGTTAAACAGACAAACGGTGGGCAAATTAATAAATGTCTACGCCCGCGGC
 CATTTTTATGATTATATCGACTATAGTAAGCGGAATCGGTACGGTATTACGCTATAAGG
 ACCGATCTCTTCCCAACGCGTGCGATAGGGGTTGGATGTCGTACGATAACTATTGTTAT
 CTCAATACAAAAATCCAACATCTGTGTACGGAGGAGCCGATTATGCGCGAACCAAA
 GGCTAGGATTCCGAAGGCCAACTTTCGTCAATTTGAAAAGTGATATCGCTAACGTACGGGA
 GAGACTTCTGGGTGAGTCTGACGAAACAAAAGACGGTCGTTGGATAGATATAAATACG
 AATAAGACGGTTAATATGGATAGTAGTAGAGGTTGGCCGAGATTAAGAAAAAACAC
 GGGCGCTACAGACGCGTCATGTTACGTATATAAGTTGAACGGTATACAGGAGATACTGT
 GCAACGTCGTAAACTACGTTATATGTATGAAAAGATTCTATAAGTGA (配列番号: 16)

【図17】

M154: DNA

ATGGCGCGGTATATTATCATCGTGCTCGCCTGCCTCGTCGCAACCTCAACATGTGCGAC
 GTATCCAAAAAGTACTGGCACTTAGCCGCCGAGCTAACCATCGGGTTAAATCGGTACG
 TCGAAACGGTTATGGGAGAATGTCACATGAAGGAACGATACGATCATAAACGTCCACG
 CTCATATTAACCGGGTACGGGCTTATGATAAACATTACGATTACTAACGTGGTACAACG
 ATTTGTGGCGGCCAGTGCTGGTGCAGGAGATGGGAACAAGCTATCCATCATGTTATTTA
 CGACTCATCCGTTGACGAAGTATTCGGATATATACCTAACATTACGTGTCTGGAACCG
 GAGGCGACGTGGGCAACTACCGCAATCAACTTCCCGACTCGTTACATCACAACAAGGA
 TGTGTCCATAACCATCTTAGGATCCTGTGTAACATGTGTTAACCTAGAAACCAATCCGA
 TTAAAGTGAATCCTCATTTACGCATCCGATTAGTATGTTTGTGTACGACAACAAGGAG
 GATGTCCGAGGCAGTTACGGTGTACGTTTGAGGATGAACTAAACGTATGTTTTCTCGA
 TATAAAAAGGTCAGTTACGATCTTTGTTATAGACAAACGAGATACCTTATATAA
 (配列番号: 17)

【図18】

M104: DNA

ATGATAACTAATTACGAACCGGTAATCTTGCTGGGAATTATTTGTTTTACCGTGTTGGT
 CAATTTCAAACATATCGACCAAAGCGAAGATAGACGTGATATTTTTATCCAATCCATAT
 TATTTATGTGTTTATATTCCACTTTGTACATTCAGTGTTTTAA (配列番号: 18)

【図19】

M107: DNA

ATGAGTTATTTAAGTTATTACAATATGTTTACGGATTTTAGCGCGGGAGCGGGCGTGTC
 CGAGCCGGAACGTTCACCAAAGAAGAAGAAGATCGTTTTTTCCCGTTTAGGAAGCG
 ATGCTTCTGGGGGCAAAGACACGAGTCATTTACCGCATCTGTGCTACCGACCAGTCTT
 AAAGGATTGATTCCGAATATACTTATGAGAAACGATATTAAGTCGTTAATCGGGTTAAT
 TCTTTTTGTGTTGGCTATCACAACGCCCTTATATTTCCGTAATTATGCTAGGGATCG
 CCTCTATATTGATCCCTTTCCGTCTCTCGTAATCGCGTATTGTTTGTGTTACAGATC
 GTGAACACAACGAGTTACGGAACGATCGGAATGACCATCGTGTGTGTTTATGTCCTT
 CTTTACAATGGCTATGCAAACCGTGTCCCGTACAGTGTATACGATCTCGTACATTATTT
 TAGCAATTTTATTTTGGCTATACGTGTTAATAAATACTCGTGCCAGGTCCCAGTCTCG
 GAGCCTACGAAGTGCGCGTTAAAGAAGGGATACGTAGATGCGCCGAAAACCTAGCTT
 CTACGAAGATTAA (配列番号: 19)

【図20】

M128: DNA

ATGATAGGTTTATTGTTCTTCGTATACGTAGTTCCTCTGGCCGCCGAAAACGAAGTAAC
 CGTAACGCCCTACACGGTGTGTAATAAGACGGTTACGTTGGAGTGTAACCTAGACGCGT
 TAATTTACAAAGATATAAATTCTGTCCACGTAAAGTGGTTATTTCGACACGATGTATGAT
 ACGATTTCGAATAAAACGAACGGGTCGTCTATCACGTTTCGATTTTCGCGAACAACCTGAC
 GGGGAACCTACACGTGCGAGGCGTATAGCGAGTTCAACTCGGTGAAACACGTTATCGCGC
 TAACTTTCGTACACCAATGGTTTAGTCGCGAAGAGATTCAGTTTATTCTGTCTTTACTT
 ACTATTTACATTATATTGTTGTGGGGAAACGTGTGTACGATAACGTTTAAAATAAACAA
 CGTATCCAAGTTGATTCACGTGTATTCTATCGCTTTATGGATGACGCTTATTATGTTTCG
 TAGGACAGTATATGATCGGTATAGATACGGATATGTTATACGTAAAGGTAAACGGAATC
 ATTCTTATTCAGCTGTCTATTTTCTCATCAATTTTCTTACAGCGTATTCTTACAAAAA
 ACTAATACCTTCGTACTIONACTAAATATCGTTTTGGGGTTGAAGGCCGCTCTCGTATACGG
 GGTCTACGGTCGTTATCGCGTTATCCTTCATCGGATGTTACAATAAAGCGTACGGGTAC
 ACATACATGTATAAACTCTTGTTTCGCGGATATATTAGAGTTAATTAGTTTAATCGCGTT
 GTACACGCTACCCTTGGGCACTCAGGCGACGTATAAAAAGTTATACCTCCAATCGGACG
 AAACCTTCACGTTTCTATAA (配列番号: 20)

【図21】

M035: タンパク質

MNPKYWGRAIWTVIFIIILSKAKASGNIELCKRQLYTIIVETLPCPSCRLHAKKAIQENDI
 MSSDDLNYIYFFFISLFNNLASDPAYKIDLNRVSLI (配列番号: 21)

【図22】

M037: タンパク質

MIVFVIFIIAFVFCGWISYGLKPYMFLNRKH (配列番号: 22)

【図23】

M046: タンパク質

MASPLIYLLFFIIFLVLTYFFNKHPTNKLELSVDKLNRENKIIKQRDDAFPVVLNNTTVF
 TRPETPVPTKVHTYYDSATGVVMTLSNNKKRIFRLDFDDDVRTLLPILLLSK
 (配列番号: 23)

【図24】

M102: タンパク質

MISELLLFVAVCVIIIGLIYGIYTRKATQQHTPPSSERYEKMENLKTGYVDKLSAHFK
 SFYKLFSGN (配列番号: 24)

【図25】

M103: タンパク質

MDTMTILSNYFNTALIGGIIVLLATAACVFAFIDFSKNKSTVTNAWRALSGITFVLGIVIT
VGMLIYSMWGRYCKPPTKTTVVENGRYNSSPIELNGQ (配列番号 :25)

【図26】

M110: タンパク質

MITLFLVLCYFILIFNIIVPAISEKMRKEYDAYLKYAHLKDAVCVDDRLFTYDFKTSG
VVAKMFIDSNGKPLPCSRTRDIRSNNAIYCDNDENVLDFRKSCSKAYLDFLFTT
(配列番号: 26)

【図27】

M116: タンパク質

MNPVTVFFVVVVTVAVCMILFQVYSIYLNVDNIKEFNAMHSPLEYSKMVNVTVIDRRVQ
DANDDIYDAKQKWRCVKFDDSYVLSMFGYKADGVGIRRFRTLNGCIDYTFSTSTHSSI
LNPCIFPNPKSRECTFLKSAL (配列番号 :27)

【図28】

M125: タンパク質

MIVVAYMGLLFSFCSLSAYLLSVYKHQIKKCLHRPTKRTKICIRLNSITYSADDIVHQIP
ETVESDDEFDSEWSSDEDDGEVYENYTSKSENNFVARTDDDVAVDVLVETEDEPNWDPT
IYDANTSNVYEIPDDGESFDDVQIDRNVSDKKYFTYFTETAVS (配列番号: 28)

【図29】

M134: タンパク質

MYRTLFIILIMIGYAYPEEV CYRKLGLYGVYHDDSKYRTPLDVKTMTQNYENVIIANAML
 LESKINWTVIMSEVNETFVQNCSSSDYLYNGRINETFILTFQRGYVDADHELLFVEPTS
 LDMPNTNVS SVVYKNDTGTNITTSAPPTTAPTPTPEVSNDDTQLRLSFNESSMIITFNN
 ITVVLNNTCITTSVERVRVRLVNDSLIVSATSYPFSTSPPFMEKEYFDNCTLTLPVSIH
 QGSKFEEQRVEESNCTVEYNVTDYNSTADNNTSVNATTGLNYTCMTNTTFDPTKNI TYV
 YNNETRVVLI EQNDLFTNITII TDFLNECNASSMETKIYAVGIPNVYNEILTNSVEI
 TNDTVTYFNCKLMGTGDCGLGIFLERATTMILEEKT KSKTKSSSRHARSVVDLEDAFCL
 HMRHGLHHDVDCRSRLI PEEPTQPTRTRNRSPPKGEKPPVPPKSDLVLSAEELGAR
 PKIRKNTDTIQLGASGTDGPVSGSDQIYADLKQKIETRLKKLTI DEGGLTASRLPPSTK
 ALLEEAI GRKARSVQVSKDITRQIIDQQQGATGDPISGRQFKVNVRTQTRPSTTVTVD
 SSGVYANVLRTPKDVEVTAPKDVTVVKT TVYGGRDDTYFLEPRRSSASESPYFLEPRR
 SSSASDVGSASPYFLQPGDEDVFGQEYAQVNRRLPSDGVHNPLRRHSSSDYETIKER
 QRSIKYHRENYYESVDDSNLYALAGRPTPRRPNPREGVLPPI PRKDLPLPPI PGNDPF
 NTKTKK MIDKICDSQGAASICGIRGTDALYESVDDVDTRHLKRNPI YEPFNEREYSTNP
 LYQPLEEGAKPKSALTRKNAIRRRPGQSDTLVIE TRYSEGPEPGNDNYAANNVKNAD
 GRSTNIYSAEPKNGTGGGGTGT DVANTKDGQAKKVKTPKGNKHKKLSMGGAYENNKMN
 SMIKAIALSSYLSTTNSRISSIMASAGSQPKELAI VNI VSSVLSQIGGTIAIAGSNSPT
 AAAAGLALQGISGLIDAATSIYYILAGSQPYKDP AIEKFSNYANYMSRTEAGARVCMMP
 DSDITITL AYRHSKMNTDAEKNRGEYTDVIPS KVVYLKNNYISYTVKVTLCPIGQLRL
 LEADVNTYATLIREENNGAKYYLVHGILELLSYHSTVTFTCGNEPGVIFTPFEQKLRDM
 QLLRISTPGEPKEAEDMPSNVCDLYPLKRFYVLAGNCPYDMSRKSVA YVTCSTLLRMST
 YEATKHRWILMNPFS EDEHDNIQLFTFKKYDFKGSVINLNEIGHSDTVCSQSDTSTCYW
 SDAMILEDVTACTSRIRKLYVKLSTSLGKGYNSFVLTCPYGSTPFYISNGTIVDIPINT
 RRTTVRFTAQSDTTALVSCIHNTNPAYKSDII QLSFVTE DARSNYLDFRYFKYRQKLFN
 VFS DPMPLRSKCKRYEENRRCKNYYHVKHI PKIDYKVV MQRLPMVKLSTSYTGPLNDK
 TITKISSYYASPI SLSIDVSSLSSVYDVP HHHFWKYAKEGVRTFSAIAVTFACSVVAGN
 VNVNPGI GGRD TDYGRNAKYIFLGTKRSPSNRI PFDVYDSYYQTTNYPYEKCDVYLD
 LVTQRLEIRCELTIPQKPFNSPLVNSLCVLVATSRDH CALVTENWDRTYGYSYADAYT
 EFDSCKNGY YPSRPIDNFCYWHLSTY WPPDYDPCVSAMVLAHSYIFPDNKI VNPPIK
 EFGYDPDKNEYVDRTLYVKLQALYDQYNKLVEYS MNPMVDI SNNLASAMTPEAREIFRL
 KYSGAEMETEITLNRKAEKV KEDI EDLLNEI YANTLTYSEATAMLRSAISTRCCVLNG
 TDVYKYFRLEHYLCGTYEDYLVYIDNKTYVRINETVVPENEYLA AKAPRVTCFHDTLIP
 ITDEETQRRFEKMI VQAALEDALTSIFEEHDNNTDYFAEYMRSLQ MANKSHTNNI IAV
 ALAGIIVIVT TYVFTRLR TKQKGNYNVRNKI DNSIQKEIQLDGVYTTDNVFI

(配列番号: 29)

【図30】

M153: タンパク質

MGPFMVSALTMVRACIDCRTYFIATRERNTIHEVAEMEDVEEVEEVNDDDGDEYVDAVE
 EIVVESPA (配列番号: 30)

【図31】

M141: タンパク質

MRVLSILALLSTVAYAYSVRCTNTTTVAEHVNV TISCNKTSSSSSLFHLITWKKNNETT
 IAGYGPSGATIKDASKIEYLSTGYNTSTILIKN VSAEDSGLYYCI FNSFSTEPSEEGTV
 RVNVTSSATTTLQPPQPQALRTTRGRSTNRSTSRHVSRTSTHHVGDGSLTVETRQYKY
 SSSSSSSSSSWTSSAGSRNVPSLFKLIFVIKMIFYIPNLIG (配列番号: 31)

【図32】

M118: タンパク質

MSDEDINESNFMHLLSTLLTNKIDLDTESAATLSAIKELISQINLKVLAALNKKSKKNI
RTNEPLSYVSKREGTRT (配列番号: 32)

【図33】

M135: タンパク質

MVFIFIIITCVCLVTRSCGGGLEDDIDRIFQKRYNELSQPIKRNMRTLCKFRGITATMFT
EGESYLIQCPIIHDIYVLRALYDLVEGSYTVRWERETEDDVESVDPKLVKGTLLYLQPN
SSIGTYLCTLHDNRGMCYQVAHVIRRPKMQCCKHAHTSDSNLWIYLAAILAVLISLGV
L (配列番号: 33)

【図34】

M144: タンパク質

MRATLWTVYVASLLQSYVLADCKNDFKSNVQAVNKKQTYKQDEVTELQCVPGYQKKS
NVTISATCGKDNTWRISNEYVCRRECPDPPTIENGRVHTPKIMYHRHDAVRYVCNENHKS
IPYSLVGEDVVRICINETTWYSPPTCKMIVCRFPALQNGYVHGVPFIKRFYKRVVRFT
CNPDFTLVGASYATCTLNATWSPDVPKVRRRAHDSNTRNIFAFVEYDDFEDLDEDAVN
EKLTDTSTRPDDATSDRPSHFVALVILGTILFIIFTLGVILLFCSTSSNILHPNKLSY
TKLSV (配列番号: 34)

【図35】

M121: タンパク質

MSLHANDADESKDEEAAFIGSTIYGKKLKKHLLKKVRCIVILLRVSIIVTSIVSLMAIA
AMLALQCSNCEVITTSARISTYSSIAHYEASTCKGIVFDASCYMFHKEPKTFYEAGADC
ANQSAVLFPKTPKEHMMWDYLEGTWGVGDIYVDSVDLRTYDVSTEMRKYFCVKSFTL
(配列番号: 35)

【図36】

M122: タンパク質

MKTLNRQTVGKIKKMSTPAIIFMIIISTIVSGIGTVLRYKDDLFPNACDRGWMSYDNYCY
LNTKIQLSVYGGAVLCANHKARIPKANFRHLKVISLTYGRDFWVSLTKQKDGRWIDINT
NKTVNMDSSRELAIEIKKNTGATDASCYVYKLNIGIQEILCNVVNYVICMKRFYK
(配列番号: 36)

【図37】

M154: タンパク質

MARYIIIVLACL VATSTCATYPKKYWHLAAELTIGLNRYVETVMGECHMKERYDHKTST
 LILTYGLMINITITNVVQRFVAASAGAGDGNKLSIMLFTHPLTKYSDIYLTITCLEP
 EATWATTGNQLPDSLHHNKDVSITILGSCVTCVNLETNPIKVNPHFTHPISMFVYDNKE
 DVRGSYGVTFEDELNVCFLDIKKVSYDLCYRQTRYLI (配列番号: 154)

【図38】

M104: タンパク質

MITNYEPVILLGIICFTVLVNFKLSTKAKIDVIFFIQSILFMWFIFHFVHSVF
 (配列番号: 38)

【図39】

M107: タンパク質

MSYLSYYNMFTDFSAGAGVSEPELFTKEEEESFFPRLGSDASGGKDTSHLPHLSLPTSL
 KGLIPNILMRNDIKSLIGLILFVLAITTPPYISVIMLGIASILIPFPSLVIAYCLLLQI
 VNTTSYGTIGMTIVCVFMSFFTMMAMQTVSRVYTI SYIILAILFCVYVFNITRARSQSS
 EPTKCAVKEGIRRCAEKPSFYED (配列番号 :39)

【図40】

M128: タンパク質

MIGLLFFVYVVPLAAENEVTVTPYTVCNKTVTLECNLDALIYKDINSVHVKWLFDTMVD
 TISNKTNGSSITFDFANNLTGNYTCEAYSEFNSVKHVIALTFVHQWFSREEIQFILSLL
 TIYIILLWGNVCTITFKINNVSKLIHVYSIALWMTLIMFVGQYMIGIDTDMLYVKVNGI
 ILIQLSIFSSIFLQRILHKKLIPSYLLNIVLGLKAVSYTGSTVVIALSFIGCYNKAYGY
 TYMYKLLFADILELISLIALYTLPLGTQATYKKLYLQSDFTFL (配列番号: 40)

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

					International Application No PCT/IB 00/01043	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	C12N15/39	C07K14/065	C12N15/11	C07K16/08	C12Q1/68	
	G01N33/50	G01N33/569	A61K39/275	A61K48/00	A01K67/027	
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)						
IPC 7 C12N C07K C12Q G01N A61K						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
BIOSIS						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages					Relevant to claim No.
X	WD 96 33730 A (UNIV TORONTO) 31 October 1996 (1996-10-31) cited in the application the whole document					1-4,8,9, 11-13, 15-22, 28,29, 32,35, 38, 42-46,48
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents :						
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"I" 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			
"E" earlier document but published on or after the international filing date			"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone			
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)			"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.			
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family			
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed						
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report			
29 November 2000			14.03.01			
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Mandl, B			

Form PCT45A/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No PCT/IB 00/01043

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHREIBER M. AND MCFADDEN G.: "THE MYXOMA VIRUS TNF-RECEPTOR HOMOLOGUE (T2) INHIBITS TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN A SPECIES-SPECIFIC FASHION" VIROLOGY, vol. 204, no. 2, 1 November 1994 (1994-11-01), pages 692-705, XP002057409 ISSN: 0042-6822 the whole document	1-4,8,9, 11-13, 15-22, 28,29, 32,35, 38, 42-46,48
X	MCFADDEN G. ET AL.: "Virus-encoded receptors for cytokines and chemokines." SEMINARS IN CELL & DEVELOPMENTAL BIOLOGY, vol. 9, no. 3, June 1998 (1998-06), pages 359-368, XP002154083 ISSN: 1084-9521 cited in the application the whole document	1-4,35, 38, 42-46,48
X	SMITH G. L.: "VIRUS PROTEINS THAT BIND CYTOKINES, CHEMOKINES OR INTERFERONS" CURRENT OPINION IN IMMUNOLOGY, vol. 8, no. 4, 1 August 1996 (1996-08-01), pages 467-471, XP002068115 ISSN: 0952-7915 the whole document	1-4,35, 38, 42-46,48
X	GOEBEL S. J. ET AL.: "THE COMPLETE DNA SEQUENCE OF VACCINIA VIRUS" VIROLOGY, vol. 179, no. 1, 1 November 1990 (1990-11-01), pages 247-266, XP000253545 ISSN: 0042-6822 the whole document	15,17
P,X	CAMERON C. ET AL.: "The complete DNA sequence of myxoma virus." VIROLOGY, vol. 264, no. 2, 25 November 1999 (1999-11-25), pages 298-318, XP002154084 ISSN: 0042-6822 the whole document	1-5, 8-13, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national application No.
PCT/IB 00/01043

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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:
Although claims 35 and 48 and claims 39-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 36,37 (completely) and 39-45 (partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-5, 8-13, 15-33, 35-39, 42-46 and 48 (all partially).

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

Invention 1: Claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-46 and 48 (all partially)

A substantially pure leporipox virus immunomodulatory polypeptide as represented by SEQ.ID.21; a nucleic acid molecule encoding said polypeptide; a nucleic acid molecule having at least 50% nucleotide sequence identity to said nucleic acid molecule; a nucleic acid molecule that comprises a sequence that is antisense to said nucleic acid molecule; a vector comprising said nucleic acid molecule; a cell comprising said vector; a non-human transgenic animal comprising said nucleic acid molecule; a cell from said non-human transgenic animal; a non-human transgenic animal having a knock-out mutation in one or both alleles encoding a polypeptide substantially identical to said leporipox virus immunomodulatory polypeptide; an antibody that specifically binds said leporipox virus immunomodulatory polypeptide; a probe for analyzing a leporipox virus gene having at least 50% nucleotide sequence identity to said nucleic acid; a method for detecting a leporipox virus immunomodulatory polypeptide using said antibody; a method for detecting a leporipox virus gene using said nucleic acid; a method of identifying a homolog of the leporipox virus gene represented by SEQ.ID.1; a method for identifying a test compound that modulates the expression of activity of said leporipox virus immunomodulatory polypeptide; methods of immunomodulation in a mammal comprising the administration of the polypeptide represented by SEQ.ID. 21 or compounds that modulate the activity of said polypeptide; and a pharmaceutical composition comprising said polypeptide.

Inventions 2-10: Claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-46 and 48 (all partially)

Same as subject 1 but limited to one polypeptide sequence selected from SEQ.IDs. 22-30 and the corresponding nucleotide sequences, wherein invention 2 is limited to SEQ.IDs. 22 and 2, invention 3 is limited to SEQ.IDs.23 and 3,, and invention 10 is limited to SEQ.IDs. 30 and 10.

Invention 11: Claims 6 and 40 (completely) and claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-46 and 48 (all partially)

Same as subject 1 but limited to the polypeptide sequence represented by SEQ.ID. 31 and the corresponding nucleotide sequence SEQ.ID.11.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Invention 12: Claims 7, 14 and 41 (completely) and claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-46 and 48 (all partially)

Same as subject 1 but limited to the polypeptide sequence represented by SEQ.ID. 32 and the corresponding nucleotide sequence SEQ.ID.12.

Inventions 13-17: Claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-46 and 48 (all partially)

Same as subject 1 but limited to one polypeptide sequence selected from SEQ.IDs. 33-37 and the corresponding nucleotide sequences, wherein invention 13 is limited to SEQ.IDs. 33 and 13, invention 14 is limited to SEQ.IDs. 34 and 14,, and invention 17 is limited to SEQ.IDs. 37 and 17.

Inventions 18-20: Claims 1-5,8-13,15-33,35-39,42-48 (all partially)

Same as subject 1 but limited to one polypeptide sequence selected from SEQ.IDs. 38-40 and the corresponding nucleotide sequences, wherein invention 18 is limited to SEQ.IDs. 38 and 18, invention 19 is limited to SEQ.IDs. 39 and 19, and invention 20 is limited to SEQ.IDs. 40 and 20.

Invention 21: Claim 34 (completely)

A method for targeting proteins for secretion from a cell.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 36,37 (completely) and 39-45 (partially)

Claims 36 and 37 and claims 39-45, as far as they refer to a 'compound that modulates the activity of a leporipox virus polypeptide', refer to a modulator of the activity of a leporipox virus polypeptide without giving a true technical characterization. Moreover, no such specific compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claims is ambiguous and vague, and their subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art. 5 and 6 PCT).

No search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the results to be achieved.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB 00/01043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633730 A	31-10-1996	AU 718049 B	06-04-2000
		AU 6237996 A	18-11-1996
		CA 2218499 A	31-10-1996
		EP 0840615 A	13-05-1998
		JP 11504036 T	06-04-1999
		US 5834419 A	10-11-1998

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 P 1/04	4 C 0 8 6
48/00		1/16	4 C 0 8 7
A 6 1 P 1/04		3/10	4 H 0 4 5
1/16		5/14	
3/10		7/04	
5/14		7/06	
7/04		9/10	
7/06			1 0 1
9/10		11/00	
	1 0 1	11/06	
11/00		13/12	
11/06		17/00	
13/12		17/06	
17/00		19/02	
17/06		21/04	
19/02		25/00	
21/04		25/28	
25/00		29/00	
25/28			1 0 1
29/00		31/04	
	1 0 1	31/18	
31/04		35/00	
31/18		35/04	
35/00		37/02	
35/04		37/04	
37/02		37/06	
37/04		37/08	
37/06		43/00	1 0 5
37/08		C 0 7 K 14/065	
43/00	1 0 5	14/52	
C 0 7 K 14/065		14/705	
14/52		16/08	
14/705		C 1 2 Q 1/68	A
16/08		G 0 1 N 33/15	Z
C 1 2 N 5/10		33/50	Z
C 1 2 Q 1/68		33/53	D
G 0 1 N 33/15			M
33/50		33/566	
33/53		C 1 2 R 1:91	
		C 1 2 N 15/00	Z N A A
33/566		5/00	B
/(C 1 2 N 5/10		A 6 1 K 37/02	
C 1 2 R 1:91)			

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

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA40 BB20 CA25 CA26
CB01 CB03 CB04 CB17 DA12
DA13 DA14 DA36 FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 BA21 BA32 BA63
CA04 DA02 EA02 FA02 GA11
HA01 HA17
4B063 QA01 QQ43 QR32 QR55 QS34
4B065 AA90X AA95Y AB01 BA02
CA24 CA25 CA44
4C084 AA02 AA13 AA17 BA01 BA23
CA01 CA53 DC50 NA14 ZA012
ZA152 ZA162 ZA362 ZA452
ZA512 ZA552 ZA592 ZA682
ZA752 ZA812 ZA892 ZA942
ZA962 ZB052 ZB072 ZB082
ZB092 ZB112 ZB132 ZB152
ZB212 ZB262 ZB332 ZB352
ZC062 ZC352 ZC552
4C086 AA01 AA03 EA16 MA01 MA04
NA14 ZA15 ZA36 ZA45 ZA53
ZA55 ZA59 ZA68 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08
ZB09 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21
ZB26 ZB33 ZB35 ZC06 ZC35
ZC55
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA14
ZA01 ZA15 ZA16 ZA36 ZA45
ZA51 ZA55 ZA59 ZA68 ZA75
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05
ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13
ZB15 ZB21 ZB26 ZB33 ZB35
ZC06 ZC35 ZC55
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA01
DA01 DA50 DA75 DA86 EA22
EA28 FA74

专利名称(译)	新型粘液瘤基因调节免疫		
公开(公告)号	JP2003504063A	公开(公告)日	2003-02-04
申请号	JP2001509522	申请日	2000-07-12
[标]申请(专利权)人(译)	拜伦Therapeutics公司		
申请(专利权)人(译)	拜伦Therapeutics公司		
[标]发明人	マクファデングラント		
发明人	マクファデン グラント		
IPC分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K35/76 A61K38/00 A61K39/00 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/04 A61P37/02 A61P37/04 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00 C07K14/065 C07K14/52 C07K14/705 C07K16/08 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/39 C12Q1/68 C12R1/91 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K39/00 A61K48/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P9/00 A61P9/10 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/00 A61P19/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/04 A61P37/02 A61P37/04 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00 C07K14/005 C12N2710/14143 C12N2710/24022 C12N2740/13043		
FI分类号	A01K67/027 A61K31/7088 A61K35/76 A61K45/00 A61K48/00 A61P1/04 A61P1/16 A61P3/10 A61P5/14 A61P7/04 A61P7/06 A61P9/10 A61P9/10.101 A61P11/00 A61P11/06 A61P13/12 A61P17/00 A61P17/06 A61P19/02 A61P21/04 A61P25/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P29/00.101 A61P31/04 A61P31/18 A61P35/00 A61P35/04 A61P37/02 A61P37/04 A61P37/06 A61P37/08 A61P43/00.105 C07K14/065 C07K14/52 C07K14/705 C07K16/08 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12R1/91 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.B A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA29 2G045/AA40 2G045/BB20 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB04 2G045/CB17 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA21 4B024/BA32 4B024/BA63 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/EA02 4B024/FA02 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QQ43 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QS34 4B065/AA90X 4B065/AA95Y 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4C084/AA02 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA01 4C084/BA23 4C084/CA01 4C084/CA53 4C084/DC50 4C084/NA14 4C084/ZA012 4C084/ZA152 4C084/ZA162 4C084/ZA362 4C084/ZA452 4C084/ZA512 4C084/ZA552 4C084/ZA592 4C084/ZA682 4C084/ZA752 4C084/ZA812 4C084/ZA892 4C084/ZA942 4C084/ZA962 4C084/ZB052 4C084/ZB072 4C084/ZB082 4C084/ZB092 4C084/ZB112 4C084/ZB132 4C084/ZB152 4C084/ZB212 4C084/ZB262 4C084/ZB332 4C084/ZB352 4C084/ZC062 4C084/ZC352 4C084/ZC552 4C086/AA01 4C086/AA03 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA15 4C086/ZA36 4C086/ZA45 4C086/ZA53 4C086/ZA55 4C086/ZA59 4C086/ZA68 4C086/ZA75 4C086/ZA81 4C086/ZA89 4C086/ZA94 4C086/ZA96 4C086/ZB05 4C086/ZB08 4C086/ZB09 4C086/ZB11 4C086/ZB13 4C086/ZB15 4C086/ZB21 4C086/ZB26 4C086/ZB33 4C086/ZB35 4C086/ZC06 4C086/ZC35 4C086/ZC55 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/NA14 4C087/ZA01 4C087/ZA15 4C087/ZA16 4C087/ZA36 4C087/ZA45 4C087/ZA51 4C087/ZA55 4C087/ZA59 4C087/ZA68 4C087/ZA75 4C087/ZA81 4C087/ZA89 4C087/ZA94 4C087/ZA96 4C087/ZB05 4C087/ZB07 4C087/ZB08 4C087/ZB09 4C087/ZB11 4C087/ZB13 4C087/ZB15 4C087/ZB21 4C087/ZB26 4C087/ZB33 4C087/ZB35 4C087/ZC06 4C087/ZC35 4C087/ZC55 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA01 4H045/DA01 4H045/DA50 4H045/DA75 4H045/DA86 4H045/EA22 4H045/EA28 4H045/FA74		

