

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-159982

(P2009-159982A)

(43) 公開日 平成21年7月23日 (2009.7.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 N 15/09 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/00 Z N A A	4 B 0 2 4
<b>C 0 7 K 14/35 (2006.01)</b>	C 0 7 K 14/35	4 B 0 6 3
<b>C 0 7 K 19/00 (2006.01)</b>	C 0 7 K 19/00	4 B 0 6 4
<b>C 1 2 P 21/02 (2006.01)</b>	C 1 2 P 21/02 C	4 B 0 6 5
<b>C 1 2 Q 1/04 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/04	4 C 0 8 4
審査請求 有 請求項の数 30 O L (全 148 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-94008 (P2009-94008)  
 (22) 出願日 平成21年4月8日 (2009.4.8)  
 (62) 分割の表示 特願平9-511464の分割  
 原出願日 平成8年8月30日 (1996.8.30)  
 (31) 優先権主張番号 08/523, 436  
 (32) 優先日 平成7年9月1日 (1995.9.1)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 08/533, 634  
 (32) 優先日 平成7年9月22日 (1995.9.22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 08/620, 874  
 (32) 優先日 平成8年3月22日 (1996.3.22)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 08/659, 683  
 (32) 優先日 平成8年6月5日 (1996.6.5)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397069329  
 コリクサ コーポレイション  
 アメリカ合衆国 19808 デラウェア  
 州, ウィルミントン, センターヴィル ロ  
 ード 2711 ザ ユナイテッド ステ  
 イツ コーポレイション, シーエスシー  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100096183  
 弁理士 石井 貞次  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結核の免疫治療および診断のための化合物および方法

## (57) 【要約】

【課題】 結核に対する防御免疫を誘導するための化合物および方法を開示する。

【解決手段】 提供される化合物は、1つ以上のM. tuberculosisタンパク質の少なくとも1つの免疫原性部分を含有するポリペプチド、およびそのようなポリペプチドをコードするDNA分子を含む。このような化合物は、M. tuberculosis感染に対するワクチンおよび/または薬学的組成物に処方され得るか、または結核の診断のために使用され得る。

【選択図】 図1A

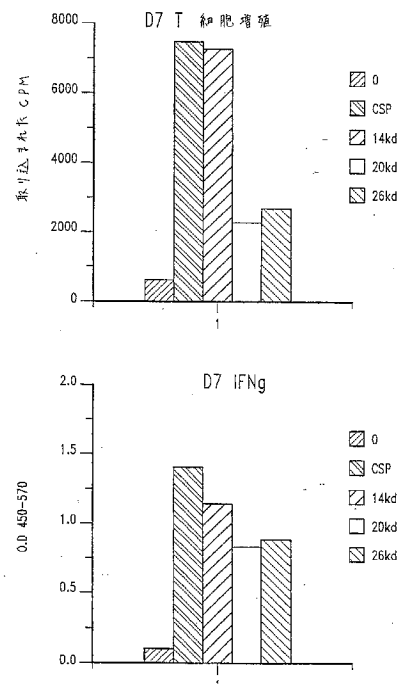


Fig. 1A

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

以下を含む単離されたポリペプチド。

( i ) 配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列；

( i i ) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列の変異体；または

( i i i ) 配列番号 1 0 7 の免疫原性部分

**【請求項 2】**

配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

**【請求項 3】**

配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる、請求項 2 に記載のポリペプチド。

**【請求項 4】**

保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列の変異体を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

**【請求項 5】**

保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列の変異体からなる、請求項 4 に記載のポリペプチド。

**【請求項 6】**

配列番号 1 0 7 の免疫原性部分を含む、請求項 1 に記載のポリペプチド。

**【請求項 7】**

配列番号 1 0 7 の免疫原性部分からなる、請求項 6 に記載のポリペプチド。

**【請求項 8】**

以下を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む、組換えデオキシリボ核酸分子。

( i ) 配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列；

( i i ) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸の変異体；または

( i i i ) 配列番号 1 0 7 の免疫原性部分

**【請求項 9】**

以下を含むポリペプチドをコードするヌクレオチド配列からなる、請求項 8 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

( i ) 配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列；

( i i ) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸の変異体；または

( i i i ) 配列番号 1 0 7 の免疫原性部分

**【請求項 10】**

前記ポリペプチドが配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 8 又は 9 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

**【請求項 11】**

前記ポリペプチドが配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる、請求項 10 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

**【請求項 12】**

前記ポリペプチドが、保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列の変異体を含む、請求項 8 又は 9 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

**【請求項 13】**

前記ポリペプチドが、保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 1 0 7 に記載のアミノ酸配列の変異体からなる、請求項 12 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

**【請求項 14】**

前記ポリペプチドが配列番号 1 0 7 の免疫原性部分を含む、請求項 8 又は 9 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

10

20

30

40

50

## 【請求項 15】

前記ポリペプチドが配列番号 107 の免疫原性部分からなる、請求項 14 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

## 【請求項 16】

配列番号 106 に記載のヌクレオチド配列を含む、請求項 8 に記載の組換えデオキシリボ核酸分子。

## 【請求項 17】

請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のデオキシリボ核酸分子を含む発現ベクター。

## 【請求項 18】

請求項 17 に記載の発現ベクターで形質転換された、単離された宿主細胞。

10

## 【請求項 19】

請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド、およびペプチド結合を介して結合されている 1 以上のさらなる免疫原性 *M. tuberculosis* 配列を含む、組合せポリペプチド。

## 【請求項 20】

薬学的組成物であって、以下：

- (i) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド；
  - (ii) 請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のデオキシリボ核酸分子；または
  - (iii) 請求項 19 に記載の組合せポリペプチド、
- および、生理学的に許容し得る担体を含む、薬学的組成物。

20

## 【請求項 21】

ワクチンであって、以下：

- (i) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド；
  - (ii) 請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のデオキシリボ核酸分子；または
  - (iii) 請求項 19 に記載の組合せポリペプチド、
- および、非特異的免疫応答エンハンサーを含む、ワクチン。

## 【請求項 22】

非特異的免疫応答エンハンサーがアジュバントである、請求項 21 に記載のワクチン。

## 【請求項 23】

薬剤として使用するための請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド。

30

## 【請求項 24】

結核の治療又は予防に使用するための請求項 23 に記載のポリペプチド。

## 【請求項 25】

薬剤として使用するための請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項 26】

結核の治療又は予防に使用するための請求項 25 に記載のポリヌクレオチド。

## 【請求項 27】

以下：

- (i) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド；
  - (ii) 請求項 8 ～ 16 のいずれか 1 項に記載のデオキシリボ核酸分子；または
  - (iii) 請求項 19 に記載の組合せポリペプチド、
- の患者において防御免疫を誘導するためのワクチンの製造における、使用。

40

## 【請求項 28】

患者において結核を検出するための診断剤の製造における、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドの使用。

## 【請求項 29】

以下を含む診断キット。

- (a) 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチド；および
- (b) 該ポリペプチドを患者の皮膚細胞に接触させるに十分な装置。

50

## 【請求項 30】

宿主細胞中での請求項 8 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の DNA 分子の組換え発現を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のポリペプチドを産生するための方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 技術分野

本発明は、一般に、Mycobacterium tuberculosis 感染の検出、処置、および予防に関する。本発明は、より詳細には、Mycobacterium tuberculosis 抗原、またはその部分もしくは他の変異体を含むポリペプチド、および Mycobacterium tuberculosis 感染に対する診断およびワクチン接種のためのこのようなポリペプチドの使用に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

## 発明の背景

結核は、慢性の、感染性疾患であり、一般に Mycobacterium tuberculosis の感染により生じる。結核は発展途上国で主要な疾患であり、そして世界中の先進地域で問題が増大しており、毎年約 8 百万人が新たに発病し、そして 3 百万人が死亡する。感染はかなりの期間無症候性であり得るが、この疾患は、最も一般的には、発熱および空咳を生じる肺の急性炎症として発現する。処置しないでおくと、典型的には、重篤な合併症および死をもたらす。

20

## 【0003】

結核は一般には広範な抗生物質治療を用いて制御され得るが、このような処置はこの疾患の蔓延を妨げるには十分でない。感染した個体は無症候性であり得るが、かなり長い間、伝染性である。さらに、処置レジメに従うことが重要であるが、患者の行動を監視することは困難である。何人かの患者は処置過程を完了せず、これは効果のない処置および薬物耐性の発達に通じ得る。

## 【0004】

結核の蔓延を阻害するためには、有効なワクチン接種および疾患の正確な初期診断が必要である。現在、生細菌を用いるワクチン接種は、防御免疫を誘導するために最も有効な方法である。この目的のために用いられる最も一般的な Mycobacterium は、Mycobacterium bovis の無発病性株である、Bacillus Calmette-Guerin (BCG) である。しかし、BCG の安全性および効力は論争の源であり、そしてアメリカ合衆国のようないくつかの国は、一般大衆にワクチン接種をおこなわない。診断は、一般に、皮膚テストを用いて達成される。皮膚テストは、ツベルクリン PPD (精製されたタンパク質の誘導体) に対する皮内曝露に關与する。抗原特異的 T 細胞応答は、注射後 48 ~ 72 時間で注射部位に測定可能な潜伏を生じ、これはマイコバクテリアの抗原への曝露を示す。しかし、感度および特異性についてはこのテストでは問題があり、そして BCG をワクチン接種された個体は感染した個体と区別され得ない。

30

## 【0005】

マクロファージは M. tuberculosis 免疫性の主要なエフェクターとして作用することが示されたとはいえ、T 細胞はこのような免疫性の優勢なインデューサーである。M. tuberculosis 感染に対する防御における T 細胞の本質的な役割は、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染に関連する CD4 T 細胞の涸渇に起因する、AIDS 患者における M. tuberculosis の頻繁な発生により例示される。マイコバクテリア応答性 CD4 T 細胞は、 $\gamma$ -インターフェロン (IFN- $\gamma$ ) の強力なプロデューサーであることが示されており、これは、次に、マウスにおいてマクロファージの抗マイコバクテリア効果を誘発することも示された。ヒトにおける IFN- $\gamma$  の役割はそれほど明らかでないが、研究により、1,25-ジヒドロキシ-ビタミン D3 単独またはこれと IFN- $\gamma$  または腫瘍壊死因子- $\alpha$  との組み合わせのいずれかが、ヒトマクロファージを活性化して M. tuberculosis 感染を阻害することが示された。さらに、IFN- $\gamma$  がヒトマクロファージを刺激して 1,25-ジヒドロキシ-ビタミン D3 を生じることが知られる

40

50

。同様に、IL-12はM. tuberculosis感染に対する耐性を刺激するのに役割を果たすことが示された。M. tuberculosis感染の免疫学の総説については、ChanおよびKaufmann、Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control, Bloom (編)、ASM Press、Washington, DC、1994を参照のこと。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、当該分野において結核を予防、処置、および検出するための改善されたワクチンおよび方法についての要求が存在する。本発明は、これらの要求を満たし、そしてさらに他の関連する利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

簡潔に述べると、本発明は結核を予防および診断するための化合物および方法を提供する。1つの局面において、可溶性M. tuberculosis抗原の抗原性部分、または保存的置換および/もしくは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含むポリペプチドが提供される。この局面の1つの実施態様において、可溶性抗原は以下のN末端配列の1つを有する：

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号120) ;
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号121) ;
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号122) ;
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号123) ;
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号124) ;
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号125) ;
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (配列番号126) ;
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号127) ;
- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (配列番号128) ;
- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134) ;
- (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135) ; または
- (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136) ;

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

【0008】

関連する局面では、M. tuberculosis抗原の免疫原性部分または保存的置換および/もしくは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含むポリペプチドが提供され、この抗原は以下のN末端配列の1つを有する：

- (m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137) ; または

(n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe (配列番号129)、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

【0009】

別の実施態様では、抗原は、配列番号1、2、4~10、13~25、52、99および101に列挙される配列から成る群から選択されるDNA配列、この配列の相補体、ならびに配列番号1、2、4~10、13~25、52、99および101に列挙される配列またはそれらの相補体に中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA配列によりコードされるアミノ酸配列を含む。

【0010】

関連する局面では、ポリペプチドは、M. tuberculosis抗原の抗原性部分または保存的置換および/もしくは改変のみが異なるこのような抗原の変異体を含む。ここで、抗原は配列番号26~51に列挙される配列から成る群から選択されるDNA配列、これらの配列の相補体、および配列番号26~51に列挙される配列またはそれらの相補体に中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズするDNA配列によりコードされるアミノ酸配列を含む。

10

【0011】

関連する局面では、上記のポリペプチドをコードするDNA配列、これらのDNA配列を含む発現ベクター、およびこのような発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞もまた提供される。

20

【0012】

別の局面では、本発明は第1および第2の本発明のポリペプチド、またはあるいは、本発明のポリペプチドおよび公知のM. tuberculosis抗原を含む融合タンパク質を提供する。

【0013】

他の局面では、本発明は、上記の1つ以上のポリペプチドまたはこのようなポリペプチドをコードするDNA分子、および生理学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。本発明はまた、上記の1つ以上のポリペプチドおよび非特異的免疫応答エンハンサーを含有するワクチンを、1つ以上のこのようなポリペプチドをコードするDNA配列および非特異的免疫応答エンハンサーを含有するワクチンとともに提供する。

30

【0014】

なお別の局面では、患者での防御免疫を誘導するための方法が提供される。この方法は、1つ以上の上記ポリペプチドの有効量を、患者に投与する工程を包含する。

【0015】

本発明のさらなる局面では、患者における結核を検出するための方法および診断キットが提供される。この方法は、患者の表皮細胞と上記の1つ以上のポリペプチドとを接触させる工程、および患者の皮膚上の免疫応答を検出する工程を包含する。診断キットは、患者の表皮細胞とポリペプチドを接触させるに十分な装置と組み合わせた上記の1つ以上のポリペプチドを含む。

40

【0016】

本発明のこれらおよび他の局面は、以下の詳細な説明および添付の図面を参照すれば明らかになる。本明細書中に開示されるすべての文献は、この結果、各々が個々に組み込まれたかのように、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1A】図1AおよびBは、それぞれ、実施例1に記載の14Kd、20Kd、および26Kdの抗原による、第1および第2のM. tuberculosis免疫ドナー由来のT細胞での増殖およびインターフェロン- $\gamma$ 産生の刺激を例示する。

【図1B】図1AおよびBは、それぞれ、実施例1に記載の14Kd、20Kd、および26Kdの抗原による、第1および第2のM. tuberculosis免疫ドナー由来のT細胞での増殖およびイン

50

ターフェロン- 産生の刺激を例示する。

【図 2】図 2 は、2 つの代表的なポリペプチドTbRa3およびTbRa9による、M. tuberculosis免疫個体由来の T 細胞での増殖およびインターフェロン- の産生の刺激を例示する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 8 】

( 配列の識別名 )

配列番号 1 は、TbRa 1 のDNA配列である。

【 0 0 1 9 】

配列番号 2 は、TbRa10のDNA配列である。

【 0 0 2 0 】

配列番号 3 は、TbRa11のDNA配列である。

【 0 0 2 1 】

配列番号 4 は、TbRa12のDNA配列である。

【 0 0 2 2 】

配列番号 5 は、TbRa13のDNA配列である。

【 0 0 2 3 】

配列番号 6 は、TbRa16のDNA配列である。

【 0 0 2 4 】

配列番号 7 は、TbRa17のDNA配列である。

【 0 0 2 5 】

配列番号 8 は、TbRa18のDNA配列である。

【 0 0 2 6 】

配列番号 9 は、TbRa19のDNA配列である。

【 0 0 2 7 】

配列番号 1 0 は、TbRa24のDNA配列である。

【 0 0 2 8 】

配列番号 1 1 は、TbRa26のDNA配列である。

【 0 0 2 9 】

配列番号 1 2 は、TbRa28のDNA配列である。

【 0 0 3 0 】

配列番号 1 3 は、TbRa29のDNA配列である。

【 0 0 3 1 】

配列番号 1 4 は、TbRa2AのDNA配列である。

【 0 0 3 2 】

配列番号 1 5 は、TbRa3のDNA配列である。

【 0 0 3 3 】

配列番号 1 6 は、TbRa32のDNA配列である。

【 0 0 3 4 】

配列番号 1 7 は、TbRa35のDNA配列である。

【 0 0 3 5 】

配列番号 1 8 は、TbRa36のDNA配列である。

【 0 0 3 6 】

配列番号 1 9 は、TbRa 4 のDNA配列である。

【 0 0 3 7 】

配列番号 2 0 は、TbRa 9 のDNA配列である。

【 0 0 3 8 】

配列番号 2 1 は、TbRa B のDNA配列である。

【 0 0 3 9 】

配列番号 2 2 は、TbRa C のDNA配列である。

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

配列番号 2 3 は、TbRa D のDNA配列である。	
【 0 0 4 1 】	
配列番号 2 4 は、YYWCPGのDNA配列である。	
【 0 0 4 2 】	
配列番号 2 5 は、AAMKのDNA配列である。	
【 0 0 4 3 】	
配列番号 2 6 は、TbL-23のDNA配列である。	
【 0 0 4 4 】	
配列番号 2 7 は、TbL-24のDNA配列である。	
【 0 0 4 5 】	10
配列番号 2 8 は、TbL-25のDNA配列である。	
【 0 0 4 6 】	
配列番号 2 9 は、TbL-28のDNA配列である。	
【 0 0 4 7 】	
配列番号 3 0 は、TbL-29のDNA配列である。	
【 0 0 4 8 】	
配列番号 3 1 は、TbH-5のDNA配列である。	
【 0 0 4 9 】	
配列番号 3 2 は、TbH-8のDNA配列である。	
【 0 0 5 0 】	20
配列番号 3 3 は、TbH-9のDNA配列である。	
【 0 0 5 1 】	
配列番号 3 4 は、TbM-1のDNA配列である。	
【 0 0 5 2 】	
配列番号 3 5 は、TbM-3のDNA配列である。	
【 0 0 5 3 】	
配列番号 3 6 は、TbM-6のDNA配列である。	
【 0 0 5 4 】	
配列番号 3 7 は、TbM-7のDNA配列である。	
【 0 0 5 5 】	30
配列番号 3 8 は、TbM-9のDNA配列である。	
【 0 0 5 6 】	
配列番号 3 9 は、TbM-12のDNA配列である。	
【 0 0 5 7 】	
配列番号 4 0 は、TbM-13のDNA配列である。	
【 0 0 5 8 】	
配列番号 4 1 は、TbM-14のDNA配列である。	
【 0 0 5 9 】	
配列番号 4 2 は、TbM-15のDNA配列である。	
【 0 0 6 0 】	40
配列番号 4 3 は、TbH-4のDNA配列である。	
【 0 0 6 1 】	
配列番号 4 4 は、TbH-4-FWDのDNA配列である。	
【 0 0 6 2 】	
配列番号 4 5 は、TbH-12のDNA配列である。	
【 0 0 6 3 】	
配列番号 4 6 は、Tb38-1のDNA配列である。	
【 0 0 6 4 】	
配列番号 4 7 は、TbH38-4のDNA配列である。	
【 0 0 6 5 】	50



配列番号 48 は、TbL-17のDNA配列である。

【0066】

配列番号 49 は、TbL-20のDNA配列である。

【0067】

配列番号 50 は、TbL-21のDNA配列である。

【0068】

配列番号 51 は、TbH-16のDNA配列である。

【0069】

配列番号 52 は、DPEPのDNA配列である。

【0070】

配列番号 53 は、DPEPの推定アミノ酸配列である。

【0071】

配列番号 54 は、DVP N末端抗原のタンパク質配列である。

【0072】

配列番号 55 は、AVGS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0073】

配列番号 56 は、AAMK N末端抗原のタンパク質配列である。

【0074】

配列番号 57 は、YYWC N末端抗原のタンパク質配列である。

【0075】

配列番号 58 は、DIGS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0076】

配列番号 59 は、AEES N末端抗原のタンパク質配列である。

【0077】

配列番号 60 は、DPEP N末端抗原のタンパク質配列である。

【0078】

配列番号 61 は、APKT N末端抗原のタンパク質配列である。

【0079】

配列番号 62 は、DPAS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0080】

配列番号 63 は、TbRa1の推定アミノ酸配列である。

【0081】

配列番号 64 は、TbRa10の推定アミノ酸配列である。

【0082】

配列番号 65 は、TbRa11の推定アミノ酸配列である。

【0083】

配列番号 66 は、TbRa12の推定アミノ酸配列である。

【0084】

配列番号 67 は、TbRa13の推定アミノ酸配列である。

【0085】

配列番号 68 は、TbRa16の推定アミノ酸配列である。

【0086】

配列番号 69 は、TbRa17の推定アミノ酸配列である。

【0087】

配列番号 70 は、TbRa18の推定アミノ酸配列である。

【0088】

配列番号 71 は、TbRa19の推定アミノ酸配列である。

【0089】

配列番号 72 は、TbRa24の推定アミノ酸配列である。

【0090】

10

20

30

40

50

- 配列番号 7 3 は、TbRa26の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 1 】
- 配列番号 7 4 は、TbRa28の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 2 】
- 配列番号 7 5 は、TbRa29の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 3 】
- 配列番号 7 6 は、TbRa2Aの推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 4 】
- 配列番号 7 7 は、TbRa3の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 5 】 10
- 配列番号 7 8 は、TbRa32の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 6 】
- 配列番号 7 9 は、TbRa35の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 7 】
- 配列番号 8 0 は、TbRa36の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 8 】
- 配列番号 8 1 は、TbRa4の推定アミノ酸配列である。  
【 0 0 9 9 】
- 配列番号 8 2 は、TbRa9の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 0 】 20
- 配列番号 8 3 は、TbRa B の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 1 】
- 配列番号 8 4 は、TbRa C の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 2 】
- 配列番号 8 5 は、TbRa D の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 3 】
- 配列番号 8 6 は、YYWCPGの推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 4 】
- 配列番号 8 7 は、TbAAMKの推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 5 】 30
- 配列番号 8 8 は、Tb38-1の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 6 】
- 配列番号 8 9 は、TbH-4の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 7 】
- 配列番号 9 0 は、TbH-8の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 8 】
- 配列番号 9 1 は、TbH-9の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 0 9 】
- 配列番号 9 2 は、TbH-12の推定アミノ酸配列である。  
【 0 1 1 0 】 40
- 配列番号 9 3 は、Tb38-1ペプチド 1 のアミノ酸配列である。  
【 0 1 1 1 】
- 配列番号 9 4 は、Tb38-1ペプチド 2 のアミノ酸配列である。  
【 0 1 1 2 】
- 配列番号 9 5 は、Tb38-1ペプチド 3 のアミノ酸配列である。  
【 0 1 1 3 】
- 配列番号 9 6 は、Tb38-1ペプチド 4 のアミノ酸配列である。  
【 0 1 1 4 】
- 配列番号 9 7 は、Tb38-1ペプチド 5 のアミノ酸配列である。  
【 0 1 1 5 】 50

配列番号 98 は、Tb38-1ペプチド 6 のアミノ酸配列である。

【0116】

配列番号 99 は、DPASのDNA配列である。

【0117】

配列番号 100 は、DPASの推定アミノ酸配列である。

【0118】

配列番号 101 は、DPVのDNA配列である。

【0119】

配列番号 102 は、DPVの推定アミノ酸配列である。

【0120】

配列番号 103 は、ESAT-6のDNA配列である。

【0121】

配列番号 104 は、ESAT-6の推定アミノ酸配列である。

【0122】

配列番号 105 は、TbH-8-2のDNA配列である。

【0123】

配列番号 106 は、TbH-9FLのDNA配列である。

【0124】

配列番号 107 は、TbH-9FLの推定アミノ酸配列である。

【0125】

配列番号 108 は、TbH-9-1のDNA配列である。

【0126】

配列番号 109 は、TbH-9-1の推定アミノ酸配列である。

【0127】

配列番号 110 は、TbH-9-4のDNA配列である。

【0128】

配列番号 111 は、TbH-9-4の推定アミノ酸配列である。

【0129】

配列番号 112 は、Tb38-1F2 INのDNA配列である。

【0130】

配列番号 113 は、Tb38-2F2 RPのDNA配列である。

【0131】

配列番号 114 は、Tb37-FLの推定アミノ酸配列である。

配列番号 115 は、Tb38-INの推定アミノ酸配列である。

【0132】

配列番号 116 は、Tb38-1F3のDNA配列である。

【0133】

配列番号 117 は、Tb38-1F3の推定アミノ酸配列である。

【0134】

配列番号 118 は、Tb38-1F5のDNA配列である。

【0135】

配列番号 119 は、Tb38-1F6のDNA配列である。

【0136】

配列番号 120 は、DVPの推定 N 末端アミノ酸配列である。

【0137】

配列番号 121 は、AVGSの推定 N 末端アミノ酸配列である。

【0138】

配列番号 122 は、AAMKの推定 N 末端アミノ酸配列である。

【0139】

配列番号 123 は、YYWCの推定 N 末端アミノ酸配列である。

10

20

30

40

50

## 【0140】

配列番号124は、DIGSの推定N末端アミノ酸配列である。

## 【0141】

配列番号125は、AEESの推定N末端アミノ酸配列である。

## 【0142】

配列番号126は、DPEPの推定N末端アミノ酸配列である。

## 【0143】

配列番号127は、APKTの推定N末端アミノ酸配列である。

## 【0144】

配列番号128は、DPASの推定アミノ酸配列である。

10

## 【0145】

配列番号129は、DPPD N末端抗原のタンパク質配列である。

## 【0146】

配列番号130～133は、4つのDPPD臭化シアンフラグメントのタンパク質配列である。

## 【0147】

配列番号134は、XDS抗原のN末端タンパク質配列である。

## 【0148】

配列番号135は、AGD抗原のN末端タンパク質配列である。

## 【0149】

配列番号136は、APE抗原のN末端タンパク質配列である。

20

## 【0150】

配列番号137は、XYI抗原のN末端タンパク質配列である。

## 【0151】

発明の詳細な説明

上記のように、本発明は、一般に、結核を予防、処置、および診断するための組成物および方法に関する。本発明の組成物は、M. tuberculosis抗原、または保存的置換および/または改変でのみ異なるこのような抗原の変異体の、少なくとも1つの免疫原性部分を含むポリペプチドを含む。本発明の範囲内のポリペプチドとしては、免疫原性の可溶性M. tuberculosis抗原が挙げられるが、これらに限定されない。「可溶性M. tuberculosis抗原」は、M. tuberculosis培養濾液中に存在するM. tuberculosis起源のタンパク質である。本明細書で使用する用語「ポリペプチド」は、全長タンパク質(すなわち、抗原)を含む、任意の長さのアミノ酸鎖を包含し、ここで、アミノ酸残基は共有ペプチド結合によって連結されている。従って、上記の抗原の1つの免疫原性部分を含むポリペプチドは、全体が免疫原性部分からなり得るか、またはさらなる配列を含み得る。さらなる配列は、天然のM. tuberculosis抗原に由来し得るか、または異種のものであり得、そしてこのような配列は、免疫原性であり得る(そうである必要はない)。

30

## 【0152】

本明細書で使用する「免疫原性」は、患者(例えばヒト)および/または生物学的サンプルにおいて免疫応答(例えば、細胞性)を誘発する能力をいう。特に、免疫原性である抗原(および免疫原性部分またはこのような抗原の他の変異体)は、T細胞、NK細胞、B細胞、およびマクロファージ(ここで、細胞はM. tuberculosis免疫個体由来である)からなる群より選択される1つ以上の細胞を含む生物学的サンプルにおいて、細胞増殖、インターロイキン12産生、および/またはインターフェロン産生を刺激し得る。1つ以上のM. tuberculosis抗原の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドが、一般に、結核を検出するため、または患者において結核に対して防御免疫を誘導するために使用され得る。

40

## 【0153】

本発明の組成物および方法はまた、上記のポリペプチドの変異体を包含する。本明細書で使用する「変異体」は、保存的置換および/または改変のみが天然の抗原と異なり、その結果、ポリペプチドの免疫応答を誘導する能力が保持されているポリペプチドである。

50

このような変異体は、一般に、例えば本明細書中に記載する代表的な手順を使用して、上記のポリペプチド配列の1つを改変し、そして改変されたポリペプチドの免疫原性特性を評価することによって、同定され得る。

#### 【0154】

「保存的置換」は、ペプチド化学の当業者がこのポリペプチドの2次構造およびのヒドロパシー性質が実質的に変化していないことを予測するように、アミノ酸を類似する特性を有する別のアミノ酸で置換する置換である。一般に、以下の群のアミノ酸は、保存的变化を示す：(1)ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；(2)cys、ser、tyr、thr；(3)val、ile、leu、met、ala、phe；(4)lys、arg、his；および(5)phe、tyr、trp、his。

10

#### 【0155】

変異体はまた(またはあるいは)、例えば、ポリペプチドの免疫原性特性、2次構造、およびヒドロパシー性質に最小の影響しか及ぼさないアミノ酸の欠失または付加によって改変され得る。例えば、ポリペプチドは、翻訳と同時にまたは翻訳後にタンパク質の転移を導くタンパク質のN末端でシグナル(またはリーダー)配列に結合され得る。このポリペプチドはまた、ポリペプチド(例えば、ポリ-His)の合成、精製、または同定を容易にするために、または固体支持体へのこのポリペプチドの結合を増強するために、リンカーまたは他の配列に結合され得る。例えば、ポリペプチドは、免疫グロブリンFc領域に結合され得る。

#### 【0156】

関連する局面において、組合せポリペプチドが開示される。「組合せポリペプチド」は、少なくとも1つの上記の免疫原性部分および1つ以上のさらなる免疫原性M. tuberculosis配列を含むポリペプチドであり、これは、ペプチド結合によって単一のアミノ酸鎖に接合されている。この配列は、直接接合される(すなわち、介入アミノ酸なしに)か、または成分ポリペプチドの免疫原性特性を顕著に消失させないリンカー配列(例えば、Gly-Cys-Gly)によって接合され得る。

20

#### 【0157】

一般に、M. tuberculosis抗原、およびこのような抗原をコードするDNA配列は、任意の種々の手順を使用して調製され得る。例えば、可溶性抗原を、当業者に公知の手順(陰イオン交換クロマトグラフィーおよび逆相クロマトグラフィーを含む)によってM. tuberculosis培養濾液から単離し得る。次いで、精製された抗原を、例えば、本明細書中に記載する代表的な方法を使用して、適切な免疫応答(例えば、細胞性)を誘発する能力について評価し得る。次いで、免疫原性抗原を、例えば伝統的なエドマン化学のような技法を使用して部分的に配列決定し得る。EdmanおよびBerg, Eur. J. Biochem. 80:116-132, 1967を参照のこと。

30

#### 【0158】

免疫原性抗原はまた、この抗原をコードするDNA配列を使用して組換え的に産生され得る。このDNA配列は発現ベクターに挿入され、そして適切な宿主内で発現される。可溶性抗原をコードするDNA分子を、可溶性M. tuberculosis抗原に対して特異的に惹起された抗血清(例えば、ウサギ)を用いて、適切なM. tuberculosis発現ライブラリーをスクリーニングすることによって単離し得る。可溶性であるかもしれないしそうでないかもしれない抗原をコードするDNA配列を、M. tuberculosisに感染した患者から得られた血清を用いて、適切なM. tuberculosisゲノムライブラリーまたはcDNA発現ライブラリーをスクリーニングすることによって同定し得る。このようなスクリーニングは、一般に、当業者に周知の技術(例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載される技術)を使用して行われ得る。

40

#### 【0159】

可溶性抗原をコードするDNA配列はまた、単離された可溶性抗原の部分アミノ酸配列に由来する縮重オリゴヌクレオチドにハイブリダイズするDNA配列について、適切なM. tube

50

erculosis cDNAまたはゲノムDNAライブラリーをスクリーニングすることによって、得られ得る。このようなスクリーニングで使用するための縮重オリゴヌクレオチド配列を設計および合成し得、そしてスクリーニングは、(例えば)Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY 1989(および本明細書中で援用された参考文献)に記載されるように行い得る。ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)もまた、当該分野で周知の方法において上記のオリゴヌクレオチドを使用して、cDNAまたはゲノムライブラリーから核酸プローブを単離するために用い得る。次いで、ライブラリースクリーニングを、単離されたプローブを使用して行い得る。

【0160】

あるいは、*M. tuberculosis*に由来するゲノムDNAライブラリーまたはcDNAライブラリーは、1つ以上の*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来する末梢血単核細胞(PBMS)またはT細胞株もしくはクローンを用いて直接的にスクリーニングされ得る。一般に、このようなスクリーニングにおける使用のためのPBMSおよび/またはT細胞は、以下に記載のように調製され得る。直接的ライブラリースクリーニングは、一般に、発現された組換えタンパク質のプールを、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞における増殖および/またはインターフェロン- $\gamma$ 産生を誘導する能力についてアッセイすることにより行われ得る。あるいは、潜在的なT細胞抗原は、第1に、上記のように、抗体反応性に基づいて選択され得る。

【0161】

調製の方法にかかわらず、本明細書中に記載の抗原(およびその免疫原性部分)(これは、可溶性であってもそうでなくてもよい)は、免疫原性応答を誘導する能力を有する。より詳細には、抗原は、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージにおける増殖および/またはサイトカイン産生(すなわち、インターフェロン- $\gamma$ および/またはインターロイキン-12産生)を誘導する能力を有する。抗原に対する免疫原性応答を評価するために使用するための細胞型の選択は、もちろん、所望の応答に依存する。例えば、インターロイキン-12産生は、B細胞および/またはマクロファージを含有する調製物を用いて最も容易に評価される。*M. tuberculosis*で免疫した個体は、*M. tuberculosis*に対する有効なT細胞応答が惹起されたことにより、結核の進行に耐性である(すなわち、実質的に疾患の症状がない)と考えられる個体である。このような個体は、結核タンパク質(PPD)に対する強力に陽性な皮内皮膚試験応答(すなわち、約10mmより大きな硬結直径)および結核病の徴候または症状が無いことに基づいて同定され得る。*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞およびマクロファージは、当業者に公知の方法を用いて調製され得る。例えば、PBMC(例えば、末梢血単核細胞)の調製は、構成細胞のさらなる調製を伴わずに行なわれ得る。PBMCは、一般に例えば、Ficoll<sup>TM</sup>を通しての密度勾配遠心分離を用いて調製され得る(Winthrop Laboratories, NY)。本明細書中に記載されるアッセイにおける使用のためのT細胞はまた、PBMCから直接精製され得る。あるいは、マイコバクテリアタンパク質に対して反応性の富化T細胞株、または個々のマイコバクテリアタンパク質に対して反応性なT細胞クローンが用いられ得る。このようなT細胞クローンは、例えば、マイコバクテリアタンパク質を有する、*M. tuberculosis*で免疫した個体由来のPBMCを2~4週間の期間培養することにより作製され得る。これは、マイコバクテリアタンパク質特異的T細胞のみの拡大を可能にし、このような細胞のみでなる株をもたらす。次いで、これらの細胞は、個々のT細胞特異性をより正確に規定するために、当業者に周知の方法を用いてクローン化および個々のタンパク質で試験され得る。一般に、*M. tuberculosis*で免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージを用いて行われた、増殖および/またはサイトカイン産生(すなわち、インターフェロン- $\gamma$ および/またはインターロイキン-12産生)についてのアッセイで陽性である抗原は、免疫原性であると考えられる。このようなアッセイは、例えば、下記の代表的な手順を用いて行われ得る。このような抗原の免疫原性部分は、同様のアッセイを用いて同定され得、そして本明細書中に記載のポリペプチド内に存在し得る。

10

20

30

40

50

## 【0162】

ポリペプチド（例えば、免疫原性抗原、またはその部分もしくは他の変異体）が細胞増殖を誘導する能力は、細胞（例えば、T細胞および/またはNK細胞）を、ポリペプチドと接触させ、そして細胞の増殖を測定することにより評価される。一般に、約 $10^5$ 個の細胞を評価するために充分であるポリペプチドの量は、約10ng/mL～約100 $\mu$ g/mLの範囲であり、そして好ましくは約10 $\mu$ g/mLである。ポリペプチドと細胞とのインキュベーションは、代表的には37℃で約6日間行われる。ポリペプチドとのインキュベーション後、細胞を増殖応答についてアッセイする。増殖応答は、当業者に公知の方法（例えば、放射標識したチミジンのパルスに細胞を曝露し、そして細胞DNAへの標識の取り込みを測定すること）により評価され得る。一般に、バックグラウンドを超えて少なくとも3倍の増殖増加（すなわち、ポリペプチドなしで培養した細胞について観察された増殖）をもたらすポリペプチドは、増殖を誘導し得ると考えられる。

10

## 【0163】

ポリペプチドが、細胞におけるインターフェロン- $\gamma$  および/またはインターフェロン-12の産生を刺激する能力は、細胞をポリペプチドと接触させ、そして細胞により産生されるインターフェロン- $\gamma$  またはインターロイキン-12のレベルを測定することにより評価され得る。一般に、約 $10^5$ 個の細胞の評価に充分であるポリペプチドの量は、約10ng/mL～約100 $\mu$ g/mLの範囲であり、好ましくは約10 $\mu$ g/mLである。ポリペプチドは、その必要はないが、固体支持体（例えば、米国特許第4,897,268号および同第5,075,109号に記載されるような、ビーズまたは生分解性マイクロスフェア）に固定化され得る。ポリペプチドと細胞とのインキュベーションは、代表的には37℃で約6日間行われる。ポリペプチドとのインキュベーションの後、細胞を、インターフェロン- $\gamma$  および/またはインターロイキン-12（またはそれらの1つ以上のサブユニット）についてアッセイする。インターフェロン- $\gamma$  および/またはインターロイキン-12（またはそれらの1つ以上のサブユニット）は、当業者に公知の方法（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）またはIL-12 P70サブユニットの場合はT細胞の増殖を測定するアッセイのようなバイオアッセイ）により評価され得る。一般に、培養上清1mL（1mLあたり $10^4$ ～ $10^5$ T細胞を含む）あたり少なくとも50pgのインターフェロン- $\gamma$  の産生をもたらすポリペプチドは、インターフェロン- $\gamma$  の産生を刺激し得ると考えられる。 $10^5$ 個のマクロファージまたはB細胞あたり（または $3 \times 10^5$  PMBCあたり）、少なくとも10pg/mLのIL-12 P70サブユニット、および/または少なくとも100pg/mLのIL-12 P40サブユニットの産生を刺激するポリペプチドは、IL-12の産生を刺激し得ると考えられる。

20

30

## 【0164】

一般に、免疫原性抗原は、M.tuberculosisで免疫した個体の少なくとも約25%に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージにおける増殖および/またはサイトカイン産生（すなわち、インターフェロン- $\gamma$  および/またはインターロイキン-12産生）を刺激する抗原である。これらの免疫原性抗原の中でも、優れた治療的特性を有するポリペプチドは、上記のアッセイにおける応答の大きさに基づいて、そして応答が観察された個体の%に基づいて区別され得る。さらに、優れた治療的特性を有する抗原は、M.tuberculosisで免疫していない個体の約25%より多くに由来する細胞におけるインビトロでの増殖および/またはサイトカイン産生を刺激しない。その結果、M.tuberculosis応答性細胞に特異的に起因しない応答を排除する。M.tuberculosisで免疫した個体に由来するT細胞、NK細胞、B細胞、および/またはマクロファージ調製物の高い%において応答を誘導する抗原（他の個体からの細胞調製物における応答の低出現率を有する）は、優れた治療的特性を有する。

40

## 【0165】

優れた治療的特性を有する抗原はまた、ワクチンとして投与した場合に、実験動物におけるM.tuberculosis感染の重篤度を減少させる能力に基づいて同定され得る。実験動物における使用のために適切なワクチン調製物は、以下に詳細に記載される。効率は、細菌数の少なくとも約50%減少および/または実験的感染後の死亡率を少なくとも約40%減少を

50

提供する抗原の能力に基づいて決定され得る。適切な実験動物は、マウス、モルモット、および霊長類を包含する。

#### 【0166】

優れた診断的特性を有する抗原は、一般に、進行中の結核を有する個体で行なった皮内皮膚試験における応答を惹起するが、*M. tuberculosis*に感染していない個体において行なった試験においては惹起しないという能力に基づいて同定され得る。皮膚試験は、一般に、陽性と考えられる少なくとも5mm硬結の応答で、以下に記載のように行われ得る。

#### 【0167】

本明細書中に記載の抗原の免疫原性部分は、Paul, Fundamental Immunology, 第3版, Raven Press, 1993, 243-247頁およびその中に引用される文献において要約されるような周知の技術を用いて調製および同定され得る。このような技術は、免疫原性特性についての天然抗原のポリペプチド部分のスクリーニングを包含する。本明細書中に記載される代表的な増殖およびサイトカイン産生アッセイは、一般に、これらのスクリーニングに用いられ得る。ポリペプチドの免疫原性部分は、このような代表的なアッセイにおいて、完全長抗原により生じる免疫応答と実質的に同様である免疫応答（例えば、増殖、インターフェロン- $\gamma$ 産生および/またはインターロイキン-12産生）を生じる部分である。言い換えれば、抗原の免疫原性部分は、本明細書中に記載のモデル増殖アッセイにおいて完全長抗原により誘導される増殖の少なくとも約20%、そして好ましくは約100%を生じ得る。免疫原性部分はまた、あるいは、本明細書中に記載のモデルアッセイにおいて完全長抗原により誘導されるインターフェロン- $\gamma$  および/またはインターロイキン-12の産生の少なくとも約20%、そして好ましくは約100%を刺激し得る。

#### 【0168】

*M. tuberculosis*抗原の部分および他の変異体は、合成手段または組換え手段により生成され得る。約100より少ないアミノ酸、および一般には約50より少ないアミノ酸を有する合成ポリペプチドを、当業者に周知の技術を用いて生成し得る。例えば、このようなポリペプチドを、伸長するアミノ酸鎖にアミノ酸が連続的に添加される、Merrifield固相合成法のような、任意の市販の固相技術を用いて合成し得る。Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 85: 2149-2146, 1963を参照のこと。ポリペプチドの自動合成のための装置は、Applied BioSystems, Inc., Foster City, CAのような供給者から市販されており、そしてこれを製造者の指示に従って操作し得る。天然の抗原の変異体を、一般に、オリゴヌクレオチド指定部位特異的変異誘発のような、標準的な変異誘発技術を用いて調製し得る。DNA配列の断片もまた、短縮型のポリペプチドの調製を可能にする標準的な技術を用いて取り除き得る。

#### 【0169】

天然の抗原の部分および/または変異体を含む組換えポリペプチドを、当業者に周知の種々の技術を用いてポリペプチドをコードするDNA配列から容易に調製し得る。例えば、培地に組換えタンパク質を分泌する適切な宿主/ベクター系からの上清を、市販のフィルターを用いて最初に濃縮し得る。濃縮の後、濃縮物を、アフィニティマトリックスまたはイオン交換樹脂のような適切な精製マトリクスに適用し得る。最後に、1以上の逆相HPLC工程を用いて組換えタンパク質をさらに精製し得る。

#### 【0170】

当業者に公知の任意の種々の発現ベクターを用いて、本発明の組換えポリペプチドを発現し得る。発現を、組換えポリペプチドをコードするDNA分子を含む発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされた任意の適切な宿主細胞で達成し得る。適切な宿主細胞は、原核生物、酵母および高等真核生物の細胞を含む。好ましくは、使用される宿主細胞は、*E. coli*、酵母もしくはCOSまたはCHOのような哺乳動物細胞株である。この様式で発現されるDNA配列は、天然に存在する抗原、天然に存在する抗原の部分、またはそれらの他の変異体をコードし得る。

#### 【0171】

一般に、調製方法によらず、本明細書中に開示されるポリペプチドは実質的に純粋な形

10

20

30

40

50



態で調製される。好ましくは、ポリペプチドは少なくとも約80%純粋であり、より好ましくは少なくとも約90%純粋であり、そして最も好ましくは少なくとも約99%純粋である。以下に詳細に記載される特定の好ましい実施態様では、実質的に純粋なポリペプチドは、本明細書中に開示される1以上の方法での使用のために薬学的組成物またはワクチンに組み込まれる。

#### 【0172】

ある特定の実施態様では、本発明は、以下のN末端配列の1つを有する可溶性M. tuberculosis抗原の少なくとも免疫原性部分、または保存的置換および/または改変のみが異なるその変異体を含むポリペプチドを開示する：

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Cys-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号120)； 10
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号121)；
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号122)；
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号123)；
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号124)；
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号125)； 20
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ser-Pro-Pro-Ser (配列番号126)；
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号127)；
- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Leu-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Ser-Leu-Ala-Asp-Pro-Asn-Val-Ser-Phe-Ala-Asn (配列番号128)；
- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134)； 30
- (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135)；または
- (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136)、

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得、好ましくはシステイン残基である。上記の(g)として同定された抗原をコードするDNA配列を配列番号52に提供し、そして配列番号52によりコードされるポリペプチドを配列番号53に提供する。上記の(a)として定義された抗原をコードするDNA配列を配列番号101に提供する；その推定のアミノ酸配列を配列番号102に提供する。上記の抗原(d)に対応するDNA配列を配列番号24に提供し、抗原(c)に対応するDNA配列を配列番号25に提供し、そして抗原(i)に対応するDNA配列を配列番号99に提供し；その推定のアミノ酸配列を配列番号100に提供する。 40

#### 【0173】

さらなる特定の実施態様では、本発明は、以下のN末端配列の1つを有するM. tuberculosis抗原の少なくとも1つの免疫原性部分、または保存的置換および/または改変のみが異なるその変異体を含むポリペプチドを開示する。

#### 【0174】

- (m) Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137)；または
- (n) Asp-Pro-Pro-Asp-Pro-His-Gln-Xaa-Asp-Met-Thr-Lys-Gly-Tyr-Tyr-Pro-Gly-Gly-Arg-Arg-Xaa-Phe (配列番号129)、 50

ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得、好ましくはシステイン残基である。

【0175】

他の特定の実施態様では、本発明は、(a)配列番号1、2、4~10、13~25および52のDNA配列；(b)このようなDNA配列の相補物、または(c)(a)または(b)の配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる1以上のアミノ酸配列を含む、可溶性M. tuberculosis抗原（またはこのような抗原の変異体）の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドを開示する。

【0176】

さらなる特定の実施態様では、本発明は、(a)配列番号26~51のDNA配列、(b)このようなDNA配列の相補物、あるいは(c)(a)または(b)の配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる1以上のアミノ酸配列を含む、可溶性であり得るかまたは可溶性でなくてもよい、M. tuberculosis抗原（またはこのような抗原の変異体）の少なくとも免疫原性部分を含むポリペプチドを開示する。

【0177】

上述の特定の実施態様では、M. tuberculosis抗原は、特に本明細書中に列挙される1以上のDNA配列に実質的に相同なDNA配列によりコードされる変異体を含む。本明細書中で使用される「実質的な相同性」は、中程度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズし得るDNA配列を言う。適切な中程度にストリンジェントな条件は、5×SSC、0.5%SDS、1.0 mM EDTA(pH 8.0)での予備洗浄；50~65℃での、5×SSC、一晚、または交差-種相同性の場合、45℃、0.5×SSCでのハイブリダイズ；続く0.1%SDSを含む2×、0.5×および0.2×SSCの各々を用いる65℃での20分間の2回の洗浄を含む。このようなハイブリダイズするDNA配列はまた本発明の範囲内であり、コードの縮重のため、ハイブリダイズするDNA配列によりコードされる免疫原性ポリペプチドをコードするヌクレオチド配列も同様である。

【0178】

関連する局面では、本発明は、第1と第2の本発明のポリペプチドを含む融合タンパク質または、あるいは、本発明のポリペプチドと上述の38kDの抗原またはESAT-6（配列番号103および104）のような公知のM. tuberculosis抗原とを含む融合タンパク質を、このような融合タンパク質の変異体とともに提供する。本発明の融合タンパク質はまた、第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとの間にリンカーペプチドを含み得る。

【0179】

本発明の融合タンパク質をコードするDNA配列を、公知の組換えDNA技術を用いて構築して、第1および第2のポリペプチドをコードする別々のDNA配列を、適切な発現ベクターに集める。第1のポリペプチドをコードするDNA配列の3'末端をペプチドリinkerを用いてまたは用いずに第2のポリペプチドをコードするDNA配列の5'末端に連結し、その結果配列のリーディングフレームは、第1および第2の両方のポリペプチドの生物学的活性を保持する単一の融合タンパク質へ2つのDNA配列のmRNA翻訳を許容する相中に存在する。

【0180】

ペプチドリinker配列を用いて、各々のポリペプチドをその二次構造および三次構造に折り畳むことを確実にするのに十分な間隔を置いて第1のポリペプチドと第2のポリペプチドとを分離し得る。このようなペプチドリinker配列を、当該分野で周知の標準的な技術を用いて融合タンパク質に組み込む。適切なペプチドリinker配列を以下の要因に基づいて選択し得る：(1)可撓性の伸長した構造を採用するそれらの能力；(2)第1および第2のポリペプチド上の機能的なエピトープと相互作用し得る二次構造を採用するそれらの能力のなさ；および(3)ポリペプチドの機能的なエピトープと反応し得る疎水性残基または荷電残基の欠失。好ましいペプチドリinker配列は、Gly、AsnおよびSer残基を含む。ThrおよびAlaのような、他の中性に近いアミノ酸をまたリンカー配列で用い得る。リンカーとして通常に用いられ得るアミノ酸配列は、Marateaら、Gene 40：39-46、1985；Murphyら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83：8258-8262、1986；米国特許第4,935,233号および米国特許第4,751,180号に開示されるものを含む。リンカー配列は、1~約50アミノ酸長

10

20

30

40

50

であり得る。ペプチド配列は、第 1 および第 2 のポリペプチドが、機能的ドメインを分離しかつ立体障害を妨げるために使用され得る非必須 N 末端アミノ酸領域を有する場合には必要でない。

【0181】

連結された DNA 配列は、適切な転写または翻訳調節エレメントに作動可能に結合される。DNA の発現を担う調節エレメントは、第 1 のポリペプチドをコードする DNA 配列の 5' 末端にのみ位置する。同様に、翻訳および転写終止シグナルを終止させるために必要とされる終止コдонは、第 2 のポリペプチドをコードする DNA 配列の 3' 末端にのみ存在する。

【0182】

別の局面では、本発明は、1 つまたはそれ以上の上記ポリペプチドまたは融合タンパク質（あるいはこのようなポリペプチドをコードする DNA 分子）を用いて患者において結核に対して防御免疫を誘導するための方法を提供する。本明細書中で使用されるように、「患者」とは、任意の温血動物、好ましくはヒトを意味する。患者は、疾患で苦しんでいる状態かもしれないし、または検出可能な疾患および / または感染に罹っていない状態かもしれない。換言すれば、防御免疫は、結核を予防または処置するために誘導され得る。

【0183】

この局面において、ポリペプチド、融合タンパク質、または DNA 分子は、一般に薬学的組成物および / またはワクチン中に存在する。薬学的組成物は、1 つまたはそれ以上のポリペプチド（これらのそれぞれは、1 つ以上の上記配列（またはその変異体）を含有し得る）、および生理的に受容可能なキャリアを含み得る。ワクチンは、1 つまたはそれ以上の上記ポリペプチド、およびアジュバントまたはリポソームのような非特異的免疫応答エンハンサー（それには、ポリペプチドが取り込まれている）を含み得る。このような薬学的組成物およびワクチンはまた、組み合わせポリペプチドに取り込まれているかまたは別のポリペプチド中に存在するかのいずれかの、他の *M. tuberculosis* 抗原を含有し得る。

【0184】

あるいは、ワクチンは、1 つまたはそれ以上の上記ポリペプチドをコードする DNA を含有し得、これによって、ポリペプチドをインサイチュで生じさせる。このようなワクチンにおいて、DNA は、核酸発現系、細菌およびウイルスの発現系を含む、当業者に公知の種々の送達系のいずれかに存在し得る。適切な核酸発現系には、患者での発現に必要な DNA 配列（例えば、適切なプロモーターおよび終止シグナル）が含まれる。細菌送達系には、ポリペプチドの免疫原性部分をその細胞表面上で発現する細菌（例えば、*Bacillus-Calmette-Guerrin*）の投与が含まれる。好ましい実施態様では、DNA は、ウイルス発現系（例えば、ワクシニアまたは他のポックスウイルス、レトロウイルス、あるいはアデノウイルス）を用いて導入され得、これには、非病原性の（欠損）複製コンピテントウイルスの使用が含まれ得る。このような発現系に DNA を取り込むための技術は、当業者に周知である。DNA はまた、例えば、Ulmer ら、*Science* 259:1745-1749, 1993 に記載され、かつ Cohen, *Science* 259:1691-1692, 1993 によって総説されるように、「裸」であり得る。裸の DNA の取り込みは、生分解性のビーズ（これは、細胞に効率的に運搬される）上に DNA をコーティングすることにより増大され得る。

【0185】

関連する局面では、上記の DNA ワクチンは、本発明のポリペプチドまたは公知の *M. tuberculosis* 抗原（例えば、上記の 38kD 抗原）のいずれかと同時にまたは連続的に投与され得る。例えば、ワクチンの防御免疫効果を高めるために、本発明のポリペプチドをコードする DNA（「裸」または上記の送達系中でのいずれか）の投与に続き、抗原を投与し得る。

【0186】

投与の経路および頻度、ならびに用量は、個体によって変化し、そして現在 BCG を用いる免疫化に使用されているものと平行し得る。一般に、薬学的組成物およびワクチンは、注射（例えば、皮内、筋肉内、静脈内または皮下）、鼻腔内（例えば、吸入により）、または経口によって投与され得る。1 回と 3 回との間の用量は、1 ~ 36 週間で投与される。好ましくは、3 回の用量を 3 ~ 4 月の間隔で投与し、そして追加ワクチン接種をその後周

10

20

30

40

50

期的に行い得る。別のプロトコルは、個別の患者に適切であり得る。適切な用量は、上記のように投与される場合、免疫化された患者においてM. tuberculosis感染から患者を少なくとも1～2年間防御するのに十分な免疫応答を生じ得る量の、ポリペプチドまたはDNAである。一般に、単回用量中に存在する（または単回用量中のDNAによってインサイチュで産生される）ポリペプチドの量は、宿主1kgあたり約1pg～約100mg、代表的には、約10pg～約1mg、そして好ましくは約100pg～約1μgの範囲である。適切な用量の容積は、患者の体積によって変化するが、代表的には、約0.1mL～約5mLの範囲である。

#### 【0187】

当業者に公知の任意の適切なキャリアが本発明の薬学的組成物に使用され得るが、キャリアのタイプは、投与の様式に依存して変化する。非経口投与（例えば、皮下注射）の場合、キャリアは、好ましくは、水、生理食塩水、アルコール、油脂、ワックスまたは緩衝液を含む。経口投与の場合、上記のキャリアのいずれかまたは固形キャリア（例えば、マンニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウム）が使用され得る。生分解性のマイクロスフェア（例えば、ポリ乳酸ガラクトイド(polylactic garactide)）もまた、本発明の薬学的組成物のキャリアとして使用され得る。適切な生分解性マイクロスフェアは、例えば、米国特許第4,897,268号および同第5,075,109号に開示されている。

#### 【0188】

任意の種々のアジュバントは、免疫応答を非特異的に高めるために本発明のワクチンに使用され得る。ほとんどのアジュバントは、迅速な異化作用から抗原を保護するために設計された基質（例えば、水酸化アルミニウムまたは鉱油）、および非特異的な免疫応答の刺激剤（例えば、リピドA、Bordetella pertussisまたはMycobacterium tuberculosis）を含有する。適切なアジュバントが、市販されており、例えば、Freund's Incomplete AdjuvantとFreund's Complete Adjuvant（Difco Laboratories）、およびMerck Adjuvant 65（Merck and Company, Inc., Rahway, NJ）がある。他の適切なアジュバントには、ミョウバン、生分解性のマイクロスフェア、モノホスホリルリピドAおよびキルA（quil A）が挙げられる。

#### 【0189】

別の局面では、本発明は、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドを用いて、皮膚試験を用いる結核を診断するための方法を提供する。本明細書中で使用されるように、「皮膚試験」とは、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドの皮内注射の後に遅延型過敏症(DTH)反応（例えば、腫脹、発赤または皮膚炎）が測定される、患者で直接行われるアッセイである。このような注射は、ポリペプチドを患者の皮膚細胞と接触させるのに十分に適切な任意のデバイス（例えば、ツベルクリン注射器または1mL注射器）を用いて達成され得る。好ましくは、反応は、注射後少なくとも48時間、より好ましくは48～72時間に測定される。

#### 【0190】

DTH反応は、細胞媒介性免疫応答であり、これは、先に試験抗原（すなわち、使用されたポリペプチドの免疫原性部分、またはその変異体）に曝された患者では、より大きくなる。応答は、定規を用いて視覚的に測定される。一般に、直径約0.5cm以上、好ましくは、直径約1.0cm以上の応答は、陽性応答であり、結核感染を示す。これは、進行中の疾患として顕著であるかもしれないしそうでないかもしれない。

#### 【0191】

本発明のポリペプチドは、好ましくは、皮膚試験で使用するための、上記のポリペプチドおよび生理的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物として処方される。このような組成物は、代表的には、1つまたはそれ以上の上記ポリペプチドを0.1mLの容積中に約1μg～約100μg、好ましくは約10μg～約50μgの範囲の量で含有する。好ましくは、このような薬学的組成物に使用されるキャリアは、適切な保存剤（例えば、フェノールおよび/またはTween 80<sup>TM</sup>）を含む生理食塩水である。

## 【0192】

好ましい実施態様では、皮膚試験に使用されるポリペプチドは、これが反応期間中注射の部位に存続するような十分な大きさである。一般に、長さが少なくとも9アミノ酸のポリペプチドは充分である。ポリペプチドはまた、好ましくは、注射の数時間内にマクロファージによって破壊されて、T細胞に提示される。このようなポリペプチドは、1つまたはそれ以上の上記配列および/または他の免疫原性または非免疫原性配列の反復を含み得る。

## 【0193】

以下の実施例は、限定のためでなく、例示のために提供される。

## 【実施例1】

## 【0194】

M.tuberculosis培養濾過物由来のポリペプチドの精製および特徴付け

本実施例は、培養濾過物からのM.tuberculosis可溶性ポリペプチドの調製を例示する。他に言及されない限り、以下の実施例における全てのパーセントは、容量あたりの重量である。

## 【0195】

M.tuberculosis (H37Ra, ATCC No.25177、またはH37Rv, ATCC No.25618のいずれか)を、滅菌GAS培地で37℃で14日間培養した。次いで、培地を、0.45μmフィルターに通して吸引濾過して(大部分の細胞を残す)滅菌2.5Lボトルに入れた。次いで、培地を、0.2μmフィルターに通して濾過して滅菌4Lボトルに入れた。NaN<sub>3</sub>を培養濾過物に0.04%の濃度に添加した。次いで、ボトルを4℃の低温室に置いた。

## 【0196】

濾過物をオートクレーブした12Lリザーバーに入れ、エタノールでリンスし、10,000kDa MWCO膜を含む400ml Amicon stir cellに濾過物を送り込むことより、培養濾過物を濃縮した。圧力を、窒素ガスを用いて60psiで維持した。この手順により、12L容量を約50mlに減少させた。

## 【0197】

培養濾過物を、重炭酸アンモニウム溶液を2回交換して、8,000kDa MWCOセルロースエステル膜を用いて0.1%重炭酸アンモニウム中に透析した。次いで、タンパク質濃度を、市販のBCAアッセイ(Pierce, Rockford, IL)により決定した。

## 【0198】

次いで、透析した培養濾過物を凍結乾燥し、そしてポリペプチドを蒸留水に再懸濁した。ポリペプチドを、陰イオン交換クロマトグラフィーの初期条件である、0.01mM 1,3ビス[トリス(ヒドロキシメチル)-メチルアミノ]プロパン、pH7.5(Bis-Trisプロパン緩衝液)に対して透析した。分画を、0.01mM Bis-Trisプロパン緩衝液(pH7.5)で平衡化したPOROS 146 II Q/M陰イオン交換カラム4.6mm x 100mm(Perseptive BioSystems, Framingham, MA)でのゲルプロフュージョンクロマトグラフィーを用いて行った。ポリペプチドを、上記の緩衝液系での線形0~0.5M NaClグラジエントで溶出した。カラムの溶出液を220nmの波長でモニターした。

## 【0199】

イオン交換カラムから溶出したポリペプチドのプールを、蒸留水に対して透析し、そして凍結乾燥した。得られた物質を、0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)pH1.9を含む水に溶解し、そしてポリペプチドを、Delta-Pak C18カラム(Waters, Milford, MA)300オングストローム孔サイズ、5ミクロン粒子サイズ(3.9 x 150mm)で精製した。ポリペプチドを、0~60%希釈緩衝液(アセトニトリル中の0.1%TFA)の線形グラジエントでカラムから溶出した。流速は0.75ml/分であり、そしてHPLC溶出液を214nmでモニターした。溶出されたポリペプチドを含む画分を回収し、個々のサンプルの純度を最大にした。約200個の精製されたポリペプチドを得た。

## 【0200】

次いで、精製ポリペプチドを、PBMC調製物においてT細胞増殖を誘導する能力について

10

20

30

40

50

スクリーニングした。PPD皮膚試験ポジティブであることが知られ、そしてそのT細胞がPDおよびMTB由来の粗可溶性タンパク質に応答して増殖することが示されているドナー由来のPBMCを、10% プールヒト血清および50 µg/ml ゲンタマイシンを補充したRPMI 1640を含む培地で培養した。精製ポリペプチドを、0.5~10 µg/mLの濃度で2連で添加した。200 µlの容量の96ウェル丸底プレート中で6日間培養した後、培地の50 µlを、以下の記載のようにIFN- $\gamma$  レベルの決定のために各ウェルから取り出した。次いで、プレートを、さらに18時間トリチウム化チミジンの1 µCi/ウェルでパルスし、採集し、そしてトリチウムの取り込みをガスシンチレーションカウンターを用いて決定した。両方のレプリカで、培地のみで培養された細胞において観察された増殖よりも3倍大きな増殖をもたらす画分を、ポジティブとみなした。

10

## 【0201】

IFN- $\gamma$  を、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)を用いて測定した。ELISAプレートを、室温で4時間、PBS中のヒトIFN- $\gamma$  (PharMingen, San Diego, CA)に対するマウスモノクローナル抗体でコートした。次いで、ウェルを、室温で1時間、5%(W/V)脱脂粉乳を含むPBSでブロックした。次いで、プレートを、PBS/0.2% TWEEN-20中で6回洗浄し、そしてELISAプレート中で培養培地で1:2に希釈したサンプルを、室温で一晩インキュベートした。プレートを再度洗浄し、そしてPBS/10% 正常ヤギ血清で1:3000に希釈したポリクローナルウサギ抗ヒトIFN- $\gamma$  血清を各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温で2時間インキュベートし、洗浄し、そして西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗ウサギIgG(Sigma Chemical Co., St Louis, MO)を、PBS/5% 脱脂粉乳中の1:2000希釈で添加した。さらに室温で2時間のインキュベーションの後、プレートを洗浄し、そしてTMB基質を添加した。反応を、1N硫酸で20分後に停止させた。光学密度を、参照波長として570nmを用いて450nmで測定した。両方のレプリカで、培地のみで培養した細胞からの平均ODよりも2倍大きなOD+3標準偏差を示す画分を、ポジティブとみなした。

20

## 【0202】

配列決定のために、ポリペプチドを個々に、Biobrene<sup>TM</sup>(Perkin Elmer/Applied Biosystems Division, Foster City, CA)処理したガラスファイバーフィルター上で乾燥した。ポリペプチドを有するフィルターを、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492 タンパク質配列決定機にロードした。ポリペプチドをアミノ末端から、従来のEdman化学を使用して配列決定した。アミノ酸配列を、適切なPTH誘導体標準に対するPTHアミノ酸誘導体の保持時間を比較することより、各ポリペプチドについて決定した。

30

## 【0203】

上記の手順を用いて、以下のN末端配列を有する抗原が単離された：

- (a) Asp-Pro-Val-Asp-Ala-Val-Ile-Asn-Thr-Thr-Xaa-Asn-Tyr-Gly-Gln-Val-Val-Ala-Ala-Leu (配列番号54)；
- (b) Ala-Val-Glu-Ser-Gly-Met-Leu-Ala-Leu-Gly-Thr-Pro-Ala-Pro-Ser (配列番号55)；
- (c) Ala-Ala-Met-Lys-Pro-Arg-Thr-Gly-Asp-Gly-Pro-Leu-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Gly-Arg (配列番号56)；
- (d) Tyr-Tyr-Trp-Cys-Pro-Gly-Gln-Pro-Phe-Asp-Pro-Ala-Trp-Gly-Pro (配列番号57)；
- (e) Asp-Ile-Gly-Ser-Glu-Ser-Thr-Glu-Asp-Gln-Gln-Xaa-Ala-Val (配列番号58)；
- (f) Ala-Glu-Glu-Ser-Ile-Ser-Thr-Xaa-Glu-Xaa-Ile-Val-Pro (配列番号59)；
- (g) Asp-Pro-Glu-Pro-Ala-Pro-Pro-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Ala-Ala-Pro-Pro-Ala (配列番号60)；および
- (h) Ala-Pro-Lys-Thr-Tyr-Xaa-Glu-Glu-Leu-Lys-Gly-Thr-Asp-Thr-Gly (配列番号61)；

40

ここでXaaは任意のアミノ酸であり得る。

## 【0204】

50

さらなる抗原を、上記の手順に加えて、微細孔HPLC精製工程を用いて単離した。詳細には、上記のクロマトグラフィーの精製工程による抗原の混合物を含む20  $\mu$ lの画分を、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Model 172 HPLCにおいて、7ミクロンの孔サイズ、カラムサイズ1mm  $\times$  100mmを有するAquapore C18カラム (Perkin Elmer/Applied Biosystems Division, Foster City, CA) 上で精製した。画分を、水 (0.05% TFA) 中のアセトニトリル (0.05% TFAを含む) の1% / 分の線形グラジエントを用いて、80  $\mu$ l / 分の流速でカラムから溶出した。溶出液を250nmでモニターした。元の画分を、4つの主要なピークと他の小さな成分とに分離し、そして12.054Kdの分子量 (質量スペクトル測定による) および以下のN末端配列を有することが示されたポリペプチドを得た:

- (i) Asp-Pro-Ala-Ser-Ala-Pro-Asp-Val-Pro-Thr-Ala-Ala-Gln-Gln-Thr-Ser-Leu-Leu-Asn-Asn-Leu-Ala-Asp-Pro-Asp-Val-Ser-Phe-Ala-Asp (配列番号 62)

10

このポリペプチドは、上記のアッセイを用いるPBMC調製物において増殖およびIFN- $\gamma$  産生の誘発を示した。

#### 【0205】

さらなる可溶性抗原を、M. tuberculosis培養濾過物から以下のように単離した。M. tuberculosis培養濾過物を上記のように調製した。Bis-Trisプロパン緩衝液 (pH5.5) に対する透析後、Bis-Trisプロパン緩衝液 (pH5.5) で平衡化したPoros QEカラム4.6  $\times$  100mm (Perseptive Biosystems) での陰イオン交換クロマトグラフィーを用いて分画を行った。ポリペプチドを、10ml / 分の流速で、先の緩衝液系中での0 ~ 1.5MのNaCl線形グラジエントを用いて溶出した。カラム溶出液を214nmの波長でモニターした。

20

#### 【0206】

イオン交換カラムから溶出した画分をプールし、そしてPoros R2カラム4.6  $\times$  100mm (Perseptive Biosystems) を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。ポリペプチドを、5ml / 分の流速で、0 ~ 100%のアセトニトリル (0.1% TFA) の線形グラジエントを用いて、カラムから溶出した。溶出液を214nmでモニターした。

#### 【0207】

溶出したポリペプチドを含む画分を凍結乾燥し、そして80  $\mu$ lの水性の0.1%のTFAに再懸濁し、そしてさらに2ml / 分の流速で、0 ~ 100%のアセトニトリル (0.1%のTFA) の線形グラジエントを用いて、Vydac C4カラム4.6  $\times$  150mm (Western Analytical, Temecula, CA) での逆相クロマトグラフィーに供した。溶出液を214nmでモニターした。

30

#### 【0208】

生物学的活性を有する画分を、1つの主要なピークと他の小さな成分に分離した。PVDF膜上でのこのピークのウェスタンブロットは、分子量14Kd、20Kd、および26Kdの3つの主要なバンドを明らかにした。これらのポリペプチドが、それぞれ以下のN末端配列を有することを決定した:

- (j) Xaa-Asp-Ser-Glu-Lys-Ser-Ala-Thr-Ile-Lys-Val-Thr-Asp-Ala-Ser (配列番号134);  
 (k) Ala-Gly-Asp-Thr-Xaa-Ile-Tyr-Ile-Val-Gly-Asn-Leu-Thr-Ala-Asp (配列番号135); および  
 (l) Ala-Pro-Glu-Ser-Gly-Ala-Gly-Leu-Gly-Gly-Thr-Val-Gln-Ala-Gly (配列番号136)、ここでXaaは任意のアミノ酸であり得る。

40

#### 【0209】

上記のアッセイを用いて、これらのポリペプチドがPBMC調製物において増殖およびIFN- $\gamma$  産生を誘発することを示した。図1AおよびBは、それぞれ、最初の、および2番目のドナー由来のPBMC調製物を用いるこのようなアッセイの結果を示す。

#### 【0210】

上記の(a)、(c)、(d)、および(g)と称される抗原をコードするDNA配列を、N末端配列に対応し、そしてM. tuberculosisコドン偏向を含む<sup>32</sup>P末端標識された変性オリゴヌクレオチドを用いて、M. tuberculosisゲノムライブラリーをスクリーニングすることによっ

50

て得た。配列番号101で提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(a)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。配列番号101によりコードされるポリペプチドは配列番号102に提供される。配列番号52で提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(g)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。配列番号52によりコードされるポリペプチドは配列番号53に提供される。配列番号24に提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(d)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行い、そして配列番号25に提供される配列を有するクローンを先に同定した抗原(c)に対応するプローブを用いてスクリーニングを行った。

#### 【0211】

先のアミノ酸配列を、DNA STARシステムを用いてgen bank中の公知のアミノ酸配列と比較した。検索したデータベースは約173,000タンパク質を含み、そしてこれは、翻訳されたタンパク質配列とSwiss, PIRデータベースの組み合わせである (Version 87)。抗原(a)~(h)および(i)についてのアミノ酸配列との有意な相同性がないことを検出した。

#### 【0212】

抗原(i)のアミノ酸配列は、M. leprae由来の配列に相同であることを見出した。全長のM. leprae配列を、GENBANKから得られた配列を用いてゲノムDNAから増幅した。次いで、この配列を用いて、以下の実施例2に記載のM. tuberculosisライブラリーをスクリーニングし、そしてM. tuberculosisホモログの全長のコピーを得た (配列番号99)。

#### 【0213】

抗原(j)のアミノ酸配列は、DNA配列から翻訳された既知のM. tuberculosisタンパク質に対して相同であることを見出した。本発明者らの知識の限りでは、このタンパク質がT細胞刺激活性を有することは、これまでに示されていなかった。抗原(k)のアミノ酸配列が、M. leprae由来の配列に関連することを見出した。

#### 【0214】

上記の、3つのPPDポジティブドナーを用いる、増殖およびIFN- $\gamma$  アッセイにおいて、先に提供された代表的な抗原についての結果を表1に示す：

#### 【表1】

表1  
PBMC 増殖および IFN- $\gamma$  アッセイの結果

配列	増殖	IFN- $\gamma$
(a)	+	—
(c)	+++	+++
(d)	++	++
(g)	+++	+++
(h)	+++	+++

#### 【0215】

表1において、2から4の間の刺激指標 (SI) (培地のみで培養した細胞と比較した) を与える応答を、+で評点をつけ、1  $\mu$ g以下の濃度で4~8または2~4のSIを++で評点をつけ、そして8より大きいSIを+++で評点をつけた。配列(i)の抗原は、増殖およびIFN- $\gamma$  アッセイの両方において、1つのドナーについては高いSI (+++ )、および2つの他のドナーについては低いSI (+ +および+) を有することを見出した。これらの結果は、これらの抗原が増殖および/またはインターフェロン- $\gamma$  産生を誘発し得ることを示す。

#### 【実施例2】

#### 【0216】

M. tuberculosis抗原の単離のための患者の血清の使用



この実施例は、M. tuberculosis感染個体由来の血清を用いてスクリーニングすることにより、M. tuberculosis溶解物から抗原を単離することを説明する。

【0217】

乾燥させたM. tuberculosis H37Ra (Difco Laboratories) を2% NP40溶液に添加し、そしてあるいは、3回ホモジネートおよび超音波処理した。得られた懸濁物を微量遠心チューブで13,000rpmで遠心分離し、そして上清を0.2ミクロンのシリンジフィルターに通した。濾液をMacro Prep DEAEビーズ (BioRad, Hercules, CA) に結合させた。ビーズを20mMのTris (pH7.5) で大規模に洗浄し、そして結合したタンパク質を1MのNaClを用いて溶出した。1M NaCl溶出液を10mMのTris (pH7.5) に対して一晚透析した。透析した溶液を、DNaseおよびRNaseを用いて、0.05mg/mlで30分間室温で処理し、ついで-D-マンノシダーゼ 0.5U/mgを用いてpH4.5で3~4時間室温で処理した。pH7.5に戻した後、材料をFPLCで、Bio Scale-Q-20カラム (BioRad) を通して分画した。画分を9つのプールと組み合わせ、Centriprep 10 (Amicon, Beverley, MA) で濃縮し、次いで本発明の他の抗原と免疫反応性でないM. tuberculosis感染患者由来の血清プールを用いて、血清学的活性についてウェスタンブロットによりスクリーニングした。

10

【0218】

ほとんどの反応性画分をSDS-PAGEで泳動し、そしてPVDFに転移させた。以下の配列を生じる約85Kdのバンドを切り出した：

(m)Xaa-Tyr-Ile-Ala-Tyr-Xaa-Thr-Thr-Ala-Gly-Ile-Val-Pro-Gly-Lys-Ile-Asn-Val-His-Leu-Val (配列番号137)、ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり得る。

20

【0219】

上記のようなこの配列と遺伝子バンクの配列との比較は、既知の配列に対して有意な相同性がないことを明らかにした。

【実施例3】

【0220】

M. tuberculosis抗原をコードするDNA配列の調製

この実施例は、M. tuberculosisで感染させた患者から得た血清、または可溶性M. tuberculosis抗原に対して惹起した抗血清を用いてM. tuberculosis発現ライブラリーをスクリーニングすることによる、M. tuberculosis抗原をコードするDNA配列の調製を説明する。

30

【0221】

A. ウサギ抗血清を用いるM. tuberculosis可溶性抗原の調製

ゲノムDNAをM. tuberculosis株H37Raから単離した。DNAをランダムに切断し、そしてLambda ZAP発現系 (Stratagene, La Jolla, CA) を用いて発現ライブラリーを構築した。ウサギ抗血清を、M. tuberculosis培養物の濃縮した上清でウサギを免疫することにより、M. tuberculosis株H37Ra、H37Rv、およびErdmanの分泌タンパク質に対して生成させた。詳細には、最初にウサギを、10μgのムラミルジペプチド (Calbiochem, La Jolla, CA) および1mlの不完全フロイントアジュバントを含む2mlの全容量中の200μgのタンパク質抗原で皮下免疫した。4週間後、ウサギを不完全フロイントアジュバント中の100μgの抗原で皮下的に追加免疫した。最後に、ウサギを、4週間後に50μgのタンパク質抗原で静脈内免疫した。抗血清を用いて、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載のように発現ライブラリーをスクリーニングした。免疫反応性抗原を発現するバクテリオファージブランクを精製した。ブランク由来のファージミドをレスキューし、そしてM. tuberculosisクロンのヌクレオチド配列を推定した。

40

【0222】

32個のクロンを精製した。これらのうち25個がヒトM. tuberculosisにおいて以前に同定されていない配列を示した。組換え抗原を発現させ、そして精製した抗原を実施例1に記載のような免疫学的分析に用いた。Skeikyら、J. Exp. Med. 181: 1527-1537, 1995

50

に記載のように、タンパク質をIPTGにより誘導し、そしてゲル溶出により精製した。このスクリーニングで同定されたDNA分子の代表的な配列を配列番号1～25に提供する。対応する推定アミノ酸配列を、配列番号63～87に示す。

#### 【0223】

上記のデータベースを用いる遺伝子バンク中の既知の配列とこれらの配列との比較において、TbRA2A、TbRA16、TbRA18、およびTbRA29（配列番号76、68、70、75）として本明細書中以下で参照されるクローンが、*Mycobacterium leprae*の既に同定された配列に対していくらかの相同性を示したが、*M. tuberculosis*においては示さなかったことを見出した。TbRA11、TbRA26、TbRA28、およびTbDPEP（配列番号65、73、74、53）は、*M. tuberculosis*において以前に同定された配列であった。TbRA1、TbRA3、TbRA4、TbRA9、TbRA10、TbRA13、TbRA17、TbRA19、TbRA29、TbRA32、TbRA36、ならびにオーバーラップするクローンTbRA35およびTbRA12（それぞれ、配列番号63、77、81、82、64、67、69、71、75、78、80、79、66）に対して有意な相同性がないことを見出した。クローンTbRa24はクローンTbRa29とオーバーラップしている。

10

#### 【0224】

代表的な組換え抗原について行われ、そしていくつかの異なる*M. tuberculosis*免疫患者由来のT細胞調製物を用いたPBMC増殖およびインターフェロン-γアッセイの結果を、それぞれ表2および3に示す。

#### 【表2】

表2

代表的な可溶性抗原に対するPBMC増殖の結果

抗原	患者												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	—	—	±	++	—	—	±	±	—	—	+	±	—
TbRa3	—	±	++	—	±	—	—	++	±	—	—	—	—
TbRa9	—	—	nt	nt	++	++	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa10	—	—	±	±	±	+	nt	±	—	+	±	±	—
TbRa11	±	±	+	++	++	+	nt	—	++	++	++	±	nt
TbRa12	—	—	+	+	±	++	+	±	±	—	+	—	—
TbRa16	nt	nt	nt	nt	—	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa24	nt	nt	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa26	—	+	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa29	nt	nt	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa35	++	nt	++	++	++	++	nt	++	++	++	++	++	nt
TbRaB	nt	nt	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaC	nt	nt	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaD	nt	nt	nt	nt	—	—	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
AAMK	—	—	±	—	—	—	nt	—	—	—	nt	±	nt
YY	—	—	—	—	—	—	nt	—	—	—	nt	+	nt
DPEP	—	+	—	++	—	—	nt	++	±	+	±	±	nt
コントロール	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

nt＝試験していない

20

30

40

【表 3】

表 3

代表的な可溶性抗原に対する PBMC インターフェロン- $\gamma$  産生の結果

抗原	患者												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
TbRa1	+	++		+++	+	-		±	-	-	+	±	-
TbRa3	-	±	++	-	±	-	-	++	±	-	-	-	-
TbRa9	++	+	nt	nt	++	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa10	+	+	±	±	±	+	nt	±	-	+	±	±	-
TbRa11		±	+	++	++	+	nt	-	++	++	++	±	nt
TbRa12	-	-	+	+	±	+++	+	±	±	-	+	-	-
TbRa16	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa24	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa26	++	++	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa29	nt	nt	nt	nt	+	-	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRa35	++	nt	++	++	+++	+++	nt	++	++	+++	+++	++	nt
TbRaB	nt	nt	nt	nt	++	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaC	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
TbRaD	nt	nt	nt	nt	+	+	nt	nt	nt	nt	nt	nt	nt
AAMK	-	-	±	-	-	-	nt	-	-	-	nt	±	nt
YY	-	-	-	-	-	-	nt	-	-	-	nt	+	nt
DPEP	+	+	+	+++	+	-	nt	+++	±	+	±	±	nt
コントロール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

## 【 0 2 2 5 】

表 2 および 3 において、1.2 ~ 2 の間の刺激指標 (SI) (培地のみで培養した細胞と比較した) を与える応答を ± で評点をつけ、2 ~ 4 の SI を + で評点をつけ、1  $\mu$ g 以下の濃度で 4 ~ 8 または 2 ~ 4 の SI を ++ で評点をつけ、そして 8 より大きい SI を +++ で評点をつけした。さらに、増殖および IFN- $\gamma$  産生における濃縮の効果を添付の図において先の抗原の 2 つについて示す。増殖およびインターフェロン- $\gamma$  産生の両方について、TbRa3 は ++ で評点をつけられ、そして TbRa9 は + で評点をつけられた。

## 【 0 2 2 6 】

これらの結果は、これらの可溶性抗原が *M. tuberculosis* 免疫個体由来の T 細胞において増殖および / またはインターフェロン- $\gamma$  産生を誘発し得ることを示す。

40

## 【 0 2 2 7 】

B. *M. tuberculosis* 抗原をコードする DNA 配列を同定するための患者血清の使用

上記のゲノム DNA ライブラリー、およびさらなる H37Rv ライブラリーを、進行性の結核の患者から得た血清プールを用いてスクリーニングした。H37Rv ライブラリーを調製するために、*M. tuberculosis* H37Rv 株のゲノム DNA を単離し、部分的な Sau3A 消化にかけ、そしてこれを用いて、ラムダ Zap 発現系 (Stratagene, La Jolla, Ca) を用いて発現ライブラリーを構築した。3 つの異なる血清プール (それぞれ、進行性の肺疾患または胸膜疾患の 3 個体から得た血清を含有する) を、発現スクリーニングにおいて用いた。プールを TbL、TbM、および TbH と称し、ELISA および免疫プロットフォーマットの両方における H37Ra 溶解

50

物との相対的反応性（すなわち、TbL = 低反応性、TbM = 中反応性、およびTbH = 高反応性）に注目した。7人の進行性肺結核の患者由来の第4の血清プールもまた用いた。どの血清にも、組換え38kD *M. tuberculosis* H37Raリン酸結合タンパク質との増大した反応性はなかった。

#### 【0228】

全プールを*E. coli*溶解物に予め吸着させ、そしてこれを用いて、Sambrookら、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratories, Cold Spring Harbor, NY, 1989に記載のようにH37RaおよびH37Rv発現ライブラリーをスクリーニングした。免疫反応性抗原を発現するバクテリオファージブランクを精製した。ブランク由来のファージミドをレスキューし、そして*M. tuberculosis*クローンのヌクレオチド配列を推定した。

10

#### 【0229】

32個のクローンを精製した。これらのうち31個が、ヒト*M. tuberculosis*において以前に同定されていない配列を示した。同定したDNA分子の代表的な配列を、配列番号26～51および105に提供する。これらのうち、TbH-8およびTbH-8-2（配列番号105）が、同一のクローン由来の連続していないDNA配列であり、そしてTbH-4（配列番号43）およびTbH-4-FWD（配列番号44）が、同一のクローン由来の連続していない配列である。本明細書中以降でTb38-1、TbH-4、TbH-8、TbH-9、およびTbH-12と同定した抗原のアミノ酸配列を配列番号88～92に示す。先に特定したデータベースを用いた、これらの配列と遺伝子バンクにおける既知の配列との比較は、TbH-4、TbH-8、TbH-9、およびTbM-3に対して有意な相同性がないことを明らかにした。一方、弱い相同性をTbH-9に対して見出した。TbH-12が、*M. paratuberculosis*（受託番号第S28515号）において以前に同定された34kD抗原性タンパク質に対して相同であることを見出した。Tb38-1が、*M. bovis*（受託番号第U34848号）および*M. tuberculosis*（Sorensenら、*Infect. Immun.* 63:1710-1717, 1995）において以前に同定された抗原ESAT-6のオープンリーディングフレームの34塩基対上流に位置することを見出した。

20

#### 【0230】

Tb38-1およびTbH-9（ともにH37Raライブラリーから単離された）由来のプロープを用いて、H37Rvライブラリーにおいてクローンを同定した。Tb38-1は、Tb38-1-1F2、Tb38-1F3、Tb38-1F5およびTb38-1F6（配列番号112、113、116、118、および119）にハイブリダイズした。（配列番号112および113は、クローンTb38-1F2由来の連続していない配列である）。Tb38-1F2において、2つのオープンリーディングフレームを推定した；1つは、Tb37FL（配列番号114）に相当し、2番目の配列（部分配列）は、Tb38-1のホモログであり得、そしてTb38-IN（配列番号115）と呼ぶ。Tb38-1F3の推定アミノ酸配列を配列番号117に示す。TbH-9プロープは、H37Rvライブラリーにおいて3つのクローンを同定した：TbH-9-FL（配列番号106）、これは、TbH-9（R37Ra）のホモログであり得る、TbH-9-1（配列番号108）、およびTbH-9-4（配列番号110）、これらの全ては、TbH-9に対して高度に関連した配列である。これらの3つのクローンの推定アミノ酸配列を配列番号107、109、および111に示す。

30

#### 【0231】

Tb38-1、ESAT-6および他の代表的な組換え抗原で行ったT細胞アッセイの結果を、以下の表4A、Bおよび5にそれぞれ示す：

40

【表 4】

表4A

代表的な抗原に対するPBMC増殖の結果ドナー

抗原	ドナー										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	-	-	++	-	+	-	++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	-	+	-	+	+	++	+++
TbH-9	++	++	-	++	±	±	++	++	++	++	++

10

表4B

代表的な抗原に対するPBMCインターフェロン $\gamma$ 産生の結果ドナー

抗原	ドナー										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Tb38.1	+++	+	-	+	+	+++	-	++	-	+++	+++
ESAT-6	+++	+	+	+	+	+	-	+	+	+++	+++
TbH-9	++	++	-	+++	±	±	+++	+++	++	+++	++

20

【表 5】

表5

代表的な抗原に対するT細胞応答の概要抗原

抗原	増殖			インターフェロン $\gamma$			計
	患者4	患者5	患者6	患者4	患者5	患者6	
TbH9	++	++	++	+++	++	++	13
TbM7	-	+	-	++	+	-	4
TbH5	-	+	+	++	++	++	8
TbL23	-	+	±	++	++	+	7.5
TbH4	-	++	±	++	++	±	7
-コントロール	-	-	-	-	-	-	0

30

【0232】

40

これらの結果は、本発明のM.tuberculosis抗原およびESAT-6は共に、増殖および/またはM.tuberculosis免疫個体由来のT細胞におけるインターフェロン $\gamma$ 産生を誘発し得ることを示す。発明者が知る限りでは、ESAT-6は、ヒト免疫応答を刺激することは以前には示されていなかった。

【0233】

抗原Tb38-1のアミノ酸配列をカバーする6個のオーバーラップするペプチドのセットを、実施例4に記載の方法を用いて構築した。これらのペプチドの配列(本明細書中以降でpep1-6と称する)をそれぞれ、配列番号93~98に提供する。これらのペプチドを用いたT細胞アッセイの結果を表6および7に示す。これらの結果は、増殖およびM.tuberculosis免疫個体由来のT細胞におけるインターフェロン $\gamma$ 産生を誘発し得るTb38-1内のT細胞エ

50

ピトーブの存在を確認し、そしてその位置決めを助ける。

【表 6】

表6  
Tb38-1ペプチドに対するPBMC増殖の結果ペプチド

ペプチド	患者												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	-	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
コントロール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

【表 7】

表7  
Tb38-1ペプチドに対するPBMCインターフェロン $\gamma$ 産生の結果ペプチド

ペプチド	患者												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
pep1	+	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	+
pep2		-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	+
pep3	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±
pep4	++	-	-	-	-	-	+	-	±	±	-	-	+
pep5	++	±	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+
pep6	+	++	-	-	-	-	±	-	±	+	-	-	+
ローラーコントロール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

## 【実施例 4】

## 【0234】

ツベルクリン精製タンパク質誘導体由来のポリペプチドの精製および特徴付け

40

M. tuberculosisポリペプチドを、ツベルクリン精製タンパク質誘導体(PPD)から以下のように単離した。

## 【0235】

PPDを、いくつかの改変を加えて公開されたとおりに調製した (Seibert, F.ら、Tuberculin purified protein derivative. Preparation and analyses of a large quantity for standard. The American Review of Tuberculosis 44:9-25, 1941)。

## 【0236】

M. tuberculosis Rv株をローラーボトル中で合成培地において37℃で6週間増殖させた。次いで、増殖させた細菌を含むボトルを、3時間、水蒸気中で100℃まで加熱した。培養物を0.22μmフィルターを用いて滅菌濾過し、そして液相を3kDカットオフメンブレンを

50

用いて20回濃縮した。タンパク質を、50%硫酸アンモニウム溶液で1回および25%硫酸アンモニウム溶液で8回、沈澱させた。得られたタンパク質(PPD)を、Biocad HPLCシステム(Perseptive Biosystems, Framingham, MA)においてC18カラム(7.8×300mm; Waters, Milford, MA)を用いる逆相液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)により分画した。画分を、0~100%緩衝液(アセトニトリル中0.1% TFA)からの線形グラジエントを用いてカラムから溶出した。流速は10ml/分であり、そして溶出液を214nmおよび280nmでモニターした。

【0237】

6つの画分を採集し、乾燥し、PBS中に懸濁し、そしてM.tuberculosis感染モルモットにおいて、遅延型過敏(DTH)反応の誘発について個々に試験した。1つの画分が、強いDTH反応を誘発することを見出し、そしてこれを、Perkin Elmer/Applied Biosystems Division Model 172 HPLCの微細孔Vydac C18カラム(カタログ番号218TP5115)においてさらにRP-HPLCにより続けて分画した。画分を、80μl/分の流速を有する5~100%緩衝液(アセトニトリル中0.05% TFA)からの線形グラジエントを用いて溶出した。溶出液を215nmでモニターした。8つの画分を採集し、そしてM.tuberculosis感染モルモットにおいてDTHの誘発について試験した。1つの画分が、約16mmの硬結の強いDTHを誘発することが見出された。他の画分は、検出可能なDTHを誘導しなかった。陽性画分をSDS-PAGEゲル電気泳動にかけ、そして約12kD分子量の単一のタンパク質バンドを含有することを見出した。

10

【0238】

このポリペプチド(本明細書中以降でDPPDと称する)を、上記のようにPerkin Elmer/Applied Biosystems Division Procise 492タンパク質配列決定装置を用いてアミノ末端から配列決定し、そしてこれが配列番号129に示すN末端配列を有することを見出した。上記のような、この配列と遺伝子バンクにおける既知の配列との比較は、公知のホモロジーがないことを明らかにした。DPPDの4つの臭化シアンフラグメントを単離し、そしてこれが配列番号130~133に示す配列を有することを見出した。

20

【0239】

抗原DPPDがヒトPBMCを刺激して、増殖およびIFN- $\gamma$ を産生する能力を実施例1に記載のようにアッセイした。表8に示すように、DPPDは増殖を刺激し、そして大量のIFN- $\gamma$ の産生を惹起することを見出した;市販のPPDにより惹起されるよりも高程度である。



【表 8】

表8

DPPDに対する増殖およびインターフェロン $\gamma$ アッセイの結果ドナー

PBMCドナー	刺激因子	増殖 (CPM)	IFN- $\gamma$ (OD <sub>450</sub> )
A	培地	1,089	0.17
	PPD(市販)	8,394	1.29
	DPPD	13,451	2.21
B	培地	450	0.09
	PPD(市販)	3,929	1.26
	DPPD	6,184	1.49
C	培地	541	0.11
	PPD(市販)	8,907	0.76
	DPPD	23,024	>2.70

10

20

## 【実施例 5】

## 【0240】

## 合成ポリペプチドの合成

ポリペプチドを、HPTU (O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) 活性化と共にFMOC化学を用いて、Millipore 9050ペプチド合成機で合成し得る。Gly-Cys-Gly配列をペプチドのアミノ末端に結合して、ペプチドの結合または標識化の方法を提供し得る。固体支持体からのペプチドの開裂を、以下の開裂混合物を用いて実施し得る：トリフルオロ酢酸：エタンジチオール：チオアニソール：水：フェノール (40：1：2：2：3)。2時間の開裂後、ペプチドを冷メチル-t-ブチルエーテル中で沈殿させ得る。次いで、ペプチドペレットを、C18逆相HPLCによる精製の前に、0.1%トリフルオロ酢酸 (TFA) を含有する水中に溶解し、そして凍結乾燥し得る。水 (0.1%TFAを含有する) 中の0~60%アセトニトリル (0.1%TFAを含有する) のグラジエントを用いて、ペプチドを溶出し得る。純画分の凍結乾燥後、ペプチドをエレクトロスプレー質量分析法を用いて、およびアミノ酸分析により特徴付け得る。

30

## 【0241】

上述から、本発明の特定の実施態様を説明の目的のために本明細書中に記載してきたが、種々の改変が、本発明の意図および範囲から逸脱することなく行われ得ることが理解される。

40

## 【0242】

## 配列表

## (1) 一般的情報 :

(i) 出願人 : コリキサ コーポレイション

(ii) 発明の名称 : 結核の免疫治療および診断のための化合物および方法

(iii) 配列数 : 1 3 7

10

## (iv) 連絡住所 :

(A) 名称 : シード アンド ベリー エル エル ピー

(B) 番地 : コロンビア センター 6 3 0 0、フィフス アベニュー 7 0 1

(C) 市 : シアトル

(D) 州 : ワシントン

(E) 国 : アメリカ合衆国

(F) 郵便番号 : 9 8 1 0 4 - 7 0 9 2

## (v) コンピューター読み出し形態 :

20

(A) 媒体型 : フロッピー ディスク

(B) コンピューター : IBM PC 互換用

(C) OS : PC-DOS/MS-DOS

(D) ソフトウェア : パテントイン リリース #1.0, バージョン #1.30

## (vi) 現在の出願データ :

(A) 出願番号 :

(B) 出願日 : 1 9 9 6 年 8 月 2 7 日

(C) 分類 :

30

## (viii) 代理人/事務所情報 :

(A) 氏名 : マキ, ディビッド ジェイ.

(B) 登録番号 : 31, 392

(C) 照会/記録番号 : 210121.411PC

## (ix) 電話回線情報 :

(A) 電話 : (206) 622-4900

(B) テレファックス : (206) 682-6031

40

## (2) 配列番号 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 766 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 1 :

10

20

30

40

CGAGGCACCG GTAGTTTGAA CCAAACGCAC AATCGACGGG CAAACGAACG GAAGAACACA 60  
 ACCATGAAGA TGGTGAAATC GATCGCCGCA GGTCTGACCG CCGCGGCTGC AATCGGCGCC 120  
 GCTGCGGCCG GTGTGACTTC GATCATGGCT GGC GGCCCGG TCGTATACCA GATGCAGCCG 180  
 GTCGTCTTCG GCGCGCCACT GCCGTTGGAC CCGGCATCCG CCCCTGACGT CCGACCGCC 240  
 GCCCAGTTGA CCAGCCTGCT CAACAGCCTC GCCGATCCCA ACGTGTCTGTT TGCGAACAAG 300  
 GGCAGTCTGG TCGAGGGCGG CATCGGGGGC ACCGAGGCGC GCATCGCCGA CCACAAGCTG 360  
 AAGAAGGCCG CCGAGCACGG GGATCTGCCG CTGTCTGTTCA GCGTGACGAA CATCCAGCCG 420  
 GCGGCCGCCG GTTCGGCCAC CGCCGACGTT TCCGTCTCGG GTCCGAAGCT CTCGTGCGCCG 480  
 GTCACGCAGA ACGTCACGTT CGTGAATCAA GCGGGCTGGA TGCTGTCACG CGCATCGGCG 540  
 ATGGAGTTGC TGCAGGCCGC AGGGNAACTG ATTGGCGGGC CGGNTTCAGC CCGCTGTTCA 600  
 GCTACGCCGC CCGCCTGGTG ACGCGTCCAT GTCGAACACT CGCGCGTGTA GCACGGTGCG 660  
 GTNTGCGCAG GGNCGCACGC ACCGCCCGGT GCAAGCCGTC CTCGAGATAG GTGGTGNCTC 720  
 GNCACCAGNG ANCACCCCN NNTCGNCNNT TCTCGNTGNT GNATGA 766

## (2) 配列番号 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 7 5 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 2 :

10

ATGCATCACC ATCACCATCA CGATGAAGTC ACGGTAGAGA CGACCTCCGT CTTCCGCGCA	60	
GACTTCTCA GCGAGCTGGA CGCTCCTGCG CAAGCGGGTA CGGAGAGCGC GGTCTCCGGG	120	
GTGGAAGGGC TCCCGCCGGG CTCGGCGTTG CTGGTAGTCA AACGAGGCC CAACGCCGGG	180	
TCCCGGTTCC TACTCGACCA AGCCATCACG TCGGCTGGTC GGCATCCCGA CAGCGACATA	240	
TTTCTCGACG ACGTGACCGT GAGCCGTCGC CATGCTGAAT TCCGGTTGGA AAACAACGAA	300	20
TTCAATGTCG TCGATGTCGG GAGTCTCAAC GGCACCTACG TCAACCGCGA GCCCGTGGAT	360	
TCGGCGGTGC TGGCGAACGG CGACGAGGTC CAGATCGGCA AGCTCCGGTT GGTGTTCTTG	420	
ACCGGACCCA AGCAAGGCGA GGATGACGGG AGTACCGGGG GCCCGTGAGC GCACCCGATA	480	
GCCCCGCGCT GGCCGGGATG TCGATCGGGG CGGTCCTCCG ACCTGCTACG ACCGGATTTT	540	
CCCTGATGTC CACCATCTCC AAGATTCGAT TCTTGGGAGG CTTGAGGGTC NGGGTGACCC	600	30
CCCCGCGGGC CTCATTNCGG GGTNTCGGCN GGTTCACCC CNTACCNACT GCCNCCCGGN	660	
TTGCNAATTC NTTCTCNCT GCCCNAAAG GGACCNTTAN CTTGCCGCTN GAAANGGTNA	720	
TCCNNGGCCC NTCCTNGAAN CCCCNTCCCC CT	752	

## (2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:3:

## (2) 配列番号 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 8 1 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 3 :

40

CATATGCATC ACCATCACCA TCACACTTCT AACCGCCCAG CGCGTCGGGG GCGTCGAGCA	60	
CCACGCGACA CCGGGCCCGA TCGATCTGCT AGCTTGAGTC TGGTCAGGCA TCGTCGTCAG	120	
CAGCGCGATG CCCTATGTTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCCAA TCTCCCGCCT	180	
GCGGCCGGCG GTGCTGCAAA CTA CTCTCCCGG AGGAATTTCTG ACGTGCGCAT CAAGATCTTC	240	
ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTCCGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCCAAG	300	10
ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCCAGAT TCAAATGTCC	360	
GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCCGACCA GAAGTCGCTG	420	
GAAAATTACA TCGCCCAGAC GCGCGACAAG TTCCTCAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA	480	
CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATACCGCCG	540	
CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGCGGCAC GCACCCAACG	600	20
ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG	660	
CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAACT	720	
GAGCAACGCA GACCGGGACA ACWGGTATCG ATAGCCGCCN AATGCCGGCT TGAACCCNG	780	
TGAAATTATC ACAACTTCGC AGTCACNAAA NAA	813	

## (2) 配列番号 4 の情報 :

30

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 4 4 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 :

CGGTATGAAC ACGGCCGCGT CCGATAACTT CCAGCTGTCC CAGGGTGGGC AGGGATTTCG	60	
CATTCCGATC GGGCAGGCGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC	120	
CACCGTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACA ACAACGGCAA	180	
CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCTCG GCATCTCCAC	240	
CGGCGACGTG ATCACC GCG TCGACGGCG TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA	300	10
CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAAA CCAAGTCGGG	360	
CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGGACCC CCGGCCTGAT TTCGTCGYGG	420	
ATACCACCCG CCGGCCGGCC AATTGGA	447	

## (2) 配列番号 5 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 6 0 4 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 5 :

20

30

40

GTCCCACTGC GGTGCGCGAG TATGTCGCCC AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT	60
CCGGTGATCC GACGTCGAG GTTGTGCAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120
AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGT GGNCAGTCAT GCCCAGNGTG	240
ATCCAATCAA CCTGNATTCG GNCTGNNGGN CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG	360

NGTNGNGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG 420  
 NNANNNCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA 480  
 NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT 540  
 NNNTNTTNNC ANNNNNNTG NNGNNGNNCN NNNCAANCNN NTNNNGNAA NNGGNTTNTT 600  
 NAAT 604

10

## (2) 配列番号 6 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 6 3 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 :

20

TTGCANGTCG AACCACCTCA CTAAAGGGAA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC 60  
 CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC 120  
 TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA 180  
 CGGGTGCGAA CCCTCACCT CAACCGGCCG CAGTCCCGYA ACGCGCTCTC GCGGGCGCTA 240  
 CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC 300  
 ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG 360  
 GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG 420  
 CGCGATCAAC GCGCCGCGG TCACCGCGG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT 480  
 GATCGCCTCC GAGCACGCCC GCTTCGNCGA CACCCACGCC CGGGTGGGGC TGCTGCCAC 540  
 CTGGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGAAAA GGTCGGCATC GGNCTGGGCC GGTGGATGAG 600  
 CCTGACCGGC GACTACCTGT CCGTGACCGA CGC 633

40

## (2) 配列番号 7 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 3 6 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 7 :

10

20

30

40

CGACGACGAC GGC GCCGAG AGCGGGCGCG AACGGCGATC GACGCGGCCC TGGCCAGAGT 60  
 CGGCACCACC CAGGAGGGAG TCGAATCATG AAATTTGTCA ACCATATTGA GCCCGTCGCG 120  
 CCCC GCCGAG CCGGCGGCGC GGTCGCCGAG GTCTATGCCG AGGCCCGCCG CGAGTTCGGC 180  
 CGGCTGCCCC AGCCGCTCGC CATGCTGTCC CCGGACGAGG GACTGCTCAC CGCCGGCTGG 240  
 GCGACGTTGC GCGAGACACT GCTGGTGGGC CAGGTGCCGC GTGGCCGCAA GGAAGCCGTC 300  
 GCCGCCGCCG TCGCGGCCAG CCTGCGCTGC CCCTGGTGCG TCGACGCACA CACCACCATG 360  
 CTGTACGCGG CAGGCCAAAC CGACACCGCC GCGGCGATCT TGGCCGGCAC AGCACCTGCC 420  
 GCCGGTGACC CGAACGCGCC GTATGTGGCG TGGGCGGCAG GAACCGGGAC ACCGGCGGGA 480  
 CCGCCGGCAC CGTTCGGCCC GGATGTCGCC GCCGAATACC TGGGCACCGC GGTGCAATTC 540  
 CACTTCATCG CACGCCTGGT CCTGGTGCTG CTGGACGAAA CCTTCCTGCC GGGGGGCCCC 600  
 CGCGCCCAAC AGCTCATGCG CCGCGCCGGT GGA CTGGTGT TCGCCGCAA GGTGCGCGCG 660  
 GAGCATCGGC CGGGCCGCTC CACCCGCCGG CTCGAGCCGC GAACGCTGCC CGACGATCTG 720  
 GCATGGGCAA CACCGTCCGA GCCCATAGCA ACCGCGTTTC CCGCGCTCAG CCACCACCTG 780  
 GACACCGCGC CGCACCTGCC GCCACCGACT CGTCAGGTGG TCAGGCGGGT CGTGGGGTCG 840  
 TGGCACGGCG AGCCAATGCC GATGAGCAGT CGCTGGACGA ACGAGCACAC CGCCGAGCTG 900



CCCGCCGACC TGCACGCGCC CACCCGTCTT GCCCTGCTGA CCGGCCTGGC CCCGCATCAG 960  
 GTGACCGACG ACGACGTCGC CGCGGCCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GGCGCTGGTT 1020  
 GGCGCCCTGG CTTGGGCGCG CTTACCGCC GCGCGGCGCA TCGGCACCTG GATCGGCGCC 1080  
 GCCGCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCGC GCCCTGTCGG 1140  
 TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCGGCGA ACGGAGGTGG CGACACAGGT 1200  
 GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TGCGCCCCAA CGCCGTCGTG GGCGTTCGGT TGGCCGCACT 1260  
 GGCCGATCAG GTCGGCGCCG GCCCTTGGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA 1320  
 GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCTGC GCGCCCAAGG AA 1362

10

## (2) 配列番号 8 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 4 5 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 8 :

20

30

40

GCGACGACCC CGATATGCCG GGCACCGTAG CGAAAGCCGT CGCCGACGCA CTCGGGCGCG 60  
 GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAGGACT GCGTGGAGGC CCGGCTGGGG GAAGCCGGTC 120  
 TGGATGACGT GGCCCGTGTT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG 180  
 CTAAGGCCTT GCTCGGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC 240  
 TCGCGGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCCGAGTCG ACCGGCGAGC 300  
 TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCCGAGGA CCAGTATGAG CCGGGCTCGT 360  
 CGAGGCGGTG GGCCGAGCGG TTCGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATTC CTGCCGAATT 420  
 CGCCACGTT GATGAACTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC 480

CGATTGAGGA TTCGCTGCAA TCGATCTTTG CGACGCTGGG ACAGGCCGCC GAGCTGCAGC	540	
GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG	600	
CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG	660	
CGGGTGTGGT CTCCATGGGC GGTCGCCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT	720	
CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTCGTACCG CCAAGGCCGA ATCCCCAGC GAGCTCCCGC	780	10
ATTTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGACG CGTTCCTGCG GGCCGTCGAA CGCAACGGCC	840	
TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGGCA AGATCGTCGC GCGGATGCC GCGCCGAGC	900	
TGTTGACGC CATCTGCAA GCGCGCACG CCGGTGGCGA TCCCGGGCTG GTGTTTCTCG	960	
ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT	1020	
GCGGGGAGGT CCCACTGCTG CTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC	1080	20
GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG	1140	
TGCGGTTCTT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG	1200	
CGGCCCCGCG CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCG	1260	
CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCGGTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC	1320	
GCATACAGCA GCGGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GGCGCATTCC	1380	30
CGGCGTTCAC CGATAGCCGG TTCGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTCACCT	1440	
CCGTGCTCC GACGGGCA	1458	

## (2) 配列番号 9 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 8 6 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 :

ACGGTGTAAAT C̄GTGCTGGAT CTGGAACCGC GTGGCCCGCT ACCTACCGAG ATCTACTGGC	60	
GGCGCAGGGG GCTGGCCCTG GGCATCGCGG TCGTCGTAGT CGGGATCGCG GTGGCCATCG	120	
TCATCGCCTT CGTCGACAGC AGCGCCGGTG CCAAACCGGT CAGCGCCGAC AAGCCGGCCT	180	
CCGCCCAGAG CCATCCGGGC TCGCCGGCAC CCCAAGCACC CCAGCCGGEC GGGCAAACCG	240	
AAGGTAACGC CGCCGCGGCC CCGCCGCAGG GCCAAAACCC CGAGACACCC ACGCCCACCG	300	10
CCGCGGTGCA GCCGCCGCCG GTGCTCAAGG AAGGGGACGA TTGCCCGAT TCGACGCTGG	360	
CCGTCAAAGG TTTGACCAAC GCGCCGCAGT ACTACGTCGG CGACCAGCCG AAGTTCACCA	420	
TGGTGGTCAC CAACATCGGC CTGGTGTCTT GTAAACGCGA CGTTGGGGCC GCGGTGTTGG	480	
CCGCCTACGT TTA CTGCTG GACAACAAGC GGTGTGGTC CAACCTGGAC TGC GCGCCCT	540	
CGAATGAGAC GCTGGTCAAG ACGTTTTCCC CCGGTGAGCA GGTAACGACC GCGGTGACCT	600	20
GGACCGGGAT GGGATCGGCG CCGCGCTGCC CATTGCCGCG GCCGGCGATC GGGCCGGGCA	660	
CCTACAATCT CGTGGTACAA CTGGGCAATC TCGCTCGCT GCCGGTTCCG TTCATCCTGA	720	
ATCAGCCGCC GCCGCCGCC GGGCCGGTAC CCGCTCCGGG TCCAGCGCAG GCGCCTCCGC	780	
CGGAGTCTCC CGCGCAAGGC GGATAATTAT TGATCGCTGA TGGTCGATTG CGCCAGCTGT	840	
GACAACCCCT CGCCTCGTGC CG	862	30

## (2) 配列番号 10 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 6 2 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 10 :

TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC CAATGACAAA	60	
GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC GAACGCTGGA	120	
GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG CGCGGACGCG	180	
TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGCTAAC CTTTCAGGAT	240	
CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA GTGATGAAGG	300	10
TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGCGGAGT	360	
TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTCG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCATGAAG	420	
ACCACAGCGG GCCGCTTGTC ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTT GTCGACGGCG	480	
TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTCGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG	540	
GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTCGGCG GGACCGGNGT GACGNCTCGC GATGTCACCC	600	20
CGGAAGCCAC CCGNGACATT CT	622	

## (2) 配列番号 1 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 0 0 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 :

30

GGCGCAGCGG TAAGCCTGTT GGCCGCCGGC AACTGGTGT TGACAGCATG CGGCGGTGGC	60	
ACCAACAGCT CGTCGTCAGG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CGGTGCACTG CGGCGGCAAG	120	
AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT	180	40

GCCTACGTGC GATCGTGCCC GGGCTACACG TTGGACTACA ACGCCAACGG GTCCGGTGCC	240	
GGGGTGACCC AGTTTCTCAA CAACGAAACC GATTTCGCCG GCTCGGATGT CCCGTTGAAT	300	
CCGTCGACCG GTCAACCTGA CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG GTTCCCCGGC ATGGGACCTG	360	
CCGACGGTGT TCGGCCCGAT CGCGATCACC TACAATATCA AGGGCGTGAG CACGCTGAAT	420	
CTTGACGGAC CCACTACCGC CAAGATTTTC AACGGCACCA TCACCGTGTG GAATGATCCA	480	10
CAGATCCAAG CCCTCAACTC CGGCACCGAC CTGCCGCCAA CACCGATTAG CGTTATCTTC	540	
CGCAGCGACA AGTCCGGTAC GTCGGACAAC TTCCAGAAAT ACCTCGACGG TGTATCCAAC	600	
GGGGCGTGGG GCAAAGGCGC CAGCGAAACG TTCAGCGGGG GCGTCGGCGT CGGCGCCAGC	660	
GGGAACAACG GAACGTCGGC CCTACTGCAG ACGACCGACG GGTCGATCAC CTACAACGAG	720	
TGGTCGTTTG CGGTGGGTAA GCAGTTGAAC ATGGCCCAGA TCATCACGTC GGCGGGTCCG	780	20
GATCCAGTGG CGATCACCAC CGAGTCGGTC GGTAAGACAA TCGCCGGGGC CAAGATCATG	840	
GGACAAGGCA ACGACCTGGT ATTGGACACG TCGTCGTTCT ACAGACCCAC CCAGCCTGGC	900	
TCTTACCCGA TCGTGCTGGC GACCTATGAG ATCGTCTGCT CGAAATACCC GGATGCGACG	960	
ACCGGTACTG CGGTAAGGGC GTTTATGCAA GCCGCGATTG GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG	1020	
GACCAATACG GCTCCATTCC GTTGCCCAA TCGTTCCAAG CAAAATTGGC GGCCGCGGTG	1080	30
AATGCTATTT CTTGACCTAG TGAAGGGAAT TCGACGGTGA GCGATGCCGT TCCGCAGGTA	1140	
GGGTCGCAAT TTGGGCCGTA TCAGCTATTG CGGCTGCTGG GCCGAGGCGG GATGGGCGAG	1200	

## (2) 配列番号 1 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 1 5 5 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 :

GCAAGCAGCT G <sup>~</sup> CAGGTCGTG CTGTTGACG AACTGGGCAT GCCGAAGACC AACGCACCA	60	
AGACCGGCTA CACCACGGAT GCCGACGCGC TGCAGTCGTT GTTCGACAAG ACCGGGCATC	120	
CGTTTCTGCA ACATCTGCTC GCCCACC GCG ACGTCACCCG GCTCAAGGTC ACCGTCGACG	180	
GGTTGCTCCA AGCGGTGGCC GCCGACGGCC GCATCCACAC CACGTTCAAC CAGACGATCG	240	
CCGCGACCGG CCGGCTCTCC TCGACCGAAC CCAACCTGCA GAACATCCCG ATCCGCACCG	300	10
ACGCGGGCCG GCGGATCCGG GACGCGTTCG TGGTCGGGGA CGGTTACGCC GAGTTGATGA	360	
CGGCCGACTA CAGCCAGATC GAGATGCGGA TCATGGGGCA CCTGTCCGGG GACGAGGGCC	420	
TCATCGAGGC GTTCAACACC GGGGAGGACC TGTATTGTT CGTCGCGTCC CGGGTGTTCCG	480	
GTGTGCCCAT CGACGAGGTC ACCGGCGAGT TGCGGCGCCG GGTCAAGGCG ATGTCCTACG	540	
GGCTGGTTTA CGGGTTGAGC GCCTACGGCC TGTCGCAGCA GTTGAAAATC TCCACCGAGG	600	20
AAGCCAACGA GCAGATGGAC GCGTATTTTCG CCCGATTTCGG CGGGGTGCGC GACTACCTGC	660	
GCGCCGTAGT CGAGCGGGCC CGCAAGGACG GCTACACCTC GACGGTGCTG GGCCGTGCGC	720	
GCTACCTGCC CGAGCTGGAC AGCAGCAACC GTCAAGTGCG GGAGGCCGCC GAGCGGGCGG	780	
CGCTGAACGC GCCGATCCAG GGCAGCGCGG CCGACATCAT CAAGGTGGCC ATGATCCAGG	840	
TCGACAAGGC GCTCAACGAG GCACAGCTGG CGTCGCGCAT GCTGCTGCAG GTCCACGACG	900	30
AGCTGCTGTT CGAAATCGCC CCCGGTGAAC GCGAGCGGGT CGAGGCCCTG GTGCGCGACA	960	
AGATGGGCGG CGCTTACCG CTCGACGTCC CGCTGGAGGT GTCGGTGGG TACGGCCGCA	1020	
GCTGGGACGC GCGGCGCAC TGAGTGCCGA GCGTGCATCT GGGGCGGGAA TTCGGCGATT	1080	
TTTCCGCCCT GAGTTCACGC TCGGCGCAAT CGGGACCGAG TTTGTCCAGC GTGTACCCGT	1140	
CGAGTAGCCT CGTCA	1155	40

## (2) 配列番号 13 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1771 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 13 :

10

20

30

40

GAGCGCCGTC TGGTGTITGA ACGGTTTTAC CGGTCGGCAT CGGCACGGGC GTTGCCGGGT 60  
 TCGGGCCTCG GGTGGCGAT CGTCAAACAG GTGGTGCTCA ACCACGGCGG ATTGCTGCGC 120  
 ATCGAAGACA CCGACCCAGG CGGCCAGCCC CCTGGAACGT CGATTTACGT GCTGCTCCCC 180  
 GGCCGTCGGA TGCCGATTCC GCAGCTTCCC GGTGCGACGG CTGGCGCTCG GAGCACGGAC 240  
 ATCGAGAACT CTCGGGGTTC GGCGAACGTT ATCTCAGTGG AATCTCAGTC CACGCGCGCA 300  
 ACCTAGTTGT GCAGTTACTG TTGAAAGCCA CACCCATGCC AGTCCACGCA TGGCCAAGTT 360  
 GGCCCGAGTA GTGGGCCTAG TACAGGAAGA GCAACCTAGC GACATGACGA ATCACCACG 420  
 GTATTCGCCA CCGCCGCAGC AGCCGGGAAC CCCAGGTTAT GCTCAGGGGC AGCAGCAAAC 480  
 GTACAGCCAG CAGTTCGACT GGC GTTACCC ACCGTCCCCG CCCCCGCAGC CAACCCAGTA 540  
 CCGTCAACCC TACGAGGCGT TGGGTGGTAC CCGGCCGGGT CTGATACCTG GCGTGATTCC 600  
 GACCATGACG CCCCTCCTG GGATGGTTCG CCAACGCCCT CGTGCAGGCA TGTGGCCAT 660  
 CGGCGCGGTG ACGATAGCGG TGGTGTCCGC CGGCATCGGC GGCGCGGCCG CATCCCTGGT 720  
 CGGGTTCAAC CGGGCACCCG CCGGCCCCAG CGGCGGCCCA GTGGCTGCCA GCGCGGCGCC 780  
 AAGCATCCCC GCAGCAAACA TGCCGCCGGG GTCGGTCGAA CAGGTGGCGG CCAAGGTGGT 840  
 GCCCAGTGTC GTCATGTTGG AAACCGATCT GGGCCGCCAG TCGGAGGAGG GCTCCGGCAT 900  
 CATTCTGTCT GCCGAGGGGC TGATCTTGAC CAACAACCAC GTGATCGCGG CGGCCGCCAA 960

GCCTCCCCTG GGCAGTCCGC CGCCGAAAAC GACGGTAACC TTCTCTGACG GGCGGACCGC	1020	
ACCCTTCACG GTGGTGGGGG CTGACCCAC CAGTGATATC GCCGTGCTCC GTGTTCAAGG	1080	
CGTCTCCGGG CTCACCCGA TCTCCCTGGG TTCTCTCTCG GACCTGAGGG TCGGTCAGCC	1140	
GGTGCTGGCG ATCGGGTCGC CGCTCGGTTT GGAGGGCACC GTGACCACGG GGATCGTCAG	1200	
CGCTCTCAAC CGTCCAGTGT CGACGACCGG CGAGGCCGGC AACCAGAACA CCGTGCTGGA	1260	10
CGCCATTCAG ACCGACGCCG CGATCAACCC CGGTAAGTCC GGGGGCGCGC TGGTGAACAT	1320	
GAACGCTCAA CTCGTGGAG TCAACTCGGC CATTGCCACG CTGGGCGCGG ACTCAGCCGA	1380	
TGCGCAGAGC GGCTCGATCG GTCTCGGTTT TGCGATTCCA GTCGACCAGG CCAAGCGCAT	1440	
CGCCGACGAG TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC	1500	
CAATGACAAA GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC	1560	20
GAACGCTGGA GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACGCC CGATCAACAG	1620	
CGCGGACGCG TTGGTTGCCG CCGTGCGGTC CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGTAAC	1680	
CTTTCAGGAT CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCGGAGCA	1740	
GTGATGAAGG TCGCCGCGCA GTGTTCAAAG C	1771	

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO:14:

30

(2) 配列番号 14 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 1058 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 14:

40

CTCCACCGCG GTGGCGGCCG CTCTAGAACT AGTGGATCCC CCGGGCTGCA GGAATTCGGC	60
ACGAGGATCC GACGTCGACG GTTGTCGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120



AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180	
CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG	240	
ATCCAATCAA CCTGCATTTCG GCCTGCGGGC CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAAA	300	
TGAATGATGG AAAACGGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGGT GGTGCTAGGT GCCTGCCTGG	360	
CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG	420	10
TGAGCCCGAC GGCGTCCGAC CCCGCGCTCC TCGCCGAGAT CAGGCAGTCG CTTGATGCGA	480	
CAAAAGGGTT GACCAGCGTG CACGTAGCGG TCCGAACAAC CGGGAAAGTC GACAGCTTGC	540	
TGGGTATTAC CAGTGCCGAT GTCGACGTCC GGGCCAATCC GCTCGCGGCA AAGGGCGTAT	600	
GCACCTACAA CGACGAGCAG GGTGTCCCGT TTCGGGTACA AGGCGACAAC ATCTCGGTGA	660	
AACTGTTCTGA CGACTGGAGC AATCTCGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACGCGTGC	720	20
TCGATCCTGC CGCTGGGGTG ACGCAGCTGC TGTCCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG	780	
GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTTGACCA CAAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT	840	
CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCGACCGTG TGGATTGCCC	900	
AGGACGGCTC GCACCACTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTGAGC	960	
TCACGCAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCCGAAGTT GCGTCGACGC	1020	30
GTTGNTCGAA ACGCCCTTGT GAACGGTGTC AACGGNAC	1058	

## (2) 配列番号 15 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 542 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 15 :

GAATTCGGCA CGAGAGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC	60	
GGCGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT	120	
CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA	180	
AGTGTCTTTC AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGCTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA	240	
AAATCGCACG GTTTGCGGTT GATTCGTGCG ATTTTGTGTC TGCTCGCCGA GGCCTACCAG	300	10
GCGCGGCCCA GGTCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCGTGCA TCGCGATTCC GGCGGCCACG	360	
CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA	420	
CCGTGGCCAG CCCGTCGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA	480	
AGCGTCCGTA GGCGGCGGTG CTGACCGGCT CTGCCTGCGC CCTCAGTGCG GCCAGCGAGC	540	
GG	542	20

## (2) 配列番号 16 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 913 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 16 :

30

CGGTGCCGCC CGCGCCTCCG TTGCCCCAT TGCCGCGTC GCCATCAGC TGCGCATCGC	60	
CACCATCACC GCCTTTGCCG CCGGCACCGC CGGTGGCGCC GGGCCGCCG ATGCCACCGC	120	
TTGACCCTGG CCGCCGGCGC CGCCATTGCC ATACAGCACC CCGCCGGGG CACCGTTACC	180	
GCCGTCGCCA CCGTCGCCGC CGCTGCCGTT TCAGGCCGGG GAGGCCGAAT GAACCGCCGC	240	
CAAGCCCGCC GCCGGCACCG TTGCCGCCTT TTCCGCCCGC CCGCCGGCG CCGCCAATTG	300	40

CCGAACAGCC AMGCACCGTT GCCGCCAGCC CCGCCGCCGT TAACGGCGCT GCCGGGCGCC	360	
GCCGCCGGAC CCGCCATTAC CGCCGTTCCC GTTCGGTGCC CCGCCGTTAC CGGCGCCGCC	420	
GTTTGCCGCC AATATTTCGGC GGGCACCGCC AGACCCGCCG GGGCCACCAT TGCCGCCGGG	480	
CACCGAAACA ACAGCCCAAC GGTGCCGCCG GCGCCGCCGT TTGCCGCCAT CACCGGCCAT	540	
TCACCGCCAG CACCGCCGTT AATGTTTATG AACCCGGTAC CGCCAGCGCG GCCCTATTG	600	10
CCGGGCGCCG GAGNGCGTGC CCGCCGGCGC CGCCAACGCC CAAAAGCCCG GGGTTGCCAC	660	
CGGCCCCGCC GGACCCACCG GTCCCGCCGA TCCCCCGTT GCCGCCGGTG CCGCCGCCAT	720	
TGGTGCTGCT GAAGCCGTTA GCGCCGGTTC CGCSGGTTCC GGCGGTGGCG CCNTGGCCGC	780	
CGGCCCCGCC GTTGCCGTAC AGCCACCCCC CGGTGGCGCC GTTGCCGCCA TTGCCGCCAT	840	
TGCCGCCGTT GCCGCCATTG CCGCCGTTCC CGCCGCCACC GCCGGNTTGG CCGCCGGCGC	900	20
CGCCGGCGGC CGC	913	

## (2) 配列番号 17 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1872 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 17 :

30

GACTACGTTG GTGTAGAAAA ATCCTGCCGC CCGGACCCTT AAGGCTGGGA CAATTTCTGA	60	
TAGTACCCC GACACAGGAG GTTACGGGAT GAGCAATTCG CGCCGCCGCT CACTCAGGTG	120	
GTCATGGTTG CTGAGCGTGC TGGCTGCCGT CGGGCTGGGC CTGGCCACGG CGCCGGCCCA	180	40
GGCGGCCCCG CCGGCCTTGT CGCAGGACCG GTTCGCCGAC TTCCCGCGC TGCCCTCGA	240	

CCCGTCCGCG ATGGTCGCCC AAGTGGCGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAACCTGGG	300	
CTACAACAAC GCCGTGGGCG CCGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT	360	
GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG	420	
CCAAACCTAC GGCCTCGATG TGGTCGGGTA TGACCGCACC CAGGATGTCT GGGTGCTGCA	480	
GCTGCGCGGT GCCGGTGGCC TGCCGTCCGC GGCATCGGT GCGGCGGTCT GGGTTGGTGA	540	10
GCCCGTCGTC GCGATGGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCCGTG CCGTGCCCTGG	600	
CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCCTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA	660	
GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC	720	
CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCGG TATGAACACG GCCGCGTCCG ATAACCTCCA	780	
GCTGTCCCAG GGTGGGACAG GATTCGCCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG	840	20
CCAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG	900	
CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCACGAGTC CAACGCGTGG TCGGAAGCGC	960	
TCCGGCGGCA AGTCTCGGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTCT ACGGCGCTCC	1020	
GATCAACTCG GCCACCGCGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCCG GTGACGTCAT	1080	
CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGGCGG CACGCGTACA GGAACGTGA CATTGGCCGA	1140	30
GGGACCCCCG GCCTGATTTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CCGGCCAATT GGATTGGCGC	1200	
CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCGAGT TCCGTCTCCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA	1260	
GCAATGAACG AGGCAGAACA CAGCGTTGAG CACCCTCCCG TGCAGGGCAG TTACGTGCAA	1320	
GGCGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCGC CCTGCCCGCC	1380	
GATCCGACCT GGTTTAAGCA CGCCGTCTTC TACGAGGTGC TGGTCCGGGC GTTCTTCGAC	1440	40
GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTGCGT GGAATCATCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG	1500	
TGGCTTGGCA TCGACTGCAT CTGTTGCCGC CGTTCCTACG ACTACCGCT GCGCGACGGC	1560	
GGTTACGACA TTCGCGACTT CTACAAGGTG CTGCCCCAAT TCGGCACCGT CGACGATTTT	1620	

GTCGCCCTGG TCGACACCGC TCACCGGCGA GGTATCCGCA TCATCACCGA CCTGGTGATG	1680	
AATCACACCT CGGAGTCGCA CCCCTGGTTT CAGGAGTCCC GCCGCGACCC AGACGGACCG	1740	
TACGGTGACT ATTACGTGTG GAGCGACACC AGCGAGCGCT ACACCGACGC CCGGATCATC	1800	
TTCGTCGACA CCGAAGAGTC GAACTGGTCA TTCGATCCTG TCCGCCGACA GTTNCTACTG	1860	
GCACCGATTG TT	1872	10

## (2) 配列番号 18 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 4 8 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 18 :

20

CTTCGCCGAA ACCTGATGCC GAGGAACAGG GTGTTCCCGT GAGCCCGACG GCGTCCGACC	60	
CCGCGCTCCT CGCCGAGATC AGGCAGTCGC TTGATGCGAC AAAAGGGTTG ACCAGCGTGC	120	
ACGTAGCGGT CCGAACAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG	180	30
TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGGCAA AGGGCGTATG CACCTACAAC GACGAGCAGG	240	
GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GGCGACAACA TCTCGGTGAA ACTGTTGAC GACTGGAGCA	300	
ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACGCGTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA	360	
CGCAGCTGCT GTCCGGTGTC ACGAACCTCC AAGCGCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA	420	
TTTCGACCAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGTCAAGATG CTTGATCCTG	480	40
GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG	540	
TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTGAGCT CACGCAGTCG AAATGGAACG	600	

AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTGTG	660	
AACGGTGTCA ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCTTA	720	
GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCCGAGGTCTG	780	
CGGTCTTTGA GCCGGTAGCT GTCGCCTTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG	840	
CGGTCGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AAACCTCGCC CCACCGGCCG	900	10
AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG	960	
AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTCAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACCACCAGG	1020	
AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTCTG GCGTAGATGC GCCCGGCGTG GTGAGCCTCG	1080	
GCGAACCGTG CTACCCATTG GCGGGCGGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCCTGACAC	1140	
GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCCGG TGCCAGGCGG GGCCCAAAAA	1200	20
CACGACGTTA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCC AGATGTGCGA TGGTGTGCGG	1260	
TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCCGAA CCGGGAAGCG	1320	
GGCGGCGCGG ATGCGGCCCT CACCACCATG GGACTCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCAG	1380	
GCAGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGGCG CGGGCGCGAT CGGCCAGCCG	1440	
GGACACTGAC TCACGCAGGG TGGGAGCTTT CAATGCTCTT GT	1482	30

## (2) 配列番号 19 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 876 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 19 :

GAATTCGGCA CGAGCCGGCG ATAGCTTCTG GGCCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT 60

CGTGCTCGGG GCCACCGCCG GGCACACCAC CCTGACCGGT GAGGGCCTGC AACACGCCGA 120  
 CGGTCACTCG TTGCTGCTGG ACGCCACCAA CCCGGCGGTG GTTGCCTACG ACCCGGCCTT 180  
 CGCCTACGAA ATCGGCTACA TCGNGGAAAG CGGACTGGCC AGGATGTGCG GGGAGAACCC 240  
 GGAGAACATC TTCTTCTACA TCACCGTCTA CAACGAGCCG TACGTGCAGC CGCCGGAGCC 300  
 GGAGAACTTC GATCCCGAGG GCGTGCTGGG GGGTATCTAC CGNTATCAGC CGGCCACCGA 360 10  
 GCAACGCACC AACAAGGNGC AGATCCTGGC CTCCGGGGTA GCGATGCCCCG CGGCGCTGCG 420  
 GGCAGCACAG ATGCTGGCCG CCGAGTGGGA TGTCGCCGCC GACGTGTGGT CGGTGACCAG 480  
 TTGGGGCGAG CTAAACCGCG ACGGGGTGGT CATCGAGACC GAGAAGCTCC GCCACCCCGA 540  
 TCGGCCGGCG GCGGTGCCCT ACGTGACGAG AGCGCTGGAG AATGCTCGGG GCCCGGTGAT 600  
 CGCGGTGTCTG GACTGGATGC GCGCGGTCCC CGAGCAGATC CGACCGTGGG TGCCGGGCAC 660 20  
 ATACCTCACG TTGGGCACCG ACGGGTTCGG TTTTCCGAC ACTCGGCCCG CCGGTCGTCTG 720  
 TTAATTCAAC ACCGACGCCG AATCCCAGGT TGGTCGCGGT TTTGGGAGGG GTTGGCCGGG 780  
 TCGACGGGTG AATATCGACC CATTCGGTGC CGGTCGTGGG CCGCCCGCCC AGTTACCCGG 840  
 ATTCGACGAA GGTGGGGGGT TCGCCCCGAN TAAGTT 876

## (2) 配列番号 20 の情報 :

30

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1021 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 20 :

40

ATCCCCCGG GCTGCAGGAA TTCGGCACGA GAGACAAAAT TCCACGCGTT AATGCAGGAA 60

CAGATTCATA ACGAATTCAC AGCGGCACAA CAATATGTCG CGATCGCGGT TTATTTTCGAC	120	
AGCGAAGACC TGCCGCAGTT GGCGAAGCAT TTTTACAGCC AAGCGGTCGA GGAACGAAAC	180	
CATGCAATGA TGCTCGTGCA ACACCTGCTC GACCGCGACC TTCGTGTCTGA AATTTCCGGC	240	
GTAGACACGG TGCGAAACCA GTTCGACAGA CCCCAGGAGG CACTGGCGCT GCGCTCGAT	300	
CAGGAACGCA CAGTCACCGA CCAGGTCGGT CGGCTGACAG CGGTGGCCCG CGACGAGGGC	360	10
GATTTCTCTG GCGAGCAGTT CATGCAGTGG TTCTTGACAG AACAGATCGA AGAGGTGGCC	420	
TTGATGGCAA CCCTGGTGCG GGTGCGGAT CGGGCCGGGG CCAACCTGTT CGAGCTAGAG	480	
AACTTCGTCG CACGTGAAGT GGATGTGGCG CCGGCCGCAT CAGGCGCCCC GCACGCTGCC	540	
GGGGGCCGCC TCTAGATCCC TGGGGGGAT CAGCGAGTGG TCCCGTTCGC CCGCCCGTCT	600	
TCCAGCCAGG CCTTGGTGCG GCCGGGGTGG TGAGTACCAA TCCAGGCCAC CCCGACCTCC	660	20
CGGNAAAAGT CGATGTCTC GTACTCATCG ACGTTCCAGG AGTACACCGC CCGGCCCTGA	720	
GCTGCCGAGC GGTCAACGAG TTGCGGATAT TCCTTTAAG CAGGCAGTGA GGTCCCACG	780	
GCGGTTGGCC CGACCGCCGT GGCCGCACTG CTGGTCAGGT ATCGGGGGGT CTTGGCGAGC	840	
AACAACGTCG GCAGGAGGGG TGGAGCCCGC CGGATCCGCA GACCGGGGGG GCGAAAACGA	900	
CATCAACACC GCACGGGATC GATCTGCGGA GGGGGGTGCG GGAATACCGA ACCGGTGTAG	960	30
GAGCGCCAGC AGTTGTTTTT CCACCAGCGA AGCGTTTTCG GGTATCGGN GGCNNTTAAG	1020	
T	1021	

## (2) 配列番号 21 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 321 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 21 :



CGTGCCGACG AACGGAAGAA CACAACCATG AAGATGGTGA AATCGATCGC CGCAGGTCTG	60	
ACCGCCGCGG CTGCAATCGG CGCCGCTGCG GCCGGTGTGA CTCGATCAT GGCTGGCGGN	120	
CCGGTCGTAT ACCAGATGCA GCCGGTCGTC TTCGGCGCGC CACTGCCGTT GGACCCGGNA	180	
TCCGCCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTCAACAG NCTCGNCGAT	240	
CCCAACGTGT CGTTTGNGAA CAAGGGNAGT CTGGTCGAGG GNGGNATCGG NGGNANCGAG	300	10
GGNGNGNATC GNCGANACA A	321	

## (2) 配列番号 2 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 7 3 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 2 2 :

20

TCTTATCGGT TCCGGTTGGC GACGGGTTTT GGGNGCGGGT GGTAAACCG CTCGGCCAGC	60	
CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTCGACTCCG ATACTCGGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC	120	30
CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GCGTGGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG	180	
ACGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG	240	
GCAAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCAT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC	300	
GGTGGATCCC AAGAAGCAGG TGCGCTTG TG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGGAA	360	
CTTACCATCG CCG	373	40

## (2) 配列番号 2 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 5 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 2 3 :

10

GTGACGCCGT GATGGGATTC CTGGGCGGGG CCGGTCCGCT GGCGGTGGTG GATCAGCAAC	60
TGGTTACCCG GGTGCCGCAA GGCTGGTCGT TTGCTCAGGC AGCCGCTGTG CCGGTGGTGT	120
TCTTGACGGC CTGGTACGGG TTGGCCGATT TAGCCGAGAT CAAGGCGGGC GAATCGGTGC	180
TGATCCATGC CGGTACCGGC GGTGTGGGCA TGGCGGCTGT GCAGCTGGCT CGCCAGTGGG	240
GCGTGGAGGT TTTCGTCACC GCCAGCCGTG GNAAGTGGGA CACGCTGCGC GCCATNGNGT	300
TTGACGACGA NCCATATCGG NGATTCCNC ACATNCGAAG TTCCGANGGA GA	352

20

## (2) 配列番号 2 4 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 7 2 6 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 2 4 :

30

GAAATCCGCG TTCATTCCGT TCGACCAGCG GCTGGCGATA ATCGACGAAG TGATCAAGCC	60
GCGGTTTCGCG GCGCTCATGG GTCACAGCGA GTAATCAGCA AGTTCTCTGG TATATCGCAC	120
CTAGCGTCCA GTTGCTTGCC AGATCGCTTT CGTACCGTCA TCGCATGTAC CGGTTTCGCGT	180
GCCGCACGCT CATGCTGGCG GCGTGCATCC TGGCCACGGG TGTGGCGGGT CTCGGGGTCG	240

40

GCGCGCAGTC CGCAGCCCAA ACCGCGCCGG TGCCCGACTA CTACTGGTGC CCGGGGCAGC 300  
 CTTTCGACCC CGCATGGGGG CCCAACTGGG ATCCCTACAC CTGCCATGAC GACTTCCACC 360  
 GCGACAGCGA CGGCCCCGAC CACAGCCGCG ACTACCCCGG ACCCATCCTC GAAGGTCCCG 420  
 TGCTTGACGA TCCCGGTGCT GCGCCGCGCG CCCC GGCTGC CGGTGGCGGC GCATAGCGCT 480  
 CGTTGACCGG GCCGCATCAG CGAATACGCG TATAAACCCG GGC GTGCCCG CGGCAAGCTA 540  
 CGACCCCGG CGGGGCAGAT TTACGCTCCC GTGCCGATGG ATCGCGCCGT CCGATGACAG 600  
 AAAATAGGCG ACGGTTTTGG CAACCGCTTG GAGGACGCTT GAAGGGAACC TGTCATGAAC 660  
 GGCGACAGCG CCTCCACCAT CGACATCGAC AAGGTTGTTA CCCGCACACC CGTTCGCCGG 720  
 ATCGTG 726

10

## (2) 配列番号 25 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

20

(A) 長さ : 580 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 25 :

30

CGCGACGACG ACGAACGTG GGGCCACCAC CGCCTATGCG TTGATGCAGG CGACCGGGAT 60  
 GGTCGCCGAC CATATCCAAG CATGCTGGGT GCCCACTGAG CGACCTTTTG ACCAGCCGGG 120  
 CTGCCCCGATG GCGGCCCGGT GAAGTCATTG CGCCGGGGCT TGTGCACCTG ATGAACCCGA 180  
 ATAGGGAACA ATAGGGGGGT GATTTGGCAG TTCAATGTG GGTATGGCTG GAAATCCAAT 240  
 GGCGGGGCAT GCTCGGCGCC GACCAGGCTC GCGCAGGCGG GCCAGCCCGA ATCTGGAGGG 300  
 AGCACTCAAT GCGGCGGATG AAGCCCCGGA CCGGCGACGG TCCTTTGGAA GCAACTAAGG 360

40

AGGGGCGCGG CATTGTGATG CGAGTACCAC TTGAGGGTGG CGGTCGCCTG GTCGTCGAGC 420  
TGACACCCGA CGAAGCCGCC GCACTGGGTG ACGAACTCAA AGGCGTTACT AGCTAAGACC 480  
AGCCCAACGG CGAATGGTCG GCGTTACGCG CACACCTTCC GGTAGATGTC CAGTGTCTGC 540  
TCGGCGATGT ATGCCCAGGA GAACTCTTGG ATACAGCGCT 580

(2) 配列番号 26 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 160 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 26 :

AACGGAGGCG CCGGGGGTTT TGGCGGGGCC GGGGCGGTG GCGGCAACGG CGGGGCCGGC 60  
GGTACGCGCG GGTGTTCGG TGTCGGCGGG GCCGGTGGGG CCGGAGGCAA CGGCATCGCC 120  
GGTGTCACGG GTACGTCGGC CAGCACACCG GGTGGATCCG 160

(2) 配列番号 27 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 272 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 27 :

GACACCGATA CGATGGTGAT GTACGCCAAC GTTGTGACA CGCTCGAGGC GTTCACGATC 60  
CAGCGCACAC CCGACGGCGT GACCATCGGC GATGCGGCCC CGTTCGCGGA GGCGGCTGCC 120

AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTCATACCG GAATGGACCC CGTCGTCGCT 180  
 GAACGCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAC ACGTTGGCGT TGGCGCCCGG TGTCGTTGTC 240  
 GCCTACGAGC GCAACGTACA GACCAACGCC CG 272

## (2) 配列番号 28 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 317 塩基対

10

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 28 :

20

GCAGCCGGTG GTTCTCGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGCGACGTG CGCGAGCTGA 60  
 AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATCACCG 120  
 CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGGCGC GGGTCATCGG GGTCGACGCG GGGACGATCC 180  
 GTTCGGATCT GGCCTGGTTC GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCCC GCCTGGTCGC 240  
 GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAAGCGGT CAAAGATCCA CGTCGTCGAC AGTGGCTTCG 300  
 CGGCCTGGTT GCGCGGG 317

30

## (2) 配列番号 29 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 182 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 29 :

40

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:29:

GATCGTGGAG CTGTCGATGA ACAGCGTTGC CGGACGCGCG GCGGCCAGCA CGTCGGTGTA	60	
GCAGCGCCGG ACCACCTCGC CGGTGGGCAG CATGGTGATG ACCACGTCGG CCTCGGCCAC	120	
CGCTTCGGGC GCGCTACGAA ACACCGCGAC ACCGTGCGCG GCGGCGCCGG ACGCCGCCGT	180	
GG	182	10

(2) 配列番号 30 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 308 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 30:

20

GATCGCGAAG TTTGGTGAGC AGGTGGTCGA CGCGAAAGTC TGGGCGCCTG CGAAGCGGGT	60	
CGGCGTTCAC GAGGCGAAGA CACGCCTGTC CGAGCTGCTG CGGCTCGTCT ACGGCGGGCA	120	
GAGGTTGAGA TTGCCGCGCG CGGCGAGCCG GTAGCAAAGC TTGTGCCGCT GCATCCTCAT	180	30
GAGACTCGGC GGTTAGGCAT TGACCATGGC GTGTACCGCG TGCCCGACGA TTTGGACGCT	240	
CCGTTGTCAG ACGACGTGCT CGAACGCTTT CACCGGTGAA GCGCTACCTC ATCGACACCC	300	
ACGTTTGG	308	

(2) 配列番号 31 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 267 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 31:

40

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:31:

CCGACGACGA GCAACTCAGG TGGATGATGG TCGGCAGCGG CATTGAGGAC GGAGAGAATC	60	
CGGCCGAAGC TGCCGCGCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT	120	
GGCACC GGAC TATTCTGGTG TGCCGCTGGC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGGG	180	
ACACGATGAG CAATCACACC TACCGAGTGA TCGAGATCGT CGGGACCTCG CCCGACGGCG	240	10
TCGACGCGGC AATCCAGGGC GGTCTGG	267	

(2) 配列番号 3 2 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 1 8 9 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 3 2 :

20

CTCGTGCCGA AAGAATGTGA GGGGACACGA TGAGCAATCA CACCTACCGA GTGATCGAGA	60	
TCGTCGGGAC CTCGCCGAC GCGTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG	120	
CGCAGACCAT GCGCGCGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTCGAGGC CACCTGGTCG	180	30
ACGGAGCGG	189	

(2) 配列番号 3 3 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 8 5 1 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 3 3 :

40

## (xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:33:

CTGCAGGGTG GCGTGGATGA GCGTCACCGC GGGGCAGGCC GAGCTGACCG CCGCCCAGGT	60	
CCGGGTTGCT GCGGCGGCCT ACGAGACGGC GTATGGGCTG ACGGTGCCCC CGCCGGTGAT	120	
CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC	180	
CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCCAAG ACGCCGCCGC	240	10
GATGTTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GGCGACGGCG ACGTTGCTGC CGTTCGAGGA	300	
GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCGCGG TCGAGGAGGC	360	
CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCCAGGCGC TGAAACAGTT	420	
GGCCCAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCCTGT GGAAGACGGT	480	
CTCGCCGCAT CGGTCGCCGA TCAGCAACAT GGTGTCGATG GCCAACAACC ACATGTCGAT	540	20
GACCAACTCG GGTGTGTGCA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTTGCTCC	600	
GGCGGCGGCC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GGCGCAAAAC GGGGTCCGGG CGATGAGCTC	660	
GCTGGGCAGC TCGCTGGGTT CTTGCGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCCA ACTTGGGTCTG	720	
GGCGGCCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGGAAAA TATGCANAGT CTGGTCGGCG	780	
GAACGGTGGT CCGGCGTAAG GTTTACCCCC GTTTTCTGGA TCGGTGAAC TTCGTCAACG	840	30
GAAACAGTTA C	851	

## (2) 配列番号 3 4 の情報:

## (i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 2 5 4 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

## (xi) 配列: 配列番号 3 4:



(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:34:

GATCGATCGG GCGGAAATTT GGACCAGATT CGCCTCCGGC GATAACCCAA TCAATCGAAC	60	
CTAGATTTAT TCCGTCCAGG GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA GGAGAGGAAC CTTACTGCTG	120	
CGGGCACCTG TCGTAGGTCC TCGATACGGC GGAAGGCGTC GACATTTTCC ACCGACACCC	180	
CCATCCAAAC GTTCGAGGGC CACTCCAGCT TGTGAGCGAG GCGACGCAGT CGCAGGCTGC	240	10
GCTTGGTCAA GATC	254	

(2) 配列番号 35 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 408 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 35 :

20

CGGCACGAGG ATCCTGACCG AAGCGGCCGC CGCCAAGGCG AAGTCGCTGT TGGACCAGGA	60	
GGGACGGGAC GATCTGGCGC TCGGATCGC GGTTGAGCCG GGGGGGTGCG CTGGATTGCG	120	
CTATAACCTT TTCTTCGACG ACCGGACGCT GGATGGTGAC CAAACGCGG AGTTCGGTGG	180	30
TGTCAGGTTG ATCGTGGACC GGATGAGCGC GCCGTATGTG GAAGGCGCGT CGATCGATTT	240	
CGTCGACACT ATTGAGAAGC AAGGNTTCAC CATCGACAAT CCCAACGCCA CCGGCTCCTG	300	
CGCGTGCGGG GATTCGTTCA ACTGATAAAA CGCTAGTACG ACCCCGCGGT GCGCAACACG	360	
TACGAGCACA CCAAGACCTG ACCGCGCTGG AAAAGCAACT GAGCGATG	408	40

## (2) 配列番号 36 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 181 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 36 :

10

GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGGGCCGGC GGGGCCGGCG 60  
 GGACCGGGCG TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCTGGTT GTTCGGGGCC GGCGGGTCCG 120  
 GCGGNGCCGG CACCAATGGT GGNGTCGGCG GGTCCGGCGG ATTTGTCTAC GGCAACGGCG 180  
 G 181

20

## (2) 配列番号 37 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 290 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 37 :

30

GCGGTGTCGG CGGATCCGGC GGGTGGTTGA ACGGCAACGG CGGTGTCGGC GGCCGGGGCG 60  
 GCGACGGCGT CTTTGCCGGT GCCGGCGGCC AGGGCGGCCT CGGTGGGCAG GGCGGCAATG 120  
 GCGGCGGCTC CACCGGCGGC AACGGCGGTC TTGGCGGCGC GGGCGGTGGC GGAGGCAACG 180  
 CCGCGGACGG CGGCTTCGGT GGCAACGGCG GTAAGGGTGG CCAGGGCGGN ATTGGCGGCG 240  
 GCACTCAGAG CGCGACCGGC CTCGGNGGTG ACGGCGGTGA CGGCGGTGAC 290

40

## (2) 配列番号 38 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 34 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 38 :

10

GATCCAGTGG CATGGNGGGT GTCAGTGGAA GCAT

34

## (2) 配列番号 39 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 155 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 39 :

20

GATCGCTGCT CGTCCCCCCC TTGCCGCCGA CGCCACCGGT CCCACCGTTA CCGAACAAGC 60

30

TGGCGTGGTC GCCAGCACCC CCGGCACCGC CGACGCCGGA GTCGAACAAT GGCACCGTCG 120

TATCCCCACC ATTGCCGCCG GNCCCACCGG CACCG 155

## (2) 配列番号 40 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 53 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 40 :

40

ATGGCGTTCA CGGGGCGCCG GGGACCGGGC AGCCCGGNGG GGCCGGGGGG TGG

53

(2) 配列番号 4 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 3 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

10

(xi) 配列 : 配列番号 4 1 :

GATCCACCGC GGGTGCAGAC GGTGCCCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG

60

GCACCGGCGG CAACGGCGCG AACGCCACCG TCGTCGGNGG GGCCGGCGGG GCCGGCGGCA

120

20

AGGGCGGCAA CG

132

(2) 配列番号 4 2 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 3 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 4 2 :

30

GATCGGCGGC CGGNACGGNC GGGGACGGCG GCAAGGGCGG NAACGGGGGC GCCGNAGCCA

60

CCNGCCAAGA ATCCTCCGNG TCCNCCAATG GCGCGAATGG CGGACAGGGC GGCAACGGCG

120

40

GCANCGGCGG CA

132

## (2)配列番号43の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 702塩基対

(B)型: 核酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号43:

10

CGGCACGAGG ATCGGTACCC CGCGGCATCG GCAGCTGCCG ATTCGCCGGG TTTCCCCACC	60
CGAGGAAAGC CGCTACCAGA TGGCGTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTTCG CGATGCCGGC	120
ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTTCAGT TTAGCGACGA TAATGGCTAT	180
AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG	240
AGATTTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCAGTGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC	300
CCATCACACC GTGCGAACTC ACGGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNTTGTCGG	360
CCGACAACAT GCGGGAATAC CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT	420
CGCTGCGCAA CGCGGCCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCG ACCGCGCTGG	480
ACAACGACGG CGAAGGAACT GTGCAGGCAG AATCGGCCGG GGCCGTCGGA GGGGACAGTT	540
CGGCCGAACT AACCGATACG CCGAGGGTGG CCACGGCCGG TGAACCCAAC TTCATGGATC	600
TCAAAGAAGC GGCAAGGAAG CTCGAAACGG GCGACCAAGG CGCATCGCTC GCGCACTGNG	660
GGGATGGGTG GAACACTTNC ACCCTGACGC TGCAAGGCGA CG	702

20

30

## (2)配列番号44の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 298塩基対

(B)型: 核酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号44:

40

GAAGCCGCAG CGCTGTCGGG CGACGTGGCG GTCAAAGCGG CATCGCTCGG TGGCGGTGGA	60	
GGCGGCGGGG TGCCGTCGGC GCCGTTGGGA TCCGCGATCG GGGGCGCCGA ATCGGTGCGG	120	
CCCGCTGGCG CTGGTGACAT TGCCGGCTTA GGCCAGGGAA GGGCCGGCGG CGGCGCCGCG	180	
CTGGGCGGGC GTGGCATGGG AATGCCGATG GGTGCCGCGC ATCAGGGACA AGGGGGCGCC	240	10
AAGTCCAAGG GTTCTCAGCA GGAAGACGAG GCGCTCTACA CCGAGGATCC TCGTGCCG	298	

## (2) 配列番号 4 5 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 0 5 8 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

20

(xi) 配列 : 配列番号 4 5 :

CGGCACGAGG ATCGAATCGC GTCGCCGGGA GCACAGCGTC GCACTGCACC AGTGGAGGAG	60	
CCATGACCTA CTCGCCGGGT AACCCCGGAT ACCCGCAAGC GCAGCCCGCA GGCTCCTACG	120	30
GAGGCGTCAC ACCCTCGTTC GCCCACGCCG ATGAGGGTGC GAGCAAGCTA CCGATGTACC	180	
TGAACATCGC GGTGGCAGTG CTCGGTCTGG CTGCGTACTT CGCCAGCTTC GGCCCAATGT	240	
TCACCCTCAG TACCGAACTC GGGGGGGGTG ATGGCGCAGT GTCCGGTGAC ACTGGGCTGC	300	
CGGTGCGGGT GGCTCTGCTG GCTGCGCTGC TTGCCGGGGT GGTCTGGTG CCTAAGGCCA	360	
AGAGCCATGT GACGGTAGTT GCGGTGCTCG GGGTACTCGG CGTATTTCTG ATGGTCTCGG	420	40

CGACGTTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTCGA CCGGTTGGGC ATTGTGGGTT GTGTTGGCTT	480	
TCATCGTGTT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCCTATCA	540	
CCGCGCCGGC GCCGCGGCC AAGTTCGACC CGTATGGACA GTACGGGCGG TACGGGCAGT	600	
ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG	660	
CGGGACTGCA GTCGCCCCGC CCGCAGCAGT CTCCGCAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCAGT	720	10
ACGGCGGCTA TTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCCGG	780	
CCCAGCCGCC GGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA	840	
CCGGCTTTCC GAGCTTCAGC CCACCACCAC CGGTCAGTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG	900	
GTTCCGGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTCG TCCCCGGGG	960	
GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGCGT CCGGTCGCGC GTGTGCGCGA AGAGTGAACA	1020	20
GGGTGTCAGC AAGCGCGGAC GATCCTCGTG CCGAATTC	1058	

## (2) 配列番号 4 6 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 2 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 4 6 :

CGGCACGAGA GACCGATGCC GCTACCCTCG CGCAGGAGGC AGGTAATTTT GAGCGGATCT	60	
CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTTC TTGCAGGGCC	120	
AGTGGCGCGG CGCGGCGGGG ACGGCCGCCC AGGCCGCGGT GGTGCGCTTC CAAGAAGCAG	180	40
CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTCAG GCCGGCGTCC	240	
AATACTCGAG GGCCGACGAG GAGCAGCAGC AGGCGCTGTC CTCGCAAATG GGCTTCTGAC	300	

CCGCTAATAC GAAAAGAAAC GGAGCAA

327

(2) 配列番号 47 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 170 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 47 :

10

CGGTCGCGAT GATGGCGTTG TCGAACGTGA CCGATTCTGT ACCGCCGTCG TTGAGATCAA 60

CCAACAACGT GTTGGCGTCG GCAAATGTGC CGNACCCGTG GATCTCGGTG ATCTTGTCT 120 20

TCTTCATCAG GAAGTGCACA CCGGCCACCC TGCCCTCGGN TACCTTTCGG 170

(2) 配列番号 48 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 127 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 48 :

30

GATCCGGCGG CACGGGGGGT GCCGGCGGCA GCACCGCTGG CGCTGGCGGC AACGGCGGGG 60

CCGGGGGTGG CGGCGGAACC GGTGGGTTGC TCTTCGGCAA CGGCGGTGCC GGCGGGCACG 120 40

GGGCCGT 127



## (2) 配列番号 49 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 81 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 49 :

10

CGGCGGCAAG GCGGCACCG CCGGCAACGG GAGCGGCGCG GCCGGCGGCA ACGGCGGCAA 60  
 CGGCGGCTCC GGCCTCAACG G 81

## (2) 配列番号 50 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 149 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

20

## (xi) 配列 : 配列番号 50 :

30

GATCAGGGCT GGCCGGCTCC GGCCAGAAGG GCGGTAACGG AGGAGCTGCC GGATTGTTTG 60  
 GCAACGGCGG GGCCGGNGGT GCCGGCGCGT CCAACCAAGC CGGTAACGGC GGNGCCGGCG 120  
 GAAACGGTGG TGCCGGTGGG CTGATCTGG 149

## (2) 配列番号 51 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 355 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

40

## (xi) 配列 : 配列番号 51 :

CGGCACGAGA TCACACCTAC CGAGTGATCG AGATCGTCGG GACCTCGCCC GACGGTGTCTG	60	
ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGACTGGT	120	
TCGAAGTACA GTCAATTCGA GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTGCGGCAC TTCCAGGTGA	180	
CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGGC CGATAACTGA	240	10
GGTGCATCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG	300	
ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCCAA AATCCCTGCG ACAATTCGTC GGCGG	355	

## (2) 配列番号 5 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 9 9 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

20

## (xi) 配列 : 配列番号 5 2 :

ATGCATCACC ATCACCATCA CATGCATCAG GTGGACCCCA ACTTGACACG TCGCAAGGGA	60	
CGATTGGCGG CACTGGCTAT CGCGGCGATG GCCAGCGCCA GCCTGGTGAC CGTTGCGGTG	120	30
CCCGCGACCG CCAACGCCGA TCCGGAGCCA GCGCCCCCGG TACCCACAAC GGCCGCCTCG	180	
CCGCCGTGCA CCGCTGCAGC GCCACCCGCA CCGGCGACAC CTGTTGCCCC CCCACCACCG	240	
GCCGCCGCCA ACACGCCGAA TGCCCAGCCG GGCGATCCCA ACGCAGCACC TCCGCCGGCC	300	
GACCCGAACG CACCGCCGCC ACCTGTCATT GCCCCAAACG CACCCCAACC TGTCCGGATC	360	
GACAACCCGG TTGGAGGATT CAGCTTCGCG CTGCCTGCTG GCTGGGTGGA GTCTGACGCC	420	40

GCCCACTTCG ACTACGGTTC AGCACTCCTC AGCAAAACCA CCGGGGACCC GCCATTTCCC 480  
 GGACAGCCGC CGCCGGTGGC CAATGACACC CGTATCGTGC TCGGCCGGCT AGACCAAAAG 540  
 CTTTACGCCA GCGCCGAAGC CACCGACTCC AAGGCCGCGG CCCGGTTGGG CTCGGACATG 600  
 GGTGAGTTCT ATATGCCCTA CCCGGGCACC CGGATCAACC AGGAAACCGT CTCGCTCGAC 660  
 GCCAACGGGG TGTCTGGAAG CGCGTCGTAT TACGAAGTCA AGTTCAGCGA TCCGAGTAAG 720  
 CCGAACGGCC AGATCTGGAC GGGCGTAATC GGCTCGCCCG CGGCGAACGC ACCGGACGCC 780  
 GGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG 840  
 GGC GCGGCCA AGGCGCTGGC CGAATCGATC CGGCCTTTGG TCGCCCGCC GCCGGCGCCG 900  
 GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CCGGCGCCGG CCGGGGAAGT CGCTCCTACC 960  
 CCGACGACAC CGACACCGCA GCGGACCTTA CCGGCCTGA 999

10

20

## (2)配列番号 5 3 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 3 3 2 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

## (xi)配列 : 配列番号 5 3 :

30

Met His His His His His His Met His Gln Val Asp Pro Asn Leu Thr  
 1 5 10 15

Arg Arg Lys Gly Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ile Ala Ala Met Ala Ser  
 20 25 30

Ala Ser Leu Val Thr Val Ala Val Pro Ala Thr Ala Asn Ala Asp Pro  
 35 40 45

Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro Ser Thr  
 50 55 60

40

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

Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gly Glu Val Ala Pro Thr  
 305 310 315 320

Pro Thr Thr Pro Thr Pro Gln Arg Thr Leu Pro Ala  
 325 330

(2) 配列番号 5 4 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 20 アミノ酸

10

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 4 :

20

Asp Pro Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Xaa Asn Tyr Gly Gln Val  
 1 5 10 15

Val Ala Ala Leu  
 20

(2) 配列番号 5 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

30

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 5 5 :

40

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser  
 1 5 10 15

## (2)配列番号 5 6 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 9 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 5 6 :

10

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys  
 1                      5                      10                      15  
 Glu Gly Arg

## (2)配列番号 5 7 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 5 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 5 7 :

20

30

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro  
 1                      5                      10                      15

## (2)配列番号 5 8 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 4 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 5 8 :

40

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val  
 1 5 10

(2) 配列番号 59 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 13 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

10

(xi) 配列 : 配列番号 59 :

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro  
 1 5 10

20

2) 配列番号 60 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 17 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 60 :

30

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Ala Ala Ala Ala Pro Pro  
 1 5 10 15

Ala

40

## (2) 配列番号 6 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 15 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 1 :

10

Ala	Pro	Lys	Thr	Tyr	Xaa	Glu	Glu	Leu	Lys	Gly	Thr	Asp	Thr	Gly
1				5				10						15

## (2) 配列番号 6 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 30 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 2 :

20

30

Asp	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Asp	Val	Pro	Thr	Ala	Ala	Gln	Gln	Thr	Ser
1				5				10						15	

Leu	Leu	Asn	Asn	Leu	Ala	Asp	Pro	Asp	Val	Ser	Phe	Ala	Asp
		20					25					30	

## (2) 配列番号 6 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 187 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 3 :

40



Thr Gly Ser Leu Asn Gln Thr His Asn Arg Arg Ala Asn Glu Arg Lys  
 1 5 10 15

Asn Thr Thr Met Lys Met Val Lys Ser Ile Ala Ala Gly Leu Thr Ala  
 20 25 30

Ala Ala Ala Ile Gly Ala Ala Ala Ala Gly Val Thr Ser Ile Met Ala  
 35 40 45

Gly Gly Pro Val Val Tyr Gln Met Gln Pro Val Val Phe Gly Ala Pro  
 50 55 60

Leu Pro Leu Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln  
 65 70 75 80

Leu Thr Ser Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala  
 85 90 95

Asn Lys Gly Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile Gly Gly Thr Glu Ala Arg  
 100 105 110

Ile Ala Asp His Lys Leu Lys Lys Ala Ala Glu His Gly Asp Leu Pro  
 115 120 125

Leu Ser Phe Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ala  
 130 135 140

Thr Ala Asp Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Gln Asn Val Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala  
 165 170 175

Ser Ala Met Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Xaa  
 180 185

10

20

30

## (2) 配列番号 64 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 148 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 64 :

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

10

20

30

40

## (2) 配列番号 65 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 230 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 65 :

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

10

20

30

40

Thr Thr Tyr Lys Ala Phe Asp Trp Asp Gln Ala Tyr Arg Lys Pro Ile  
 195 200 205

Thr Tyr Asp Thr Leu Trp Gln Ala Asp Thr Asp Pro Leu Pro Val Val  
 210 215 220

Phe Pro Ile Val Ala Arg  
 225 230

(2) 配列番号 66 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 132 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 66 :

Thr Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe  
 1 5 10 15

Ala Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser  
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly  
 35 40 45

Leu Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val  
 50 55 60

Val Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val  
 65 70 75 80

Ile Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala  
 85 90 95

Asp Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp  
 100 105 110

Gln Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu  
 115 120 125  
 Gly Pro Pro Ala  
 130

## (2) 配列番号 6 7 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 100 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 6 7 :

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

10

20

30

40

## (2)配列番号 68 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 163 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 : 一本鎖

(D)トポロジー : 直鎖状

## (xi)配列 : 配列番号 68 :

10

Met Thr Asp Asp Ile Leu Leu Ile Asp Thr Asp Glu Arg Val Arg Thr  
 1 5 10 15

Leu Thr Leu Asn Arg Pro Gln Ser Arg Asn Ala Leu Ser Ala Ala Leu  
 20 25 30

Arg Asp Arg Phe Phe Ala Xaa Leu Xaa Asp Ala Glu Xaa Asp Asp Asp  
 35 40 45

20

Ile Asp Val Val Ile Leu Thr Gly Ala Asp Pro Val Phe Cys Ala Gly  
 50 55 60

Leu Asp Leu Lys Val Ala Gly Arg Ala Asp Arg Ala Ala Gly His Leu  
 65 70 75 80

Thr Ala Val Gly Gly His Asp Gln Ala Gly Asp Arg Arg Asp Gln Arg  
 85 90 95

Arg Arg Gly His Arg Arg Ala Arg Thr Gly Ala Val Leu Arg His Pro  
 100 105 110

30

Asp Arg Leu Arg Ala Arg Pro Leu Arg Arg His Pro Arg Pro Gly Gly  
 115 120 125

Ala Ala Ala His Leu Gly Thr Gln Cys Val Leu Ala Ala Lys Gly Arg  
 130 135 140

His Arg Xaa Gly Pro Val Asp Glu Pro Asp Arg Arg Leu Pro Val Arg  
 145 150 155 160

40

Asp Arg Arg

## (2) 配列番号 69 の情報:

## (i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 344 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

## (xi) 配列: 配列番号 69:

10

Met Lys Phe Val Asn His Ile Glu Pro Val Ala Pro Arg Arg Ala Gly  
 1 5 10 15

Gly Ala Val Ala Glu Val Tyr Ala Glu Ala Arg Arg Glu Phe Gly Arg  
 20 25 30

Leu Pro Glu Pro Leu Ala Met Leu Ser Pro Asp Glu Gly Leu Leu Thr  
 35 40 45

20

Ala Gly Trp Ala Thr Leu Arg Glu Thr Leu Leu Val Gly Gln Val Pro  
 50 55 60

Arg Gly Arg Lys Glu Ala Val Ala Ala Ala Val Ala Ala Ser Leu Arg  
 65 70 75 80

Cys Pro Trp Cys Val Asp Ala His Thr Thr Met Leu Tyr Ala Ala Gly  
 85 90 95

30

Gln Thr Asp Thr Ala Ala Ala Ile Leu Ala Gly Thr Ala Pro Ala Ala  
 100 105 110

Gly Asp Pro Asn Ala Pro Tyr Val Ala Trp Ala Ala Gly Thr Gly Thr  
 115 120 125

Pro Ala Gly Pro Pro Ala Pro Phe Gly Pro Asp Val Ala Ala Glu Tyr  
 130 135 140

Leu Gly Thr Ala Val Gln Phe His Phe Ile Ala Arg Leu Val Leu Val  
 145 150 155 160

40

Leu Leu Asp Glu Thr Phe Leu Pro Gly Gly Pro Arg Ala Gln Gln Leu  
 165 170 175

Met Arg Arg Ala Gly Gly Leu Val Phe Ala Arg Lys Val Arg Ala Glu  
 180 185 190  
 His Arg Pro Gly Arg Ser Thr Arg Arg Leu Glu Pro Arg Thr Leu Pro  
 195 200 205  
 Asp Asp Leu Ala Trp Ala Thr Pro Ser Glu Pro Ile Ala Thr Ala Phe  
 210 215 220  
 Ala Ala Leu Ser His His Leu Asp Thr Ala Pro His Leu Pro Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Thr Arg Gln Val Val Arg Arg Val Val Gly Ser Trp His Gly Glu Pro  
 245 250 255  
 Met Pro Met Ser Ser Arg Trp Thr Asn Glu His Thr Ala Glu Leu Pro  
 260 265 270  
 Ala Asp Leu His Ala Pro Thr Arg Leu Ala Leu Leu Thr Gly Leu Ala  
 275 280 285  
 Pro His Gln Val Thr Asp Asp Asp Val Ala Ala Ala Arg Ser Leu Leu  
 290 295 300  
 Asp Thr Asp Ala Ala Leu Val Gly Ala Leu Ala Trp Ala Ala Phe Thr  
 305 310 315 320  
 Ala Ala Arg Arg Ile Gly Thr Trp Ile Gly Ala Ala Ala Glu Gly Gln  
 325 330 335  
 Val Ser Arg Gln Asn Pro Thr Gly  
 340

10

20

30

## (2)配列番号70の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 485アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号70:

40



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

10

20

30

40

Met Gly Gly Arg Arg Arg Gly Ala Cys Met Ala Val Leu Asp Val Ser	
225 230 235 240	
His Pro Asp Ile Cys Asp Phe Val Thr Ala Lys Ala Glu Ser Pro Ser	
245 250 255	
Glu Leu Pro His Phe Asn Leu Ser Val Gly Val Thr Asp Ala Phe Leu	
260 265 270	
Arg Ala Val Glu Arg Asn Gly Leu His Arg Leu Val Asn Pro Arg Thr	10
275 280 285	
Gly Lys Ile Val Ala Arg Met Pro Ala Ala Glu Leu Phe Asp Ala Ile	
290 295 300	
Cys Lys Ala Ala His Ala Gly Gly Asp Pro Gly Leu Val Phe Leu Asp	
305 310 315 320	
Thr Ile Asn Arg Ala Asn Pro Val Pro Gly Arg Gly Arg Ile Glu Ala	20
325 330 335	
Thr Asn Pro Cys Gly Glu Val Pro Leu Leu Pro Tyr Glu Ser Cys Asn	
340 345 350	
Leu Gly Ser Ile Asn Leu Ala Arg Met Leu Ala Asp Gly Arg Val Asp	
355 360 365	
Trp Asp Arg Leu Glu Glu Val Ala Gly Val Ala Val Arg Phe Leu Asp	
370 375 380	
Asp Val Ile Asp Val Ser Arg Tyr Pro Phe Pro Glu Leu Gly Glu Ala	30
385 390 395 400	
Ala Arg Ala Thr Arg Lys Ile Gly Leu Gly Val Met Gly Leu Ala Glu	
405 410 415	
Leu Leu Ala Ala Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Ser Glu Glu Ala Val Arg	
420 425 430	
Leu Ala Thr Arg Leu Met Arg Arg Ile Gln Gln Ala Ala His Thr Ala	40
435 440 445	
Ser Arg Arg Leu Ala Glu Glu Arg Gly Ala Phe Pro Ala Phe Thr Asp	
450 455 460	

Ser Arg Phe Ala Arg Ser Gly Pro Arg Arg Asn Ala Gln Val Thr Ser  
 465 470 475 480

Val Ala Pro Thr Gly  
 485

(2) 配列番号 7 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 267 アミノ酸

10

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 1 :

Gly Val Ile Val Leu Asp Leu Glu Pro Arg Gly Pro Leu Pro Thr Glu  
 1 5 10 15

20

Ile Tyr Trp Arg Arg Arg Gly Leu Ala Leu Gly Ile Ala Val Val Val  
 20 25 30

Val Gly Ile Ala Val Ala Ile Val Ile Ala Phe Val Asp Ser Ser Ala  
 35 40 45

Gly Ala Lys Pro Val Ser Ala Asp Lys Pro Ala Ser Ala Gln Ser His  
 50 55 60

30

Pro Gly Ser Pro Ala Pro Gln Ala Pro Gln Pro Ala Gly Gln Thr Glu  
 65 70 75 80

Gly Asn Ala Ala Ala Ala Pro Pro Gln Gly Gln Asn Pro Glu Thr Pro  
 85 90 95

Thr Pro Thr Ala Ala Val Gln Pro Pro Pro Val Leu Lys Glu Gly Asp  
 100 105 110

40

Asp Cys Pro Asp Ser Thr Leu Ala Val Lys Gly Leu Thr Asn Ala Pro  
 115 120 125

Gln Tyr Tyr Val Gly Asp Gln Pro Lys Phe Thr Met Val Val Thr Asn

130		135		140	
Ile Gly Leu Val Ser Cys Lys Arg Asp Val Gly Ala Ala Val Leu Ala					
145		150		155	160
Ala Tyr Val Tyr Ser Leu Asp Asn Lys Arg Leu Trp Ser Asn Leu Asp					
		165		170	175
Cys Ala Pro Ser Asn Glu Thr Leu Val Lys Thr Phe Ser Pro Gly Glu					
		180		185	190
Gln Val Thr Thr Ala Val Thr Trp Thr Gly Met Gly Ser Ala Pro Arg					
		195		200	205
Cys Pro Leu Pro Arg Pro Ala Ile Gly Pro Gly Thr Tyr Asn Leu Val					
		210		215	220
Val Gln Leu Gly Asn Leu Arg Ser Leu Pro Val Pro Phe Ile Leu Asn					
225		230		235	240
Gln Pro Pro Pro Pro Pro Gly Pro Val Pro Ala Pro Gly Pro Ala Gln					
		245		250	255
Ala Pro Pro Pro Glu Ser Pro Ala Gln Gly Gly					
		260		265	

10

20

## (2) 配列番号 7 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 97 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 7 2 :

30

Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly Val Gln Val	
1	15
Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu Val Val Ala	
20	30

40

Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val Val Val Thr  
 35 40 45

Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu Val Ala Ala  
 50 55 60

Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr Phe Gln Asp  
 65 70 75 80

Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly Lys Ala Glu  
 85 90 95

Gln

10

(2) 配列番号 73 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 364 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 73 :

20

Gly Ala Ala Val Ser Leu Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Thr Ala  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Gly Thr Asn Ser Ser Ser Ser Gly Ala Gly Gly Thr Ser  
 20 25 30

Gly Ser Val His Cys Gly Gly Lys Lys Glu Leu His Ser Ser Gly Ser  
 35 40 45

Thr Ala Gln Glu Asn Ala Met Glu Gln Phe Val Tyr Ala Tyr Val Arg  
 50 55 60

Ser Cys Pro Gly Tyr Thr Leu Asp Tyr Asn Ala Asn Gly Ser Gly Ala  
 65 70 75 80

30

40

Gly Val Thr Gln Phe Leu Asn Asn Glu Thr Asp Phe Ala Gly Ser Asp	
85 90 95	
Val Pro Leu Asn Pro Ser Thr Gly Gln Pro Asp Arg Ser Ala Glu Arg	
100 105 110	
Cys Gly Ser Pro Ala Trp Asp Leu Pro Thr Val Phe Gly Pro Ile Ala	
115 120 125	
Ile Thr Tyr Asn Ile Lys Gly Val Ser Thr Leu Asn Leu Asp Gly Pro	10
130 135 140	
Thr Thr Ala Lys Ile Phe Asn Gly Thr Ile Thr Val Trp Asn Asp Pro	
145 150 155 160	
Gln Ile Gln Ala Leu Asn Ser Gly Thr Asp Leu Pro Pro Thr Pro Ile	
165 170 175	
Ser Val Ile Phe Arg Ser Asp Lys Ser Gly Thr Ser Asp Asn Phe Gln	20
180 185 190	
Lys Tyr Leu Asp Gly Val Ser Asn Gly Ala Trp Gly Lys Gly Ala Ser	
195 200 205	
Glu Thr Phe Ser Gly Gly Val Gly Val Gly Ala Ser Gly Asn Asn Gly	
210 215 220	
Thr Ser Ala Leu Leu Gln Thr Thr Asp Gly Ser Ile Thr Tyr Asn Glu	
225 230 235 240	
Trp Ser Phe Ala Val Gly Lys Gln Leu Asn Met Ala Gln Ile Ile Thr	30
245 250 255	
Ser Ala Gly Pro Asp Pro Val Ala Ile Thr Thr Glu Ser Val Gly Lys	
260 265 270	
Thr Ile Ala Gly Ala Lys Ile Met Gly Gln Gly Asn Asp Leu Val Leu	
275 280 285	
Asp Thr Ser Ser Phe Tyr Arg Pro Thr Gln Pro Gly Ser Tyr Pro Ile	40
290 295 300	
Val Leu Ala Thr Tyr Glu Ile Val Cys Ser Lys Tyr Pro Asp Ala Thr	
305 310 315 320	

Gln Ala Lys Leu Ala Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser  
355 360

10

(xi)配列：配列番号74：

20

Gly Arg Leu Arg Arg Val Asp Asp Gly Arg Leu Gln Pro Asp Arg Asp

115	120	125	
Ala Asp His Gly Ala Pro Val Arg Gly Arg Gly Pro His Arg Gly Val			
130	135	140	
Gln His Arg Gly Gly Pro Val Phe Val Arg Arg Val Pro Gly Val Arg			
145	150	155	160
Cys Ala His Arg Arg Gly His Arg Arg Val Ala Ala Pro Gly Gln Gly			10
165	170	175	
Asp Val Leu Arg Ala Gly Leu Arg Val Glu Arg Leu Arg Pro Val Ala			
180	185	190	
Ala Val Glu Asn Leu His Arg Gly Ser Gln Arg Ala Asp Gly Arg Val			
195	200	205	
Phe Arg Pro Ile Arg Arg Gly Ala Arg Leu Pro Ala Arg Arg Ser Arg			20
210	215	220	
Ala Gly Pro Gln Gly Arg Leu His Leu Asp Gly Ala Gly Pro Ser Pro			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Arg Ala Gly Gln Gln Gln Pro Ser Ser Ala Gly Gly Arg			
245	250	255	
Arg Ala Gly Gly Ala Glu Arg Ala Asp Pro Gly Gln Arg Gly Arg His			
260	265	270	
His Gln Gly Gly His Asp Pro Gly Arg Gln Gly Ala Gln Arg Gly Thr			30
275	280	285	
Ala Gly Val Ala His Ala Ala Ala Gly Pro Arg Arg Ala Ala Val Arg			
290	295	300	
Asn Arg Pro Arg Arg			
305			

## (2) 配列番号 75 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 580 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 75 :



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

10

20

30

40

Val Arg Gln Arg Pro Arg Ala Gly Met Leu Ala Ile Gly Ala Val Thr  
 210 215 220  
 Ile Ala Val Val Ser Ala Gly Ile Gly Gly Ala Ala Ala Ser Leu Val  
 225 230 235 240  
 Gly Phe Asn Arg Ala Pro Ala Gly Pro Ser Gly Gly Pro Val Ala Ala  
 245 250 255  
 Ser Ala Ala Pro Ser Ile Pro Ala Ala Asn Met Pro Pro Gly Ser Val  
 260 265 270  
 Glu Gln Val Ala Ala Lys Val Val Pro Ser Val Val Met Leu Glu Thr  
 275 280 285  
 Asp Leu Gly Arg Gln Ser Glu Glu Gly Ser Gly Ile Ile Leu Ser Ala  
 290 295 300  
 Glu Gly Leu Ile Leu Thr Asn Asn His Val Ile Ala Ala Ala Ala Lys  
 305 310 315 320  
 Pro Pro Leu Gly Ser Pro Pro Pro Lys Thr Thr Val Thr Phe Ser Asp  
 325 330 335  
 Gly Arg Thr Ala Pro Phe Thr Val Val Gly Ala Asp Pro Thr Ser Asp  
 340 345 350  
 Ile Ala Val Val Arg Val Gln Gly Val Ser Gly Leu Thr Pro Ile Ser  
 355 360 365  
 Leu Gly Ser Ser Ser Asp Leu Arg Val Gly Gln Pro Val Leu Ala Ile  
 370 375 380  
 Gly Ser Pro Leu Gly Leu Glu Gly Thr Val Thr Thr Gly Ile Val Ser  
 385 390 395 400  
 Ala Leu Asn Arg Pro Val Ser Thr Thr Gly Glu Ala Gly Asn Gln Asn  
 405 410 415  
 Thr Val Leu Asp Ala Ile Gln Thr Asp Ala Ala Ile Asn Pro Gly Asn  
 420 425 430  
 Ser Gly Gly Ala Leu Val Asn Met Asn Ala Gln Leu Val Gly Val Asn  
 435 440 445

10

20

30

40

Ser Ala Ile Ala Thr Leu Gly Ala Asp Ser Ala Asp Ala Gln Ser Gly  
 450 455 460

Ser Ile Gly Leu Gly Phe Ala Ile Pro Val Asp Gln Ala Lys Arg Ile  
 465 470 475 480

Ala Asp Glu Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly  
 485 490 - 495

Val Gln Val Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu  
 500 505 510

10

Val Val Ala Gly Gly Ala Ala Ala Asn Ala Gly Val Pro Lys Gly Val  
 515 520 525

Val Val Thr Lys Val Asp Asp Arg Pro Ile Asn Ser Ala Asp Ala Leu  
 530 535 540

Val Ala Ala Val Arg Ser Lys Ala Pro Gly Ala Thr Val Ala Leu Thr  
 545 550 555 560

20

Phe Gln Asp Pro Ser Gly Gly Ser Arg Thr Val Gln Val Thr Leu Gly  
 565 570 575

Lys Ala Glu Gln  
 580

(2)配列番号76の情報:

(i)配列の特徴:

(A)長さ: 233アミノ酸

30

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号76:

40

Met Asn Asp Gly Lys Arg Ala Val Thr Ser Ala Val Leu Val Val Leu  
 1 5 10 15

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

10

20

30

40

## (2) 配列番号 77 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 66 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 77 :

10

Val Ile Asp Ile Ile Gly Thr Ser Pro Thr Ser Trp Glu Gln Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Glu Ala Val Gln Arg Ala Arg Asp Ser Val Asp Asp Ile Arg Val  
 20 25 30

Ala Arg Val Ile Glu Gln Asp Met Ala Val Asp Ser Ala Gly Lys Ile  
 35 40 45

20

Thr Tyr Arg Ile Lys Leu Glu Val Ser Phe Lys Met Arg Pro Ala Gln  
 50 55 60

Pro Arg  
 65

## (2) 配列番号 78 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 69 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 78 :

30

Val Pro Pro Ala Pro Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Ser Pro Ile Ser  
 1 5 10 15

Cys Ala Ser Pro Pro Ser Pro Pro Leu Pro Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 20 25 30

40

Pro Gly Pro Pro Met Pro Pro Leu Asp Pro Trp Pro Pro Ala Pro Pro  
 35 40 45

Leu Pro Tyr Ser Thr Pro Pro Gly Ala Pro Leu Pro Pro Ser Pro Pro  
 50 55 60

Ser Pro Pro Leu Pro  
 65

10

(2) 配列番号 79 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 355 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 79 :

20

Met Ser Asn Ser Arg Arg Arg Ser Leu Arg Trp Ser Trp Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Val Leu Ala Ala Val Gly Leu Gly Leu Ala Thr Ala Pro Ala Gln Ala  
 20 25 30

Ala Pro Pro Ala Leu Ser Gln Asp Arg Phe Ala Asp Phe Pro Ala Leu  
 35 40 45

30

Pro Leu Asp Pro Ser Ala Met Val Ala Gln Val Ala Pro Gln Val Val  
 50 55 60

Asn Ile Asn Thr Lys Leu Gly Tyr Asn Asn Ala Val Gly Ala Gly Thr  
 65 70 75 80

Gly Ile Val Ile Asp Pro Asn Gly Val Val Leu Thr Asn Asn His Val  
 85 90 95

40

Ile Ala Gly Ala Thr Asp Ile Asn Ala Phe Ser Val Gly Ser Gly Gln  
 100 105 110

Thr Tyr Gly Val Asp Val Val Gly Tyr Asp Arg Thr Gln Asp Val Ala	
115 120 125	
Val Leu Gln Leu Arg Gly Ala Gly Gly Leu Pro Ser Ala Ala Ile Gly	
130 135 140	
Gly Gly Val Ala Val Gly Glu Pro Val Val Ala Met Gly Asn Ser Gly	
145 150 155 160	
Gly Gln Gly Gly Thr Pro Arg Ala Val Pro Gly Arg Val Val Ala Leu	10
165 170 175	
Gly Gln Thr Val Gln Ala Ser Asp Ser Leu Thr Gly Ala Glu Glu Thr	
180 185 190	
Leu Asn Gly Leu Ile Gln Phe Asp Ala Ala Ile Gln Pro Gly Asp Ser	
195 200 205	
Gly Gly Pro Val Val Asn Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Met Asn Thr	20
210 215 220	
Ala Ala Ser Asp Asn Phe Gln Leu Ser Gln Gly Gly Gln Gly Phe Ala	
225 230 235 240	
Ile Pro Ile Gly Gln Ala Met Ala Ile Ala Gly Gln Ile Arg Ser Gly	
245 250 255	
Gly Gly Ser Pro Thr Val His Ile Gly Pro Thr Ala Phe Leu Gly Leu	
260 265 270	
Gly Val Val Asp Asn Asn Gly Asn Gly Ala Arg Val Gln Arg Val Val	30
275 280 285	
Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ser Leu Gly Ile Ser Thr Gly Asp Val Ile	
290 295 300	
Thr Ala Val Asp Gly Ala Pro Ile Asn Ser Ala Thr Ala Met Ala Asp	
305 310 315 320	
Ala Leu Asn Gly His His Pro Gly Asp Val Ile Ser Val Asn Trp Gln	40
325 330 335	
Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly	
340 345 350	

Pro Pro Ala  
355

(2)配列番号80の情報:

(i)配列の特徴:

(A)長さ: 205アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号80:

10

Ser Pro Lys Pro Asp Ala Glu Glu Gln Gly Val Pro Val Ser Pro Thr  
1 5 10 15

20

Ala Ser Asp Pro Ala Leu Leu Ala Glu Ile Arg Gln Ser Leu Asp Ala  
20 25 30

Thr Lys Gly Leu Thr Ser Val His Val Ala Val Arg Thr Thr Gly Lys  
35 40 45

Val Asp Ser Leu Leu Gly Ile Thr Ser Ala Asp Val Asp Val Arg Ala  
50 55 60

Asn Pro Leu Ala Ala Lys Gly Val Cys Thr Tyr Asn Asp Glu Gln Gly  
65 70 75 80

30

Val Pro Phe Arg Val Gln Gly Asp Asn Ile Ser Val Lys Leu Phe Asp  
85 90 95

Asp Trp Ser Asn Leu Gly Ser Ile Ser Glu Leu Ser Thr Ser Arg Val  
100 105 110

Leu Asp Pro Ala Ala Gly Val Thr Gln Leu Leu Ser Gly Val Thr Asn  
115 120 125

40

Leu Gln Ala Gln Gly Thr Glu Val Ile Asp Gly Ile Ser Thr Thr Lys  
130 135 140

Ile Thr Gly Thr Ile Pro Ala Ser Ser Val Lys Met Leu Asp Pro Gly



145                      150                      155                      160  
 Ala Lys Ser Ala Arg Pro Ala Thr Val Trp Ile Ala Gln Asp Gly Ser  
                                  165                                   170                                   175  
 His His Leu Val Arg Ala Ser Ile Asp Leu Gly Ser Gly Ser Ile Gln  
                                  180                                   185                                   190  
 Leu Thr Gln Ser Lys Trp Asn Glu Pro Val Asn Val Asp  
                                  195                                   200                                   205

10

## (2) 配列番号 8 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 286 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 8 1 :

20

Gly Asp Ser Phe Trp Ala Ala Ala Asp Gln Met Ala Arg Gly Phe Val  
 1                      5                      10                      15

Leu Gly Ala Thr Ala Gly Arg Thr Thr Leu Thr Gly Glu Gly Leu Gln  
                                  20                                   25                                   30

30

His Ala Asp Gly His Ser Leu Leu Leu Asp Ala Thr Asn Pro Ala Val  
                                  35                                   40                                   45

Val Ala Tyr Asp Pro Ala Phe Ala Tyr Glu Ile Gly Tyr Ile Xaa Glu  
                                  50                                   55                                   60

Ser Gly Leu Ala Arg Met Cys Gly Glu Asn Pro Glu Asn Ile Phe Phe  
 65                                   70                                   75                                   80

40

Tyr Ile Thr Val Tyr Asn Glu Pro Tyr Val Gln Pro Pro Glu Pro Glu  
                                  85                                   90                                   95

Asn Phe Asp Pro Glu Gly Val Leu Gly Gly Ile Tyr Arg Tyr His Ala  
                                  100                                   105                                   110

Ala Thr Glu Gln Arg Thr Asn Lys Xaa Gln Ile Leu Ala Ser Gly Val  
115 120 125

Ala Met Pro Ala Ala Leu Arg Ala Ala Gln Met Leu Ala Ala Glu Trp  
130 135 140

Asp Val Ala Ala Asp Val Trp Ser Val Thr Ser Trp Gly Glu Leu Asn  
145 150 155 160

Arg Asp Gly Val Val Ile Glu Thr Glu Lys Leu Arg His Pro Asp Arg  
165 170 175

Pro Ala Gly Val Pro Tyr Val Thr Arg Ala Leu Glu Asn Ala Arg Gly  
180 185 190

Pro Val Ile Ala Val Ser Asp Trp Met Arg Ala Val Pro Glu Gln Ile  
195 200 205

Arg Pro Trp Val Pro Gly Thr Tyr Leu Thr Leu Gly Thr Asp Gly Phe  
210 215 220

Gly Phe Ser Asp Thr Arg Pro Ala Gly Arg Arg Tyr Phe Asn Thr Asp  
225 230 235 240

Ala Glu Ser Gln Val Gly Arg Gly Phe Gly Arg Gly Trp Pro Gly Arg  
245 250 255

Arg Val Asn Ile Asp Pro Phe Gly Ala Gly Arg Gly Pro Pro Ala Gln  
260 265 270

Leu Pro Gly Phe Asp Glu Gly Gly Gly Leu Arg Pro Xaa Lys  
275 280 285

10

20

30

## (2) 配列番号 82 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 173 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 82 :

40

30

40

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

10

20

## (2) 配列番号 84 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 125 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 84 :

30

Val Leu Ser Val Pro Val Gly Asp Gly Phe Trp Xaa Arg Val Val Asn  
 1 5 10 15  
 Pro Leu Gly Gln Pro Ile Asp Gly Arg Gly Asp Val Asp Ser Asp Thr  
 20 25 30

40

Arg Arg Ala Leu Glu Leu Gln Ala Pro Ser Val Val Xaa Arg Gln Gly  
 35 40 45

Val Lys Glu Pro Leu Xaa Thr Gly Ile Lys Ala Ile Asp Ala Met Thr  
 50 55 60

Pro Ile Gly Arg Gly Gln Arg Gln Leu Ile Ile Gly Asp Arg Lys Thr  
 65 70 75 80

Gly Lys Asn Arg Arg Leu Cys Arg Thr Pro Ser Ser Asn Gln Arg Glu  
 85 90 95

Glu Leu Gly Val Arg Trp Ile Pro Arg Ser Arg Cys Ala Cys Val Tyr  
 100 105 110

Val Gly His Arg Ala Arg Arg Gly Thr Tyr His Arg Arg  
 115 120 125

(2) 配列番号 8 5 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 1 7 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 8 5 :

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

Val Asp Gln Gln Leu Val Thr Arg Val Pro Gln Gly Trp Ser Phe Ala  
 20 25 30

Gln Ala Ala Ala Val Pro Val Val Phe Leu Thr Ala Trp Tyr Gly Leu  
 35 40 45

Ala Asp Leu Ala Glu Ile Lys Ala Gly Glu Ser Val Leu Ile His Ala  
 50 55 60

Gly Thr Gly Gly Val Gly Met Ala Ala Val Gln Leu Ala Arg Gln Trp

10

(i) 配列の特徴：

- 20

## 20

30

40

## (2)配列番号 87 の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 88 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号 87:

10

Val Gln Cys Arg Val Trp Leu Glu Ile Gln Trp Arg Gly Met Leu Gly  
 1 5 10 15

Ala Asp Gln Ala Arg Ala Gly Gly Pro Ala Arg Ile Trp Arg Glu His  
 20 25 30

20

Ser Met Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala  
 35 40 45

Thr Lys Glu Gly Arg Gly Ile Val Met Arg Val Pro Leu Glu Gly Gly  
 50 55 60

Gly Arg Leu Val Val Glu Leu Thr Pro Asp Glu Ala Ala Ala Leu Gly  
 65 70 75 80

Asp Glu Leu Lys Gly Val Thr Ser  
 85

30

## (2)配列番号 88 の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 95 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号 88:

40

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:88:

Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn Phe Glu Arg Ile  
1 5 10 15

Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile Asp Gln Val Glu Ser Thr Ala Gly  
20 25 30

Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala  
35 40 45

10

Ala Val Val Arg Phe Gln Glu Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu  
50 55 60

Asp Glu Ile Ser Thr Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg  
65 70 75 80

Ala Asp Glu Glu Gln Gln Gln Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe  
85 90 95

20

(2) 配列番号 89 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 166 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 89 :

30

Met Thr Gln Ser Gln Thr Val Thr Val Asp Gln Gln Glu Ile Leu Asn  
1 5 10 15

Arg Ala Asn Glu Val Glu Ala Pro Met Ala Asp Pro Pro Thr Asp Val  
20 25 30

40

Pro Ile Thr Pro Cys Glu Leu Thr Xaa Xaa Lys Asn Ala Ala Gln Gln  
35 40 45

Xaa Val Leu Ser Ala Asp Asn Met Arg Glu Tyr Leu Ala Ala Gly Ala  
50 55 60



Lys Glu Arg Gln Arg Leu Ala Thr Ser Leu Arg Asn Ala Ala Lys Xaa  
 65 70 75 80

Tyr Gly Glu Val Asp Glu Glu Ala Ala Thr Ala Leu Asp Asn Asp Gly  
 85 90 95

Glu Gly Thr Val Gln Ala Glu Ser Ala Gly Ala Val Gly Gly Asp Ser  
 100 105 110

Ser Ala Glu Leu Thr Asp Thr Pro Arg Val Ala Thr Ala Gly Glu Pro  
 115 120 125

Asn Phe Met Asp Leu Lys Glu Ala Ala Arg Lys Leu Glu Thr Gly Asp  
 130 135 140

Gln Gly Ala Ser Leu Ala His Xaa Gly Asp Gly Trp Asn Thr Xaa Thr  
 145 150 155 160

Leu Thr Leu Gln Gly Asp  
 165

10

20

(2)配列番号 9 0 の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：5 アミノ酸
- (B)型：アミノ酸
- (C)鎖の数：一本鎖
- (D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 9 0：

30

Arg Ala Glu Arg Met  
 1 5

(2)配列番号 9 1 の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：2 6 3 アミノ酸
- (B)型：アミノ酸
- (C)鎖の数：一本鎖
- (D)トポロジー：直鎖状

(xi)配列：配列番号 9 1：

40

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

195                                      200                                      205  
 Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly  
     210                                      215                                      220  
 Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala  
     225                                      230                                      235                                      240  
 Ser Val Arg Tyr Gly His Arg Asp Gly Gly Lys Tyr Ala Xaa Ser Gly  
                                     245                                      250                                      255  
 Arg Arg Asn Gly Gly Pro Ala  
                                     260

10

## (2) 配列番号 9 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 303 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

20

## (xi) 配列 : 配列番号 9 2 :

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

30

40

Pro Lys Ala Lys Ser His Val Thr Val Val Ala Val Leu Gly Val Leu  
                   100                                  105                                  110  
 Gly Val Phe Leu Met Val Ser Ala Thr Phe Asn Lys Pro Ser Ala Tyr  
                   115                                  120                                  125  
 Ser Thr Gly Trp Ala Leu Trp Val Val Leu Ala Phe Ile Val Phe Gln  
                   130                                  135                                  140  
 Ala Val Ala Ala Val Leu Ala Leu Leu Val Glu Thr Gly Ala Ile Thr  
                   145                                  150                                  155                                  160  
 Ala Pro Ala Pro Arg Pro Lys Phe Asp Pro Tyr Gly Gln Tyr Gly Arg  
                                   165                                  170                                  175  
 Tyr Gly Gln Tyr Gly Gln Tyr Gly Val Gln Pro Gly Gly Tyr Tyr Gly  
                                   180                                  185                                  190  
 Gln Gln Gly Ala Gln Gln Ala Ala Gly Leu Gln Ser Pro Gly Pro Gln  
                   195                                  200                                  205  
 Gln Ser Pro Gln Pro Pro Gly Tyr Gly Ser Gln Tyr Gly Gly Tyr Ser  
                   210                                  215                                  220  
 Ser Ser Pro Ser Gln Ser Gly Ser Gly Tyr Thr Ala Gln Pro Pro Ala  
                   225                                  230                                  235                                  240  
 Gln Pro Pro Ala Gln Ser Gly Ser Gln Gln Ser His Gln Gly Pro Ser  
                                   245                                  250                                  255  
 Thr Pro Pro Thr Gly Phe Pro Ser Phe Ser Pro Pro Pro Pro Val Ser  
                   260                                  265                                  270  
 Ala Gly Thr Gly Ser Gln Ala Gly Ser Ala Pro Val Asn Tyr Ser Asn  
                   275                                  280                                  285  
 Pro Ser Gly Gly Glu Gln Ser Ser Ser Pro Gly Gly Ala Pro Val  
                   290                                  295                                  300

10

20

30

## (2) 配列番号 9 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 28 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 9 3 :

Gly Cys Gly Glu Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala Gln Glu Ala Gly Asn  
1                      5                      10                      15

10

Phe Glu Arg Ile Ser Gly Asp Leu Lys Thr Gln Ile  
20                      25

## (2) 配列番号 9 4 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 16 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 9 4 :

20

Asp Gln Val Glu Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly  
1                      5                      10                      15

30

## (2) 配列番号 9 5 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 27 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 9 5 :

40

Gly Cys Gly Ser Thr Ala Gly Ser Leu Gln Gly Gln Trp Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Ala Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg  
 20 25

(2) 配列番号 9 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

10

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 6 :

20

Gly Cys Gly Gly Thr Ala Ala Gln Ala Ala Val Val Arg Phe Gln Glu  
 1 5 10 15

Ala Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu  
 20 25

(2) 配列番号 9 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 27 アミノ酸

30

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 9 7 :

40

Gly Cys Gly Ala Asn Lys Gln Lys Gln Glu Leu Asp Glu Ile Ser Thr  
 1 5 10 15

Asn Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg  
 20 25

(2) 配列番号 98 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 28 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

10

(xi) 配列 : 配列番号 98 :

Gly Cys Gly Ile Arg Gln Ala Gly Val Gln Tyr Ser Arg Ala Asp Glu  
 1 5 10 15

20

Glu Gln Gln Gln Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe  
 20 25

(2) 配列番号 99 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 507 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

30

(xi) 配列 : 配列番号 99 :

ATGAAGATGG TGAAATCGAT CGCCGCAGGT CTGACCGCCG CGGCTGCAAT CGGCGCCGCT 60  
 GCGGCCGGTG TGAATTCGAT CATGGCTGGC GGCCCGGTCTG TATACCAGAT GCAGCCGGTC 120  
 GTCTTCGGCG CGCCACTGCC GTTGGACCCG GCATCCGCC CTGACGTCCC GACCGCCGCC 180  
 CAGTTGACCA GCCTGCTCAA CAGCCTCGCC GATCCCAACG TGTCGTTTGC GAACAAGGGC 240

40

AGTCTGGTCG AGGGCGGCAT CGGGGGCACC GAGGCGCGCA TCGCCGACCA CAAGCTGAAG 300  
 AAGGCCGCCG AGCACGGGGA TCTGCCGCTG TCGTTCAGCG TGACGAACAT CCAGCCGGCG 360  
 GCCGCCGGTT CGGCCACCGC CGACGTTTCC GTCTCGGGTC CGAAGCTCTC GTCGCCGGTC 420  
 ACGCAGAACG TCACGTTCTG GAATCAAGGC GGCTGGATGC TGTCACGCGC ATCGGCGATG 480  
 GAGTTGCTGC AGGCCGCAGG GAACTGA 507

10

## (2)配列番号100の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 168アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号100:

20

Met Lys Met Val Lys Ser Ile Ala Ala Gly Leu Thr Ala Ala Ala Ala  
 1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ala Gly Val Thr Ser Ile Met Ala Gly Gly Pro  
 20 25 30

30

Val Val Tyr Gln Met Gln Pro Val Val Phe Gly Ala Pro Leu Pro Leu  
 35 40 45

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser  
 50 55 60

Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn Lys Gly  
 65 70 75 80

Ser Leu Val Glu Gly Gly Ile Gly Gly Thr Glu Ala Arg Ile Ala Asp  
 85 90 95

40

His Lys Leu Lys Lys Ala Ala Glu His Gly Asp Leu Pro Leu Ser Phe  
 100 105 110



Ser Val Thr Asn Ile Gln Pro Ala Ala Ala Gly Ser Ala Thr Ala Asp  
 115 120 125

Val Ser Val Ser Gly Pro Lys Leu Ser Ser Pro Val Thr Gln Asn Val  
 130 135 140

Thr Phe Val Asn Gln Gly Gly Trp Met Leu Ser Arg Ala Ser Ala Met  
 145 150 155 160

Glu Leu Leu Gln Ala Ala Gly Asn  
 165

10

(2)配列番号101の情報:

(i)配列の特徴:

(A)長さ: 500塩基対

(B)型: 核酸

(C)鎖の数: 一本鎖

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号101:

20

CGTGGCAATG TCGTTGACCG TCGGGGCCGG GGTGCGCTCC GCAGATCCCG TGGACGCGGT 60  
 CATTAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG 120  
 GGCTGCCGCA CAGTTCAACG CCTCACCGGT GGCAGTCC TATTTGCGCA ATTTCTCGC 180  
 CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGGCGGC 240  
 ACAGTACATC GGCCTTGTCG AGTCGGTTGC CGGCTCCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC 300  
 GGGCCCCATC CCGCGACCCG GCATCGTCGC CGGGGCTAGG CCAGATTGCC CCGCTCCTCA 360  
 ACGGGCCGCA TCCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCCCCTCCT 420  
 CAACGGGCCG CATCTCGTGC CGAATTCCTG CAGCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG 480  
 GCCGCCACCG CGGTGGAGCT 500

40

## (2) 配列番号 1 0 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 6 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 2 :

10

Val Ala Met Ser Leu Thr Val Gly Ala Gly Val Ala Ser Ala Asp Pro  
 1 5 10 15

Val Asp Ala Val Ile Asn Thr Thr Cys Asn Tyr Gly Gln Val Val Ala  
 20 25 30

20

Ala Leu Asn Ala Thr Asp Pro Gly Ala Ala Ala Gln Phe Asn Ala Ser  
 35 40 45

Pro Val Ala Gln Ser Tyr Leu Arg Asn Phe Leu Ala Ala Pro Pro Pro  
 50 55 60

Gln Arg Ala Ala Met Ala Ala Gln Leu Gln Ala Val Pro Gly Ala Ala  
 65 70 75 80

Gln Tyr Ile Gly Leu Val Glu Ser Val Ala Gly Ser Cys Asn Asn Tyr  
 85 90 95

30

## (2) 配列番号 1 0 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 4 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 0 3 :

40

ATGACAGAGC AGCAGTGGAA TTTCGCGGGT ATCGAGGCCG CGGCAAGCGC AATCCAGGGA 60  
 AATGTCACGT CCATTCATTC CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA 120  
 GCGGCCTGGG GCGGTAGCGG TTCGGAAGCG TACC 154

(2) 配列番号 104 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 51 アミノ酸

10

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 104 :

20

Met Thr Glu Gln Gln Trp Asn Phe Ala Gly Ile Glu Ala Ala Ala Ser  
 1 5 10 15

Ala Ile Gln Gly Asn Val Thr Ser Ile His Ser Leu Leu Asp Glu Gly  
 20 25 30

Lys Gln Ser Leu Thr Lys Leu Ala Ala Ala Trp Gly Gly Ser Gly Ser  
 35 40 45

Glu Ala Tyr  
 50

30

(2) 配列番号 105 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 282 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 105 :

40

## (xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:105:

CGGTCGCGCA CTTCCAGGTG ACTATGAAAG TCGGCTTCCG NCTGGAGGAT TCCTGAACCT	60	
TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC.	120	
GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCGAGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA	180	
GACAATTCGN CGGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTCGNCNG TATCTGGTCG	240	10
ACCTGTGTGG TCTGNAGCCG GACGAAGCGG TGCTCGACGT CG	282	

## (2) 配列番号 106 の情報:

## (i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 1565 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

## (xi) 配列: 配列番号 106:

20

GTATGCGGCC ACTGAAGTCG CCAATGCGGC GCGGCCAGC TAAGCCAGGA ACAGTCGGCA	60	
CGAGAAACCA CGAGAAATAG GGACACGTAA TGGTGGATTT CGGGGCGTTA CCACCGGAGA	120	30
TCAACTCCGC GAGGATGTAC GCCGGCCCGG GTTCGGCCTC GCTGGTGGCC GCGGCTCAGA	180	
TGTGGGACAG CGTGGCGAGT GACCTGTTTT CGGCCGCGTC GCGGTTTCAG TCGGTGGTCT	240	
GGGGTCTGAC GGTGGGGTCG TGGATAGGTT CGTCGGCGGG TCTGATGGTG GCGGCGGCCT	300	
CGCCGTATGT GCGGTGGATG AGCGTCACCG CGGGGCGAGC CGAGCTGACC GCCGCCAGG	360	
TCCGGGTTGC TCGGGCGGCC TACGAGACGG CGTATGGGCT GACGGTGCCC CCGCCGGTGA	420	
TCGCCGAGAA CCGTGCTGAA CTGATGATTC TGATAGCGAC CAACCTCTTG GGGCAAACA	480	40
CCCCGGCGAT CGCGGTCAAC GAGGCCGAAT ACGGCGAGAT GTGGGCCCAA GACGCCGCCG	540	
CGATGTTTGG CTACGCCGCG GCGACGGCGA CGGCGACGGC GACGTTGCTG CCGTTCGAGG	600	

AGGCGCCGGA GATGACCAGC GCGGGTGGGC TCCTCGAGCA GGCCGCCGCG GTCGAGGAGG	660	
CCTCCGACAC CGCCGCGGCG AACCAGTTGA TGAACAATGT GCCCCAGGCG CTGCAACAGC	720	
TGGCCCAGCC CACGCAGGGC ACCACGCCTT CTTCCAAGCT GGGTGGCCTG TGGAAGACGG	780	
TCTCGCCGCA TCGGTCGCCG ATCAGCAACA TGGTGTCAAT GGCCAACAAC CACATGTCAA	840	
TGACCAACTC GGGTGTGTCA ATGACCAACA CCTTGAGCTC GATGTTGAAG GGCTTTGCTC	900	10
CGGCGGCGGC CGCCAGGCC GTGCAAACCG CGGCGCAAAA CGGGGTCCGG GCGATGAGCT	960	
CGCTGGGCAG CTCGCTGGGT TCTTCGGGTC TGGGCGGTGG GGTGGCCGCC AACTTGGGTC	1020	
GGGCGGCCTC GGTGCGTTTG TTGTCGGTGC CGCAGGCCTG GGCCGCGGCC AACCAGGCAG	1080	
TCACCCCGGC GGC GCGGGCG CTGCCGCTGA CCAGCCTGAC CAGCGCCGCG GAAAGAGGGC	1140	
CCGGGCAGAT GCTGGGCGGG CTGCCGGTGG GGCAGATGGG CGCCAGGGCC GGTGGTGGGC	1200	20
TCAGTGGTGT GCTGCGTGTT CCGCCGCGAC CCTATGTGAT GCCGCATTCT CCGGCGGCCG	1260	
GCTAGGAGAG GGGGCGCAGA CTGTCGTTAT TTGACCAGTG ATCGGCGGTC TCGGTGTTTC	1320	
CGCGGCCGCG TATGACAACA GTCAATGTGC ATGACAAGTT ACAGGTATTA GGTCCAGGTT	1380	
CAACAAGGAG ACAGGCAACA TGGCCTCACG TTTTATGACG GATCCGCACG CGATGCGGGA	1440	
CATGGCGGGC CGTTTTGAAG TGCACGCCCA GACGGTGGAG GACGAGGCTC GCCGGATGTG	1500	30
GGCGTCCGCG CAAAACATTT CCGGTGCGGG CTGGAGTGGC ATGGCCGAGG CGACCTCGCT	1560	
AGACA	1565	

## (2) 配列番号 107 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 391 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 107 :

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:107:

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

Gly Gly Leu Trp Lys Thr Val Ser Pro His Arg Ser Pro Ile Ser Asn  
 225 230 235 240

Met Val Ser Met Ala Asn Asn His Met Ser Met Thr Asn Ser Gly Val  
 245 250 255

Ser Met Thr Asn Thr Leu Ser Ser Met Leu Lys Gly Phe Ala Pro Ala  
 260 265 - 270

Ala Ala Ala Gln Ala Val Gln Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Arg Ala  
 275 280 285

Met Ser Ser Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu Gly Gly Gly  
 290 295 300

Val Ala Ala Asn Leu Gly Arg Ala Ala Ser Val Gly Ser Leu Ser Val  
 305 310 315 320

Pro Gln Ala Trp Ala Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala Arg  
 325 330 335

Ala Leu Pro Leu Thr Ser Leu Thr Ser Ala Ala Glu Arg Gly Pro Gly  
 340 345 350

Gln Met Leu Gly Gly Leu Pro Val Gly Gln Met Gly Ala Arg Ala Gly  
 355 360 365

Gly Gly Leu Ser Gly Val Leu Arg Val Pro Pro Arg Pro Tyr Val Met  
 370 375 380

Pro His Ser Pro Ala Ala Gly  
 385 390

10

20

30

40

(2) 配列番号 108 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 259 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 108 :

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:108:

ACCAACACCT TGCAC	TNAT GTTGAAGGGC	TTAGCTCCGG	CGGCGGCTCA	GGCCGTGGAA	60
ACCGCGGCGG	AAAACGGGGT	CTGGGCAATG	AGCTCGCTGG	GCAGCCAGCT	120
CTGGGTTCTT	CGGGTCTGGG	CGCTGGGGTG	GCCGCCAACT	TGGGTCGGGC	180
GGTTCGTTGT	CGGTGCCGCC	AGCATGGGCC	GCGGCCAACC	AGGCGGTCAC	240
CGGGCGCTGC	CGCTGACCA				259

10

(2) 配列番号 109 の情報:

(i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 86 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 109:

20

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

30

40



## (2) 配列番号 110 の情報:

## (i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 1109 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

## (xi) 配列: 配列番号 110:

10

TACTTGAGAG AATTTGACCT GTTGCCGACG TTGTTTGCTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA	60	
TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC	120	
TCCGCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTCG GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG	180	20
GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGGT	240	
CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCGTCTG GCGGGTCTGA TGGTGGCGGC GGCCTCGCCG	300	
TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG	360	
GTTGCTGCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCCGCC GGTGATCGCC	420	
GAGAACCGTG CTGAACTGAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG	480	30
GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAATACGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG	540	
TTTGGCTACG CCGCCACGGC GGCGACGGCG ACCGAGGCGT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC	600	
CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTCGA GGAGGCCATC	660	
GACACCGCCG CGGCGAACCA GTTGATGAAC AATGTGCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC	720	
CAGCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTTGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTCG	780	
CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTCGATGACC	840	40
AACTCGGGTG TGTCATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG	900	
GCGGCTCAGG CCGTGGAAC CGCGGCGCAA AACGGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGGC	960	

AGCCAGCTGG GTTCGTCGCT GGGTTCTTCG GGTCTGGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACCTTG 1020  
 GGTCGGGCGG CCTCGGTCGG TTCGTTGTCG GTGCCGCAGG CCTGGGCCGC GGCCAACCAG 1080  
 GCGGTCACCC CGGCGGCGCG GCGCTGCC 1109

(2) 配列番号 1 1 1 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 4 1 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 1 :

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

40

## (2) 配列番号 1 1 2 の情報：

## (i) 配列の特徴：

(A) 長さ：1 2 5 6 塩基対

(B) 型：核酸

(C) 鎖の数：一本鎖

(D) トポロジー：直鎖状

## (xi) 配列：配列番号 1 1 2：

10

20

30

40

CATCGGAGGG AGTGATCACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC	60
GGCTGATGGC CGGCGCGGGT CCGGCTCCAA TGCTTGCGGC GGCCGCGGGA TGGCAGACGC	120
TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTCT AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGGAG	180
AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCGGC TGCAACGCCG ATGGTGGTCT	240
GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG	300
CGGCATACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATCGCC GCCAACCACA	360
TCACCCAGGC CGTCCTTACG GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT	420
TGACCGAGAT GGATTATTTT ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT	480
ACCAGGCCGA GACCGCGGTT AACACGCTTT TCGAGAAGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC	540
TTGATCCCGG CGCGAGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCCC TCCCCTGGCA	600
GCTCAACACC GGTGCGCCAG TTGCCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGGC CAACTGGGTG	660
AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA	720
GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GCGGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC	780
TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG	840
GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTCGTTG ACCCGCACGC	900
CGCTGATGTC TCAGCTGATC GAAAAGCCGG TTGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG	960
CCGGATCGTC GGCGACGGGT GGCGCCGCTC CCGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG	1020

CGCAATCCGG CGGCTCCACC AGGCCGGGTC TGGTCGCGCC GGCACCGCTC GCGCAGGAGC 1080  
 GTGAAGAAGA CGACGAGGAC GACTGGGACG AAGAGGACGA CTGGTGAGCT CCCGTAATGA 1140  
 CAACAGACTT CCGGCCACC CGGGCCGGAA GACTTGCCAA CATTTTGGCG AGGAAGGTAA 1200  
 AGAGAGAAAG TAGTCCAGCA TGGCAGAGAT GAAGACCGAT GCCGCTACCC TCGCGC 1256

## (2) 配列番号 1 1 3 の情報:

10

## (i) 配列の特徴:

(A) 長さ: 4 3 2 塩基対

(B) 型: 核酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 1 1 3:

20

CTAGTGGATG GGACCATGGC CATTTTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTTG 60  
 GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGGTC GAAGAACGGC TCGCTGCCA TATCGTCCGG 120  
 AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCGTAG TCGGCCGCCA TGACAACCTC 180  
 TCAGAGTGCG CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTCGAACTC 240  
 GCCCGATCCC GTGTTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC GAACATCCCA 300  
 GTGACGTTGC CTTGCGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGCGCCAGG 360  
 TTCTGCAGCG CGTTGTTTCTAG CTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTGTCTG GACACCCTGG 420  
 TACGCCTCCG AA 432

30

## (2) 配列番号 1 1 4 の情報:

## (i) 配列の特徴:

40

(A) 長さ: 3 6 8 アミノ酸

(B) 型: アミノ酸

(C) 鎖の数: 一本鎖

(D) トポロジー: 直鎖状

(xi) 配列: 配列番号 1 1 4:

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

10

20

30

40

Leu Gly Gln Leu Gly Glu Met Ser Gly Pro Met Gln Gln Leu Thr Gln  
 210 215 220  
 Pro Leu Gln Gln Val Thr Ser Leu Phe Ser Gln Val Gly Gly Thr Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Asn Pro Ala Asp Glu Glu Ala Ala Gln Met Gly Leu Leu Gly  
 245 250 - 255  
 Thr Ser Pro Leu Ser Asn His Pro Leu Ala Gly Gly Ser Gly Pro Ser  
 260 265 270  
 Ala Gly Ala Gly Leu Leu Arg Ala Glu Ser Leu Pro Gly Ala Gly Gly  
 275 280 285  
 Ser Leu Thr Arg Thr Pro Leu Met Ser Gln Leu Ile Glu Lys Pro Val  
 290 295 300  
 Ala Pro Ser Val Met Pro Ala Ala Ala Ala Gly Ser Ser Ala Thr Gly  
 305 310 315 320  
 Gly Ala Ala Pro Val Gly Ala Gly Ala Met Gly Gln Gly Ala Gln Ser  
 325 330 335  
 Gly Gly Ser Thr Arg Pro Gly Leu Val Ala Pro Ala Pro Leu Ala Gln  
 340 345 350  
 Glu Arg Glu Glu Asp Asp Glu Asp Asp Trp Asp Glu Glu Asp Asp Trp  
 355 360 365

10

20

30

## (2) 配列番号 1 1 5 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 2 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

## (xi) 配列 : 配列番号 1 1 5 :

40

Met Ala Glu Met Lys Thr Asp Ala Ala Thr Leu Ala  
 1 5 10

(2) 配列番号 1 1 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 3 9 6 塩基対
- (B) 型 : 核酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

10

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 6 :

GATCTCCGGC GACCTGAAAA CCCAGATCGA CCAGGTGGAG TCGACGGCAG GTTCGTTGCA	60	
GGGCCAGTGG CGCGGCGCGG CGGGGACGGC CGCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA	120	20
AGCAGCCAAT AAGCAGAAGC AGGAACTCGA CGAGATCTCG ACGAATATTC GTCAGGCCGG	180	
CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCCTCGC AAATGGGCTT	240	
CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTTT	300	
GCGGGTATCG AGGCCGCGGC AAGCGCAATC CAGGGAAATG TCACGTCCAT TCATTCCCTC	360	
CTTGACGAGG GGAAGCAGTC CCTGACCAAG CTCGCA	396	30

(2) 配列番号 1 1 7 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 8 0 アミノ酸
- (B) 型 : アミノ酸
- (C) 鎖の数 : 一本鎖
- (D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 7 :

40



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

10

## (2) 配列番号 1 1 8 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 8 7 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 8 :

20

30

40

GTGGATCCCG ATCCCGTGTT TCGCTATTCT ACGCGAACTC GCGTTGCCC TATGCGAACA 60  
 TCCAGTGAC GTTGCCCTTCG GTCGAAGCCA TTGCCTGACC GGCTTCGCTG ATCGTCCGCG 120  
 CCAGGTTCTG CAGCGCGTTG TTCAGCTCGG TAGCCGTGGC GTCCCATTTT TGCTGGACAC 180  
 CCTGGTACGC CTCCGAACCG CTACCGCCCC AGGCCGCTGC GAGCTTGGTC AGGGAAGTCT 240  
 TCCCCTCGTC AAGGAGGGAA TGAATGGACG TGACATTTCC CTGGATTGCG CTTGCCGCGG 300  
 CCTCGATACC CGCGAAATTC CACTGCTGCT CTGTCATGTT TTTGCTCCGT TTCTTTTCGT 360  
 ATTAGCGGGT CAGAAGCCCA TTTGCGA 387

## (2) 配列番号 1 1 9 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 7 2 塩基対

(B) 型 : 核酸

(C) 鎖の数 : 一本鎖

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 1 9 :

10

CGGCACGAGG ATCTCGGTTG GCCCAACGGC GCTGGCGAGG GCTCCGTTCC GGGGGCGAGC	60
TGCGCGCCGG ATGCTTCCTC TGCCCGCAGC CGCGCCTGGA TGGATGGACC AGTTGCTACC	120
TTCCCGACGT TTCGTTCCGGT GTCTGTGCGA TAGCGGTGAC CCCGGCGCGC ACGTCGGGAG	180
TGTTGGGGGG CAGGCCGGGT CGGTGGTTCG GCCGGGGACG CAGACGGTCT GGACGGAACG	240
GGCGGGGGTT CGCCGATTGG CATCTTTGCC CA	272

20

## (2) 配列番号 1 2 0 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 2 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 0 :

30

Asp	Pro	Val	Asp	Ala	Val	Ile	Asn	Thr	Thr	Cys	Asn	Tyr	Gly	Gln	Val
1				5					10					15	

Val	Ala	Ala	Leu
			20

40

## (2) 配列番号 1 2 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 1 :

10

Ala Val Glu Ser Gly Met Leu Ala Leu Gly Thr Pro Ala Pro Ser  
 1                      5                      10                      15

## (2) 配列番号 1 2 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 2 :

20

Ala Ala Met Lys Pro Arg Thr Gly Asp Gly Pro Leu Glu Ala Ala Lys  
 1                      5                      10                      15

30

Glu Gly Arg

## (2) 配列番号 1 2 3 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 3 :

40

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:123:

Tyr Tyr Trp Cys Pro Gly Gln Pro Phe Asp Pro Ala Trp Gly Pro  
 1 5 10 15

(2)配列番号 1 2 4 の情報:

(i)配列の特徴:

(A)長さ: 1 4 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数:

(D)トポロジー: 直鎖状

10

(xi)配列: 配列番号 1 2 4:

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Gln Xaa Ala Val  
 1 5 10

20

(2)配列番号 1 2 5 の情報:

(i)配列の特徴:

(A)長さ: 1 3 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数:

(D)トポロジー: 直鎖状

(xi)配列: 配列番号 1 2 5:

30

Ala Glu Glu Ser Ile Ser Thr Xaa Glu Xaa Ile Val Pro  
 1 5 10

## (2) 配列番号 1 2 6 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 7 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 6 :

10

Asp Pro Glu Pro Ala Pro Pro Val Pro Thr Thr Ala Ala Ser Pro Pro  
 1 5 10 15

Ser

## (2) 配列番号 1 2 7 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 1 5 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 7 :

20

30

Ala Pro Lys Thr Tyr Xaa Glu Glu Leu Lys Gly Thr Asp Thr Gly  
 1 5 10 15

## (2) 配列番号 1 2 8 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 3 0 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 8 :

40

Asp Pro Ala Ser Ala Pro Asp Val Pro Thr Ala Ala Gln Leu Thr Ser  
 1 5 10 15

Leu Leu Asn Ser Leu Ala Asp Pro Asn Val Ser Phe Ala Asn  
 20 25 30

(2) 配列番号 1 2 9 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 22 アミノ酸

10

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 2 9 :

20

Asp Pro Pro Asp Pro His Gln Xaa Asp Met Thr Lys Gly Tyr Tyr Pro  
 1 5 10 15

Gly Gly Arg Arg Xaa Phe  
 20

(2) 配列番号 1 3 0 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 7 アミノ酸

30

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(xi) 配列 : 配列番号 1 3 0 :

40

Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly  
 1 5

## (2) 配列番号 1 3 1 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 10 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

(D) トポロジー : 直鎖状

## (ix) 特徴 :

(D) 他の情報 : /注 = 「第 2 残基は Pro もしくは Thr のどちらかであり得る」

## (xi) 配列 : 配列番号 1 3 1 :

10

Xaa Xaa Gly Phe Thr Gly Pro Gln Phe Tyr  
1 5 10

20

## (2) 配列番号 1 3 2 の情報 :

## (i) 配列の特徴 :

(A) 長さ : 9 アミノ酸

(B) 型 : アミノ酸

(C) 鎖の数 :

## (ix) 特徴 :

(D) トポロジー : 直鎖状

(D) 他の情報 : /注 = 「第 3 残基は Gln もしくは Leu のどちらかであり得る」

## (xi) 配列 : 配列番号 1 3 2 :

30

Xaa Pro Xaa Val Thr Ala Tyr Ala Gly  
1 5

## (2)配列番号133の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 9 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数:

(D)トポロジー: 直鎖状

## (xi)配列: 配列番号133:

Xaa Xaa Xaa Glu Lys Pro Phe Leu Arg  
1 5

10

## (2)配列番号134の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 15 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数:

(D)トポロジー: 直鎖状

## (xi)配列: 配列番号134:

20

Xaa Asp Ser Glu Lys Ser Ala Thr Ile Lys Val Thr Asp Ala Ser  
1 5 10 15

30

## (2)配列番号135の情報:

## (i)配列の特徴:

(A)長さ: 15 アミノ酸

(B)型: アミノ酸

(C)鎖の数:

(D)トポロジー: 直鎖状

## (xi)配列: 配列番号135:

40

Ala Gly Asp Thr Xaa Ile Tyr Ile Val Gly Asn Leu Thr Ala Asp



1

5

10

15

## (2)配列番号 1 3 6 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 1 5 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 1 3 6 :

10

Ala Pro Glu Ser Gly Ala Gly Leu Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly  
1 5 10 15

20

## (2)配列番号 1 3 7 の情報 :

## (i)配列の特徴 :

(A)長さ : 2 1 アミノ酸

(B)型 : アミノ酸

(C)鎖の数 :

(D)トポロジー : 直鎖状

(xi)配列 : 配列番号 1 3 7 :

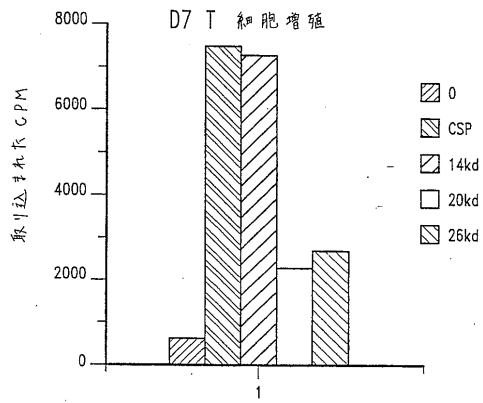
30

Xaa Tyr Ile Ala Tyr Xaa Thr Thr Ala Gly Ile Val Pro Gly Lys Ile  
1 5 10 15

Asn Val His Leu Val  
20

40

【図 1 A】



【図 1 B】

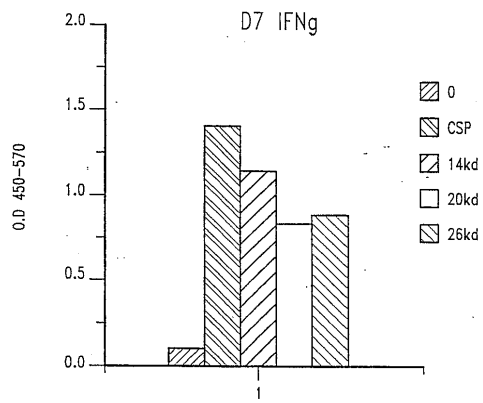
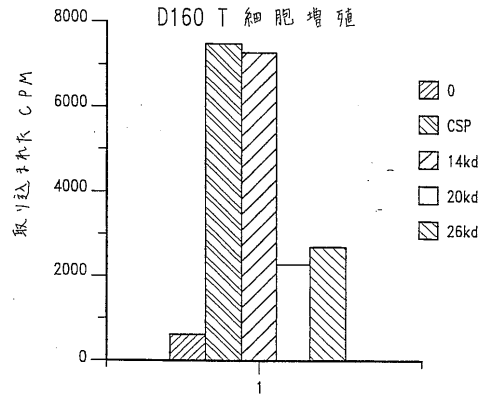


Fig. 1A

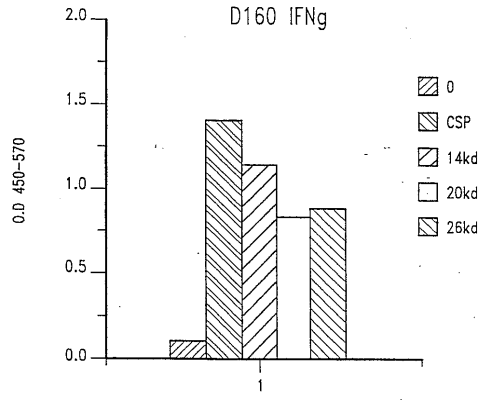


Fig. 1B

【図 2】

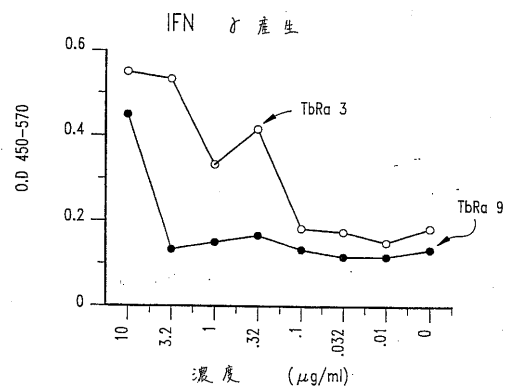
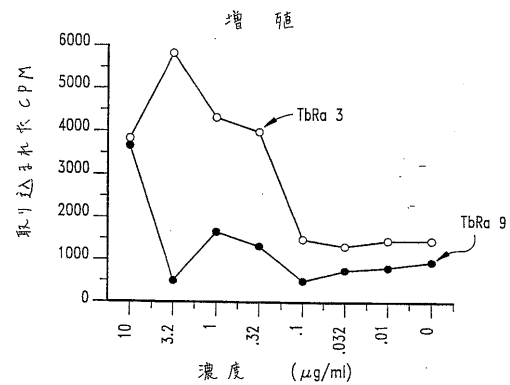


Fig. 2

【配列表】

2009159982000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 1 2 N	1/15 (2006.01)	C 1 2 N	1/15	4 C 0 8 5
C 1 2 N	1/19 (2006.01)	C 1 2 N	1/19	4 H 0 4 5
C 1 2 N	1/21 (2006.01)	C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10 (2006.01)	C 1 2 N	5/00	A
A 6 1 K	39/04 (2006.01)	A 6 1 K	39/04	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	31/06	
G 0 1 N	33/531 (2006.01)	G 0 1 N	33/531	A

(31)優先権主張番号 08/680,574

(32)優先日 平成8年7月12日(1996.7.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

- (72)発明者 リード, スティーブン ジー.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 0 5, ペレビュー, 1 2 2 エヌディー パイン プレイス  
エヌ.イー. 2 8 4 3
- (72)発明者 スキーキー, イェイサー エイ. ダブリュー.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 7, シアトル, 2 5 ティーエイチ アベニュー エヌ.ダ  
ブリュー. 8 3 2 7
- (72)発明者 ディロン, デイヴィン シー.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 5 3, レッドモンド, エヌ.イー. 2 4 ティーエイチ スト  
リート 2 1 6 0 7
- (72)発明者 カンボス - ネット, アントニオ  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 0, ベインブリッジ アイランド, エヌ.イー. ミッド  
シップ コート 9 3 0 8
- (72)発明者 ホートン, レイモンド  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 2 1, ボーセル, 2 4 2 エヌディー プレイス エス.イー  
. 2 6 3 6
- (72)発明者 ヴェドヴィック, トーマス エイチ.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 0 4, シアトル, スプリング ストリート 1 3 0 1
- (72)発明者 トワードズィック, ダニエル アール.  
アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 0, ベインブリッジ アイランド, サウス ビーチ ドラ  
イブ 1 0 1 9 5

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA11 AA20 BA31 CA03 DA06 EA03 GA11 HA11 HA20  
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ03 QQ06 QQ08 QQ79 QQ96 QR16  
QR55 QR56 QS33 QS36 QX02  
4B064 AG31 CA02 CA19 CC01 CC24 CE03 CE06 CE10 CE11 DA01  
DA13  
4B065 AA01X AA36Y AA58X AA72X AA87X AB01 AC14 BA01 CA24 CA43  
CA45 CA46  
4C084 AA13 NA14 ZB35  
4C085 AA03 AA38 BA09 CC07 EE01 GG05  
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 CA11 DA86 EA20 EA50 FA34  
FA73 FA74 GA10 GA15 GA23 GA25

专利名称(译)	用于免疫治疗和诊断结核病的化合物和方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2009159982A</a>	公开(公告)日	2009-07-23
申请号	JP2009094008	申请日	2009-04-08
[标]申请(专利权)人(译)	科里克萨有限公司		
申请(专利权)人(译)	Corixa公司公司		
[标]发明人	リードスティーブンジー スキーキーイエイスーエイダブリュー デイロンデイヴィンシー カンボスネットアントニオ ホートンレイモンド ヴェドヴィックトーマスエイチ トワードズィックダニエルアール		
发明人	リード,スティーブン ジー. スキーキー,イエイスー エイ.ダブリュー. デイロン,デイヴィン シー. カンボス-ネット,アントニオ ホートン,レイモンド ヴェドヴィック,トーマス エイチ. トワードズィック,ダニエル アール.		
IPC分类号	C12N15/09 C07K14/35 C07K19/00 C12P21/02 C12Q1/04 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 A61K39/04 A61K48/00 A61P31/06 G01N33/531 G01N33/53 A61K31/711 A61K38/00 A61K38/16 A61K39/00 A61P37/04 C12N15/31 C12N15/62 C12Q1/68 G01N33/569		
CPC分类号	A61K39/00 A61P31/06 A61P37/04 C07K14/35 C07K2319/00		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C07K14/35 C07K19/00 C12P21/02.C C12Q1/04 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.A A61K39/04 A61K48/00 A61P31/06 G01N33/531.A C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.101 C12N5/10		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA20 4B024/BA31 4B024/CA03 4B024/DA06 4B024/EA03 4B024 /GA11 4B024/HA11 4B024/HA20 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ03 4B063/QQ06 4B063/QQ08 4B063/QQ79 4B063/QQ96 4B063/QR16 4B063/QR55 4B063/QR56 4B063 /QS33 4B063/QS36 4B063/QX02 4B064/AG31 4B064/CA02 4B064/CA19 4B064/CC01 4B064/CC24 4B064/CE03 4B064/CE06 4B064/CE10 4B064/CE11 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA01X 4B065 /AA36Y 4B065/AA58X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065 /CA24 4B065/CA43 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZB35 4C085/AA03 4C085/AA38 4C085/BA09 4C085/CC07 4C085/EE01 4C085/GG05 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045 /AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA11 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA34 4H045/FA73 4H045/FA74 4H045/GA10 4H045/GA15 4H045/GA23 4H045/GA25		
优先权	08/523436 1995-09-01 US 08/533634 1995-09-22 US 08/620874 1996-03-22 US 08/659683 1996-06-05 US 08/680574 1996-07-12 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		
摘要(译)			

要解决的问题：公开用于诱导针对结核病的保护性免疫的化合物和方法。解决方案：所提供的化合物包括含有一种或多种结核分枝杆菌蛋白的至少一种免疫原性部分的多肽，以及编码这种多肽的DNA分子。可以将化合物配制成针对结核分枝杆菌感染的疫苗和/或药理学组合物，或者可以用于诊断结核病。 Z

