

(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 1	テーマコード (参考)
C 12 N 15/09 (2006.01)	C 12 N 15/00	Z N A A 4 B 0 2 4
C 07 K 14/35 (2006.01)	C 07 K 14/35	4 B 0 6 3
C 07 K 19/00 (2006.01)	C 07 K 19/00	4 B 0 6 4
C 12 P 21/02 (2006.01)	C 12 P 21/02	C 4 B 0 6 5
C 12 Q 1/04 (2006.01)	C 12 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)	(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
(22) 出願日	平成21年4月8日 (2009.4.8)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(62) 分割の表示	特願平9-511464の分割	(74) 代理人	100096183 弁理士 石井 貞次
原出願日	平成8年8月30日 (1996.8.30)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(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)		

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

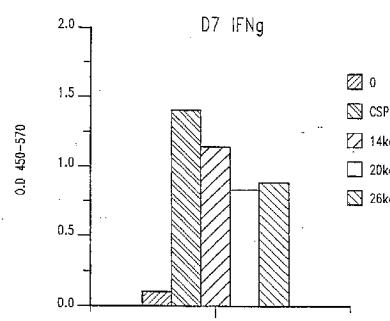
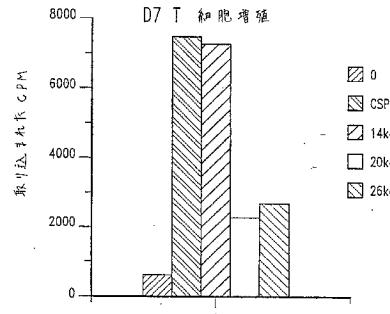


Fig. 1A

【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 107 に記載のアミノ酸配列；

(ii) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 107 に記載のアミノ酸配列の変異体；または

(iii) 配列番号 107 の免疫原性部分

【請求項 2】

配列番号 107 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 107 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 107 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 107 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 107 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 107 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 107 に記載のアミノ酸配列；

(ii) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 107 に記載のアミノ酸の変異体；または

(iii) 配列番号 107 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 107 に記載のアミノ酸配列；

(ii) 保存的置換、付加又は欠失でのみ異なる配列番号 107 に記載のアミノ酸の変異体；または

(iii) 配列番号 107 の免疫原性部分

【請求項 10】

前記ポリペプチドが配列番号 107 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 107 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 107 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 107 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 107 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；

(i i) 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

(i i i) 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；

(i i) 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

(i i i) 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；

(i i) 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

(i i i) 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素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関する。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 細胞の涸渴に起因する、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 - インターフェロン(IFN-) 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- 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- または腫瘍壊死因子- 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- 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。

10

【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) 、

20

30

40

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

50

(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エ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エ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。

【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。

【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つ以上のこのように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。

【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充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。

【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- γ 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

10

20

30

40

50

ターフェロン- 產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- の產生の刺激を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

(配列の識別名)

配列番号1は、TbRa1のDNA配列である。

【0019】

配列番号2は、TbRa10のDNA配列である。

【0020】

配列番号3は、TbRa11のDNA配列である。

【0021】

配列番号4は、TbRa12のDNA配列である。

【0022】

配列番号5は、TbRa13のDNA配列である。

【0023】

配列番号6は、TbRa16のDNA配列である。

【0024】

配列番号7は、TbRa17のDNA配列である。

【0025】

配列番号8は、TbRa18のDNA配列である。

【0026】

配列番号9は、TbRa19のDNA配列である。

【0027】

配列番号10は、TbRa24のDNA配列である。

【0028】

配列番号11は、TbRa26のDNA配列である。

【0029】

配列番号12は、TbRa28のDNA配列である。

【0030】

配列番号13は、TbRa29のDNA配列である。

【0031】

配列番号14は、TbRa2AのDNA配列である。

【0032】

配列番号15は、TbRa3のDNA配列である。

【0033】

配列番号16は、TbRa32のDNA配列である。

【0034】

配列番号17は、TbRa35のDNA配列である。

【0035】

配列番号18は、TbRa36のDNA配列である。

【0036】

配列番号19は、TbRa4のDNA配列である。

【0037】

配列番号20は、TbRa9のDNA配列である。

【0038】

配列番号21は、TbRaBのDNA配列である。

【0039】

配列番号22は、TbRaCのDNA配列である。

【0040】

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 】

配列番号 2 8 は、 TbL-25 のDNA配列である。

10

【 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。

20

【 0 0 5 0 】

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。

30

【 0 0 5 5 】

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。

40

【 0 0 6 0 】

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。

50

【 0 0 6 5 】

配列番号 4 8 は、TbL-17のDNA配列である。

【0 0 6 6】

配列番号 4 9 は、TbL-20のDNA配列である。

【0 0 6 7】

配列番号 5 0 は、TbL-21のDNA配列である。

【0 0 6 8】

配列番号 5 1 は、TbH-16のDNA配列である。

【0 0 6 9】

配列番号 5 2 は、DPEPのDNA配列である。

【0 0 7 0】

配列番号 5 3 は、DPEPの推定アミノ酸配列である。

【0 0 7 1】

配列番号 5 4 は、DVP N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 2】

配列番号 5 5 は、AVGS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 3】

配列番号 5 6 は、AAMK N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 4】

配列番号 5 7 は、YYWC N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 5】

配列番号 5 8 は、DIGS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 6】

配列番号 5 9 は、AEES N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 7】

配列番号 6 0 は、DPEP N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 8】

配列番号 6 1 は、APKT N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 7 9】

配列番号 6 2 は、DPAS N末端抗原のタンパク質配列である。

【0 0 8 0】

配列番号 6 3 は、TbRa1 の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 1】

配列番号 6 4 は、TbRa10の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 2】

配列番号 6 5 は、TbRa11の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 3】

配列番号 6 6 は、TbRa12の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 4】

配列番号 6 7 は、TbRa13の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 5】

配列番号 6 8 は、TbRa16の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 6】

配列番号 6 9 は、TbRa17の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 7】

配列番号 7 0 は、TbRa18の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 8】

配列番号 7 1 は、TbRa19の推定アミノ酸配列である。

【0 0 8 9】

配列番号 7 2 は、TbRa24の推定アミノ酸配列である。

【0 0 9 0】

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】

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】

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】

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】

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】

10

20

30

40

50

配列番号 9 8 は、Tb38-1ペプチド 6 のアミノ酸配列である。

【0 1 1 6】

配列番号 9 9 は、DPASのDNA配列である。

【0 1 1 7】

配列番号 1 0 0 は、DPASの推定アミノ酸配列である。

【0 1 1 8】

配列番号 1 0 1 は、DPVのDNA配列である。

【0 1 1 9】

配列番号 1 0 2 は、DPVの推定アミノ酸配列である。

【0 1 2 0】

配列番号 1 0 3 は、ESAT-6のDNA配列である。

10

【0 1 2 1】

配列番号 1 0 4 は、ESAT-6の推定アミノ酸配列である。

【0 1 2 2】

配列番号 1 0 5 は、TbH-8-2のDNA配列である。

【0 1 2 3】

配列番号 1 0 6 は、TbH-9FLのDNA配列である。

【0 1 2 4】

配列番号 1 0 7 は、TbH-9FLの推定アミノ酸配列である。

【0 1 2 5】

配列番号 1 0 8 は、TbH-9-1のDNA配列である。

20

【0 1 2 6】

配列番号 1 0 9 は、TbH-9-1の推定アミノ酸配列である。

【0 1 2 7】

配列番号 1 1 0 は、TbH-9-4のDNA配列である。

【0 1 2 8】

配列番号 1 1 1 は、TbH-9-4の推定アミノ酸配列である。

【0 1 2 9】

配列番号 1 1 2 は、Tb38-1F2 INのDNA配列である。

【0 1 3 0】

配列番号 1 1 3 は、Tb38-2F2 RPのDNA配列である。

30

【0 1 3 1】

配列番号 1 1 4 は、Tb37-FLの推定アミノ酸配列である。

配列番号 1 1 5 は、Tb38-INの推定アミノ酸配列である。

【0 1 3 2】

配列番号 1 1 6 は、Tb38-1F3のDNA配列である。

【0 1 3 3】

配列番号 1 1 7 は、Tb38-1F3の推定アミノ酸配列である。

【0 1 3 4】

配列番号 1 1 8 は、Tb38-1F5のDNA配列である。

40

【0 1 3 5】

配列番号 1 1 9 は、Tb38-1F6のDNA配列である。

【0 1 3 6】

配列番号 1 2 0 は、DVPの推定N末端アミノ酸配列である。

【0 1 3 7】

配列番号 1 2 1 は、AVGSの推定N末端アミノ酸配列である。

【0 1 3 8】

配列番号 1 2 2 は、AAMKの推定N末端アミノ酸配列である。

【0 1 3 9】

配列番号 1 2 3 は、YYWCの推定N末端アミノ酸配列である。

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。

20

【0149】

配列番号136は、APE抗原のN末端タンパク質配列である。

【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、インターフェロン- γ 産生、および/またはインターフェロン- γ 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、保存的変化を示す：(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。

20

【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。

30

【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

rculosis 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、(例えは)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ニング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- γ 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ともよい)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- γ 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際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)および結核病の徵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、FicollTM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細胞クローニングが用いられ得る。このようなT細胞クローニングは、例えば、マイコバクテリアタンパク質を有する、*M. tuberculosis*で免疫した個体由來の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ニング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- γ 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10⁵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100μg/mLの範囲であり、そして好ましくは約10μg/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。

【0163】

ポリペプチドが、細胞におけるインターフェロン- α 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- α および/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10⁵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100μg/mLの範囲であり、好ましくは約10μg/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- α 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- α 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10⁴～10⁵T細胞を含む）あたり少なくとも50pgのインターフェロン- α の産生をもたらすポリペプチドは、インターフェロン- α の産生を刺激し得ると考えられる。10⁵個のマクロファージまたはB細胞あたり（または3×10⁵PMBC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。

【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- α 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ピ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。

【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

10

20

30

40

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、および靈長類を包含する。

【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- γ 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- γ 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。

10

20

30

40

【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、アフィニティー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ックスに適用し得る。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سفエ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

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) ;
- (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-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、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。

【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) ,

10

20

30

40

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的な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的な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。

10

【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的な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エ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エントな条件は、5×SSC、0.5%SDS、1.0 mM EDTA(pH 8.0)での予備洗浄；50～65での、5×SSC、一晩、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。

20

【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。

30

【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'末端をペプチドリンカー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】

ペプチドリンカー配列を用いて、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ンカー配列を、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。適切なペプチドリンカー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ンカー配列は、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

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つ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ドンは、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

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年間防御するのに充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產生される）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、ポリ乳酸ガラクチド（polylactic galactide））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鉛油）、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、ミヨウバン、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充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 80TM）を含む生理食塩水である。

10

20

30

40

50

【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複を含み得る。

【0193】

以下の実施例は、限定のためなく、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、0.45 μ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、0.2 μフィルターに通して濾過して滅菌4Lボトルに入れた。NaN₃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セルロースエスセル膜を用いて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 × 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 × 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PPD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50μg/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、0.5~10μg/mLの濃度で2連で添加した。200μl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50μlを、以下の記載のようにIFN-γ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1μCi/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-γ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-γ(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-γ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、BiobreneTM(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により、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-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20μl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×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、80μl/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)

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-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4.6×100mm(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。

【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4.6×100mm(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80μl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4.6×150mm(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。

【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プロットは、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。

【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-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³²P末端標識された変性オリゴヌクレオチドを用いて、M. tuberculosisゲノムライブラーをスクリーニングすることによつ

10

20

30

40

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意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- γ 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- γ アッセイの結果

配列	増殖	IFN- γ
(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 μ 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- γ 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- γ 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

10

20

30

40

50

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ミクロンのシリング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) に対して一晩透析した。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プロットによりスクリーニングした。

【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。

【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意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。

【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、10 μg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200 μg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100 μg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50 μg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ークを精製した。ブラーク由来のファージミドをレスキューシ、そして*M. tuberculosis*クローニングのスクレオチド配列を推定した。

【0222】

32個のクローニングを精製した。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

10

20

30

40

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ニングが、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ニング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。クローニングTbRa24はクローニング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- 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

20

代表的な可溶性抗原に対するPBMC増殖の結果

30

40

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

【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- γ 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

【0225】

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 μ 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。さらに、増殖およびIFN- γ 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- γ 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。

【0226】

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- γ 産生を誘発し得ることを示す。

【0227】

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

40

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発現ライプ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プラーカーを精製した。プラーカー由来のファージミドをレスキューレし、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8～92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、*Infec. 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ライプラリーから単離された）由来のプローブを用いて、H37Rvライプ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プローブは、H37Rvライプラリーにおいて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 γ 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- γ			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】

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 γ 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。

40

【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 γ 産生を誘発し得るTb38-1内のT細胞工

50

ピトープの存在を確認し、そしてその位置決めを助ける。

【表6】

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	++	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	-	+
エントロール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表6

Tb38-1ペプチドに対するPBM増殖の結果ペプチド

【表7】

患者	ペプチド	Tb38-1ペプチドに対するPBMCインターフェロンγ産生の結果ペプチド												
		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	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表7

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、いくら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0.22μ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(Perceptive 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つの画分を採取し、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つの画分を採取し、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。

【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。

【0239】

抗原DPPDがヒトPBMCを刺激して、増殖およびIFN- γ 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- γ 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γアッセイの結果

PBMCドナー	刺激因子	増殖 (CPM)	IFN- γ (OD ₄₅₀)
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

30

40

【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。

【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。

【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 : 137

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 6300、フィフス アベニュー 701

(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 : 98104-7092

(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 : 1996年8月27日

(C) 分類 :

30

(vii) 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

CGAGGCACCG GTAGTTGAA CCAAACGCAC AATCGACGGG CAAACGAACG GAAGAACACA	60
ACCATGAAGA TGGTGAAATC GATCGCCGCA GGTCTGACCG CCGCGGCTGC AATCGGCGCC	120
GCTGCGGCCG GTGTGACTTC GATCATGGCT GGCAGGCCGG TCGTATACCA GATGCAGCCG	180
GTCGTCTTCG GCGCGCCACT GCCGTTGGAC CCGGCATCCG CCCCTGACGT CCCGACCGCC	240
GCCCAGTTGA CCAGCCTGCT CAACAGCCTC GCGATCCCA ACGTGTGCGTT TGCGAACAAAG	300
GGCAGTCTGG TCGAGGGCGG CATCGGGGGC ACCGAGGCGC GCATCGCCGA CCACAAGCTG	360
AAGAAGGCCG CCGAGCACGG GGATCTGCCG CTGTCGTTCA GCGTGACGAA CATCCAGCCG	420
GCGGCCGCCG GTTCGGCCAC CGCCGACGTT TCCGTCTCGG GTCCGAAGCT CTCGTCGCCG	480
GTCACGCAGA ACGTCACGTT CGTGAATCAA GGCAGCTGGA TGCTGTCACG CGCATCGGCG	540
ATGGAGTTGC TGCAGGCCGC AGGGNAACTG ATTGGCGGGC CGGNTTCAGC CCGCTGTTCA	600
GCTACGCCGC CGCCTGGTG ACGCGTCCAT GTCGAACACT CGCGCGTGTGA GCACGGTGCG	660
GTNTGCGCAG GGNCGCACGC ACCGCCCCGT GCAAGCCGTC CTCGAGATAG GTGGTGNCTC	720
GNCACCAGNG ANCACCCCCN NNTCGNNT TCTCGNTGNT GNATGA	766

30

40

(2)配列番号2の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 752 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
TTCAATGTCG TCGATGTCGG GAGTCTCAAC GGCACCTACG TCAACCGCGA GCCCGTGGAT	360
TCGGCGGTGC TGGCGAACGG CGACGAGGTC CAGATCGGCA AGCTCCGGTT GGTGTTCTTG	420
ACCGGACCCA AGCAAGGCGA GGATGACGGG AGTACCGGGG GCCCGTGAGC GCACCCGATA	480
GCCCCCGCGCT GGCGGGGATG TCGATCGGGG CGGTCTCCG ACCTGCTACG ACCGGATTTT	540
CCCTGATGTC CACCATCTCC AAGATTGAT TCTTGGGAGG CTTGAGGGTC NGGGTGACCC	600
CCCCCGGGGC CTCATTCNGG GGTNTCGGCN GGTTTACCC CNTACCNACT GCCNCCCGGN	660
TTGCNAATTG NTTCTCNCT GCCCNAAAG GGACCNNTAN CTTGCCGCTN GAAANGGTNA	720
TCCNGGGCCC NTCCTNGAAN CCCCNCCCC 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: 813 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 AACCGCCAG CGCGTCGGGG GCGTCGAGCA	60
CCACGCGACA CGGGGCCGA TCGATCTGCT AGCTTGAGTC TGGTCAGGCA TCGTCGTCAG	120
CAGCGCGATG CCCTATGTTT GTCGTCGACT CAGATATCGC GGCAATCAA TCTCCGCCT	180
GCGGCCGGCG GTGCTGCAA CTACTCCGG AGGAATTCG ACGTGCAT CAAGATCTTC	240
ATGCTGGTCA CGGCTGTCGT TTTGCTCTGT TGTTGGGTG TGGCCACGGC CGCGCCAAG	300
ACCTACTGCG AGGAGTTGAA AGGCACCGAT ACCGGCCAGG CGTGCAGAT TCAAATGTCC	360
GACCCGGCCT ACAACATCAA CATCAGCCTG CCCAGTTACT ACCCCGACCA GAAGTCGCTG	420
GAAAATTACA TCGCCCAGAC GCGCGACAAG TTCCCTCAGCG CGGCCACATC GTCCACTCCA	480
CGCGAAGCCC CCTACGAATT GAATATCACC TCGGCCACAT ACCAGTCCGC GATACCGCCG	540
CGTGGTACGC AGGCCGTGGT GCTCAMGGTC TACCACAACG CCGGCGGCAC GCACCCAACG	600
ACCACGTACA AGGCCTTCGA TTGGGACCAAG GCCTATCGCA AGCCAATCAC CTATGACACG	660
CTGTGGCAGG CTGACACCGA TCCGCTGCCA GTCGTCTTCC CCATTGTTGC AAGGTGAAC	720
GAGCAACGCA GACCGGGACA ACWGGTATCG ATAGCCGCCN AATGCCGGCT TGGAAACCCNG	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：447 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 AGGGATTGCGC	60
CATTCCGATC GGGCAGGCGA TGGCGATCGC GGGCCAGATC CGATCGGGTG GGGGGTCACC	120
CACCGTTCAT ATCGGGCCTA CCGCCTTCCT CGGCTTGGGT GTTGTGACCA ACAACGGCAA	180
CGGCGCACGA GTCCAACGCG TGTCGGGAG CGCTCCGGCG GCAAGTCCTCG GCATCTCCAC	240
CGGCGACGTG ATCACCGCGG TCGACGGCGC TCCGATCAAC TCGGCCACCG CGATGGCGGA	300
CGCGCTTAAC GGGCATCATC CCGGTGACGT CATCTCGGTG AACTGGCAAA CCAAGTCGGG	360
CGGCACGCGT ACAGGGAACG TGACATTGGC CGAGGGACCC CGGGCCTGAT TTCTGTCGYGG	420
ATACCACCCG CGGGCCGGCC AATTGGA	447

(2)配列番号5の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 604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:

10

20

30

40

GTCCCACTGC GGTCGCCGAG TATGTGCCAG AGCAAATGTC TGGCAGCCGC CCAACGGAAT	60
CCGGTGATCC GACGTGCGAG GTTGTGAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT	120
AGCCCGGCCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG NGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGGAGGT GGNCAGTCAT GCCCAGNGTG	240
ATCCAATCAA CCTGNATTG GNCTGNGGGN CCATTTGACA ATCGAGGTAG TGAGCGCAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGNG GNGACGTCCG NTGTTCTGGT GGTGNTAGGT GNCTGNCTGG	360

NGTNGNGGNT ATCAGGATGT TCTTCGNCGA AANCTGATGN CGAGGAACAG GGTGTNCCCG 420
 NNANNCCNAN GGNGTCCNAN CCCNNNNTCC TCGNCGANAT CANANAGNCG NTTGATGNGA 480
 NAAAAGGGTG GANCAGNNNN AANTNGNGGN CCNAANAANC NNNANNGNNG NNAGNTNGNT 540
 NNNTNTTNNC ANNNNNNNNTG NNGNNGNNCN NNCAANCNN NTNNNNNGNAA NNGGNTTNTT 600
 NAAT 604 10

(2)配列番号6の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 633 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 CTAAGGGAA CAAAAGCTNG AGCTCCACCG CGGTGGCGGC 60
 CGCTCTAGAA CTAGTGKATM YYCKGGCTG CAGSAATYCG GYACGAGCAT TAGGACAGTC 120
 TAACGGTCCT GTTACGGTGA TCGAATGACC GACGACATCC TGCTGATCGA CACCGACGAA 180 30
 CGGGTGCAGAA CCCTCACCCCT CAACCGGCCG CAGTCCCGYA ACGCGCTCTC GGCGGCGCTA 240
 CGGGATCGGT TTTTCGCGGY GTTGGYCGAC GCCGAGGYCG ACGACGACAT CGACGTCGTC 300
 ATCCTCACCG GYGCCGATCC GGTGTTCTGC GCCGGACTGG ACCTCAAGGT AGCTGGCCGG 360
 GCAGACCGCG CTGCCGGACA TCTCACCGCG GTGGGCGGCC ATGACCAAGC CGGTGATCGG 420
 CGCGATCAAC GGCGCCGCGG TCACCGGCCG GCTCGAACTG GCGCTGTACT GCGACATCCT 480
 GATCGCCTCC GAGCACGCC GCTTCGNCGA CACCCACGCC CGGGTGGGGC TGCTGCCAC 540
 CTGGGGACTC AGTGTGTGCT TGCCGCAAAA 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: 1362 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

CGACGACGAC	GGCGCCGGAG	AGCGGGCGCG	AACGGCGATC	GACGCGGCC	TGGCCAGAGT	60
CGGCACCACC	CAGGAGGGAG	TCGAATCATG	AAATTTGTCA	ACCATATTGA	GCCCGTCGCG	120
CCCCGCCGAG	CCGGCGGCCG	GGTCGCCGAG	GTCTATGCCG	AGGCCCGCCG	CGAGTTCGGC	180
CGGCTGCCCG	AGCCGCTCGC	CATGCTGTCC	CCGGACGAGG	GA	CTGCTCAC	CGCCGGCTGG
GCGACGTTGC	GCGAGACACT	GCTGGTGGC	CAGGTGCCGC	GTGGCCGCAA	GGAAGCCGTC	240
GCCGCCGCCG	TCGCGGCCAG	OCTGCGCTGC	CCCTGGTGCG	TCGACGCACA	CACCACCATG	300
CTGTACGCGG	CAGGCCAAC	CGACACCGCC	GC	GGCGATCT	TGGCGGCAC	360
GCCGGTGACC	CGAACGCGCC	GTATGTGGCG	TGGCGGCAG	GAACCGGGAC	ACCGGGGGGA	420
CCGCCGGCAC	CGTTCGGCCC	GGATGTGCC	GCCGAATACC	TGGGACCGC	GGTGCAATT	480
CACTTCATCG	CACGCCTGGT	CCTGGTGCTG	CTGGACGAAA	CCTTCCTGCC	GGGGGGCCCG	540
CGCGCCCAAC	AGCTCATGCG	CCGCGCCGGT	GGACTGGTGT	TCGCCCGCAA	GGTGCGCGCG	600
GAGCATCGGC	CGGGCCGCTC	CACCCGCCGG	CTCGAGCCGC	GAACGCTGCC	CGACGATCTG	660
GCATGGGCAA	CACCGTCCGA	GCCCATAGCA	ACCGCGTTCG	CCGCGCTCAG	CCACCACTG	720
GACACCGCGC	CGCACCTGCC	GCCACCGACT	CGTCAGGTGG	TCAGGC	GGGT	780
TGGCACGGCG	AGCCAATGCC	GATGAGCAGT	CGCTGGACGA	ACGAGCACAC	CGCCGAGCTG	840
						900

CCCGCCGACC TGCACGCGCC CACCCGTCTT GCCCTGCTGA CGGGCCTGGC CCCGCATCAG 960
 GTGACCGACG ACGACGTCGC CGCGGCCGA TCCCTGCTCG ACACCGATGC GGCGCTGGTT 1020
 GGCGCCCTGG CCTGGGCCGC CTTCACCGCC GCGCGGCGCA TCGGCACCTG GATCGGCGCC 1080
 GCCGCCGAGG GCCAGGTGTC GCGGCAAAAC CCGACTGGGT GAGTGTGCGC GCCCTGTCGG 1140
 TAGGGTGTCA TCGCTGGCCC GAGGGATCTC GCGGCAGCGA ACGGAGGTGG CGACACAGGT 1200 10
 GGAAGCTGCG CCCACTGGCT TGCGCCCCAA CGCCGTCGTG GGCGTTCGGT TGGCCGCACT 1260
 GGCGATCAG GTCGGCGCCG GCCCTGGCC GAAGGTCCAG CTCAACGTGC CGTCACCGAA 1320
 GGACCGGACG GTCACCGGGG GTCACCCCTGC GCGCCCAAGG AA 1362

(2)配列番号8の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1458 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 CGATATGCGG GGCACCGTAG CGAAAGCCGT CGCCGACGCA CTCGGGCGCG 60
 GTATCGCTCC CGTTGAGGAC ATTCAAGGACT GCGTGGAGGC CGGGCTGGGG GAAGCCGGTC 120
 TGGATGACGT GGCCCGTGT TACATCATCT ACCGGCAGCG GCGCGCCGAG CTGCGGACGG 180
 CTAAGGCCTT GCTCGCGTG CGGGACGAGT TAAAGCTGAG CTTGGCGGCC GTGACGGTAC 240
 TCGCGAGCG CTATCTGCTG CACGACGAGC AGGGCCGGCC GGCGAGTCG ACCGGCGAGC 300
 TGATGGACCG ATCGGCGCGC TGTGTCGCGG CGGCCGAGGA CCAGTATGAG CCGGGCTCGT 360
 CGAGGGCGGTG GGCGAGCGG TTCGCCACGC TATTACGCAA CCTGGAATT CTGCCGAATT 420
 CGCCCCACGTT GATGAACCTCT GGCACCGACC TGGGACTGCT CGCCGGCTGT TTTGTTCTGC 480

CGATTGAGGA TTCGCTGCAA TCGATCTTG CGACGCTGGG ACAGGCCGCC GAGCTGCAGC 540
 GGGCTGGAGG CGGCACCGGA TATGCGTTCA GCCACCTGCG ACCCGCCGGG GATCGGGTGG 600
 CCTCCACGGG CGGCACGGCC AGCGGACCGG TGTCGTTCT ACGGCTGTAT GACAGTGCCG 660
 CGGGTGTGGT CTCCATGGC GGTGCCGGC GTGGCGCCTG TATGGCTGTG CTTGATGTGT 720
 CGCACCCGGA TATCTGTGAT TTCGTCACCG CCAAGGCCGA ATCCCCCAGC GAGCTCCCGC 780 10
 ATTTCAACCT ATCGGTTGGT GTGACCGACG CGTTCTGCG GGCGTCGAA CGAACCGGCC 840
 TACACCGGCT GGTCAATCCG CGAACCGGCA AGATCGTCGC GCGGATGCC GCGCCGAGC 900
 TGTCGACGC CATCTGCAA GCCGCGCACG CCGGTGGCGA TCCCGGGCTG GTGTTCTCG 960
 ACACGATCAA TAGGGCAAAC CCGGTGCCGG GGAGAGGCCG CATCGAGGCG ACCAACCCGT 1020
 GCGGGGAGGT CCCACTGCTG CCTTACGAGT CATGTAATCT CGGCTCGATC AACCTCGCCC 1080 20
 GGATGCTCGC CGACGGTCGC GTCGACTGGG ACCGGCTCGA GGAGGTCGCC GGTGTGGCGG 1140
 TGCCTTCCCT TGATGACGTC ATCGATGTCA GCCGCTACCC CTTCCCCGAA CTGGGTGAGG 1200
 CGGCCCCGCGC CACCCGCAAG ATCGGGCTGG GAGTCATGGG TTTGGCGGAA CTGCTTGCCG 1260
 CACTGGGTAT TCCGTACGAC AGTGAAGAAG CCGTGCCTT AGCCACCCGG CTCATGCGTC 1320
 GCATACAGCA GGCGCGCAC ACGGCATCGC GGAGGCTGGC CGAAGAGCGG GGCGCATTCC 1380 30
 CGCGTTCAC CGATAGCCGG TTCGCGCGGT CGGGCCCGAG GCGCAACGCA CAGGTCACCT
 CCGTCGCTCC GACGGGCA 1458

(2)配列番号9の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 862 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:

ACGGTGTAAT CGTGCTGGAT CTGGAACCGC GTGGCCCGCT ACCTACCGAG ATCTACTGGC	60
GGCGCAGGGG GCTGGCCCTG GGCATCGCGG TCGTCGTAGT CGGGATCGCG GTGGCCATCG	120
TCATCGCCTT CGTCGACAGC AGCGCCGGTG CCAAACCGGT CAGCGCCGAC AAGCCGGCCT	180
CCGCCAGAG CCATCCGGGC TCGCCGGCAC CCCAAGCACC CCAGCCGGEC GGGCAAACCG	240
AAGGTAACGC CGCCGCGGCC CCGCCGCAGG GCCAAAACCC CGAGACACCC ACGCCCACCG	300
CCGCGGTGCA GCCGCCGCCG GTGCTCAAGG AAGGGGACGA TTGCCCCGAT TCGACGCTGG	360
CCGTCAAAGG TTTGACCAAC GCGCCGAGT ACTACGTCGG CGACCAGCCG AAGTTCACCA	420
TGGTGGTCAC CAACATCGGC CTGGTGTCT GTAAACGCGA CGTTGGGCC GCGGTGTTGG	480
CCGCCTACGT TTACTCGCTG GACAACAAGC GGTTGTGGTC CAACCTGGAC TGCGCGCCCT	540
CGAATGAGAC GCTGGTCAAG ACGTTTCCC CCGGTGAGCA GGTAACGACC GCGGTGACCT	600
GGACCGGGAT GGGATCGGCG CCGCGCTGCC CATTGCCGCG GCCGGCGATC GGGCCGGGCA	660
CCTACAATCT CGTGGTACAA CTGGGCAATC TGCGCTCGCT GCCGGTTCCG TTCATCCTGA	720
ATCAGCCGCC GCCGCCGCC GGGCCGGTAC CCGCTCCGGG TCCAGCGCAG GCGCCTCCGC	780
CGGAGTCTCC CGCGCAAGGC GGATAATTAT TGATCGCTGA TGGTCGATTG CGCCAGCTGT	840
GACAACCCCT CGCCTCGTGC CG	862

10

20

30

(2)配列番号10の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 622 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:

40

TTGATCAGCA CCGGCAAGGC GTCACATGCC TCCCTGGGTG TGCAGGTGAC CAATGACAAA	60
GACACCCCGG GCGCCAAGAT CGTCGAAGTA GTGGCCGGTG GTGCTGCCGC GAACGCTGGA	120
GTGCCGAAGG GCGTCGTTGT CACCAAGGTC GACGACCGCC CGATCAACAG CGCGGACGCG	180
TTGGTTGCCG CCGTGCACGG CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGCTAAC CTTTCAGGAT	240
CCCTCGGGCG GTAGCCGCAC AGTGCAAGTC ACCCTCGGCA AGGCAGGAGCA GTGATGAAGG	300
TCGCCCGCAGCA GTGTTCAAAG CTCGGATATA CGGTGGCACC CATGGAACAG CGTGCAGGAGT	360
TGGTGGTTGG CCGGGCACTT GTCGTCGTG TTGACGATCG CACGGCGCAC GGCGATGAAG	420
ACCACAGCGG GCCGCTTGTC ACCGAGCTGC TCACCGAGGC CGGGTTTGTG GTCGACGGCG	480
TGGTGGCGGT GTCGGCCGAC GAGGTCGAGA TCCGAAATGC GCTGAACACA GCGGTGATCG	540
GCGGGGTGGA CCTGGTGGTG TCGGTGGCG GGACCGGNGT GACGNCTCGC GATGTCACCC	600
CGGAAGGCCAC CCGNGACATT CT	622

(2)配列番号11の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1200 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11:

30

40

GGCGCAGCGG TAAGCCTGTT GGCGCCGGC AACTGGTGT TGACAGCATG CGGCAGGTGGC	60
ACCAACAGCT CGTCGTCAGG CGCAGGCGGA ACGTCTGGGT CGGTGCACTG CGGCAGGCAAG	120
AAGGAGCTCC ACTCCAGCGG CTCGACCGCA CAAGAAAATG CCATGGAGCA GTTCGTCTAT	180

GCCTACGTGC GATCGTGC	CCC GGGCTACACG TTGGACTACA ACGCCAACGG GTCCGGTG	240
GGGGTGACCC AGTTTCTCAA	CAACGAAACC GATTGCGCG GCTGGATGT CCCGTTGAAT	300
CCGTCGACCG GTCAACCTGA	CCGGTCGGCG GAGCGGTGCG GTTCCCCGGC ATGGGACCTG	360
CCGACGGTGT TCGGCCGAT	CGCGATCACC TACAATATCA AGGGCGTGAG CACGCTGAAT	420
CTTGACGGAC CCACTACCGC	CAAGATTTTC AACGGCACCA TCACCGTGTG GAATGATCCA	480
CAGATCCAAG CCCTCAACTC	CGGCACCGAC CTGCCGCCAA CACCGATTAG CGTTATCTTC	540
CGCAGCGACA AGTCCGGTAC	GTCGGACAAC TTCCAGAAAT ACCTCGACGG TGTATCCAAC	600
GGGGCGTGGG GCAAAGGCGC	CAGCGAAACG TTCAGCGGGG GCGTCGGCGT CGGCGCCAGC	660
GGGAACAAACG AACGTCGGC	CCTACTGCAG ACGACCGACG GGTCGATCAC CTACAACGAG	720
TGGTCGTTG CGGTGGTAA	GCAGTTGAAC ATGGCCCAGA TCATCACGTC GGCGGGTCCG	780
GATCCAGTGG CGATCACCAC	CGAGTCGGTC GGTAAGACAA TCGCCGGGGC CAAGATCATG	840
GGACAAGGCA ACGACCTGGT	ATTGGACACG TCGTCGTTCT ACAGACCCAC CCAGCCTGGC	900
TCTTACCGA TCGTGCTGGC	GACCTATGAG ATCGTCTGCT CGAAATACCC GGATGCGACG	960
ACCGGTACTG CGGTAAGGGC	GTTTATGCAA GCCGCGATTG GTCCAGGCCA AGAAGGCCTG	1020
GACCAATACG GCTCCATTCC	GTTGCCAAA TCGTTCCAAG CAAAATTGGC GGCCGCGGTG	1080
AATGCTATT CTTGACCTAG	TGAAGGGAAT TCGACGGTGA GCGATGCCGT TCCGCAGGTA	1140
GGGTCGCAAT TTGGGCCGTA	TCAGCTATTG CGGCTGCTGG GCCGAGGCAG GATGGGCGAG	1200

(2)配列番号12の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1155 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12:

10

20

30

40

GCAAGCAGCT	GCAGGGTCGTG	CTGTTCGACG	AACTGGGCAT	GCGAAGACCC	AAACGCACCA	60	
AGACCGGCTA	ACCCACGGAT	GCCGACGCGC	TGCAGTCGTT	GTTCGACAAG	ACCGGGCATC	120	
CGTTTCTGCA	ACATCTGCTC	GCCCACCGCG	ACGTCACCCG	GCTCAAGGTC	ACCGTCGACG	180	
GGTTGCTCCA	AGCGGTGGCC	GCGACGGCC	GCATCCACAC	CACGTTAAC	CAGACGATCG	240	
CCGCGACCGG	CCGGCTCTCC	TCGACCGAAC	CCAACCTGCA	GAACATCCCG	ATCCGCACCG	300	10
ACGCGGGCCG	GCGGATCCGG	GACGCGTTCG	TGGTCGGGGA	CGGTTACGCC	GAGTTGATGA	360	
CGGCCGACTA	CAGCCAGATC	GAGATGCGGA	TCATGGGCA	CCTGTCCGGG	GACGAGGGCC	420	
TCATCGAGGC	GTTAACACC	GGGGAGGACC	TGTATTGTT	CGTCGCGTCC	CGGGTGTTCG	480	
TGTTGCCCAT	CGACGAGGTC	ACCGGCGAGT	TGCGCGCCG	GGTCAAGGCG	ATGTCCTACG	540	
GGCTGGTTA	CGGGTTGAGC	GCCTACGGCC	TGTCGCAGCA	GTTGAAATC	TCCACCGAGG	600	20
AAGCCAACGA	GCAGATGGAC	GCGTATTCG	CCCGATTGG	CGGGGTGCGC	GACTACCTGC	660	
GCGCCGTAGT	CGAGCGGGCC	CGCAAGGACG	GCTACACCTC	GACGGTGCTG	GGCCGTGCGC	720	
GCTACCTGCC	CGAGCTGGAC	AGCAGCAACC	GTCAAGTGC	GGAGGCCGCC	GAGCGGGCGG	780	
CGCTGAACGC	GCCGATCCAG	GGCAGCGCGG	CCGACATCAT	CAAGGTGGCC	ATGATCCAGG	840	
TCGACAAGGC	GCTAACGAG	GCACAGCTGG	CGTCGCGCAT	GCTGCTGCAG	GTCCACGACG	900	30
AGCTGCTGTT	CGAAATCGCC	CCCGGTGAAC	GCGAGCGGGT	CGAGGCCCTG	GTGCGCGACA	960	
AGATGGGCGG	CGCTTACCCG	CTCGACGTCC	CGCTGGAGGT	GTCGGTGGGC	TACGGCCGCA	1020	
GCTGGGACGC	GGCGGCGCAC	TGAGTGCCGA	GCGTGCATCT	GGGGCGGGAA	TTCGGCGATT	1080	
TTTCCGCCCT	GAGTTCACGC	TCGGCGCAAT	CGGGACCGAG	TTTGTCCAGC	GTGTACCCGT	1140	
CGAGTAGCCT	CGTCA					1155	40

(2)配列番号1 3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1 3：

10

20

30

40

GAGCGCCGTC	TGGTGTITGA	ACGGTTTAC	CGGTCGGCAT	CGGCACGGGC	GTTGCCGGGT	60
TCGGGCCTCG	GGTTGGCGAT	CGTCAAACAG	GTGGTGCTCA	ACCACGGCGG	ATTGCTGCGC	120
ATCGAAGACA	CCGACCCAGG	CGGCCAGCCC	CCTGGAACGT	CGATTTACGT	GCTGCTCCCC	180
GGCCGTCGGA	TGCCGATTCC	GCAGCTTCCC	GGTGCACGG	CTGGCGCTCG	GAGCACGGAC	240
ATCGAGAACT	CTCGGGGTTTC	GGCGAACGTT	ATCTCAGTGG	AATCTCAGTC	CACGCGCGCA	300
ACCTAGTTGT	GCAGTTACTG	TTGAAAGCCA	CACCATGCC	AGTCCACGCA	TGGCCAAGTT	360
GGCCCGAGTA	GTGGGCCTAG	TACAGGAAGA	GCAACCTAGC	GACATGACGA	ATCACCCACG	420
GTATTGCCA	CCGCCGCAGC	AGCCGGGAAC	CCCAGGTTAT	GCTCAGGGGC	AGCAGCAAAC	480
GTACAGCCAG	CAGTTGACT	GGCGTTACCC	ACCGTCCCCG	CCCCCGCAGC	CAACCCAGTA	540
CCGTCAACCC	TACGAGGCCT	TGGGTGGTAC	CCGGCCGGGT	CTGATACCTG	GCGTGATTCC	600
GACCATGACG	CCCCCTCCTG	GGATGGTTCG	CCAACGCCCT	CGTGCAGGCA	TGTTGGCCAT	660
CGGCGCGGTG	ACGATAGCGG	TGGTGTCCGC	CGGCATCGGC	GGCGCGGCCG	CATCCCTGGT	720
CGGGTTCAAC	CGGGCACCCCG	CCGGCCCCAG	CGGCGGCCCA	GTGGCTGCCA	GCGCGCGGCC	780
AAGCATCCCC	GCAGCAAACA	TGCCGCCGGG	GTCGGTCGAA	CAGGTGGCGG	CCAAGGTGGT	840
GCCCCAGTGTC	GTCATGTTGG	AAACCGATCT	GGGCCGCCAG	TCGGAGGAGG	GCTCCGGCAT	900
CATTCTGTCT	GCCGAGGGGC	TGATCTTGAC	CAACAACCAC	GTGATCGCGG	CGGCCGCCAA	960

GCCTCCCTG GGCAGTCCGC CGCCGAAAAC GACGGTAACC TTCTCTGACG GGCGGACCGC 1020
 ACCCTTCACG GTGGTGGGGG CTGACCCAC CAGTGATATC GCCGTCGTCC GTGTTCAGGG 1080
 CGTCTCCGGG CTCACCCGA TCTCCCTGGG TTCCCTCTCG GACCTGAGGG TCGGTCAGCC 1140
 GGTGCTGGCG ATCGGGTCGC CGCTCGGTTT GGAGGGCACC GTGACCACGG GGATCGTCAG 1200
 CGCTCTCAAC CGTCCAGTGT CGACGACCGG CGAGGCCGGC AACCAGAACCA CCGTGCTGGA 1260 10
 CGCCATTCAAG ACCGACGCCG CGATCAACCC CGGTAACCTCC GGGGGCGCGC TGGTGAACAT 1320
 GAACGCTCAA CTCGTCGGAG 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 GACGACCGCC CGATCAACAG 1620
 CGCGGACGCG TTGGTTGCCG CCGTGCAGTC CAAAGCGCCG GGCGCCACGG TGGCGCTAAC 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 GACGTCGCAG GTTGTGAAAC CCGCCGCCGC GGAAGTATCG GTCCATGCCT 120

AGCCCGGCGA CGGCGAGCGC CGGAATGGCG CGAGTGAGGA GGCGGGCAAT TTGGCGGGGC	180
CCGGCGACGG CGAGCGCCGG AATGGCGCGA GTGAGGAGGC GGGCAGTCAT GCCCAGCGTG	240
ATCCAATCAA CCTGCATTG GCCTGCGGGC CCATTGACA ATCGAGGTTAG TGAGCGCAAA	300
TGAATGATGG AAAACGGGCG GTGACGTCCG CTGTTCTGGT GGTGCTAGGT GCCTGCCTGG	360
CGTTGTGGCT ATCAGGATGT TCTTCGCCGA AACCTGATGC CGAGGAACAG GGTGTTCCCG	420
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
AACTGTTCGA CGACTGGAGC AATCTCGGCT CGATTTCTGA ACTGTCAACT TCACGCGTGC	720
TCGATCCTGC CGCTGGGTG ACGCAGCTGC TGTCCGGTGT CACGAACCTC CAAGCGCAAG	780
GTACCGAAGT GATAGACGGA ATTCGACCA CCAAATCAC CGGGACCATC CCCGCGAGCT	840
CTGTCAAGAT GCTTGATCCT GGCGCCAAGA GTGCAAGGCC GGCGACCGTG TGGATTGCC	900
AGGACGGCTC GCACCACCTC GTCCGAGCGA GCATCGACCT CGGATCCGGG TCGATTCA	960
TCACGCAGTC GAAATGGAAC GAACCCGTCA ACGTCGACTA GGCGAAGTT GCGTCGACGC	1020
GTTGNTCGAA ACGCCCTTGT AACCGGTGTC 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:

30

40

10

GAATTCCGGCA CGAGAGGGTGA TCGACATCAT CGGGACCAGC CCCACATCCT GGGAACAGGC	60
GGCGGGCGGAG GCGGTCCAGC GGGCGCGGGA TAGCGTCGAT GACATCCGCG TCGCTCGGGT	120
CATTGAGCAG GACATGGCCG TGGACAGCGC CGGCAAGATC ACCTACCGCA TCAAGCTCGA	180
AGTGTGTTTC AAGATGAGGC CGGCGCAACC GCGCTAGCAC GGGCCGGCGA GCAAGACGCA	240
AAATCGCACG GTTTGCGGTT GATTGCGCG GATTTGTGTC TGCTCGCCGA GGCCTACCAG	300
GCGCGGCCCA GGTCCCGCGTG CTGCCGTATC CAGGCGTGCA TCGCGATTCC GGCCTACCAG	360
CCGGAGTTAA TGCTTCGCGT CGACCCGAAC TGGGCGATCC GCCGGNGAGC TGATCGATGA	420
CCGTGGCCAG CCCGTCGATG CCCGAGTTGC CCGAGGAAAC GTGCTGCCAG GCCGGTAGGA	480
AGCGTCCGTA GGCGGCGGTG CTGACCGGCT CTGCCTGCGC CCTCAGTGC GGCAGCGAGC	540
GG	542

10

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 TGCCGCCGTC GCCGATCAGC TGCGCATCGC	60
CACCATCACC GCCTTTGCCG CCGGCACCGC CGGTGGCGCC GGGGCCGCCG ATGCCACCGC	120
TTGACCCCTGG CCGCCGGCGC CGCCATTGCC ATACAGCACC CCGCCGGGGG CACCGTTACC	180
GCCGTCGCCA CCGTCGCCGC CGCTGCCGTT TCAGGCCGGG GAGGCCGAAT GAACCGCCGC	240
CAAGCCCCGC GCCGGCACCG TTGCCGCCTT TTCCGCCCGC CCCGCCGGCG CCGCCAATTG	300

40

CCGAACAGCC AMGCACCGTT GCCGCCAGCC CCGCCGCCGT TAACGGCGCT GCCGGGCGCC	360
GCCGCCGGAC CGGCCATTAC CGCCGTTCCC GTTCGGTGCC CCGCCGTTAC CGGCGCCGCC	420
GTTTGCCGCC AATATTCGGC GGGCACCGCC AGACCCGCCG GGGCCACCAT TGCCGCCGGG	480
CACCGAAACA ACAGCCCAAC GGTGCCGCCG GCCCGCCGT TTGCCGCCAT CACCGGCCAT	540
TCACCGCCAG CACCGCCGTT AATGTTTATG AACCCGGTAC CGCCAGCGCG GCCCCTATTG	600
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
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

10

20

40

GAATACGTTG GTGTAGAAAA ATCCTGCCGC CCGGACCCCTT AAGGCTGGGA CAATTTCTGA	60
TAGCTACCCC GACACAGGAG GTTACGGGAT GAGCAATTG CGCCGCCGCT CACTCAGGTG	120
GTCATGGTTG CTGAGCGTGC TGGCTGCCGT CGGGCTGGGC CTGGCCACGG CGCCGGCCCA	180
GGCGGGCCCCG CCGGCCTTGT CGCAGGACCG GTTCGGCGAC TTCCCCGGCG TGCCCCCTCGA	240

CCCGTCCGCG ATGGTCGCC C AAGTGGCGCC ACAGGTGGTC AACATCAACA CCAAACGTGGG	300
CTACAACAAC GCCGTGGCG CCGGGACCGG CATCGTCATC GATCCCAACG GTGTCGTGCT	360
GACCAACAAC CACGTGATCG CGGGCGCCAC CGACATCAAT GCGTTCAGCG TCGGCTCCGG	420
CCAAACCTAC GGCGTCGATG TGGTCGGGTA TGACCGCACC CAGGATGTGCG CGGTGCTGCA	480
GCTGCGCGGT GCCGGTGGCC TGCCGTCGGC GGCGATCGGT GGCGGCGTCG CGGTTGGTGA	540
GCCCCGTCGTC GCGATGGGCA ACAGCGGTGG GCAGGGCGGA ACGCCCGTG CGGTGCCTGG	600
CAGGGTGGTC GCGCTCGGCC AAACCGTGCA GGCGTCGGAT TCGCTGACCG GTGCCGAAGA	660
GACATTGAAC GGGTTGATCC AGTTCGATGC CGCAATCCAG CCCGGTGATT CGGGCGGGCC	720
CGTCGTCAAC GGCCTAGGAC AGGTGGTCGG TATGAACACG GCGCGTCCG ATAACTTCCA	780
GCTGTCCCAG GGTGGCAGG GATTGCCAT TCCGATCGGG CAGGCGATGG CGATCGCGGG	840
CAAATCCGA TCGGGTGGGG GGTCAACCCAC CGTTCATATC GGGCCTACCG CCTTCCTCGG	900
CTTGGGTGTT GTCGACAACA ACGGCAACGG CGCACGAGTC CAACCGTGG TCGGAAGCGC	960
TCCGGCGGCA AGTCTCGGCA TCTCCACCGG CGACGTGATC ACCGCGGTGAC CGGGCGCTCC	1020
GATCAACTCG GCCACCGCGA TGGCGGACGC GCTTAACGGG CATCATCCCG GTGACGTAT	1080
CTCGGTGAAC TGGCAAACCA AGTCGGCGG CACCGTACA GGGAACGTGA CATTGGCCGA	1140
GGGACCCCCG GCCTGATTG TCGCGGATAC CACCCGCCGG CGGGCCAATT GGATTGGCGC	1200
CAGCCGTGAT TGCCGCGTGA GCCCCCGAGT TCCGTCCTCC GTGCGCGTGG CATTGTGGAA	1260
GCAATGAACG AGGCAGAAC A CAGCGTTGAG CACCCCTCCG TGCAGGGCAG TTACGTCGAA	1320
GGCGGTGTGG TCGAGCATCC GGATGCCAAG GACTTCGGCA GCGCCGCCGC CCTGCCCGCC	1380
GATCCGACCT GGTTAACCA CGCCGTCTTC TACGAGGTGC TGGTCCGGGC GTTCTTCGAC	1440
GCCAGCGCGG ACGGTTCCGN CGATCTCGT GGACTCATCG ATCGCCTCGA CTACCTGCAG	1500
TGGCTTGGCA TCGACTGCAT CTGTTGCCGC CGTTCTACG ACTCACCAGT GCGCGACGGC	1560
GGTTACGACA TTGCGGACTT CTACAAGGTG CTGCCGAAT TCGGCACCGT CGACGATTTTC	1620

GTGCCCCGG TCGACACCGC TCACCGGGCGA GGTATCCGCA TCATCACCGA CCTGGTGATG	1680
AATCACACCT CGGAGTCGCA CCCCTGGTTT CAGGAGTCCC GCCGCGACCC AGACGGACCG	1740
TACGGTGACT ATTACGTGTG GAGCGACACC AGCGAGCGCT ACACCGACGC CCGGATCATC	1800
TTCGTCGACA CCGAAGAGTC GAACTGGTCA TTGATCCTG TCCGCCGACA GTTNCTACTG	1860
GCACCGATTCTT	1872

10

(2)配列番号18の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1482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 CCGAACAAACC GGGAAAGTCG ACAGCTTGCT GGGTATTACC AGTGCCGATG	180
TCGACGTCCG GGCCAATCCG CTCGCGGCAA AGGGCGTATG CACCTACAAC GACGAGCAGG	240
GTGTCCCGTT TCGGGTACAA GGCGACAACA TCTCGGTGAA ACTGTTCGAC GACTGGAGCA	300
ATCTCGGCTC GATTTCTGAA CTGTCAACTT CACGCGTGCT CGATCCTGCC GCTGGGGTGA	360
CGCAGCTGCT GTCCGGTGTC ACGAACCTCC AAGCGCAAGG TACCGAAGTG ATAGACGGAA	420
TTTCGACCAC CAAAATCACC GGGACCATCC CCGCGAGCTC TGTCAAGATG CTTGATCCTG	480
GCGCCAAGAG TGCAAGGCCG GCGACCGTGT GGATTGCCA GGACGGCTCG CACCACCTCG	540
TCCGAGCGAG CATCGACCTC GGATCCGGGT CGATTAGCT CACGCGATCG AAATGGAACG	600

30

40

AACCCGTCAA CGTCGACTAG GCCGAAGTTG CGTCGACGCG TTGCTCGAAA CGCCCTTGTG	660
AACGGTGTCA ACGGCACCCG AAAACTGACC CCCTGACGGC ATCTGAAAAT TGACCCCTA	720
GACCGGGCGG TTGGTGGTTA TTCTTCGGTG GTTCCGGCTG GTGGGACGCG GCCGAGGTCG	780
CGGTCTTTGA GCCGGTAGCT GTCGCCTTG AGGGCGACGA CTTCAGCATG GTGGACGAGG	840
CGGTGATCA TGGCGGCAGC AACGACGTCG TCGCCGCCGA AAACCTCGCC CCACCGGCCG	900
AAGGCCTTAT TGGACGTGAC GATCAAGCTG GCCCGCTCAT ACCGGGAGGA CACCAGCTGG	960
AAGAAGAGGT TGGCGGCCTC GGGCTAAAC GGAATGTAAC CGACTTCGTC AACACCAGG	1020
AGCGGATAGC GGCCAAACCG GGTGAGTTG GCGTAGATGC GCCCGGCGTG GTGAGCCTCG	1080
GCGAACCGTG CTACCCATTG GGCGCGGTG GCGAACAGCA CCCGATGACC GGCGTACAC	1140
GCGCGTATCG CCAGGCCGAC CGCAAGATGA GTCTTCCCGG TGCCAGGCCG GGCCCAAAAA	1200
CACGACGTTA TCGCGGGCGG TGATGAAATC CAGGGTGCCTC AGATGTGCGA TGGTGTGCG	1260
TTTGAGGCCA CGAGCATGCT CAAAGTCGAA CTCTTCCAAC GACTTCCGAA CCGGGAAGCG	1320
GGCGCGCGGG ATGCGGCCCT CACCACCATG GGACTCCCGG GCTGACACTT CCCGCTGCAG	1380
GCAGGGCGGCC AGGTATTCTT CGTGGCTCCA GTTCTCGCG 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:

40

GAATTGGCA CGAGCCGGCG ATAGCTTCTG GGCGCGGCC GACCAGATGG CTCGAGGGTT	60
---	----

CGTGCTCGGG	GCCACCGCCG	GGCGCACAC	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	
GGAGAACATTC	GATCCCGAGG	GCGTGCTGGG	GGGTATCTAC	CGNTATCACG	CGGCCACCGA	360	10
GCAACGCACC	AACAAGGNGC	AGATCCTGGC	CTCCGGGGTA	GCGATGCCCG	CGGCCTGCG	420	
GGCAGCACAG	ATGCTGGCCG	CCGAGTGGGA	TGTGCCGCC	GACGTGTGGT	CGGTGACCAG	480	
TTGGGGCGAG	CTAAACCGCG	ACGGGGTGGT	CATCGAGACC	GAGAAGCTCC	GCCACCCCCGA	540	
TCGGCCGGCG	GGCGTGCCT	ACGTGACGAG	AGCGCTGGAG	AATGCTCGGG	GCCCGGTGAT	600	
CGCGGTGTCG	GAATGGATGC	GCGCGGTCCC	CGAGCAGATC	CGACCGTGGG	TGCCGGGCAC	660	20
ATACCTCACG	TTGGGCACCG	ACGGGTTCGG	TTTTTCCGAC	ACTCGGCCCG	CGGGTCGTCG	720	
TTACTTCAAC	ACCGACGCCG	AATCCCAGGT	TGGTCGCGGT	TTTGGGAGGG	GTTGGCCGGG	780	
TCGACGGGTG	AATATCGACC	CATTGGTGC	CGGTCGTGGG	CCGCCCGCCC	AGTTACCCGG	840	
ATTCGACGAA	GGTGGGGGGT	TGCGCCCGAN	TAAGTT			876	

(2)配列番号20の情報:

30

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1.021 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
-----------	------------	------------	------------	------------	------------	----

CAGATTATA	ACGAATTACAC	AGCGGCACAA	CAATATGTCG	CGATCGCGGT	TTATTTGAC	120	
AGCGAAGACC	TGCCGCAGTT	GGCGAAGCAT	TTTACAGCC	AAGCGGTCGA	GGAACGAAAC	180	
CATGCAATGA	TGCTCGTGCA	ACACCTGCTC	GACCGCGACC	TTCGTGTGCA	AATTCCCGGC	240	
GTAGACACGG	TGCGAAACCA	GTTCGACAGA	CCCCGCGAGG	CACTGGCGCT	GGCGCTCGAT	300	
CAGGAACGCA	CAGTCACCGA	CCAGGTCGGT	CGGCTGACAG	CGGTGGCCCG	CGACGAGGGC	360	10
GATTTCTCG	GCGAGCAGTT	CATGCAGTGG	TTCTTGAGG	AACAGATCGA	AGAGGTGGCC	420	
TTGATGGCAA	CCCTGGTGCG	GGTTGCCGAT	CGGGCCGGGG	CCAACCTGTT	CGAGCTAGAG	480	
AACTTCGTCG	CACGTGAAGT	GGATGTGGCG	CCGGCCGCAT	CAGGCGCCCC	GCACGCTGCC	540	
GGGGGCCGCC	TCTAGATCCC	TGGGGGGGAT	CAGCGAGTGG	TCCCGTTGCG	CCGCCCGTCT	600	
TCCAGCCAGG	CCTTGGTGCG	GCCGGGGTGG	TGAGTACCAA	TCCAGGCCAC	CCCGACCTCC	660	
CGGNAAAAGT	CGATGTCCTC	GTACTCATCG	ACGTTCCAGG	AGTACACCGC	CCGGCCCTGA	720	
GCTGCCGAGC	GGTCAACGAG	TTGCGGATAT	TCCTTTAACG	CAGGCAGTGA	GGGTCCCACG	780	
GCGGTTGGCC	CGACCGCCGT	GGCCGCACTG	CTGGTCAGGT	ATCGGGGGGT	CTTGGCGAGC	840	
AACAACGTCG	GCAGGAGGGG	TGGAGCCCGC	CGGATCCGCA	GACCGGGGGG	GCGAAAACGA	900	
CATCAACACC	GCACGGGATC	GATCTGCGGA	GGGGGGTGCG	GGAATACCGA	ACCGGTGTAG	960	
GAGCGCCAGC	AGTTGTTTTT	CCACCAAGCGA	AGCGTTTTCG	GGTCATCGGN	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:

10

20

30

40

CGTGCCGACG AACGGAAGAA CACAACCAG AAGATGGTGA AATCGATCGC CGCAGGTCTG 60
 ACCGCCGCGG CTGCAATCGG CGCCGCTGCG GCCGGTGTGA CTTCGATCAT GGCTGGCGGN 120
 CCGGTGTAT ACCAGATGCA GCCGGTCGTC TTCCGGCGCGC CACTGCCGTT GGACCCGGNA 180
 TCCGCCCTG ANGTCCCGAC CGCCGCCAG TGGACCAGNC TGCTAACAG NCTCGNCGAT 240
 CCCAACGTGT CGTTTNGAA CAAGGGNAGT CTGGTCGAGG GNNGNATCGG NGGNANCAG 300 10
 GGNGNATC GNCGANCACA A 321

(2)配列番号22の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 373 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22:

20

30

40

TCTTATCGGT TCCGGTTGGC GACGGGTTTT GGGNGCGGGT GGTTAACCCG CTCGGCCAGC 60
 CGATCGACGG GCGCGGAGAC GTCGACTCCG ATACTCGCG CGCGCTGGAG CTCCAGGCGC 120
 CCTCGGTGGT GNACCGGCAA GGCCTGAAGG AGCCGTTGNA GACCGGGATC AAGGCGATTG 180
 ACGCGATGAC CCCGATCGGC CGCGGGCAGC GCCAGCTGAT CATCGGGGAC CGCAAGACCG 240
 GCAAAACCG CCGTCTGTGT CGGACACCCT CCTCAAACCA GCGGGAAGAA CTGGGAGTCC 300
 GGTGGATCCC AAGAACGAGG TCCGCTTGTG TATACGTTGG CCATCGGGCA AGAAGGGGAA 360
 CTTACCATCG CCG 373

(2)配列番号23の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ:352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23:

10

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

20

(2)配列番号24の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ:726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24:

30

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

40

GCGCGCAGTC CGCAGCCAA ACCGCGCCGG TGCCCGACTA CTACTGGTGC CCGGGGCAGC	300
CTTCGACCC CGCATGGGGG CCCAACTGGG ATCCCTACAC CTGCCATGAC GACTTCCACC	360
GCGACAGCGA CGGCCCCGAC CACAGCCGCG ACTACCCCGG ACCCATCCTC GAAGGTCCCG	420
TGCTTGACGA TCCC GG TGCT GCGCCGCCGC CCCCGGCTGC CGGTGGCGGC GCATAGCGCT	480
CGTTGACCGG GCCGCATCAG CGAATACGCG TATAAACCGG GGCGTGCCCC CGGCAAGCTA	540
CGACCCCCGG CGGGGCAGAT TTACGCTCCC GTGCCGATGG ATCGCGCCGT CCGATGACAG	600
AAAATAGGCG ACGGTTTTGG CAACCGCTTG GAGGACGCTT GAAGGGAAACC TGTCATGAAC	660
GGCGACAGCG CCTCCACCAT CGACATCGAC AAGGTTGTTA CCCGCACACC CGTTGCGCCGG	720
ATCGTG	726

(2)配列番号25の情報:

(i)配列の特徴:

- (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:

10

20

30

40

CGCGACGACG ACGAACGTCG GGCCCACAC CGCCTATGCG TTGATGCAGG CGACCGGGAT	60
GGTCGCCGAC CATATCCAAG CATGCTGGGT GCCCACTGAG CGACCTTTTG ACCAGCCGGG	120
CTGCCCGATG GCGGCCGGT GAAGTCATTG CGCCGGGGCT TGTGCACCTG ATGAACCCGA	180
ATAGGGAACA ATAGGGGGGT GATTGGCAG TTCAATGTCG GGTATGGCTG GAAATCCAAT	240
GGCGGGGCAT GCTCGGCGCC GACCAGGCTC GCGCAGGCGG GCCAGCCGA ATCTGGAGGG	300
AGCACTCAAT GGCGGCGATG AAGCCCCGGA CCGGGCGACGG TCCTTTGGAA GCAACTAAGG	360

AGGGGCGCGG CATTGTGATG CGAGTACCAAC TTGAGGGTGG CGGTCGCCTG GTCGTCGAGC	420
TGACACCCGA CGAACCGGCC GCACTGGGTG ACGAACTCAA AGGCCTTACT AGCTAAGACC	480
AGCCCACCGG CGAATGGTCG GCGTTACGCG CACACCTTCC GGTAGATGTC CAGTGTCTGC	540
TCGGCGATGT ATGCCAGGA GAACTCTTGG ATACAGCGCT	580

(2)配列番号26の情報:

10

(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:

20

AACGGAGGCG CCGGGGGTTT TGGCGGGGCC GGGGCGGTG GCGGCAACGG CGGGGCCGGC	60
GGTACCGCCG GGTGTTTCGG TGTGGCGGG GCCGGTGGGG CCGGAGGCCAA CGGCATCGCC	120
GGTGTACCGG GTACGTCGGC CAGCACACCG GGTGGATCCG	160

(2)配列番号27の情報:

30

(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:

40

GACACCGATA CGATGGTGAT GTACGCCAAC GTTGTGACA CGCTCGAGGC GTTCACGATC	60
CAGCGCACAC CGGACGGCGT GACCATCGGC GATGCGGCC CGTTCGCGGA GGCGGCTGCC	120

AAGGCGATGG GAATCGACAA GCTGCGGGTA ATTACATACCG GAATGGACCC CGTCGTCGCT 180
 GAACGCGAAC AGTGGGACGA CGGCAACAAAC 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
- (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:

10

GCAGCCGGTG GTTCTCGGAC TATCTGCGCA CGGTGACGCA GCGCGACGTG CGCGAGCTGA 60
 AGCGGATCGA GCAGACGGAT CGCCTGCCGC GGTTCATGCG CTACCTGGCC GCTATCACCG 120
 CGCAGGAGCT GAACGTGGCC GAAGCGCGC GGGTCATCGG GGTGACGCG GGGACGATCC 180
 GTTCGGATCT GGCGTGGTTC GAGACGGTCT ATCTGGTACA TCGCCTGCCGC GCCTGGTCGC 240
 GGAATCTGAC CGCGAAGATC AAGAAGCGGT CAAAGATCCA CGTCGTCGAC AGTGGCTTCG 300
 CGGGCCTGGTT GCGCGGGG 317

20

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	GCGGCCGG	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	CGAACGGGT	60
CGGCGTTCAC	GAGGCGAAGA	CACGCCCTGTC	CGAGCTGCTG	CGGCTCGTCT	ACGGCGGGCA	120
GAGGTTGAGA	TTGCCCGCCG	CGGCGAGCCG	GTAGCAAAGC	TTGTGCCGCT	GCATCCTCAT	180
GAGACTCGGC	GGTTAGGCAT	TGACCATGGC	GTGTACCGCG	TGCCCGACGA	TTTGGACGCT	240
CCGTTGTCAG	ACGACGTGCT	CGAACGCTTT	CACCGGTGAA	GCGCTACCTC	ATCGACACCC	300
ACGTTTGG						308

30

(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 GCAACTCACG TGGATGATGG TCGGCAGCGG CATTGAGGAC GGAGAGAATC	60
CGGCCGAAGC TGCCGCGCGG CAAGTGCTCA TAGTGACCGG CCGTAGAGGG CTCCCCGAT	120
GGCACCGGAC TATTCTGGTG TGCCGCTGGC CGGTAAGAGC GGGTAAAAGA ATGTGAGGGG	180
ACACGATGAG CAATCACACC TACCGAGTGA TCGAGATCGT CGGGACCTCG CCCGACGGCG	240
TCGACGCGC AATCCAGGGC GGTCTGG	267

(2)配列番号32の情報:

- (i)配列の特徴:
- (A)長さ: 189 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32:

10

20

CTCGTGCAGA AAGAATGTGA GGGGACACGA TGAGCAATCA CACCTACCGA GTGATCGAGA	60
TCGTCGGGAC CTCGCCGAC GGCCTCGACG CGGCAATCCA GGGCGGTCTG GCCCGAGCTG	120
CGCAGACCAT GCGCGCGCTG GACTGGTTCG AAGTACAGTC AATTGAGGC CACCTGGTCG	180
ACGGAGCGG	189

30

(2)配列番号33の情報:

- (i)配列の特徴:
- (A)長さ: 851 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33:

40

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

CTGCAGGGTG GCGTGGATGA GCGTCACCGC GGGGCAGGCC GAGCTGACCG CCGCCAGGT	60	
CCGGGTTGCT GCGGCGGCCT ACGAGACGGC GTATGGGCTG ACGGTGCCCG CGCCGGTGAT	120	
CGCCGAGAAC CGTGCTGAAC TGATGATTCT GATAGCGACC AACCTCTTGG GGCAAAACAC	180	
CCCGGCGATC GCGGTCAACG AGGCCGAATA CGGCGAGATG TGGGCCAAG ACGCCGCCGC	240	10
GATGTTGGC TACGCCGCGG CGACGGCGAC GGCGACGGCG ACGTTGCTGC CGTCGAGGA	300	
GGCGCCGGAG ATGACCAGCG CGGGTGGGCT CCTCGAGCAG GCCGCCGCGG TCGAGGAGGC	360	
CTCCGACACC GCCGCGGCGA ACCAGTTGAT GAACAATGTG CCCCAGGCAC TGAAACAGTT	420	
GGCCCGAGCCC ACGCAGGGCA CCACGCCTTC TTCCAAGCTG GGTGGCCTGT GGAAGACGGT	480	
CTCGCCGCAT CGGTCGCCGA TCAGCAACAT GGTGTCGATG GCCAACAAACC ACATGTCGAT	540	20
GACCAACTCG GGTGTGTCGA TGACCAACAC CTTGAGCTCG ATGTTGAAGG GCTTTGCTCC	600	
GGCGGCCGGCC GCCCAGGCCG TGCAAACCGC GGCGCAAAAC GGGGTCCGGG CGATGAGCTC	660	
GCTGGGCAGC TCGCTGGTT CTTGGGTCT GGGCGGTGGG GTGGCCGCCA ACTTGGGTCG	720	
GGCGGCCCTCG GTACGGTATG GTCACCGGGA TGGCGGAAAA TATGCANAGT CTGGTCGGCG	780	
GAACGGTGGT CCGCGTAAG GTTACCCCC GTTTCTGGA TGCGGTGAAC TTCTCAACG	840	30
GAAACAGTTA C	851	

(2)配列番号34の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 254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34:

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

GATCGATCGG GCGGAAATT	GGACCAGATT CGCCTCCGGC	GATAACCAA TCAATCGAAC	60
CTAGATTAT TCCGTCCAGG	GGCCCGAGTA ATGGCTCGCA	GGAGAGGAAC CTTACTGCTG	120
CGGGCACCTG TCGTAGGTCC	TCGATACGGC GGAAGGCGTC	GACATTTCC ACCGACACCC	180
CCATCCAAAC GTTCGAGGGC	CACTCCAGCT TGTGAGCGAG	GCGACGCAGT CGCAGGCTGC	240
GCTTGGTCAA GATC			254

(2)配列番号 3 5 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 3 5 :

10

20

30

40

CGGCACGAGG ATCCTGACCG	AAGCGGCCGC CGCCAAGGCG	AAGTCGCTGT TGGACCAGGA	60
GGGACGGGAC GATCTGGCGC	TGCGGATCGC GGTCAGCCG	GGGGGGTGCG CTGGATTGCG	120
CTATAACCTT TTCTTCGACG	ACCGGACGCT GGATGGTGAC	CAAACCGCGG AGTCGGTGG	180
TGTCAGGTTG ATCGTGGACC	GGATGAGCGC GCCGTATGTG	GAAGGCGCGT CGATCGATT	240
CGTCGACACT ATTGAGAACG	AAGGNTTCAC CATCGACAAT	CCCAACGCCA CCGGCTCCTG	300
CGCGTGCAGG GATTGTTCA	ACTGATAAAA CGCTAGTACG	ACCCCGCGGT GCGAACACG	360
TACGAGCACA CCAAGACCTG	ACCGCGCTGG AAAAGCAACT	GAGCGATG	408

(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
GGACCGGCGC TAACGGTGGT GCCGGCGGCA ACGCCTGGTT GTTCGGGCC GGCGGGTCCG	120
GCGGNGCCGG CACCAATGGT GGNNGTCGGCG 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
CCCCGGACGG 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 CCGAACAAAGC

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: 132 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 1:

10

GATCCACCGC GGGTGCAGAC GGTGCCGCG GCGCCACCCC GACCAGCGGC GGCAACGGCG

60

GCACCGGCGG CAACGGCGCG AACGCCACCG TCGTCGGNGG GGCCGGCGGG GCCGGCGGGCA

120

20

AGGGCGGCAA CG

132

(2)配列番号4 2の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 132 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4 3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4 3:

10

CGGCACGAGG ATCGGTACCC CGCGGCATCG GCAGCTGCCG ATTGCCGGG TTTCCCCACC	60
CGAGGAAAGC CGCTACCAAGA TGGCGCTGCC GAAGTAGGGC GATCCGTTCG CGATGCCGGC	120
ATGAACGGGC GGCATCAAAT TAGTGCAGGA ACCTTCAGT TTAGCGACGA TAATGGCTAT	180
AGCACTAAGG AGGATGATCC GATATGACGC AGTCGCAGAC CGTGACGGTG GATCAGCAAG	240
AGATTTGAA CAGGGCCAAC GAGGTGGAGG CCCCAGATGGC GGACCCACCG ACTGATGTCC	300
CCATCACACC GTGCGAACTC ACGGNGGNTA AAAACGCCGC CCAACAGNTG GTNTTGTCCG	360
CCGACAACAT GCGGGAATAC CTGGCGGCCG GTGCCAAAGA GCGGCAGCGT CTGGCGACCT	420
CGCTCGCAA CGCGGCCAAG GNGTATGGCG AGGTTGATGA GGAGGCTGCG ACCGCGCTGG	480
ACAACGACGG CGAAGGAACT GTGCAGGCAG AATCGGCCGG GGCCGTCGGA GGGGACAGTT	540
CGGCCGAACT AACCGATACT CCGAGGGTGG CCACGGCCGG TGAACCCAAC TTCAATGGATC	600
TCAAAGAAGC GGCAAGGAAG CTCGAAACGG GCGACCAAGG CGCATCGCTC GCGCACTGNG	660
GGGATGGGTG GAACACTTNC ACCCTGACGC TGCAAGGCGA CG	702

(2)配列番号4 4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4 4:

20

30

40

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

(2)配列番号45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45:

10

20

30

40

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

CGACGTTAA CAAGCCCAGC GCCTATTCGA CCGGTTGGC ATTGTGGTT GTGTTGGCTT	480
TCATCGTGT CCAGGCGGTT GCGGCAGTCC TGGCGCTCTT GGTGGAGACC GGCGCTATCA	540
CCCGCGCCGGC GCCGCAGCCC AAGTTCGACC CGTATGGACA GTACGGGCGG TACGGGCAGT	600
ACGGGCAGTA CGGGGTGCAG CCGGGTGGGT ACTACGGTCA GCAGGGTGCT CAGCAGGCCG	660
CGGGACTGCA GTCGCCCGGC CCGCAGCAGT CTCCGCAGCC TCCCGGATAT GGGTCGCAGT	720
ACGGCGGCTA TTCTCGTCCAGT CCGAGCCAAT CGGGCAGTGG ATACACTGCT CAGCCCCCGG	780
CCCAGCCGCC GGCGCAGTCC GGGTCGCAAC AATCGCACCA GGGCCCATCC ACGCCACCTA	840
CCGGCTTCC GAGCTTCAGC CCACCAACCAC CGGTCAGTGC CGGGACGGGG TCGCAGGCTG	900
GTTCGGCTCC AGTCAACTAT TCAAACCCCA GCGGGGGCGA GCAGTCGTCG TCCCCCGGGG	960
GGGCGCCGGT CTAACCGGGC GTTCCCGCGT CCGGTCGCGC GTGTGCGCGA AGAGTGAACA	1020
GGGTGTCAGC AAGCGCGGAC GATCCTCGTG CCGAATT	1058

(2)配列番号46の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 327 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46:

10

20

30

40

CGGCACGAGA GACCGATGCC GCTACCCCTCG CGCAGGAGGC AGGTAATTTC GAGCGGATCT	60
CCGGCGACCT GAAAACCCAG ATCGACCAGG TGGAGTCGAC GGCAGGTTCG TTGCAGGGCC	120
AGTGGCGCGG CGCGGCGGGG ACGGCCGCC AGGCCGCGGT GGTGCGCTTC CAAGAACGAG	180
CCAATAAGCA GAAGCAGGAA CTCGACGAGA TCTCGACGAA TATTCGTCAG GCCGGCGTCC	240
AATACTCGAG GGCGACGAG 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

CCAACAAACGT 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

CGGCGGGCAAG GGCGGCACCG CCGGCAACGG GAGCGGCGCG GCCGGCGGCA ACGGCAGCAA	60
CGGCGGGCTCC 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

(xi)配列：配列番号50：

20

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

30

(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

(xi)配列：配列番号51：

40

CGGCACGAGA TCACACCTAC CGAGTGATCG AGATCGTCGG GACCTCGCCC GACGGTGTGCG	60
ACGCGGNAAT CCAGGGCGGT CTGGCCCGAG CTGCGCAGAC CATGCGCGCG CTGGACTGGT	120
TCGAAGTACA GTCAATTGCA GGCCACCTGG TCGACGGAGC GGTCGCGCAC TTCCAGGTGA	180
CTATGAAAGT CGGCTTCCGC CTGGAGGATT CCTGAACCTT CAAGCGCGC CGATAACTGA	240
GGTGCATCAT TAAGCGACTT TTCCAGAACCA TCCTGACGCG CTCGAAACGC GGTTCAGCCG	300
ACGGTGGCTC CGCCGAGGCG CTGCCTCCAA AATCCCTGCG ACAATTGTC GGC GG	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

(xi)配列 : 配列番号 5 2 :

10

20

40

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

GCCCCACTTCG ACTACGGTTC AGCACTCCTC AGCAAAACCA CCGGGGACCC GCCATTCCC	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
GGGGCCCCCTC AGCGCTGGTT TGTGGTATGG CTCGGGACCG CCAACAACCC GGTGGACAAG	840
GGCGCGGCCA AGGCGCTGGC CGAATCGATC CGGCCTTG TCGCCCCGCC GCCGGCGCCG	900
GCACCGGCTC CTGCAGAGCC CGCTCCGGCG CGGGCGCCGG CCAGGGAAAGT CGCTCCTACC	960
CCGACGACAC CGACACCGCA GCGGACCTTA CGGGCCTGA	999

10

20

(2)配列番号53の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 332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53:

30

Met 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

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

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

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

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 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54の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：20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54：

10

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

20

(2)配列番号55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55：

30

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

40

(2)配列番号5 6の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：19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

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

Glu Gly Arg

(2)配列番号5 7の情報：

20

(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5 7：

30

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

(2)配列番号5 8の情報：

40

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：14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：

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

(2)配列番号 5 9 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

(xi)配列 : 配列番号 5 9 :

10

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

20

2)配列番号 6 0 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 6 0 :

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

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

10

15

(2)配列番号6 2の情報：

(i)配列の特徴：

20

- (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：

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

10

15

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

25

30

(2)配列番号6 3の情報：

(i)配列の特徴：

40

- (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：

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 Gly Val Thr Ser Ile Met Ala
35 40 45

10

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

20

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

30

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

(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：

10

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

20

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

30

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

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:

10

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

20

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

30

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

40

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

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 6 6 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 6 6 :

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

10

20

30

40

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:

10

20

30

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 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

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6 9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6 9：

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 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

40

(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：

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 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

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	275	280	285	10	
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	325	330	335	20	
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	385	390	395	400	30
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	435	440	445	40	
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71の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 267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71:

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

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

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

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

10

20

30

40

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			10
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 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		

(2)配列番号72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72:

Leu Ile Ser Thr Gly Lys Ala Ser His Ala Ser Leu Gly Val Gln Val			
1	5	10	15
Thr Asn Asp Lys Asp Thr Pro Gly Ala Lys Ile Val Glu Val Val Ala			
20	25	30	

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

20

30

40

(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:

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

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

Thr Gly Thr Ala Val Arg Ala Phe Met Gln Ala Ala Ile Gly Pro Gly
 325 330 335
 Gln Glu Gly Leu Asp Gln Tyr Gly Ser Ile Pro Leu Pro Lys Ser Phe
 340 345 350
 Gln Ala Lys Leu Ala Ala Val Asn Ala Ile Ser
 355 360

10

(2)配列番号74の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 309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74:

20

Gln Ala Ala Ala Gly Arg Ala Val Arg Arg Thr Gly His Ala Glu Asp
 1 5 10 15
 Gln Thr His Gln Asp Arg Leu His His Gly Cys Arg Arg Ala Ala Val
 20 25 30
 Val Val Arg Gln Asp Arg Ala Ser Val Ser Ala Thr Ser Ala Arg Pro
 35 40 45 30
 Pro Arg Arg His Pro Ala Gln Gly His Arg Arg Arg Val Ala Pro Ser
 50 55 60
 Gly Gly Arg Arg Arg Pro His Pro His His Val Gln Pro Asp Asp Arg
 65 70 75 80
 Arg Asp Arg Pro Ala Leu Leu Asp Arg Thr Gln Pro Ala Glu His Pro
 85 90 95 40
 Asp Pro His Arg Arg Gly Pro Ala Asp Pro Gly Arg Val Arg Gly Arg
 100 105 110
 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			
165	170	175	10
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			
210	215	220	20
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 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			
275	280	285	30
Ala Gly Val Ala His 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

10

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

20

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

30

Pro Gln Gln Pro Gly Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Gln 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

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

Val Val Ala Gly Gly 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

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
- (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:

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

40

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

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

40

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

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
 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
 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
 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
 325 330 335
 Thr Lys Ser Gly Gly Thr Arg Thr Gly Asn Val Thr Leu Ala Glu Gly
 340 345 350

10

20

30

40

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

30

40

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	
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
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	

30

40

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 Leu Arg Pro Xaa Lys
 275 280 285

10

20

30

40

(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：

Thr Lys Phe His Ala Leu Met Gln Glu Gln Ile His Asn Glu Phe Thr
 1 5 10 15

Ala Ala Gln Gln Tyr Val Ala Ile Ala Val Tyr Phe Asp Ser Glu Asp
 20 25 30

Leu Pro Gln Leu Ala Lys His Phe Tyr Ser Gln Ala Val Glu Glu Arg
 35 40 45

Asn His Ala Met Met Leu Val Gln His Leu Leu Asp Arg Asp Leu Arg
 50 55 60

Val Glu Ile Pro Gly Val Asp Thr Val Arg Asn Gln Phe Asp Arg Pro
 65 70 75 80

Arg Glu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Asp Gln Glu Arg Thr Val Thr Asp
 85 90 95

Gln Val Gly Arg Leu Thr Ala Val Ala Arg Asp Glu Gly Asp Phe Leu
 100 105 110

Gly Glu Gln Phe Met Gln Trp Phe Leu Gln Glu Gln Ile Glu Glu Val
 115 120 125

Ala Leu Met Ala Thr Leu Val Arg Val Ala Asp Arg Ala Gly Ala Asn
 130 135 140

Leu Phe Glu Leu Glu Asn Phe Val Ala Arg Glu Val Asp Val Ala Pro
 145 150 155 160

Ala Ala Ser Gly Ala Pro His Ala Ala Gly Gly Arg Leu
 165 170

20 30 40

(2)配列番号83の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：107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83：

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 Ile Gly Ala 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

10

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

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85の情報 :

20

(i)配列の特徴 :

- (A)長さ: 117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85:

30

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

40

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

65	70	75	80	
Gly Val Glu Val Phe Val Thr Ala Ser Arg Gly Lys Trp Asp Thr Leu				
	85	90		95
Arg Ala Xaa Xaa Phe Asp Asp Xaa Pro Tyr Arg Xaa Phe Pro His Xaa				
	100	105		110
Arg Ser Ser Xaa Gly				10
	115			

(2) 配列番号 8 6 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 103 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 6 :

20

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

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
								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	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

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 Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe
 85 90 95

10

20

(2)配列番号8 9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8 9 :

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

10

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

20

(2)配列番号90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90：

30

Arg Ala Glu Arg Met
 1 5

(2)配列番号91の情報：

(i)配列の特徴：

40

- (A)長さ：263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91：

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 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 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 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	10
Arg Arg Asn Gly Gly Pro Ala			
260			

(2)配列番号92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

(xi)配列: 配列番号92:

Met Thr Tyr Ser Pro Gly Asn Pro Gly Tyr Pro Gln Ala Gln Pro Ala				
1	5	10	15	30
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 Asp Gly Ala Val Ser Gly Asp Thr Gly Leu Pro				
65	70	75	80	40
Val Gly Val Ala Leu Leu Ala Ala Leu Leu Ala Gly Val Val Leu Val				
85	90	95		

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93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93:

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

20

(2)配列番号94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94:

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95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95:

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96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96：

10

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

20

(2)配列番号97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97：

30

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

40

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

(xi)配列：配列番号98：

10

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

(xi)配列：配列番号99：

30

ATGAAGATGG TGAAATCGAT CGCCGCAGGT CTGACCGCCG CGGCTGCAAT CGGCGCCGCT 60

GCGGCCGGTG TGACTTCGAT CATGGCTGGC GGCCCGGTG TATACCAAGAT GCAGCCGGTC 120

GTCTTCGGCG CGCCACTGCC GTTGGACCCCG GCATCCGCCCTGACGTCCC GACCGCCGCC 180

CAGTTGACCA GCCTGCTCAA CAGCCTGCC GATCCCAACG TGTCGTTGC GAACAAGGGC 240

40

AGTCTGGTCG AGGGCGGCAT CGGGGGCACC GAGGCACGCA TCGCCGACCA CAAGCTGAAG	300
AAGGCCGCCG AGCACGGGGA TCTGCCGCTG TCGTTCAGCG TGACGAACAT CCAGCCGGCG	360
GCCGCCGGTT CGGCCACCGC CGACGTTCC GTCTGGTC CGAAGCTCTC GTCGCCGGTC	420
ACGCAGAACG TCACGTTCGT 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 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

40

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

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
 CATTAAACACC ACCTGCAATT ACGGGCAGGT AGTAGCTGCG CTCAACGCGA CGGATCCGGG 120
 GGCTGCCGCA CAGTTCAACG CCTCACCGGT GGCGCAGTCC TATTTGCGCA ATTTCTCGC 180
 CGCACCGCCA CCTCAGCGCG CTGCCATGGC CGCGCAATTG CAAGCTGTGC CGGGGGCGGC 240
 ACAGTACATC GGCTTGTCG AGTCGGTTGC CGGCTCCTGC AACAACTATT AAGCCCATGC 300
 GGGCCCCATC CCGCGACCCG GCATCGTCGC CGGGGCTAGG CCAGATTGCC CGGCTCCTCA 360
 ACGGGCCGCA TCCCGCGACC CGGCATCGTC GCCGGGGCTA GGCCAGATTG CCCCCTCCT 420
 CAACGGGCCG CATCTCGTGC CGAATTCTTG CAGCCCGGGG GATCCACTAG TTCTAGAGCG 480
 CGCGCCACCG CGGTGGAGCT 500

30

40

(2)配列番号102の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 96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102:

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

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

10

20

30

40

(2)配列番号103の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 154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103:

ATGACAGAGC AGCAGTGGAA TTTCGCGGGT ATCGAGGCCG CGGCAAGCGC AATCCAGGGA 60
 AATGTCACGT CCATTCATTGAC CCTCCTTGAC GAGGGGAAGC AGTCCCTGAC CAAGCTCGCA 120
 GCAGCCTGGG 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
- (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 TCGGCTTCG NCTGGAGGAT TCCTGAACCT	60
TCAAGCGCGG CCGATAACTG AGGTGCATCA TTAAGCGACT TTTCCAGAAC ATCCTGACGC	120
GCTCGAAACG CGGCACAGCC GACGGTGGCT CCGNCGAGGC GCTGNCTCCA AAATCCCTGA	180
GACAATTCGN CGGGGGCGCC TACAAGGAAG TCGGTGCTGA ATTGNCGNG TATCTGGTCG	240
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:

10

20

30

40

GTATGCGGCC ACTGAAGTCG CCAATGCGGC GGCGGCCAGC TAAGCCAGGA ACAGTCGGCA	60
CGAGAAACCA CGAGAAATAG GGACACGTAA TGGTGGATTG CGGGGCGTTA CCACCGGAGA	120
TCAACTCCGC GAGGATGTAC GCCGGCCCGG GTTCGGCCTC GCTGGTGGCC GCGGCTCAGA	180
TGTGGGACAG CGTGGCGAGT GACCTGTTT CGGCCGCGTC GGCGTTTCAG TCGGTGGTCT	240
GGGGTCTGAC GGTGGGGTCG TGGATAGGTT CGTCGGCGGG TCTGATGGTG GCGGCGGCCT	300
CGCCGTATGT GGCGTGGATG AGCGTCACCG CGGGGCAGGC CGAGCTGACC GCCGCCAGG	360
TCCGGGTTGC TGCAGCGGCC TACGAGACGG CGTATGGCT GACGGTGCCC CCGCCGGTGA	420
TCGCCGAGAA CCGTGCTGAA CTGATGATTG TGATAGCGAC CAACCTCTTG GGGCAAAACA	480
CCCCGGCGAT CGCGGTCAAC GAGGCCGAAT ACGGCGAGAT GTGGGCCAA GACGCCGCCG	540
CGATGTTGG CTACGCCGCG GCGACGGCGA CGGCGACGGC GACGTTGCTG CCGTTCGAGG	600

AGGCGCCGGA GATGACCAGC GCGGGTGGC TCCTCGAGCA GGCGCCGCG GTCGAGGAGG	660	
CCTCCGACAC CGCCGCGCG AACCAAGTTGA TGAACAATGT GCCCCAGGCG CTGCAACAGC	720	
TGGCCCAGCC CACGCAGGGC ACCACGCCTT CTTCCAAGCT GGGTGGCCTG TGGAAGACGG	780	
TCTCGCCGCA TCGGTCGCG ATCAGCAACA TGGTGTCAAT GGCCAACAAAC CACATGTCAA	840	
TGACCAACTC GGGTGTGTCA ATGACCAACA CCTTGAGCTC GATGTTGAAG GGCTTTGCTC	900	10
CGGCGGGCGC CGCCCAGGCC GTGCAAACCG CGGCGCAAAA CGGGGTCCGG GCGATGAGCT	960	
CGCTGGGCAG CTCGCTGGGT TCTTCGGGTC TGGGCGGTGG GGTGGCCGCC AACTTGGGTC	1020	
GGGCGGCCTC GGTCGGTTCG TTGTCGGTGC CGCAGGCCTG GGCGCGGCC AACCAAGGCAG	1080	
TCACCCCGGC GGCGCGGGCG CTGCCGCTGA CCAGCCTGAC CAGCGCCGCG GAAAGAGGGC	1140	
CCGGGCAGAT GCTGGGCGGG CTGCCGGTGG GGCAGATGGG CGCCAGGGCC GGTGGTGGGC	1200	20
TCAGTGGTGT GCTGCGTGTT CCGCCGCGAC CCTATGTGAT GCCGCATTCT CGGGCGGCCG	1260	
GCTAGGAGAG GGGGCGCAGA CTGTCGTTAT TTGACCAGTG ATCGGCGGTC TCGGTGTTTC	1320	
CGCGGCCGGC TATGACAACA GTCAATGTGC ATGACAAGTT ACAGGTATTA GGTCCAGGTT	1380	
CAACAAGGAG ACAGGCAACA TGGCCTCACG TTTTATGACG GATCCGCACG CGATGCGGGA	1440	
CATGGCGGGC CGTTTGAAAG TGCACGCCA GACGGTGGAG GACGAGGCTC GCCGGATGTG	1500	30
GGCGTCCGCG CAAACATTG 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
 35 40 45 10

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
 145 150 155 160 30

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
 195 200 205 40

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 TGCACTCNAT GTTGAAGGGC TTAGCTCCGG CGGCGGCTCA GGCGTGGAA 60
 ACCGGCGGCGG AAAACGGGGT CTGGGCAATG AGCTCGCTGG GCAGCCAGCT GGGTCGTCG 120
 CTGGGTTCTT CGGGTCTGGG CGCTGGGTG GCCGCCAACT TGGGTGGGC GGCCTCGGTC 180
 GGTCGTTGT CGGTGCCGCC AGCATGGGCC GCGGCCAAC AGGCGGTACAC CCCGGCGGCG 240 10
 CGGGCGCTGC CGCTGACCA 259

(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 30
 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 Asn Gln Ala Val Thr Pro Ala Ala 40
 65 70 75 80
 Arg Ala Leu Pro Leu Thr
 85

(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

20

30

40

TACTTGAGAG AATTGACCT GTTGCAGACG TTGTTGCTG TCCATCATTG GTGCTAGTTA	60
TGGCCGAGCG GAAGGATTAT CGAAAGTGGTG GACTTCGGGG CGTTACCACC GGAGATCAAC	120
TCCCGAGGA TGTACGCCGG CCCGGGTTCG GCCTCGCTGG TGGCCGCCGC GAAGATGTGG	180
GACAGCGTGG CGAGTGACCT GTTTTCGGCC GCGTCGGCGT TTCAGTCGGT GGTCTGGGT	240
CTGACGACGG GATCGTGGAT AGGTTCGTCG GCAGGGTCTGA TGGTGGCGGC GGCGCTCGCCG	300
TATGTGGCGT GGATGAGCGT CACCGCGGGG CAGGCCGAGC TGACCGCCGC CCAGGTCCGG	360
GTTGCTGCCGG CGGCCTACGA GACGGCGTAT GGGCTGACGG TGCCCCCGCC GGTGATCGCC	420
GAGAACCGTG CTGAACGTGAT GATTCTGATA GCGACCAACC TCTTGGGGCA AAACACCCCG	480
GCGATCGCGG TCAACGAGGC CGAATAACGGG GAGATGTGGG CCCAAGACGC CGCCGCGATG	540
TTTGGCTACG CCGCCACGGC GGCGACGGCG ACCGAGGCGT TGCTGCCGTT CGAGGACGCC	600
CCACTGATCA CCAACCCCGG CGGGCTCCTT GAGCAGGCCG TCGCGGTGAA GGAGGCCATC	660
GACACCGCCG CGGCGAACCA GTTGATGAAC AATGTCCCC AAGCGCTGCA ACAACTGGCC	720
CAGCCCCACGA AAAGCATCTG GCCGTTCGAC CAACTGAGTG AACTCTGGAA AGCCATCTCG	780
CCGCATCTGT CGCCGCTCAG CAACATCGTG TCGATGCTCA ACAACCACGT GTCGATGACC	840
AACTCGGGTG TGTCAATGGC CAGCACCTTG CACTCAATGT TGAAGGGCTT TGCTCCGGCG	900
CGGGCTCAGG CCGTGGAAAC CGCGGCGCAA AACGGGGTCC AGGCGATGAG CTCGCTGGGC	960

AGCCAGCTGG GTTCGTCGCT GGGTTCTTCG GGTCTGGCG CTGGGGTGGC CGCCAACTTG 1020
 GGTCGGGCGG CCTCGGTCGG TTCTGTTGTCG GTGCCGCAGG CCTGGGCCGC GGCCAAACCAG 1080
 GCGGTCACCC CGGCAGCGCG GGCCTGCC 1109

(2)配列番号111の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 341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111:

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

10

20

30

40

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 Thr Ala Ala
 145 150 155 160

Thr Ala Thr Glu Ala Leu Leu Pro Phe Glu Asp Ala Pro Leu Ile Thr
 165 170 175

Asn Pro Gly Gly Leu Leu Glu Gln Ala Val Ala Val Glu Glu Ala Ile
 180 185 190

Asp Thr Ala Ala Ala Asn Gln Leu Met Asn Asn Val Pro Gln Ala Leu
 195 200 205

Gln Gln Leu Ala Gln Pro Thr Lys Ser Ile Trp Pro Phe Asp Gln Leu
 210 215 220

Ser Glu Leu Trp Lys Ala Ile Ser Pro His Leu Ser Pro Leu Ser Asn
 225 230 235 240

Ile Val Ser Met Leu Asn Asn His Val Ser Met Thr Asn Ser Gly Val
 245 250 255

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

Ala Ala Gln Ala Val Glu Thr Ala Ala Gln Asn Gly Val Gln Ala Met
 275 280 285

Ser Ser Leu Gly Ser Gln Leu Gly Ser Ser Leu Gly Ser Ser Gly Leu
 290 295 300

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

Leu Ser Val Pro Gln Ala Trp Ala Ala Asn Gln Ala Val Thr Pro
 325 330 335

Ala Ala Arg Ala Leu
 340

10

20

30

40

(2)配列番号112の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 1256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112:

10

CATCGGAGGG AGTGATCACC ATGCTGTGGC ACGCAATGCC ACCGGAGNTA AATACCGCAC	60
GGCTGATGGC CGGCAGCGGGT CCGGCTCCAA TGCTTGCAGGC GGCGCGGGGA TGGCAGACGC	120
TTTCGGCGGC TCTGGACGCT CAGGCCGTG AGTTGACCGC GCGCCTGAAC TCTCTGGGAG	180
AAGCCTGGAC TGGAGGTGGC AGCGACAAGG CGCTTGCAGGC TGCAACGCGC ATGGTGGTCT	240
GGCTACAAAC CGCGTCAACA CAGGCCAAGA CCCGTGCGAT GCAGGCGACG GCGCAAGCCG	300
CGGCATACAC CCAGGCCATG GCCACGACGC CGTCGCTGCC GGAGATCGCC GCCAACCCACA	360
TCACCCAGGC CGTCCTTACG GCCACCAACT TCTTCGGTAT CAACACGATC CCGATCGCGT	420
TGACCGAGAT GGATTATTTG ATCCGTATGT GGAACCAGGC AGCCCTGGCA ATGGAGGTCT	480
ACCAGGCCGA GACCGCGGTT AACACGCTTT TCGAGAAGCT CGAGCCGATG GCGTCGATCC	540
TTGATCCCGG CGCGAGGCCAG AGCACGACGA ACCCGATCTT CGGAATGCC TCCCCTGGCA	600
GCTAACACCC GGTTGGCCAG TTGCCGCCGG CGGCTACCCA GACCCTCGGC CAACTGGGTG	660
AGATGAGCGG CCCGATGCAG CAGCTGACCC AGCCGCTGCA GCAGGTGACG TCGTTGTTCA	720
GCCAGGTGGG CGGCACCGGC GGCGGCAACC CAGCCGACGA GGAAGCCGCG CAGATGGGCC	780
TGCTCGGCAC CAGTCCGCTG TCGAACCATC CGCTGGCTGG TGGATCAGGC CCCAGCGCGG	840
GCGCGGGCCT GCTGCGCGCG GAGTCGCTAC CTGGCGCAGG TGGGTGTTG ACCCGCACGC	900
CGCTGATGTC TCAGCTGATC GAAAAGCCGG TTGCCCCCTC GGTGATGCCG GCGGCTGCTG	960
CCGGATCGTC GGCGACGGGT GGCGCCGCTC CGGTGGGTGC GGGAGCGATG GGCCAGGGTG	1020

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

(2)配列番号113の情報：

10

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：432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113：

20

CTAGTGGATG GGACCATGGC CATTCTGC AGTCTCACTG CCTTCTGTGT TGACATTTG	60
GCACGCCGGC GGAAACGAAG CACTGGGTC GAAGAACGGC TGCGCTGCCA TATCGTCCGG	120
AGCTTCCATA CCTTCGTGCG GCCGGAAGAG CTTGTCGTAG TCGGCCGCCA TGACAAACCTC	180
TCAGAGTGCCT CTCAAACGTA TAAACACGAG AAAGGGCGAG ACCGACGGAA GGTCGAAC	240
GCCCGATCCC GTGTTCGCT ATTCTACGCG AACTCGGCGT TGCCCTATGC GAACATCCC	300
GTGACGTTGC CTTCGGTCGA AGCCATTGCC TGACCGGCTT CGCTGATCGT CCGGCCAGG	360
TTCTGCAGCG CGTTGTTCAAG CTCGGTAGCC GTGGCGTCCC ATTTTGCTG GACACCCTGG	420
TACGCCCTCCG AA	432

30

(2)配列番号114の情報：

40

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：368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114：

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

10

Leu Asn Ser Leu Gly Glu Ala Trp Thr 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

20

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

30

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

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 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115の情報：

(i)配列の特徴：

- (A)長さ：12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115：

40

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

(2)配列番号116の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ:396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116:

10

GATCTCCGGC GACCTGAAAA CCCAGATCGA CCAGGTGGAG TCGACGGCAG GTTCGTTGCA	60
GGGCCAGTGG CGCGGCGCGG CGGGGACGGC CGCCCAGGCC GCGGTGGTGC GCTTCCAAGA	120
AGCAGCCAAT AAGCAGAACG AGGAACATCGA CGAGATCTCG ACGAATATTG GTCAGGCCGG	180
CGTCCAATAC TCGAGGGCCG ACGAGGAGCA GCAGCAGGCG CTGTCCTCGC AAATGGGCTT	240
CTGACCCGCT AATACGAAAA GAAACGGAGC AAAAACATGA CAGAGCAGCA GTGGAATTTC	300
GCGGGTATCG AGGCCGCGGC AAGCGCAATC CAGGGAAATG TCACGTCCAT TCATTCCCTC	360
CTTGACGAGG GGAAGCAGTC CCTGACCAAG CTCGCA	396

20

30

(2)配列番号117の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ:80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117:

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 Ala Leu Ser Ser Gln Met Gly Phe
 65 70 75 80

(2) 配列番号 1 1 8 の情報 :

(i) 配列の特徴 :

- (A) 長さ : 387 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 :

10

20

30

40

GTGGATCCCG ATCCCGTGTT TCGCTATTCT ACGCGAACTC GGCCTTGCCC TATGCGAAC 60
 TCCCAGTGAC GTTGCCTTCG GTCGAAGCCA TTGCCTGACC GGCTTCGCTG ATCGTCCGCG 120
 CCAGGTTCTG CAGCGCGTTG TTCAGCTCGG TAGCCGTGGC GTCCCATTTTG TGCTGGACAC 180
 CCTGGTACGC CTCCGAACCG CTACCGCCCC AGGCCGCTGC GAGCTTGGTC AGGGACTGCT 240
 TCCCCTCGTC AAGGAGGGAA TGAATGGACG TGACATTTCC CTGGATTGCG CTTGCCGCGG 300
 CCTCGATAACC CGCGAAATTC CACTGCTGCT CTGTCATGTT TTTGCTCCGT TTCTTTTCGT 360
 ATTAGCGGGT CAGAAGCCCA TTTGCGA 387

(2)配列番号119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119:

10

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

(2)配列番号120の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 20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120:

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121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121:

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

10

(2)配列番号122の情報:

(i)配列の特徴:

- (A)長さ: 19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122:

20

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

Glu Gly Arg

30

(2)配列番号123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123:

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: 14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 4:

10

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: 13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126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126：

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127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127：

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

(2)配列番号128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128：

10

20

30

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129の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：22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129：

10

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

20

(2)配列番号130の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：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130：

30

Asp Pro Gly Tyr Thr Pro Gly
 1 5

40

(2)配列番号131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131:

10

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

20

(2)配列番号132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132:

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136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136：

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137の情報：

(i)配列の特徴：

(A)長さ：21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137：

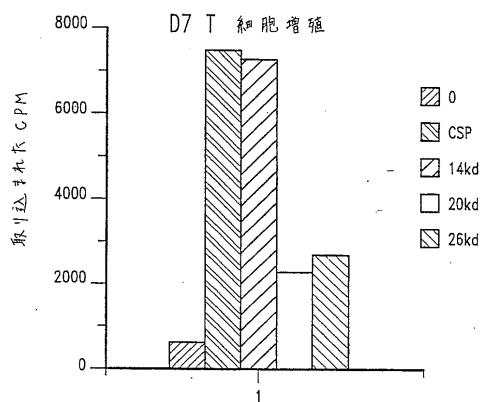
30

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】

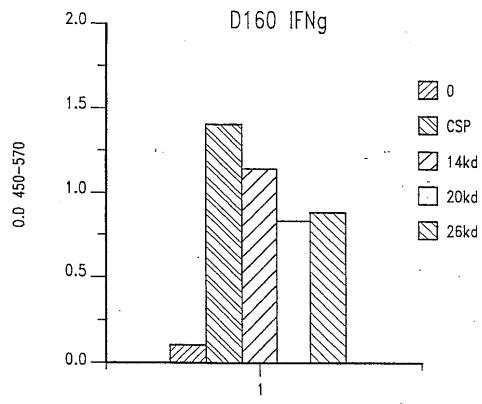
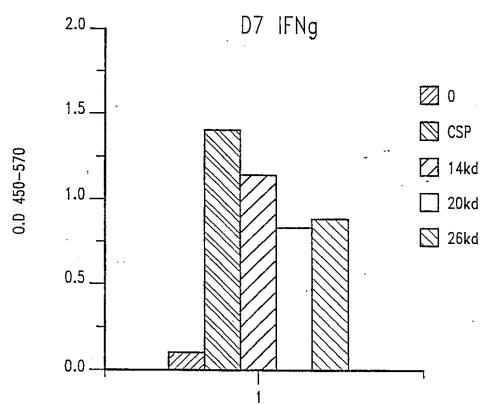
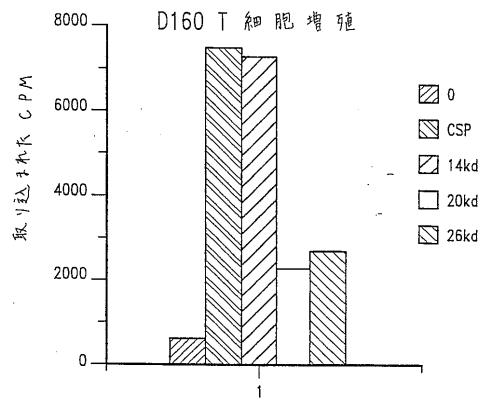


Fig. 1A

Fig. 1B

【図 2】

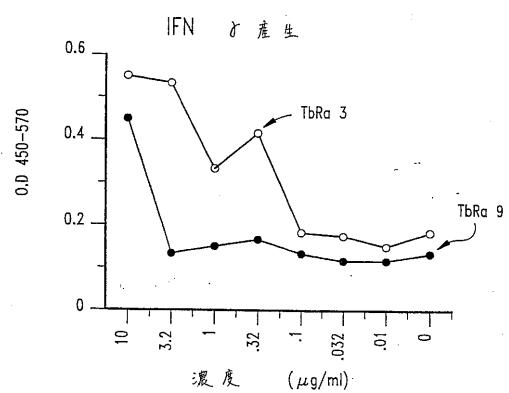
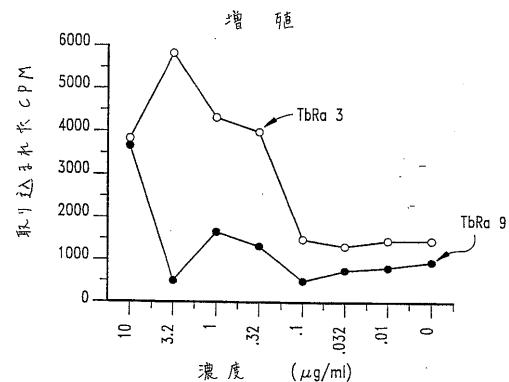


Fig. 2

【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 98005, ベレビュー, 122エヌディー パイン ブレイス エヌ. イー. 2843
(72)発明者 スキー-キー, イエイサー エイ. ダブリュー.	アメリカ合衆国 ワシントン 98117, シアトル, 25ティーエイチ アベニュー エヌ. ダ ブリュー. 8327
(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 98053, レッドモンド, エヌ. イー. 24ティーエイチ スト リート 21607
(72)発明者 カンポス-ネット, アントニオ	アメリカ合衆国 ワシントン 98110, 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 9308
(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 98021, ボーセル, 242エヌディー ブレイス エス. イー. .2636
(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 98104, シアトル, スプリング ストリート 1301
(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 98110, ベインブリッジ アイランド, サウス ビーチ ドラ イブ 10195

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	JP2009159982A	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 スキーイエイサー エイダブリュー デイロンディヴィンシー カンポ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. スキーイエイサー エイダブリュー. デイロン,ディヴィン シー. カンポス-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.AZ.N.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	Espacenet		
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。 2

