(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2016-103996
(P2016-103996A)
(43)公開日　平成28年6月9日(2016.6.9)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4B063
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4B064
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4B065
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/10		4C084

審査請求 有　請求項の数 26　ＯＬ　外国語出願　（全 134 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-196841 (P2015-196841)
(22)出願日　平成27年10月2日 (2015.10.2)
(62)分割の表示　特願2013-515772 (P2013-515772)の分割
原出願日　平成23年6月24日 (2011.6.24)
(31)優先権主張番号　12/952,300
(32)優先日　平成22年11月23日 (2010.11.23)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　12/821,634
(32)優先日　平成22年6月23日 (2010.6.23)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　EP10014907
(32)優先日　平成22年11月23日 (2010.11.23)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　500030655
ドイチェス　クレブスフォルシュンクスツェントルム
ドイツ連邦共和国　ハイデルベルク　デー－６９１２０　イム　ノイエンハイマーフェルト　２８０
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】癌および自己免疫の診断、予防および治療において用いるための再構成されたＴＴウイルス分子

(57)【要約】　（修正有）
【課題】癌または自己免疫疾患のような病気と明瞭に関連する特異的なトルクテノ（ＴＴ）ウイルス配列を同定し、診断及び療法のための手段の提供。
【解決手段】癌及び自己免疫のような病気の診断、予防及び治療で用いられる、（ａ）特異的ＴＴウイルス配列、及び（ｂ）自律的に複製することができる、癌及び自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質に対して相同性を示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。好ましくは、一本鎖又は二本鎖の染色体染色体外エピソームとして存在する、再構成したＴＴウイルスポリ核酸。更には、一本鎖ＤＮＡであることが望ましいＴＴウイルスポリ核酸。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）図６に示されたヌクレオチド配列；
（ｂ）（ａ）のヌクレオチド配列に対して少なくとも７０％同一性を示し、かつ自律的に複製でき、および／または自律的複製を誘導できるヌクレオチド配列；
（ｃ）自律的に複製できる（ａ）または（ｂ）のヌクレオチド配列の断片；
（ｄ）（ａ）、（ｂ）、または（ｃ）のヌクレオチド配列の相補体であるヌクレオチド配列；または
（ｅ）前記ヌクレオチド配列のいずれかと比較して、遺伝子コードの縮重の結果として冗長であるヌクレオチド配列；
を含む、再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項２】
（ａ）図６に示されたヌクレオチド配列；
（ｂ）（ａ）のヌクレオチド配列に対して少なくとも７０％同一性を示し、かつ自律的に複製することができ、および／または自律的な複製を誘導することができるヌクレオチド配列；
（ｃ）自律的に複製することができる（ａ）または（ｂ）のヌクレオチド配列の断片；
（ｄ）（ａ）、（ｂ）または（ｃ）のヌクレオチド配列の相補体であるヌクレオチド配列；または
（ｅ）前記ヌクレオチド配列のいずれかと比較して、遺伝子コードの縮重の結果として冗長であるヌクレオチド配列：
よりなる、請求項１記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項３】
前記（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）のヌクレオチド配列が、癌または自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質またはアレルゲンのシグネチャーモチーフを含有するポリペプチドをコードするポリ核酸に連結された、請求項１または２記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項４】
一本鎖または二本鎖の染色体外エピソームとして存在する、請求項１から３いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項５】
一本鎖ＤＮＡである、請求項１から４いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項６】
宿主細胞ＤＮＡに連結された、請求項１から５いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項７】
以下の特性：
（ａ）成長－刺激；
（ｂ）癌遺伝子機能：
（ｃ）腫瘍サプレッサー遺伝子様機能；または
（ｄ）自己免疫反応の刺激；
のうちの少なくとも１つを有する、請求項６記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項８】
図８、９および１１から１３に示されたヌクレオチド配列の群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項１から７いずれか１項に記載のＴＴウイルスポリ核酸。
【請求項９】
前記ポリペプチドが表１に示されたポリペプチドである、請求項１から８いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルス。
【請求項１０】

請求項１から７いずれか１項に記載のポリ核酸の一部を含むオリゴヌクレオチドプライマーであって、該プライマーが前記ポリ核酸を特異的に配列決定し、または特異的に増幅させるためのプライマーとして作用することができる、オリゴヌクレオチドプライマー。
【請求項１１】
表２および図１０に示されたヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を有する請求項１０記載のオリゴヌクレオチドプライマー。
【請求項１２】
請求項１から９いずれか１項に記載のポリ核酸の一部を含むオリゴヌクレオチドプローブであって、該プローブが前記ポリ核酸に特異的にハイブリダイズすることができる、オリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１３】
表２および図１０に示されたヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を有する、請求項１２記載のオリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１４】
検出可能に標識され、または固体支持体に付着された、請求項１２または１３記載のオリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１５】
少なくとも１３の塩基の長さを有する、請求項１０もしくは１１記載のオリゴヌクレオチドプライマー、または請求項１２から１４いずれか１項に記載のオリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１６】
原核生物、真核生物またはウイルスの転写および翻訳制御エレメントに操作可能に連結された、請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸を含む発現ベクター。
【請求項１７】
人工染色体である、請求項１６記載の発現ベクター。
【請求項１８】
請求項１６または１７記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。
【請求項１９】
請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸によってコードされたポリペプチド。
【請求項２０】
請求項１９記載のポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその断片。
【請求項２１】
検出可能に標識されている、請求項２０記載の抗体またはその断片。
【請求項２２】
請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸、または請求項１９記載のポリペプチドの存在を決定するのに用いられる診断キットであって、請求項１０、１１または１５記載のプライマー、請求項１２から１５いずれか１項に記載のプローブ、または請求項２０または２１記載の抗体を含む診断キット。
【請求項２３】
癌または自己免疫疾患の素因または初期段階の診断用の診断剤組成物の調製のための、請求項１０、１１または１５記載のプライマー、請求項１２から１５記載のいずれか１項に記載のプローブ、請求項１９記載のポリペプチド、または請求項２０または２１記載の抗体の使用。
【請求項２４】
生物学的試料における請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴＶポリ核酸の検出方法であって、（ａ）試料ポリ核酸を抽出してもよく、（ｂ）該ポリ核酸を請求項１０または１１記載の少なくとも１つのプライマー（標識されたプライマーでもよい）で増幅させ、および、（ｃ）該増幅されたポリ核酸を検出することを含む、方法。

【請求項２５】
生物学的試料中の請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴＶポリ核酸の検出方法であって、（ａ）試料ポリ核酸を抽出してもよく、（ｂ）前記ポリ核酸を請求項１２から１５いずれか１項に記載の少なくとも１つのプローブ（標識されたプライマーでもよい）とハイブリダイズさせ、および、（ｃ）該ハイブリダイズされたポリ核酸を検出することを含む、方法。
【請求項２６】
生物学的試料に存在する請求項１９記載のポリペプチド、または請求項２０もしくは２１記載の抗体を検出する方法であって、（ａ）前記ポリペプチドまたは抗体の存在を調べる生物学的試料を接触させ、および、（ｂ）該抗体および該ポリペプチドの間で形成された免疫学的複合体を検出することを含む、方法。
【請求項２７】
請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸の発現を低下させ、または阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項２８】
センス配列およびアンチセンス配列を含むｉＲＮＡであり、ここで、該センスおよびアンチセンス配列はＲＮＡデュプレックスを形成し、および、該アンチセンス配列は請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸のヌクレオチド配列に対して十分に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項２７記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項２９】
請求項２０もしくは２１記載の抗体、または請求項２７もしくは２８記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、および適切な医薬担体を含む医薬組成物。
【請求項３０】
癌または自己免疫疾患またはその初期段階の予防または治療用の医薬組成物の調製のための、請求項２０もしくは２１記載の抗体、または請求項２７もしくは２８記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用。
【請求項３１】
癌または自己免疫疾患またはその初期段階を予防し、または治療する方法で用いられる、請求項２０もしくは２１記載の抗体、または請求項２７もしくは２８記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項３２】
前記自己免疫疾患が多発性硬化症（ＭＳ）、喘息、多発性関節炎、糖尿病、紅斑性狼瘡、腹腔疾患、潰瘍性結腸炎、またはクローン病である請求項３０または３１記載の使用。
【請求項３３】
前記癌が乳癌、結直腸癌、膵臓癌、頸癌、ホジキンリンパ腫、Ｂ－リンパ腫、急性リンパ球性白血病、またはバーキットリンパ腫である請求項３０または３１記載の使用。
【請求項３４】
請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸、または請求項１９記載のポリペプチドを含むワクチン。
【請求項３５】
哺乳動物をＴＴウイルス感染に対して免疫化する方法において用いられる、請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸、または請求項１９記載のポリペプチド。
【請求項３６】
癌または自己免疫疾患を発生する危険性を決定するためのデータベースを生成させる方法であって、以下の工程：
（ａ）エピソーム形態で存在する（前記疾患のうちの少なくとも１つを患う患者からの試料中に存在してもよい）、請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸に連結された宿主細胞ＤＮＡのヌクレオチド配列を決定し；および、

（ｂ）前記疾患に関して工程（ａ）において決定された配列をデータベース中に蓄積する方法。
【請求項３７】
癌または自己免疫疾患を発生する危険性があることが疑われる患者のそのような病気が発生する危険性を評価する方法であって、以下の工程：
（ａ）エピソーム形態で存在する（前記患者からの試料中に存在してもよい）、請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸に連結されたゲノム宿主細胞ＤＮＡのヌクレオチド配列を決定し；次いで、
（ｂ）工程（ａ）において決定された配列を請求項３６記載の方法よって生成したデータベースに蓄積された配列と比較する；
ことを含み、
ここで、ＴＴウイルスポリ核酸に連結された宿主細胞ＤＮＡの不存在、または該データベース中に提示されていないＴＴウイルスポリ核酸に連結されたゲノム宿主細胞ＤＮＡのみの存在が、そのような病気を発生する危険性の減少、または存在しないことを示す、
方法。
【請求項３８】
トルクテノウイルス（ＴＴＶ）をインビトロで複製し、および増殖させる方法であって、以下の工程：
（ａ）線状化されたＴＴＶ　ＤＮＡを、高レベルのＳＶ４０大Ｔ抗原を発現する２９３ＴＴ細胞にトランスフェクトし；
（ｂ）当該細胞を採取し、およびＴＴＶ　ＤＮＡの存在を示す細胞を単離し；
（ｃ）工程（ｂ）で得られた細胞を少なくとも３日間培養し；および
（ｄ）工程（ｃ）の細胞を採取することを含む方法。
【請求項３９】
前記ＴＴＶが請求項１から９いずれか１項に記載の再構成されたＴＴＶである請求項３８記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、（ａ）特異的なＴＴウイルス配列および（ｂ）癌または自己免疫のような病気の診断、予防および治療で用いられる、自律的に複製できる、癌または自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質に対して相同性を示すポリペプチドをコードするヌクレオチド配列の再構成された分子に関する。
【背景技術】
【０００２】
アネロウイルス科は、大部分がヒト起源の試料に由来する、トルクテノウイルス（ＴＴＶ）、ＴＴ－ミジウイルス（ｍｉｄｉｖｉｒｕｓ）（ＴＴＭＤＶ）およびＴＴ－ミニウイルス（ＴＴＭＶ）を含む（Ｎｉｓｈｉｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，１９９７；Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０００；Ｎｉｎｏｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，２００７；Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９；Ｂｉａｇｉｎｉ ａｎｄ ｄｅ Ｍｉｃｃｏ，２０１０）。複数のこの科のｓｓＤＮＡウイルスはＤＮＡ配列においてのみならず、ゲノムサイズおよび組織化において反映されている。
【０００３】
ＴＴウイルスの複製および増殖のための適当なインビトロ系を見出すために、多数の試みがなされてきた。そのＤＮＡの複製形態は骨髄細胞において、および肝臓において実証されてきた（Ｋａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，１９９９；Ｏｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，２０００ａ，ｃ，ｄ）。末梢血液はＴＴウイルスのための貯蔵庫として作用し（Ｏｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，２０００ｂ）、およびインビボでの複製は活性化された単核細胞において好ましくは起こるようである（Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００１ｂ；Ｍａｒｉｓｃａｌ ｅｔ ａｌ．，２００２；Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。インビト

ロ転写は種々の細胞系で調査されているが（Ｋａｍａｈｏｒａ ｅｔ ａｌ．，２０００；Ｋａｍａｄａ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｋａｋｋｏｌａ ｅｔ ａｌ．，２００７；２００９；Ｑｉｕ ｅｔ ａｌ．，２００５；Ｍｕｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００８）、ウイルス生産に至る長期複製は達成するのが困難であった（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７）。

【０００４】

血清試料中の種々のゲノム内の再構成されたＴＴサブウイルス分子の存在、および完全なゲノムの１０％のみを構成するサブウイルス分子のインビトロ転写は、ＴＴウイルスが植物ウイルスジェミニウイルス科に対する類似性を共有し得るか否かの議論の発端となった（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９）。１つから成るおよび２つから成るの双方のジェミニウイルスは一本鎖ＤＮＡサテライトと会合して、病気－誘導性複合体を形成する（Ｓａｕｎｄｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２０００；Ｓｔａｎｌｅｙ，２００４；Ｎａｗａｚ－ｕｌ－Ｒｅｈｍａｎ ａｎｄ Ｆａｕｑｕｅｔ，２００９；Ｊｅｓｋｅ ２００９；Ｐａｐｒｏｔｋａ ｅｔ ａｌ．，２０１０；Ｐａｔｉｌ ｅｔ ａｌ．，２０１０）。

【０００５】

感染は人生の第一日内に起こり、幼児の１００％近くが１歳で感染する。しかしながら、感染の第一の経路は依然として不明瞭なままである（Ｋａｚｉ ｅｔ ａｌ．，２０００；Ｐｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２；Ｎｉｎｏｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，２００８）。ＴＴＶ感染の普遍的性質は、それを病気の原因に関連付ける努力を妨げてきた（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９；Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９）。（Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９においてレビューされている）肝臓、気管（Ｂｉａｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，２００３；Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００３ａ，ｂ；Ｐｉｆｆｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，２００５）、造血系悪性疾患（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００２；２００９；Ｓｈｉｒａｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，２００２；Ｇａｒｂｕｇｌｉａ ｅｔ ａｌ．，２００３；ｚｕｒ Ｈａｕｓｅｎ ａｎｄ ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ，２００５）および自己免疫疾患（Ｓｏｓｐｅｄｒａ ｅｔ ａｌ．，２００５；Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００１ａ；２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９）の病気との可能な病因的関連性が報告されている。過去数年の間に、ＴＴウイルス感染とヒト悪性腫瘍との関連性を示す追加のデータが蓄積されてきた。ＴＴウイルスの高い割合がホジキンリンパ腫を持つ患者の脾臓バイオプシーにおいて認められてきた（２４の個々のＴＴＶ遺伝子型）。同様に、他の報告は、同一または他の患者からの非－腫瘍性組織と比較して、結直腸および食道癌における、および造血系悪性疾患におけるより高い割合のＴＴＶ有病率を記載している。なお、これらの感染の普遍性は、これらの結果の解釈をむしろ困難とし、およびこれらの観察と腫瘍発生との関連を認めない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｎｉｓｈｉｚａｗａ ｅｔ ａｌ．，１９９７
【非特許文献２】Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，２０００
【非特許文献３】Ｎｉｎｏｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，２００７
【非特許文献４】Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９
【非特許文献５】Ｂｉａｇｉｎｉ ａｎｄ ｄｅ Ｍｉｃｃｏ，２０１０
【非特許文献６】Ｋａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，１９９９
【非特許文献７】Ｏｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，２０００ａ，ｃ，ｄ
【非特許文献８】Ｏｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，２０００ｂ
【非特許文献９】Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００１ｂ
【非特許文献１０】Ｍａｒｉｓｃａｌ ｅｔ ａｌ．，２００２

【非特許文献１１】Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２０１０
【非特許文献１２】Ｋａｍａｈｏｒａ ｅｔ ａｌ．，２０００
【非特許文献１３】Ｋａｍａｄａ ｅｔ ａｌ．，２００４
【非特許文献１４】Ｋａｋｋｏｌａ ｅｔ ａｌ．，２００７；２００９
【非特許文献１５】Ｑｉｕ ｅｔ ａｌ．，２００５
【非特許文献１６】Ｍｕｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００８
【非特許文献１７】Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７
【非特許文献１８】ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９
【非特許文献１９】Ｓａｕｎｄｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２０００
【非特許文献２０】Ｓｔａｎｌｅｙ，２００４
【非特許文献２１】Ｎａｗａｚ－ｕｌ－Ｒｅｈｍａｎ ａｎｄ Ｆａｕｑｕｅｔ，２００９
【非特許文献２２】Ｊｅｓｋｅ ２００９
【非特許文献２３】Ｐａｐｒｏｔｋａ ｅｔ ａｌ．，２０１０
【非特許文献２４】Ｐａｔｉｌ ｅｔ ａｌ．，２０１０
【非特許文献２５】Ｋａｚｉ ｅｔ ａｌ．，２０００
【非特許文献２６】Ｐｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２
【非特許文献２７】Ｎｉｎｏｍｉｙａ ｅｔ ａｌ．，２００８
【非特許文献２８】Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４
【非特許文献２９】Ｂｉａｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．，２００３
【非特許文献３０】Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００３ａ，ｂ
【非特許文献３１】Ｐｉｆｆｅｒｉ ｅｔ ａｌ．，２００５
【非特許文献３２】ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００２；２００９
【非特許文献３３】Ｓｈｉｒａｍｉｚｕ ｅｔ ａｌ．，２００２
【非特許文献３４】Ｇａｒｂｕｇｌｉａ ｅｔ ａｌ．，２００３
【非特許文献３５】ｚｕｒ Ｈａｕｓｅｎ ａｎｄ ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ，２００５
【非特許文献３６】Ｓｏｓｐｅｄｒａ ｅｔ ａｌ．，２００５
【非特許文献３７】Ｍａｇｇｉ ｅｔ ａｌ．，２００１ａ；２００７

【発明の概要】

【０００７】

かくして、本発明の基礎となる技術的課題は、癌または自己免疫疾患のような病気と明瞭に関連する特異的なＴＴＶ配列を同定し、およびかくして、診断および療法のための手段を提供することである。

【０００８】

該技術的課題に対する解決は、特許請求の範囲において特徴付けられている実施形態を提供することによって達成される。本発明において得られた実験の間に、ＴＴウイルスの２００を超えるゲノムが単離された。アルファトルクウイルス族（サイズは約３．８ｋｂ）にグループ分けされる単離体は非常に低いＤＮＡ配列相同性を共有し、およびそれらのゲノム組織化において異なる。遺伝子間領域の短いストレッチ（７１ｂｐ）は、全てのヒトＴＴＶ単離体の間で高度に保存されており（Ｐｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２）、およびＴＴウイルスの感染を実証するのに広く用いられている。病気の広域スペクトルからの試料を、この保存された領域のＰＣＲ－増幅を適用することによって、トルクテノウイルスＤＮＡの存在について分析した（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９；Ｓｏｓｐｅｄｒａ ｅｔ ａｌ．，２００５；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ａｎｄ Ｇｕｎｓｔ，未発表の結果）。しかしながら、個々のＴＴウイルスタイプの同定は、全長ゲノムの増幅を必要とする。かくして、ＴＴＶの９３もの全長ゲノム（約３．８ｋｂ）がヒト試料から単離された（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９；本実験）。これらは、健康な個体、白血病およびリンパ腫、関節リウマチ、多発性硬化症および腎臓病を持つ患

者から得られた試料を含むものであった。本発明は、ゲノムＤＮＡの最初のトランスフェクション、続いての、凍結された感染した細胞または精製された粒子を用いるウイルスの増殖後の、１２の単離体インビトロ複製および転写を記載する。初期の継代において出現するゲノム内の再構成されたサブウイルス分子μＴＴＶ（ミクロＴＴＶ）がクローン化され、かつ特徴付けられた。これらは、また、ウイルス－フリー２９３ＴＴ細胞を感染することができる新規な粒子様構造がもたらされる細胞培養において独立して増殖させた。

【０００９】

適当なインビトロ培養系の不存在と共に、トルクテノウイルスの普遍性は、ウイルスの調査しているこの群における進歩を妨げてきた。多数のおよび均一性のタイプ（Ｂｉａｇｉｎｉ ａｎｄ ｄｅ Ｍｉｃｃｏ，２０１０；Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９）、ならびに造血系細胞におけるそれらの普遍的な存在（Ｔａｋａｈａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，２００２；Ｋａｎｄａ ｅｔ ａｌ．，１９９９；Ｚｈｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２）は、これらのウイルスがいずれかの病気の原因に関与するか否かに関する情報を得るにおいて遅延に加わった。ＴＴＶタイプのスペクトルが単離された（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２００９；本発明）。多数のＴＴＶタイプの全長ゲノムが、しばしば、長距離ＰＣＲ増幅で用いられるプライマーの組成に依存して個々の試料から単離された。アルファトルクウイルス族の系統図（図１８）に関する本発明の新しい単離体の分散された分布は、起源に拘わらず、それらの均一性を示す。ゲノムにわたる配列同一性における些細な差に由来するゲノム組織化における変動は、しばしば、同一タイプの単離体の間で観察され、かつこれらの修飾された遺伝子の機能性に関する疑問を促した。

【００１０】

過去には、インビトロ培養条件の変化の下で、多数の細胞系において、および末梢血液単球においてＴＴＶゲノムを増殖させる試みがなされた。単一の単離体での中程度の成功が、ホジキンリンパ腫細胞系において、および２９３Ｔ細胞において達成された。しかしながら、複製はゆっくりであって、低レベルで起こった（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；Ｌｅｐｐｉｋ ａｎｄ ｄｅ Ｖｉｌｌｉｅｒｓ，未公表データ）。本発明の実験のために、ヒト胚腎臓細胞系２９３ＴＴを、高レベルのＳＶ－４０大－Ｔ抗原を発現するように作成した（Ｂｕｃｋ ｅｔ ａｌ．，２００５）。ＴＴＶゲノムをこれらの細胞にトランスフェクトした結果、サイズが約３０ｎｍのウイルス様粒子のウイルスＤＮＡの複製および生産がもたらされた（図２２）。これらのウイルス様粒子の構造は、ＴＴＶ粒子として従前に公表されたものとは異なる（Ｉｔｏｈ ｅｔ ａｌ．，２０００）。これは、恐らくは、糞からの後者の単離の結果である。

【００１１】

ＴＴＶ－単離体の間で観察されたＤＮＡ複製のレベルの差は現在説明できない。系統発生的情報は回答を提供しない。顕著なことは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーに由来する６つの単離体（ＴＴＶ－ＨＤ１４、ＴＴＶ－ＨＤ１５およびＴＴＶ－ＨＤ１６）が、全て、本発明の系におけるよりもかなり少なく複製された。ウイルスの生産（図２２）またはウイルスの増殖（図１９および２１）は、修飾されたＯＲＦ１を含んだゲノム組織化におけるＤＮＡ複製または修飾の変化するレベルに拘わらず影響されるようには見えなかった。しかしながら、転写レベルは影響されるように見え、他のＴＴＶ－タイプについて記載された少数の普通の転写体が、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａおよびＴＴＶ－ＨＤ１６ａ培養におけるよりも４つのＴＴＶ－１４単離体において検出された。従前に報告された転写体（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７；Ｋａｋｋｏｌａ ｅｔ ａｌ．，２００９）は、全て感染された培養から単離された。興味深いことには、全ての感染された培養からの全長ゲノム－担持ウイルス様粒子の単離に拘わらず、実験したＴＴＶ－ＨＤタイプのいずれかの（ウイルスキャプシドについてコードする主な役割をすることが疑われるが、未だ証明されていない）全長ＯＲＦ１蛋白質をコードする転写体は同定されなかった。いずれかの２または３の遺伝子の融合産物から得られた多数の推定蛋白質配列が同定された。読み漏らし、再度の開始およびリボソームシャンティング（Ｒｙａｂｏｖａ ｅｔ

ａｌ．，２００６）のような、ウイルスによって用いられることが知られた転写戦略がここに関与している。代替リーディングフレームにおけるデュアルコーディングは、関与し得る追加のメカニズムである（Ｋｏｖａｃｓ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。興味深いことには、対照領域の転写体もまた単離された。ここにおいて、転写体の２つの群が同定された。１つの群は、遺伝子間領域の少なくとも一部にわたり、および公知の遺伝子をカバーするゲノムの残りまで延長する転写体に関連した。第二の群は、長さが変化する転写体よりなるものであり、再認識可能なコーディング能力はなかった。その高いＧＣ含有量を持つＴＴＶ遺伝子間領域の性質は、転写－依存性複製ブロックにおいて役割を果たすであろうと提案されている（Ｂｅｌｏｔｓｅｒｋｏｖｓｋｉｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。

【００１２】

本実験における非常に顕著な観察は、得られた単離体の大部分の複製サイクルの既に初期の間におけるサブウイルス分子の形成である。サブウイルス分子の２つの群は識別できた。サイズに幅がある多数のサブウイルスＤＮＡ分子の形成は、ＴＴＶ－ＨＤ２０ａ－、ＴＴＶ－ＨＤ３ａ－およびＴＴＶ－ＨＤ１ａ－感染培養において頻繁かつ広範囲に起こった。従前の同様な再構成されたサブウイルス分子は血清試料において実証された（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）。血清に由来するサブウイルスゲノムの少数のＬ４２８細胞（ホジキンリンパ腫細胞系）へのトランスフェクションの結果、数日間の限定された複製および転写がもたらされた（ｄｅ　Ｖｉｌｌｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。本発明で示されたデータは、全長ゲノムのインビトロ複製の間において欠陥がある干渉性粒子としての役割を示す。全長ゲノムの複製は、サブウイルスゲノムの同時に増大させるレベルの間に低下する（図１９ｂ）。同様なサブウイルス分子は、他の９の単離体の培養において場合によりかつ一貫性なく実証されたが、全長ゲノムの複製に影響しなかった。この差は、ＴＴＶタイプの間の多様性のみならず、この現象はＰＣＲ人工物に由来しないことの基礎となる。同様な欠陥がある干渉性分子もまたジェミニウイルスにおいて報告されており、そこでは、該ウイルスは不適切な複製の間に蓄積する（Ｊｅｓｋｅ，２００９）。

【００１３】

サブウイルス分子μＴＴＶの第二の群は、ＴＴＶ単離体ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ａおよびＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１６ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１ａ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ａの複製の間に発達し、およびクローニングおよび配列決定の後に証明されるように、増幅の間にサイズおよび組成は一定のままであった。後者の４つの単離体の場合におけるそれらの生産は、培養条件によって影響されるようである。興味深いことには、ＴＴＶ－ＨＤ１ａ感染培養におけるサブウイルス分子μＴＴＶ－ＨＤ１は、検出可能な親全長ゲノムの喪失後においてさえ細胞培養において検出可能であった（図１９ｃ）。２つの分子μＴＴＶ－ＨＤ２３．１（４０９塩基）およびμＴＴＶ－ＨＤ２３．２（６４２塩基）は全ての３つのＴＴＶ－ＨＤ２３感染培養から単離された。μＴＴＶ－ＨＤ２３．２は、μＴＴＶ－ＨＤ２３．１分子＋より小さな分子の３０６ｎｔの複製よりなる。４つのＴＴＶ－ＨＤ１４培養から単離されたサブウイルス分子（μＴＴＶ－ＨＤ１４）は全て配列が同一であって、親ゲノムの最初のトランスフェクション後の非常に初期に出現した。これらのより小さな分子の生産は、同一のＴＴＶタイプの単離体の間のゲノム構造における変動によって影響されるようには見えなかった。関連するゲノム領域は異なるものであったが、全てのサブウイルス分子は親ＴＴＶタイプの部分よりなるものであった。それらは、全て、親ゲノムの増幅に関して、同一の背中合わせのプライマーを用いる長距離ＰＣＲによって増幅された。２３日にわたっての血清試料から単離されたＴＴＶサブウイルス分子のエピソーム複製は従前に観察されている（ｄｅ　Ｖｉｌｌｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。マルチマーサブウイルスＲＮＡはこのプロセスの間に実証された。本発明において報告されるサブウイルス分子は自律的に複製可能であり、インビトロ増殖でき（図２１）、および電子顕微鏡によってこれらの培養中で観察された小さな蛋白質構造に関連するように見える（図２２）。それらが感染性ＴＴウイルスの一部として伝達され

るか否か、またはそれらが親ウイルスによる感染後にのみ誘導され、次いで、他の細胞に自律的に感染することによって伝達されるか否かは知られていない。同様なサブウイルスＤＮＡはジェミニウイルス病合併症に関連付けられてきた（Ｓｔａｎｌｅｙ，　２００４）。β－サテライトは植物において兆候表現型を増強させる。それらはジェミニウイルスとの蛋白質相互作用のネットワークを共有し、およびトランス－複製、キャプシド形成およびベクター伝達についてそれらに依存する。β－サテライトおよびジェミニウイルスの間で共有された唯一の配列は、複製の短い起源に存在する（Ｎａｗａｚ－ｕｌ－Ｒｅｈｍａｎ　ａｎｄ　Ｆａｕｑｕｅｔ，２００９；Ｐａｔｉｌ　ａｎｄ　Ｆａｕｑｕｅｔ，２０１０；Ｐａｐｒｏｔｋａ　ｅｔ　ａｌ．，２０１０）。これは、親ゲノムとほとんど同一の配列を共有するＴＴＶサブウイルス分子（μＴＴＶ）とは対照的である。本発明のＴＴＶサブウイルス分子のインビトロ増殖の間に観察された細胞病理的効果は、いくつかのトルクテノウイルスの病気－誘導補体としてのそれらの可能な役割を指摘する。自己免疫病に関与する蛋白質のシグネチャーモチーフは、これらのサブウイルス分子によって、ならびにＴＴＶ－感染培養から単離されたウイルス転写体から発現された推定蛋白質のイン・シリコ分析によって同定されている。

【００１４】

７１ｂｐの高度に保存されたＴＴウイルス領域（ＨＣＲ）に連結された癌または自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質のシグネチャーモチーフを含有する蛋白質をコードするＤＮＡの観察は、以下の結論についての基礎である：ＴＴＶおよびμＴＴＶの再構成されたオープン・リーディング・フレームは、癌または自己免疫疾患において攻撃された細胞蛋白質配列を模倣する抗原性エピトープをコードする。それらの共有されているが、同一ではない配列は、正常な組織にも存在するこれらのエピトープに対する免疫応答を誘導するはずである。

【００１５】

ヒトの癌および自己免疫におけるＴＴウイルスの新規な役割

ＴＴウイルスＨＣＲに対する明らかに上一本鎖形態に連結された宿主細胞ＤＮＡの驚くべき観察は以下の結論についての基礎である：ＴＴウイルス配列は、二本鎖細胞ＤＮＡに組み込まれたものとして未だ実証されておらず、宿主細胞染色体内に執拗に存在する。かくして、ＴＴＶ　ＨＣＲに対して一本鎖状態で連結された宿主細胞ＤＮＡを見出す反対の知見は生物学的有意性を有するはずである。本データは、ヒト癌細胞系におけるエピソームとしてのそれらの長時間の持続性を示し、細胞増殖におけるこの持続性の役割を指摘する。２つの局面は、具体的な考慮：癌における、および自己免疫におけるそれらの組換え体の可能な役割を必要とするようである。

【００１６】

１つの可能性は、宿主細胞配列のＴＴＶエピソームへのランダム組込みである。これは、異常なＤＮＡ複製の間におけるストランド置換え後に、または細胞ＲＮＡの逆転写後に起こり得る。ランダム組込みの場合には、非常に多数の組換え体は、これらの組換え体を運ぶ細胞にとって非侵害性であって無害なはずである。しかしながら、ＴＴＶ　ＨＣＲの転写体の成長－促進特性、ならびに成長－刺激宿主細胞遺伝子の組込みおよび転写、組込みのプロセス、またはＴＴＶ　ＨＣＲによるそれらの調節不全におけるそれらの修飾の結果、増殖の結果が得られる。これらのエピソームは、不死化およびある条件下では形質転換特性を獲得するはずである。宿主細胞ゲノムのさらなる修飾と組み合わせて、それらは悪性成長を指令し得る。この作用の態様は、細胞癌遺伝子のレトロウイルスゲノムへの挿入に対して一定の距離の類似を明らかにする。

【００１７】

ＴＴＶ－癌遺伝子の概念

従前の考察は図４にまとめられている。明らかに、ＴＴＶ調節領域および細胞核酸の間の組換えは比較的頻繁なプロセスに違いない。というのは、そのような組換え体は細胞系の大部分に見出され、従ってさらに分析されているからである。また、それは細胞増殖に寄与するはずであり、そうでなければ、部分的には、連続的増殖の数十年にわたってのそ

のような分子の規則的持続性は説明するのが困難である。このタイプの組換えは、異なるタイプの細胞遺伝子に関与するランダムプロセスである。ＴＴＶ　ＨＣＲのコーディング機能および／または細胞増殖を進める遺伝子の摂取、または増殖アンタゴニストの機能のブロック、または細胞分化の阻害はこれらのタイプの組換え体を含有する細胞の蓄積を招くはずである。これは、そのようなＴＴＶ－宿主細胞核酸組換え体を保有する細胞のさらなる突然変異または組換え事象と組み合わせて、そのようなエピソームを運ぶ細胞について選択的な利点を提供すると想定される。後者の存在は、悪性変換についての主な危険因子を表す。この意味において、それらの組換えは異なるタイプのヒト癌について一般的に重要なもののはずであるが、遺伝子の限定された組に対するある程度の特異性は個々の癌のタイプについて予測される。

【００１８】

このモデルの意味するところは広範囲である。それらは癌の予防から、癌療法への初期の検出に到達する。ＴＴＶ感染の、およびＴＴＶ　ＨＣＲの持続性の重要な役割は、入手可能な情報によって強調されている。これらの感染の予防は、記載された組換え体の発達に対する危険性を低下させるはずである。特異的な組換え体の診断は、癌危険性評価に対して寄与し得る。深遠な意味は、癌療法について予測される：ＴＴＶ　ＨＣＲは一本鎖エピソームの持続性および維持に対する主な決定因子として出現する。この領域はオープン・リーディング・フレームの一部であるように見えるので、それは小さな干渉性ＲＮＡまたはＤＮＡに対して傷つきやすいはずである。かくして、それは将来の治療的熟考に対する適当な標的を提供する。

【００１９】

２つの他の局面は、げっ歯類およびニワトリにおいてレトロウイルス発癌、および遺伝子治療のための自律的に複製するＴＴＶ－ベースのベクター系の使用に対して存在するように見えるある種の類似点に関する議論に値する。細胞成長－刺激遺伝子を癌遺伝子とする、それらの挿入突然変異誘発、摂取および修飾は動物系において頻繁に分析されてきた。これは、ヒトの癌ではこれまで報告されていない。ＴＴウイルスはヒトおよび他の霊長類の細胞においてこのニッチを置き換えるか。ＴＴＶは特異的種においてそれらの役割を引き継ぐレトロウイルス感染で首尾よく競合するか。しかしながら、一本鎖ＤＮＡのエピソーム持続性は、レトロウイルス－誘導発癌に対する顕著な差として出現する。

【００２０】

ほぼ４００塩基のＴＴＶ起源の自律複製サブウイルスＤＮＡ分子は以前記載されてきた。それらまたは特異的ＴＴＶ－宿主細胞組換え体が、遺伝子治療における将来のアプローチのための、または人工染色体の構築のための、最適なベクター系を表すことができると推測するのは魅力的である。

【００２１】

組換えＴＴＶ－宿主細胞ＤＮＡ自己免疫の概念

ＴＴＶ宿主細胞核酸組換え体の存在もまた、自己免疫疾患および他の慢性病（潜在的には、動脈硬化症およびアルツハイマー病のような疾患でさえ）の局面に関する新規な考えを許容する。細胞蛋白質の修飾または調節不全は、細胞遺伝子の一本鎖ＤＮＡへの、またはＴＴＶエレメントによって発揮される異なるＨＣＲに対する細胞遺伝子の挿入事象に由来し得る（図５）。それらは、多発性硬化症（ＭＳ）またはクローン病におけるような、局所的なものについてさえ、自己免疫反応についての便利な説明を提供することができよう。後者の２つの場合において、特に、他の局所的な感染（潜在的には、ヘルペス－タイプのウイルス）の再活性化は、各ＴＴＶ－宿主細胞核酸組換え体の局所的増幅および遺伝子活性に対する刺激体を提供する。ＭＳにおいては、これは病気進行の再発エピソードを説明する。自己免疫概念のモデルは図５に描かれている。

【００２２】

同様に、特異的細胞系のトランスフェクションに際して自律的に複製する、７１９、６４２、および６２１塩基の再構成されたＴＴウイルス分子が同定されている。特異的な完全なＴＴＶ遺伝子型からのそれらのＤＮＡ組成および偏りを図６に示す。ここにおいて、

再構成の結果、部分的には、若年性糖尿病および関節リウマチのそれらに関するエピトープを持つ新規なオープン・リーディング・フレームをもたらす。

【００２３】

結論

ＴＴＶ－宿主細胞核酸組換えの役割についての本発明のモデルは、ＴＴＶ　ＨＣＲおよび宿主細胞ＤＮＡと、実質的に低下した分子量の再構成された自律的複製ＴＴＶ分子の間の一本鎖キメラ分子の実証に基づいている。ＴＴＶ癌遺伝子の概念およびＴＴＶ自己免疫の概念の双方は、明らかに、予防、診断、および特にこれらの疾患の療法に対する新規なアプローチを提供し、および各患者の予後を改善する。

【００２４】

定義

特に別途定義されない限り、本明細書中で用いる全ての技術および科学的用語は、当該発明が属する分野における当業者によって通常理解されるのと同一の意味を有する。本明細書中に記載されたのと同様なまたは同等ないずれの方法および材料も本発明の実施またはテストで用いることができ、好ましい方法および材料は記載されている。本発明の目的では、以下の用語は以下に定義される。

【００２５】

「自己免疫疾患に関連している哺乳動物蛋白質のシグネチャーモチーフ」は表１にリストされた蛋白質のいずれかで見出すことができるモチーフに対する顕著な同一性を示すアミノ酸配列を意味する。好ましくは、シグネチャーモチーフの長さは少なくとも５ａａ、好ましくは少なくとも１０ａａ、より好ましくは２０ａａ、最も好ましくは３０ａａであり、および／または哺乳動物蛋白質における対応するモチーフはこのシグネチャーモチーフの同一性の程度は少なくとも５０％、６０％、７０％、８０％、９０％または９５％である。

【００２６】

「抗体」は、抗原と組み合わせて、相互作用し、またはそうでなければ会合することができる免疫グロブリンファミリーの蛋白質を意味する。用語「抗原」は、本明細書中においては、その最も広い意味で用いられて、免疫応答において反応し、および／または免疫応答を誘導することができる物質をいう。典型的には、必ずしもそうでないが、抗原は、それらが免疫反応を生じさせる宿主動物に対して外来性である。

【００２７】

「エピトープ」とは、それに対して特定の免疫応答が指令される抗原性分子のその部分を意味する。典型的には、動物においては、抗原は同時に数種のまたは多くのさえの抗原性決定基を表す。かくして、用語「エピトープ」および「抗原性決定基」は、免疫反応性であるアミノ酸配列を意味する。一般に、エピトープは４、より通常には、５、６、７、８または９の連続アミノ酸よりなる。しかしながら、エピトープは連続アミノ酸配列よりなる必要はないことも明らかである。免疫反応性配列は、エピトープの機能的部分ではないリンカーによって分離することができる。リンカーはアミノ酸配列である必要はないが、所望のエピトープの形成を可能とするいずれの分子でもあり得る。

【００２８】

用語「生物学的試料」とは、本明細書中で用いるように、動物から抽出し、処理せず、処理し、希釈し、または濃縮することができる試料をいう。生物学的試料は、当該発明のＴＴＶポリ核酸を含有するいずれかの生物学的試料（組織または流体）をいい、およびより特別には、血清試料、血漿試料、バイオプシー試料、脳脊髄液試料などをいう。

【００２９】

「担体」は、それに対して非－または低免疫原性の物質（例えば、ハプテン）が天然で、または人工的に連結してその免疫原性を増大させる、典型的には、高分子量のいずれの物質も意味する。

【００３０】

用語「診断」は、本明細書中においては、その最も広い意味で用いて、サブ－免疫グロ

ブリン抗原結合分子に対して反応性である抗原の検出を含める。また、その範囲内には、障害メカニズムの分析も含まれる。従って、用語「診断」は注目する病気または疾患に関連するメカニズムを検出し理解するための、ツールとしての研究目的のためのモノクローナル抗体の使用を含む。それは、また、そのような分子から転写された相同または相補的なＲＮＡの検出のための当該発明のＴＴＶポリ核酸の診断的使用も含む。

【００３１】

用語「免疫原性」は、本明細書中においては、その最も広い意味で用いられて、生物内での免疫応答を誘導する特性を含む。免疫原性は、典型的には、部分的には、問題とする物質のサイズに、および部分的には、どのようにしてそれが宿主分子と同様でないかに依存する。一般的には、高度に保存された蛋白質はむしろ低い免疫原性を有する傾向があると考えられる。

【００３２】

用語「患者」とは、ヒトまたは他の哺乳動物起源の患者をいい、および当該方法を用いて調査し、または治療するのが望ましいいずれの個体も含む。しかしながら、「患者」は、兆候が存在することを意味しないのは理解されるであろう。当該発明の範囲内に入る適当な哺乳動物は、限定されるものではないが、霊長類、家畜動物（例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ）、実験室テスト動物（例えば、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター）、愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ）および捕獲した野生動物（例えば、キツネ、シカ、ディンゴ）を含む。

【００３３】

「医薬上許容される担体」は、いずれの種類の投与にも安全に使用することができる、固体または液体の充填剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。

【００３４】

用語「関連する病気または疾患」は、本明細書中においては、参照病気または疾患に対して解剖学的に、生理学的に、病理学的におよび／または兆候的に関連する病気または疾患をいうように用いられる。例えば、病気または疾患は、同様な解剖学的位置に影響する（例えば、同一の器官または身体の部分への影響）、同様な生理学的機能を持つ異なる器官または身体の部分に影響する（例えば、蠕動に依拠して、食物を消化管の１つの端部から他の端部に移動させる食道、十二指腸、および結腸）、同様なまたは重複する病理学（例えば、組織の損傷または破壊、アポトーシス、壊死）を有することによって、または同様なまたは重複する兆候（すなわち、アレルギー反応、炎症、リンパ球増加症）を有することによって、相互に関連し得る。かくして、例えば、潰瘍が形成された結腸炎に関連する抗原もまた、これらの病気は同一の器官（すなわち、結腸）に影響する故に、結腸の穿孔にやはり関係し得る。

【００３５】

用語「治療する」は、本明細書中においては、その最も広い意味で用いて、病気または疾患を緩和するように設計された治療的および予防的（すなわち、病気を防ぐ）処置を含む。

【００３６】

用語「エピソーム」は、本明細書中においては、他の時間においては、染色体に組み込まれ得るが、いくつかの時間において、または連続的に遺伝物質（染色体）の主体から独立して存在でき、かつ自律的に複製できる遺伝物質の一部をいう。エピソームの例は挿入配列、トランス保存および当該発明のＴＴＶを含む。

【図面の簡単な説明】

【００３７】

【図１】図１は、４つの異なる細胞系、Ｌ１２３６（ＥＢＶ－陰性ホジキンリンパ腫系）、ＨＳＢ－２（急性リンパ芽球白血病系）、ＫＲおよびＩＧＬ（メラノーマ細胞系）および胎盤ＤＮＡにおいて高度に保存されたＴＴＶ領域（ＨＣＲ）を含有する７１塩基断片のＰＣＲ増幅を示すものである。

【図２】図２は、高分子量ＤＮＡおよびＲＮアーゼ消化の沈澱および除去後における、Ｌ

１２３６細胞の上清に残存するスプールされたＤＮＡを示すものである。２つのバンドは４．３および６．６塩基バンドの間の領域において見える。
【図３】図３は、ＨＳＢ－２ＤＮＡにおける７１塩基ＴＴＶ　ＨＣＲ領域のプライマーを用いる外側に向けられた長い－ＰＣＲを示すものである。２つのバンドは４．５から７ｋｂに対応する領域において見える。加えて、バンドは０．４から０．７ｋｂに対応する領域に出現する。
【図４】図４は、ＴＴＶ癌遺伝子の概念の模式的概略を示すものである。左側部分は野生型ＴＴＶゲノムのゲノム組織化を表す。右側部分は、一本鎖プラスミドへの宿主細胞ＤＮＡの組込みが考えられる。
【図５】図５は、ＴＴＶ宿主細胞ＤＮＡ自己免疫の概念の模式的概略を示すものである。修飾された宿主細胞遺伝子は免疫－反応性抗原性エピトープをコードすべきである。
【図６】図６は、４つの異なる細胞系のＤＮＡからの７１塩基の高度に保存された領域（ＨＣＲ）のＰＣＲ増幅を示すものである。矢印はヌクレオチド配列中の変動を持つ２つの部位を指摘する。
【図７Ａ】図７Ａは、自律複製７１９塩基ＴＴＶ　ＤＮＡ（右側）およびそれが由来する完全なＴＴＶ配列を示すものである。双方の分子のヌクレオチド組成は図１１Ａ＋Ｂに見出される。
【図７Ｂ】図７Ｂは、自律複製６２１塩基ＴＴＶ　ＤＮＡ（右側）およびそれが由来する完全なＤＮＡ配列を示すものである。双方の分子のヌクレオチド組成は図１２Ａ＋Ｂに見出される。
【図７Ｃ】図７Ｃは、自律複製６４２塩基ＴＴＶ　ＤＮＡ（右側）およびそれが由来する完全なＤＮＡ配列を示すものである。双方の分子のヌクレオチド組成は図１３Ａ＋Ｂに見出される。
【図８Ａ－１】図８Ａは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。プリオンに対していくらかの相同性を持つ染色体１、およびＷｉｌｍｓ腫瘍配列、および骨髄様およびリンパ性白血病３（ＭＬＬ３）プソイドの末端に由来するキメラ細胞配列。染色体１上のクローンＲＰ１１－１４Ｎ７からのヒトＤＮＡ配列。骨髄様／リンパ性または混合系列白血病３（ＭＬＬ３）プソイド遺伝子の３’末端、７回膜貫通らせん受容体プソイド遺伝子、新規な遺伝子の５’－末端を含有する。
【図８Ａ－２】図８Ａは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。プリオンに対していくらかの相同性を持つ染色体１、およびＷｉｌｍｓ腫瘍配列、および骨髄様およびリンパ性白血病３（ＭＬＬ３）プソイドの末端に由来するキメラ細胞配列。染色体１上のクローンＲＰ１１－１４Ｎ７からのヒトＤＮＡ配列。骨髄様／リンパ性または混合系列白血病３（ＭＬＬ３）プソイド遺伝子の３’末端、７回膜貫通らせん受容体プソイド遺伝子、新規な遺伝子の５’－末端を含有する。
【図８Ａ－３】図８Ａは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。プリオンに対していくらかの相同性を持つ染色体１、およびＷｉｌｍｓ腫瘍配列、および骨髄様およびリンパ性白血病３（ＭＬＬ３）プソイドの末端に由来するキメラ細胞配列。染色体１上のクローンＲＰ１１－１４Ｎ７からのヒトＤＮＡ配列。骨髄様／リンパ性または混合系列白血病３（ＭＬＬ３）プソイド遺伝子の３’末端、７回膜貫通らせん受容体プソイド遺伝子、新規な遺伝子の５’－末端を含有する。
【図８Ｂ－１】図８Ｂは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１６に由来するキメラ細胞配列を示すものである。転写因子３（ＴＦ　３Ｃ）、ケモカイン受容体についての蛋白質シグネチャーおよびロイコトリエンＢ４受容体に対して相同。
【図８Ｂ－２】図８Ｂは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１６に由来す

るキメラ細胞配列を示すものである。転写因子３（ＴＦ　３Ｃ）、ケモカイン受容体についての蛋白質シグネチャーおよびロイコトリエンＢ４受容体に対して相同。
【図８Ｃ－１】図８Ｃは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１０、ミオシンの切形された配列、多発性硬化症患者について報告された反応性、および関節リウマチを持つもの（配列は全プライマーの先頭および末尾双方を含有する）に由来するキメラ細胞配列。
【図８Ｃ－２】図８Ｃは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１０、ミオシンの切形された配列、多発性硬化症患者について報告された反応性、および関節リウマチを持つもの（配列は全プライマーの先頭および末尾双方を含有する）に由来するキメラ細胞配列。
【図８Ｃ－３】図８Ｃは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１０、ミオシンの切形された配列、多発性硬化症患者について報告された反応性、および関節リウマチを持つもの（配列は全プライマーの先頭および末尾双方を含有する）に由来するキメラ細胞配列。
【図８Ｃ－４】図８Ｃは、多発性硬化症を持つ患者の脳バイオプシーからの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１０、ミオシンの切形された配列、多発性硬化症患者について報告された反応性、および関節リウマチを持つもの（配列は全プライマーの先頭および末尾双方を含有する）に由来するキメラ細胞配列。
【図９Ａ－１】図９Ａは、ホジキン病または白血病を持つ患者に由来する細胞系からの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。トランスゲリン２の一部、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー９についてのＩＧＦＳ９遺伝子、ＳＬＡＭ９遺伝子を持つ染色体１配列。
【図９Ａ－２】図９Ａは、ホジキン病または白血病を持つ患者に由来する細胞系からの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。トランスゲリン２の一部、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー９についてのＩＧＦＳ９遺伝子、ＳＬＡＭ９遺伝子を持つ染色体１配列。
【図９Ｂ－１】図９Ｂは、ホジキン病または白血病を持つ患者に由来する細胞系からの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。癌遺伝子ｖ－ｍｙｂ（鳥類骨髄性白血病ウイルス癌遺伝子）に対して実質的な相同性を持つが、ｃ－ｍｙｂに対しても実質的相同性を持つ翻訳された蛋白質配列。この配列は双方の末端において順方向プライマーで増幅した。
【図９Ｂ－２】図９Ｂは、ホジキン病または白血病を持つ患者に由来する細胞系からの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。癌遺伝子ｖ－ｍｙｂ（鳥類骨髄性白血病ウイルス癌遺伝子）に対して実質的な相同性を持つが、ｃ－ｍｙｂに対しても実質的相同性を持つ翻訳された蛋白質配列。この配列は双方の末端において順方向プライマーで増幅した。
【図９Ｃ】図９Ｃは、ホジキン病または白血病を持つ患者に由来する細胞系からの３つの例示的なキメラＴＴＶ／切形された宿主細胞ＤＮＡ配列を示すものである。染色体１０から由来。「悪性１蛋白質で除去」（ＤＭＢＴ）、同定された腫瘍サプレッサー遺伝子に対する高い相同性。この配列は、双方の末端において順方向プライマーで増幅した。
【図１０】図１０は、７１塩基ＨＣＲに由来する、実施例に記載された反応で用いたプライマー配列を示すものである。
【図１１Ａ－１】図１１Ａは、自律複製７１９塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列を示すものである。
【図１１Ａ－２】図１１Ａは、自律複製７１９塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列を示すものである。

【図１１Ａ－３】図１１Ａは、自律複製７１９塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列を示すものである。
【図１１Ｂ】図１１Ｂは、自律複製７１９ＴＴＶ　ＤＮＡの完全な配列を示すものである。
【図１２Ａ－１】図１２Ａは、自律複製６２１塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｈ２５）を示すものである。
【図１２Ａ－２】図１２Ａは、自律複製６２１塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｈ２５）を示すものである。
【図１２Ａ－３】図１２Ａは、自律複製６２１塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｈ２５）を示すものである。
【図１２Ｂ】図１２は、自律複製６２１塩基ＴＴＶ　ＤＮＡの完全な配列を示すものである。
【図１３Ａ－１】図１３Ａは、自律複製６４２塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｒｈ２１５）を示すものである。
【図１３Ａ－２】図１３Ａは、自律複製６４２塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｒｈ２１５）を示すものである。
【図１３Ａ－３】図１３Ａは、自律複製６４２塩基ＤＮＡがそれから得られた完全なＴＴＶ配列（ｔｔｒｈ２１５）を示すものである。
【図１３Ｂ】図１３Ｂは、自律複製６４２塩基ＴＴＶ　ＤＮＡの完全な配列を示すものである。
【図１４－１】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。
【図１４－２】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。
【図１４－３】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。
【図１４－４】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。
【図１４－５】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。
【図１４－６】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。

【図１４－７】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。

【図１４－８】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。

【図１４－９】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。

【図１４－１０】図１４は、７１ｎｔのヌクレオチド配列内で見出されたオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）を示すものである。ｚｙｂ２．１．ｐｅｐ、ｚｙｂ９．１．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．１．ｐｅｐは最初のトリプレットで出発し、ｚｙｂ２．３．ｐｅｐ，ｚｙｂ９．３．ｐｅｐ，ｚｋｂ５．３．ｐｅｐ，およびｚｋｂ６９．３．ｐｅｐは第三のトリプレットで出発する。この領域は能動的に転写される。

【図１５】図１５は、マングビーンヌクレアーゼ（ＭＢＮ）による一本鎖ＤＮＡの消化を示すものである。レーン２および３は、増幅されたＤＮＡがＭＢＮでの予備処理によって消化できることを示す。レーン５および６は、このようにして予備処理されたプラスミド－ＤＮＡがＭＢＮによって消化されないことを実証する。

【図１６－１】図１６は、多数のＴＴＶ－ＨＤ単離体のＯＲＦ１の模式的提示である。ＯＲＦ１は１から数個のより小さなＯＲＦに分割するか、または他のＯＲＦに融合させた。

【図１６－２】図１６は、多数のＴＴＶ－ＨＤ単離体のＯＲＦ１の模式的提示である。ＯＲＦ１は１から数個のより小さなＯＲＦに分割するか、または他のＯＲＦに融合させた。

【図１７－１】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。

【図１７－２】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。

【図１７－３】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。

【図１７－４】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。

【図１７－５】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。

【図１７－６】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－

一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。
【図１７－７】図１７は、ＴＴＶ－ＨＤ単離体のインビトロ複製の間に単離された転写体を示すものである。個々の転写体の標識は「単離体。５’－または３’－ｒａｃｅ（ｓ－一本鎖）。番号」を示す。ＴＴＶ－単離体（番号１から１２）は各模式的ゲノムおよびＴＴＶ－ＨＤ番号と共に示される。◎－よりしばしば単離された転写体。
【図１８】図１８は、ＴＴＶ種、およびアルファトルクウイルス族の単離体、ならびに全てのＴＴＶ－ＨＤタイプを示す系統図である。インビトロ細胞培養において増殖されたＴＴＶ－ＨＤタイプは丸で囲まれている。
【図１９Ａ】図１９Ａは、２９３ＴＴ細胞における全長ＴＴＶ－ＨＤゲノムの増殖を示すものである。ネステッドＰＣＲ増幅後のＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ａ、およびＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ（レーン１－４）、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａ（レーン５）およびＴＴＶ－ＨＤ１６ａ（レーン１６）。ａ、ｂおよびｃ－感染からほぼ７日後における増殖の例。Ｍ－ＤＮＡサイズマーカー；◎－異なる培養のサブウイルス分子を示す。
【図１９Ｂ】図１９Ｂは、２９３ＴＴ細胞における全長ＴＴＶ－ＨＤゲノムの増殖を示すものである。単一のＰＣＲ増幅後におけるＴＴＶ－ＨＤ２０ａ（レーン７）、ＴＴＶ－ＨＤ３ａ（レーン８）、ＴＴＶ－ＨＤ１ａ（レーン９）、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄ、およびＴＴＶ－ＨＤ２３ａ（レーン１０から１２）。ａ、ｂおよびｃ－感染からほぼ７日後における増殖の例。ｂ－１、ｂ－２、およびｂ－３は、同一の継代を増殖させる場合に観察された変動を示す。
【図１９Ｃ】図１９Ｃは、２９３ＴＴ細胞における全長ＴＴＶ－ＨＤゲノムの増殖を示すものである。ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ（ネステッドＰＣＲ）およびＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ培養の毎日のサンプリング。Ｍ－ＤＮＡサイズマーカー；◎－異なる培養のサブウイルス分子を示す。
【図２０】図２０は、それらの各μＴＴＶ－ＨＤ分子を持つ全長ＴＴＶ－ＨＤの模式的表示である。数字はＤＮＡゲノムにおけるＯＲＦを示す。
【図２１】図２１は、μＴＴＶ－ＨＤの独立した増殖を示すものである。μＴＴＶ－ＨＤ１５は最初のトランスフェクション後により強く複製したが、経時的に減少した（◎－ネステッドＰＣＲ増幅を示す）。μＴＴＶ－ＨＤ１およびμＴＴＶ－ＨＤ２３．２はさらなる増殖工程後に徐々に複製した。μＴＴＶ－ＨＤ２３．２分子はμＴＴＶ－ＨＤ２３．１の複製の間に形成された。
【図２２】図２２Ａは、部分的に精製されたウイルス様粒子を示すものである。粒子は溶解させ、および内容物はアガロースゲルで分離した。図２２Ｂは、部分的に精製されたｍＴＴＶ粒子を示すものである。粒子は溶解させ、およびＤＮＡ内容物はアガロースゲルで分離した。3-TTV-HD14a， 5-μTTV-14， 6-TTV-HD16a， 8-TTV-HD3a， 9-μTTV-HD1， 12-TTV-HD23a， 12a-μTTV-HD12.1， 12b-μTTV-HD12.2
【発明を実施するための形態】
【００３８】
本発明は、
（ａ）図６に示されたヌクレオチド配列；
（ｂ）（ａ）のヌクレオチド配列に対して少なくとも７０％、８０％、９０％、９５％または少なくとも９８％同一性を示し、かつ自律的に複製することができるヌクレオチド配列；
（ｃ）自律的に複製することができおよび／または自律的複製を誘導することができる（ａ）または（ｂ）のヌクレオチド配列の断片；
（ｄ）（ａ）、（ｂ）または（ｃ）のヌクレオチド配列の相補体であるヌクレオチド配列；または
（ｅ）前記ヌクレオチド配列のいずれかと比較して、遺伝子コードの縮重の結果として冗長であるヌクレオチド配列；

を含み（またはそれよりなり）、
ここにおいて、好ましくは、（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）の該ヌクレオチド配列は、ホスホジエステル結合を介して、癌または自己免疫疾患に関連する蛋白質のシグネチャーモチーフを含有する蛋白質をコードするポリ核酸に連結されていることを特徴とする再構成されたＴＴウイルスポリ核酸を提供する。
【００３９】
好ましくは、該蛋白質は哺乳動物蛋白質である。特に好ましくは、該哺乳動物蛋白質はヒト蛋白質である。当該発明のもう１つの実施形態において、該蛋白質はグルテンのようなアレルゲンである。
【００４０】
また、本発明は、自律的に複製することができる前記した本発明のヌクレオチド配列の断片も提供する。当業者であれば、過度な実験なくして全長分子の生物学的活性を依然として有する断片を導くことができる。しかしながら、該断片の長さは、臨界的ではなく、少なくとも４５、５５または６５ｎｔの長さを有する断片が好ましい。
【００４１】
当業者であれば、いずれの核酸配列が図６のヌクレオチド配列に関連するか、またはいずれの断片が標準的なアッセイ、または後記実施例に記載されたアッセイを用いることによって依然として自律的に複製することができるかを容易に決定することができる。
【００４２】
また、本発明は、先に与えたヌクレオチド配列のいずれかと比較して、遺伝子コードの縮重の結果として冗長であるポリ核酸配列も提供する。これらの変種ポリ核酸配列は、かくして、それらが由来するポリ核酸と同一のアミノ酸配列をコードする。
【００４３】
用語「ポリ核酸」とは、一本鎖または二本鎖核酸配列をいう。ポリ核酸はデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、ヌクレオチドアナログまたは修飾されたヌクレオチドよりなるものでよく、または治療目的に適合されていてもよい。好ましくは、再構成されたＴＴウイルスポリ核酸は一本鎖ＤＮＡである。
【００４４】
好ましくは、当該発明の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸は染色体外エピソームとして存在する。
【００４５】
好ましくは、癌または自己免疫疾患、または自己免疫疾患に関連するアレルゲンに関連する哺乳動物蛋白質は表１に示された蛋白質である。
【００４６】
表１
（Ａ）ＴＴＶ－ＨＤ転写体および全長ゲノムから得られた推定蛋白質において同定されたシグネチャーモチーフの例
プロタミン１＋２
ロイコトリエンＢ４受容体
ＡＩＲＥ（自己免疫調節剤）
グリアジン
ニューロペプチドＹ
ＣＨＬＡＭＩＤＩＡＯＭ３－クラミジアｍｏｌ．模倣－心臓病
アルギニン－リッチ（参考　Ｓｏｓｐｅｄｒａ　ｅｔ　ａｌ．，　２００５　－　ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ｍｉｍｉｃｒｙ　ｉｎ　ＭＳ）
オプシン
サイクリンキナーゼ
プロキシソーム（糖尿病ステロイド受容体）
バソプレッシン
ＢＤＮＦ因子（脳－由来神経栄養因子）

プレプロ－オレキシン
コラーゲンらせん反復
ＧＩＰ受容体
ニューロテンシン
プリオン
ＣＤ３６抗原（インスリン抵抗性欠乏、アテローム性硬化症）
カルシトニン
プロスタノイド
ＧＡＢＡ受容体（脳における主たる阻害性神経伝達物質）
アルギニンデアミナーゼ
オピオイド、成長因子受容体
ゲラニン
プレキシン／セマモルフィン
ＮＵＲＲ（ラットオーファン核ホルモン受容体）
脳由来神経栄養因子（ＢＤＮ）
コラゲナーゼ＋エンドスタチン
アエロリシン
ミエリンプロテオ脂質
セロトニン
ムスカリン様受容体
メラニン－濃縮ホルモン受容体
シェーグレン症候群／強皮症自己－抗原ｐ２７
プレキシン／セマフォリング／インテグリンタイプ反復シグネチャー
雄特異的蛋白質
ガストリン
コラーゲン
コラゲナーゼメタロプロテアーゼ

（Ｂ）ａａ配列整列
　ＤｏｍａｉｎＳｗｅｅｐは以下の蛋白質ファミリーデータベースをスキャンするのに種々のサーチ方法を使用する：
ＢＬＯＣＫＳ
ＰＦＡＭＡ
ＰＲＩＮＴＳ
ＰＲＯＤＯＭ
ＰＲＯＳＩＴＥ
ＳＭＡＲＴ
ＳＵＰＥＲＦＡＭＩＬＹ
ＴＩＧＲＦＡＭＳ

オプシン
ｇｂＣｓＣｔ３８．４ｉｋｎ．２．１５４
オプシンＲＨ３ＲＨ４＿３：１のドメイン１、４６から５６：スコア８．４、Ｅ＝５．１

```
                *->iynsFhrGfAlg<-*
                    y sFhrG+A
 gbCsCt38.4    46    -YESFHRGHAAF    56
```

ｚｃ５５ｓ．Ｂ４．１８ｄｅｋ．２８１
オプシンＲＨ３ＲＨ４＿３：１のドメイン１、１９から２９：スコア８．４、Ｅ＝５．１

```
                *->iynsFhrGfAlg<-*
                    y sFhrG+A
  zc55s.B4.1    19    -YESFHRGHAAF    29
```

ｒｈｅｕ．ｃｄ．２１５ｒｅｖ．１．７３６
オプシンＲＨ３ＲＨ４＿７：１のドメイン１、６６５から６８３：スコア７．８、Ｅ＝５．３

```
                *->RlELqKRlPWLelnEKave<-*
                   R+ +q+RlPW+  +  + +
  rheu.cd.21   665    RFGVQQRLPWVHSSQETQS    683
```

オプシンＲＨ３ＲＨ４＿７：１のドメイン１、２３から４１：スコア８．２、Ｅ＝４．４

```
                *->RlELqKRlPWLelnEKave<-*
                   R+ +q+RlPW+  +  + +
  zc3r11.B4.    23    RFRVQQRLPWVHSSQETQS    41
```

ｇｃ；オプシンＲＨ３ＲＨ４
ｇｘ；ＰＲ００５７７
ｇｎ；化合物（７）
ｇａ；１９９６年９月１１日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；オプシン　ＲＨ３／ＲＨ４　シグネチャー

```
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00238 OPSIN; PR00574 OPSINBLUE; PR00575 OPSINREDGRN
gp; PRINTS; PR00576 OPSINRH1RH2; PR00578 OPSINLTRLEYE; PR01244 PEROPSIN
gp; PRINTS; PR00666 PINOPSIN; PR00579 RHODOPSIN; PR00239 RHODOPSNTAIL
gp; PRINTS; PR00667 RPERETINALR
gp; INTERPRO; IPR000856
gr; 1. APPLEBURY, M.L. AND HARGRAVE, P.A.
gr; Molecular biology of the visual pigments.
gr; VISION RES. 26(12) 1881-1895 (1986).
gr; 2. FRYXELL, K.J. AND MEYEROWITZ, E.M.
gr; The evolution of rhodopsins and neurotransmitter receptors.
gr; J.MOL.EVOL. 33(4) 367-378 (1991).
gr; 3. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 4. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 5. FRYXELL, K.J. AND MEYEROWITZ, E.M.
gr; An opsin gene that is expressed only in the R7 photoreceptor cell of
gr; Drosophila.
gr; EMBO J. 6(2) 443-451 (1987).
gr; 6. ZUKER, C.S., MONTELL, C., JONES, K., LAVERTY, T. AND RUBIN, G.M.J.
gr; A rhodopsin gene expressed in photoreceptor cell R7 of the Drosophila
gr; eye - homologies with other signal-transducing molecules.
gr; NEUROSCIENCE 7(5) 1550-1557 (1987).
gr; 7. MONTELL, C., JONES, K., ZUKER, C.S. AND RUBIN, G.M.J.
```

ｇｒ；紫外線－感受性Ｒ７において発現された第二のオプシン遺伝子
ｇｒ；Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ　ｍｅｌａｎｏｇａｓｔｅｒの光受容体細胞。
ｇｒ；ＮＥＵＲＯＳＣＩＥＮＣＥ　７（５）１５５８－１５６６（１９８７）。

ｇｄ；オプシン、ビジョン［１，２］を媒介する光－吸収性分子は以下のものである。
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）のスーパーファミリーに属する一体化された膜蛋白質。
ｇｄ；異なるスーパーファミリーメンバーの活性化リガンドは
ｇｄ；構造および特徴が広く変化し、しかしながら、蛋白質は
ｇｄ；忠実に、基本的な構造フレームワークを保存しているように見え、
ｇｄ；７回膜貫通（ＴＭ）らせんよりなると信じられる。これらの蛋白質の配列は
ｇｄ；非常に多様であり、活性化リガンドのこの広い範囲をある程度反映しており、
ｇｄ；それにも拘わらず、モチーフは、実質的に全スーパーファミリー［３，４］の特徴である
ｇｄ；ＴＭ領域において同定されている。
ｇｄ；例外の中には、ドメイン２、４および６と有意なマッチを欠如する、
ｇｄ；サブファミリーにおいて一緒にクラスターを形成する嗅覚受容体がある。
ｇｄ；興味深いことには、オプシンは嗅覚受容体と共に系統発生分析において最も強くクラスターを形成する、
ｇｄ；スーパーファミリーの益々非典型的なものとして出現している
ｇｄ；ようにも見える［４］。
ｇｄ；目に見える顔料は染色体１１－シス－レチナールに共有結合した
ｇｄ；アポ蛋白質（オプシン）を含む。共有結合連結は
ｇｄ；レチナールおよびＴＭドメイン７に位置するリシン残基との間のプロトン化シッフ塩基の形態である。
ｇｄ；視覚は、全て－トランス形態に異性体化され、蛋白質における立体配座変化を促進する、
ｇｄ；染色体によるフォトンの吸収を介して行われる。
ｇｄ；棒状細胞で見出される脊椎動物ロドプシンとは対照的に、
ｇｄ；昆虫光受容体は複合眼を含む単眼で見出される。
ｇｄ；各ショウジョウバエの目は８００の単眼を有し、その各々は、
ｇｄ；８つの光受容体細胞（Ｒ１－Ｒ８と命名される）を含有し：Ｒ１－Ｒ６は外側細胞であり、
ｇｄ；他方、Ｒ７およびＲ８は内部細胞である。オプシンＲＨ３およびＲＨ４は紫外光に対して感受性である［５－７］。
ｇｄ；オプシンＲＨ３ＲＨ４は、ＲＨ３およびＲＨ４オプシンについてのシグネチャーを提供する７－エレメントのフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは５つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフはループまたはＮ－およびＣ－末端領域いずれか内の保存されたセクションから描かれ、
ｇｄ；ＲＨ３／ＲＨ４オプシンを特徴付ける整列のそれらの領域に焦点を当てているが、
ｇｄ；それらをロドプシン様スーパーファミリーの残りから区別し－
ｇｄ；モチーフ１および２はＮ－末端に存在する；
ｇｄ；モチーフ３は最初の外部ループにわたり；モチーフ４は第二の外部ループに存在し；
ｇｄ；モチーフ５はＴＭドメイン５のＣ－末端半分にわたり；
ｇｄ；モチーフ６は第三の細胞質ループに存在し；
ｇｄ；およびモチーフ７はＣ－末端に存在する。
ｇｄ；ＯＷＬ２８．１上の単一の反復は収束に到達することが要求され、
ｇｄ；出発組を超えてさらなる配列は同定されない。

ｇｄ；
c; オプシンRH3RH43
il; 12
it; オプシンRH3/RH4モチーフ III - 1
id; IFNSFHRGFAIY OPS4_DROME 109 52
id; IYNSFHRGFALG OPS4_DROPS 112 54
id; IYNSFHRGFALG OPS4_DROVI 115 54
id; IYNSFHQGYALG OPS3_DROME 115 54
id; IYNSFHQGYALG OPS3_DROPS 114 54
bb;
fc; オプシンRH3RH43
fl; 12
ft; オプシンRH3/RH4モチーフIII - 2
fd; IYNSFHRGFALG OPS4_DROVI 115 54
fd; IYNSFHQGYALG OPS3_DROME 115 54
fd; IYNSFHRGFALG OPS4_DROPS 112 54
fd; IYNSFHQGYALG OPS3_DROPS 114 54
fd; IFNSFHRGFAIY OPS4_DROME 109 52
fd; IYNSFHTGFATG O61474 105 54
fd; IYNSFNTGFATG O61473 106 54
fd; IYNSFNTGFALG OPSV_APIME 105 54

fc; オプシンRH3RH47
fl; 19
ft; オプシンRH3/RH4モチーフVII - 2
fd; RMELQKRCPWLAIDEKAPE OPS4_DROVI 346 62
fd; RMELQKRCPWLALNEKAPE OPS3_DROME 346 62
fd; RMELQKRCPWLGVNEKSGE OPS4_DROPS 343 62
fd; RMELQKRCPWLAISEKAPE OPS3_DROPS 345 62
fd; RLELQKRCPWLGVNEKSGE OPS4_DROME 342 62
fd; RLELQKRLPWLELQEKPVA O61474 336 62
fd; RLELQKRLPWLELQEKPIE O61473 337 62
fd; RLELQKRLPWLELQEKPIS OPSV_APIME 336 62

ＡＲＧリッチ
プロサイトープロフィール
ＡＲＧリッチ　アルギニンーリッチ領域
ＮＬＳ＿ＢＰ　２つから成る核ｌｏ
配列ｇｂＣｓＣｔ３８．２ｉｋｎ．１．７２６を用いるＰＦＳＣＡＮ
　およびプロフィール　ＰＲＦＤＩＲ：プロサイト。プロフィール、
　用いたコマンド・ライン・パラメーター：
　－ＣＵＴＬＥＶ＝－１
・・
スコア　生　配列－ｆ　配列－ｔ　プロフィール－ｆ　プロフィール－ｔ　名称　記載
30.1607 170 4 - 67 1 - 2 ARG_リッチ アルギニンーリッチ領域
4.0000 4 10 - 26 1 - 17 NLS_BP ２つから成る核ｌｏ
4.0000 4 32 - 46 1 - 17 NLS_BP ２つから成る核ｌｏ
5.0000 5 52 - 66 1 - 17 NLS_BP ２つから成る核ｌｏ

配列ｇｂＤｈＤｉ４３．４ｒｐ．１．７６５ を用いるＰＦＳＣＡＮ
およびプロフィール　ＰＲＦＤＩＲ：プロサイト。プロフィール、２０１０年１０月１５日　１５：３１
用いたコマンド・ライン・パラメーター：
－ＣＵＴＬＥＶ＝－１
・・
スコア　生　配列－ｆ　配列－ｔ　プロフィール－ｆ　プロフィール－ｔ　名称　記載
33.0880　187　9 -　73　1 -　2　ARG_リッチ　アルギニン－リッチ領域

配列ｚｐｒ５．Ｂ４．１２ｄｋ．２０９を用いるＰＦＳＣＡＮ
用いたコマンド・ライン・パラメーター：
－ＣＵＴＬＥＶ＝－１
・・
スコア　生　配列－ｆ　配列－ｔ　プロフィール－ｆ　プロフィール－ｔ　名称　記載
30.1607　170　4 -　67　1 -　2　ARG_リッチ　アルギニン－リッチ領域

配列ｚｃ５５ｓ．Ｂ４．１８ｄｅｋ．１１７を用いるＰＦＳＣＡＮ
およびプロフィール　ＰＲＦＤＩＲ：プロサイト。プロフィール、
用いたコマンド・ライン・パラメーター；－ＣＵＴＬＥＶ＝－１
・・
スコア　生　配列－ｆ　配列－ｔ　プロフィール－ｆ　プロフィール－ｔ　名称　記載
18.7959　104　4 -　85　1 -　2　ARG_リッチ　アルギニン－リッチ領域

配列ｚｃ３７．Ｂ９．２ｄｅ．ｐ１　を用いるＰＦＳＣＡＮ
用いたコマンド・ライン・パラメーター；－ＣＵＴＬＥＶ＝－１
・・
スコア　生　配列－ｆ　配列－ｔ　プロフィール－ｆ　プロフィール－ｔ　名称　記載
24.3061　136　7 -　86　1 -　2　ARG_リッチ　アルギニン－リッチ領域

プロタミン１およびプロタミン２
ＢＬＫＰＲＯＢバージョン　５／２１／００．１
データベース=/gcg/husar/gcgdata/gcgblimps/blocksplus.dat

クエリ=gbCsCt38.2ikn.1.726 長さ:サイズ=726 アミノ酸

ファミリー　ストランド　ブロック　合わせたＥ－値
IPB000221 プロタミンP1　1　1 of 1　1.3e-09
HSP1_CHICK|P15340　1　ARYRRSRTRSRSPRSRRRRRRSGRRRSPRRRRRY
IPB000492　プロタミン2, PRM2　1　1 of 2　2.2e-09
HSP2_PIG|P19757　55　HTRRRRSCRRRRRRACRHRRHRRGCRRIRRRRRCR

クエリ=gbDhDi43.4rp.1.765　長さ: 765
ファミリー　ストランド　ブロック　合わせたＥ－値
IPB000221　プロタミンP1　1　1 of 1　1.2e-11
HSP1_DIDMA|P35305　1　ARYRRRSRSRSRSRYGRRRRRSRSRRRRSRRRRR
IPB000492　プロタミン2, PRM2　1　1 of 2　2.8e-10
HSP2_CALJA|Q28337　69　RRRSRSCRRRRRRSCRYRRRPRRGCRSRRRRRCRR

クエリ=rheu.ef.242.746　長さ: 746
ファミリー　ストランド　ブロック　合わせたＥ－値
IPB000492　プロタミン2, PRM2　1　1 of 2　1.4e-08
HSP2_CALJA|Q28337　69　RRRSRSCRRRRRRSCRYRRRPRRGCRSRRRRRCRR
IPB000221　プロタミンP1　1　1 of 1　1.5e-07
HSP1_DIDMA|P35305　1　ARYRRRSRSRSRSRYGRRRRRSRSRRRRSRRRRR

クエリ=uro705rev.1a.74　長さ: 74
ＩＰＢ０００２２１　プロタミンＰ１　１／１は合わせたＥ－値をブロックする＝２．８ｅ－１２
HSP1_DIDMA|P35305　1　ARYRRRSRSRSRSRYGRRRRRSRSRRRRSRRRRR
ＩＰＢ０００４９２　プロタミン２，ＰＲＭ２　１／２は合わせたＥ－値をブロックする＝２．３ｅ－１０
HSP2_CALJA|Q28337　69　RRRSRSCRRRRRRSCRYRRRPRRGCRSRRRRRCRR

クエリ=zpr5.B4.12dk　長さ: 209
IPB000221 プロタミンＰ１　1　1 of 1　4.1e-10
HSP1_CHICK|P15340　1　ARYRRSRTRSRSPRSRRRRRRSGRRRSPRRRRRY
IPB000492 プロタミン２，ＰＲＭ２　1　1 of 2　7.1e-10
HSP2_PIG|P19757　55　HTRRRRSCRRRRRRACRHRRHRRGCRRIRRRRRCR

クエリ=zc55s.B4.18dek.117　長さ: 117
ファミリー　ストランド　ブロック　合わせたＥ－値
IPB000492 プロタミン２，ＰＲＭ２　1　1 of 2　3.4e-05
Q91V94|Q91V94_MESAU63　HRRRRSCRRRRRHSCRHRRRHRRGCRRSRRRRRCR
IPB000221　プロタミンＰ１　1　1 of 1　0.0013
HSP1_MOUSE|P02319　1　ARYRCCRSKSRSRCRRRRRRCRRRRRRCCRRRRR

クエリ=zc37.B9.2de.p1　長さ: 918
ファミリー　ストランド　ブロック　合わせたＥ－値IPB000492　プロタミン２，ＰＲＭ２　1　1 of 2　2.8e-05
HSP2_ERYPA|Q9GKM0　69　RRRHRSCRRRRRRSCRHRRRHRRGCRTRRRRCRRY
IPB000221 プロタミンＰ１　1　1 of 1　0.0001
HSP1_CAVPO|P35304　1　ARYRCCRSPSRSRCRRRRRRFYRRRRRCHRRRRR

例として提示された配列：
以下の全長ゲノム（ＴＴＶ）
gbCsCt38.2ikn.1.726　(TTV-HD15, ORF1=726aa)
gbDhDi43.4rp.1.765　(TTV-HD16, ORF1=765aa)
rheu.ef.242.746　(TTV-HD19, ORF1=746aa)

uro705rev.1a.74 (TTV-HD18, ORF1a=74aa)

以下の全長ゲノム（μＴＴＶ）：
zpr5.B4.12dk (mTTV-HD15. ORF=208aa)

（ーからの）転写体：
zc55s.B4.18dek.117 (TTV-HD15, ORF=117aa)
zc37.B9.2de.p1 (TTV-HD20, ORF=109aa)

ガラニン：
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
HMMファイル: smart.hmm
配列ファイル: gbDhDi33.33ik.1c.417
ガラニン：１のドメイン１、２６４から３６７：スコア－２２．９、Ｅ＝６．５

```
                  *->atlGLgsPvkekrGWtLnsAGYLLGPHAidnHRsFsdKhGLtgKREL
                      t  L  P +  r   + s    LGP        ++ ++G+ +KR +
  gbDhDi33.3   264    STHELPDPDRHPRMLQV-SDPTKLGPKT--AFHKWDWRRGMLSKRSI 307

                  e..pEdearpGsfdrplses.nivrtiiefLsfLhLkeaGaLdrLpglPa
                  ++  Ed      +++pl+ ++n   t +             L+ L +
  gbDhDi33.3   308 KrvQEDSTDDEYVAGPLPRKrNKFDTRVQGPPTPEKESYTLLQALQESGQ 357

                  aasseDlers<-*
                    sseD e++
  gbDhDi33.3   358 ESSSEDQEQA    367
```

gbDfDg33.48ikn.1b.179
ガラニン：１のドメイン１、２６から１２９：スコア－２１．０、Ｅ＝３．９

```
                  *->atlGLgsPvkekrGWtLnsAGYLLGPHAidnHRsFsdKhGLtgKREL
                      t  L  P +  r   + s    LGP  +     ++ ++G+ +KR +
  gbDfDg33.4    26    STHELPDPDRHPRMLQV-SDPTKLGPKTV--FHKWDWRRGMLSKRSI 69

                  e..pEdearpGsfdrplses.nivrtiiefLsfLhLkeaGaLdrLpglPa
                  ++  Ed      +++pl+ ++n   t +             L+ L +
  gbDfDg33.4    70 KrvQEDSTDDEYVAGPLPRKrNKFDTRVQGPPTPEKESYTLLQALQESGQ 119

                  aasseDlers<-*
                    sseD e++
  gbDfDg33.4   120 ESSSEDQEQA    129
```

HMMファイル: smart.hmm
配列ファイル: gbDhDi33.32ikn.1.648
ガラニン：１のドメイン１、４９５から５９８：スコア－２４．５、Ｅ＝９．７

```
                  *->atlGLgsPvkekrGWtLnsAGYLLGPHAidnHRsFsdKhGLtgKREL
                      t  L  P +  r   + s    LGP  +     ++ ++G+ +KR +
  gbDhDi33.3   495    STHELPDPDRHPRMLQV-SDPTKLGPKTV--FHKWDWRRGMLSKRSI 538
```

```
                  .epEdearpGs.fdrplses.nivrtiiefLsfLhLkeaGaLdrLpglPa
                  ++   +   G  +++pl+ ++n   t +            L+ L +
  gbDhDi33.3   539 kRVQGDSTDGEyVAGPLPRKrNKFDTRVQGPPTPEKESYTLLQALQESGQ 588

                  aasseDlers<-*
                    sseD e++
  gbDhDi33.3   589 ESSSEDQEQA    598
```

gbDfDg33.45ikn.1b.210

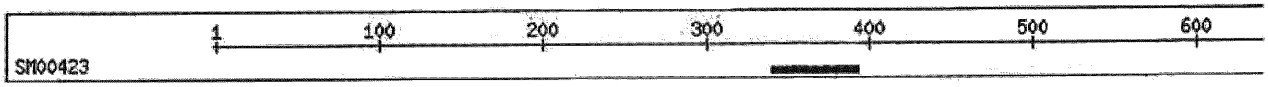
ガラニン：１のドメイン１、５７から１６０：スコア－２３．１、Ｅ＝６．８

```
                  *->atlGLgsPvkekrGWtLnsAGYLLGPHAidnHRsFsdKhGLtgKREL
                      t  L  P +  r   + s   LGP  +    ++  +G+ +KR +
  gbDfDg33.4    57    STHELPDPDRHPRMLQV-SDPTKLGPKTV--FHKWDWGRGMLSKRSI 100

                  e..pEdearpGsfdrplses.nivrtiiefLsfLhLkeaGaLdrLpglPa
                  ++  Ed      +++pl+ ++n   t +            L+ L +
  gbDfDg33.4   101 KrvQEDSTDDEYVAGPLPRKrNKFDTRVQGPPTPEKESYTLLQALQESGQ 150

                  aasseDlers<-*
                    sseD e++
  gbDfDg33.4   151 ESSSEDQEQA    160
```

プレキシン／セマフォリン／インテグリンタイプの反復シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
ＨＭＭファイル：ｓｍａｒｔ．ｈｍｍ
配列ファイル：gbDhDi33.32ikn.1.648
ｐｓｉｎｅｗ７：１のドメイン１、３４１から３９４：スコア－１６．８、Ｅ＝３．９

```
                  *->rCsqygv...tsCseCllardpyg......CgWCssegrCtrg.erC
                      Cs  +++ +t+ s C+l++ p      + C W +   +Ct  ++++
  gbDhDi33.3   341    WCSEKSSkldTTKSKCILRDFPLWamaygyCDWVV---KCTGVsSAW 384

                  derrgsrqnwssgpssqCp<-*
                  + +r+    +       Cp
  gbDhDi33.3   385 TDMRI----AI-----ICP    394
```

Ｉｎｔｅｒｐｒｏ：ＩＰＲ００３６５９　プレキシン／セマフォリン／インテグリン
エレメント定義を示すためにはマウスを移動させる。元のデータを示すためにはクリックする。
【００４７】
【表１】



ＩＰＲ００３６５９；ＩＰＲ０１６２０１；（プレキシン様）は１３８３蛋白質にマッチする。短い名称　プレキシン様フルネーム

プレキシン／セマフォリン／インテグリン型反復シグネチャーＳＭＡＲＴ:ＳＭ００４２３　ＰＳＩ

子供ＩＰＲ０１６２０１　プレキシン様折り畳み（６１９の蛋白質にマッチする）。ＩＰＲ０１２０１３において、インテグリンベーターサブユニット（９の蛋白質にマッチする）。
ＩＰＲ０２０７０７　チロシン－蛋白質キナーゼ、肝細胞成長因子レセプター（３２の蛋白質にマッチする）。
ＩＰＲ０２０７３９　チロシン－プロテインキナーゼ、ＭＳＰ受容体（１８の蛋白質にマッチする）。要約。これはプレキシン、セマフォリンおよびインテグリンにおいて見出されたドメインである。プレキシンは神経および上皮組織の発達に関与している；セマフォリンはニューロン成長円錐の崩壊および麻痺を誘導し；およびインテグリンは上皮細胞の接着または移動機能を媒介することができる。例。- - - -

ｇｒ；ＰＲＯＴＥＩＮ　ＥＮＧ．７（２）１９５－２０３（１９９４）。
【００４８】
　ガストリンおよびコレシストキニン（ＣＣＫ）は共通のＣ－末端配列ＧＷＭＤＦを共有する天然に生じるペプチドである；
ｇｄ；全生物学的活性は
ｇｄ；この領域［６］に存在する。問題とする主たるガストリンの生理学的役割は胃における酸分泌を刺激することであり；
ｇｄ；それは胃の粘膜に対する栄養性効果も有する［６］。
ｇｄ；ガストリンは単一の遺伝子転写体から生成され、
ｇｄ；および、大部分は胃および腸において見出されるが、迷走神経においても見出される。
ｇｄ；ＣＣＫＢ受容体はＣＮＳにおいて広く普及した分布を有し、および
ｇｄ；ＣＣＫ－関連ペプチドによって引き起こされた恐慌－不安攻撃の病因において示されている［６］。
ｇｄ；末梢においては、より限定された分布を有し
ｇｄ；そこでは、それは平滑筋および分泌腺で見出されている。
ｇｄ；ガストリンＲは、ガストリン（ＣＣＫＢ）受容体についてのシグネチャーを提供する９－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；フィンガープリントは５つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフはループまたはＮ－およびＣ－末端領域いずれか内の保存されたセクションから引き出され、
ｇｄ；ガストリン受容体を特徴付けるが、
ｇｄ；それらをロドプシン様スーパーファミリーの残りから識別する整列の領域に焦点を当て－
ｇｄ；モチーフ１および２はＮ－末端に存在し；
ｇｄ；モチーフ３は第一の外部ループにわたり；
ｇｄ；モチーフ４は第二の細胞質ループにわたり；モチーフ５および６は第二の外部ループにわたり；
ｇｄ；モチーフ７および８は第三の細胞質ループにわたり；
ｇｄ；およびモチーフ９はＣ－末端に存在する。ＯＷＬ２８．０上の２つの反復が収束に到達するのに必要であり、
ｇｄ；その時点で、７つの配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；いくつかの部分的マッチも見出され、その全てはガストリン断片、
ｇｄ；またはコレシストキニンタイプＡ受容体ファミリーの膜である。
ｆｃ；ガストリンＲ８
ｆｌ；7
ft; ガストリンレセプターモチーフVIII - 2

fd; LAGEDGDGCYVQLPRSR	GASR_RABIT	288	31
fd; VAGEDNDGCYVQLPRSR	GASR_PRANA	289	30
fd; LAGEDGDGCYVQLPRSR	GASR_BOVIN	290	31
fd; AVGEDSDGCYVQLPRSR	GASR_HUMAN	285	26
fd; LAGEDGDGCYVQLPRSR	GASR_CANFA	289	29
fd; LTGEDSDGCYVQLPRSR	GASR_MOUSE	291	32
fd; VAGEDSDGCCVQLPRSR	GASR_RAT	290	31

コラゲナーゼ
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -

```
ＨＭＭファイル：                 pfam.hmm
配列ファイル：             rheu.ef.241.736
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -
ペプチダーゼ＿Ｍ９：１のドメイン１、１２５から４１２：スコア－１５２．５、Ｅ＝７
．５
                    *->msrlaelyllGdsiKgrhDnlWLaaaemlsYyApegkselgidicqa
                          l  ly        r  n W + +e l+     g+      +
  rheu.ef.24   125    --TLRILYDEF----TRFMNFWTVSNEDLDLCRYVGCKLIF--FKHP 163

                    klelaakVlPy..lyeCsgpaa.irsqdltdgqaAsaCdilrnkekdfhq
                    + +    + ++++    +++aa+i    +  ++      +l       h+
  rheu.ef.24   164 TVDFIVQINTQppFLDTHLTAAsIHPGIMMLSKRRILIPSLKTRPSRKHR 213

                    vkytGktPVaDDgntrveVgvfvseedykrYSafaSKEVkaqFgrvtdNG
                    v+      V     ++ +        d + +S fa           t  +
  rheu.ef.24   214 VVVR----VGAPRLFQDKWYPQSDLCDTVLLSIFA----------TACD 248

                    GmYLEGNPsdagNqvrF..iAYEeaklnadlsigNlehEYthY...LDgR
                     +Y  G P   +  v+F+   + + k   ++s  N+e + thY+++L +
  rheu.ef.24   249 LQYPFGSPLTENPCVNFqiLGPHYKKHL-SISSTNDETNKTHYesnLFNK 297

                    fdtYGtFsrnleeshivWWeEGfAEYvhYkqgGvPyqaApeligqgskly
                      +Y tF   ++     + e G+   v      v ++  + ++g     +
  rheu.ef.24   298 TELYNTFQTIAQ-----LKETGRTSGVNPNWTSVQNTTPLNQAGNN---A 339

                    lsdvftTTeeGyAElFAGShDtdRIyRWGYLA.vrf......mletnHnr
                    ++ + t++         G +  d I     ++++rf++ + ++l  n +
  rheu.ef.24   340 QNSRDTWY---K-----GNTYNDNISKLAEITrQRFksatisALP-NYPT 380

                    dvesllvhsRyGnsfafyaylvkllgymYnnefgiw<-*
                     + ++l ++ +G     y+ ++  +g  Y    g++
  rheu.ef.24   381 IMSTDLYEYHSG----IYSSIFLSAGRSYFETTGAY    412

rheu.ef.241.736
ペプチダーゼ＿Ｍ９：１のドメイン１、１２５から４１２：スコア－１５２．５、Ｅ＝７
．５
                    *->msrlaelyllGdsiKgrhDnlWLaaaemlsYyApegkselgidicqa
                          l  ly        r  n W + +e l+     g+      +
  rheu.ef.24   125    --TLRILYDEF----TRFMNFWTVSNEDLDLCRYVGCKLIF--FKHP 163

                    klelaakVlPy..lyeCsgpaa.irsqdltdgqaAsaCdilrnkekdfhq
                    + +    + ++++    +++aa+i    +  ++      +l       h+
  rheu.ef.24   164 TVDFIVQINTQppFLDTHLTAAsIHPGIMMLSKRRILIPSLKTRPSRKHR 213

                    vkytGktPVaDDgntrveVgvfvseedykrYSafaSKEVkaqFgrvtdNG
                    v+      V     ++ +        d + +S fa           t  +
  rheu.ef.24   214 VVVR----VGAPRLFQDKWYPQSDLCDTVLLSIFA----------TACD 248

                    GmYLEGNPsdagNqvrF..iAYEeaklnadlsigNlehEYthY...LDgR
                     +Y  G P   +  v+F+   + + k   ++s  N+e + thY+++L +
```

```
  rheu.ef.24   249 LQYPFGSPLTENPCVNFqiLGPHYKKHL-SISSTNDETNKTHYesnLFNK 297

                   fdtYGtFsrnleeshivWWeEGfAEYvhYkqgGvPyqaApeligqgsklv
                     +Y tF   ++     + e G+   v      v ++  + ++g     +
  rheu.ef.24   298 TELYNTFQTIAQ-----LKETGRTSGVNPNWTSVQNTTPLNQAGNN---A 339

                   lsdvftTTeeGyAElFAGShDtdRIyRWGYLA.vrf......mletnHnr
                   ++ + t++         G +  d I     ++++rf++ + ++l  n +
  rheu.ef.24   340 QNSRDTWY---K-----GNTYNDNISKLAEITrQRFksatisALP-NYPT 380

                   dvesllvhsRyGnsfafyaylvkllgymYnnefgiw<-*
                    + ++l ++ +G     y+ ++  +g  Y    g++
  rheu.ef.24   381 IMSTDLYEYHSG----IYSSIFLSAGRSYFETTGAY    412
```

＃＝ＧＦ　ＩＤ　ペプチダーゼ＿Ｍ９
＃＝ＧＦ　ＡＣ　ＰＦ０１７５２．９
＃＝ＧＦ　ＤＥ　コラゲナーゼ
＃＝ＧＦ　ＡＵ　ベイトマン　Ａ
＃＝ＧＦ　ＳＥ　ＳＷＩＳＳ－ＰＲＯＴ
＃＝ＧＦ　ＲＭ　７５８２０１７
＃＝ＧＦ　ＲＴ　Ｖｉｂｒｉｏ　ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓからの細胞外プロテアーゼ遺伝子の
＃＝ＧＦ　ＲＴ　分子分析。

```
#=GF RA   Lee CY, Su SC, Liaw RB;
#=GF RL   Microbiology 1995;141:2569-2576.
#=GF RM   8282691
#=GF RT   Purification and characterization of Clostridium perfringens
#=GF RT   120- kilodalton collagenase and nucleotide sequence of the
#=GF RT   corresponding gene.
#=GF RA   Matsushita O, Yoshihara K, Katayama S, Minami J, Okabe A;
#=GF RL   J Bacteriol 1994;176:149-156.
#=GF DR   INTERPRO; IPR013510;
#=GF DR   MEROPS; M9;
#=GF CC   This family of enzymes break down collagens.
```

コラーゲンらせん反復
ＢＬＫＰＲＯＢバージョン　５／２１／００．１
データベース=/gcg/husar/gcgdata/gcgblimps/blocksplus.dat
==========
著作権（Ｃ）１９９２－６　フレッド・ハッチンソン・ガン研究センター
研究においてＢＬＯＣＫＳを用いた場合には、Ｓｔｅｖｅｎ　Ｈｅｎｉｋｏｆｆ　ａｎｄ　Ｊｏｒｊａ　Ｇ．Ｈｅｎｉｋｏｆｆ,Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｆａｍｉｌｙ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｂａｓｅｄｏｎ　Ｓｅａｒｃｈｉｎｇ　ａ　Ｄａｔａｂａｓｅ　ｏｆ　Ｂｌｏｃｋｓ,Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　１９:９７－１０７(１９９４)を引用されたい。
==========
　各番号の結果はプロサイト（ＰＲＯＳＩＴＥ）またはプリンツ（ＰＲＩＮＴＳ）からの１以上のブロックよりなる。
==========
ｇｂＤｈＤｉ３３．３５ｉｋｎ．２．１２８．ｐｅｐ
ファミリー　　ストランド　ブロック　　合わせたＥ

```
－値
ＩＰＢ００８１６１　コラーゲンらせん反復　　１　　１の１　　０．００７
７
＞ＩＰＢ００８１６１　１／１は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００７７：コラー
ゲンらせん反復
ブロック　　フレーム　　位置（ａａ）　　ブロックＥ－値
IPB008161   0        49-91              0.007
他の報告された整列：
IPB008161          <->
O16787|O16787_CAEEL143     GAPGPPGLPGPKGPRGPAGIEGKPGRLGEDNRPGPPGPPGVRG
                           | | ||       | ||||  | |  |     |  | |   ||
gbDhDi33.35ikn.2.1 49      GPPRPPPGLDQLNPEGPAGPGGPPAILPALPAPADPEPAPRRG

クエリ=rheu.ef.241.148 長さ: 148　タイプ: P
＞ＩＰＢ００８１６１　１／１は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００７５：コラー
ゲンらせん反復
ブロック　　フレーム　　位置（ａａ）　　ブロックＥ－値
IPB008161   0        67-109             0.0068
他の報告された整列:
IPB008161          <->
Q9L470_STAEP       1076    GKPAEPGKPAEPGKPAEPGTPAEPGKPAEPGTPAEPGKPAEPG
                                 | |  || |  | ||     || |    |||  |
rheu.ef.241.148    67      HLATTLGRPPRPGPPGGPRTPQIRnLPALPAPQGEPGDRATWR

クエリ=rheu.ef.238rev.148_2774.sreformat　長さ: 148
＞ＩＰＢ００８１６１　１／１は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００７５：コラー
ゲンらせん反復

ブロック　　フレーム　　位置（ａａ）　　ブロックＥ－値
IPB008161   0        67-109             0.0068
他の報告された整列:

IPB008161          <->
Q9L470_STAEP       1076    GKPAEPGKPAEPGKPAEPGTPAEPGKPAEPGTPAEPGKPAEPG
                                 | |  || |  | ||     || |    |||  |
rheu.ef.238rev.148 67      HLATTLGRPPRPGPPGGPRTPQIRnLPALPAPQGEPGDRATWR
=

ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -
HMMファイル:                 pfam.hmm
配列ファイル:              rheu.ef.241.148
コラーゲン：１のドメイン１、７３から１３３：スコア－７４．８、Ｅ＝３．５
                   *->GppGppGppGppGppGppGppGppGpaGapGppGppGe.pGpPGppGppG
                      G+p +pGppG p  p  +  p  + ++G+pG++   +G+ G++ + G
  rheu.ef.24    73    GRPPRPGPPGGPRTPQIRNLPALPAPQGEPGDRATwRGASGADAAGG 119

                     ppGppGapGapGpp<-*
```

```
                    G++Ga+G
  rheu.ef.24   120 DGGERGADGGDPGD    133

ｒｈｅｕ．ｅｆ．２３８ｒｅｖ．１４８
コラーゲン　コラーゲン三重らせん反復（２０コピー）
コラーゲン：１のドメイン１、７３から１３３：スコア－７４．８、Ｅ＝３．５
                  *->GppGppGppGppGppGppGppGpaGapGppGppGe.pGpPGppGppG
                     G+p +pGppG p  p  +  p  + ++G+pG++   +G+ G++ + G
  rheu.ef.23    73   GRPPRPGPPGGPRTPQIRNLPALPAPQGEPGDRATwRGASGADAAGG 119
                   ppGppGapGapGpp<-*
                     G++Ga+G
  rheu.ef.23   120 DGGERGADGGDPGD    133

#＝ＧＦ　ＩＤ　コラーゲン
#＝ＧＦ　ＡＣ　　ＰＦ０１３９１．１０
#＝ＧＦ　ＤＥ　コラーゲン三重らせん反復（２０コピー）
#＝ＧＦ　ＡＵ　ベイトマンＡ、Ｅｄｄｙ　ＳＲ
#＝ＧＦ　ＳＥ　Ｓｗｉｓｓｐｒｏｔ
#＝ＧＦ　ＴＰ　反復
#=GF BM   hmmbuild -F --prior PRIORHMM_ls.ann SEED.ann
#=GF BM   hmmcalibrate --seed 0 HMM_ls
#=GF BM   hmmbuild -f -F --prior PRIORHMM_fs.ann SEED.ann
#=GF BM   hmmcalibrate --seed 0 HMM_fs
#=GF AM   byscore
#=GF RM   8240831
#=GF RT  コラーゲンスーパーファミリーの新しいメンバー
#=GF RA   Mayne R, Brewton RG;
#=GF RL   Curr Opin Cell Biol 1993;5:883-890.
#=GF DR   INTERPRO; IPR008160;
#=GF DR   SCOP; 1a9a; fa;
#=GF DR   MIM; 240400;
#＝ＧＦ　ＤＣ　壊血病はコラーゲンに関連する。
#＝ＧＦ　ＣＣ　このファミリーのメンバーはコラーゲンスーパーファミリー［１］に属
する。
#＝ＧＦ　ＣＣ　コラーゲンは、一般に、結合組織構造の形成に関与する、
#＝ＧＦ　ＣＣ　細胞外構造蛋白質である。整列は、
#＝ＧＦ　ＣＣ　三重らせんを形成するＧ－Ｘ－Ｙ反復の２０コピーを含有する。
#＝ＧＦ　ＣＣ　該反復の第一の位置はグリシンであり、
#＝ＧＦ　ＣＣ　第二および第三の位置は頻繁にプロリンおよびヒドロキシプロリンであ
るいずれかの残基であり得る。
#＝ＧＦ　ＣＣ　コラーゲンは、プロリンヒドロキシラーゼによって翻訳後に修飾されて
、
#＝ＧＦ　ＣＣ　ヒドロキシプロリン残基を形成する。
#＝ＧＦ　ＣＣ　欠陥があるヒドロキシル化は壊血病の原因である。
#＝ＧＦ　ＣＣ　コラーゲンスーパーファミリーのいくつかのメンバーは結合組織構造に
関与しないが、
#＝ＧＦ　ＣＣ　同一の三重らせん構造
#＝ＧＦ　ＣＣ　を共有する。
```

雄特異的精子蛋白質

ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
HMMファイル:　　pfam.hmm
配列ファイル:　　gbDhDi33.34ik.2.128
- -
ＭＳＳＰ：１のドメイン１、５９から１１６：スコア－９．５、Ｅ＝８．９

```
                  *->vgGPCgpCGPCggpcCGsccsPCg.gpCgPCgpCGpCGPccggCGPC
                        P gp GP g+p+      P  ++p  P  p   CG ++ g
  gbDhDi33.3    59    QLNPEGPAGPGGPPAIL----PALpAPADPE-PAPRCGGRADGGAAA 100

                  GpCGPCCGttekycGl<-*
                  G       t  +   l
  gbDhDi33.3   101 GAAADADHTGYEEGDL    116
```

#=GF ID　MSSP
#=GF AC　PF03940.5
＃＝ＧＦ　ＤＥ　雄特異的精子蛋白質
ショウジョウバエ蛋白質のこのファミリーでは、反復モチーフＣ－Ｇ－Ｐが典型的である。

<u>微生物コラゲナーゼメタロプロテアーゼ（Ｍ９）シグネチャー</u>
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
HMMファイル:　　prints.hmm
配列ファイル:　　gbDhDi43.4rp.1.765

ＭＩＣＯＬＬＰＴＡＳＥ＿１：１のドメイン１、３１１から３２８：スコア５．３、Ｅ＝５．７７

```
                  *->gletLveflRAGYYvrfyn<-*
                      le+ +++ RA Y   f++
  gbDhDi43.4   311    TLEN-ILYTRASYWNSFHA    328
```

MICOLLPTASE
gx; PR00931
gn; 化合物(5)
ga;１９９８年９月９日; 更新１９９９年６月７日
gt;微生物コラゲナーゼメタロプロテアーゼ（Ｍ９）シグネチャー
gp; PRINTS; PR00756 ALADIPTASE; PR00791 PEPDIPTASEA; PR00730 THERMOLYSIN
gp; PRINTS; PR00787 NEUTRALPTASE; PR00782 LSHMANOLYSIN; PR00997 FRAGILYSIN
gp; PRINTS; PR00786 NEPRILYSIN; PR00765 CRBOXYPTASEA; PR00932 AMINO1PTASE
gp; PRINTS; PR00789 OSIALOPTASE; PR00933 BLYTICPTASE; PR00934 XHISDIPTASE
gp; PRINTS; PR00919 THERMOPTASE; PR00998 CRBOXYPTASET; PR00768 DEUTEROLYSIN
gp; PRINTS; PR00999 FUNGALYSIN; PR01000 SREBPS2PTASE
gp; INTERPRO; IPR002169
gp; PROSITE; PS00142 ZINC_PROTEASE
gp; PFAM; PF00099

gr; 1. RAWLINGS, N.D. AND BARRETT, A.J.
gr; Evolutionary families of metallopeptidases.
gr; METHODS ENZYMOL. 248 183-228 (1995).
gr; 2. RAWLINGS, N.D. AND BARRETT, A.J.
gr; MEROPS - Peptidase Database
gr; http://www.bi.bbsrc.ac.uk/merops/merops.htm
gr; 3. RAWLINGS, N.D. AND BARRETT, A.J.
gr; Family M9 - Clan MA - Microbial collagenase
gr; http://www.bi.bbsrc.ac.uk/merops/famcards/m9.htm
gr; 4. BARRETT, A.J., RAWLINGS, N.D. AND WOESSNER, J.F.
gr; Vibrio collagenase.
gr; IN HANDBOOK OF PROTEOLYTIC ENZYMES, ACADEMIC PRESS, 1998, PP.1096-1098.
gr; 5. BARRETT, A.J., RAWLINGS, N.D. AND WOESSNER, J.F.
gr; Clostridium collagenases.
gr; IN HANDBOOK OF PROTEOLYTIC ENZYMES, ACADEMIC PRESS, 1998, PP.1098-1102.
gr; 6. MATSUSHITA, O., YOSHIHARA, K., KATAYAMA, S., MINAMI, J. AND OKABE, A.
ｇｒ；Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ　１２０－キロダルトンコラゲナーゼおよび対応する遺伝子のヌクレオチド配列の
ｇｒ；精製および特徴付け
ｇｒ；Ｊ．ＢＡＣＴＥＲＩＯＬ．１７６　１４９－１５６（１９９４）。
ｇｄ；メタロプロテアーゼはプロテアーゼの４つの主なタイプの最も多様なものであり、
ｇｄ；３０を超えるファミリーが今日までに同定されている［１］。これらのうち、
ｇｄ；半分程度がＨＥＸＸＨモチーフを含有し、それは結晶学的実験において、金属結合部位［１］の一部を形成することが示されている、
ｇｄ；ＨＥＸＸＨモチーフを含有する。ＨＥＸＸＨモチーフは、
ｇｄ；比較的普通であるが、ａｂＸＨＥｂｂＨｂｃとしてのメタロプロテアーゼについてより厳格に定義することができ、
ｇｄ；ここにおいて、ａは最もしばしばバリンまたはスレオニンであり、および
ｇｄ；サーモリシンおよびネプリリシンにおいてＳ１’サブ部位の一部を形成し、
ｇｄ；ｂは非荷電残基であり、およびｃは疎水性残基である。プロリンは、
ｇｄ；この部位で決して見出されず、
ｇｄ；恐らくは、それはメタロプロテアーゼにおけるこのモチーフによって採用されたｇｄ；らせん構造を破壊するだろうからである［１］。
ｇｄ；メタロプロテアーゼはそれらの金属結合残基に基づいて５つの群に分けることができる：
ｇｄ；第一の３つはＨＥＸＸＨモチーフを含有し、
ｇｄ；他の２つはそうではない［１］。第一の群において、グルタミン酸は活性な部位を完成し－
ｇｄ；これらはＨＥＸＸＨ＋Ｅと名付けられ：この群における全てのファミリーはいくつかの配列の関係を示し、
ｇｄ；および族ＭＡが割り当てられている［１］。過剰な金属結合残基として第三のヒスチジンを有する第二の群は、
ｇｄ；ＨＥＸＸＨ＋Ｈと名付けられており、
ｇｄ；およびそれらの関係間に基づいて族ＭＢにグループ分けされている［１］。
ｇｄ；第三の群において、さらなる金属結合残基は未だ同定されていない。
ｇｄ；第四の群は多様であり－金属結合残基は、
ｇｄ；知られているが、ＨＥＸＸＨモチーフを形成しない。および、第五の群は、
ｇｄ；残りのファミリーを含み、そこでは、金属結合残基は未だ知られていない［１，２］。
ｇｄ；微生物コラゲナーゼはＶｉｂｒｉｏ属およびＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ属の双方の細

菌から同定されている。
ｇｄ；それらは、ＭＡ族の一部を形成する、Ｍ２５プロテアーゼファミリーに属する、
ｇｄ；亜鉛－含有メタロペプチダーゼである［１，３］。
ｇｄ；コラゲナーゼは細菌攻撃の間に用いて、侵入の間に宿主のコラーゲンバリアーを分解する。
ｇｄ；Ｖｉｂｒｉｏ細菌は非－病原性であり、および
ｇｄ；病院で時々用いられて、火傷および潰瘍からの死滅した組織を除去する［４］。
ｇｄ；Ｃｌｏｓｔｒｉｕｍ　ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃｕｍはガス壊疽を引き起こす病原体であり；
ｇｄ；それにも拘わらず、単離されたコラゲナーゼは床ずれを治療するのに用いられてきた［５］。
ｇｄ；コラーゲンの開裂はＶｉｂｒｉｏ細菌中のＸａａ＋Ｇｌｙにおいて、および
ｇｄ；Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍコラゲナーゼ中のＹａａ＋Ｇｌｙ結合において起こる［４，５］。
ｇｄ；Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓからの遺伝子産物の一次構造の分析は、
ｇｄ；該酵素が推定シグナル配列を含有する８６残基のストレッチで生産することを明らかとした［６］。
ｇｄ；このストレッチ内で、ＰＬＧＰ、コラゲナーゼ基質に典型的なアミノ酸配列が見出される。
ｇｄ；この配列は、かくして、コラゲナーゼの自己－プロセッシングに
ｇｄ；関連し得る［６］。
ｇｄ；ＭＩＣＯＬＬＰＴＡＳＥは、微生物コラゲナーゼ亜鉛メタロペプチダーゼについての
ｇｄ；シグネチャーを提供する５－エレメントフィンガープリントである（Ｍ９）。該フィンガープリントは
ｇｄ；４つの配列の最初の整列に由来するものであった：モチーフは、
ｇｄ；実質的に全整列の長さにわたる保存された領域から引き出され－
ｇｄ；モチーフ４はＨＥＸＸＨ活性部位を記載する、
ｇｄ；プロサイトパターン亜鉛＿プロテアーゼ（ＰＳ００１４２）
ｇｄ；によってコードされる領域を含み；
ｇｄ；およびモチーフ５は活性部位グルタメートを含有する。ＯＷＬ３１．１上の反復は、収束に到達する必要があり、
ｇｄ；その時点において、８つの配列を含む真の組が同定された。

tp; COLA_CLOPE　　054108　　COLA_VIBAL　　Q46085
tp; COLA_VIBPA
sn; ４つのエレメントを含むコード
st; O86030
tt; COLA_CLOPE　　微生物コラゲナーゼ前駆体（ＥＣ　３．４．２４．３）（１２０ＫＤコラゲナーゼ）－Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ
tt; 054108　　推定分泌プロテアーゼ－Ｓｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓ　ｃｏｅｌｉｃｏｌｏｒ。
tt; COLA_VIBAL　　微生物コラゲナーゼ前駆体（ＥＣ　３．４．２４．３）－Ｖｉｂｒｉｏ　ａｌｇｉｎｏｌｙｔｉｃｕｓ。
tt; Q46085　　コラゲナーゼ前駆体－Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃｕｍ。
tt; COLA_VIBPA　　微生物コラゲナーゼ前駆体（ＥＣ　３．４．２４．３）－Ｖｉｂｒｉｏ　ｐａｒａｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ。
tt; O86030　　コラゲナーゼ－Ｖｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅ。

ic; MICOLLPTASE1
il; 19
it; 微生物コラゲナーゼモチーフＩ－１
id; GIPTLVEFLRAGYYLGFYN COLA_CLOPE 159 159
id; ELETLFLYLRAGYYAEFYN COLA_VIBAL 144 144
id; VLENLGEFVRAAYYVRYNA COLA_VIBPA 97 97
id; RLENYGEFIRAAYYVRYNA AF080248 97 97
bb;

ＭＩＣ１ミクロネーム蛋白質シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル：　rheu.ef.242.746

MIC1MICRNEME_5:１のドメイン１、４４８から４６３：スコア６．６、Ｅ＝４．４
->TyiStkLdVaVGSCHk<-
T t+L Va GSC
rheu.ef.24 448 TKADTQLIVAGGSCKA 463

ｇｃ；ＭＩＣ１ＭＩＣＲＮＥＭＥ
ｇｘ；ＰＲ０１７４４
ｇｎ；化合物（７）
ｇａ；２００２年７月３日
ｇｔ；ＭＩＣ１ミクロネーム蛋白質シグネチャー
gr; 1. SIBLEY, L.D., MORDUE, D. AND HOWE, K.
gr; Experimental approaches to understanding virulence in toxoplasmosis.
gr; IMMUNOBIOL. 201 210-224 (1999).
gr; 2. CARRUTHERS, V.B.
gr; Armed and dangerous: Toxoplasma gondii uses an arsenal of secretory proteins

gr; to infect host cells.
gr; PARASITOL.INT. 48 1-10 (1999).
gr; 3. FOURMAUX, M.N., ACHBAROU, A., MERCEREAU-PUIJALON, O., BIDERRE, C.,
gr; BRICHE, I., LOYENS, A., ODBERG-FERRAGUT, C., CAMUS, D. AND DUBREMETZ, J.F.
gr; The MIC1 microneme protein of Toxoplasma gondii contains a duplicated
gr; receptor-like domain and binds to host cell surface.
gr; MOL.BIOCHEM.PARASITOL. 20 201-210 (1996).
gr; 4. LOURENCO, E.V., PEREIRA, S.R., FACA, V.M., COELHO-CASTELO, A.A.,
gr; MINEO, J.R., ROQUE-BARREIRA, M.C., GREENE, L.J. AND PANUNTO-CASTELO, A.
gr; Toxoplasma gondii micronemal protein MIC1 is a lactose-binding lectin.
gr; GLYCOBIOL. 11 541-547 (2001).
gr; 5. KELLER, N., NAGULESWARAN, A., CANNAS, A., VONLAUFEN, N., BIENZ, M.,
gr; BJORKMAN, C., BOHNE, W. AND HEMPHILL, A.
ｇｒ；硫酸化宿主細胞表面グリコサミノグリカンと相互作用する、
ｇｒ；Ｎｅｏｓｐｏｒａ　ｃａｎｉｎｕｍミクロネーム蛋白質（ＮｃＭＩＣ１）の同定。
ｇｒ；ＩＮＦＥＣＴ．ＩＭＭＵＮ．７０　１８７－１９８（２００２）。
ｇｄ；Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉは、変化した宿主に関連する複雑なライフス

タイルを持つ、
ｇｄ；偏性細胞内アピコンプレクサ原生動物寄生虫である［１］。
ｇｄ；それは２つの成長の相：ネコ宿主における腸相、および他の哺乳動物における腸外相を有する。感染されたネコからの卵母細胞は発生して、
ｇｄ；タキゾイトとなり、結局は、腸外宿主においてブラディゾイトおよびゾイトシストとなる［１］。
ｇｄ；寄生虫の伝播は感染したネコまたは生の／調理中の肉との接触を介して起こり；
ｇｄ；免疫無防備個体においては、それはひどい、しばしば致死的なトキソプラズマ症を引き起こし得る。
ｇｄ；健康なヒトにおける急性感染は、時々、組織損傷も引き起こし得る［１］。
ｇｄ；原生動物は種々の分泌性および抗原性蛋白質を利用して、
ｇｄ；宿主に侵入し、および細胞内環境へのアクセスを獲得する［２］。
ｇｄ；これらは、ミクロネーム、桿小体、および密な顆粒といわれるＴ．ｇｏｎｄｉｉ細胞における区別されるオルガネラに由来する。それらは侵入の間に特異的時点において放出されて、
ｇｄ；蛋白質がそれらの正しい標的目的地に割り当てられるのを確実とする［２］。
ｇｄ；ＭＩＣ１、ミクロネームから分泌された蛋白質は、寄生虫による宿主細胞認識に関与する、
ｇｄ；４５６－残基の部位である［３］。該蛋白質は、
ｇｄ；感染の間にＴ．ｇｏｎｄｉｉの頂極から放出され、および
ｇｄ；宿主－特異的受容体に付着する［４］。最近の研究は、Ｍｉｃ１がラクトース結合レクチンであり、および
ｇｄ；これを利用して、宿主内皮細胞へのその結合を増強させることを示した［４］。Ｎｅｏｓｐｏｒａ　ｃａｎｉｎｕｍで見出されるＭｉｃ１のホモログは、
ｇｄ；硫酸化宿主細胞－表面グリコサミノグリカンと相互作用する［５］。
ｇｄ；ＭＩＣ１ＭＩＣＲＮＥＭＥは、ＭＩＣ１ミクロネーム蛋白質についてのシグネチャーを提供する、
ｇｄ；７－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは２－配列の最初の整列から由来した：
ｇｄ；モチーフは整列のＣ－末端部分（～３８０アミノ酸）にわたる、
ｇｄ；保存された領域から引き出された。
ｇｄ；ＳＰＴＲ４０＿２０ｆに関する単一の反復は収束に到達するのに必要であり、
ｇｄ；それ以上の配列は出発組を超えて同定されない。
ｂｂ；
ｉｃ；ＭＩＣ１ＭＩＣＲＮＥＭＥ５
ｉｌ；１６
ｉｔ；ＭＩＣ１ミクロネーム蛋白質モチーフＶ－１

id; TFISTKLDVAVGSCHS	O00834	341	133
id; TYSSPQLHVSVGSCHK	Q8WRS0	344	138

自己免疫調節剤（ＡＩＲＥ）シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMMファイル:　prints.hmm
配列ファイル:　rheu.ef.241.736
ＡＩ調節剤＿４：１のドメイン１、１３８から１５２：スコア６．４、Ｅ＝９．２

	->DFWRvLFKDYnLERY<-		
	FW v　D　L RY		
rheu.ef.24　138	NFWTVSNEDLDLCRY		152

rheu.ef.234rev.628
ＡＩ調節剤＿４：１のドメイン１、３０から４４：スコア６．４、Ｅ＝９．２
->DFWRvLFKDYnLERY<-
FW v D L RY
rheu.ef.23 30 NFWTVSNEDLDLCRY 44

rheu.cd.215rev.1.736
ＡＩ調節剤＿４：１のドメイン１、１３８から１５２：スコア６．４、Ｅ＝９．２
->DFWRvLFKDYnLERY<-
FW v D L RY
rheu.cd.21 138 NFWTVSNEDLDLCRY 152

ｇｃ；ＡＩ調節剤
ｇｘ；PR01711
ｇｎ；化合物（８）
ｇａ；２００２年３月１３日
ｇｔ；自己免疫調節剤（ＡＩＲＥ）シグネチャー
gr; 1. The Finnish-German APECED Consortium.
gr; An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring

gr; two PHD-type zinc-finger domains.
gr; NAT.GENET. 17 399-403 (1997).
gr; 2. MITTAZ, L., ROSSIER, C., HEINO, M., PETERSON, P., KROHN, K.J.E., GOS, A.,

gr; MORRIS, M.A., KUDOH, J., SHIMIZU, N., ANTONARAKIS, S.E. AND SCOT, H.S.
gr; Isolation and chatacterisation of the mouse Aire gene.
gr; BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN. 255 483-490 (1999).
gr; 3. PETERSON, H.M., KUDOH, J., NAGAMINE, K., LAGERSTEDT, A., OVOD, V.,
gr; RANKI, A., RANTALA, I., NIEMINEN, M., TUUKKANEN, J., SCOTT, H.S.,
gr; ANTONARAKIS, S.E., SHIMIZU, N. AND KROHN, K.
gr; Autoimmune regulator is expressed in the cells regulating immune tolerance
gr; in thymous medulla.
gr; BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN. 257 821-825 (1999).
gr; 4. KUMAR, P.G., LALORAYA, M., WANG, C.Y., RUAN, Q.G., SEMIROMI, A.D.,
gr; KAO.K.J. AND SHE, J.X.
ｇｒ；自己免疫調節剤（ＡＩＲＥ）はＤＮＡ結合蛋白質である。
ｇｒ；Ｊ．ＢＩＯＬ．ＣＨＥＭ．２７６　４１３５７－４１３６４（２００１）。
ｇｄ；ＡＩＲＥ（自己免疫調節剤）は、ＡＰＥＣＥＤといわれる稀な常染色体劣性遺伝病を担う、
ｇｄ；予測された蛋白質である。多腺性自己免疫症候群Ｉ型（ＡＰＳ１）とも呼ばれる、
ｇｄ；ＡＰＥＣＥＤは、確立された一遺伝子性バックグラウンドを持つ唯一記載された自己免疫疾患であり、
ｇｄ；主要組織適合性複合体領域の外側に位置する。
ｇｄ；それは、３つの主な臨床的存在、慢性粘膜皮膚カンジダ症、上皮小体機能低下症およびアジソン病
ｇｄ；のうちの２つの存在によって特徴付けられる。
ｇｄ；インスリン－依存性真性糖尿病（ＩＤＤＭ）、性腺機能不全、慢性胃炎、白斑、
ｇｄ；自己免疫甲状腺病、エナメル質形成不全、および脱毛症
ｇｄ；を含めた、他の免疫学的に媒介される表現型も存在し得る。

ｇｄ；免疫学的には、ＡＰＥＣＥＤ患者は、カンジダ抗原に対する欠乏したＴ細胞応答、および主として、
ｇｄ；器官－特異的自己抗原に対する自己免疫の結果としての、内分泌系内および外双方の臨床的兆候；
ｇｄ；を有する［１，２］。
ｇｄ；ＡＩＲＥは転写調節剤蛋白質を示唆するモチーフを有する。
ｇｄ；それは植物ホモドメイン（ＰＨＤ）タイプの２つの亜鉛フィンガーを保有する。ＳＡＮＤと呼ばれる、
ｇｄ；推定ＤＮＡ結合ドメイン、ならびに４つの核受容体結合ＬＸＸＬＬモチーフ、
ｇｄ；逆位ＬＸＸＬＬドメイン、および後者の変種（ＦＸＸＬＬ）は、
ｇｄ；この蛋白質が転写共アクチベーターとして機能することを暗示する。さらに、
ｇｄ；ＡＩＲＥ中の高度に保存されたＮ－末端１００－アミノ酸ドメインは、
ｇｄ；いくつかのＳｐ－１００関連蛋白質においてダイマー化ドメインとして機能することが示されている、Ｓｐ１００およびＳｐ１４０蛋白質の均一に染色する（ＨＳＲ）ドメインに対して、
ｇｄ；有意な類似性を示す［２－４］。
ｇｄ；ＡＩＲＥはデュアル細胞下位置を有する。それは胸腺、脾臓、リンパ節および骨髄のような多数の免疫学的に関連する組織において発現されるのみならず、
ｇｄ；それは腎臓、精巣、副腎、肝臓および卵巣のような種々の他の組織においても検出されており、
ｇｄ；これは、ＡＰＥＣＥＤ蛋白質がやはり免疫系の外での機能を有することを示唆する。
ｇｄ；しかしながら、ＡＩＲＥは自己免疫破壊の標的器官において発現されない。
ｇｄ；細胞下レベルにおいて、ＡＩＲＥは、ＮＤ１０としても知られた、前骨髄性白血病核体に似たドメイン、ＡＩＲＥ相同性核蛋白質Ｓｐ１００、Ｓｐ１４０、およびＬｙｓｐ１００に関連する核ドットまたは可能な癌遺伝子ドメインにおいて、まだらな斑点パターンにおける細胞核で見出すことができる。
ｇｄ；ＡＩＲＥの核局所化は、その予測される蛋白質ドメインを踏まえると、
ｇｄ；それは免疫許容性の誘導および維持に関連するメカニズムを調節できることを示唆する［３，４］。
ｇｄ；ＡＩ調節剤は、ＡＩＲＥ自己免疫調節剤についてのシグネチャーを提供する８－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは６つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフは整列のＮ－末端および中央部分にかなりわたる保存された領域から引き出され、
ｇｄ；自己調節剤を特徴付けるが、それらをプロセッシングＳＡＮＤおよびＰＨＤドメインから区別するセクションに焦点を当てている。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３９＿１７ｆについての２つの反復は収束に到達することが要求され、その時点において、
ｇｄ；１４の配列を含む真の組が同定された。

ｆｃ；ＡＩ調節剤４
fl; 15
ｆｔ；自己免疫調節剤（ＡＩＲＥ）モチーフ　ＩＶ－１
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9JLW0 77 18
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9Z0E3 77 18
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9JLX0 77 18
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9JLW9 77 18
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9JLW8 77 18
fd; DFWRILFKDYNLERY Q9JLW7 77 18

```
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW6     77    18
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW5     77    18
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW4     77    18
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW3     77    18
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW2     77    18
fd; DFWRILFKDYNLERY                    Q9JLW1     77    18
fd; DFWRVLFKDYNLERY                AIRE_HUMAN     76    18
fd; DFWRVLFKDYNLERY                    O75745     76    18
```

グリアジン

```
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMM ファイル:                 prints.hmm
配列ファイル:             rheu.ef.241.736

グリアジン_7: １のドメイン１、６８８から７０８：スコア１７．７、Ｅ＝０．０５６
                 *->PqaqGsvqPqqLPqFeEiRnL<-*
                      qaqGsvq q L q  E R L
  rheu.ef.24   688    TQAQGSVQEQLLLQLREQRVL    708

rheu.ef.234rev.628
グリアジン_7: １のドメイン１、５８０から６００：スコア17.7,、E = 0.056
                  *->PqaqGsvqPqqLPqFeEiRnL<-*
                      qaqGsvq q L q  E R L
  rheu.ef.23   580    TQAQGSVQEQLLLQLREQRVL    600

rheu.cd.215rev.1.736
グリアジン_7: １のドメイン１、６８８から７０８：スコア１８．３、Ｅ＝０．０３７
                  *->PqaqGsvqPqqLPqFeEiRnL<-*
                      qaqGsvq q L q  E R L
  rheu.cd.21   688    TQAQGSVQDQLLLQLREQRVL    708

グリアジン_7: １のドメイン１、４６から６６：スコア 18.3、 E = 0.037
                  *->PqaqGsvqPqqLPqFeEiRnL<-*
                      qaqGsvq q L q  E R L
  zc3r11.B4.    46    TQAQGSVQDQLLLQLREQRVL    66

ｇｃ；グリアジン
ｇｘ；ＰＲ００２０９
ｇｎ；化合物（９）
ｇａ；１９９２年１０月２１日；更新　１９９９年6月１９日
ｇｔ；アルファ／ベータ　グリアジンファミリー　シグネチャー
gp; PRINTS; PR00208 GLIADGLUTEN; PR00211 GLUTELIN; PR00210 GLUTENIN
gp; INTERPRO; IPR001376
gr; 1. SHEWRY, P. AND MORGAN, M.
gr; Gluten - proteins that put the springiness into bread and are implicated
gr; in food intolerance syndromes such as coeliac disease.
gr; IN PROTEIN POWER AFRC NEWS SUPPLEMENT (1992).
gr; 2. OKITA T.W., CHEESBROUGH V. AND REEVES C.D.
```

gr; Evolution and heterogeneity of the alpha-type, beta-type, and gamma-type
gr; gliadin DNA sequences.
gr; J.BIOL.CHEM. 260(13) 8203-8213 (1985).
gr; 3. RAFALSKI J.A.
gr; Structure of wheat gamma-gliadin genes.
gr; GENE 43(3) 221-229 (1986).
ｇｄ；グルテンは小麦粉の蛋白質成分である。それは、生地の異なる物理的特性を担う２つの異なるタイプのものである、
ｇｄ；多数の蛋白質よりなる［１］：
ｇｄ；弾性を主として担うグルテニン、および伸展性に寄与するグリアジン。
ｇｄ；グリアジンは、それ自体が、異なるタイプ（例えば、アルファ／ベータまたはガンマ）
ｇｄ；のものであり、グルテニンのように、ゆるくらせん構造を形成するが、それらは、通常、緻密かつ球状である［３］、より広範な非－反復性領域に通常は関連する、
ｇｄ；反復性配列［２］を含有する。
ｇｄ；グリアジンはアルファ／ベータグリアジンについてのシグネチャーを提供する９－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは５つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフ２および３はＧｌｎ／Ｐｒｏ－リッチなタンデム反復をコードする。
ｇｄ；ＯＷＬ１８．０に関する２つの反復は収束に到達するのに必要とされ、
ｇｄ；その時点において、１４の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；いくつかの部分的マッチも見出され；これらのうち３つはアルファ／ベータグリアジン断片であり：
ｇｄ；ＧＤＡ１＿ＷＨＥＡＴおよびＢ２２３６４の双方は最後の２つのモチーフを担う配列のＣ－末端部分を欠如しており、
ｇｄ；およびＧＤＡ８＿ＷＨＥＡＴは最初の３つのモチーフを担う配列のＮ－末端部分を欠如している。
ｇｄ；アルファ／ベータグリアジン断片に加えて、多数の他の部分的マッチが同定されており：
ｇｄ；これらは、ガンマ－グリアジン、低分子量グルテニン、アベニン、セカリン等を含むものであった。これらのほとんどは
ｇｄ；マッチしないか、または少なくとも不十分にのみマッチし、タンデム反復をコードするそれらのモチーフは－この領域におけるそれら自身の区別されるシグネチャーによって明瞭に特徴付けられる。
ｇｄ；該フィンガープリントが、かくして、アルファ／ベータタイプのグリアジンと、ガンマタイプおよび関連する蛋白質の間の、
ｇｄ；合理的な識別を提供する。
ｃ；グリアジン７
fl; 21
ft;グリアジンモチーフVII-2

fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	GDA9_WHEAT	259	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	GDA6_WHEAT	246	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	Q41509	239	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	Q41531	241	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	GDA0_WHEAT	238	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFAEIRNL	GDA7_WHEAT	263	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFAEIRNL	Q41546	263	6
fd; PQAQGSFQPQQLPQFEEIRNL	GDA2_WHEAT	243	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	Q41632	246	6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL	Q41530	240	6

fd; PQAQGSVQPQQLPQFAEIRNL Q41529 263 6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFAEIRNL GDA5_WHEAT 269 6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFAEIRNL Q41545 268 6
fd; PQTQGSVQPQQLPQFEEIRNL Q41528 239 6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFEEIRNL GDA4_WHEAT 249 6
fd; PQAQGSVQPQQLPQFQEIRNL GDA3_WHEAT 232 6

ニューロペプチドＹ２受容体シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMM ファイル: prints.hmm
配列ファイル: rheu.ef.241.736

ＮＲペプチドＹ２Ｒ_9: １のドメイン１、６６４から６７７：スコア８．９、Ｅ＝３．１
->AFLsAFRCEqRLDAiHs<-
sAFR qR+ +Hs
rheu.ef.24 664 ---SAFRVQQRVPWVHS 677

rheu.ef.234rev.628
ＮＲペプチドＹ２Ｒ_9: １のドメイン１、５５６から５６９: スコア８．９、E=３．１
->AFLsAFRCEqRLDAiHs<-
sAFR qR+ +Hs
rheu.ef.23 556 ---SAFRVQQRVPWVHS 569

ＮＲペプチドＹ２Ｒ_9: １のドメイン１、２２から３５：スコア７．２、Ｅ＝６．３
->AFLsAFRCEqRLDAiHs<-
s FR qRL +Hs
zc3r11.B4. 22 ---SRFRVQQRLPWVHS 35

ｇｃ；ＮＲペプチドＹ２Ｒ
ｇｘ；ＰＲ０１０１４
ｇｎ；化合物（１１）
ｇａ；１９９８年１１月３０日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；ニューロペプチドＹ２受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR01012 NRPEPTIDEYR; PR01013 NRPEPTIDEY1R; PR01015 NRPEPTIDEY4R
gp; PRINTS; PR01016 NRPEPTIDEY5R; PR01017 NRPEPTIDEY6R
gp; INTERPRO; IPR001358
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).

gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Neuropeptide Y.
ｇｒ；Ｇプロテイン－リンク受容体　ＦＡＣＴＳＢＯＯＫ，ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，１９９４，ＰＰ．１９４－１９８．
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む、
ｇｄ；膨大な蛋白質ファミリーを構成する。それらは、それらが区別される群に分離できることに基づき、
ｇｄ；配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いて、ＧＰＣＲを記載する。
ｇｄ；というのは、それらは進化的関係の表示があるファミリーの群を含むが、その間には、配列において統計学的に有意な類似性がないからである［１，２］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーはロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および
ｇｄ；向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲは、それら自体、その全てがグアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を介して細胞外シグナルを変換する、
ｇｄ；ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く普及した蛋白質ファミリーを表す。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特性が広く変化するが、
ｇｄ；受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、かつ７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造フレームワークを採用すると考えられる［３－５］。
ｇｄ；ニューロペプチドＹ（ＮＰＩ）は、哺乳動物脳中の最も豊富なペプチドのうちの１つであり、
ｇｄ；種々の挙動的効果（例えば、食物摂取の刺激、不安、学習および記憶の促進、および心血管および神経内分泌系の調節）を誘導する［６］。
ｇｄ；末梢においては、ＮＰＹは血管平滑筋収縮を刺激し、およびホルモン分泌を変調する。
ｇｄ；ＮＰＹは高血圧、鬱血性心不全、情緒的な障害および食欲調節の病理生理学において示唆されてきた［６］。
ｇｄ；いくつかの薬理学的に区別されるニューロペプチドＹ受容体がＮＰＹ　Ｙ１－Ｙ６と指名されて特徴付けられてきた。
ｇｄ；Ｙ２受容体の高い密度はラットの海馬に存在し、また、
ｇｄ；皮質、ある種の視床核、横方向セプタム、および上側嗅覚核の表層において高レベルで見出され；
ｇｄ；より低いレベルは線条体に見出される［６］。
ｇｄ；受容体は平滑筋（例えば、精管および腸）、腎臓近位管において、および細胞系において高レベルで見出される［６］。
ｇｄ；それらは、圧倒的にシナプス前位置を有すると考えられ、かつ恐らくはＧ０／Ｇｉクラスの、百日咳－トキシン－感受性Ｇプロテインを介して
ｇｄ；アデニリルシクラーゼおよび電圧依存性カルシウムチャネルの阻害に関与する［６］。
ｇｄ；ＮＲペプチドＹ２Ｒは、ニューロペプチドＹ２受容体のシグネチャーを提供する１１－エレメントのフィンガープリントである。

ｇｄ；該フィンガープリントは２つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフはループまたはＴＭ領域いずれか内の保存されたセクションから引き出され、
ｇｄ；Ｙ２受容体を特徴付けるが、それらをニューロペプチドＹファミリーの残りから区別する整列の領域に焦点を合わせ－
ｇｄ；モチーフ１から３はＮ－末端にわたり、ＴＭドメイン１に導き；
ｇｄ；モチーフ４および５はＴＭドメイン４のＣ－末端および第２の外部ループにわたり
ｇｄ；モチーフ６および７はＴＭドメイン５のＣ－末端および第三の細胞質ループにわたり、
ｇｄ；モチーフ８はＴＭドメイン６のＣ－末端および第三の外部ループにわたり；およびモチーフ９から１１はＣ－末端に存在する。
ｇｄ；ＯＷＬ３０．２での２つの反復は収束に到達するのに必要とされ、
ｇｄ；その時点において、５つの配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；２つの部分的なマッチも見出され：ＯＡＵ８３４５８はモチーフ４から６にマッチするヒツジニューロペプチドＹ２受容体断片であり；
ｇｄ；およびＡＦ０５４８７０は、モチーフ５および６にマッチするラットニューロペプチドＹ２受容体断片である。

ｆｃ；ＮＲペプチドＹ２Ｒ９
ｆｌ；１７
ｆｔ；ニューロペプチドＹ２受容体モチーフＩＸ－２

```
fd; AFLSAFRCEQRLDAIHS                NY2R_HUMAN    335    29
fd; AFLSAFRCEQRLDAIHS                NY2R_BOVIN    338    29
fd; AFLSAFRCEQRLDAIHS                NY2R_MOUSE    339    29
fd; AFLSAFRCEQRLDAIHS                  NY2R_PIG    337    29
```

アエロリシン
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布

```
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -
HMM ファイル:                 prints.hmm
配列ファイル:               rheu.ef.241.736

アエロリシン_7: １のドメイン１、６０２から６２１：スコア３．４、Ｅ＝９．３
                  *->wDKRYiPGEvKWWDWnWtiq<-*
                     +D +Y+  Ev W  W
  rheu.ef.24   602    VDPKYVTPEVTWHSWDIRRG    621

rheu.ef.234rev.628
アエロリシン_7: １のドメイン１、４９４から５１３：スコア３．４、Ｅ＝９．３
                  *->wDKRYiPGEvKWWDWnWtiq<-*
                     +D +Y+  Ev W  W
  rheu.ef.23   494    VDPKYVTPEVTWHSWDIRRG    513

HMMファイル:                  prints.hmm
配列ファイル:               uro742rev.109r
アエロリシン_7: １のドメイン１、65から84: スコア 3.6、 Ｅ = 8.6
                  *->wDKRYiPGEvKWWDWnWtiq<-*
                     +      G  K W WnW+ +
```

```
  uro742rev.    65    FAWVLASGTAKCWSWNWSAR    84

アエロリシン_7: １のドメイン１、65から84: スコア3.6、 E = 8.6
                  *->wDKRYiPGEvKWWDWnWtiq<-*
                     +      G  K W WnW+ +
  zc37.B9.2d    65    FAWVLASGTAKCWSWNWSAR    84

ｇｃ；アエロリシン
ｇｘ；ＰＲ００７５４
ｇｎ；化合物（９）
ｇａ；１９９７年８月２５日；更新　１９９９年６月６日
ｇｔ；アエロリシンシグネチャー
gp; INTERPRO; IPR001776
gp; PROSITE; PS00274 AEROLYSIN
gp; PFAM; PF01117 Aerolysin
gr; 1. PARKER, M.W., BUCKLEY, J.T., POSTMA, J.P., TUCKER, A.D., LEONARD, K.,
gr; PATTUS, F. AND TSERNOGLOU, D.
gr; Structure of the aeromonas toxin proaerolysin in its water-soluble and
gr; membrane-channel states.
gr; NATURE 367 292-295 (1994).
ｇｄ；アエロリシンは下痢病および深い創傷感染に関連する細菌であるＡｅｒｏｍｏｎａｓ　ｈｙｄｒｏｐｈｉｌａの
ｇｄ；病原性を担っている［１］。
ｇｄ；他の微生物トキシンと共通して、該蛋白質は水溶性形態からの多工程プロセスにおいて変化して、
ｇｄ；それらの浸透性バリアーを破壊することによって感受性細胞を破壊する膜貫通チャネルを生じさせる［１］。
ｇｄ；プロアエロリシンの構造は２．８Ａ分解能まで決定されており、新規な折り畳みを採用するプロトキシンを示す［１］。
ｇｄ；電子顕微鏡観察に由来するアエロリシンオリゴマーのイメージは、蛋白質のモデルを構築するのを、およびｇｄ；それによりそれが脂質二層に挿入され、イオンチャネルを形成するメカニズムを概説するのを助けた［１］。
ｇｄ；アエロリシンはアエロリシンについてのシグネチャーを提供する９－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは１０の配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；該モチーフは実質的に全整列長さにわたる保存された領域から導かれた。
ｇｄ；ＯＷＬ２９．４での単一の反復は収束に到達するのに必要であり、
ｇｄ；さらなる配列は出発組を超えて同定されなかった。単一の部分的マッチが見出された、ＣＬＯＡＬＰＴＯＸ、モチーフ４および６にマッチするＣｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｓｅｐｔｉｃｕｍからの関連アルファ－トキシン。
ｇｄ；
ｆｃ；アエロリシン７
ｆｌ；２０
ｆｔ；アエロリシンモチーフ　ＶＩＩ－２
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ            AERA_AERHY    382    21
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ                Q44063    382    21
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ            AER3_AERHY    382    21
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ            AER5_AERHY    382    21
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ            AER4_AERHY    382    21
fd; WDKRYIPGEVKWWDWNWTIQ                P94128    382    21
```

```
fd; WDKRYLPGEMKWWDWNWAIQ            AERA_AERTR    382    21
fd; WDKRYLPGEMKWWDWNWAIQ              O85370      382    21
fd; VDKRYIPGEVKWWDWNWTIS            AERA_AERSA    383    21
fd; VDKRYIPGEVKWWDWNWTIS            AERA_AERSO    382
```

オレキシン:

```
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - -
HMM ファイル:                 pfam.hmm
配列ファイル:               rheu.ef.241.148
オレキシン: １のドメイン１、１０から１２２：スコア-38.9、E=4.1
                   *->mnlPsaKvsWAavtlLLLLLLLPPAlLslGvdAqPLPDCCRqKtCsC
                        +    v  A     LL +  PP    +G++      C R     C
  rheu.ef.24    10     RKVLLQTVRAAKKARRLLGMWQPPVHNVPGIERNWYESCFRSHAAVC 56

                   RLYELLHGAGnHAAGiLtLGK.RRPGPPGLqGRLqRLLqAsGnHAAGiLt
                      + + G  nH A   tLG++ RPGPPG            G     i
  rheu.ef.24    57 GCGDFV-GHINHLAT--TLGRpPRPGPPG-----------GPRTPQI-- 89

                   mGRRAGAElePrlCPGRRClaAaAsalAPrGrsrv<-*
                     R   A ++P+  PG R     As     G+ +
  rheu.ef.24    90 --RNLPALPAPQGEPGDRATWRGASGADAAGGDGG    122

rheu.ef.238rev.148
オレキシン: １のドメイン１、１０から１２２: スコア－３８．９、 Ｅ＝４．１
                   *->mnlPsaKvsWAavtlLLLLLLLPPAlLslGvdAqPLPDCCRqKtCsC
                        +    v  A     LL +  PP    +G++      C R     C
  rheu.ef.23    10     RKVLLQTVRAAKKARRLLGMWQPPVHNVPGIERNWYESCFRSHAAVC 56

                   RLYELLHGAGnHAAGiLtLGK.RRPGPPGLqGRLqRLLqAsGnHAAGiLt
                      + + G  nH A   tLG++ RPGPPG            G     i
  rheu.ef.23    57 GCGDFV-GHINHLAT--TLGRpPRPGPPG-----------GPRTPQI-- 89

                   mGRRAGAElePrlCPGRRClaAaAsalAPrGrsrv<-*
                     R   A ++P+  PG R     As     G+ +
  rheu.ef.23    90 --RNLPALPAPQGEPGDRATWRGASGADAAGGDGG    122

#=GF ID   オレキシン
#=GF AC   PF02072.7
#=GF DE   プリプロ－オレキシン
#=GF AU   Mian N, Bateman A
#=GF SE   IPR001704
#=GF TP   ファミリー
OREX_HUMAN/1-131                MNLPSTKVSWAAVTLLLLLLLLPPALLSSGAAAQPLPDCCRQKTCSCR
LYELLHGAGNHAAGILTLGKRRSGPPGLQGRLQRLLQASGNHAAGILTMGRRAGAEPAPRPCLGRRCSAPAAASVAPGGQ
SGI
```

GIP 受容体

ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布H
- -
HMM ファイル:　　prints.hmm
配列ファイル:　　rheu.ef.241.148

ＧＩＰ受容体_7: １のドメイン１、７６から９７: スコア ７．９、 Ｅ＝３．７
　　->PrlGPYlGdqtltLwnq.ALAA<-
　　Pr+GP　G +t+ ++n +AL A
　rheu.ef.24　　76　　PRPGPPGGPRTPQIRNLpALPA　　97

rheu.ef.238rev
GIP受容体_7: １のドメイン１、７６から９７：スコア ７．９、Ｅ＝３．７
　　->PrlGPYlGdqtltLwnq.ALAA<-
　　Pr+GP　G +t+ ++n +AL A
　rheu.ef.23　　76　　PRPGPPGGPRTPQIRNLpALPA　　97

ＧＩＰ受容体
ｇｘ；ＰＲ０１１２９
ｇｎ；化合物（１１）
ｇａ；１９９９年５月２２日
gt; Gastric inhibitory polypeptide receptor precursor signature
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; INTERPRO; IPR001749
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ISHIHARA T., NAKAMURA S., KAZIRO, Y., TAKAHASHI, T., TAKAHASHI, K.
gr; AND NAGATA, S.
gr; Molecular cloning and expression of a cDNA encoding the secretin receptor
gr; EMBO J. 10 1635-1641 (1991).
gr; 3. LIN, H.Y., HARRIS, T.L., FLANNERY, M.S., ARUFFO, A., KAJI, E.H.,
gr; GORN, A., KOLAKOWSKI, L.F., LODISH, H.F. AND GOLDRING, S.R.
gr; Expression cloning of adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor
gr; SCIENCE 254 1022-1024 (1991).
gr; 4. JUEPPNER, H., ABOU-SAMRA, A.-B., FREEMAN, M., KONG, X.F.,
gr; SCHIPANI, E., RICHARDS, J., KOLALOWSKI, L.F., HOCK, J., POTTS, J.T.,
gr; KRONENBERG, H.M. AND SEGRE, G.E.
gr; A G protein linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid
gr; hormone-related peptide.
gr; SCIENCE 254 1024-1026 (1991).
gr; 5. ISHIHARA, T., SHIGEMOTO, R., MORI, K., TAKAHASHI, K. AND NAGATA, S.
gr; Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for
gr; vasoactive intestinal polypeptide.
gr; NEURON 8(4) 811-819 (1992).
gr; 6. VOLZ, A., GOKE, R., LANKAT-BUTTGEREIT, B., FEHMANN, H.C., BODE, H.P.
gr; AND GOKE, B.

ｇｒ；ヒトインスリノーマからクローン化されたＧＩＰ－受容体の
ｇｒ；分子クローニング、機能的発現、およびシグナル変換。
ｇｒ；ＦＥＢＳ　ＬＥＴＴ．３７３（１）２３－９（１９９５）。
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）
ｇｄ；広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。それらは、それらが区別される群に分離することができることに基づき、
ｇｄ；配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。我々はＧＰＣＲを記載するのに用語族を用いる。
ｇｄ；というのは、それらは、進化的関係の表示であるファミリーの群を含むが、
ｇｄ；その間には、配列における統計学的に有意な類似性はないからである［１］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーはロドプシン様ＧＰＣＲ、
ｇｄ；セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；セクレチン様ＧＰＣＲはセクレチン［２］、カルシトニン［３］、
ｇｄ；副甲状腺ホルモン／副甲状腺ホルモン－関連ペプチド［４］および血管活性腸ペプチド［５］を含み、
ｇｄ；その全てはアデニリルシクラーゼおよびホスファチジル－イノシトール－カルシウム経路を活性化する。
ｇｄ；受容体のアミノ酸配列は、ロドプシン、およびＧプロテインと相互作用すると信じられている他の受容体を暗示する、７ドメインにグループ分けされる高い割合の疎水性残基を含有する。
ｇｄ；しかしながら、同様な３Ｄフレームワークがこれを説明するために提案されているが、
ｇｄ；これらのファミリーの間に有意な配列類似性はなく：セクレチン様受容体は、かくして、それら自身のユニークな「７ＴＭ」シグネチャーを担う。
ｇｄ；グルコース－依存性インスリン分泌性ポリペプチド（ＧＩＰ）は、食後インスリン分泌の調節、および膵臓ベーター細胞のプロインスリン遺伝子発現の調節において重要な役割をする［６］。
ｇｄ；ヒトＧＩＰ－受容体は、ヒトグルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）受容体と同様な７ＴＭ蛋白質をコードする。
ｇｄ；ＧＩＰ－受容体調節およびシグナル変換の理解は、ＩＩ型真性糖尿病における膵臓Ｂ－細胞においてその生物学的作用をホルモンが発揮できないことを浮き彫りにする。
ｇｄ；ＧＩＰ受容体は、胃阻害性ポリペプチド受容体についてのシグネチャーを提供する１１－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは、
ｇｄ；３つの配列の最初の整列に由来し：モチーフは全整列長さにわたる保存された領域から引き出され、
ｇｄ；胃阻害性ポリペプチド受容体を特徴付けるが、それらを、セクレチン様スーパーファミリーの残りから区別するそれらのセクションに焦点を当てており－
ｇｄ；モチーフ１から６はＮ－末端ドメインにわたり；モチーフ７はＴＭドメイン２および３の間のループに存在し；
ｇｄ；モチーフ８はＴＭドメイン３および４の間のループにわたり；モチーフ９はＴＭドメイン６のＣ－末端部分、およびＴＭドメイン４および５の間のループにわたり；
ｇｄ；およびモチーフ１０および１１はＣ－末端に存在する。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿９ｆでの単一の反復は収束に到達するのに必要であり、
ｇｄ；さらなる配列は出発組を超えて同定されていない。
ｇｄ；２つの部分的マッチもまた見出されている。モチーフ１、８および９にマッチするセクレチンおよびグルカゴン受容体。
ｂｂ；
ｆｃ；ＧＩＰ受容体７

fl; 21
ft;胃阻害性ポリペプチドレセプター前駆対モチーフVII-1
fd; PTLGPYPGDRTLTLRNQALAA GIPR_MESAU 192 56
fd; PPLGPYTGNQTPTLWNQALAA GIPR_RAT 192 56
fd; PRPGPYLGDQALALWNQALAA GIPR_HUMAN 195 56

プリオン
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：prints.hmm
配列ファイル：　　rheu.ef.241.148
プリオン＿２：１のドメイン１、６８から８９：スコア　５．４、　Ｅ＝８．６
->sngggsrypgqGSPGGNRYPpq<-
+ r+p +G PGG R P
rheu.ef.24 68 LATTLGRPPRPGPPGGPRTPQI 89

rheu.ef.238rev.148
プリオン＿２：１のドメイン１、６８から８９：スコア５．４、Ｅ＝８．６
->sngggsrypgqGSPGGNRYPpq<-
+ r+p +G PGG R P
rheu.ef.23 68 LATTLGRPPRPGPPGGPRTPQI 89

ｇｃ；プリオン
ｇｘ；ＰＲ００３４１
ｇｎ；化合物（８）
ｇａ；１９９２年１０月１９日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；プリオン蛋白質シグネチャー
gp; INTERPRO; IPR000817
gp; PROSITE; PS00291 PRION_1; PS00706 PRION_2
gp; PFAM; PF00377 prion
gr; 1. STAHL, N. AND PRUSINER, S.B.
gr; Prions and prion proteins.
gr; FASEB J. 5 2799-2807 (1991).
gr; 2. BRUNORI, M., CHIARA SILVESTRINI, M. AND POCCHIARI, M.
gr; The scrapie agent and the prion hypothesis.
gr; TRENDS BIOCHEM.SCI. 13 309-313 (1988).
gr; 3. PRUSINER, S.B.
gr; Scrapie prions.
gr; ANNU.REV.MICROBIOL. 43 345-374 (1989).
ｇｄ；プリオン蛋白質（ＰｒＰ）は、ヒツジスクラピーおよびウシ海綿状脳症（ＢＳＥ）、およびヒト認知症クロイツフェルトーヤコブ病（ＣＪＤ）および
ｇｄ；ゲルストマンーシュトロイスラー症候群（ＧＳＳ）のようなある種の神経学的変性病に感染した
ｇｄ；動物の脳において多量に見出される小さな糖蛋白質である。
ｇｄ；ＰｒＰは宿主ゲノムにおいてコードされており、正常な、および感染した細胞双方において発現される。
ｇｄ；しかしながら、感染の間に、ＰｒＰ分子は改変されかつ重合するようになり、修飾されたＰｒＰ蛋白質のフィブリルを生じる。
ｇｄ；ＰｒＰ分子は、それらが共有結合糖脂質を介して係留された、神経細胞の原形質膜

の外側表面に見出され、
ｇｄ；膜受容体としての役割を示唆する。ＰｒＰもまた他の組織で発現され、
ｇｄ；それはその位置に応じて異なる機能を有し得ることを示す。
ｇｄ；異なる源からのＰｒＰの一次配列はかなり似ており：
ｇｄ；全てはＰｒｏ／Ｇｌｙリッチなオクタペプチドの多数のタンデム反復；Ａｓｎ結合グリコシル化の部位；
ｇｄ；本質的なジスルフィド結合；および３つの疎水性セグメントを含有するＮ－末端ドメインを担う。
ｇｄ；これらの配列は、アセチルコリン受容体－誘導活性（ＡＲＩＡ）分子であると考えられるニワトリ糖蛋白質に対してある程度の類似性を示す。
ｇｄ；オクタペプチド反復領域における変化は病気に対する素因を示すことができるが、
ｇｄ；ある種のものについては、反復がフィンガープリントとして有意義に用いられて、感受性を示すことができるか否かは知られていないことが示唆された。
ｇｄ；プリオンはプリオン蛋白質についてのシグネチャーを提供する８－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは５つの配列の最初の整列から導かれ：モチーフは、３つの疎水性ドメインおよびオクタペプチド反復（ＷＧＱＰＨＧＧＧ）を含めた、
ｇｄ；実質的に全整列長さにわたる保存された領域から引き出された。
ｇｄ；ＯＷＬ１８．０での２つの反復は収束に到達するのに必要とされ、
ｇｄ；その時点において、９の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；数個の部分的マッチも見出され：これらは第一のモチーフを担う配列の断片（ＰＲＩＯ＿ＲＡＴ）欠如部分、およびニワトリで見出されたＰｒＰホモログを含み－
ｇｄ；このマッチは３つの疎水性モチーフの唯２つ（１および５）、および他の保存された領域（６）の１つによくマッチするが、
ｇｄ；特徴的なＰｒＰオクタペプチドよりはむしろセクスタペプチド反復（ＹＰＨＮＰＧ）に基づいてＮ－末端シグネチャーを有する。

Ｃ；プリオン２
fl; 22
ft; プリオン蛋白質モチーフII-2

fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_COLGU	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_MACFA	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_CEREL	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_ODOHE	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_GORGO	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_PANTR	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_HUMAN	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	046648	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_SHEEP	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_CALJA	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_BOVIN	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRP2_BOVIN	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_ATEPA	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_SAISC	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_PREFR	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_PONPY	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	075942	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_CAPHI	34	9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNLYPPQ	PRIO_CEBAP	31	8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ	PRIO_CAMDR	34	9

fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_FELCA 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPSQ PRP1_TRAST 34 9
fd; WNTGGSRYPGQSSPGGNRYPPQ PRIO_RABIT 32 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRP2_TRAST 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_PIG 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_CANFA 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_CRIGR 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_CRIMI 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ Q15216 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_RAT 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_CERAE 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_MUSPF 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_MUSVI 34 9
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_MESAU 31 8
fd; WNTGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ PRIO_MOUSE 31 8
fd; NTGGGSRYPGQGSPGGNRYPPQ O46593 34 9
fd; SGGSNRYPGQPGSPGGNRYPGW PRIO_TRIVU 37 12
bb;

ニューロテンシン

ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル：　rheu.ef.241.148
ＮＥＵＲＯＴＥＮＳＮ２Ｒ＿１：１のドメイン１、６８から８０：スコア６．８、Ｅ＝８.7

```
                  *->mEtsspwPPRPsp<-*
                     + t   +PPRP p
  rheu.ef.24    68    LATTLGRPPRPGP    80
```

rheu.ef.238rev.148
ＮＥＵＲＯＴＥＮＳＮ２Ｒ＿１：１のドメイン１、６８から８０：スコア６．８、Ｅ＝８.7

```
                  *->mEtsspwPPRPsp<-*
                     + t   +PPRP p
  rheu.ef.23    68    LATTLGRPPRPGP    80
```

ｃ；ＮＥＵＲＯＴＥＮＳＮ２Ｒ
ｇｘ；ＰＲ０１４８１
ｇｎ；化合物（６）
ｇａ；２００１年３月１２日
ｇｔ；ニューロテンシン２型受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR01479 NEUROTENSINR; PR01480 NEUROTENSN1R
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).

gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Neurotensin.
gr; IN THE G PROTEIN-LINKED RECEPTOR FACTSBOOK, ACADEMIC PRESS, 1994, PP.199-201
.
gr; 7. VINCENT, J-P., MAZELLA, J. AND KITABGI, P.
gr; Neurotensin and neurotensin receptors.
gr; TRENDS PHARMACOL.SCI. 20(7) 302-309 (1999).
gr; 8. VITA, N., OURY-DONAT, F., CHALON, P., GUILLEMOT, M., KAGHAD, M., BACHY,
gr; A., THURNEYSSEN, O., GARCIA, S., POINOT-CHAZEL, C., CASELLAS, P., KEANE, P.,

gr; LE FUR, G., MAFFRAND, J.P., SOUBRIE, P., CAPUT, D. AND FERRARA, P.
gr; Neurotensin is an antagonist of the human neurotensin NT2 receptor expressed

gr; in Chinese hamster ovary cells.
gr; EUR.J.PHARMACOL. 360(2-3) 265-272 (1998).
gr; 9. YAMADA, M., YAMADA, M., LOMBET, A., FORGEZ, P. AND ROSTENE, W.
ｇｒ；チャイニーズハムスター卵巣細胞において発現されたレボカバスチン感受性ラットのニューロテンシンＮＴ２受容体の区別される機能的特徴。
ｇｒ；ＬＩＦＥ　ＳＣＩ．６２（２３）ＰＬ　３７５－３８０（１９９８）。
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）
ｇｄ；広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。
ｇｄ；それらは、それらが区別される群に分離することができることに基づいて、配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いてＧＰＣＲを記載する。というのは、それらは、
ｇｄ；進化的関係の表示があるが、その間には、配列において統計学的に有意な類似性はないファミリーの群を含むからである［１，２］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーは、ロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、
ｇｄ；ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲそれ自体は、ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く普及した蛋白質ファミリーを表し、その全てがグアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を介して細胞外シグナルを変換する。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特徴において広く変化するが、受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、および
ｇｄ；７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造フレームワークを採用すると信じられている［３－５］。
ｇｄ；ニューロテンシンは１３－残基ペプチド伝達物質であり、ニューロメジンＮを含め

た数種の他のニューロペプチドとのその６のＣ－末端アミノ酸において有意な類似性を共有する。
ｇｄ；この領域は生物学的活性を担っており、Ｎ－末端部分は変調役割を有する。
ｇｄ；ニューロテンシンは中枢神経系全体に分布しており、最高レベルは視床下部、扁桃体および側坐核におけるものである。
ｇｄ；それは：鎮痛、低体温症および増加した歩行運動活性を含めた種々の効果を誘導する。
ｇｄ；それは、ドーパミン経路の調節にも関与する。
ｇｄ；末梢においては、ニューロテンシンは小腸の内分泌細胞に見出され、そこでは、
ｇｄ；それは分泌および平滑筋の収縮に導かれる［６］。
ｇｄ；ニューロテンシンに対する異なる親和性および抗ヒスタミンレボカバスチンに対する異なる感受性を持つ、
ｇｄ；２つのニューロテンシン受容体サブタイプの存在は、元来、げっ歯類脳における結合実験によって実証された。
ｇｄ；そのような特性を持つ２つのニューロテンシン受容体（ＮＴ１およびＮＴ２）はそれ以来クローン化され、かつＧプロテイン－カップルド受容体ファミリーメンバーであることが見出されている［７］。
ｇｄ；ＮＴ２受容体は、ＮＴ１受容体に対するその類似性に基づいてラット、マウスおよびヒトの脳からクローン化された。
ｇｄ；受容体は、ニューロテンシンに対して、低親和性、レボカバスチン感受性の受容体であることが判明した。
ｇｄ；高親和性とは異なり、ＮＴ１受容体、ＮＴ２はグアノシン三リン酸に対して感受性でなく、かつナトリウムイオンに対して低い感受性を有する［７］。
ｇｄ；最高レベルの受容体の発現は、脳において、嗅覚系、大脳および小脳皮質、海馬および視床下部核を含めた領域で見出されている。
ｇｄ；分布はＮＴ１受容体のそれとは区別され、数種の領域（ブローカの対角帯、内側中隔核および視交差上核）のみが双方の受容体サブタイプを発現している［７］。
ｇｄ；受容体は腎臓、子宮、心臓および肺においてより低いレベルでやはり見出されている［８］。
ｇｄ；非－ペプチドアゴニストによるＮＴ２受容体の活性化は、受容体がホスホリパーゼＣ、ホスホリパーゼＡ２およびＭＡＰキナーゼにカップリングできることを示唆する。
ｇｄ；しかしながら、ニューロテンシンに対する機能的な応答は弱い［９］か、または存在せず、および
ｇｄ；ニューロテンシンは受容体のアンタゴニストとして作用するように見える［８］。
ｇｄ；ニューロテンシン以外の物質はこの受容体に対する天然のリガンドとして作用し得ることが示唆されている。［８］。
ｇｄ；ＮＥＵＲＯＴＥＮＳＮ２Ｒはニューロテンシン２型受容体についてのシグネチャーを提供する６－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは３つの配列の最初の整列から導かれ：
ｇｄ；モチーフはＮ－末端およびループ領域内の保存されたセクションから引き出され、ニューロテンシン２型受容体を特徴付けるが、それらをニューロテンシン受容体ファミリーの残りから識別する整列の領域に焦点が当てられ－
ｇｄ；モチーフ１および２はＮ－末端にわたり；モチーフ３および４は第二の外部ループにわたり；および
ｇｄ；モチーフ５および６は第三の細胞質ループにわたる。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３９＿１５ｆでの単一の反復が収束に到達するのに必要とされ、さらなる配列は出発の組を超えては同定されない。
ｂｂ；
ｆｃ；ＮＥＵＲＯＴＥＮＳＮ２Ｒ１
ｆｌ；１３

ft;ニューロテンシン２型受容体モチーフI-1
fd; METSSPWPPRPSP NTR2_RAT 1 1
fd; METSSLWPPRPSP NTR2_MOUSE 1 1
fd; METSSPRPPRPSS NTR2_HUMAN 1 1

オーファン核受容体（４Ａ核受容体）ファミリーシグネチャー
ＨＭＭＥＲ ２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３ ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル： prints.hmm
配列ファイル： uro742rev.1.780
NUCLEARECPTR_5:１のドメイン１、３２６から３４１：スコア７．２、Ｅ＝５
->PvnLlnaLVRAhvDStP<-
+ + n++VRAh+D+
uro742rev. 326 -TFITNSMVRAHIDADK 341

ｇｃ；ＮＵＣＬＥＡＲＥＣＰＴＲ
ｇｘ；ＰＲ０１２８４
ｇｎ；化合物（１１）
ｇａ；２０００年２月１６日
ｇｔ；オーファン核受容体（４Ａ核受容体）ファミリーシグネチャー
gp; PRINTS; PR00398 STRDHORMONER; PR00047 STROIDFINGER
gp; PRINTS; PR01285 HMRNUCRECPTR; PR01286 NORNUCRECPTR; PR01287 NURRNUCRCPTR
gr; 1. NUCLEAR RECEPTORS NOMENCLATURE COMMITTEE
gr; A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily.
gr; CELL 97 161-163 (1999).
gr; 2. NISHIKAWA, J-I., KITAURA, M., IMAGAWA, M. AND NISHIHARA, T.
gr; Vitamin D receptor contains multiple dimerisation interfaces that
gr; are functionally different.
gr; NUCLEIC ACIDS RES. 23(4) 606-611 (1995).
gr; 3. DE VOS, P., SCHMITT, J., VERHOEVEN, G. AND STUNNENBERG, G.
gr; Human androgen receptor expressed in HeLa cells activates transcription
gr; in vitro.
gr; NUCLEIC ACIDS RES. 22(7) 1161-1166 (1994).
gr; 4. OHKURA, N., HIJIKURO, M., YAMAMOTO, A. AND MIKI, K.
gr; Molecular cloning of a novel thyroid/steroid receptor superfamily gene from
gr; cultured rat neuronal cells.
gr; BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN. 205 1959-1965 (1994).
gr; 5. LAW, S.W., CONNEELY, O.M., DEMAYO, F.J. AND O'MALLEY, B.W.
gr; Identification of a new brain-specific transcription factor, NURR1.
gr; MOL.ENDOCRINOL. 2129-2135 (1992).
gr; 6. WILSON, T.E., PAULSEN, R.E., PADGETT, K.A. AND MILBRANDT, J.
gr; Participation of non-zinc finger residues in DNA binding by two nuclear
gr; orphan receptors.
gr; SCIENCE 256 107-110 (1992).
gr; 7. CLARK, J., BENJAMIN, H., GILL, S., SIDHAR, S., GOODWIN, G., CREW, J.,
gr; GUSTERSON, B.A., SHIPLEY, J. AND COOPER, C.S.
gr; Fusion of the EWS gene to CHN, a member of the steroid/thyroid receptor
gr; gene superfamily, in a human myxoid chondrosarcoma.
gr; ONCOGENE 12 229-235 (1996).

ｇｄ；ステロイドまたは核ホルモン受容体（ＮＲ）は胚発生、細胞の分化およびホメオスタシスの制御を含めた、
ｇｄ；広く多様な生理学的機能に関与する転写調節剤の重要なスーパーファミリーを構成する［１］。
ｇｄ；該スーパーファミリーのメンバーはステロイドホルモン受容体および甲状腺ホルモンに対する受容体、レチノイド、１，２５－ジヒドロキシ－ビタミンＤ３および種々の他のリガンドを含む。
ｇｄ；該蛋白質は核においてダイマー分子として機能して、リガンド－応答様式で標的遺伝子の転写を調節する［２，３］。
ｇｄ；Ｃ－末端リガンド結合ドメインに加えて、これらの核受容体は、リガンド－応答性エレメントといわれる、標的ＤＮＡ配列への特異的結合を媒介する高度に保存されたＮ－末端亜鉛－フィンガーを含有する。
ｇｄ；リガンドの不存在下においては、ステロイドホルモン受容体は核成分と弱く会合していると考えられており；
ｇｄ；ホルモン結合は受容体の親和性を大いに増加させる。
ｇｄ；ＮＲは医学研究においては極端に重要であり、それらのうち多数は癌、糖尿病、ホルモン抵抗性症候群等のような病気において示されている［１］。
ｇｄ；数種のＮＲはリガンド－誘導性転写因子として作用するが、多くはなお定義されたリガンドを有さず、従って、「オーファン」受容体と呼ばれる。
ｇｄ；この１０年の間、３００を超えるＮＲが記載されており、その多くはオーファンであり、それは文献における現在の命名法の混乱のため容易に名前を付けることができない。
ｇｄ；しかしながら、新しい系が、最近、スーパーファミリーメンバーを記載するのに用いられる名称の益々複雑な組を合理化する試みにおいて導入された［１］。
ｇｄ；ＮＯＲ－１（ニューロン由来オーファン受容体）［４］、Ｎｕｒｒ１（Ｎｕｒ－関連因子１）［５］、およびＮＧＦＩ－Ｂ［６］と指名されたステロイド受容体スーパーファミリーの新規なメンバーが、アポトーシスを受けている前脳ニューロン細胞から、脳皮質から、および肺、各々、上位頸神経節および副腎組織から同定されている。
ｇｄ；ＮＯＲ－１蛋白質は、Ｎｕｒ７７ファミリーの標的配列として同定されているＢ１ａ応答－エレメントに結合し、
ｇｄ；Ｎｕｒ７７ファミリーの３つのメンバーは異なる状況において共通の標的遺伝子をトランス活性化することができることを示唆する［４］。
ｇｄ；ユーイング肉腫はＮＯＲ蛋白質に関係する染色体トランスロケーションによって特徴付けられる［７］。
ｇｄ；ＮＵＣＬＥＡＲＥＣＰＴＲは、オーファン核受容体ファミリーについてのシグネチャーを提供する１１－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは１１の配列の最初の整列から導かれ：
ｇｄ；モチーフは実質的に全整列長さにわたる保存された領域から引き出され、核受容体ファミリーのメンバーを特徴付けるが、ステロイドホルモン受容体スーパーファミリーの残りからそれらを識別するセクションに焦点が当てられ－
ｇｄ；モチーフ１から３は亜鉛フィンガードメインに対してＮ－末端側に存在し；
ｇｄ；モチーフ４および５は亜鉛フィンガーおよび推定リガンド結合ドメインの間に存在し；
ｇｄ；モチーフ６および７はリガンド結合ドメインのＮ－およびＣ－末端先端をコードし；およびモチーフ８から１１はＣ－末端に存在する。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿１０ｆでの単一の反復は収束に到達するのに必要とされ、さらなる配列は出発組を超えて同定されなかった。
ｇｄ；いくつかの部分的マッチが見出され、その全てはＮ－またはＣ－末端切形ホモログであるように見える。
ｆｃ；ＮＵＣＬＥＡＲＥＣＰＴＲ５

ｆｌ；１７
ｆｔ；オーファン核受容体ファミリーモチーフＶ－１
fd; PANLLTSLVRAHLDSGP NR41_HUMAN 361 6
fd; PANLLTSLVRAHLDSGP NR41_CANFA 361 6
fd; PVSLISALVRAHVDSNP NR42_RAT 361 10
fd; PVSLISALVRAHVDSNP NR42_MOUSE 361 10
fd; PVSLISALVRAHVDSNP NR42_HUMAN 361 10
fd; PTNLLTSLIRAHLDSGP NR41_RAT 360 6
fd; PTNLLTSLIRAHLDSGP NR41_MOUSE 364 6
fd; PVDLINSLVRAHIDSIP NR42_XENLA 340 6
fd; PVCMMNALVRALTDSTP O97726 412 15
fd; PICMMNALVRALTDSTP NR43_HUMAN 395 15
fd; PICMMNALVRALTDATP NR43_RAT 397 15

脳由来神経栄養因子シグネチャー（ＢＤＮ）
ＨＭＭＥＲ　２．３．２(２００３年１０月)
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル：　uro742rev.1.780
ＢＤＮＦＡＣＴＯＲ＿３：２のドメイン１、４９６から５１２：スコア３．１、Ｅ＝４２
->PLLFLLEEYKnYLDAAn<-
PL LL Y YL+
uro742rev. 496 PLWALLNGYVDYLETQI 512

ＢＤＮＦＡＣＴＯＲ＿３：２のドメイン２、６９０から７０６：スコア７．７、Ｅ＝５．７
->PLLFLLEEYKnYLDAAn<-
PLLFL EY+ AA
uro742rev. 690 PLLFLPSEYQREDGAAE 706

ｇｃ；ＢＤＮＦＡＣＴＯＲ
ｇｘ；ＰＲ０１９１２
ｇｎ；化合物（５）
ｇａ；２００８年８月２９日
ｇｔ；脳由来神経栄養因子シグネチャー

gp; PRINTS; PR00268 NGF; PR01913 NGFBETA; PR01914 NEUROTROPHN3
gp; PRINTS; PR01915 NEUROTROPHN4; PR01916 NEUROTROPHN6
gp; PDB; 1BND; 1B8M
gp; SCOP; 1BND; 1B8M
gp; CATH; 1BND; 1B8M
gp; MIM; 113505
gr; 1. HOFER, M., PAGLIUSI, S.R., HOHN, A., LEIBROCK, J. AND BARDE, Y.A.
gr; Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor messenger RNA in
gr; the adult mouse brain.
gr; EMBO J. 9(8) 2459-2464 (1990).
gr; 2. KOYAMA, J.I., INOUE, S., IKEDA, K. AND HAYASHI, K.
gr; Purification and amino acid sequence of a nerve growth factor from the
gr; venom of Vipera russelli russelli.

gr; BIOCHIM.BIOPHYS.ACTA 1160 287-292 (1992).
gr; 3. INOUE, S., ODA, T., KOYAMA, J., IKEDA, K. AND HAYASHI, K.
gr; Amino acid sequences of nerve growth factors derived from cobra venoms.
gr; FEBS LETT. 279(1) 38-40 (1991).
gr; 4. BARDE, Y., EDGAR, D. AND THOENEN, H.
gr; Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.
gr; EMBO J. 1 549-553 (1982).
gr; 5. HIBBERT, A., KRAMER, B., MILLER, F. AND KAPLAN, D.
gr; The localization, trafficking and retrograde transport of BDNF bound to
gr; p75NTR in sympathetic neurons.
gr; MOL.CELL.NEUROSCI. 32 387-402 (2006).
gr; 6. LINNARSSON, S., BJORKLUND, A. AND ERNFORS, P.
gr; Learning deficit in BDNF mutant mice.
gr; EUR.J.NEUROSCI. 9 2581-2587 (1997).
gr; 7. LEBRUN, B., BARIOHAY, B., MOYSE, E. AND JEAN, A.
gr; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a
gr; minireview.
gr; AUTON.NEUROSCI. 126-127 30-38 (2006).
gr; 8. KOZISEK, M., MIDDLEMAS, D. AND BYLUND, D.
gr; Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related
gr; kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies.
gr; PHARMACOL.THER. 117 30-51 (2008).

ｇｄ；脊椎動物の神経系の発生の間に、多くのニューロンは（それらが死滅し、標的細胞に結合できない等の故に）冗長となり、排除される。
ｇｄ；同時に、発生しているニューロンはそれらの標的細胞に接触する軸索伸長を送り出す［１］。
ｇｄ；そのような細胞は、ニューロンの生存に必須である種々の特異的な神経栄養因子の分泌によって神経刺激伝達のそれらの程度（軸索結合の数）を制御する。
ｇｄ；これらのうちの１つは神経成長因子（ＮＧＦ）である、これはいくつかのクラスの胚ニューロン（例えば、末梢交感神経ニューロン）の生存に関与している［１］。ＮＧＦは中枢神経系（ＣＮＳ）の外部で最も見出されるが、
ｇｄ；わずかな痕跡が成人ＣＮＳ組織で検出されるが、これに対する生理学的役割は知られていない［１］；
ｇｄ；それは数種の蛇毒においても見出されている［２，３］。ＮＧＦと同様な蛋白質は脳－由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）およびニューロトロフィン３から７を含み、その全ては、ニューロンの生存および伸長活性を実証する。
ｇｄ；ブタ脳から元来は精製され［４］、ニューロトロフィンＢＤＮＦはＣＮＳおよび末梢における一定範囲の組織および細胞型において発現される。それは、ニューロトロフィンチロシンキナーゼ受容体２型（ＮＴＲＫ２；ＴｒｋＢとも呼ばれる）および低親和性神経栄養因子受容体、ｐ７５ＮＴＲに結合することによってその効果を発揮する。前者の受容体はニューロトロフィンのプロ生存機能を媒介するが、ＢＤＮＦによるｐ７５ＮＴＲの活性化は、アポトーシスを促進し、および軸索成長を阻害することが示されている［５］。
ｇｄ；ＢＤＮＦはシナプス可塑性の鍵となる調節剤であり、学習および記憶において重要な役割をしている［６］。
ｇｄ；証拠の数系列は、それが食品摂取および体重の制御にも関与していることを示唆する［７］。
ｇｄ；多数の臨床的実験は異常なＢＤＮＦレベルと、鬱病、癲癇、双極性障害、パーキンソン病およびアルツハイマー病のような障害および病気状態との関連性を実証した［８］。

ｇｄ；ＢＤＮＦＡＣＴＯＲは、脳－由来神経栄養因子についてのシグネチャーを提供する５－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは３３の配列の最初の整列から導かれ：
ｇｄ；モチーフは実質的に全整列長さにわたる保存された領域から引き出され－モチーフ１はシグナル配列の一部を含む。ＳＰＴＲ５５＿３８Ｆについての３つの反復は収束に到達するのに必要とされ、その時点において、４７の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；単一の部分的マッチも見出された。Ｑ６ＹＮＲ１＿ＨＵＭＡＮ、モチーフ４および５にマッチしないヒトＢＤＮＦスプライス変種。
ｆｃ； ＢＤＮＦＡＣＴＯＲ３
fl; 17
ft;脳由来神経栄養因子モチーフIII-3

fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A2AII2_MOUSE	115	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q8CCH9_MOUSE	107	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q6YNR3_HUMAN	113	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q6YNR2_HUMAN	120	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q598Q1_HUMAN	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q541P3_MOUSE	107	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_URSML	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_URSAR	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_SPECI	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_SELTH	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_RAT	107	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_PROLO	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_PIG	110	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_PANTR	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_MOUSE	107	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_HUMAN	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_FELCA	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_CANFA	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_BOVIN	108	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_AILME	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_AILFU	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A7LA92_HUMAN	187	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A7LA85_HUMAN	134	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_CAVPO	113	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_HORSE	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q8VHH4_MOUSE	107	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q6DN19_HUMAN	105	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_LIPVE	106	31
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	BDNF_CHICK	104	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q8AV78_NIPNI	104	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q4JHT7_POEGU	104	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A4L7M3_BOMOR	105	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q63ZM5_XENLA	105	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A3FPG9_XENTR	105	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q8QG75_9SAUR	104	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	Q8QG76_9SAUR	104	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A4L7M4_9SALA	105	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A4L7M5_SALSL	105	30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN	A2ICR4_AMBME	105	30

fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q8QG77_9SALA 105 30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q6NZ01_DANRE 128 47
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q9YH42_DANRE 128 47
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q8JGW4_PAROL 127 48
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q06B76_DICLA 127 48
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN BDNF_CYPCA 128 47
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN Q8QG74_9SAUR 104 30
fd; PLLFLLEEYKNYLDAAN BDNF_XIPMA 127 48

カルシトニン
ＨＭＭＥＲ　２．３．２(２００３年１０月)
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布

ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル：　uro742rev.154
カルシトニンＲ－２：１のドメイン１、９１から１０８：スコア６．０、Ｅ＝９．４
->kCYDRmqqLPpYeGEGpY<-
R+ LP+Y GEGp
uro742rev. 91 TPVRRLLPLPSYPGEGPQ 108

カルシトニン＿２：１のドメイン１、７２から８９：スコア６．０、Ｅ＝９.4
->kCYDRmqqLPpYeGEGpY<-
R+ LP+Y GEGp
zc37.B9.2d 72 TPVRRLLPLPSYPGEGPQ 89

ｇｃ；カルシトニンＲ
ｇｘ；ＰＲ００３６１
ｇｎ；化合物（６）
ｇｎ；１９９５年４月１５日；更新　１９９９年６月６日
ｇｔ；カルシトニン受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR01350 CTRFAMILY; PR01351 CGRPRECEPTOR
gp; INTERPRO; IPR001688
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ISHIHARA T., NAKAMURA S., KAZIRO, Y., TAKAHASHI, T., TAKAHASHI, K.
gr; AND NAGATA, S.
gr; Molecular cloning and expression of a cDNA encoding the secretin receptor.
gr; EMBO J. 10 1635-1641 (1991).
gr; 3. LIN, H.Y., HARRIS, T.L., FLANNERY, M.S., ARUFFO, A., KAJI, E.H.,
gr; GORN, A., KOLAKOWSKI, L.F., LODISH, H.F. AND GOLDRING, S.R.
gr; Expression cloning of adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor.
gr; SCIENCE 254 1022-1024 (1991).
gr; 4. JUEPPNER, H., ABOU-SAMRA, A.-B., FREEMAN, M., KONG, X.F.,
gr; SCHIPANI, E., RICHARDS, J., KOLALOWSKI, L.F., HOCK, J., POTTS, J.T.,
gr; KRONENBERG, H.M. AND SEGRE, G.E.

gr; A G protein linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid
gr; hormone-related peptide.
gr; SCIENCE 254 1024-1026 (1991).
gr; 5. ISHIHARA, T., SHIGEMOTO, R., MORI, K., TAKAHASHI, K. AND NAGATA, S.
gr; Functional expression and tissue distribution of a novel receptor for
gr; vasoactive intestinal polypeptide.
gr; NEURON 8(4) 811-819 (1992).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Calcitonin.
gr; IN THE G PROTEIN-LINKED RECEPTOR FACTSBOOK, ACADEMIC PRESS, 1994, PP.74-76.
gr; 7. NJUKI, F., NICHOLL, C.G., HOWARD, A., MAK, J.C., BARNES, P.J.,
gr; GIRGIS, S.I. AND LEGON, S.A.
ｇｒ；ラット肺血管における新しいカルシトニン－受容体様配列。
ｇｒ；ＣＬＩＮ.ＳＣＩ．８５（４）　３８５－３８８（１９９３）。
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。
ｇｄ；それらは、それらが明確に区別される群に分離できることに基づき配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いて、ＧＰＣＲを記載する。というのは、それらは進化の関係の表示があるファミリーの群を含むが、その間には、配列における統計学的に有意な類似性はないからである［１］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーは、ロドプシン胚様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；セクレチン様ＧＰＣＲはセクレチン［２］、カルシトニン［３］、副甲状腺ホルモン／副甲状腺ホルモン－関連ペプチド［４］および血管活性腸ペプチド［５］を含み、その全てはアデニリルシクラーゼおよびホスファチジル－イノシトール－カルシウム経路を活性化させる。受容体のアミノ酸配列は、ロドプシンおよびＧプロテインと相互作用すると信じられる他受容体を示唆する、高い割合の７つのドメインにグループ分けされた疎水性残基を含有する。
ｇｄ；しかしながら同様な３Ｄフレームワークはこれを説明するために提案されているが、これらのファミリーの間の有意な配列同一性はなく；
ｇｄ；セクレチン様受容体は、かくして、それら自身のユニークな［７ＴＭ］シグネチャーを担う。
ｇｄ；カルシトニンの主な生理学的役割は骨再吸収を阻害することであり、それにより、血漿中Ｃａ＋＋の低下に導く［６］。さらに、それは腎臓におけるイオンの排出を増強させ、腸におけるイオンの吸収を妨げ、および内分泌細胞（例えば、膵臓および下垂体）における分泌を阻害する。
ｇｄ；ＣＮＳにおいて、カルシトニンは、鎮痛性であって、摂食および胃酸分泌を抑制することであると報告されてきた。
ｇｄ；それは、骨のパジェット病を治療するのに用いられている。
ｇｄ；カルシトニン受容体はこれらの細胞から導かれた破骨細胞で、または不死細胞系で多く見出される。
ｇｄ；それは脳において（例えば、視床下部および下垂体組織）において、および末梢組織（例えば、精巣、腎臓、肝臓およびリンパ球）において少量見出されている。
ｇｄ；また、それは、肺および乳癌細胞系においても記載されている。支配的なシグナリング経路はＧｓを介してアデニリルシクラーゼの活性化であるが、カルシトニンはホスホイノシタイド経路で刺激性および阻害性活性双方を有するとも記載されてきた。
ｇｄ；カルシトニンＲは、カルシトニン受容体についてのシグネチャーを提供する６－エ

レメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは６つの配列の最初の整列から由来し：
ｇｄ；モチーフはループまたはＴＭ領域いずれか内の保存されたセクションから引き出され、カルシトニン受容体を特徴付けるが、それらをセクレチン様ファミリーの残りから識別する整列の領域に焦点を当てており－
ｇｄ；モチーフ１から３は第一のＴＭドメインに導かれるＮ－末端領域から導かれ；
ｇｄ；モチーフ４は、ループ領域に入るのに続いて第二のＴＭドメインのＣ－末端に存在し；
ｇｄ；モチーフ５は、７番目のＴＭ領域に対してＮ－末端側；およびモチーフ６は、Ｃ－末端から導かれた。
ｇｄ；ＯＷＬ２５．２での２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、９の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；単一の部分的マッチもまた見出された。ＲＮＣＬＲ、ラット肺血管からの新しいカルシトニン様受容体［７］。
ｆｃ；カルシトニンＲ２
Ｆｌ；１８
ft;カルシトニン受容体モチーフII-2

fd; KCYDRIQQLPPYEGEGPY	CALR_RAT	54	1
fd; KCYDRMEQLPPYQGEGPY	CALR_RABIT	54	1
fd; KCYDRMQQLPAYQGEGPY	CALR_HUMAN	54	1
fd; KCYDRIHQLPSYEGEGLY	CALR_MOUSE	54	1
fd; RCYDRMQQLPPYEGEGPY	CALR_CAVPO	54	1
fd; RCYDRMQKLPPYQGEGLY	CALR_PIG	55	1

ロイコトリエンＢ４タイプ１受容体
BLKPROBバージョン　5/21/00.1
データベース=/gcg/husar/gcgdata/gcgblimps/blocksplus.dat
==========

著作権（Ｃ）１９９２－６　フレッド・ハッチンソン・ガン研究センター
研究においてＢＬＯＣＫＳを用いた場合には、Ｓｔｅｖｅｎ　Ｈｅｎｉｋｏｆｆ　ａｎｄ　Ｊｏｒｊａ　Ｇ．Ｈｅｎｉｋｏｆｆ,Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｆａｍｉｌｙ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｂａｓｅｄｏｎ　Ｓｅａｒｃｈｉｎｇ ａ Ｄａｔａｂａｓｅ ｏｆ Ｂｌｏｃｋｓ,Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　１９:９７－１０７(１９９４)を引用されたい。
==========

各番号の結果は、クエリ配列で見出されるプロサイト（ＰＲＯＳＩＴＥ）またはプリンツ（ＰＲＩＮＴＳ）群からの１以上のブロックよりなる。正しい順番であって、ＢＬＯＣＫＳデータベースに匹敵する距離によって分離された最高のスコアリングブロックの１つの組が分析のために選択される。この組が多数のブロックを含めば、より低いスコアのブロックは最高のスコアのブロックを支持する確率が報告される。データベースブロックおよびクエリ配列のマップが示される：
＜は、配列がページにフィットするように切形されていることを示す。
：は、データベースにおけるブロック間の最小の距離を示す。
・はデータベースにおけるブロックの間の最大の距離を示す。
該マップは最高のスコアのブロックに整列させる。クエリ配列とＢＬＯＣＫＳデータベース中のそれに最も近い配列との整列が示される。クエリ配列における上方の場合は、ブロックのその欄における残基の少なくとも１つの出現を示す。

==========
クエリ=ｕｒｏ７０５ｒｅｖ.１ａ．７４　　長さ：７４タイプ；Ｐ　Ｃ

サイズ＝７４アミノ酸
サーチされたブロック＝２９０６８
なされた整列＝２８９６５２９
ヒトについてのカットオフの合わせた予測値＝０
反復／その他についてのカットオフブロックの予測された値＝０
==========

ファミリー
ストランド　ブロック　合わせたＥ-値
IPB003983　ロイコトリエン　Ｂ４タイプ１受容体表示６のうち１　　0.0042

＞ＩＰＢ００３９８３　１／６は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００４２：シグネチャー
ブロック　フレーム位置（ａａ）ブロックＥ－値
IPB003983C　0　　25-41　　0.0046
他の報告された整列：
１４１アミノ酸

```
        IPB003983 AAA::::BB:::::::::::::::::::::::::CCC:::DDD:::::::::.EEEFF
uro705rev.1a.74_12                                  ::::CCC
IPB003983C          <->C   (202,207):24
Q9WTK1|Q9WTK1_CAVPO207     SRRLRVRRFHRRRRTGR
                            || | ||  |||| ||
uro705rev.1a.74_12 25      lRRrRpRRplRRRRrGR
```

rheu.cd.215rev.1.736
＞ＩＰＢ００３９８３　１／６は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００９４：ロイコトリエンＢ４タイプ１受容体シグネチャー

ブロック　フレーム位置（ａａ）ブロックＥ－値
IPB003983C　0　　28-44　　0.0096
他の報告された整列
１４１アミノ酸

```
        IPB003983 AAA::::BB:::::::::::::::::::::::::CCC:::DDD:::::::::.EEEFF
rheu.cd.215rev.1.7                                 :::::CCC
IPB003983C          <->C   (202,207):27
LT4R1_RAT|Q9R0Q2   206     GRRLQARRFRRSRRTGR
                            ||  |||||  ||  |
rheu.cd.215rev.1.7 28      rRRrpARRFRaRRRvrR
```

zpr5.B4.12dk.209 長さ：２０９　タイプ：Ｐ
ファミリー　　ストランド ブラック　合わせた値
IPB003983　ロイコトリエン　Ｂ４タイプ１受容体表示　６のうちの１　　0.0078

zpr5.B4.12dk
＞ＩＰＢ００３９８３　１／６は合わせたＥ－値をブロックする＝０．００７８：ロイコトリエンＢ４タイプ１受容体シグネチャー

ブロック　フレーム位置（ａａ）ブロックＥ値
IPB003983C　0　　32-48　　0.0081

他の報告された整列:

```
                          |---  141 amino acids---|
         IPB003983 AAA::::BB:::::::::::::::::::::::::CCC:::DDD:::::::::.EEEFF
zpr5.B4.12dk.209_2                                  :::::CCC

IPB003983C          <->C   (202,207):31
Q9WTK1|Q9WTK1_CAVPO207     SRRLRVRRFHRRRRTGR
                            || | ||  ||||  |
zpr5.B4.12dk.209_2 32      rRRpRrRRvRRRRRwrR
```

シェーグレン症候群／強皮症自己抗原１（自己抗原ｐ２７）
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：　　pfam.hmm
配列ファイル：　　rheu.cd.211rev.164
Auto_anti-p27: １のドメイン１、１１７から１５６：スコア－１２．１、Ｅ＝４．６

```
                  *->eiskkmaelLlkGatMLdehCpkCGtPLFrlKdGkvfCPiCe<-*
                      + ++ +++ l   + L++  +kC +  +r + Gk fC +Ce
  rheu.cd.21   117    HT-AVKGQFGLGTGRALGKALKKCAFAGLR-RKGKCFCKVCE    156
```

```
#=GF ID   Auto_anti-p27
#=GF AC   PF06677.4
#=GF DE   Sjogren's syndrome/scleroderma autoantigen 1 (Autoantigen p27)
#=GF AU   Moxon SJ
#=GF SE   Pfam-B_21881 (release 10.0)
#=GF TP   Family
#=GF RN   [1]
#=GF RM   9486406
#=GF RT   cDNA cloning of a novel autoantigen targeted by a minor subset
#=GF RT   of anti-centromere antibodies.
#=GF RA   Muro Y, Yamada T, Himeno M, Sugimoto K;
#=GF RL   Clin Exp Immunol 1998;111:372-376.
#=GF DR   INTERPRO; IPR009563;
```

＃＝ＧＦ　ＣＣ　このファミリーは数種のシェーグレン症候群／強皮症自己抗原１（自己抗原ｐ２７）配列よりなる。
＃＝ＧＦ　ＣＣ　抗－ｐ２７と抗－動原体抗体との潜在的な会合は、自己抗原ｐ２７が有糸分裂において役割をしていることを示唆すると考えられる［１］。

バソプレッシン
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布

ＨＭＭファイル：　　prints.hmm
配列ファイル：　　uro742rp.132
VASOPRSNV2R_6: １のドメイン１、７から２６：スコア７．４、Ｅ＝９．１

```
                  *->RaGgrRrGrRtGsPsEGArv<-*
                     R   rRrG  t s sE A
```

```
  uro742rp.1      7    RNASRRRGSSTASTSEEASL    26

VASOPRSNV2R_6: １のドメイン１、７から２６：スコア７．４　Ｅ＝９.1
                   *->RaGgrRrGrRtGsPsEGArv<-*
                      R   rRrG  t s sE A
  zc37.B8.10      7    RNASRRRGSSTASTSEEASL    26

VASOPRSNV1BR_4: １のドメイン１、１３０から１４９：スコア３．０、Ｅ＝７．１
                   *->TQAgRverrGWRTWDksSsS<-*
                       Q + +e    R WD++
  zc35s.B2.9    130    AQDWAEEYTACRYWDRPPRT    149
```

gc; VASOPRSNV2R
gx; PR00898
gn; 化合物(8)
ga; １９９８年４月１５日；更新１９９９年６月７日
gt; バソプレッシンＶ２受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00896 VASOPRESSINR
gp; PRINTS; PR00752 VASOPRSNV1AR; PR00897 VASOPRSNV1BR; PR00665 OXYTOCINR
gp; INTERPRO; IPR000161
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Vasopressin and oxytocin.
gr; IN THE G PROTEIN-LINKED RECEPTOR FACTSBOOK, ACADEMIC PRESS, 1994, PP.284-291
.
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。
ｇｄ；それらは、明確に区別される群に分離することができることに基づき、配列レベルにおけるかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いてＧＰＣＲを記載する。というのは、それらは、進化の関係の表示があるが、その間には、配列において統計学的に有意な類似性はないファミリーの群を含むからである［１：２］。

ｇｄ；現在知られている族メンバーはロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲｃＡＭＰ受容体真菌接合フェロモン受容体および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲそれ自体は、ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く普及した蛋白質ファミリーを表し、その全てはグアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を介して細胞外シグナルを変換する。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特徴において広く変化するが、受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造的フレームワークを採用していると信じられている［３－５］。
ｇｄ；バソプレッシンおよびオキシトシンは、全ての哺乳動物種で見出される神経下垂体ホルモンファミリーのメンバーである［６］。
ｇｄ；それらは後方下垂体において高レベルで存在している。バソプレッシンは、身体の水含有量の制御において必須の役割を有し、腎臓において作用して、水およびナトリウムの吸収を増加させる［６］。
ｇｄ；より高い濃度においては、バソプレッシンは血管平滑筋の収縮を刺激し、肝臓におけるグリコーゲン分解を刺激し、血小板活性化を誘導し、および前方下垂体からのコルチコトルピンの放出を誘導する［６］。
ｇｄ；バソプレッシンおよびそのアナログは、糖尿病尿崩症を治療するために臨床的に用いられる［６］。
ｇｄ；Ｖ２受容体は末端尿路の浸透圧調節性上皮において高いレベルで見出され、そこでは、それは水の再吸収を刺激する［６］。
ｇｄ；それは、いくつかの種の内皮および血管においてより低いレベルでも存在し、そこでは、それは血管拡張［６］を誘導する。
ｇｄ；ＣＮＳにおいては、結合部位はカレヤの尾状核被殻および島においてより低いレベルにおいて、海馬台で見出される。
ｇｄ；該受容体は、ＧＳの活性化を介してｃＡＭＰを形成するエフェクター経路に関与する［６］。
ｇｄ；ＶＡＳＯＰＲＳＮＶ２Ｒは、バソプレッシンＶ２受容体についてのシグネチャーを提供する８－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列から由来し：
ｇｄ；モチーフは全整列長さにわたる短い保存されたセクションから引き出され、バソプレッシンＶ２受容体を特徴付けるが、それらをバソプレッシンファミリーの残りから識別する領域に焦点を当てており－
ｇｄ；モチーフ１および２はＮ－末端に存在し；
ｇｄ；モチーフ３は第一の細胞質ループにわたり；モチーフ４は第２の細胞質ループにわたり；
ｇｄ；モチーフ５および６は第３の細胞質ループにわたり；およびモチーフ７および８はＣ－末端に存在する。ＯＷＬ３０．１での単一の反復は収束を達成するのに必要とされ、出発の組を超えてさらなる配列は同定されていない。

fc; VASOPRSNV2R6
fl; 20
ft;バソプレッシンＶ２受容体モチーフVI-2

fd; RAGRRRRGHRTGSPSEGAHV	O88721	243	2
fd; RAGRRRRGRRTGSPSEGAHV	V2R_RAT	243	2
fd; RAGGHRGGRRAGSPREGARV	V2R_PIG	242	2
fd; RPGGRRRGRRTGSPGEGAHV	V2R_HUMAN	243	2
fd; RAGGCRGGHRTGSPSEGARV	O77808	242	2
fd; RAGGPRRGCRPGSPAEGARV	V2R_BOVIN	242	2

ｇｃ；VASOPRSNV1BR
ｇｘ；ＰＲ００８９７
ｇｎ；化合物（９）
ｇａ；１９９８年４月１５日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；バソプレッシンＶＩＢ受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00896 VASOPRESSINR
gp; PRINTS; PR00752 VASOPRSNV1AR; PR00898 VASOPRSNV2R; PR00665 OXYTOCINR
gp; INTERPRO; IPR000628
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Vasopressin and oxytocin.
gr; IN THE G PROTEIN-LINKED RECEPTOR FACTSBOOK, ACADEMIC PRESS, 1994, PP.284-291
.
ｇｄ；ＶＡＳＯＰＲＳＮＶ１ＢＲは、バソプレッシンＶ１Ｂ受容体についてのシグネチャーを提供する９－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは３つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフは全整列長さにわたる短い保存されたセクションから引き出され、バソプレッシンＶ１Ｂ受容体を特徴付けるが、それらを、バソプレッシンファミリーの残りから区別する領域に焦点を当てており－
ｇｄ；モチーフ１はＮ－末端に存在し；モチーフ２は第二の細胞質ループに存在し、モチーフ３は第二の外部ループに存在し、モチーフ４および５は第三の細胞質ループにわたり；
ｇｄ；モチーフ６は第三の外部ループに存在し；およびモチーフ７から９はＣ－末端ドメインに存在する。
ｇｄ；ＯＷＬ３０．１での単一の反復は収束に到達するのに必要であり、出発の組を超えて、さらなる配列は同定されなかった。
ｆｃ；ＶＡＳＯＰＲＳＮＶ１ＢＲ４
ｆｌ；20
ft;バソプレッシンＶ１Ｂ受容体モチーフIV-2
fd; TQAWRVGGGGWRTWDRPSPS V1BR_HUMAN 234 48
fd; TQAGREERRGWRTWDKSSSS V1BR_RAT 234 48

メラニン－濃縮ホルモン２受容体シグネチャー

ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMMファイル:　　prints.hmm
配列ファイル:　　uro742rp.133
ＭＣＨ２ＲＥＣＥＰＴＯＲ＿５：１のドメイン１、６９から８６：スコア５．９、Ｅ＝７.1

```
                  *->LvqPFRLtrWRtRYKtiRin<-*
                        PF +t+WRt +   + n
  uro742rp.1    69    --RPFCITKWRTSFLFFKNN    86
```

ｇｃ；ＭＣＨ２ＲＥＣＥＰＴＯＲ
ｇｘ；ＰＲ０１７８４
ｇｎ；化合物（９）
ｇａ；２００２年９月２５日
gt;メラニン－濃縮ホルモン２受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR01507 MCH1RECEPTOR; PR01783 MCHRECEPTOR
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. CHAMBERS, J., AMES, R.S., BERGSMA, D., MUIR, A., FITZGERALD, L.R.,
gr; HERVIEU, G., DYTKO, G.M., FOLEY, J.J., MARTIN, J., LIU, W.S., PARK, J.,
gr; ELLIS, C., GANGULY, S., KONCHAR, S., CLUDERAY, J., LESLIE, R., WILSON, S.
gr; AND SARAU, H.M.
gr; Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G
gr; protein-coupled receptor SLC-1.
gr; NATURE 400 261-265 (1999).
gr; 7. SAITO, Y., NOTHACKER, H.-P., WANG, Z., LIN, S.H.S., LESLIE, F. AND
gr; CIVELLI, O.
gr; Molecular characterization of the melanin-concentrating-hormone receptor.
gr; NATURE 400 265-269 (1999).
gr; 8. SAITO, Y., NOTHACKER, H.-P. AND CIVELLI, O.
gr; Melanin-concentrating hormone receptor: an orphan receptor fits the key.
gr; TRENDS ENDOCRINOL.METAB. 11(8) 299-303 (2000).
gr; 9. HILL, J., DUCKWORTH, M., MURDOCK, P., RENNIE, G., SABIDO-DAVID, C., AMES,

gr; R.S., SZEKERES, P., WILSON, S., BERGSMA, D.J., GLOGER, I.S., LEVY, D.S.,
gr; CHAMBERS, J.K. AND MUIR, A.I.
gr; Molecular cloning and functional characterization of MCH2, a novel human MCH
gr; receptor.
gr; J.BIOL.CHEM. 276(23) 20125-20129 (2001).
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラークリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。
ｄｇ；それらは、それらが明確に区別される群に分離することができることに基づき、配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は、用語族をＧＰＣＲを記載するのに用いる。というのは、それらは、進化的関係の表示はあるが、それらの間には、配列において統計学的に有意な類似性がないファミリーの群を含むからである［１．２］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーはロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体真菌接合フェロモン受容体および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲは、それら自体で、ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く分布した蛋白質ファミリーを表し、
ｇｄ；その全てはグアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を通じて細胞外シグナルを変換する。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特徴において広く変化するが、受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、かつ７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造的フレームワークを採用すると信じられている［３－５］。
ｇｄ；メラニン－濃縮ホルモン（ＭＣＨ）は、硬骨魚類において元来同定された環状ペプチドである［６，７］。
ｇｄ；魚類においては、ＭＣＨは下垂体から放出され、および色素凝集を介して皮膚顔料細胞のより明るい色にする変化を引き起こす［６，８］。
ｇｄ；哺乳動物においては、ＭＣＨは視床下部において圧倒的に発現され、および一定範囲の機能の制御において神経伝達物質として機能する［８］。
ｇｄ；ＭＣＨの主な役割は摂食の調節にあると考えられ：
ｇｄ；ラットの脳へのＭＣＨの注射は摂食を刺激し；ＭＣＨの発現は肥満および絶食マウスの視床下部においてアップレギュレートされ；およびＭＣＨを欠如するマウスは痩せており余り食べない［６］。
ｇｄ；ＭＣＨおよびアルファメラノサイト－刺激性ホルモン（アルファ－ＭＳＨ）は、多数の生理学的機能に対するアンタゴニスト的効果を有する。
ｇｄ；アルファ－ＭＳＨは魚類における色素形成を暗くし、および哺乳動物における摂食を低下させ、他方、ＭＣＨは接触を増加させる［６，８］。
ｇｄ；２つのＧプロテイン－カップルド受容体であるＭＣＨ１およびＭＣＨ２は、最近、ホルモンに対する受容体として同定された。
ｇｄ；ＭＣＨ２の発現プロフィールはＭＣＨ１のそれと同様であり、最高のレベルは脳で見出される。
ｇｄ；しかしながら、ＭＣＨ２の発現は、下垂体、視床下部、青斑核、延髄および小脳においてＭＣＨ１よりも有意により低い［９］。
ｇｄ；受容体へのＭＣＨの結合は、細胞内カルシウムの百日咳トキシン－非感受性増加を引き起こし、Ｇｑプロテインへのカップリングを示唆する［９］。
ｇｄ；ＭＣＨ２ＲＥＣＥＰＴＯＲはメラニン－濃縮ホルモン２受容体についてのシグネチャーを提供する９－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは５つの配列の最初の整列に由来し：モチーフはＮ－およびＣ－末端およびループ領域内の保存されたセクションから引き出され、
ｇｄ；ＭＣＨ２受容体を特徴付けるが、それらを、ＭＣＨ受容体ファミリーの残りから識

別する整列の領域に焦点を合わせ－
ｇｄ；モチーフ１および２はＮ－末端にわたり；モチーフ３は最初の細胞質ループをコードし；モチーフ４は第一の外部ループに存在し；
ｇｄ；モチーフ５は第二の細胞質ループにわたり、ＴＭドメイン４に導かれ；モチーフ６は第二の外部ループに存在し；モチーフ７は第三の細胞質ループにわたり；モチーフ８はＴＭドメイン７のＮ－末端に位置し；およびモチーフ９はＣ－末端をコードする。
ｇｄ；ＳＰＴＲ４０＿２２Ｆでの２つの反復は収束に到達するのに必要とされ、その時点において、６つの配列を含む真の組が同定された。

ｆｃ；ＭＣＨ２ＲＥＣＥＰＴＯＲ５
ｆｌ；２０
ｆｔ；メラニン－濃縮ホルモン２受容体モチーフＶ－２
fd; LVQPFRLTSWRTRYKTIRIN Q8MJ88 135 29
fd; LVQPFRLTRWRTRYKTIRIN Q969V1 135 29
fd; LVQPFRLTRWRTRYKTIRIN Q9BXA8 135 29
fd; LVQPFRLTSWRTRYKTIRIN Q8SQ54 135 29
fd; LVQPFRLTSWRTRYKTIRIN Q8MIN7 135 29
fd; LVQPFRLTSWRTRYKTIRIN Q8MIP5 135 29

プロスタノイドＥＰ１受容体シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
- -
HMMファイル: prints.hmm
配列ファイル: uro742rev.107r

ＰＲＳＴＮＯＩＤＥＰ１Ｒ＿４：１のドメイン１、１から１８：スコア８．４、Ｅ＝４．７
->isLGPpGGWRqAL.LAGL<-
++LGP GG R+ L +AG
uro742rev. 1 MGLGPSGGNRKTLfIAGK 18

ＰＲＳＴＮＯＩＤＥＰ１Ｒ＿４：　１のドメイン１、１から１８：スコア８．４、Ｅ＝４．７

->isLGPpGGWRqAL.LAGL<-
++LGP GG R+ L +AG
zc37.B8.10 1 MGLGPSGGNRKTLfIAGK 18

ｇｃ；ＰＲＳＴＮＯＩＤＥＰ１Ｒ
ｇｘ；ＰＲ００５８０
ｇｎ；化合物（７）
ｇａ；１９９６年９月２５日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；プロスタノイドＥＰ１受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00428 PROSTAGLNDNR; PR00581 PRSTNOIDEP2R; PR00582 PRSTNOIDEP3R
gp; PRINTS; PR00583 PRSTNOIDE31R; PR00584 PRSTNOIDE32R; PR00585 PRSTNOIDE33R

gp; PRINTS; PR00586 PRSTNOIDEP4R; PR00854 PRSTNOIDDPR; PR00855 PRSTNOIDFPR
gp; PRINTS; PR00856 PRSTNOIDIPR
gp; INTERPRO; IPR000708
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
gr; Prostanoids.
gr; IN THE G PROTEIN-LINKED RECEPTOR FACTSBOOK, ACADEMIC PRESS, 1994, PP.239-251
.

ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体（ＧＰＣＲ）は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。
ｇｄ；それらは、それらが明確に区別される群に分離できることに基づき、配列レベルにおいてかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いてＧＰＣＲを記載する。というのは、それらは、進化の関係の表示はあるが、それらの間には、配列において統計学的に有意な類似性はないファミリーの群を含むからである［１，２］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーは、ロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲは、それら自体、ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く普及した蛋白質ファミリーを表し、
ｇｄ；その全ては、グアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を介して細胞外シグナルを変換する。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特徴において広く変化するが、受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、かつ７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造的フレームワークを採用すると信じられている［３－５］。
ｇｄ；プロスタノイド（プロスタグランジン（ＰＧ）およびトロンボキサン（ＴＸ））は、広く種々の作用を媒介し、および心血管および免疫系において、および末梢系での疼痛知覚において重要な生理学的役割をする［６］。
ｇｄ；ＰＧＴ２およびＴＸＡ２は、血小板と血管内皮との相互作用の調節に関係する反対の作用を有し、他方、ＰＧＥ２、ＰＧＩ２およびＰＧＤ２は強力な血管拡張剤であって、種々のオートコイドの作用を増強させて、血漿溢出および疼痛知覚を誘導する。
ｇｄ；今日、プロスタノイド受容体の少なくとも５つのクラスについての証拠が得られている。
ｇｄ；しかしながら、サブタイプおよびそれらの分布の同定は、入手可能なアゴニストおよびアンタゴニストの少ない選択性とあいまって、組織内の１を超える受容体の発現によ

って妨げられる。
ｇｄ；ＥＰ１受容体は、特にげっ歯類において、種々の種における胃腸平滑筋の収縮、および気道および子宮平滑筋の緩和を媒介する［６］。受容体は、恐らくは、Ｇｇ／Ｇ１１クラスの百日咳－トキシン－非感受性Ｇプロテインを介してホスホイノシタイド経路を活性化する［６］。
ｇｄ；ＰＲＳＴＮＯＩＤＥＰ１Ｒは、プロスタノイドＥＰ１受容体についてのシグネチャーを提供する７－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは２つの配列の最初の整列に由来し：
ｇｄ；モチーフはループまたはＮ－およびＣ－末端領域いずれか内の保存されたセクションから引き出され、
ｇｄ；プロスタノイドＥＰ１受容体を特徴付けるが、それらを、ロドプシン様スーパーファミリーの残りから識別する整列の領域に焦点を当てており－
ｇｄ；モチーフ１はＮ－末端に存在し；モチーフ２は第一の細胞質ループにわたり；モチーフ３は最初の外部ループにわたり；モチーフ４は第二の外部ループにおいて存在し；モチーフ５は第三の細胞質ループに存在し；およびモチーフ６および７はＣ－末端にわたる。
ｇｄ；ＯＷＬ２８．２での単一の反復は収束に到達するのに必要であり、さらなる配列は出発組を超えて同定されなかった。
ｇｄ；
ｆｃ；ＰＲＳＴＮＯＩＤＥＰ１Ｒ４
ｆｌ；１７
ｆｔ；プロスタノイドＥＰ１受容体モチーフ　ＩＶ－２
fd; ISLGPRGGWRQALLAGL PE21_MOUSE 192 73
fd; ISLGPPGGWRQALLAGL PE21_RAT 192 73
fd; IGLGPPGGWRQALLAGL PE21_HUMAN 190 73

サイクリンキナーゼ
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル:　prints.hmm
配列ファイル:　rheu.cd.215rev.1.736
サイクリンキナーゼ＿３：１のドメイン１、６６２から６７６：スコア９．３、Ｅ＝３．１
->EWRslGvqqslGWvh<-
E + Gvqq l Wvh
rheu.cd.21 662 ESSRFGVQQRLPWVH 676

ｇｃ；サイクリンキナーゼ
ｇｘ；ＰＲ００２９６
ｇｎ；化合物（４）
ｇａ；１９９４年１０月７日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；サイクリン－依存性キナーゼ調節サブユニットシグネチャー
gp; INTERPRO; IPR000789
gp; PROSITE; PS00944 CKS_1; PS00945 CKS_2
gp; PFAM; PF01111 CKS
gr; 1. BRIZUELA, L., DRAETTA, G. AND BEACH, D.
gr; p13suc1 acts in the fission yeast cell division cycle as a component of the
gr; p34cdc2 protein kinase.
gr; EMBO J. 6 3507-3514 (1987).
gr; 2. PARGE, H.E., ARVAI, A.S., MURTARI, D.J., REED, S.I. AND TAINER, J.A.

gr; Human CksHs2 atomic structure: a role for its hexameric assembly in cell
gr; cycle control.
gr; SCIENCE 262 387-395 (1993).
gr; 3. TANG, Y. AND REED, S.I.
gr; The Cdk-associated protein Cks1 functions both in G1 and G2 in Saccharomyces
gr; cerevisiae.
gr; GENES DEV. 7 822-832 (1993).
ｇｄ；真核生物においては、サイクリン－依存性プロテインキナーゼはサイクリンと相互作用して、細胞周期の進行を調節し、これは細胞分裂のＧ１およびＧ２段階で必要である「１」。
ｇｄ；該蛋白質は、それらの機能にとって必須である、調節サブユニット（サイクリン－依存性キナーゼ調節サブユニット、またはＣＫＳ）に結合する［２］。
ｇｄ；調節サブユニットは、３つのインターロックされたホモダイマーの対象アセンブリーによって形成された、通常でない１２－ストランドのベーターバレル構造を作り出すヘキサマーとして存在する［２］。
ｇｄ；バレル中心を通って、６つの暴露されたらせん対によってライニングされた１２Ａ直径のトンネルが走る［３］。
ｇｄ；６つのキナーゼユニットをモデル化して、かくして、サイクリン－依存性プロテインキナーゼマルチマー化についてのハブとして作用し得るヘキサマー構造に結合することができる［２，３］。
ｇｄ；サイクリンキナーゼは、サイクリン－依存性キナーゼ調節サブユニットに対するシグネチャーを提供する４－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列に由来し：モチーフは実質的に全整列長さを含む保存された領域から引き出され、
ｇｄ；モチーフ１、２および４はプロサイトパターンＣＫＳ＿１（ＰＳ００９４４）およびＣＫＳ＿２（ＰＳ００９４５）によってコードされた領域にわたる。
ｇｄ；ＯＷＬ２４．０での２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、５つの配列を含む真の組が、
ｇｄ；同定された。
ｆｃ；サイクリンキナーゼ３
ｆｌ；１５
ft; サイクリン－依存性プロテインキナーゼ調節サブユニットモチーフIII-2

fd; EWRRLGVQQSLGWVH	CKS2_XENLA	42	7
fd; EWRNLGVQQSQGWVH	CKS1_HUMAN	42	7
fd; EWRRLGVQQSLGWVH	CKS2_HUMAN	42	7
fd; EWRRLGVQQSLGWVH	CKS2_MOUSE	42	7
fd; EWRSIGVQQSHGWIH	CKS1_PATVU	42	7
fd; EWRSIGVQQSRGWIH	CKS1_DROME	41	7
fd; EWRGLGVQQSQGWVH	CKS1_PHYPO	42	7
fd; EWRQLGVQQSQGWVH	CKS1_LEIME	67	7
fd; EWRAIGVQQSRGWVH	O23249	40	7
fd; EWRGLGITQSLGWQH	O60191	73	16
fd; EWRGLGITQSLGWEM	CKS1_SCHPO	69	16
fd; EWRGLGITQSLGWEH	CKS1_YEAST	73	16
fd; EWRSLGIQQSPGWMH	CKS1_CAEEL	44	7

ペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体（１Ｃ核受容体）シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布

HMM ファイル: prints.hmm
配列ファイル: rheu.cd.215rev.1.736
プロキシソームＰＡＲ_7: １のドメイン１、７２１から７３３：スコア８．０、Ｅ＝５．７
->KtEtdasLHPLLq<-
K + sLHPLL
rheu.cd.21 721 KVQAGHSLHPLLS 733

ｇｃ；プロキシソームＰＡＲ
ｇｘ；ＰＲ０１２８８
ｇｎ；化合物（７）
ｇａ；２０００年２月１９日
ｇｔ；ペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体（１Ｃ核受容体）シグネチャー
gp; PRINTS; PR00398 STRDHORMONER; PR00047 STROIDFINGER
gp; PRINTS; PR01289 PROXISOMPAAR; PR01290 PROXISOMPABR; PR01291 PROXISOMPAGR
gr; 1. NUCLEAR RECEPTORS NOMENCLATURE COMMITTEE
gr; A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily.
gr; CELL 97 161-163 (1999).
gr; 2. NISHIKAWA, J-I., KITAURA, M., IMAGAWA, M. AND NISHIHARA, T.
gr; Vitamin D receptor contains multiple dimerisation interfaces that
gr; are functionally different.
gr; NUCLEIC ACIDS RES. 23(4) 606-611 (1995).
gr; 3. DE VOS, P., SCHMITT, J., VERHOEVEN, G. AND STUNNENBERG, G.
gr; Human androgen receptor expressed in HeLa cells activates transcription
gr; in vitro.
gr; NUCLEIC ACIDS RES. 22(7) 1161-1166 (1994).
gr; 4. KREY, G., KELLER, H., MAHFOUDI, A., MEDIN, J., OZATO, K., DREYER, C.
gr; AND WAHLI, W.
gr; Xenopus peroxisome proliferator activated receptors: genomic organization,
gr; response element recognition, heterodimer formation with retinoid X receptor
gr; and activation by fatty acids.
gr; J.STEROID BIOCHEM.MOL.BIOL. 47 65-73 (1993).
gr; 5. DREYER, C., KREY, G., KELLER, H., GIVEL, F., HELFTENBEIN, G.
gr; AND WAHLI, W.
gr; Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family
gr; of nuclear hormone receptors.
gr; CELL 68 879-887 (1992).
ｇｅ；ステロイドまたは核ホルモン受容体（ＮＲ）は、胚発生、細胞分化およびホメオスタシスの制御を含めた、広く多様な生理学的機能に関与する転写調節剤の重要なスーパーファミリーを構成する［１］。
ｇｄ；該スーパーファミリーのメンバーはステロイドホルモン受容体、および甲状腺ホルモン、レチノイド、１，２５－ジヒドロキシ－ビタミンＤ３および種々の他のリガンドの受容体を含む。
ｇｄ；該蛋白質は核においてダイマー分子として機能して、標的遺伝子をリガンドの転写を応答様式で調節する［２，３］。
ｇｄ；Ｃ－末端リガンド結合ドメインに加えて、これらの核受容体は、リガンド－応答性エレメントと呼ばれる、標的ＤＮＡ配列への特異的結合を媒介する高度に保存されたＮ－末端亜鉛－フィンガーを含有する。
ｇｄ；リガンドの不存在においては、ステロイドホルモン受容体は核成分と弱く会合していると考えられ；ホルモン結合は受容体の親和性を大いに増加させる。
ｇｄ；ＮＲは医学的研究において極端に重要であり、それらのうちの非常に多数が癌、糖

尿病、ホルモン抵抗性症候群等のような病気において示されている［１］。
ｇｄ；数種のＮＲはリガンド－誘導性転写因子として作用するが、多くは未だ定義されたリガンドを有さず、および従って「オーファン」受容体と呼ばれている。
ｇｄ；この１０年間の間に、３００を超えるＮＲが記載されており、その多くはオーファンであり、これは文献における現在の命名法の混乱のため容易に命名することができない。
ｇｄ；しかしながら、新しい系が、最近、スーパーファミリーメンバーを記載するのに用いられる名称の益々複雑な組を合理化する試みにおいて導入された［１］。
ｇｄ；ペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体（ＰＰＡＲ）は、核ホルモン受容体スーパーファミリーに属するリガンド－活性化転写因子である。ＰＰＡＲをコードする３つのｃＤＮＡはＸｅｎｏｐｕｓ　ｌａｅｖｉｓから単離されている：ｘＰＰＡＲアルファ、ベータおよびガンマ［４］。
ｇｄ；全ての３つのｘＰＰＡＲは、合成ペルオキシソーム増殖剤および天然に生じる脂肪酸双方によって活性化されるように見え、受容体のこのサブファミリーの全てのメンバーについての通常の作用の態様を示唆する［４］。
ｇｄ；さらに、受容体の多重性は、生体異物および推定内因性リガンドについてのここに知られていない細胞シグナリング経路の存在を示唆する［５］。
ｇｄ；プロキシソームＰＡＲはペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体のためのシグネチャーを提供する７－エレメントのフィンガープリントである。該フィンガープリントは１１の配列の最初の整列に由来し：モチーフは実質的に全整列長さにわたる保存された領域から引き出され、
ｇｄ；ＰＰＡＲファミリーを特徴付けるが、それをステロイドホルモン受容体スーパーファミリーの残りから区別するセクションに焦点を合わせており－
ｇｄ；モチーフ１および２は亜鉛フィンガードメインに対してＣ－末端側に存在し；およびモチーフ３から７は推定リガンド結合ドメインにわたる。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿１０ｆでの３つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、１９の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；単一の部分的マッチが見出されており、第一のモチーフにマッチしない、Ｘｅｎｏｐｕｓのベータペルオキシソーム増殖薬活性化受容体、ＰＰＡＳ＿ＸＥＮＬＡ。

fc; PROXISOMEPAR7
fl; 13
ft;ペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体モチーフVII-3

fd; KTETDMSLHPLLQ	O18924	486	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	Q15832	486	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	PPAT_HUMAN	456	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	O62807	485	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	O18971	486	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	PPAT_RABIT	456	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	O77815	485	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	O88275	456	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	PPAT_MOUSE	456	16
fd; KTETDMSLHPLLQ	Q15180	487	16
fd; KTEADMCLHPLLQ	PPAT_XENLA	458	16
fd; KTETDAALHPLLQ	PPAR_XENLA	455	16
fd; KTESDAALHPLLQ	PPAR_HUMAN	449	16
fd; KTESDAALHPLLQ	PPAR_RAT	449	16
fd; KTESDAALHPLLQ	PPAR_MOUSE	449	16
fd; KTETETSLHPLLQ	PPAS_HUMAN	422	16
fd; KTESDAALHPLLQ	PPAR_CAVPO	448	15

fd; KTESETLLHPLLQ PPAS_MOUSE 421 16
fd; KTESETLLHPLLQ Q62879 421 16

ムスカリン様Ｍ１受容体シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMMファイル: prints.hmm
配列ファイル: rheu.cd.215rev.1.736
ムスカリン様Ｍ１Ｒ＿４：　２のドメイン１、１６１から１７７：スコア０．９、Ｅ＝９８ *->KmPmvDpEAqAPtKqPPk<-*
K P vD q t qPP
rheu.cd.21 161 KHPTVDFMVQINT-QPPF 177

ｇｃ；ムスカリン様Ｍ１Ｒ
ｇｘ；ＰＲ００５３８
ｇｎ；化合物（６）
ｇａ；１９９６年６月１日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；ムスカリン様Ｍ１受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00248 GPCRMGR
gp; PRINTS; PR00249 GPCRSECRETIN; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3
gp; PRINTS; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00243 MUSCARINICR; PR00539 MUSCRINICM2R; PR00540 MUSCRINICM3R
gp; PRINTS; PR00541 MUSCRINICM4R; PR00542 MUSCRINICM5R
gp; INTERPRO; IPR002228
gr; 1. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Fingerprinting G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 7(2) 195-203 (1994).
gr; 2. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; G protein-coupled receptor fingerprints.
gr; 7TM, VOLUME 2, EDS. G.VRIEND AND B.BYWATER (1993).
gr; 3. BIRNBAUMER, L.
gr; G proteins in signal transduction.
gr; ANNU.REV.PHARMACOL.TOXICOL. 30 675-705 (1990).
gr; 4. CASEY, P.J. AND GILMAN, A.G.
gr; G protein involvement in receptor-effector coupling.
gr; J.BIOL.CHEM. 263(6) 2577-2580 (1988).
gr; 5. ATTWOOD, T.K. AND FINDLAY, J.B.C.
gr; Design of a discriminating fingerprint for G protein-coupled receptors.
gr; PROTEIN ENG. 6(2) 167-176 (1993).
gr; 6. KERLAVAGE, A.R., FRASER, C.M., CHUNG, F-Z. AND VENTER, J.C.
gr; Molecular structure and evolution of adrenergic and cholinergic receptors.
gr; PROTEINS 1 287-301 (1986).
gr; 7. WATSON, S. AND ARKINSTALL, S.
ｇｒ；アセチルコリン。
ｇｒ；Ｇ蛋白質リンク受容体ＦＡＣＴＳＢＯＯＫ，ＡＣＡＤＥＭＩＣ　ＰＲＥＳＳ，１９９４，ＰＰ．７－１８．
ｇｄ；Ｇプロテイン－カップルド受容体(ＧＰＣＲ)は、（種々のオートクリン、パラクリンおよび内分泌プロセスを含めた）広い範囲の機能を含む膨大な蛋白質ファミリーを構成する。

ｇｄ；それらは、それらが明確に区別される群に分離できることに基づいて、配列レベルにおけるかなりの多様性を示す。
ｇｄ；我々は用語族を用いて、ＧＰＣＲを記載する。
ｇｄ；というのは、それらは、進化の関係の表示はあるが、それらの間に、配列において統計学的に有意な類似性はないファミリーの群を含むからである［１，２］。
ｇｄ；現在知られている族メンバーは、ロドプシン様ＧＰＣＲ、セクレチン様ＧＰＣＲ、ｃＡＭＰ受容体、真菌接合フェロモン受容体、および向代謝性グルタミン酸受容体ファミリーを含む。
ｇｄ；ロドプシン様ＧＰＣＲは、それら自体、ホルモン、神経伝達物質および光受容体を含む広く普及した蛋白質ファミリーを表し、
ｇｄ；その全ては、グアニンヌクレオチド結合（Ｇ）プロテインとの相互作用を通じての細胞外シグナルを変換する。
ｇｄ；それらの活性化リガンドは構造および特性が広く変化するが、受容体のアミノ酸配列は非常に似ており、および７回膜貫通（ＴＭ）らせんを含む共通の構造的フレームワークを採用すると信じられている［３－５］。
ｇｄ；中枢神経系、脊髄運動ニューロンおよび自律神経節前に存在するムスカリン様アセチルコリン受容体は、気道、目および腸平滑筋の収縮で；心拍；および腺分泌を含めた、種々の生理学的機能を変調する。
ｇｄ；受容体はアデニル酸シクラーゼ減衰、カルシウムおよびカリウムチャネルの活性化、およびホスファチジルイノシトール代謝回転を媒介する［６］。
ｇｄ；この多様性は、数種の組織からの膜における受容体へのリガンドの結合の観察された差に基づいて分類されてきた、（そのうち５つは現在知られており、Ｍ１からＭ５と命名されている）多数の受容体サブタイプの出現に由来し得る。
ｇｄ；Ｍ１受容体はＣＮＳのニューロン細胞において高いレベルで見出され；それは大脳皮質および海馬において特に豊富である［７］。
ｇｄ；その分布は、Ｍ３およびＭ４サブタイプのそれと大いに重複する。
ｇｄ；末梢においては、Ｍ１受容体は自律神経節およびある種の分泌腺で見出され、およびそれらは細胞系においても見出される。
ｇｄ；真に選択的なアゴニストは記載されていない［７］。
ｇｄ；ムスカリン様Ｍ１Ｒは、ムスカリン様Ｍ１受容体についてのシグネチャーを提供する６－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列に由来し：モチーフはループ、またはＮ－およびＣ－末端領域いずれか内の保存されたセクションから引き出され、
ｇｄ；Ｍ１受容体を特徴付けるが、それらをムスカリン様受容体ファミリーの残りから識別する整列の領域に焦点が当てられ－
ｇｄ；モチーフ１はＮ－末端に存在し；モチーフ２から５は第三の細胞質ループにわたり；およびモチーフ６はＣ－末端に存在する。
ｇｄ；ＯＷＬ２８．０での単一の反復は収束に到達するのに必要であり、さらなる配列は出発の組を超えて同定されなかった。
ｆｃ；ムスカリン様Ｍ１Ｒ４
ｆｌ；１８
ｆｔ；ムスカリン様Ｍ１受容体モチーフＩＶ－２

fd; KMPMVDPEAQAPTKQPPR	ACM1_HUMAN	303	3
fd; KMPMVDPEAQAPTKQPPK	ACM1_MOUSE	303	3
fd; KMPMVDSEAQAPTKQPPK	ACM1_RAT	303	3
fd; KMPMVDPEAQAPTKQPPR	ACM1_MACMU	303	3
fd; KMPMVDPEAQAPAKQPPR	ACM1_PIG	303	3

向代謝性ガンマ－アミノ酪酸（ＧＡＢＡ）タイプＢ２受容体シグネチャー
転写体　ｚｃ３５ｓ．Ｂ３．３ｅ．１７２：

ＧＡＢＡＢ２ＲＥＣＰＴＲ＿１：１のドメイン１、１１１から１２９：スコア５．９、Ｅ＝６．４

```
                *->LAPGAWGWaRGAPRPPPss<-*
                   + P  W +    P+PPPs+
  zc35s.B3.3   111    VGPEQWLFPERKPKPPPSA    129
```

ｇｃ；ＧＡＢＡＢ２ＲＥＣＰＴＲ
ｇｘ；ＰＲ０１１７８
ｇｎ；化合物（１３）
ｇａ；１９９９年９月１８日
ｇｔ；向代謝性ガンマ－アミノ酪酸タイプＢ２受容体シグネチャー
gp; PRINTS; PR00237 GPCRRHODOPSN; PR00247 GPCRCAMP; PR00249 GPCRSECRETIN
gp; PRINTS; PR00250 GPCRSTE2; PR00899 GPCRSTE3; PR00251 BACTRLOPSIN
gp; PRINTS; PR00592 CASENSINGR; PR00593 MTABOTROPICR
gp; PRINTS; PR01176 GABABRECEPTR; PR01177 GABAB1RECPTR
gp; INTERPRO; IPR002457
gr; 1. KAUPMANN, K., HUGGEL, K., HEID, J., FLOR, P.J., BISCHOFF, S., MICKEL, S.J.,
gr; MCMASTER, G., ANGST, C., BITTIGER, H., FROESTL, W. AND BETTLER, B.
gr; Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic
gr; glutamate receptors.
gr; NATURE 386 239-246 (1997).
gr; 2. KAUPMANN, K., SCHULER, V., MOSBACHER., J, BISCHOFF, S., BITTIGER, H.,
gr; HEID, J., FROESTL, W., LEONHARD, S., PFAFF, T., KARSCHIN, A. AND BETTLER, B.
gr; Human gamma-aminobutyric acid type B receptors are differentially expressed
gr; and regulate inwardly rectifying K+ channels.
gr; PROC.NATL.ACAD.SCI.U.S.A. 95(25) 14991-14996 (1998),
gr; 3. WHITE, J.H., WISE, A., MAIN, M.J., GREEN, A., FRASER, N.J., DISNEY, G.H.,
gr; BARNES, A.A., EMSON, P., FOORD, S.M. AND MARSHALL, F.H.
gr; Heterodimerization is required for the formation of a functional GABA(B)
gr; receptor.
gr; NATURE 396 679-82 (1998).
ｇｄ；ＧＡＢＡ（ガンマ－アミノ－酪酸）は脳における主要な阻害性神経伝達物質であり、および向イオン性（ＧＡＢＡ（Ａ）／ＧＡＢＡ（Ｃ））および向代謝性（ＧＡＢＡ（Ｂ））受容体システムを通じてシグナリングを行う［１］。
ｇｄ；ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体はクローン化されており、および光親和性標識実験は、それらが脊椎動物神経系における２つの高度に保存された受容体形態に対応することを示唆する［１］
ｇｄ；ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体は、阻害性シナプス伝達の微調整に関与する［２］。
ｇｄ；シナプス前受容体は、高－電圧活性化Ｃａ２＋チャネルをダウン－レギュレートすることによって神経伝達物質放出を阻害し、他方、シナプス後受容体は、後期阻害性シナプス後ポテンシャルの基礎となる顕著な内側向きの整流Ｋ＋（Ｋｉｒ）コンダクタンスを活性化することによってニューロン興奮性を減少させる［２］。
ｇｄ；ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体はアデニル酸シクラーゼに負にカップリングしており、および興奮性神経伝達物質Ｌ－グルタメートについての向代謝性受容体に対して配列類似性を示す。
ｇｄ；ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体（ＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ２）の新しいサブタイプは、ＥＳＴデータベースマイニングによって同定されてきた［３］。
ｇｄ；酵母２－ハイブリッドスクリーニングは、新しいサブタイプがそれらの細胞内Ｃ末端テイルにおける相互作用を介してＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ１とでヘテロダイマーを形成するこ

とを示している［３］。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞におけるＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ２での発現に際して、ＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ１は末端がグリコシル化されており、かつ細胞表面において発現される。
ｇｄ；受容体の共－発現は、細胞表面において十分に機能的なＧＡＢＡ（Ｂ）受容体を生じさせ；この受容体は、内因性脳受容体のそれと同等な高い親和性でもってＧＡＢＡに結合する（３）。
ｇｄ；そのような結果は、インビトロにて、機能的脳ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体がＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ１およびＧＡＢＡ（Ｂ）Ｒ２のヘテロダイマーであってよいことを示す。
ｇｄ；ＧＡＢＡＢ２ＲＥＣＰＴＲは、タイプ２のＧＡＢＡ（Ｂ）受容体のシグネチャーを提供する１３－エレメントのフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは２つの配列の最初の整列に由来し：モチーフは実質的に十分な整列な長さにわたる保存された領域から取り出され、
ｇｄ；タイプ２受容体を特徴付けるが、それらを、ＧＡＢＡ（Ｂ）受容体ファミリーの残りから区別するセクションに焦点を当てている。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿１０ｆについての単一の反復は収束に到達するのに必要とされ、さらなる配列は出発の組を超えて同定されなかった。

fc; GABAB2RECPTR1
fl; 19
ft; GABAB2受容体モチーフI-1
fd; LAPGAWGWARGAPRPPPSS 075899 35 35
fd; LAPGAWGWTRGAPRPPPSS 088871 34 34

アルギニンデイミナーゼシグネチャー
ＡＲＧデイミナーゼ＿６： １のドメイン１、５７から７５：スコア８．０、Ｅ＝６．８

```
                *->seLsrGrggprcmsmplvR<-*
                   s L+rG g pr  s p++
  zc35s.B3.3    57    SPLGRGAGEPRRTSTPVAA    75
```

ｇｃ；ＡＲＧデイミナーゼ
ｇｘ；ＰＲ０１４６６
ｇｎ；化合物（６）
ｇａ；２００１年１月８日
ｇｔ；細菌アルギニンデイミナーゼシグネチャー
ｇｐ；ＰＲＩＮＴＳ；ＰＲ００１０２ ＯＴＣＡＳＥ
ｇｐ；ＰＦＡＭ；ＰＦ０２７２６ Ａｒｇ＿デイミナーゼ
ｇｐ；ＩＮＴＥＲＰＲＯ；ＩＰＲ００３８７６
gr; 1. BROWN, D.M., UPCROFT, J.A., EDWARDS, M.R. AND UPCROFT, P.
gr; Anaerobic bacterial metabolism in the ancient eukaryote Giardia duodenalis.
gr; INT.J.PARASITOL. 28 149-64 (1998).
gr; 2. HARASAWA, R., KOSHIMIZU, K., KITAGAWA, M., ASADA, K. AND KATO, I.
gr; Nucleotide sequence of the arginine deiminase gene of Mycoplasma hominis.
gr; MICROBIOL.IMMUNOL. 36 661-665 (1992).
gr; 3. KANAOKA, M., KAWANAKA, C., NEGORO, T., FUKITA, Y., TAYA, K. AND AGUI, H.
gr; Cloning and expression of the antitumor glycoprotein gene of Streptococcus
gr; pyogenes Su in Escherichia coli.
gr; AGRIC.BIOL.CHEM. 51 2641-2648 (1987).
gr; 4. DEGNAN, B.A., PALMER, J.M., ROBSON, T., JONES, C.E., FISCHER, M.,
gr; GLANVILLE, M., MELLOR, G.D., DIAMOND, A.G., KEHOE, M.A. AND GOODACRE, J.A.
gr; Inhibition of human peripheral blood mononuclear cell proliferation by

gr; Streptococcus pyogenes cell extract is associated with arginine deiminase
gr; activity.
gr; INFECT.IMMUN. 66 3050-3058 (1998).
gd; アルギニンジヒドロラーゼ（ＡＤ）経路は多くの原核生物およびいくつかの原始的な真核生物において見出されており、後者の例はＧｉａｒｄｉａである［１］。
ｇｄ；３－酵素嫌気性経路はＬ－アルギニンを分解して、１モルのＡＴＰ、二酸化炭素およびアンモニアを形成する。
ｇｄ；より単純な細菌においては、第一の酵素であるアルギニンデイミナーゼは全細胞蛋白質の１０％まで占めることができる［１］。
ｇｄ；アルギニンデイミナーゼはＬ－アルギニンのＬ－シトルリンおよびアンモニアへの変換を触媒する。
ｇｄ；ＡＴＰを介してエネルギーを生産するのと同様に、アンモニアもまた、酸損傷に対して細菌を保護し、および生じたシトルリンを他の生合成経路で用いることができる［２］。
ｇｄ；ストレプトコッカス酸糖蛋白質（ＳＡＧＰ）もまた、アルギニンデイミナーゼとして機能することが示されている［３］。
ｇｄ；最近、この酵素のもう１つの機能が発見された［４］。
ｇｄ；それは優れた抗－腫瘍効果を有し、抗原、腸抗原またはマイトジェン－刺激ヒト末梢血液単核細胞増殖を阻害することができる［４］。
ｇｄ；蛋白質のもう１つの機能は、細胞周期阻止およびアポトーシス誘導による細胞増殖を阻害する。
ｇｄ；かくして、組換えアルギニンデイミナーゼは新規な抗－腫瘍剤として用いることができると仮定されている［４］。
ｇｄ；ＡＲＧデイミナーゼは細菌アルギニンデイミナーゼ蛋白質ファミリーについてのシグネチャーを提供する６－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列に由来し：モチーフは十分な整列長さ（～４３０アミノ酸）にわたる保存された領域から引き出された。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿１０ｆでの２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、１３の配列を含む真の組が同定された。
ｇｄ；３つの部分的マッチもまた見出され：Ｐ７５４７５およびＰ７５４７４は、各々、第一の３つ、および最後の３つのモチーフにマッチするマイコプラズマ肺炎アルギニンデイミナーゼであり；
ｇｄ；およびＱ４８２９４はモチーフ２および６にマッチするハロバクテリウムサリナルムアルギニンデイミナーゼである。
ｂｂ；ｃ；ＡＲＧデイミナーゼ６
ｆｌ；１９
ft; 細菌アルギニンデイミナーゼモチーフVI-2

fd; SELSRGRGGPRCMSMPLIR	O51896	388	8
fd; SELSRGRGGPRCMSMPLIR	Q46254	392	8
fd; SELVRGRGGPRCMSMPFER	SAGP_STRPY	389	8
fd; SELSRGRGGPRCMSMSLVR	O51781	389	8
fd; GELSRGRGGPRCMSMPLYR	O86131	391	8
fd; SELSRGRGGPRCMSMPLVR	O53088	388	8
fd; SELGRGRGGGHCMTCPIVR	ARCA_PSEAE	394	8
fd; NQLSLGMGNARCMSMPLSR	ARCA_MYCHO	385	8
fd; SELGRGRGGGHCMTCPIWR	O31017	387	8
fd; NQLSLGMGNARCMSMPLSR	ARCA_MYCAR	386	8
fd; GELGRGRGGGHCMTCPIVR	ARCA_PSEPU	397	8
fd; SELGTGRGGPRCMSCPAAR	O05585	381	8
fd; SELSRGPSGPLEMVCSLWR	ARCA_MYCPN	419	8

オピオイド成長因子受容体反復
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMM ファイル:　　pfam.hmm
配列ファイル:　　zc37.B9.2de.p2
OGFr_III: １のドメイン１、１８６から２０７：スコア８．２、Ｅ＝３．６
->sPsEtPGPrPA..GParDEPAE<-
+ tP P PA +GP+r +P E
zc37.B9.2d　186　RAASTPVPTPAlrGPTRQDPGE　207

#=GF ID　OGFr_III
#=GF AC　PF04680.5
#=GF DE　オピオイド成長因子受容体反復
#=GF PI　OGFr_反復;
#=GF AU　Waterfield DI, Finn RD
#=GF SE　Pfam-B_4529 (放出 7.5)
#=GF GA　33.30 0.00; 25.00 25.00;
#=GF TC　40.70 0.30; 28.20 35.60;
#=GF NC　30.90 18.10; 17.10 16.10;
#=GF TP　反復
#=GF BM　hmmbuild -FHMM_ls.ann SEED.ann
#=GF BM　hmmcalibrate --seed 0 HMM_ls
#=GF BM　hmmbuild -f -FHMM_fs.ann SEED.ann
#=GF BM　hmmcalibrate --seed 0 HMM_fs
#=GF AM　globalfirst
#=GF RN　[1]
#=GF RM　11890982
#=GF RT　オピオイド成長因子受容体（ＯＧＦｒ）の生物学。
#=GF RA　Zagon IS, Verderame MF, McLaughlin PJ;
#=GF RL　BrainRes BrainRes Rev 2002;38:351-376.
#=GF DR　INTERPRO; IPR006770;
#=GF CC　ヒトオピオイド成長因子受容体においてのみ見出されるプロリン－リッチな反復［１］。

接着分子ＣＤ３６シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
HMMファイル:　　prints.hmm
配列ファイル:　　zc3r11.B4.10d.p1

CD36抗原_3: １のドメイン１、１１から２９：スコア６．３、Ｅ＝７．７
->WiFDvqnPdevaknsskikvkqR<-
vq P+e　ss+ +v+qR
zc3r11.B4.　11　---NVQDPEE-QNESSRFRVQQR　29

ｇｃ；ＣＤ３６抗原
ｇｘ；ＰＲ０１６１０

ｇｎ；化合物（１３）
ｇａ；２００１年１２月２３日
ｇｔ；接着分子ＣＤ３６シグネチャー
ｇｐ；ＰＲＩＮＴＳ；ＰＲ０１６０９　ＣＤ３６ＦＡＭＩＬＹ；ＰＲ０１６１１　ＬＩＭＰＩＩ
ｇｐ；ＭＩＭ；１７３５１０
gr; 1. OKUMURA, T. AND JAMIESON, G.A.
gr; Platelet glycocalicin. Orientation of glycoproteins on the human platelet
gr; surface.
gr; J.BIOL.CHEM. 251 5944-5949 (1976).
gr; 2. NICHOLSON, A.C., FEBBRAIO, M., HAN, J., SILVERSTEIN, R.L. AND
gr; HAJJAR, D.P.
gr; CD36 in atherosclerosis. The role of a class B macrophage scavenger receptor
.
gr; ANN.N.Y.ACAD.SCI. 902 128-131 (2000).
gr; 3. SILVERSTEIN, R.L. AND FEBBRAIO, M.
gr; CD36 and atherosclerosis.
gr; CURR.OPIN.LIPIDOL. 11 483-491 (2000).
gr; 4. SAVILL, J., HOGG, N., REN, Y. AND HASLETT, C.
gr; Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor
gr; in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis.
gr; J.CLIN.INVEST. 90 1513-1522 (1989).
gr; 5. TANDON, NN., KRALISZ, U. AND JAMIESON, GA.
gr; Identification of glycoprotein IV (CD36) as a primary receptor
gr; for platelet-collagen adhesion.
gr; J.BIOL.CHEM. 264 7576-7583 (1989).
gr; 6. MCGREGOR, J.L., CATIMEL, B., PARMENTIER, S., CLEZARDIN, P., DECHAVANNE, M
.
gr; AND LEUNG, L.L.
gr; Rapid purification and partial characterization of human platelet
gr; glycoprotein IIIb. Interaction with thrombospondin and its role in platelet
gr; aggregation.
gr; J.BIOL.CHEM. 264 501-506 (1989).
gr; 7. BARNWELL, J.W., ASCH, A.S., NACHMAN, R.L., YAMAYA, M., AIKAWA, M. AND
gr; INGRAVALLO, P.
gr; A human 88-KD membrane glycoprotein (CD36) functions in vitro as a receptor
gr; for a cytoadherence ligand on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes.
gr; J.CLIN.INVEST. 84 765-772 (1989).
gr; 8. BULL, H.A., BRICKELL, P.M. AND DOWD, P.M.
gr; Src-related protein tyrosine kinases are physically associated with the
gr; surface antigen CD36 in human dermal microvascular endothelial cells.
gr; FEBS LETT. 351 41-44 (1994).
gr; 9. MIYAOKA, K., KUWASAKO, T., HIRANO, K., NOZAKI, S., YAMASHITA, S.
gr; AND MATSUZAWA, Y.
gr; CD36 deficiency associated with insulin resistance.
gr; LANCET 357 686-687 (2001).
ｇｄ；ＣＤ３６は、単球、マクロファージ、血小板、ミクロ血管内皮細胞および脂肪組織［２］によって発現された膜貫通の高度にグリコシル化された８８ｋＤａ糖蛋白質［１］である。
ｇｄ；それは、酸化されたＬＤＬ（ＯｘＬＤＬ）、長鎖脂肪酸、アニオン性リン脂質、ア

ポトーシス細胞、トロンボスポンジン（ＴＳＰ）、コラーゲンおよび熱帯熱マラリアー感染赤血球に結合する多機能受容体である。
ｇｄ；ＣＤ３６は多数の細胞機能を有する。それは、マクロファージによるＯｘＬＤＬの摂取において主要な役割をする、タイプＢスカベンジャー受容体である。次いで、該脂質ーリッチなマクロファージは泡沫細胞に分化し、アテローム性動脈硬化症病巣の形成に寄与する［３］。
ｇｄ；加えて、マクロファージのＣＤ３６は、ＴＳＰおよびインテグリンアルファｖベータ３と一緒に、アポトーシス好中球を貧食できる［４］。
ｇｄ；さらに、該蛋白質は血小板接着および凝集におけるコラーゲンの受容体のうちの１つである［５，６］。
ｇｄ；ＣＤ３６もまた、異なる器官の毛細管後小静脈の内皮に対する熱帯熱マラリアー感染赤血球の細胞接着を媒介することができる［７］。
ｇｄ；さらに、細胞質ＣＤ３６は、Ｓｒｃファミリーチロシンキナーゼと相互作用することによって単一の変換において重要な役割をする［８］。
ｇｄ；アジアおよびアフリカの人口におけるＣＤ３６の欠乏はインスリン抵抗性と関連付けられている［９］。
ｇｄ；ＣＤ３６はＣＤ３６接着分子についてのシグネチャーを提供する１３－エレメントのフィンガープリントである。該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列に由来し、ＣＤ３６接着分子を特徴付けるが、それらを、ＣＤ３６のファミリーの残りから識別するセクションに焦点を当てており：
ｇｄ；モチーフ１は最初の推定Ｎ－末端ＴＭドメインにわたり；モチーフ２－１２は細胞外ドメインに存在し；およびモチーフ１３は第二の推定Ｃ－末端ＴＭドメインにわたる。
ＳＰＴＲ４０＿１８Ｆでの２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、６つの配列を含む真の組が同定された。
ｂｂ；
ｆｃ；ＣＤ３６抗原３
fl; 23
ft;接着分子ＣＤ３６モチーフIII-2

fd; WVFDVQNPEEVAKNSSKIKVIQR	CD36_RAT	65	18
fd; WIFDVQNPDDVAKNSSKIKVKQR	CD36_MOUSE	65	18
fd; WIFDVQNPDEVTVNSSKIKVKQR	CD36_BOVIN	65	18
fd; WIFDVQNPQEVMMNSSNIQVKQR	CD36_HUMAN	65	18
fd; WIFDVQNPDEVAVNSSKIKVKQR	CD36_MESAU	65	18
fd; WIFDVQNPEEVAKNSSKIKVKQR	O35754	66	18

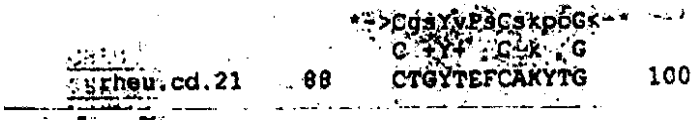
ミエリンプロテオ脂質蛋白質（ＰＬＰ）シグネチャー
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル:　zc312.B11.20d.trrev4_8009.sreformat
ミエリンＰＯ　５：１のドメイン１、７０から９１：スコア　－０．１、Ｅ＝９．３

```
                 +->GVVlGALIGGvLGvVLLlvlllYLv<-+
                      lG iIGGv G VLL + +l +
zc312.B11.    70    --MLGRIIGGV-GCVLLELXGLGVR    91
```

ｇｃ；ミエリンＰＬＰ
ｇｘ；ＰＲ００２１４
ｇｎ；化合物（７）
ｇａ；１９９４年７月１１日；更新　１９９９年６月７日
ｇｔ；ミエリンプロテオ脂質蛋白質（ＰＬＰ）シグネチャー

ｇｐ；ＩＮＴＥＲＰＲＯ；ＩＰＲ００１６１４
ｇｐ；ＰＲＯＳＩＴＥ；ＰＳ００５７５　ミエリン＿ＰＬＰ＿１；ＰＳ０１００４　ミエリン＿ＰＬＰ＿２
ｇｐ；ＢＬＯＣＫＳ；ＢＬ００５７５
ｇｐ；ＰＦＡＭ；ＰＦ０１２７５　ミエリン＿ＰＬＰ
gr; 1. SAKAMOTO, Y., KITAMURA, K., YOSHIMURA, K., NISHIJIMA, T. AND UYEMURA, K.
gr; Complete amino acid sequence of P0 protein in bovine peripheral nerve
gr; myelin.
gr; J.BIOL.CHEM. 262 4208-4214 (1987).
gr; 2. SHAW, S.Y., LAURSEN, R.A. AND LEES, M.B.
gr; Identification of thiol groups and a disulfide crosslink site in bovine
gr; myelin proteolipid protein.
gr; FEBS LETT. 250 306-310 (1989).
gr; 3. DIEHL, H.J., SCHAICH, M., BUDZINSKI, R.M. AND STOFFEL, W.
gr; Individual exons encode the integral membrane domains of human myelin
gr; proteolipid protein.
gr; PROC.NATL.ACAD.SCI.U.S.A. 83 9807-9811 (1986).
ｇｄ；ミエリン鞘は、絶縁体として機能して、軸索インパルス伝導の速度を大いに増加させる、神経系にとってユニークな多層膜である［１］。
ｇｄ；ミエリンプロテオ脂質蛋白質（ＰＬＰ）は中枢神経系の神経の鞘で見出される主要な蛋白質である［２］。
ｇｄ；それは膜４回にわたり［３］、および多数－ラメラ構造の形成または維持において役割をしていると考えられる。
ｇｄ；該蛋白質は数個のシステイン残基、ジスルフィド結合の形成に関与するいくつか、パルミトイル化されている他のものを含有する［２］。
ｇｄ；ＰＬＰにおける突然変異の結果、ヒトにおけるペリツェウス‐メルツバッハー病、マウスにおける「ジンピー」およびイヌにおける「シェーキングパップ」のような神経学的障害をもたらす。
ｇｄ；ミエリンＰＬＰはミエリンプロテオ脂質蛋白質についてのシグネチャーを提供する７－エレメントフィンガープリントである。該フィンガープリントは４つの配列の最初の整列に由来し：モチーフ１、２、５および７は４回膜貫通（ＴＭ）ドメインをコードし－
ｇｄ；モチーフ４はＰＲＯＳＩＴＥパターンミエリン＿ＰＬＰ＿１（ＰＳ００５７５）によってコードされる領域を含み、これは第二および第三のＴＭセグメントの間に位置し、かつパルミトイル化された２つのＣｙｓ残基を含有し；
ｇｄ；モチーフ７は、ＰＲＯＳＩＴＥパターンミエリン＿ＰＬＰ＿２によってコードされた領域の部分を含む（ＰＳ０１００４）。
ｇｄ；ＯＷＬ２３．２での２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、９つの配列を含む真の組が同定された。数個の部分的マッチもまた見出され、その全ては欠失突然変異体またはミエリンＰＬＰ断片である。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿９ｆについての更新は８つの配列の真の組、および９つの部分的マッチを同定した。

クラミジアＯＭ
ＨＭＭＥＲ　２．３．２（２００３年１０月）
著作権（Ｃ）１９９２－２００３　ＨＨＭＩ／ワシントン大学医学部
ＧＮＵ一般公衆利用許諾（ＧＰＬ）下で自由に頒布
ＨＭＭファイル：　prints.hmm
配列ファイル：　xheu.cd.212rp.365_22305.sreformat
クラミジアＯＭ３＿３：１のドメイン１、８８から１００：スコア４．６、Ｅ＝９．７



ｇｒ；抗原模倣を介して連結されたクラミジア感染および心臓病。
ｇｄ；（やはりリポ蛋白質であると考えられる）３つのシステイン－リッチ蛋白質はクラミジア外側膜の細胞外マトリックスを形成する［１］。
ｇｄ；それらは基本小体（ＥＢ）および網様体（ＲＢ）相の双方の必須の構造的一体性に関与する。これらの細菌はほとんどのグラム－陰性微生物に共通のペプチドグリカン層を欠如するので、そのような蛋白質は生物の病原性において高度に重要である。
ｇｄ；これらのうち最大は主要外側膜蛋白質（ＭＯＭＰ）であって、該膜についての全蛋白質の６０％程度を構成する［２］。
ｇｄ；ＯＭＰ２は５８ｋＤａの分子質量を持つ２番目に大きく、他方、ＯＭＰ３蛋白質は～１５ｋＤａである［１］。ＭＯＭＰは最大の免疫応答を誘導すると考えられ、最近、ネズミ心筋特異的アルファミオシンに対するその配列類似性を通じて心臓病に関連付けられた［３］。
ｇｄ；
ｇｄ；ＯＭＰ３ファミリーはクラミジア細胞のＥＢ段階の間に外側膜において構造的な役割をし、および異なるビオバルはペプチド電荷レベルにおいて小さいが、高度に有意な変化を示す［１］。このファミリーのメンバーはＣ．ｔｒａｃｈｏｍａｔｉｓ、Ｃ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、およびＣ．ｐｓｉｔｔａｃｉを含む。
ｇｄ；
ｇｄ；クラミジアＯＭ３は、クラミジアのシステイン－リッチな外側膜３蛋白質（ＯＭＰ３）ファミリーについてのシグネチャーを提供する３－エレメントフィンガープリントである。
ｇｄ；該フィンガープリントは３つの配列の最初の整列から由来し：
ｇｄ；モチーフは十分な整列長さ（～９０アミノ酸）にわたる保存された領域から引き出された。
ｇｄ；ＳＰＴＲ３７＿１０Ｆでの２つの反復は収束に到達するのに必要であり、その時点において、８つの配列を含む真の組が同定された。

【００４９】
また、本発明は、先に定義されたポリ核酸の一部を含む、またはそれよりなるオリゴヌクレオチドプライマーに関し、該プライマーは当該発明のＴＴウイルスＨＣＲポリ核酸および付着された細胞（宿主）ＤＮＡ配列を特異的に配列決定し、または特異的に増幅するためのプライマーとして作用することができる。

【００５０】
用語「プライマー」とは、コピーされるべき核酸ストランドに対して相補的なプライマー延長産物の合成のための開始点として作用することができる一本鎖ＤＮＡオリゴヌクレオチド配列をいう。プライマーの長さおよび配列は、それらが延長産物の合成の起点となることを可能とするものでなければならない。好ましくは、プライマーは約５から５０ヌクレオチドである。特異的な長さおよび配列は、必要とされるＤＮＡおよびＲＮＡ標的の複雑性に、ならびに温度およびイオン強度のようなプライマーの使用条件に依存する。

【００５１】
増幅プライマーは対応する鋳型配列と正確に一致して、適切な増幅を保証する必要はないという事実は、文献に十分に記載されている。用いる該増幅方法はポリメラーゼ鎖反応（ＰＣＲ）、リガーゼ鎖反応（ＬＣＲ）、核酸配列－ベースの増幅（ＮＡＳＢＡ）、転写－ベースの増幅系（ＴＡＳ）、ストランド変位増幅（ＳＤＡ）、またはプライマー延長を用いて核酸分子を増幅するためのＱβレプリカーゼまたはいずれかの他の適切な方法による増幅であり得る。増幅の間に、増幅された産物は、便宜には、標識されたプライマーを用い、または標識されたヌクレオチドを取り込むことによってのいずれかにより、標識す

ることができる。
【００５２】
標識は同位体（３２Ｐ、３５Ｓ等）または非－同位体（ビオチン、ジゴキシゲニン等）であってよい。増幅反応は２０および７０回の間、有利には、２５および４５回の間反復される。
【００５３】
当該分野で知られた種々の配列決定反応のいずれかを用いて、ウイルス遺伝子情報を直接的に配列決定し、および試料の配列を対応するアミノ酸配列に翻訳することによってｏｒｆを決定することができる。例示的な配列決定反応は、ＳａｎｇｅｒまたはＭａｘａｍおよびＧｉｌｂｅｒｔによって開発された技術に基づくものを含む。また、種々の自動配列決定手法は、質量分析法による配列決定を含めた対象のアッセイを行う場合に利用してもよい（例えば：ＰＣＴ公開国際公開第９４／１６１０１号パンフレット参照）。当業者にとって、例えば、２または３のみの核酸塩基の出現は配列決定反応において決定される必要があるのは明らかであろう。
【００５４】
好ましくは、これらのプライマーは長さが約５から５０ヌクレオチド、より好ましくは約１０から２５ヌクレオチドである。最も好ましいのは、少なくとも１３塩基の長さを有するプライマーである。
【００５５】
好ましい実施形態において、本発明のプライマーは表２に示されたヌクレオチド配列を有する。
【００５６】

【表２】

長距離ＰＣＲ増幅による完全なＴＴＶ－ＨＤゲノムおよびμＴＴＶ-ＨＤ
サブウイルスゲノムを生じさせるために用いるプライマー

TTV	ﾌﾟﾗｲﾏｰ	ヌクレオチド番号	配列
TTV-jt34f (acc no AB064607)	jt34f-1s	223-247	5′-GGCCGGGCCA TGGGCAAGGC TCTTA-3′
	jt34f-2as	195-222	5′-AGTCAAGGGG CAATTCGGGC TCGGGACT-3′
	jt34f-5s	205-222	5′-CAATTCGGGC TCGGGACT-3′
	jt34f-6as	186-204	5′-ACACACCGCA GTCAAGGGG-3′
	jt34f-7s	205-223	5′-CAATTCGGGC TCGGGACTG-3′
	jt34f-8as	181-204	5′-AGTTTACACA CCGCAGTCAA GGGG-3′
TTV-HD1 (acc no AJ620222)	th25-1s	126-156	5′-CCGCAGCGAG AACGCCACGG AGGGAGATCC T-3′
	tth25-2as	95-125	5′-ACTTCCGAAT GGCTGAGTTT TCCACGCCCG T-3′
TTV-HD3 (acc no AJ620231)	tth8-1s	133-164	5′-AGAGGAGCCA CGGCAGGGGA TCCGAACGTC CT-3′
	tth8-2as	102-132	5′-CTTACCGACT CAAAAACGAC GGGCAGGCGC C
TTV-HD4 (acc no AJ620226)	tth4-1s	129-156	5′-CAGCGAGAAC GCCACGGAGG GAGATCCT-3′
	tth4-2as	101-128	5′-GAATGGCTGA GTTTTCCACG CCCGTCCG-3′
TTV-t3pb (acc. no AF247138)	t3pb-1s	209-226	5′-CAATTCGGGC *A*CGGGACT-3′ *
	t3pb-2as	185-208	5′-AGTTTACACA CCGAAGTCAA GGGG-3′

＊Ａ－ＴＴＶ－ｔ３ｐｂ配列はこの位置においてＴを有する。

また、本発明は、先に定義された再構成されたＴＴウイルスポリ核酸の一部を含む、またはそれよりなるオリゴヌクレオチドプローブにも関し、該プローブは、本発明によるＴＴＶ核酸の特異的検出のためのハイブリダイゼーションプローブとして作用することができる。

【００５７】

用語「プローブ」とは、検出されるべき再構成されたＴＴＶポリ核酸の標的配列に対して相補的な配列を有する一本鎖配列－特異的オリゴヌクレオチドをいう。

【００５８】

好ましくは、これらのプローブは長さが約５から５０ヌクレオチド、より好ましくは約１０から２５ヌクレオチドである。最も好ましくは、少なくとも１３塩基の長さを有するプローブである。

【００５９】

該プローブは標識されているか、または固体支持体に付着させることができる。

【００６０】

用語「固体支持体」とは、オリゴヌクレオチドプローブをカップリングさせることができるいずれの基質もいうことができ、但し、それはそのハイブリダイゼーション特徴を保有し、および但し、ハイブリダイゼーションのバックグラウンドレベルが低いままであるものとする。通常、固体基質はマイクロタイタープレート、膜（例えば、ナイロンまたはニトロセルロース）またはミクロスフィア（ビーズ）である。膜への適用または固定に先立ち、核酸プローブを修飾して、固定を促進し、またはハイブリダイゼーション有効性を改良するのが便宜である。そのような修飾はホモポリマーテイリング、脂肪族基、NH_2基、ＳＨ基、カルボン酸基のような異なる反応性基とのカップリング、またはビオチンまたはハプテンのカップリングを含むことができる。

【００６１】

プライマーまたはプローブとして用いられた本発明によるオリゴヌクレオチドは、ホスホロチオエート、アルキルホスホリエートまたはペプチド核酸のようなヌクレオチドアナログも含み、またはそれよりなるものであってよく、インターカレーティング剤を含有してもよい。これらの修飾は、オリゴヌクレオチドを用いて、必要な特異性および感受性を得るべき条件に関して適合を必要とする。しかしながら、最終的な結果は、修飾されていないオリゴヌクレオチドで得られたものと実質的に同一である。

【００６２】

これらの修飾の導入は、ハイブリダイゼーション動態学、ハイブリッド－形成の可逆性、オリゴヌクレオチド分子の生物学的安定性等のような特徴に積極的に影響させるためには有利である。

【００６３】

当該発明のポリ核酸は、いずれかの種類の組成物中に含まれてよい。該組成物は診断、治療または予防の用途のためであってよい。

【００６４】

また、本発明内には、ヌクレオチド配列のいずれかから選択されたポリ核酸の配列変種であり、該配列変種は１以上のヌクレオチドの欠失および／または挿入いずれか、特に、主として、オリゴヌクレオチドの末端（３’または５’いずれか）における１以上のコドンの挿入または欠失、または（修飾されたヌクレオチドおよび／またはイノシンを含めた）他のものによるいくつかの非－必須ヌクレオチドの置換を含有する。

【００６５】

図１に示された配列と同様である本発明による再構成されたＴＴＶポリ核酸配列が、配列－特異的プライマーによる増幅、多かれ少なかれストリンジェントな条件下での配列－特異的プローブとのハイブリダイゼーション、ＴＴＶの遺伝的情報の配列決定等のような、当該分野で知られた技術のいずれかに従って特徴付け、および単離することができる。

【００６６】

また、本発明は、原核生物、真核生物またはウイルス転写および翻訳制御エレメントに操作可能に連結された先に定義された当該発明の再構成されたＴＴＶポリ核酸を含む組換え発現ベクターにも関する。

【００６７】

用語「ベクター」はプラスミド、コスミド、人工染色体、ファージ、またはウイルスまたはトランスジェニック非－ヒト動物を含んでもよい。ワクチン開発で特に有用なのはＴＴウイルス組換え分子、ＢＣＧまたはアデノウイルスベクター、ならびに禽痘組換えウイルスであってよい。

【００６８】

本発明の関係内で用いられる用語「組換えにより発現された」とは、以下に詳細に議論されるように、原核生物、下等または高等真核生物におけるものである、本発明のポリペプチドは組換え発現方法によって生産されるという事実をいう。

【００６９】

用語「下等真核生物」とは、酵母、真菌等の宿主細胞をいう。下等真核生物は一般的に（しかしながら必ずしもそうではない）単細胞である。好ましい下等真核生物は酵母、特

に、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ、Ｋｌｕｉｖｅｒｏｍｙｃｅｓ、Ｐｉｃｈｉａ（例えば、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ）、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ（例えば、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ ｐｏｌｙｍｏｒｐｈ）、Ｓｃｈｗａｎｉｏｍｙｃｅｓ、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ、Ｙａｒｏｗｉａ、Ｚｙｇｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ等内の種である。Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｓ．ｃａｒｌｓｂｅｒｇｅｎｓｉｓおよびＫ．ｌａｃｔｉｓは最も普通に用いられる酵母宿主であって、便宜な真菌宿主である。

【００７０】

用語「高等真核生物」とは、哺乳動物、爬虫類、昆虫等のような高等生物に由来する宿主細胞をいう。現在好ましい高等真核生物宿主細胞はチャイニーズハムスター（例えば、ＣＨＯ）、サル（例えば、ＣＯＳおよびＶｅｒｏ細胞）、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）、ブタ腎臓（ＰＫ１５）、ウサギ腎臓１３細胞（ＲＫ１３）、ヒト骨肉腫細胞系１４３Ｂ、ヒト細胞系ＨｅＬａおよびＨｅｐ Ｇ２のようなヒト関腫瘍細胞系、および昆虫細胞系（例えば、Ｓｐｏｄｏｐｔｅｒａ ｆｒｕｇｉｐｅｒｄａ）に由来する。宿主細胞は懸濁液またはフラスコ培養、組織培養、器官培養等において供することができる。別法として、宿主細胞はトランスジェニック非－ヒト動物であってもよい。

【００７１】

用語「原核生物」とは、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ、Ｌａｃｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｓｕｂｔｉｌｉｓまたはＳｔｒｅｐｔｏｍｙｃｅｓのような宿主をいう。また、これらの宿主は本発明内のものであると考えられる。

【００７２】

用語「宿主細胞」とは、組換えベクターまたは他の導入ポリヌクレオチドに対する受容体として用いることができ、または用いられてきた細胞をいい、トランスフェクトされている元来の細胞の子孫を含む。単一の親細胞の子孫は、天然、偶然の、または故意の突然変異または組換えのため、形態において、または元来の親としてのゲノムまたは全ＤＮＡ相補体において必ずしも完全に同一でなくてもよいものと理解されている。

【００７３】

用語「レプリコン」は、いずれかの遺伝子エレメント、例えば、細胞内でのポリヌクレオチド複製の自律ユニットとして挙動する、すなわち、それ自体の制御の下で複製できるプラスミド、染色体、ウイルス、コスミド等である。

【００７４】

用語「ベクター」は、所望のオープン・リーディング・フレームの複製および／または発現を提供する配列をさらに含むレプリコンである。

【００７５】

用語「制御エレメント」とは、それらが連結されるコーディング配列の発現を行うのに必要なポリヌクレオチド配列をいう。そのような制御配列の性質は宿主生物に依存して異なり；原核生物においては、そのような制御配列は一般にはプロモータ、リボソーム結合部位、スプライシング部位およびターミネータを含み；真核生物においては、一般に、そのような制御配列はプロモータ、スプライシング部位、ターミネータおよび、いくつかの例においては、エンハンサーを含む。用語「制御エレメント」は、最小限、その存在が発現に必要である全ての成分を含むことが意図され、およびその存在が有利である追加の成分、例えば、分泌を支配するリーダー配列も含んでよい。

【００７６】

用語「プロモータ」は、ｍＲＮＡの生産が隣接する構造遺伝子についての正常な転写開始部位において開始するように、ＲＮＡポリメラーゼをＤＮＡ鋳型への結合を可能とするコンセンサス配列よりなるヌクレオチド配列である。

【００７７】

表現「操作可能に連結した」とは並置をいい、そこでは、そのように記載された成分は、それらがそれらの意図されたように機能するのを可能とする関係にある。コーディング

配列に「操作可能に連結された」制御配列は、コーディング配列の発現が対照配列と適合する条件下で達成されるように連結される。

【００７８】

ベクター配列に挿入された所望の配列をコードする再構成されたＴＴＶ　ＤＮＡのセグメントはシグナル配列に付着されてもよい。該シグナル配列は非－ＴＴＶ源からのものであってよいが、本発明によると特に好ましい構築体は、各蛋白質の開始点前にＴＴＶゲノムに出現するシグナル配列を含有する。

【００７９】

高等真核生物はベクターで形質転換してもよく、または組換えウイルス、例えば、組換えワクニシアウイルスで感染させてもよい。外来性ＤＮＡのワクシニアウイルスへの挿入用の技術およびベクターは当該分野でよく知られており、および例えば相同組換えを利用する。全て哺乳動物発現に必要な、広く種々のウイルスプロモータ配列、恐らくはターミネータ配列およびポリ（Ａ）－負荷配列、恐らくはエンハンサー配列および恐らくは増幅配列は当該分野で入手可能である。ワクシニアは特に好ましい。というのは、ワクシニアは宿主細胞の蛋白質の発現を停止させるからである。ヒトのワクチン接種では、禽痘およびアンカラ修飾ウイルス（ＭＶＡ）が特に有用なベクターである。

【００８０】

また、ヘルパー－独立性ウイルス発現ベクターである、バキュロウイルスＡｕｔｏｇｒａｐｈａ　ｃａｌｉｆｏｒｎｉｃａ核多角体ウイルス（Ａｃｎｐｖ）に由来する昆虫発現導入ベクターも知られている。この系に由来する発現ベクターは、通常、強力なウイルスポリヒドリン遺伝子プロモータを用いて、異種遺伝子の発現を駆動させる。異なるベクターならびに異種ＤＮＡのバキュロウイルスの所望の部位への導入のための方法は、バキュロウイルス発現のために当業者に入手可能である。また、昆虫細胞によって認識される翻訳後修飾のための異なるシグナルが当該分野で知られている。

【００８１】

また、本発明は、先に定義された組換えベクターで形質転換された前記定義の宿主細胞もいう。

【００８２】

本発明は、先に定義された再構成されたＴＴＶポリ核酸、または実質的に類似のかつ生物学的に同等なその一部またはアナログによってコードされたアミノ酸配列を有するポリペプチドにも関する。好ましくは、このポリペプチドは、哺乳動物蛋白質のシグネチャーモチーフを含有する蛋白質をコードするヌクレオチド配列によってコードされる。

【００８３】

用語「ポリペプチド」とはアミノ酸ポリマーをいい、生成物の特異的な長さをいわない。かくして、ペプチド、オリゴペプチド、または蛋白質はポリペプチドの定義内に含まれる。この用語はポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、アセチル化、ホスホリル化等をいわず、またはそれらを排除する。該定義内に含まれるのは、例えば、共に天然に生じるおよび天然に生じない、（例えば、非天然アミノ酸、ペプチド核酸（ＰＮＡ）等を含めた）アミノ酸の１以上のアナログを含有するポリペプチド、置換された連結を持つポリペプチド、ならびに当該分野で知られた他の修飾である。

【００８４】

明細書および特許請求の範囲を通じて用いられる「生物学的に同等な」とは、組成物が先にまたは後に定義される当該発明のポリペプチドと免疫原性的に同等であることを意味する。

【００８５】

ポリペプチドを記載するのに明細書および特許請求の範囲全体を通じて用いられる「実質的に相同な」とは、当該発明のポリペプチドに対するアミノ酸配列における相同性の程度を意味する。好ましくは、相同性の程度は７０％過剰、好ましくは８０％過剰であり、蛋白質の特に好ましい群は当該発明のポリペプチドに対して９０％過剰、または９５％さえ相同である。

【００８６】
本発明のポリペプチドを記載するための明細書を通じて用いられる用語「アナログ」は、１以上の残基が生物学的に同等な残基で保存的に置換されている本明細書中で具体的に示した配列に対して実質的に同一のアミノ酸残基配列を有するいずれのポリペプチドも含む。保存的置換の例は、もう１つのものに代えてのイソロイシン、バリン、ロイシンまたはメチオニンのような１つの非極性（疎水性）残基の置換、アルギニンおよびリシンの間、グルタミンおよびアスパラギンの間の、グリシンおよびセリンの間のようなもう１つのものに代えての１つの極性（親水性）残基の置換、もう１つのものに代えてのリシン、アルギニンまたはヒスチジンのような１つの塩基性残基の置換、またはもう１つのものに代えてのアスパラギン酸またはグルタミン酸のような１つの酸性残基の置換を含む。
【００８７】
フレーズ「保存的置換」は、非－誘導体化残基の代わりの化学的に誘導体化された残基の使用も含むが、但し、得られた蛋白質またはペプチドは当該発明の蛋白質またはペプチドに対して生物学的に同等なものとする。
【００８８】
「化学的誘導体」とは、機能的側鎖の基の反応によって化学的に誘導体化された１以上の残基を有する蛋白質またはペプチドをいう。そのような誘導体化分子の例は、限定されるものではないが、遊離アミノ基が誘導体化されて、アミン塩酸塩、ｐ－トルエンスルホニル基、カルボベンズオキシ基、ｔ－ブチルオキシカルボニル基、クロロアセチル基またはホルミル基を形成する分子を含む。遊離カルボキシル基は誘導体化して、塩、メチルおよびエチルエステル、または他のタイプのエステルまたはヒドラジドを形成してもよい。遊離ヒドロキシル基は誘導体化されて、Ｏ－アシルまたはＯ－アルキル誘導体を形成することができる。ヒスチジンのイミダゾール窒素を誘導体化して、Ｎ－イムベンジルヒスチジンを形成してもよい。それらの蛋白質またはペプチドもまた、２０の標準アミノ酸の１以上の天然に生じるアミノ酸誘導体を含有する化学的誘導体として含まれる。例えば：４－ヒドロキシプロリンはプロリンに代えて置換することができ；５－ヒドロキシリシンはリシンに代えて置換することができ；３－メチルヒスチジンはヒスチジンに代えて置換することができ；ホモセリンはセリンに代えて置換することができ；オルニチンはリシンに代えて置換することができる。本発明のポリペプチドは、当該ポリペプチドが当該発明のポリペプチドと生物学的に同等である限り、１以上の付加および／または欠失、またはその配列が本明細書中に示されたポリペプチドの配列に対する残基を有するいかなるポリペプチドも含む。
【００８９】
本発明によるポリペプチドは、好ましくは少なくとも３、好ましくは４または５の連続アミノ酸、６または７の好ましいが少なくとも８つの連続アミノ酸、少なくとも１０または少なくとも１５を含有する。
【００９０】
本発明のポリペプチドは、古典的な化学的合成によって調製することができる。合成は、均一溶液中で、または固体相によって行うことができる。例えば、用いることができる均一溶液中での合成技術は、Ｅ．Ｗｕｎｓｈによって編集された「Ｍｅｔｈｏｄｅ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ」（有機化学の方法）と題された書籍、ｖｏｌ．１５－Ｉ ｅｔ ＩＩ．ＴＨＩＥＭＥ．Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４においてＨｏｕｂｅｎｗｅｙｌによって記載されたものである。
【００９１】
本発明のポリペプチドは、例えば、「Ｓｏｌｉｄ ｐｈａｓｅ ｐｅｐｔｉｄｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」と題された書籍（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，１９８９）においてＡｔｈｅｒｔｏｎおよびＳｈｅｐａｒｄによって記載された方法に従って固相で調製することもできる。
【００９２】
本発明によるポリペプチドは、例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃ

ｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８２によって記載されているような組換えＤＮＡ技術によって調製することもできる。

【００９３】

本発明は：（ａ）適当な細胞宿主を、先に定義されたポリ核酸またはその一部が適切な調節エレメントの制御下で挿入されている組換えベクターで形質転換し、（ｂ）該インサートの発現を可能とする条件下で該形質転換された細胞宿主を培養し、および（ｃ）該ポリペプチドを採取することを含む、先に定義された組換えポリペプチドの生産方法にも関する。

【００９４】

本発明は、先に定義された少なくとも１つのポリペプチドでの免疫化に際して生起した抗体にも関し、該抗体は該ポリペプチドのいずれかと特異的に反応性であり、および該抗体は好ましくはモノクローナル抗体である。用語「抗体」は、好ましくは、異なるエピトープ特異性を持つプールされたモノクローナル抗体より実質的になる抗体、ならびに明確に区別されるモノクローナル抗体調製物に関する。モノクローナル抗体は、当業者によく知られた方法によって、当該発明のＴＴＶポリ核酸またはその断片によってコードされたポリペプチドを例えば含有する抗原から作成される。本明細書中で用いるように、用語「抗体」（Ａｂ）または「モノクローナル抗体」（Ｍａｂ）は無傷分子ならびに蛋白質に特異的に結合することができる（例えば、ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）２断片のような）抗体断片を含ませるつもりである。ＦａｂおよびＦ（ａｂ’）２断片は無傷抗体のＦｃ断片を欠如し、循環からより迅速に除去され、および無傷抗体よりも非－特異性が低い組織結合を有してもよい。かくして、これらの断片は好ましく、ならびにＦＡＢまたは他の免疫グロブリン発現ライブラリーの産物が好ましい。さらに、本発明の目的で有用な抗体はキメラの単一鎖、およびヒト化抗体を含む。

【００９５】

好ましくは、該抗体またはその抗原結合断片は検出可能な標識を運ぶ。抗体／断片は、例えば、放射性同位体、蛍光化合物、バイオルミネセント化合物、ケミルミネセント化合物、金属キレーターまたは酵素で直接的または間接的に検出可能に標識することができる。当業者であれば、抗体に結合させるための他の適当な標識を知っており、またはルーチン的な実験を用いてそれを確認することができるであろう。

【００９６】

本発明は、当該発明のＴＴウイルスポリ核酸またはポリペプチドの存在を決定するのに用いられる診断キットに関し、該キットは当該発明のプライマー、プローブ、および／または抗体を含む。

【００９７】

別法として、本発明は：（ａ）試料ポリ核酸を抽出してもよく、（ｂ）先に定義された少なくとも１つのプライマー、標識されたプライマーで前記したポリ核酸を増幅させてもよく、次いで、（ｃ）増幅されたポリ核酸を検出することを含む、生物学的試料に存在する本発明による再構成されたＴＴＶポリ核酸の検出のための方法に関する。

【００９８】

用語「ポリ核酸」は、分析物ストランドということもでき、一本鎖または二本鎖ポリ核酸分子に対応する。

【００９９】

用語「標識された」とは、標識された核酸の使用をいう。これは、増幅または標識プライマーのポリメラーゼ工程の間に、または当業者に知られたいずれかの他の方法によって取り込まれた標識されたヌクレオチドの使用を含むこともできる。

【０１００】

本発明は：（ａ）試料ポリ核酸を抽出してもよく、（ｂ）先に定義されたポリ核酸を先に定義された少なくとも１つのプローブでハイブリダイズさせ、次に、（ｃ）ハイブリダイズされたポリ核酸を検出することを含む、生物学的試料に存在する当該発明による再構

成されたＴＴＶポリ核酸の検出のための方法にも関する。

【０１０１】

ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件はストリンジェントとして理解されるべきであり、一般に当該分野で知られている（例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ；Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８２）。しかしながら、ハイブリダイゼーション溶液（ＳＳＣ、ＳＳＰＥ等）によると、これらのプローブは、それらの適切な温度にてハイブリダイズして、十分な特異性を達成すべきである。

【０１０２】

ハイブリダイゼーション溶液（ＳＳＣ、ＳＳＰＥ等）によると、これらのプローブはそれらの適切な温度にてストリンジェントにハイブリダイズして、十分な特異性を達成すべきである。しかしながら、いずれかの端部（３’または５’いずれか）の１または数個のヌクレオチドを付加または欠失させることによって、またはいくつかの非－必須ヌクレオチド（すなわち、タイプの間の区別にとって必須ではないヌクレオチド）を（修飾されたヌクレオチドまたはイノシンを含めた）他のものによって置換することによって、ＤＮＡプローブをわずかに修飾することにより、これらのプローブまたはその変種を同一のハイブリダイゼーション条件（すなわち、同一の温度および同一のハイブリダイゼーション溶液）において特異的にハイブリダイズさせることができる。また、用いるプローブの量（濃度）を変化させることは、より特異的なハイブリダイゼーション結果を得るのに有益である。この関係で、同一長さのプローブは、それらのＧＣ含有量に拘わらず、ＴＭＡＣＩ溶液中でほぼ同一の温度にて特異的にハイブリダイズすることに注意すべきである。

【０１０３】

試料中のオリゴヌクレオチドプローブおよびポリ核酸配列の間で形成されたハイブリッドを検出するための本発明の目的で適当なアッセイ方法は、慣用的なドット－ブロット様式、サンドイッチハイブリダイゼーションまたは可逆的ハイブリダイゼーションのような、当該分野で知られたアッセイ様式のいずれを含んでもよい。例えば、検出は、ドットブロット様式を用いて達成することができ、標識されていない増幅されていない試料は膜に結合し、該膜は適当なハイブリダイゼーションおよび洗浄条件下で少なくとも１つの標識されたプローブと一体化され、および結合したプローブの存在はモニターされる。

【０１０４】

別法および好ましい方法は、「可逆的」ドット－ブロット様式であり、そこでは、増幅された配列は標識を含有する。この様式においては、標識されていないオリゴヌクレオチドプローブは固体支持体に結合され、および適当なストリンジェントハイブリダイゼーションおよび引き続いての洗浄条件下で標識された試料に暴露される。試料のポリ核酸および本発明によるオリゴヌクレオチドプローブとの間のハイブリッドの形成に依拠するいずれの他のアッセイ方法も用いてもよいことは理解されるべきである。

【０１０５】

また、本発明は：（ａ）先に定義されたそのようなポリペプチドまたは抗体の存在について生物学的試料を接触させ、次いで（ｂ）該抗体および該ポリペプチドの間で形成された免疫学的複合体を検出することを含む、本発明の再構成されたＴＴＶポリ核酸によってコードされたポリペプチドまたは生物学的試料に存在する該ポリペプチドに対する抗体を検出するための方法にも関する。

【０１０６】

本発明によるイムノアッセイ方法は、本発明の新しくかつユニークなポリペプチド配列の異なるドメインからの抗原を利用してもよい。例えば、単一のまたは特異的オリゴマー抗原、ダイマー抗原、ならびに単一または特異的オリゴマー抗原を用いるのは本発明の範囲内のものである。本発明のＴＴＶ抗原は、抗体を検出するために公知の抗原を使用する実質的にいずれのアッセイ様式においても使用することができる。勿論、ＴＴＶ立体配座エピトープを変性する様式は避けるべきか、または適合させるべきである。これらのアッ

セイの共通の特徴は、抗原を、ＴＴＶ抗体を含有することが疑われる体成分と、該抗原が該成分に存在するいずれのそのような抗体に結合することも可能とする条件下で接触させることである。そのような条件は、典型的には、過剰な抗原を用いる生理学的温度、ｐＨおよびイオン強度である。抗原と検体とのインキュベーションに続いて、抗原を含む免疫複合体の検出を行う。

【０１０７】

イムノアッセイの設計は、多量の変異に従い、および多くの様式が当該分野で知られている。プロトコルは、例えば、固体支持体、または免疫沈澱を用いてもよい。ほとんどのアッセイは、標識された抗体またはポリペプチドの使用を含み；標識は、例えば、酵素、蛍光、ケミルミネセント、放射性活性、または色素分子であってよい。シグナルを免疫複合体から増幅させるアッセイもまた知られており；その例は、ビオチンおよびアビジンまたはストレプトアビジンを利用するアッセイ、およびＥＬＩＳＡアッセイのような、酵素－標識および媒介イムノアッセイである。

【０１０８】

イムノアッセイは不均一または均一様式における、標準的なまたは競合的タイプのものであってよい。不均一様式においては、ペプチドは、典型的には、固体マトリックスまたは支持体に結合して、インキュベーションの後に、ポリペプチドから試料の分離を促進する。用いることができる固体支持体の例は、（例えば、膜またはマイクロタイター－ウエル形態の）ニトロセルロース、（例えば、シートまたはマイクロタイター－ウエルにおける）ポリ塩化ビニル、（例えば、ビーズまたはマイクロタイター－プレートにおける）ポリスチレンラテックス、（イミュノロン（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｎ）として知られた）ポリフッ化ビニリデン、ジアゾ化された紙、ナイロン膜、活性化されたビーズ、およびプロテインＡビーズである。抗原ポリペプチドを含有する固体支持体は、典型的には、テスト試料からそれを分離した後に、かつ結合した抗体の検出に先立って洗浄する。標準および競合的標識の双方は当該分野で知られている。

【０１０９】

均一様式では、テスト試料を溶液中で抗原の組合せと共にインキュベートする。例えば、それは形成されるいずれかの抗原－抗体複合体を沈澱させる条件下であってよい。これらのアッセイのための標準的および競合的様式の双方は当該分野で知られている。

【０１１０】

標準的な様式においては、抗体－抗原複合体におけるＴＴＶ抗体の量は直接的にモニターされる。これは、抗－ＴＴＶ抗体上のエピトープを認識する（標識された）抗－異種間（例えば、抗－ヒト）抗体が複合体形成により結合するか否かを決定することによって達成することができる。競合様式において、試料中のＴＴＶ抗体の量は、複合体における標識された抗体（または他の競合リガンド）の既知の量の結合に対する競合効果をモニターすることによって推論される。

【０１１１】

抗－ＴＴＶ抗体を含む形成された複合体（または競合アッセイの場合には、競合する抗体の量）は、様式に応じて、多数の公知の技術のうちのいずれかによって検出される。例えば、複合体における標識されていないＴＴＶ抗体は、標識（例えば、酵素標識）と複合体化された抗－異種間Ｉｇのコンジュゲートを用いて検出することができる。

【０１１２】

免疫沈澱または凝集アッセイ様式においては、ＴＴＶ抗原および抗体の間の反応は、溶液または懸濁液から沈澱するネットワークを形成し、および沈澱の見える層またはフィルムを形成する。抗－ＴＴＶ抗体がテスト検体に存在しないならば、目に見える沈澱は形成されない。

【０１１３】

現在、３つの特異的タイプの粒子凝集（ＰＡ）アッセイが存在する。これらのアッセイは、支持体にコーティングされた場合に、種々の抗原に対する抗体の検出で用いられる。このアッセイの１つのタイプは、ＲＢＣに対して受動的に吸着する抗原（または抗体）に

よって増感される赤血球細胞（ＲＢＣ）を用いる赤血球凝集アッセイである。身体の構成要素に存在する特異的抗原－抗体の付加は、ある場合、精製された抗原で被覆されたＲＢＣを凝集させる。

【０１１４】

赤血球凝集アッセイにおける可能な非－特異的反応を排除するために、ＰＡにおけるＲＢＣの代わりに２つの人工的な担体を用いてもよい。これらの最も共通するのはラテックス粒子である。

【０１１５】

選択された固相はポリマーまたはガラスビーズ、ニトロセルロース、ミクロ粒子、反応トレイのミクロウエル、試験管および磁気ビーズを含むことができる。シグナル発生化合物は酵素、ルミネセント化合物、色原体、放射性活性元素およびケミルミネセント化合物を含むことができる。酵素の例はアルカリ性ホスファターゼ、ホースラディッシュペルオキシダーゼおよびベーターガラクトシダーゼを含む。エンハンサー化合物の例はビオチン、抗－ビオチンおよびアビジンを含む。エンハンサー化合物結合メンバーの例はビオチン、抗－ビオチンおよびアビジンを含む。

【０１１６】

前記方法は、患者の細胞内の特定の宿主遺伝子または遺伝子断片に連結された（サブゲノム）ＴＴＶポリヌクレオチド配列の存在の有害効果による癌または自己免疫疾患のような病気を発生させる危険性を評価するのに有用であって、適切な対応策を取るのを可能とする。

【０１１７】

また、本発明は、当該発明の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはｉＲＮＡにも関する。

【０１１８】

適当なアンチセンスオリコヌクレオチドまたはｉＲＮＡの生成は、アンチセンス相互作用が、所望の効果、例えば、ポリペプチドの発現の阻害が得られるように起こるには、再構成されたＴＴウイルスポリ核酸内での部位または複数部位の決定を含む。好ましい遺伝子内部位は（ａ）当該遺伝子のオープン・リーディング・フレーム（ＯＲＦ）の翻訳開始または終止コドンを含む領域または（ｂ）「ループ」または「バルジ」である、すなわち、二次的構造の一部ではないｍＲＮＡの領域である。一旦１以上の標識部位が同定されたならば、標識に対して十分に相補的な、すなわち、十分によく、かつ十分な特異性をもってハイブリダイズして、所望の効果を与えるオリゴヌクレオチドが選択される。本発明との関係では、「ハイブリダイゼージョン」は、相補的ヌクレオシドまたはヌクレオチド塩基の間の、ワトソン－クリック、フーグスティーンまたは逆フーグスティーン水素結合であってよい水素結合を意味する。本明細書で用いるように、「相補的な」とは、２つのヌクレオチドの間の正確な対合についての能力をいう。例えば、オリゴヌクレオチドのある位置におけるヌクレオチドがＤＮＡまたはＲＮＡ分子の同一位置にあるヌクレオチドと水素結合できるならば、該オリゴヌクレオチドおよび該ＤＮＡまたはＲＮＡは、その位置において相互に対して相補的であると考えられる。該オリゴヌクレオチドおよび該ＤＮＡまたはＲＮＡは、各分子における十分な数の対応する位置が、相互に水素結合できるヌクレオチドによって占められている場合、相互に対して相補的である。かくして、「特異的にハイブリダイズ可能」および「相補的」は、オリゴヌクレオチドおよびＤＮＡまたはＲＮＡ標的の間で安定かつ特異的な結合が起こるように、相補性または正確な対合の十分な程度を示すように用いられる用語である。アンチセンス化合物の配列は、特異的にハイブリダイズ可能なその標的核酸のそれに対して１００％相補的である必要はないと当該分野で理解されている。アンチセンス化合物は、標的ＤＮＡまたはＲＮＡ分子への化合物の結合が標的ＤＮＡまたはＲＮＡの正常な機能に干渉して、利用性の喪失を引き起こし、かつ特異的な結合が望まれる条件下で、すなわち、治療的処置の場合において、アンチセンス化合物の非－標的配列への非－特異的結合を回避するのに十分な程度の相補性がある場合に、特異的にハイブリダイズ可能である。

【０１１９】
（アンチセンス化合物との関係での）「オリゴヌクレオチド」とは、リボ核酸（ＲＮＡ）またはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）のオリゴマーまたはポリマー、またはそのミメティックスをいう。この用語は、天然に生じるヌクレオベース、糖およびヌクレオチド間（骨格）共有結合ならびに同様に機能する天然に生じない部分を有するオリゴヌクレオチドよりなるオリゴヌクレオチドを含む。そのような修飾された、または置換されたオリゴヌクレオチドは、しばしば、例えば、増強された細胞摂取、核酸標的に対する増強された親和性およびヌクレアーゼの存在下での増加した安定性のような望ましい特性のため、天然の形態よりも好ましい。アンチセンスオリゴヌクレオチドはアンチセンス化合物の好ましい形態であるが、本発明では、限定されるものではないが、後に記載されるように、オリゴヌクレオチドミメティックスを含めた他のオリゴマーアンチセンス化合物を含む。本発明に従ったアンチセンス化合物は約８から約５０ヌクレオベース（すなわち、約８から約５０の連結されたヌクレオシド）を含む。特に好ましいアンチセンス化合物はアンチセンスオリゴヌクレオチド、なおより好ましくは、約１５から約２５ヌクレオベースを含むものである。アンチセンス化合物はリボザイム、外部ガイド配列（ＥＧＳ）、オリゴヌクレオチド（オリゴ酵素）、および標的核酸にハイブリダイズし、かつその発現を阻害する、他の短い触媒ＲＮＡまたは触媒オリゴヌクレオチドである。アンチセンス化合物はセンス配列およびアンチセンス配列を含むｉＲＮＡも含み、ここにおいて、該センスおよびアンチセンス配列はＲＮＡデュプレックスを形成し、およびここにおいて、該アンチセンス配列は本発明のＴＴウイルスポリ核酸のヌクレオチド配列に対して十分に相補的なヌクレオチド配列を含む。

【０１２０】
別法として、本発明は、例えば、哺乳動物宿主において、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを転写するのを可能とするベクターを提供する。好ましくは、そのようなベクターは遺伝子治療で有用なベクターである。遺伝子治療で有用な好ましいベクターはウイルスベクター、例えば、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、ワクニシア、またはより好ましくは、レトロウイルスのようなＲＮＡウイルスである。なおより好ましくは、レトロウイルスベクターはネズミまたは鳥類レトロウイルスの誘導体である。本発明で用いることができるそのようなレトロウイルスベクターの例は、モロニーネズミ白血病ウイルス（ＭｏＭｕＬＶ）、ハーベイ（Ｈａｒｖｅｙ）ネズミ肉腫ウイルス（ＨａＭｕＳＶ）、ネズミ乳腺腫瘍ウイルス（ＭｕＭＴＶ）およびラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）である。最も好ましくは、ネズミベクターと比較してより広い宿主範囲を提供するテナガザル白血病ウイルス（ＧａＬＶ）のような非－ヒト霊長類レトロウイルスベクターが使用される。組換えレトロウイルスは欠陥があるので、感染性粒子を生じさせるのに援助が必要である。そのような援助は、例えば、ＬＴＲ内の調節配列の制御下にあるレトロウイルスの構造遺伝子の全てをコードするプラスミドを含有するヘルパー細胞系と用いることによって供することができる。適当なヘルパー細胞系は、当業者によく知られている。該ベクターは、加えて、形質導入細胞を同定することができるように、選択マーカーをコードする遺伝子を含有することができる。さらに、レトロウイルスベクターはそれらが標的特異的となるように修飾することができる。これは、例えば、糖、糖脂質、または蛋白質、好ましくは抗体をコードするポリヌクレオチドを挿入することによって達成することができる。当業者であれば、標的特異的ベクターを生じさせるためのさらなる方法を知っている。インビトロ－またはインビボ遺伝子治療のためのさらなる適切なベクターおよび方法は文献に記載されており、当業者に知られている；例えば、国際公開第９４／２９４６９号パンフレットまたは国際公開第９７／００９５７号パンフレット参照。

【０１２１】
標的器官においてのみ発現を達成するためには、アンチセンスオリゴヌクレオチドの転写のためのＤＮＡ配列は組織特異的プロモータに連結させることができ、かつ遺伝子治療で用いることができる。そのようなプロモータは当業者によく知られている。

【０１２２】

オリゴヌクレオチド構造内で、リン酸基は、共通して、オリゴヌクレオチドのヌクレオシド間骨格を形成するといわれる。ＲＮＡおよびＤＮＡの正常な連結または骨格は３’から５’ホスホジエステル結合である。本発明で有用な好ましいアンチセンス化合物の特異的例は、修飾された骨格または非－天然ヌクレオシド間連結を含有するオリゴヌクレオチドを含む。修飾された骨格を有するオリゴヌクレオチドは骨格中にリン原子を保有するもの、および骨格中にリン原子を有しないものを含む。増大した安定性をもたらすことができる修飾されたオリゴヌクレオチド骨格は当業者に知られており、好ましくは、そのような修飾はホスホロチオエート連結である。

【０１２３】

好ましいオリゴヌクレオチドミメティックは、優れたハイブリダイゼーション特性を有することが示されているオリゴヌクレオチドミメティックであって、ペプチド核酸（ＰＮＡ）といわれる。ＰＮＡ化合物においては、オリゴヌクレオチドの糖－骨格はアミド含有骨格、特に、アミノエチルグリシン骨格で置き換えられている。ヌクレオベースは保持され、骨格のアミド部分のアザ窒素原子に直接的にまたは間接的に結合される。

【０１２４】

修飾されたオリゴヌクレオチドは１以上の置換されたまたは修飾された糖部位も含有してもよい。好ましいオリゴヌクレオチドは２’位置における以下のうちの１つを含む：ＯＨ；Ｆ；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルキル；Ｏ－、Ｓ－、またはＮ－アルケニル；Ｏ－、Ｓ－またはＮ－アルキニル；またはＯ－アルキル－Ｏ－アルキル、ここにおいて、該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは置換された、または置換されていないＣ$_1$からＣ$_{10}$アルキルまたはＣ$_2$からＣ$_{10}$アルケニルおよびアルキニルであってよい。特に好ましい修飾された糖部位は２’－Ｏ－メトキシエチル糖部位である。

【０１２５】

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドはヌクレオベースの修飾または置換を含んでもよい。修飾されたヌクレオベースは５－メチルシトシン（５－ｍｅ－Ｃ）、５－ヒドロキシメチルシトシン、キサンチン、ヒポキサンチン、２－アミノアデニン、アデニンおよびグアニンの６－メチルおよび他のアルキル誘導体、アデニンおよびグアニンの２－プロピルおよび他のアルキル誘導体、２－チオウラシル、２－チオチミンおよび２－チオシトシン等のような他の合成および天然ヌクレオベースを含み、５－メチルシトシン置換が好ましい。というのは、これらの修飾は核酸デュプレックスの安定性を増加させることが示されているからである。

【０１２６】

当該発明のオリゴヌクレオチドのもう１つの修飾は、オリゴヌクレオチドの活性、細胞分布または細胞摂取を増強させる１以上の部位またはコンジュゲートをオリゴヌクレオチドに化学的に連結させることを含む。そのような部位はコレステロール部位、コール酸、チオエーテル、チオコレステロール、脂肪族鎖などの脂質部位、例えば、ドデカンジオールまたはウンデシル残基、リン脂質、ポリアミドまたはポリエチレングリコール鎖、またはアダマンタン酢酸、パルミチル部位、またはオクタデシルアミンまたはヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール部位を含む。

【０１２７】

本発明は、キメラ化合物であるアンチセンス化合物も含む。「キメラ」アンチセンス化合物または「キメラ」は、本発明との関係では、各々が少なくとも１つのモノマーユニット、すなわち、オリゴヌクレオチド化合物の場合にはヌクレオチドよりなる、２以上の化学的に区別される領域を含有するアンチセンス化合物、特にオリゴヌクレオチドである。これらのオリゴヌクレオチドは、典型的には、少なくとも１つの領域を含有し、ここにおいて、オリゴヌクレオチドは該オリゴヌクレオチドにヌクレアーゼ分解に対する増大した抵抗性、増大した細胞摂取、および／または標的核酸に対する増大した結合親和性を付与するように修飾されている。オリゴヌクレオチドのさらなる領域は、ＲＮＡ：ＤＮＡまたはＲＮＡ：ＲＮＡハイブリッドを開裂させることができる酵素に対する基質として働くことができる。例として、ＲＮａｓｅＨは、ＲＮ：ＤＮＡデュプレックスのＲＮＡストラン

ドを開裂させる細胞エンドヌクレアーゼである。従って、ＲＮａｓｅＨの活性化の結果、ＲＮＡ標的が開裂され、それにより、遺伝子発現のオリゴヌクレオチド阻害の効率性を大いに増強させる。結果として、匹敵する結果が、しばしば、同一の標的領域にハイブリダイズするホスホロチオエートデオキシオリゴヌクレオチドと比較して、キメラオリゴヌクレオチドが用いられる場合により短いオリゴヌクレオチドで得ることができる。当該発明のキメラアンチセンス化合物は、２以上の前記したようなオリゴヌクレオチド、修飾されたオリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオシドおよび／またはオリゴヌクレオチドミメティックスの複合構造として形成できることができる。そのような化合物は当該分野においてはハイブリッドまたはギャップマーとしてもいわれてきた。

【０１２８】

本発明は、本発明の抗体またはアンチセンスオリゴヌクレオチド、および適当な賦形剤、希釈剤または担体を含む医薬組成物にも関する。好ましくは、医薬組成物においては、前記したようなそのような組成物は医薬上許容される担体と合わせられる。「医薬上される許容される」は、有効成分の生物学的活性の有効性と干渉せず、それが投与される宿主に対して毒性を持たないいずれかの担体を含ませるつもりである。適当な医薬担体の例は当該分野でよく知られており、リン酸緩衝化生理食塩水、水、油／水エマルジョンのようなエマルジョン、種々のタイプの湿潤剤、滅菌溶液等を含む。そのような担体は慣用的な方法によって処方することができ、および活性な化合物は有効な用量で対象に投与することができる。

【０１２９】

「有効な用量」とは、病気を妨げ、または病気の経過および重症度に影響するのに十分であり、そのような病理学の低下または緩解に導く有効成分の量をいう。これらの病気または障害を治療し、および／または予防するのに有用な「有効な用量」は、当業者に知られた方法を用いて決定することができる。

【０１３０】

適切な組成物の投与は、異なる方法によって、例えば、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所または皮内投与によって行うことができる。投与の経路は、勿論、療法の種類および医薬組成物に含有された化合物の種類に依存する。投与計画は主治医および他の臨床的因子によって決定される。医学分野においてよく知られているように、いずれかの一人の患者についての用量は、患者のサイズ、身体の表面積、年齢、性別、投与すべき特定の化合物、投与の時間および経路、療法の種類、一般的な健康および同時に投与されるべき他の薬物を含めた多くの因子に依存する。

【０１３１】

本発明の好ましい実施形態において、予防／治療可能な疾患は、多発性硬化症（ＭＳ）またはいずれかの他の神経学的病気、喘息、多発性関節炎、糖尿病、紅斑性狼瘡、腹腔病、潰瘍性結腸炎、またはクローン病のような自己免疫疾患（またはその初期段階）である。用語「自己免疫疾患」は、未だ知られていない自己免疫病をやはり含む。

【０１３２】

また、本発明は、

（ａ）癌または自己免疫疾患を発生する危険性の決定用のデータベースを生じさせるための方法であって、以下の工程：

（ｉ）本発明による、好ましくは、存在する場合、該病気の少なくとも１つを患う患者からの試料中の、エピソーム形態で存在する再構成されたＴＴウイルスポリ核酸に連結されたゲノム宿主細胞ＤＮＡのヌクレオチド配列を決定し；および

（ｉｉ）データベース中の該病気に関連する工程（ａ）において決定された配列を蓄積することを含む方法；ならびに

（ｂ）癌または自己免疫疾患が発生する危険性があることが疑われる患者のそのような病気に対する危険性を評価するための方法であって、以下の工程：

（ｉ）本発明によるかつ好ましくは、存在する場合、該患者からの試料中のエピソーム形態で存在する再構成されたＴＴウイルスポリ核酸に連結されたゲノム宿主細胞ＤＮＡのヌ

クレオチド配列を決定し；および
（ｉｉ）工程（ａ）において決定された配列を前記した方法によって生じさせたデータベース中に蓄積された配列と比較することを含み、
ここにおいて、ＴＴウイルスポリ核酸に連結されたゲノム宿主細胞ＤＮＡの不存在、または該データベース中に表されていないＴＴウイルスポリ核酸に連結された宿主細胞ＤＮＡのみの存在はそのような病気を発生する危険性が減少し、または存在しないことを示すことを特徴とする方法も提供する。
【０１３３】
最後に、本発明は、トルクテノウイルス（ＴＴＶ）、好ましくは本発明による再構成されたＴＴＶのインビトロ複製および増殖のための方法であって、以下の工程：
（ａ）ＳＶ４０大Ｔ抗原の高いレベル、好ましくは、少なくとも、Ｂｕｃｋ ａｔ ａｌ．（２００４）において報告されたレベルを発現する線状化されたＴＴＶ ＤＮＡを２９３ＴＴ細胞にトランスフェクトし；
（ｂ）該細胞を採取し、およびＴＴＶ ＤＮＡの存在を示す細胞を単離し；
（ｃ）実験条件および関心があるＴＴＶタイプに依存して、（ｂ）で得られた細胞を少なくとも３日間、好ましくは少なくとも１週間以上の間培養し；および
（ｄ）工程（ｃ）の細胞を採取する：
方法も提供する。
【実施例】
【０１３４】
以下の実施例は当該発明を説明する。
【実施例１】
【０１３５】
材料および方法
（Ａ）ＴＴウイルスの単離および特徴付け
ＴＴウイルス単離体ＴＴＶ－ＨＤ３ａ（ＴＴＨ８、受け入れ番号ＡＪ６２０２３１）およびＴＴＶ－ＨＤ１ａ（ｔｔｈ２５、受け入れ番号ＡＪ６２０２２２）の単離は従前に記載した（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４）。ＴＴＶ－ＨＤ３ａおよびＴＴＶ－ＨＤ１ａの双方の全長ゲノム配列を、各々、制限酵素ＳａｌＩ（Ｌｅｐｐｉｋ ａｔ ａｌ．，２００７）およびＥｃｏＲ１を用いてベクターｐＵＣ１８にクローン化した。さらなるＴＴＶ配列を、従前に記載したように、プライマーＮＧ４７２／ＮＧ３５２およびＮＧ４７３／ＮＧ３５１を用いるＤＮＡネステッド増幅によってヒト試料中で同定した（Ｐｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００２；Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７）。多数のバイオプシーおよび血清試料についてのＤＮＡの限定された入手可能性は、ＴｅｍｐｌｉＰｈｉキット（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）でのローリングサークル増幅を用いる先立っての増幅を必要とした。全ての増幅された産物をクローン化し、および配列決定した（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７）。ＴＴウイルスＤＮＡを保有する試料は、ＴａＫａＲａ ＬＡ Ｔａｑ酵素（ＴＡＫＡＲＡ ＢＩＯ ＩＮＣ．，日本国）および最初に同定されたＴＴＶ ＤＮA配列に基づいて設計された各プライマーを用いる長距離－ＰＣＲ増幅に引き続いて付した。これらの逆並列プライマーは以下の組合せを含んだ：ｔｔｈ２５－１ｓおよびｔｔｈ２５－２ａｓ、ｊｔ３４ｆ－１Ｓおよびｊｔ３４ｆ－２ａｓ、ｊｔ３４ｆ－７ｓおよびｊｔ３４ｆ－８ａｓ、ｊｔ３４ｆ－５ｓおよびｊｔ３４ｆ－６ａｓ、ｔｔｈ４－１ｓおよびｔｔｈ４－２ａｓ、ｔ３ｐｂ－１ｓおよびｔ３ｐｂ－２ａｓ、ならびにｔｔｈ８－１ｓおよびｔｔｈ－２ａｓ（表２）。長－ＰＣＲ増幅は、プライマーの組合せｔ３ｐｂ－１／２、ｊｔ３４ｆ－５／６およびｔｔｈ４を例外として、従前に記載されたタッチダウン段階的反応を用いて行った（Ｌｅｐｐｉｋ ｅｔ ａｌ．，２００７）。ｔ３ｐｂ－１／２およびｊｔ３４ｆ－５／６－プライマーでのＰＣＲ増幅のためのＰＣＲ条件は１分間の９４℃における最初の変性、続いての、３０秒間の９４℃の３０サイクル、１分間の６５℃におけるアニーリング、および１０分間の７２℃における最終の伸長と共に４分間の７２℃における伸長であった。ｔｔｈ４プライマーでの増幅のためのＰＣＲ

条件は、アニーリングを６８℃で行った以外は同様であった。３．８ｋｂの範囲の全ての得られたアンプリコンを溶出させ、およびゲル電気泳動後に精製し、ベクターｐＣＲ２．１（ＴＡ－Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ｋｉｔ，Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に溶出させ、およびＮｏｖａＢｌｕｅ Ｓｉｎｇｌｅｓ Ｃｏｍｐｅｔｅｎｔ細胞（Ｍｅｒｃｋ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，ＵＫ）において増幅させた。全ての全長ゲノムを双方のストランドを通じて配列決定した。合計５３の全長ゲノムが得られた。

（Ｂ）配列分析および系統学

ＤＮＡ配列を、ＨＵＳＡＲソフトウエアパッケージ（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４）を用いて全てのデータバンクで入手可能なＴＴＶ配列を比較した。大きなオープン・リーディング・フレーム１（ＯＲＦ１）のＤＮＡ配列に基づいて、ＩＣＴＶは、最近、ＴＴウイルスをアネロウイルス科に分類した（Ｂｉａｇｉｎｉおよびｄｅ Ｍｉｃｃｏ、２０１０）。得られた単離体のゲノムの特徴付けは、ＯＲＦ１領域における配列の再構成を明らかとした。アルファトルクウイルス族および単離体の全長ゲノムを、従って、従前に記載されたように系統学的分析に付した（Ｊｅｌｃｉｃ ｅｔ ａｌ．，２００４）。系統学的系統樹（図４）は、グラスゴー大学のＴｒｅｅｖｉｅｗプログラムを用いて提示した。翻訳されたＯＲＦを相同蛋白質および機能的ドメインについてＰｒｏｔＳｗｅｅｐ（ｄｅｌ Ｖａｌ ｅｔ ａｌ．，２００４）を用いることによって分析した。

（Ｃ）細胞の培養およびトランスフェクション

ヒト胚腎臓細胞系２９３ＴＴ（Ｂｕｃｋ ｅｔ ａｌ．，２００４）を、１０％胎児子ウシ血清、１％Ｇｌｕｔａｍａｘ、１％非－必須アミノ酸（共にＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｋａｒｌｓｒｕｈｅ、ドイツ国）および４００μｇ／ｍｌヒグロマイシンＢ（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ，Ｍａｎｎｈｅｉｍ）を補足したＤＭＥＭに維持した。線状化されたウイルスＤＮＡ（６－ウエルプレート上のウエル当たり２μｇ）を、製造業者の指示（Ｆｅｉ ｅｔ ａｌ．，２００５）に従って、リポフェクタミン試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いてヒグロマイシンＢなくして成長させた細胞にトランスフェクトした。培養基（２ｍｌ）に、３７℃における４時間のインキュベーションに先立って８００μｌのＯｐｔｉ－ＭＥＭを補足した。トランスフェクトされた培養を、引き続いて、ヒグロマイシンＢを含有する新鮮な培地と共にインキュベートし、および密集に到達すると増殖させた。１２のＴＴＶ単離体の全長ゲノムを、全ての時点において平行して、トランスフェクトし、維持し、および採取した。ＴＴウイルスゲノムはＴＴＶ－ＨＤ１４ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１６ａ、ＴＴＶ－ＨＤ２０ａ、ＴＴＶ－ＨＤ３ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１ａ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ａ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ｄを含んだ（表３）。

【０１３６】

【表３】

ＴＴ全長ゲノム（３．８ｋｂ）			サブウイルスゲノム
tth25		HD1a	*μTTV-HD1 – zpr9.B1.6 (621nt)*
tth3		HD1b	
tth9		HD1c	
tth16		HD1d	
tth17		HD1e	
tth26		HD1f	
tth27		HD1g	
tth31		HD1h	
tth5	*HD2a*		
tth14	*HD2b*		
tth29	*HD2c*		
tth8		HD3a	
tth7		HD3b	
tth13		HD3c	
tth19		HD3d	
tth22g4		HD3e	
tth23		HD3f	
tth4	*HD4*		
tth10		HD5a	
tth11g2		HD5b	
tth18		HD5c	
tth21		HD5d	
tth6	*HD6a*		
tth20	*HD6b*		
tt32c2		*HD7*	
tt32b8	*HD8*		
sle1957		HD9	
sle1931	*HD10a*		
sle1932	*HD10b*		
sle2045	*HD10c*		
sle2037		HD11	
sle2065	*HD12a*		
sle2057	*HD12b*		
sle2058	*HD12c*		
sle2061	*HD12d*		
sle2072	*HD12e*		
gB20.33		HD13a	
gB20.58		HD13b	
gB21.51		HD13c	
gbDhDi33.32		*HD14a*	*μTTV-HD14.1 – zpr4.B5.20 (719nt)*
gbCuCv33.2		*HD14b*	*μTTV-HD14.2 – zpr4.B6.125 (1224nt)*
gbDhDi33.31		*HD14c*	
gbDhDi33.33		*HD14d*	
gbDhDi33.35		*HD14e*	
gbDhDi32.36		*HD14f*	

gbDfDg33.45	*HD14g*	
gbDfDg33.48	*HD14h*	
gbDfDg33.49	*HD14i*	
gbCsCt38.1	HD15b	
gbCsCt38.2	HD15a	μTTV-HD15 – zpr5.B4.12 (913nt)
gbCsCt38.4	HD15c	
gbCsCt38.6	HD15d	
gbCsCt43.2	*HD16a*	
gbCsCt43.1	*HD16b*	
gbCsCt43.3	*HD16c*	
gbCsCt43.5	*HD16d*	
gbCsCt43.6	*HD16e*	
gbCuCv43.1	*HD16f*	
gbCuCv43.4	*HD16g*	
gbDhDi43.1	*HD16h*	
gbDhDi43.4	*HD16i*	
gbDhDi43.6	*HD16j*	
gbDhDi43.7	*HD16k*	
gbDhDi43.22	*HD16l*	
uro702	HD17	
uro703	*HD18a*	
uro705	*HD18b*	
rheu242	HD19	
uro960	*HD20a*	
uro742	*HD20b*	
uro745	*HD20c*	
uro746	*HD20d*	
uro953	*HD20e*	
uro958	*HD20f*	
rheu111	HD21	
rheu112	*HD22*	
rheu215	HD23a	
rheu210	HD23b	μTTV-HD23.1 – zpr12.B2.22 (401nt)
rheu211	HD23c	μTTV-HD23.2 – zpr12.B5.24 (642nt)
rheu212	HD23d	
rheu213	HD23e	
rheu214	HD23f	
rheu231	*HD24b*	
rheu232	*HD24a*	
rheu234	*HD24c*	
rheu236	*HD24d*	
rheu238	*HD24e*	
rheu241	*HD24f*	

ウイルスＤＮＡはトランスフェクションに先立ってベクターから放出した。対照はベクター単独でのトランスフェクションを含み、および細胞を１×ＴＥでトランスフェクトした。トランスフェクトされた細胞および培養基を－８０℃で凍結し、およびＤＮＡおよびＲＮＡ抽出用の試料を増殖の間に各時点において採取した。ＲＮｅａｓｙ　ｍｉｎｉキット（Ｑｉａｇｅｎ，Ｈｉｌｄｅｎ，ドイツ国）を用い、ＤＮＡをフェノール－クロロホルム－イソアミルアルコールおよびＲＮＡで抽出した。ウイルスＤＮＡの複製をモニターし、および前記したように長－ＰＣＲ増幅によって実証した。全てのトランスフェクション実験は、一次トランスフェクションの間に６週間の間隔で３回行った。凍結された細胞または精製されたウイルス調製物を４から６回の間継代した。

（Ｄ）ウイルスの増殖、精製および電子顕微鏡観察

振盪、続いて、２００ｇにおける１０分間の遠心によって、トランスフェクトされた細胞をフラスコから採取した。細胞ペレットをＤＰＢＳ－Ｍｇ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）に再懸濁し、２３４，０００ｇにおける３．５時間の２７－３３－３９％Ｏｐｔｉｐｒｅｐ（Ｓｉｇｍａ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，Ｍｏ）工程グラジエントで分離した（Ｂｕｃｋ ｅｔ ａｌ．，２００５）。グラジエントを分画し、および溶解されたアリコットのゲル電気泳動によってウイルスＤＮＡの存在についてスクリーニングした。アリコットを、ゲルへの負荷の直前に、プロテイナーゼＫ、０．２５ｍＭ、ＥＤＴＡおよび０．５％ＳＤＳで５６℃にて１０分間溶解させた。再懸濁させた細胞の上清を、別法として、０．２２μｍフィルターを通して濾過した。グラジエント画分のアリコット、ならびに濾過された上清を、接種物として用いるために－８０℃で凍結した。濾過されたアリコットをペレット化した。ペレットを陰性染色に付し、および電子顕微鏡観察によって可視化した。クローン化されたサブウイルスμＴＴＶゲノムを、全長ゲノムと同一の方法で２９３ＴＴにトランスフェクトした。培養を数週間にわたって増殖させた。残りの細胞の伸長を可能としつつ、単層細胞の一部を掻き取ることによって細胞を部分的に取り出した。取り出した細胞をペレット化し、電子顕微鏡観察における可視化前に、上清を、０．２２μｍフィルターを通して濾過した。細胞ペレットを、遠心およびＯｐｔｉｐｒｅｐグラジエントを通す分離に先立って、前記したように処理した。アリコットを溶解させ、およびゲル電気泳動後にＤＮＡを可視化した。

（Ｅ）転写分析

２つの異なるアプローチを用い、ＴＴＶ－ＨＤ全長ゲノムの転写体を分析した。５’－および３’－ＲＡＣＥ産物を一本鎖ならびに二本鎖ｃＤＮＡから生じさせた。一本鎖５’－ＲＡＣＥ－Ｒｅａｄｙおよび３’－ＲＡＣＥ－Ｒｒｅａｄｙ ｃＤＮＡを、各々、ＳＭＡＲＴｅｒ™ＲＡＣＥ ｃＤＮＡ増幅キット（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ ｃａｔ＃６３４９２３）を用いて１０μｌの反応ミックス中で１μｇの精製された合計ＲＮＡから合成し、ここにおいて、ＲＮＡは４２℃における９０分間のＳＭＡＲＴＳｃｒｉｂｅ™逆転写酵素によって逆転写する。３’ＲＡＣＥ－ＣＤＳプライマーＡを３’ＲＡＣＥ－Ｒｅａｄｙ ｃＤＮＡの合成で用い、他方、５’ＲＡＣＥ－ＣＤＳプライマーＡおよびＳＭＡＲＴｅｒ ＩＩＡオリゴヌクレオチドを５’－ＲＡＣＥ－Ｒｅａｄｙ ｃＤＮＡの合成で用いた。二本鎖ｃＤＮＡを同時に合成した。ここにおいて、全長一本鎖ｃＤＮＡを製造業者のプロトコルに従って、ＳＭＡＲＴｅｒ™ＰＣＲ ｃＤＮＡ合成キット（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ ｃａｔ＃６３４９２５）を用いて最初に合成した。精製された全ＲＮＡ（１μｇ）を、ＳＭＡＲＴＳｃｒｉｂｅ™逆転写酵素およびプライマー３’ＳＭＡＲＴ ＣＤＳ プライマーＩＩＡおよびＳＭＡＲＴｅｒ ＩＩＡオリゴヌクレオチドを用いて転写した。これらのプライマーは、共に、非－鋳型ヌクレオチドストレッチを含有し、それにより、延長された鋳型を作り出した。第二の鎖のｃＤＮＡの増幅は５’ＰＣＲプライマーＩＩＡおよびＡｄｖａｎｔａｇｅ ２ポリメラーゼミックス（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ ｃａｔ＃６３９２０１）での長距離ＰＣＲ増幅（ＬＤ ＰＣＲ）によって得られた。ＰＣＲ増幅は、最適な条件を決定するために、以下のように行った：サイクルおよびサイクルの範囲数当たり９５℃における１５秒、６５℃における３０秒、および６８℃における３分。

【０１３７】

５’－および３’－ＲＡＣＥ ＰＣＲ増幅は、各々、５’－ＲＡＣＥ－Ｒｅａｄｙまたは３’－ＲＡＣＥ－Ｒｅａｄｙ ｃＤＮＡ、または双方の場合に二本鎖ｃＤＮＡ鋳型を用いて行った。ＰＡＣＥ－ＰＣＲはＡｄｖａｎｔａｇｅ２ポリメラーゼミックス、ＳＭＡＲＴｅｒ™ＲＡＣＥ ｃＤＮＡ増幅キットからのユニバーサルプライマーＡミックス（ＵＰＭ）および各ＴＴＶタイプにフィットする順方向および逆方向プライマーを用いて行った（表４）。

【０１３８】

【表４】

ＲＡＣＥにおけるＰＣＲ増幅で用いられるプライマーのヌクレオチド位置

TTV	ﾌﾟﾗｲﾏｰ	ヌクレオチド番号	転写体
TTV-HD14b	1-f1	716-743	+
	1-f3	2886-2912	+
	1-r1	757-730	+
	1-r2	3521-3492	+
TTV-HD14c	2-f1	716-743	+
	2-f2	3054-3082	+
	2-r3	2912-2885	+
TTV-HD14a	3-f1	717-744	+
	3-f2	2890-2917	+
	3-f3	3496-3521	+
	3-r1	745-720	-
	3-r2	2914-2887	+
TTV-HD14e	4-f1	2887-2914	+
	4-f2	3494-3519	+
	4-f3	3053-3080	+
	4-r1	757-730	+
	4-r2	2911-2884	+
TTV-HD15a	5-f1	125-149	+
	5-f2	2807-2834	+
	5-f3	3388-3415	+
	5-r1	224-197	+
	5-r2	3014-2987	+
	5-r3	3425-3398	-
TTV-HD16a	6-f1	100-127	+
	6-f2	3145-3172	-
	6-f3	3564-3591	-
	6-r1	3204-3182	+
	6-r2	3443-3418	-
TTV-HD20a	7-f1	314-341	+
	7-f2	3025-3052	+
	7-r1	227-200	+
	7-r2	743-716	+
	7-r3	3332-3305	-
TTV-HD23b	10-f1	113-139	-
	10-f3	3121-3148	+
TTV-HD23d	11-f1	126-148	+
	11-f2	354-381	+
	11-f3	3397-3422	-
	11-r1	226-199	+
	11-r2	3653-3626	+
	11-r3	3327-3302	+
TTV-HD23a	12-f1	126-148	+
	12-f2	354-381	+
	12-r2	3177-3150	+
	12-r3	3326-3301	+

増幅についての条件は：２９サイクルの９４℃における３０秒、６８℃における３０秒間のアニーリングおよび７２℃における３分間の伸長であり、７２℃における１５分間の最終の延長を伴う。全ての産物はゲル電気泳動によって分析し、ゲル溶出後に精製し、ベクターｐＣＲ２．１（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ｃａｔ＃Ｋ２０２０－４０）にクローン化し、配列決定した。２つのさらなる制御を行って、非－特異的増幅について制御した。１

つの制御において、増幅は唯一のＴＴＶ－特異的プライマーを用い、第二において、ＵＰＭプライマー単独を用いて行った。これらのいずれにおいても産物は検出されなかった。

【実施例２】

【０１３９】

悪性腫瘍に由来する組織培養系からの細胞におけるＴＴＶ　ＤＮＡの持続性の実証

悪性腫瘍に由来する細胞系は一次腫瘍バイオプシー材料よりも優れた１つの利点を保有する。それらは通常は癌細胞の純粋な調製物を表し、他方、一次材料は、通常、正常な間葉細胞によって、造血系の細胞および正常な上皮細胞によって汚染されている。他方、組織培養系の１つの不利点は組織培養条件下で成長する特異的クローンの選択、および長期培養の間における二次遺伝的修飾の獲得から生起させることができる。加えて、胎児子ウシ血清は、血清不活化手法で生き残るウシウイルス（例えば、ウシポリオーマウイルス）の導入による危険性をもたらす；これらの利点／不利点をまとめる表５参照。

【０１４０】

【表５】

ＴＴＶ－関連配列についての一次腫瘍バイオプシーｖｓ樹立された細胞系の分析

バイオプシー		細胞系	
利点	**不利点**	**利点**	**不利点**
標品材料	**正常な細胞の混合物による汚染**	**癌細胞の純粋な調製物**	**組織培養条件に適合させた特異的クローンの選択**
	末梢血液中でのＴＴＶの均一な存在によって混乱したＴＴＶ配列についてサーチ	**制限されていない量で入手可能**	**長期培養の間における二次的遺伝子変化**
	制限された入手可能性		**胎児子ウシ血清はウシウイルスでの汚染の危険性を引き起こす**

ヒト一次腫瘍材料においてＴＴＶ－ＤＮＡを見出す試みでは、１つの不利点：ヒト材料における複数のＴＴＶ遺伝子型に悩んでいる。これは、それをヒト癌タイプについての病因としての特異的遺伝子型を同定するのを実質的に不可能とする。これらの理由で、癌組織培養系に由来する細胞におけるＴＴＶ　ＤＮＡ配列の持続性についての実験を開始した。これまでのところ、結果は極めて驚くべきものであった：ＴＴＶ大オープン・リーディングフレームの領域を発見するのに用いられたＰＣＲプライマーは完全に不成功であった。しかしながら、約７１塩基のＴＴＶゲノムの短いＧＣ－リッチな調節領域を専ら発見する他のプライマー組合せは、より多数の細胞系においてこの配列を検出した（図１）。この調節領域は異なるＴＴＶ遺伝子型内で高度に保存されており、ヒトゲノムデータバンクでは存在しない。

【０１４１】

実験の最初のシリーズにおいて、同一の配列が多数のさらなる細胞系で発見された。これらは以下の系を含む：

・ＭＣＦ７（乳癌系）：

・ＨＡＫ－１、ＫＭＨ－２、Ｌ１２３６（全てのエプスタイン－バールウイルス陰性ホジキンリンパ腫系）：

・Ｙ６９（エプスタイン－バールウイルス陰性Ｂ－リンパ腫）

・ＨＳＢ－２（急性リンパ球性白血病）；

・Ｐ３ＨＲ－１（エプスタイン－バールウイルス－陽性バーキットリンパ種）；

・ＢＪＡＢ（エプスタイン－バールウイルス陰性バーキットリンパ種）；

・Ｎｇ（多発性硬化症を持つ患者からのＥＢＶ－不滅化Ｂリンパ芽球）－

これらの９つの陽性系とは別に、２つのメラノーマ細胞系（ＩＧＬおよびＫＲ，図１）およびヒト胎盤ＤＮＡは最初の実験において陰性であった。興味深いことには、Ｌ１２３６細胞からのスプールドＤＮＡの除去、および残りの溶液のＲＮアーゼ処理後に、ミトコンドリアＤＮＡ以外に、同様なサイズの２つの弱いバンドがアガロースゲルにおいて位置４．３から６．６ｋｂ（二本鎖ＤＮＡサイズマーカー）の間の目に見えるバンド固定となった（図２）。これらの配列の分析は、再度、ＴＴＶ調節領域の存在を明らかとした。一本鎖ＤＮＡを選択的に消化するマングービーンヌクレアーゼは、前者の一本鎖性質を強調する、二本鎖対照ＤＮＡとは対照的に、４つの多数の硬化症バイオプシーからの細胞ＤＮＡ－含有バンドを完全になくした。同様な実験が腫瘍ＤＮＡからの単離体について現在行われている。

【実施例３】

【０１４２】

キメラＴＴＶ／切形宿主細胞ＤＮＡ配列の分析

最初に、全ての試みは、この領域を囲うフランキングＴＴウイルスＤＮＡを見出すために、調節領域内で出発し、外向きにプライマーを用いるのに失敗した。しかしながら、不変的にヒト細胞ＤＮＡは各クローンにおいて実証された（図３）。

【０１４３】

これらのクローンにおけるヒト遺伝子、およびＴＴＶ７１塩基領域によって明らかに制御された一本鎖エピソームＤＮＡ内でのそれらの配置は、現在分析中である。入手可能なデータは、通常は切形された宿主細胞遺伝子の摂取における実質的な変動を示す。成長－刺激癌遺伝子への、または腫瘍サプレッサー遺伝子に干渉する機能へのそれらの可能な変換は、現在調査中である機能的テストを必要とする。それは、再構成されたＴＴＶウイルス配列を占める。入手可能なデータのいくつかを図７、８、９および１１から１３に提示する。

【実施例４】

【０１４４】

ＴＴＶゲノムの同定および特徴付け

血清およびバイオプシー試料中のＴＴウイルスの短い保存されたＧＣ－リッチな領域の最初の増幅は、大部分の場合においてＴＴＶ　ＤＮＡの同定に導いた。完全なゲノムの引き続いての増幅は、特異的なＴＴＶタイプを同定するのに必要である。というのは、多くは制御領域に存在する増幅された７１ｂｐにおける正確なＤＮＡ相同性を共有するが、それらのゲノムの残りにおける配列同一性において６０から８０％のかなりが異なるからである。多数の逆並列プライマー組合せは、調査の間に得られた配列に対して設計された（表２）。長距離ＰＣＲ増幅はＴＴＶ　ＤＮＡ陽性試料に対して行った。３から４ｋｂの間の範囲のアンプリコンをクローン化し、配列決定した。ＴＴＶ　ＤＮＡ陽性試料は健康な対象ならびに白血病、多発性硬化症、関節リウマチおよび腎臓病を持つ患者から由来した。これらのデータの一部は従前に記載されている（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７；Ｓｏｓｐｅｄｒａ　ｅｔ　ａｌ．，２００５；ｄｅ　Ｖｉｌｌｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。

【０１４５】

合計５３の全長ＤＮＡゲノムを特徴付けた。１２におよぶ多くの区別される全長単離体が、単一のバイオプシーからの１９のゲノムを配列決定した後に同定された。１つのＴＴＶタイプの異なる単離体のゲノム組織化は（１から４％の範囲の）ヌクレオチドの低い多様性にも拘わらず変化した。大きなオープン・リーディング・フレームＯＲＦ１が主として関連していたが、非コーディング領域および他の遺伝子内の差もまた注記された。これらのデータは、先述の観察を確認した（Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７；ｄｅ　Ｖｉｌｌｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。ＯＲＦ１における修飾は、この領域における別々のより小さなＯＲＦ、超可変領域におけるかなりの配列多様性（Ｎｉｓｈｉｚａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，１９９９；Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）に導く早期終止コドンまたはプロトタイプに存在するよりも

大きなＯＲＦ１がもたらされる終止コドンの不存在を含んだ（図１６）。アネロウイルス科の公的な分類はＯＲＦ１　ＤＮＡ配列の比較に基づく（Ｂｉａｇｉｎｉ　ａｎｄ　ｄｅ　Ｍｉｃｃｏ，２０１０）。得られた単離体におけるＯＲＦ１修飾のため、全長ゲノム配列が、ここに提示された系統的分析に含まれた。この分析の目的は、樹立されたＴＴＶ種に関する単離体ＴＴＶ－ＨＤの外観を獲得することであった（図１８）。全ての従前の単離体は同様にこのツリーに含まれる（Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４；Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７；ｄｅ　Ｖｉｌｌｉｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）。

【実施例５】

【０１４６】

ＴＴＶ－ＨＤのイン・ビトロ複製

トルクテノウイルス感染を特定の病気の病因と関連付ける試みは過去において繰り返し報告されている。大きな範囲の病気からの試料が分析されてきた。インビトロ調査は、これらのウイルスをより長い期間にわたって容易に増殖させることができる細胞培養系を同定するための消極的試みによって妨げられた。ウイルス粒子は、最初に、（Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９においてレビューされている）密度勾配および免疫グロブリン凝集体の助けを借りて特徴付けられ、後に、血清および糞から可視化された（Ｉｔｏｈ　ｅｔ　ａｌ．，２０００）。トルクテノウイルスは、圧倒的に、造血系の細胞で起こる（Ｏｋａｍｏｔｏ，２００９）。第一の単離体は、ホジキンリンパ腫を持つ患者の脾臓から得られた（Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）。従って、Ｌ４２８細胞系を、ＴＴＶ－ＨＤ３ａのインビトロ複製および転写を実証するための最初の試みで用いた。線状化されたウイルスＤＮＡのトランスフェクション後における７日間までの全長ゲノムの複製が達成された（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）。複製のこの期間を延長するために、全長ＴＴＶゲノムを、高レベルのＳＶ４０大Ｔ抗原を発現するように作成されたヒト胚腎臓細胞系２９３ＴＴにトランスフェクトした（Ｂｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）。第二に、１）ＯＲＦ１における変動がウイルス粒子の複製および形成に影響するか否か、２）多様なＴＴＶタイプがそれらの複製の態様で変化するか否かを決定するために、本実験において１２の全長単離体を含めるよう決心した。取り扱いの間に起こり得る限りは、変動を排除するために、平行して全ての１２の単離体を増殖させるにおいて大きな注意を払った。

【０１４７】

以下の単離体をトランスフェクションおよび増殖のために選択した：ＴＴＶ－ＨＤ３ａ（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）およびＴＴＶ－ＨＤ１ａ（Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）。ＴＴＶ－ＨＤ１ａは種ＴＴＶ３（ｈｅｌ３２）およびＴＴＶ－ＨＤ３ａに関して、種ＴＴＶ１２（ｃｔ４４ｆ）に最も近い（図４）。ＴＴＶ－ＨＤ１６ａ（種ＴＴＶ２２－関連）、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａ（種ＴＴＶ１２－関連）、ＴＴＶ－ＨＤ１４ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃおよびＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ（種ＴＴＶ２９－関連）は、全て、多発性硬化症を持つ患者からの脳バイオプシーから単離した。ＴＴＶ－ＨＤ２０ａ（種ＴＴＶ１３－関連）は腎臓組織に由来し、およびＴＴＶ－ＨＤ２３ａ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ｄ（種ＴＴＶ３－関連）は関節リウマチを持つ患者から採取した血清から増幅した。ＴＴＶ－ＨＤ１４ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃおよびＴＴＶ－ＨＤ１４ｅの配列はそれらの全長ゲノムにおいて１から２％の間変化する。プロトタイプは、サイズが６４８アミノ酸（ａａ）の無傷ＯＲＦ１を持つＴＴＶ－ＨＤ１４ａである。ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂのＯＲＦ１はサイズが６６０ａａであり、５５４ａａのみがＴＴＶ－ＨＤ１４ａ　ＯＲＦ１に対して同一性を共有しており、他方、ＯＲＦの残りは（ｄｅ　Ｓｃｈｍｉｄｔ　ａｎｄ　Ｎｏｔｅｂｏｒｎ，２００９後に）ＯＲＦ４に対して融合を示す。同様に、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃ　ＯＲＦ１は７１２ａａであって、ＯＲＦ５に融合したＯＲＦ１（第一の６４５ａａ）を構成する。ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ　ＯＲＦ１は中断されており、その結果、サイズが４６７ａａおよび１７９ａａの２つのＯＲＦがもたらされる。ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ａゲノムは、配列同一性において１から３％の間変化するに過ぎないが、それらのＯＲＦ１遺伝子は以下のように異なる：プロトタイプとしてのＴＴＶ－ＨＤ２３ａ

ＯＲＦ１はサイズが７３６ａａであり、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ　ＯＲＦ１　ＤＮＡ配列は、１８．４％（アミノ酸において、３４．２％）だけ超可変領域においてＴＴＶ－ＨＤ２３ａのそれから変化する。ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ｄ　ＤＮＡ配列は全同一性が１％異なるに過ぎないが、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄ　ＯＲＦ１は中断され、その結果、サイズが３０７ａａおよび３６５ａａの２つのＯＲＦがもたらされる（図１６）。

【０１４８】

トランスフェクションを半－密集２９３ＴＴ細胞で行った。その多くの丸い細胞が単層に付着した、この細胞の系の性質は細胞病理効果の明快な同定を可能としない。密集した場合、または細胞が表面から脱着を開始した場合に、細胞を継代した。フラスコを振盪して、全ての細胞をほぐした。細胞を遠心し、およびアリコットを凍結し、ならびにＤＮＡおよびＲＮＡ抽出および電子顕微鏡分析のために用いた。凍結された感染された細胞を、最初に、新しい２９３ＴＴ培養を再度感染させるのに用いた。というのは、細胞が採取の時点においてそれまでにトリプシン処理されていれば再感染は失敗したからである。ウイルスの複製は、感染した細胞から抽出したＤＮＡに対して長距離ＰＣＲを行うことによってモニターした。再感染および細胞採取の間の期間は、培養密度に依存して３から７日の間変化した。異なるＴＴＶ単離体の培養の間で、明らかな形態学的差は認められなかった。１つの実験の経過の間における再感染は、凍結された細胞アリコットを用いて数回行った。ＴＴウイルスのインビトロ増殖は今まで記載されていない。制限酵素消化は、最初にトランスフェクトされた試料から得られた細胞ＤＮＡに対して行って、いずれの残存する細菌－生成ウイルスＤＮＡも除去した。長ＰＣＲ増幅の結果は、ウイルスＤＮＡのデ・ノボ複製を示した。感染された細胞ＤＮＡを鋳型として用いるこれらのＴＴＶ　ＤＮＡアンプリコンの例は図１９に提示される。

【０１４９】

全長ＤＮＡ分子の長距離ＰＣＲ増幅は、培養の間にかなりの差を示した。（第一ラウンドにおけるのと同一のプライマーを用い）第二ラウンドの増幅は、系統学的分析（図１８）に従うそれらの多様性（４５から５０％ヌクレオチド相同性）に拘わらず、脳バイオプシーからの単離体、すなわち、ＴＴＶ－ＨＤ１６ａ、ＨＤ１５ａおよび４つの個々のＴＴＶ－ＨＤ１４単離体（図１９Ａ）で感染させた全ての培養に対して必要であった。ＯＲＦ１における修飾は、全長ＤＮＡの増幅において可視化されたように、増幅または増殖に影響するようには見えなかった（図２１Ａ　ａ－ｃ）。サイズは変化するさらなるＤＮＡアンプリコンがＨＤ１５ａ－感染培養で観察された。これらの分子の発生は、全長ゲノムにおける同時低下を伴う引き続いての増殖の間に増大した（図２１Ａ　ａ－ｃ　レーン５）。我々は、従前に、ヒト血清試料における同様な性質のサブウイルス分子を報告した（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）。同様なオフサイズド（ｏｆｆ－ｓｉｚｅｄ）アンプリコンもまたＴＴＶ－ＨＤ１６ａ－感染培養において時折認められ（レーン６）、および稀にしかＴＴＶ－ＨＤ１４培養において認められなかった（レーン１－４）。

【０１５０】

大きな差が他の６つの単離体の挙動において認められた。この変動は実験および継代の間においても明らかであり（図１９Ｂ　ｂ１、ｂ２、ｂ３）、これは培養条件における非常に些細な修飾に対して見掛けの高い感受性を反映する。最初に複製する全長ゲノム（３．８ｋｂ）は、ＴＴＶ－ＨＤ２０ａ－、ＴＴＶ－ＨＤ３ａ－およびＴＴＶ－ＨＤ１ａ－感染細胞における範囲の顕著なサブゲノムアンプリコンと同時の増殖（図１９Ｂ　ａ－ｃ）の間に失われた（レーン７から９、図１９Ｂ）。長距離ＰＣＲ増幅で用いられる入力ＤＮＡの量、ならびにゲルに負荷されるアンプリコンの量は全ての培養について同一であった。長距離ＰＣＲの単一ラウンドの後における単離体ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ａの高レベルのＤＮＡアンプリコンは、従って、初期の継代の間におけるより強い複製能力を示すことができる。

【０１５１】

単離体の２つの群の間で観察される差のため、変動が系列的サンプリングの間に観察され得るか否かを調査した。ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅおよびＴＴＶ－ＨＤ２３ｂの同等な継代が

平行に増殖され、および試料は毎日採取した。長距離増幅は、培養において１０日後に失われた（図１９Ｃ）、（ＤＮＡ増幅の単一ラウンド後に既に目に見えた）ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂの減少する複製とは対照的に、（ＤＮＡ増幅の２ラウンド後に目に見える）ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅの一定複製を示した。これらの培養は継代されず、および培養の間の形態学的差は認識できなかった。

【実施例６】

【０１５２】

μＴＴＶサブウイルス分子のインビトロ形成、複製および特徴付け

単離体ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｃ、ＴＴＶ－ＨＤ１４ｄおよびＴＴＶ－ＨＤ１４ｅ、ならびにＴＴＶ－ＨＤ１ａおよび３つのＴＴＶ－ＨＤ２３単離体からの培養における一定のサイズのより小さなＤＮＡアンプリコンの出現はトランスフェクション後に早く既に認められ、および継代の間に維持された（図１９ＡおよびＢ）。それらをクローン化し、および特徴付けた。ＴＴＶ－ＨＤ１４ｂおよび３つのＴＴＶ－ＨＤ１４単離体からのこれらのサブウイルスＤＮＡ分子（μＴＴＶ－ＨＤ１４、サイズは７１９塩基）は、全て、ＤＮＡ配列において同一であって、親ＴＴＶ－ＨＤ１４ゲノムに由来する円形サブゲノム再構成分子を表した（図２０Ａ）。同様に、再構成されたサブウイルスＤＮＡ分子（μＴＴＶ－ＨＤ１、６２１塩基）は親ＴＴＶ－ＨＤ１ａゲノムに由来した（図２０Ｂ）。興味深いことには、全長ＴＴＶ－ＨＤ１ａゲノムの消失にも拘わらず、継代の間に、μＴＴＶ－ＨＤ１の複製が維持された。ＴＴＶ－ＨＤ２３培養におけるサブウイルス分子のこの存在または不存在は、培養条件の可能な影響を示す。ここにおいて、これらの分子は、サイズが４００から９００塩基の範囲であり、６４２および４０１塩基分子の増大したレベルを伴った。クローン化された分子の特徴付けは、明らかに進化的に好ましい成熟プロセスを示した。というのは、４０１塩基のサブウイルス分子のセグメント（μＴＴＶ－ＨＤ２３．１）が６４２塩基のサブウイルスＤＮＡにおいて複製されたからである（μＴＴＶ－ＨＤ２３．２；図２０Ｃ）。このセグメントの多数のバージョンはより大きな分子において存在した。ＴＴＶ－ＨＤ２３ｂ、ＴＴＶ－ＨＤ２３ｄならびにＴＴＶ－ＨＤ２３ａ培養に由来するサブウイルスゲノムは、全て、ＤＮＡ配列において同一であった。２９３ＴＴ細胞におけるこれらのサブウイルス再構成分子のトランスフェクションの結果、ＰＣＲ増幅の後に可視化されたそれらのゲノムの複製がもたらされた（図２１）。興味深いことには、各μＴＴＶは親ゲノムと同一の方法で正確に反応し、すなわち、ゲノムμＴＴＶ－ＨＤ１５　ＤＮＡの最初の複製は強力であったが、引き続いて、ネステッドＰＣＲ増幅後に可視化されたに過ぎなかった（図２１）。サイズが１０ｎｍの小さな蛋白質様構造は、これらの細胞培養からの培養基の濾過（０．２２μｍ）後に電子顕微鏡観察によって可視化された（図２２）。

【実施例７】

【０１５３】

ウイルス様粒子（完全なゲノムおよびμＴＴＶ）の精製

ウイルス粒子を精製する試みは、第二ラウンドの再感染後に開始された。粗製細胞抽出物を２７－３３－３９％Ｏｐｔｉ－ｐｒｅｐ工程グラジエントで遠心した（Ｂｕｃｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００５）。グラジエント画分のアリコットを、ゲル電気泳動による分離に先立って溶解させた。ウイルスＤＮＡを示すグラジエント画分を－８０℃で凍結し、およびさらなる再感染で用いた。二本鎖ＤＮＡサイズのマーカーの２ｋｂおよび１．０ｋｂレベルにおける２つのＤＮＡバンドが明らかに見えた（図８Ａ）。これらのＤＮＡ分子の正確なサイズは決定できなかった。というのは、適当な一本鎖ＤＮＡマーカーが入手できないからである。細胞懸濁液は、加えて、グラジエント遠心に先立って０．２２μｍフィルターを通して濾過した。これらの試料の陰性染色は、サイズがほぼ３０ｎｍのウイルス様粒子を示した（図８）。同様に、蛋白質構造（サイズが約１０ｎｍ）が、μＴＴＶ－ＨＤゲノムの増殖後の培養基の濾過の後に見られた（図２２）。これらの濾液を溶解させ、およびＤＮＡをアガロースゲルで分離した（図２２）。

【実施例８】

【０１５４】
インビトロ転写
ＴＴＶの詳細な転写パターンは単離体ＴＴＶ－Ｐ１Ｃ１（Ｍｕｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２００８）、ＴＴＶ－ＨＥＬ３２（Ｑｉｕ　ｅｔ　ａｌ．，２００５；Ｋａｋｋｏｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）およびＴＴＶ－ＨＤ３ａ（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）について報告されてきた。３つの主なｍＲＮＡ種（１．０、１．２および３．０ｋｂ）は骨髄細胞（Ｏｋａｍｏｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，２０００ａ）において、およびＣＯＳ１細胞（Ｋａｍａｈｏｒａ　ｅｔ　ａｌ．，２０００）において以前に報告された。交互のスプライスアクセプターおよびドナー部位（Ｌｅｐｐｉｋ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）の使用と組み合わせたＫｏｚａｋ規則（Ｊｅｌｃｉｃ　ｅｔ　ａｌ．，２００４）に従った開始コドンの使用についての予測は、トルクテノウイルスの転写の間における非－保存的メカニズムの関与を示した。単離体の転写は、３’－および５’ＲＡＣＥマッピングのために、鋳型として一本鎖ならびに二本鎖ｃＤＮＡを用いることによって調べた。二本鎖ｃＤＮＡは非－特異的ハイブリッドの形成についての可能性を低下させる。加えて、通常使用される遺伝子－特異的プライマーの代わりに、遺伝子間領域内に位置するプライマー（順方向および逆方向）を選択した。これは、ＴＴＶゲノムにおけるいずれかの予測されない遺伝子の発現をカバーする目的でなされた。全ての培養からのＲＮＡはトランスフェクションから７日後に抽出した。ベクター単独での対照トランスフェクションからのＲＮＡを含ませて、偽陽性増幅について制御させた。転写分析を反復して、単離体ＴＴＶ－ＨＤ１４ｅの場合において、トランスフェクションから４８時間後にＲＮＡを抽出することによって、ｍＲＮＡを採取するための適当な時点につき制御した。観察された転写パターンは２日および７日の間で同じであった。転写分析で得られた全ての結果は図１７に提示される。
【０１５５】
豊富な転写体をＴＴＶ－ＨＤ２３感染培養から単離した。それらの転写パターン、ならびにＴＴＶ－ＨＤ２０ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１５ａ、ＴＴＶ－ＨＤ１６ａについてのそれは、一般に、（Ｋａｋｋｏｌａ　ｅｔ　ａｌ．，２００９でレビューされた）従前に記載された転写パターンと同様であった。例外は、単離体の全てからの全長ＯＲＦ１転写体の不存在である。これは、ウイルス様粒子が同時に生産されるという事実に鑑みれば驚くべきことである。ＯＲＦ１遺伝子のセクション（５’－または３’－末端のいずれか）をカバーし、より小さな蛋白質についてコードできる転写体が存在した（図１７における例）。推定蛋白質についてのイン・シリコ分析は、そこから今まで何が報告されているのかさらなる情報を明らかにした。例は、ＯＲＦ２またはＯＲＦ２ａとＯＲＦ１との、またはＴＴＶ－ＨＤ１６ａにおけるＯＲＦ５との間のスプライシング（融合）である（６．３ｓ．２、６．３ｓ．３、６．３ｓ．９）。ＯＲＦ１およびＯＲＦ５の間のスプライシングはもう１つの可能性である（６．３．７）。ＴＴＶ－ＨＤ２０ａにおけるＯＲＦ２の領域をカバーする短い転写体もまたより小さなＯＲＦ１蛋白質として発現され得る（７．３．５、７．３．４、７．５．１３）（図１７）。転写体は、加えて、対照領域に位置するプライマー（順方向または逆方向）を用いて得られた。２つの観察がなされた。逆方向プライマーの結果、ゲノムの延長された領域をカバーするスプライシングされた、またはスプライシングされていない転写体（１２．５．１９、１２．５．２０、１２．５．２１、５．５ｓ．１６、５．５ｓ．１７、５．５ｓ．１８、５．５ｓ．１９）またはいずれのコーディング能力も有しなかった長さが変化する転写体（５．５ｓ．１２、５．５ｓ．１３、５．５ｓ．１４、５．５ｓ．１５、１１．５．７、１１．５．８、１１．５．９）をもたらした。この領域における順方向プライマーでの増幅の結果、ＯＲＦ５と同程度に遠いさえのコーディング能力を持つ他の短い非－コーディング転写体、またはスプライシングされた転写体がもたらされる（４．３．４、３．３．１、３．３．２）（図１７）。
【０１５６】
文献のリスト
1. Belotserkovskii, B.P., Liu, R., Tornaletti, S., Krasilnikova, M.M., Mirkin, S

.M. and Hanawalt, P.C. 2010. Mechanisms and implications of transcription blockage by guanine-rich DNA sequences. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 107:12816-12821.
2. Biagini, P., and P. de Micco. 2010. La famille des Anelloviridae: virus TTV et genres apparentes. Virologie 14:3-16.
3. Biagini, P., Charrel, R.N., de Micco, P., and X. de Lamballerie. 2003. Association of TT virus primary infection with rhinitis in a newborn. Clin. Infect. Dis. 36:128-129.
4. Buck, C.B., Pastrana, D.V., Lowy, D.R., and J.T. Schiller. 2004. Efficient intracellular assembly of papillomaviral vectors. J. Virol.78:751-757.
5. Buck, C.B., Pastrana, D.V., Lowy, D.R., and J.T. Schiller. 2005. Generation of HPV pseudovirions using transfection and their use in neutralization assays. Methods Mol. Med. 119:445-462.
6. Del Val, C., Mehrle, A., Falkenhahn, M., Seiler, M., Glatting, K-H., Poustka, A., Suhai, S., and S. Wiemann. 2004. High-throughput protein analysis integrating bioinformatics and experimental assays. Nucleic Acid Res. 32:742-748.
7. de Schmidt, M.H., and M.H.M. Noteborn. 2009. Apoptosis-inducing proteins in chicken anemia virus and TT virus. Curr. Topics Microbiol. Immunol. 331:131-149.

8. de Villiers, E-M., Kimmel, R., Leppik, L., and K. Gunst. 2009. Intragenomic rearrangement in TT viruses: a possible role in the pathogenesis of disease. Curr. Topics Microbiol. Immunol.331:91-107.
9. de Villiers, E-M., Schmidt, R., Delius, H., and H. zur Hausen. 2002. Heterogeneity of TT virus related sequences isolated from human tumor biopsy specimens. J. Mol. Med. 80:44-50.
10. Fei, J-W., Wei, Q-X., Angel, P., and E-M. de Villiers. 2005. Differential enhancement of a cutaneous HPV promoter by p63, Jun and mutant p53. Cell Cycle 4:689-696.
11. Garbuglia, A.R., Iezzi, T., Capobianchi, M.R., Pignoloni, P., Pulsoni, A., Sourdis, J., Pescarmona, E., Vitolo, D., and F. Mandelli. 2003. Detection of TT virus in lymph node biopsies of B-cell lymphoma and Hodgkin's disease, and its association with EBV infection. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 16:109-118.
12. Itoh, Y., Takahashi, M., Fukuda, M., Shibayama, T., Ishikawa, T., Tsuda, F., Tanaka, T., Nishizawa, T., and H. Okamoto. 2000. Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of infected humans. Biochem. Biophys. Res. Commun 279:718-724.
13. Jelcic, I., Hotz-Wagenblatt, A., Hunziker, A., zur Hausen, H., and E-M. de Villiers. 2004. Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsiey tissue from a Hodgkin´s disease patient: Genome reorganization and diversity in the hypervariable region. J. Virol. 78:7498-7507.
14. Jeske, H. 2009. Geminiviruses. Curr Top Microbiol Immunol. 331:185-226
15. Kakkola, L., Bonden, H., Hedman, L., Kivi, N., Moisala, S. Julin, J., Yla-Liedenpohja, Miettinen, S., Kantola, K., Hedman, K., and M. Soderlund-Venermo. 2008. Expression of all six human Torque teno virus (TTV) proteins in bacteria and in insect cells, and analysis of their IgG responses. Virology 382:182-189.
16. Kakkola, L., Hedman, K., Qiu, J., Pintel, D., and M. Soderlund-Venermo. 2009. Replication of and protein synthesis by TT viruses. Curr. Topics Microbiol. Immunol.331: 53-64.
17. Kakkola, L., Tommiska, J., Boele, L.C.L., Miettinen, S., Blom, T., Kekarainen, T., Qiu, J., Pintel, D., Hoeben, RC., Hedman, K., and M. Soderlund-Venermo. 2007. Construction and biological activity of a full-length molecular clone of hu

man Torque teno virus (TTV) genotype 6. FEBS. J. 274:4719-4730.
18. Kamada, K., Kamahora, T., Kabat, P., and S. Hino. 2004. Transcriptional regulation of TT virus: promoter and enhancer regions in the 1.2-kb noncoding region. Virology 321:341-348.
19. Kamahora, T., Hino, S., and H. Miyata. 2000. Three spliced mRNAs of TT virus transcribed from a plasmid containing the entire genome in COS1 cells. J. Virol 74:9980 - 9986.
20. Kanda, Y., Tanaka, Y., Kami, M., Saito, T., Asai, T., Izutsu, K., Yuji, S., Ogawa, S., Honda, H., Mitani, K., Ciba, S., Yasaki, Y., and H. Hirai. 1999. TT virus in bone marrow transplant recipients. Blood 93: 2485-2490.
21. Kazi, A., Miyata, H., Kurokawa, K., Khan, M.A., Kamahora, T., Katamine, S., and S. Hino. 2000. High frequency of postnatal transmission of TT virus in infancy. Arch. Virol. 145:535-540.
22. Kovacs, E., Tompa, P., Liliom, K., and L. Kalmar. 2010. Dual coding in alternative reading frames correlates with intrinsic protein disorder. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107:5429-5434
23. Leppik, L., Gunst, K., Lehtinen, M., Dillner, J., Streker, K., and E-M. de Villiers. 2007. In vivo and in vitro intragenomic rearrangement of TT viruses. J Virol 81:9346-9356.
24. Maggi, F., Andreoli, E., Riente, L., Meschi, S., Rocchi, J., Delle Sedie, A., Vatteroni, ML., Ceccherini-Nelli, L., Specter, S., and M. Bendinelli. 2007. Torquetenovirus in patients with arthritis. Rheumatology 46:885-886.
25. Maggi, F., Focosi, D., Albani, M., Lanini, L., Vatteroni, ML, Petrini, M., Ceccherini-Nelli, L., Pistello, M., and M Bendinelli. 2010. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human torquetenovirus plasma viremia. J. Virol. 84:6891-6893.
26. Maggi, F., Fornai, C., Vatteroni, ML., Siciliano, G., Menichetti, F., Tascini, C., Specter, S., Pistello, M., and M. Bendinelli. 2001a. Low prevalence of TT virus in the cerebrospinal fluid of viremic patients with central nervous system disorders. J. Med. Virol. 65:418-422
27. Maggi, F., Fornai, C., Zaccaro, L., Morrica, A., Vatteroni, M.L., Isola, P., Marchi, S., Ricchiuti, A., Pistello, M., and M. Bendinelli. 2001b. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TT replication in activated mononuclear cells. J. Med. Virol. 64:190-194.
28. Maggi, F., Pifferi, M., Fornai, C., Andreoli, A., Tempestini, E., Vatteroni, M., Presciuttini, S., Marchi, S., Pietrobelli, A., Boner, A., Pistello, M., and M. Bendinelli. 2003a. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory disease: relations to viremia and disease severity. J. Virol. 77:2418 - 2425.
29. Maggi, F., Pifferi, M., Tempestini, E., Fornai, C., Lanini, L., Andreoli, E., Vatteroni, M., Presciuttini, S., Pietrobelli, A., Boner, A., Pistello, M., and M. Bendinelli. 2003b. TT virus loads and lymphocyte subpopulations in children with acute respiratory diseases. J. Virol 77:9081-9083.
30. Mariscal, L.F., Lopez-Alcorocho, J.M., Rodriguez-Inigo, E., Ortiz-Movilla, N., de Lucas, S., Bartolome, J., and V. Carreno. 2002. TT virus replicates in stimulated but not in nonstimulated peripheral blood mononuclear cells. Virology 301:121-129.
31. Muller, B., Marz, A., Doberstein, K., Finsterbusch, T., and A. Mankertz. 2008. Gene expression of the human Torque Teno Virus isolate P/1C1. Virology 381:36 -45.

32. Nawaz-ul-Rehman, M.S., and C.M. Fauquet. 2009. Evolution of geminiviruses and their satellites. FEBS Letter 583:1825-1832.
33. Nishizawa, T., Okamoto, K., Konishi, H., Yoshikawa, H., Miyakawa, Y., and M. Mayumi. 1997. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem. Biophys. Res. Commun. 241:92-97.
34. Ninomiya, M., Nishizawa, T., Takahashi, M., Lorenzo, F.R., Shimosegawa, T., and H. Okamoto. 2007. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2kb. J. Gen. Virology 88:1939-1944.
35. Ninomiya, M., Takahashi, M., Nishizawa, T., Shimosegawa, T., and H. Okamoto. 2008. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy. J. Clin. Microbiol. 46:507-514.
36. Okamoto, H. 2009. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 331:1-20.
37. Okamoto, H., Nishizawa, T., Tawara, A., Takahashi, M., Kishimoto, J., Sai, T., and Y. Sugai. 2000a. TT virus mRNAs detected in the bone marrow cells from an infected individual. Biochem. Biophys. Res. Commun. 279:700-707.
38. Okamoto, H., Takahashi, M., Kato, N., Fukuda, M., Tawara, A., Fukuda, S., Tanaka, T., Miyakawa, Y., and M. Mayumi. 2000b. Sequestration of TT virus of restricted genotypes in peripheral blood mononuclear cells. J. Virol. 74:10236-10239.
39. Okamoto, H., Takahashi, M., Nishizawa, T., Tawara, A., Sugai, Y., Sai, T., Tanaka, T., and F. Tsuda. 2000c. Replicative forms of TT virus DNA in bone marrow cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 270:657-662.
40. Okamoto, H., Ukita, M., Nishizawa, T., Kishimoto, J., Hoshi, Y., Mizuo, H., Tanka, T., Miyakawa, Y., and M. Mayumi. 2000d. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. J. Virol. 74:5161-5167.
41. Paprotka, T., Metzler, V., and H. Jeske. 2010. The first DNA 1-like a satellite in association with New World begomovirus in natural infections. Virology 404:148-157.
42. Patil, B.L, and C.M. Fauquet. 2010. Differential interaction between cassava mosaic geminivirus and geminivirus satellites. J. Gen. Virol. 91:1871-1882.
43. Peng, Y.H., Nishizawa, T., Takahashi, T., Ishikawa, T., Yoshikawa, A., and H. Okamoto. 2002. Analysis of the entire genomes of thirteen TT virus variants classifiable into the fourth and fifth genetic groups, isolated from viremic infants. Arch. Virol. 147:21-41.
44. Pifferi, M., Maggi, F., Andreoli, E., Lanini, L., Marco, ED., Fornai, C., Vatteroni, ML., Pistello, M., Ragazzo, V., Macchia, P., Boner, A., and M. Bendinelli. 2005. Associations between nasal torquetenovirus load and spitometric indices in children with asthma. J. Infect. Dis. 192:1141-1148.
45. Qiu, J., Kakkola, L., Cheng, F., Ye, C., Soderlund-Venermo, M., Hedman, K., and D.J. Pintel. 2005. Circovirus TT virus genotype 6 expresses six proteins following transfection of a full-length clone. J. Virol. 79:6506-6510.
46. Ryabova, L.A., Pooggin, M., and T. Hohn. 2006. Translation reinitiation and leaky scanning in plant viruses. Virus Res. 119:52-62.
47. Saunders, K., Bedford, I.D., Briddon, R.W., Markham, P.G., Wong, S.M., and J. Stanley. 2000. A unique virus complex causes Ageratum yellow vein disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:6890-6895.
48. Shiramizu, B., Yu, Q., Hu, N., Yanagihara, R., and V.R. Nerurkar. 2002. Investigation of TT virus in the etiology of pediatric acute lymphoblastic leukaemia

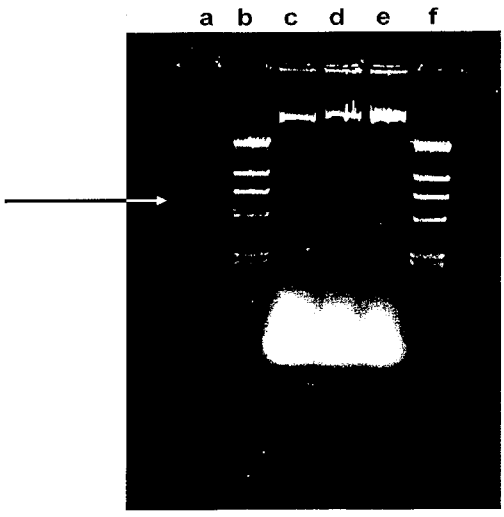
. Pediatr. Hematol. Oncol. 19:543-551.
49. Sospedra, M., Zhao, Y., zur Hausen, H., Muraro, P.A., Hamashin, C., de Villiers, E.M., Pinilla, C., and R. Martin. 2005. Recognition of conserved amino acid motifs of common viruses and ist role in autoimmunity. PLoS Pathog. 1:e41.
50. Stanley, J. 2004. Subviral DNAs associated with geminivirus disease complexes. Vet. Microbiol 98:121-129.
51. Takahashi, M., Asabe, S., Gotanda, Y., Kishimoto, J., Tsuda, F., and H. Okamoto. 2002. TT virus is distributed in various leukocyte subpopulations at distinct levels, with the highest viral load in granulocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 290:242-248.
52. Takahashi, K., Iwasa, Y., Hijikata, M., and S. Mishiro. 2000. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. Arch. Virol. 145:979-993.
53. Zhong, S., Yeo, W., Tang, M., Liu, C., Lin, X.R., Ho, W.M., Hui, P., and P.J. Johnson. 2002. Frequent detection of the replicative form of TT virus DNA in peripheral blood mononuclear cells and in bone marrow cells in cancer patients. J. Med. Virol. 66:428-434.
54. zur Hausen H., and E-M. de Villiers. 2005. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of childhood leukemias and lymphomas. Int. J. Cancer 115:1-5.

【図１】

Figure 1

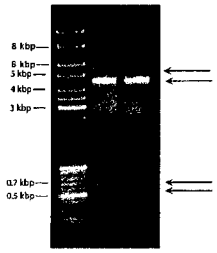
【図２】

Figure 2



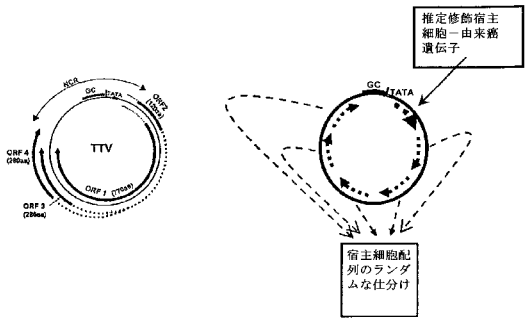
【図３】

Figure 3



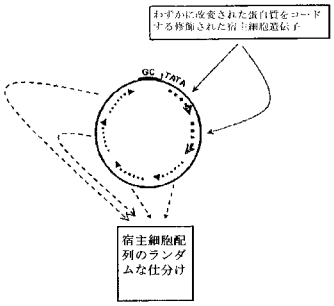
【図４】

Figure 4



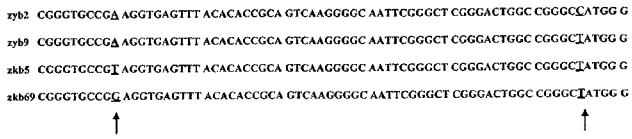
【図５】

Figure 5



【図６】

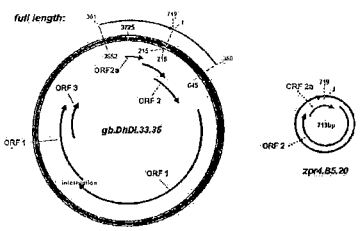
Figure 6



【図７Ａ】

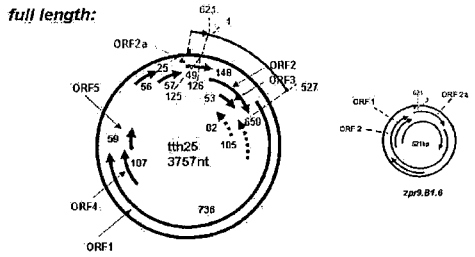
Figure 7

A



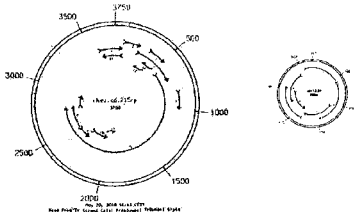
【図７Ｂ】

B



【図７Ｃ】

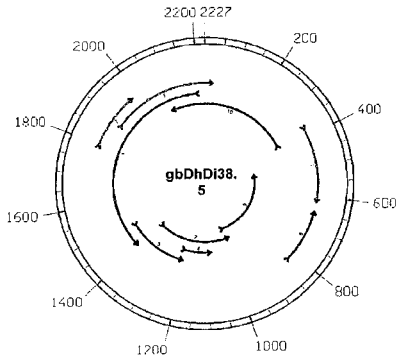
C



【図８Ａ－１】

Figure 8

A



gb38.5
gbDhDi38.5

WV13038 Klon6
Ｔｅｍｐｌｉｐｈｉに従った長－ｐｃｒ
プライマー：ｔ３ｐｂｌ＋２ アニーリング：６５℃
長さ：２２２７

```
   1  CAATTCGTGC ACGGGACTAC AAGGAAAGGG GTTGACCCCC ACCCTCCCCC
  51  GCCATGCCCA GGAGGGTGCA GACACAACTG GGAAGGTGCT AGAGACCCCG
 101  GGGGGAGGCT GGGCCAGCAC CAGGCATTGG GGGCCAGGTT CCCGTCTCTA
 151  CACCCCAGCC CCAGGCCGAC AGCGCGTGCC CCTCCCGCTG CCCCACCTGT
 201  CACCCACCTG CTGGCCCCGG GCTGTCTCTG CTCCTGGCTC CCCTCCCAGC
 251  TGCGTCCCCA GCTGCCTCTC CAGGGAGGAG TGACAGCTGG CCTGTGCCAC
 301  ACCCTCGAGC CCCCCCGGAC TACCCCCTCC CTGGGGCAGG ACCCCTGCCT
 351  GTGGCACAAC CAACGGGCCT GCTGATGGGG GCTCATGTGA GCAGTGCCCC
```

【図８Ａ－２】

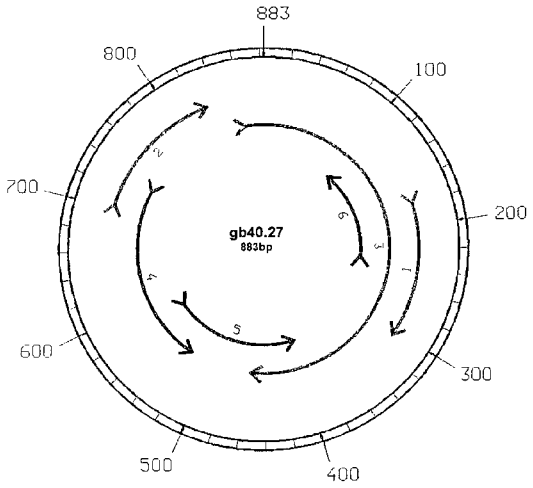
```
 401  AGCTGTGGGT GTGGGTGCTG CCAGCTGCCA CCGCCTTTGC CCTGGTTTCC
 451  CAGATAGACC CCGACCCACA CTCCGAAGCT GTATCATGAA CGCTGTGGTG
 501  GGCGGCTGGT GGGGAGCGGG GTTGCCGTCC CACTACCCTC TGGAAGCCTC
 551  AGCCATGAAG GGCCCCTGTG GGCACCTTTT CCCGGCACAC GGTGCTGTGT
 601  TTCTCCACTC TTGGGCTCTG CAGTGACTTG AGGGGTCAAG TCTATGATCC
 651  CACGGGAGGC TGGGCTAATG AGGGGACCAG AGACCTCAGT GCTGTGCAGG
 701  GAGTCCTGAA CCACCCTGGT GGAAGGCCCA GCCCAACTCC CCAGTCCTCC
 751  CGCCAGCTCC CTGTGGTGTC CAGGAGACCT GTGGTCAGGC CTGGAGGAGA
 801  AGCTCCTCCT CCCCTCGACA TCCTCCCTGC AGCCCTTGCT CTTCACCAGA
 851  GCCTCCTGAC TCCCCAGGAC CCCAGAGAGG ACTGACCCTC TCCAGCCGAC
 901  CTCTGGGCTC AGGACAGCTG GGCGGGGCAG CCACAGGAGC TGCCTGTAGG
 951  GAGCAGAGTC AGGACGGGGA CCGAGCCGGA CACCCATTCT GGAAGTGTCT
1001  GCACTTCCAG GCAGGGGAAG GACGGCAGTG GGTAGCTGGG AGTGCTGGGC
1051  CGAAGATGGG CATTGTCAGG CCCTCAGTGG GGACTGGGAG GTAGAGGTGG
1101  GGAGGTCTGT GCAGGAAGGA GAAGAAGGGC CAGTGTCCCG AGTTGGGGGT
1151  GGTTGGCAGT GGACGAGGCC GACAGGAACA GACCTGAGCT TGGGGAGCTC
1201  CACTCAGAAC GAGGCATCCT TCAGGGTTCT GTGCATACTG GTGTCCCTGG
1251  CTGGGGGCCG GGCCCCGAAG TGGAGCCTGG GACTGTGAGG GTGGGGGGGG
1301  TGTGCTGGGG TGGGAGGTGG ATGGAGCCCC CCCTCCACCG CCTGGCCGCT
1351  TCGGCTGAAC CTTGGACTTC GGAGCCGGAA CAGACATAGG AAATGGCCTA
1401  ACTGCATTTG CGCAGGAACA CCAAATCCCT CGCAGCTGCA CGGGGCTGAG
1451  CCAGGGCCAC GGGCGGGGTC GGCCATCCCA GAGTCCTGAC AGCTCCGTGG
1501  TGTATGCCAA GGGGCCTGGG CCGCTGACCG AGGGGCGCCT TTCCCAGGCC
1551  AGAGGCCCCC ACCCCACCCC AGGAGAGCTG CCCCCCTTTC AGTTCCCAGA
1601  ACGGAGCCCG GCTGTGGAAT AGTGATGCGG TGAGGTCATG GGGAGGGGGC
1651  CCGCATGACT CATATCCTGG GGTAGGGGAA AGGGAGGAGA CGGAGAAGGG
1701  GCCCAGAGGC CTCCACGTCC TCAGCTCTGC TGGGTCAGAG GCCAGGGGCT
1751  GGCGGGGGTT CTCCCCAGCA CTGGGTTTTA GGGGAGACAC CAGGAGATGC
1801  TTACTCTGCA TCCCCACTCT GTCCCCCAGG CCCCTAGCCA GGGAGAGCTC
1851  AGTCAGAGTG ATCCTCCAGG GGCCCAGCTC TGCATGCATG ATGTTCCCAG
1901  AGTACACACC TGGGCCTCGT GCCAGGGCCG GCACCGCCGT TGTCAGGGCT
```

【図８Ａ－３】

```
1951  ATGGCAAGGC AAACAGTCAA TGTTTGCCTC ACTAAAGTGA GGCTGCAGCA
2001  CCCTGAAGGG ATCCCTGGAG GGGGACGTGG TCCCCTTGTT CCCAAGCTTG
2051  TCTGCACATG CACGTGGATG TCAAGGGTTC CCGTGTGTGA GCACATGCAT
2101  ATTTGTATGT GCATGGGGTG CGGGCATGTG TGCCTGTGTG GCCGGAGCGT
2151  GGGCTCCGTGG AGAATGTGTG TGAGTTGGGT GTGCACCTGC ATGTGCCCCA
2201  GGCCTAGGGA GTCCCGTGCC CGAATTG
```

【図８Ｂ－１】

B



gb40.27
ｇｂＤｆＤｇ４０．２７．配列（ｇｂ４０＋さらなるｍｓ－脳からの細胞配列）
長さ：８８３
Ｔｅｍｐｌｉｐｈｉに従った長－ｐｃｒ
プライマー：ｈｅｌ　１＋ｈｅｌ２　アニーリング６８℃（ネステッド）
ベクター：ｐｅｒ２．１　ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ

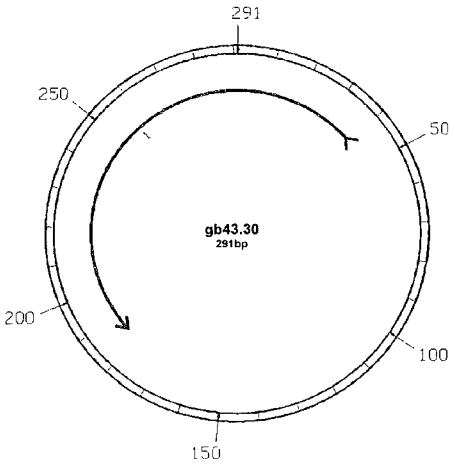
```
   1  CGGGACTGGC CGGGCTATGC CCCAGACACA CTGACGTAGG GGTGTCCGGC
  51  CTGGCAGCCC AGGACCATGG TCTGCAGGGT TTCCTCTCCG CCATTCAGGA
 101  CAACCCTAGT CTCCAGGGAA TAGCGCTGGT GTCGCCTATC AGCCGTGAAG
 151  GTCTCCTGCA GGAGGAGGCT CTGCGGGATG GGCAGGTGCA ATGGGTGCCT
```

【図８Ｂ－２】

```
201  GGTGTGCAGA GGGAAAAACA GGCCAAAGCC ATTAAAGCAG CTGGCAGTGC
251  CAGGGGACAA TTGTGCCCCA CGGTCTCAGC CTGGGCCTGT CACGAGCTTG
301  CAGAGTTAAG ACTCTGCCAC AGAGAAGAGA ACATCAGGAC ACCTGGCAGC
351  CCTATGCTTT ACAATGTGGC ATCCAGAACC CTTCACCAGC TCACTGTGCC
401  AGAGAAGTGG GCATGGCTGG GGTCCCCGTC GCCATTTGAC AGCAAAGACC
451  CAAGAGGATA CATGACACAC AGCATCTGGT GTCAGACAGA CTGGGATTAG
501  AATCCAGGCA CGGTCTTTCA CTAGCTGTGT GACCTTGGGA AAAGGACTTG
551  ACTGTTCTGT GCCTCAGTTT CCCCATCTGT AAAACGGAGG CTAAAATAAT
601  ACTGATCGGA CACAGTGGTC AGGGTTAGAG ATAACATACA TGAAACGACC
651  ACAAGCTCCC CAAGGGCAAA GGTTTCTGAC ATTCCGGTTC TCTGCCATTT
701  TCCATGTGCC CAGAAGAGCA CTTGGTCCAT AGTATGTGCT CAATGAATGT
751  AAATGGGATA AAAACACGAA CGAACACTCT GCCAACGATG CTGCTGTTCC
801  TTTGTCATCA CTGCTTCTGT TTAGGCTGTA GCTGACTTAT CTAAGGCCAT
851  ACAGCTGCTC AATGCATAGC CCGGCCAGTC CCG
```

【図８Ｃ－１】

C



gb43.30
ｇｂＤｈＤｉ４３．３０．配列（ｇｂ４３＋さらなるｍｓ－脳からの細胞配列）
長さ：２９１
温度後の長－ｐｃｒ
プライマー：ｈｂｐ　１ｉ２　アニーリング６５％
ベクター：ｐＣＲ２．１、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ

```
   1  CCCCTTGACT TCGGTGTGTA AACTTGTGGT ATAGAACATG ATGTTTTAAG
  51  ATACATGTAC ATTGTGGAAT GGCTTGATCA TGCTAATTAA CATATGAATT
 101  ACCTCACTTA GCTATCTTTT TTATGGTGAA AGCACTTAAA ATCTACCCTC
 151  AGCAGTTTTC AAGTACACAA TACATTTCTA TTAACTATAG TCACCATGTT
 201  GTACAATAAA TCTCTTGAAT TTATTCCTCC TGCCTAACTG ACATTTTGTA
 251  TCCTTTGACT GATCTCTCTC CCCAGTCCCG TGCCCGAATT G
```

【図８Ｃ－２】

太字－プライマー配列
イタリック体－細胞配列の続き

／ｈｏｍｅ／ｖｉｒ０８８／ｔｔｂｒａｉｎ／ｇｂＤｈＤｉ４３．３０．配列のＢＬＡＳＴＮ２
１から２９１　２０１０年６月９日１２：２１
データベース：ｎｒｎｕｃ　．．と比較

＞＞＞ｎｒｎｕｃ：ＧＩ＿２２５５４３５２７　Ｇｉ｜２２５５４３５２７：ｒｅｆ｜ＮＧ＿０１１６３５．１｜
ホモサピエンスのミオシン　ＩＩＩＡ（ＭＹＯ３Ａ）、
染色体１０についてのＲｅｆＳｅｑＧｅｎｅ。　０／０
長さ＝２８５４６４

スコア＝５２５ビット（２６５）、予測＝ｅ－１４６
同一性＝２６８／２６９（９９％）
ストランド＝プラス／プラス

```
  CCCTTGACTTCC
クエリ：   14   gtgtgtaaacttgtggtatagaacatgatgttttaagatacatgtacattgtggaatggc 73
               ||||.|:|||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   276074 gtgtataaacttgtggtatagaacatgatgttttaagatacatgtacattgtggaatggc 276133
 TAATTGACAAAAC

クエリ：   74   ttgatcatgctaattaacatatgaattacctcacttagctatctttttttatggtgaaagc 133
               ||||||:||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   276134 ttgatcatgctaattaacatatgaattacctcacttagctatctttttttatggtgaaagc 276193

クエリ：   134  acttaaaatctaccctcagcagttttcaagtacacaatacatttctattaactatagtca 193
               ||||||.|||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   276194 acttaaaatctaccctcagcagttttcaagtacacaatacatttctattaactatagtca 276253

クエリ：   194  ccatgttgtacaataaatctcttgaatttattcctcctgcctaactgacattttgtatcc 253
               ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   276254 ccatgttgtacaataaatctcttgaatttattcctcctgcctaactgacattttgtatcc 276313

クエリ：   254  tttgactgatctctctccccagtcccgtg 282    CCCGAATTG
               |||||||||||||||||||||||||||||
対象：   276314 tttgactgatctctctccccagtcccgtg 276342 ACCAGTCCCCT
```

＞＞＞ｎｒｎｕｃ：ＧＩ＿１４０１８２５５　Ｇｉ　１４０１８２５５｜ｅｍｂ　ＡＬ１６２５０３．１２｜
染色体１０上のクローンＲＰ１１－４２０Ｆ１２からのヒトＤＮＡ配列は、
グルタミン酸デカルボキシラーゼ２の代わりのＧＡＤ２遺伝子（膵臓島および
脳６５ｋＤａ）、ミオシンＩＩＩＡの代わりのＭＹＯ３Ａ遺伝子の
３’末端、および２つのＣｐＧ島を含有し、．．．０／０
長さ＝１７５５９４

スコア＝５２５ビット（２６５）、予測＝ｅ－１４６
同一性＝２６８／２６９（９９％）
ストランド＝プラス／プラス

```
クエリ：   14   gtgtgtaaacttgtggtatagaacatgatgttttaagatacatgtacattgtggaatggc 73
               ||||  |.|||||||||||||||||||||||||||||||| ||||||||||||||||||||
対象：   35112  gtgtataaacttgtggtatagaacatgatgttttaagatacatgtacattgtggaatggc 35171

クエリ：   74   ttgatcatgctaattaacatatgaattacctcacttagctatctttttttatggtgaaagc 133
               |||||||.|||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   35172  ttgatcatgctaattaacatatgaattacctcacttagctatctttttttatggtgaaagc 35231
```

【図８Ｃ－３】

```
クエリ：  134   acttaaaatctaccctcagcagttttcaagtacacaatacatttctattaactatagtca 193
              ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   35232 acttaaaatctaccctcagcagttttcaagtacacaatacatttctattaactatagtca 35291

クエリ：  194   ccatgttgtacaataaatctcttgaatttattcctcctgcctaactgacattttgtatcc 253
              ||||||||||||||||||||||||||||:|||||||||||||||||||||||:|||||||||
対象：   35292 ccatgttgtacaataaatctcttgaatttattcctcctgcctaactgacattttgtatcc 35351

クエリ：  254   tttgactgatctctctccccaqtcccgtg 282
              |||||||||||||||||||||||||||||||
対象：   35352 tttgactgatctctctccccagtcccgtg 35380
```

オープン・リーディング・フレーム：４９ａａ

（ヘプチド）　ｇｂＤｈＤｉ４３．３０ｒｅｖ．４９．ｐｅｐのＦＡＳＴＡ　１から４９　２０１０年６月９日
ｇｂＤｈＤｉ４３．３０ｒｅｖ．４９．ｐｅｐのＲＥＦＯＲＭＡＴ　チェック：３６８９　１から４９
６月９日
ＳｗｉｓｓＰｒｏｔＰｌｕｓ：★へ　配列：１１，２２３，７６８　記号：３，６３５，０５４，０８４
ワードのサイズ：２

TO: SwissProtPlus:* Sequences: 11,223,768 Symbols: 3,635,054,084 Word Size: 2

SPTREMBL:Q9WB12_9VIRU	開始: 19	終了: 60					
! Q9WB12 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	84	109	108	181.5	0.3		
SPTREMBL:Q9WB09_9VIRU	開始: 19	終了: 54					
! Q9WB09 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	91	91	104	176.0	0.61		
SPTREMBL:Q9WB02_9VIRU	開始: 19	終了: 59					
! Q9WB02 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	82	82	100	168.8	1.5		
SPTREMBL:Q9WSW4_9VIRU	開始: 32	終了: 73					
! Q9wsw4 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	82	82	97	162.5	3.4		
SPTREMBL:Q9WAY4_9VIRU	開始: 19	終了: 54					
! Q9way4 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	84	84	94	160.8	4.2		
SPTREMBL:Q9WB10_9VIRU	開始: 19	終了: 54					
! Q9wb10 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	84	84	94	160.1	4.6		
SPTREMBL:Q9WAZ2_9VIRU	開始: 19	終了: 54					
! Q9waz2 サブ名称: 全長=ORF2; フラグ: F...	84	84	94	160.1	4.6		
SPTREMBL:O70807_9VIRU	開始: 23	終了: 58					
! O70807 サブ名称: 全長＝推定	...	84	84	94	158.2	5.9	

\\リストの終了

gbDhDi43.30rev.49.pep
SPTREMBL:Q9WB12_9VIRU

```
ID   Q9WB12_9VIRU              未レビュー;       150 AA.
AC   Q9WB12;
DT   01-NOV-1999, UniProtKB／TrEMBLに組み込まれた
DT   01-NOV-1999, 配列バージョン１
DT   09-FEB-2010, エントリーバージョン２０
DE   サブ名称:  全長=ORF2; . . .
```

スコア　Init1: 84　Initn: 109　Opt: 108　z-スコア：181.5 E(): 0.3
>>SPTREMBL:Q9WB12_9VIRU (150 aa)
initn: 109 init1: 84 opt: 108 Z-スコア：181.5　予測 (): 0.3
Smith-Waterman スコア：108;　４３ａａ重複の５３．５%同一性
(6-46:19-60)

【図８Ｃ－４】

```
                                  10        20        30        40
gbDhDi43.30r                MFYTTSLHTEVKGQFGHGTGERDQSKDTKCQ--LGRRNKFKRFIVQH
                            |||| ||||| ||| | ::|  |  :  ||: | ||  : |
Q9WB12_9VIRU AQTQRRVIPASRGRVPEVSLHTXVKGQFGLGTG-RAVGKALKKDMFLGKLYKKKRALSLH
                    10        20        30        40        50

gbDhDi43.30r GDYS
                |
Q9WB12_9VIRU GLRTPEAKPPAMSWRPPVHNPNRIERNLWEAFFRIHASSCGCGHLVGHLTVLARRYGAPP
             60        70        80        90       100       110
```

```
ID   Q9WB12_9VIRU              未レビュー;       150 AA.
AC   Q9WB12;
DT   １９９９年１１月１日　ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日　配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日　エントリーバージョン２０
DE   サブ名称：　全長=ORF2;
DE   フラグ：断片；
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科loviridae.
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列.
RC   組織＝血清；
RX   MEDLINE=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024379; BAA77446.1; -; ゲノム　DNA.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4:　予測　;
FT   NON_TER       1       1
FT   NON_TER     150     150
SQ   配列　　150 AA;  16415 MW;  A4A7DF15855FC40D CRC64;
     AQTQRRVIPA SRGRVPEVSL HTXVKGQFGL GTGRAMGKAL KKDMFLGKLY KKKRALSLHG
     LRTPEAKPPA MSWRPPVHNP NRIERNLWEA FFRIHASSCG CGHLVGHLTV LARRYGAPPR
     PPAPGAPRPA IKRQLALPAP PADPQQANPT
```

【図９Ａ－１】

Figure 9

A

hodl1

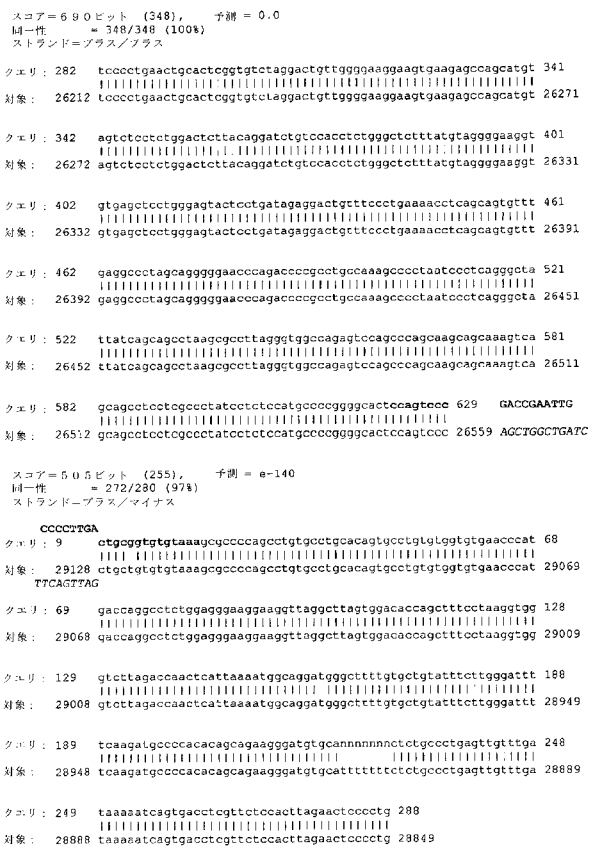
hodL.VvWw.1.配列　　長さ：639
ホジキン　L1236+CPA
PCRプライマー:hlf1+Lrl GCI 59°C
ベクター pGEM T-Easy

```
     1  CCCCTTGACT GCGGTGTGTA AAGCGCCCCA GCCTGTGCCT GCACAGTGCC

    51  TGTGTGGTGT GAACCCATGA CCAGGCCTCT GGAGGGAAGG AAGGTTAGGC

   101  TTAGTGGACA CCAGCTTTCC TAAGGTGGGT CTTAGACCAA CTCATTAAAA

   151  TGGCAGGATG GGCTTTTGTG CTGTATTTCT TGGGATTTTC AAGATGCCCC

   201  ACACAGCAGA AGGGATGTGC ATTTTTTTCT CTGCCCTGAG TTGTTTGATA

   251  AAAATCAGTG ACCTCGTTCT CCACTTAGAA CTCCCCTGAA CTGCACTCGG

   301  TGTCTAGGAC TGTTGGGGAA GGAAGTGAAG AGCCAGCATG TAGTCTCCTC

   351  TGGACTCTTA CAGGATCTGT CCACCTCTGG GCTCTTTATG TAGGGGAAGG

   401  TGTGAGCTCC TGGGAGTACT CCTGATAGAG GACTGTTTCC CTGAAAACCT

   451  CAGCAGTGTT TGAGGCCCTA GCAGGGGGAA CCCAGACCCC GCCTGCCAAA

   501  GCCCCTAATC CCTCAGGGCT ATTATCAGCA GCCTAAGCGC CTTAGGGTGG

   551  CCAGAGTCCA GCCCAGCAAG CAGCAAAGTC AGCAGCCTCC TCGCCCTATC

   601  CTCTCCATGC CCCGGGGCAC TCCAGTCCCG ACCGAATTG
```

太字のプライマー
イタリック体の細胞配列の続き

```
／ｈｏｍｅ／ｖｉｒ０８８／ｔｔｍｉｘｔｕｒｅ／ｈｏｄＬ．ＶｖＷｗ．１．配列のＢＬＡＳＴＮ２　１から６３９
データベース：ｎｒｎｕｃ　．．と比較
データベース：ｎｒｎｕｃ

>>>nrnuc:GI_18121492 Gi|18121492|emb|AL513485.10| Human DNA sequ...   690   0.0
>>>nrnuc:GI_149944898 Gi|149944898|gb|AC198797.3| MACACA MULATTA...   509   e-141
>>>nrnuc:GI_55416061 Gi|55416061|gb|AC121551.11| Mus musculus ch...    84   1e-12
>>>nrnuc:GI_241752248 Gi|241752248|ref|XM_002400984.1| Ixodes sc...    46   0.26
>>>nrnuc:GI_291191454 Gi|291191454|gb|GU722348.1| Torque teno vi...    44   1.0
>>>nrnuc:GI_291191453 Gi|291191453|gb|GU722347.1| Torque teno vi...    44   1.0
>>>nrnuc:GI_291191452 Gi|291191452|gb|GU722346.1| Torque teno vi...    44   1.0
>>>nrnuc:GI_217416834 Gi|217416834|gb|FJ426280.1| Torque teno vi...    44   1.0

>>>nrnuc:GI_18121492 Gi|18121492|emb|AL513485.10|
染色体１１上のクローンＲＰ１１－４８０２０からのヒトＤＮＡ配列はトランスグリン２についての
ＴＡＧＬＮ２遺伝子、免疫グロブリンスーパーファミリーメンバー９についてのＩＧＳＦ９遺伝子、
ＳＬＡＭファミリーメンバー９についてのＳＬＡＭＦ９遺伝子、新規な遺伝子および．．．
を含有する
長さ　＝ ８０３９８
```

【図９Ａ－２】



【図９Ｂ－１】

B

hoht33
hoHT.vAf.33a.配列 長さ: 3387
Lymphom HSB+TPA, Templiphi-RCA
PCR-プライマー-HLF1+Hr4 60°C
ベクター pCR2.1

```
   1 AATTCGGTCG GGACTGGCAG AGTGACGCTC AGGTCAGCCT GACAGCAGGG
  51 TGATTGAAGG GGCCAGATAC CCCAGCAGGG CCTGAGGCCA GAACACAGCA
 101 TAGGCTGGCT CTGATGGGTG GAGGAGGTGG CCAGGCATCA TCTGGAGCTT
 151 GGAGTGAGA ACATCTGTGA CTCCTCCTTC AGGAGGGTGC TCTAGGAGTT
 201 GAGAGCATCC TAGGTAGGAC CATACATCTA CCCCCATCCT AGTTCCCTCC
 251 AGCCTCTCTT TTCAGCTCCA GGTCTACCTT AAGGGACCTA GGACACCTGG
 301 GCTGGGGCAT AACAGGACTT GGTTTTATGT AAAGCAGCTC GGAAGAGACT
 351 GAGATAACAG AGGGCTGCAA GGAGAGAGAC AGAGAGAGAA GAACCTGCCA
 401 GAAGAAGCTC CTCAGCAATC CACTAAGCCC TGATCTTTGC CTCACTGCCT
 451 GTCCCTTCCC ATCCGCTCTT CTGCTCTCTC AATCTCTGCC TTCAAGAAAT
 501 TTGGTGCATA TTGGAATAGG GAGGAATAGA AGCACCCTGG GTGGAGCTCT
 551 GGGCTTGGCT GTGCACGAGC TTTCAGTGGG TGGTTTGCTG GTCTCCAAAG
 601 ATGACCCTCC ATTAGTCATG CTTCTCCGTG TTTGTCCTCA GGTAGTCTCA
 651 TCCCATCTTG AGTCTGGGCT TGCCCTGTGA CTCACTTTAA CCACAAGAAT
 701 GTGGCAGAAA GGATGTTGTG CCAGTTCTAG AACTAAGCCT TCAGAAAGCC
 751 TAGCACCTTC TGCTTTTAGG AGCACTGAGC CCCCATGTTA GAAGTCCACT
 801 TTTATACTCT GCTCTGGAGA CTAGCAGAAT TAGAAATGCA CTGCTGAATG
 851 CTGCTCGAGA GACTAATGGA GAGGCCATGT GAATAAGGAG GCCTGAAACT
 901 ACATGGAGAT AGAGGGCCAG CCACCCCAGC ACCACGGCTC AGCTGTGCCT
 951 CCCAGCCATC TCTGCCAGTC CTCCAGGGCT ATGAGTGAAC CATCTTGGAT
1001 GTTCTACCTC GGTGGAGCCC CCAGGTGATT GCAGCCTCAG CCACCATCTG
1051 ACTGTAGCTG CATGAGAGGC CCCCAGTGGG ACCAGCAGGA CTGCCAAGCT
1101 GAGCCCTGCC CACCCACAGA ACTGTGAGAA ATAAAAAAAT GGTTGTTCC
1151 TTAAGCCATT AAGTTTTGGA ATGATTTGTT ACTCACAATT GATAACTGAT
1201 ACAGTCTGTC TTTAGGGAAA ACAAGGGATA ACTCTGGGCT CCAGGTGTCT
1251 TCTATAGGAT GAATGGGACT TGGTTGCTGA CAAGCTGACA AGTTTGAGCA
1301 TGAAACTCTT TTTTTTTTT GGAGAAGGAA TTTTGCTCTT GTTATCCAGC
1351 CTGGAATACA GTGGTGCGAT CTCGGCCCAA GGCAACCTCT GCCTCCTGGG
1401 TTCAAGCAAT TCTCCTGCCT CAGCCTCCTG AGTAGCTGGG ATTACAGGCA
1451 CCCACCACTA CACCTGGCTC TTTTTTTTTT TGTATTTTT AGTAGAGACA
1501 GGTTTTCATT ATGTTGGCCT GGTCAGGTTT TGAACTCCTG ACCTCAGGTG
1551 ATCCACCTGC CTTGGCCTCC TAAAATGCTG GGATTACAGG TGTGAGCCAC
```

【図９Ｂ－２】

```
1601 CGTGCCTGGC CTGAGCATGA AACTTTTATG CTCAAACATT AAAGTGTAAA
1651 CACTCACCAG CTCAGCTGAA TAAGAACTTC TGGGGGCAAG GCCCAGGAAT
1701 CTACAGTTTA GTAAGTGCCC CCACCACTGG ACCCTGGGAA AGTGGACTGC
1751 ATTTTGAAAA ACTCTACATC AGTTCATACC CAGCAGTCCT CATAACACTA
1801 AGTTGTAATA CCTCAGTGTG AATTAGTCTG ATGCAGCTCT TCTTAGAGGT
1851 CATTGACAGA GGGCAAGACA TTTCCAAAAG GAAGGAATAG CCAATATGGA
1901 ATGACAGGTG GATTGGATGA CCCTCTATTA TTTAGTTTCA ACCTGCCCTT
1951 CCTGCCTTCC CTCCCACAAA TTCCCTTTCA CATCCTCCGT CCTAATCCTC
2001 TTCGATAGTT CATTGTTCTT CTGCAGACAG AGCAGCGAAG TGTTATCTGT
2051 TGTACCCACT ATGACTAGTT GATGGTGCAT GGCTTCCATG GAGCAGTGCT
2101 GTGATCCATT AGTCATGGAG CAGTGCTGTG ATCCATTGTC ATGTCTGCCA
2151 TGAACACTGG AAGGGGCAGT GGTAATGACA GCCTCTTACA TTTGCCAACT
2201 CTGCCCAACA TTCTTCCCAG TGTTGCGAAA GCCTTTGCTT ATTCCATTCC
2251 TTCTTGGAAA GCTTTGTTCC TCCATTTCAC ATTTTTAATT TTTCTCATTT
2301 TTATGGTGCA CCATGGATAC CACCTGTCCA TATAGCTGGC TTCTGATTTT
2351 TCCAGATGAA AGTAATCCTT CCTCTCCTAA CCTCCCATGA CACCTAACCT
2401 GGCACTCATT TACGGTGTTC AGCTCCTTCT CCTCTACGTT CTCATTGTTC
2451 TCCTCTCATC TTCTCCCCAG GAATGGATTC CCCGCCAAGG GAGGTACCAG
2501 GTCAGTTTCT TCTTTGTGCA ACAGGGTGTC CCTGATGAGC ACAAACCTGG
2551 AACAAGTGTT TGTAGGGCTG GTGGGCATCT GGTTCCTCTG GGTGTTGTGT
2601 AGCCTGAGCC GGGGGGCAAA TGGGTGTTTG TTTTTCTGAA GAAGGCAGGC
2651 GTTCTGTGGC AGATGTGGGT GGAGGGGGTT CGGGAGTAGT ATCATGGAGA
2701 GGCTGGGATC CTATCTATCT CCTTCCCCTG CTTGAAGGGC AACTTGGGAG
2751 AAGCTCAAGA GGGAGGAGTT GACTGCAGAA GCTGGGATAC CTGCATAAUT
2801 CTCAGGTTCA AGCATCACTG CTTTAGGGCC CTGGGGGCCT ATGTGTGAGT
2851 CAAGAAAGGG AGATAGAGAG AGAAGAGAGA GAGAGGAGAG AGAGAGAGAG
2901 AGAGAGAAGA CAGAGGAGAG AGAGAGAGAA GAAAGAGGAG AGAGAGAGAA
2951 GAGAGAGCAG AGAGAGAGAG CATGCTGTCA GTGAGGTGGC CCTAAGCCCT
3001 CTTGGAAATA ACTTGGAGGC ACTGTGGGGT GGCTCTGAGG TGCTGAGGTA
3051 TACCTGTAGT GGGGCTAGGA CCTTCCAAC CTGGGTCTGA AGGTTGAGGC
3101 AACCTTGGGT GTACCTGCTG GTGAGCTGAG AGCCCTGGCG ACCTTTGGCA
3151 GACATTCCCA CCCCTGCAGC CTGGAGGGTT TGCATGCAGT GAGGCTGTCC
3201 TGCTCATCAC TACGTCCTCT GGGACAGCAC ATTGCCTGTG CTGAACAGGC
3251 ATTCAGTTGC GATTTGTGGA ATCAGTGTTG GTGAGGAGGG CAAGTGGCAA
3301 CAGAAATGGG GGTGTGCTCC CCCCAGTTCC TCAGCTACAA TCTCCATGAC
3351 CTTCTACACT GCCCTGGGCC CAGTCCCGAC CGAATTG
```

【図９Ｃ】

C

hoht22
hoHT.vAf.22a.配列 長さ: 1790
Lymphom HSB+TPA, Templiphi-RCA
PCR-プライマー-HLF1+Hr4 60°C
ベクター pCR2.1

```
   1 CAATTCGGTC GGGACTGGGG AGCTGTGAGA AAGAGAAGAG AAGGTCAGAT
  51 CAGGAACATT ACACAGAAGT CGGCAAAACT CGAACGAGGA GGGAAAGAAA
 101 TGAGCGAGTC TGACACTCAG TCCATCCTAG TTCGTATCAC ACAGGAGGGG
 151 ACATTGCCAT GCACATCCCC ACAGAGATGC ACCGTGTAAG GGGTCGAGGC
 201 AGATCCTGTC CACTATTGCC AGCTCTGAGG TGATCAAATT GTGTCTGCCC
 251 AGGGTAACCC GGTTGACCTA AACCAACCCA CTCCCTTGCA CATCTTAGGT
 301 GTTCCTGAGT CAGCAAGGCT GAGGAAGCCA CTCCAGCCAA AATCCCTTGT
 351 GCGATCTTCA AGCCCCAATC ACAGGCAATG ACAAGGCCAT GTCTGGCTGG
 401 CCTCATGGGG ACTGCCCTCC CCTCACCAGA CCTAGAACAC AGGCAATGCT
 451 CAGCAGCGTT CTGAGAAGAG CTGAGGTCAA GAACTCCAAC CCCAGCAAC
 501 CCAGACCTGA TACAAACAGA CACCCATTTG CACTCCTAAC CCTTGAGCCT
 551 CTATTTCCAG ACCTCCTCAC TGGGTCTCAG CTGAGAACCC ACTTTTAGCC
 601 AAGCATCTTT AGTTCAGAGT TCCTCGCAGT GAGGGGATCC CTCCCCTGCC
 651 TTGCTGTCTG TGCTGCATCC ATTATACCCT CACACCGTGC TACTCAGCAG
 701 GGGAGAAATG GAGCCCTGGG GAGCCGCCAC TTTTCTCTTC TGCCTCTTCC
 751 TTGCCTTGCC TCAGGAAGGG GAAAAACTCT GGGTTGTTTT AGTTTGATCC
 801 CCTGTCCTAA GTGACCACAG GAACACTAGG CAGTGAGTAC ATATGGATTC
 851 TTAGCAGNGA GCTGACAAGT CTTCAGAAAC ATAGAAAACA TAGAAGCTTT
 901 GAGTGAGGAG ATCAGAATGT AATTAGGAGT TTCTTTTGGA GCAAACCCCA
 951 CCCCAAGAGA GTGAGCCCAA GTTCTTGAAG GCCCACCTGA GCAGATGACA
1001 CCAGCGTCTT CACTATGGCC ACAGTTGTGG GTGAGCCAGC CATTGTGGGG
1051 GCAGCTCCAC AGGTAGGACT CGTGTCCTGA GCAGCGCACA TCATCCAGGA
1101 CAATGGGTCC TGAGCCCTGG CCAAACTGGG CATTTCCTGG GGCTGACATG
1151 GCCCAGCCAC AGCCCGGCTG CCTGCAGACG ACATTGGCAT CATTGGTGTC
1201 CCAGTAGTCA TCACACACGG TGCCCCAGGA GCCTCGGTAT AGGACCTCCA
1251 CTCGGCCTCG ACACCTGTCC CCTCCATTCA CCAGCCTCAG GGCCAAACTG
1301 GATTCAGATC CTACAGGGGA ACACAAGAAC CTTTCATCCA TCCCTATCAT
1351 GAGGTCAAGA ATCTAAGGTA AGTTCCACAC TCAGGGTACT TCCTAATGAA
1401 CTAAGTCACC TAGGCAGGCA GTCACCTTTG CATATGACTA CAUACTAGGC
1451 TTCATCACCG TGAAAGTAGC ACTCATTACC TACTCTGCCC AGCTCTATGG
1501 GTGCTCAACT TTTGGGGAAG CACCTGTGAC CCCAGTGGAT GTGATGGGAA
1551 TGGATGCCCC ACTCCCCAGT TGGGTACACA GAGGATGGAG CTGCTCAGCT
1601 CCAGATGGCA GGCCCAGACC CCTCCCTTAC TCAGGAGCAT GGTCCTATCT
1651 GGGATCTGAC TGGCAGAGTA CCAGAGATGG CAGGGATGAG GTCCCCATAG
1701 GATTAGGGAG ACCCCCAGGG CTTGTTCTGA GCCCATAGAT AAGGATCTTT
1751 TCTGACCACT TGGAACAGGA TCCCAGTCCC GACCGAATTG
```

【図１０】

Figure 10

DhDi:
t3pb-1.起点　長さ：１８　長－ｐｃｒプライマー順方向
1 caattcgggc acgggact

t3pb-2.起点　長さ：２４　長－ｐｃｒプライマー逆方向
1 ccccttgact tcggtgtgta aact

od:
ｔｔｈ４ｐｒｉｍｅ１．配列　長さ：２８　長－ｐｃｒプライマー順方向　起点２と逆並行
1 CAGCGAGAAC GCCACGGAGG GAGATCCT

ｔｔｈ４ｐｒｉｍｅ２．配列　長さ：２８　長－ｐｃｒプライマー逆方向　起点１と逆並行
1 CGGACGGGCG TGGAAAACTC AGCCATTC

DfDg:
he132-1.起点　長さ：１８　長－ｐｃｒプライマー順方向
1 cgggactggc cgggctat

he132-2.起点　長さ：１９　長－ｐｃｒプライマー逆方向
1 agcccgaatt gcccctttga

【図１１Ａ－１】

Figure 11

A

ttgb33.35
ｇｂＤｈＤｉ３３．３５．配列（ｍｓ－バイオフシー-からの完全なゲノム）
長　ｐｃｒ，Templiphi
プライマー：T3PB 1 + T3PB 2　アニーリング：６５℃
ベクター：TA-クローニング　pCR2.1　invitrogen

長さ　：3725
1 ATTTTGTGCA GCCCGCCAAT TTCTGTTCAA ACAGACCAAT CAGGACCTTC
51 TACGTGCACT TCCTGGGGCG TGTCTACGAG GTCTATATAA GCAACAGCGG
101 TGACGAATGG TAGAGTTTTT CTTCGCCCGT CCGCGGCGAG AGCGCGAGCG
151 AAGCGAGCGA TCGAGCGTCC CGTGGGCGGG TGCCGTAGGT GAGTTTACAC
201 ACCGAAGTCA AGCGGCAATT CCCCCACGGG ACTCCCCGGG CTATCGGCAA
251 GGCTCTTAAA AAATTCCCCC GCTCTGCTCT CCGGCAGGAC ACAAAGTCAT
301 GCCGTGGAGA CCGCCGGTCC ATAACGTGCC AGGTAGAGAG AATCAATGGT
351 TTGCAGCGTT CTTTCACGGT CATGCTGCTT TCTGCGGGTG TGGTGACCCT
401 GTTGGGCATC TTAACGGCAT TGCTCCTCGC TTTCCTAACG CCGGTCCACC
451 GAGACCACCT CGAGGGCTAG ACCAGCTAA TCCCGAGGGC CCGGCAGGTC
501 CCGGAGGGCC CCCCGCCATC TTGCCAGCTC TGCCGGCCCC GGCAGACCCT
551 GAACCGGCAC CACGGCGTGG TGGTGGGGCA GATGGAGGCG CCGCCGCTGG
601 GGCCGCCGCC GACGCAGACC ATACCGGGTA CGAAGAAGGA GACCTAGAAG
651 ATCTTTTCGC CGCCCCGGCC CAGGACGATA TGTGAGTAGG CGGAGGCGDC
701 GCCGCTACTA CAGCCGCAGA CTGAGACGGG GCAGACGCAG AGGGCGACGA
751 AAGACACACA GACAGACTCT AGTAGTGAGG CAGTGGCAAC CTGACGTTGT
801 TAAAAAGTGT AAAATAACAG GATGGATGCC TCTTATAATC TGTGGCTCTG
851 SAAGCACACA GATGAACTTT ATAACTCACA TGGACGATAC TCCCCCTATG
901 GGATACACCT ACGGGGGCAA CTTTGTAAAT GTAACTTTCA GTCTAGAGGC
951 CATCTATGAA CAATTCCTGT ACCACAGAAA CAGGTGGTCC AGGTCTAACC
1001 ATGACTTAGA CCTCGGCAGA TACCAAGGAA CCACTCTAAA ACTTTACAGA
1051 CACCAAACCG TGGACTATAT AGTTAGCTAC AACAGAACAG GCCCCTTTAC
1101 TATAAGTGAA ATGACTTACA TGAGCACACA CCCGGCTCTC ATGCTACTAC
1151 AAAAACATAG AATAGTTGTA CCCAGCTTCA GAACCAAGCC AAAAGGCAAA
1201 ACAGCCATAA AAATTAGAAT AAGGGCCCCA AAACTAATGC TCACCAAGTG
1251 GTACTTTACA AAAGACATTT GCTCCATGGG CCTCTTTCAA CTAATGGCAA
1301 CAGCTGCAGA ACTTACAAAC CCATGGCTCA GAGACACCAC AAAAGCCCA
1351 GTAATTGGCT TCAGAGTCTT AAAAAACAGC TTATACACAT GCCTTTCCAA
1401 CTTAAAAGAC CAAGCAATAC AACGTGAAAG AAAGACTGTA CAAAATAGAT

【図１１Ａ－２】

1451 TACACCCAGA AAACCTACAT GGCACAGGAC CTAATGCTAA AGGCTGGGAA
1501 TACACATACA CAAAACTAAT GGCATCTACA TACTACTCAG CCAACAGAAA
1551 CAGCACCTAC AACTGGCAAA ACTATCAAAC TAACTATGCA AACACACATA
1601 CAAAATTTAA AGAAAAAAGA ACAGCAAACT TAAACTTAAT TAAAGCAGAA
1651 TACCTATATC ATTACCCTAA CAATGTCACA CAATCTGACT TTATATTAGA
1701 CTACACACTA ACAGCCGACT GGGGCATATA CAGCCCCTAC TACCTAACAC
1751 CCACCAGAAT TAGCCTAGAC TGGGACACAC CATGGACATA TGTAAGATAC
1801 AACCCACTAT CAGACAAAGG CATAGGTAAC AGAATATATG CACAGTGGTG
1851 CTCACAAAAA TCTAGTAAAT TAGACACCAC AAAGAGCAAG TGCATACTAA
1901 GAGACTTCCC ACTGTGGGCC ATGCCTATG GCTACTGTCA CTGGGTGGTG
1951 AAGTGCACAG GAGTGTCCAG TCGTTGGACA GACATGAGAA TAGCCATTAT
2001 ATGTCCCTAC ACAGAACCAG CACTTATAGG GTCAACAGAA GACGTAGGCT
2051 TCATTCCAGT AAGTGACACC TTTTGCAACG GAGACATGCC GTTTCTTGCA
2101 CCATACATAC CTATTACATG GTGGATTAAG TGGTACCCCA TGATTACACA
2151 CCAAAAGGAA GTTCTTGAGG CAATAGTTAA CTGTGGACCG TTTGTACCCC
2201 GAGACCAAAC TTCCCCAGCT TGGGAAIAAC CATGGGTTAC AAAATGGATT
2251 GGAAATGGGG CGGCTCTCCC CTGCCTTCAC AGGCAATCGA CGACCCCTGC
2301 CAGAAGTCCA CCCACGAACT TCCCGACCCC GATAGACACC CTCGCATGTT
2351 ACAAGTCTCT GACCCGACAA AGCTCGGACC GAAGACAGTT TTTCACAAAT
2401 GGGACTGGAG ACGTGGGATG CTTAGCAAAA GAAGTATTAA AAGAGTCCAA
2451 GAAGACTCAA CAGACGATGA ATATGTTGCA GGACCCTTAC CAAGAAAAAG
2501 AAACAAGTTC GATACTCGAG TCCAAGGCCC TCCAACCCCA GAAAAGAAA
2551 GTTACACTTT ACTCCAAGCC CTCCAAGAGT CGGGGCAAGA GAGCAGCTCA
2601 GAGGACCAAG AACAAGCACC CCAAGAAAAA GAGGACCAGA AGGAAGCGCT
2651 CATGGAGCAG CTCCAGCTCC AGAAACACCA CCAGCGAGTC CTCAAGCGAG
2701 GCCTCAAACT CCTCCTCGGA GACGTGCTCC GACTCCGGAG AGGAGTCCAC
2751 TGGGACCCCC TCCTGTCCTA ATTCAAGGTC CCAGTATCCC AGACCTGCTT
2801 TTCCCTAACA CACAAAAAAA AAAACGATTT TCCAACTACG ACTGGGTGTG
2851 CGAGTACGAG CTGGCCAAAT GGATGGATCG GCCCTTGCGG CACTACCCAT
2901 CAGACCCCCC TCACTACCCC TGGCTACCAA AAAAGCCTCC TACCCCTCCT
2951 ACATGTAGAG IAAGTTTCAA ATTAAAGCTC AATGACTAAA ATTCAAGGCC
3001 GTGGGTGTTT CACTTCATCG GTGTCTACCT CTAAAAGTCA CTAAGCACTC
3051 CGAGCGTAAG CGAGGAGTGC GACCCCCCTG CCCGGTAGCA ACTTCCTCGG
3101 GGTCCGGCGC TACGCCTTCG GCTGCGCCGG GCGCCTCGGA CCCCCCCTCG
3151 ACCCGAATCG CTCGCGCSAT TCGGACCTGC GGCCTCGGGG GGGTCGGGGG
3201 CTTTACTAAA CAGACTCTGA GGTGCCGTTG GACACTGAGG GGGTGAACAG
3251 CAACGAAAGT SAGTCGGGCC AAACTTCCCC ATAAGCCCTT TAACTTTGGG
3301 TCGCTTGTCA GCAGCTTCCG GGTCCGCCTG GAGCCCGCCA TTTTACATTC
3351 GGCCGCCATT TTAGGCCCTC GCGGGCCTCC ATAGTCGCAC ATCAGTGACG

【図１１Ａ－３】

3401 TCACGGCAGC CATCTTGGCT GTGACGTCAA CGTCACGTGG GGAGGACGGC
3451 GTGTAACCCG GAAGTCATCC TCATCACGCG ACCTGACGTC ACGGCCGCCA
3501 TTTTGTGCTG TCCGCCATCT TGTGACTTCC TTCCGCTTTT TGTAAAAAAA
3551 AGAGGAAGTG TGACGTAGCG GCGGGGGGGN nnnnnnnnnn nnnnnnnCGC
3601 CACCAGGGGG CGCTACGCGC CCCCCCCCGC GCATGTGCGG GTCCCCCCCC
3651 TCGGGGGGGG CTCCGCCCCC CCGCCCCCCC CCCGGGCTAA ATACACCGCG
3701 CATGCGCGGC CACGCCCCCG CCGCC

【図１１Ｂ】

B

zpr4.20
zpr4.20.配列（サブウイルス分子　，ttgb33.35）
293TT +4 (gbDhDi33.35) PCR
Tr9.7 A/9ネステッド B5

in pCR2.1, Nova Blue

zpr4.85.20.配列　長さ：719

1 CAATTCGGGC ACGGGACTGG CCGGCTATG GGCAAGGCTC TTAAAAAATT
51 CCCCCGCTCT GCTCTCCGGC AGGACACAAA GTCATGCCGT GGAGACCGCC
101 GGTCCATAAC GTGCCAGGTA GAGAGAATCA ATGGTTTGCA GCGTCCTTTC
151 ACGGTCATGC TGCTTTCTGC GGGTGTGGTG ACCCTGTTGG GCATCTTAAC
201 GGCATTGCTC CTCGCTTTCC TAACGCCGGT CCACCGAGAC CACCTCCAGG
251 GCTAGACCAG CTTAATCCCG AGGGCCCGGC AGGTCCCGGA GGGCCCCCCG
301 CCATCTTGCC AGCTCTGCCG GCCCCGGCAG ACCCTGAACC GGCACCACGG
351 CGTGGTGGTG GGGCAGATGG AGGCGCCGCC GCTGGGGCCG CCGCCGACGC
401 AGACCATACC GGGTACGAAG AAGGAGACCT CGGGGGGGGC TCCGCCCCCC
451 CGCCCCCCCC CCGGGCTAAA TACACCGCGC ATGCGCGGCC ACGCCCCCGC
501 CCCCATTTTG TGCAGCCCGC CAATTTCTGT TCAAACAGAC CAATCAGGAC
551 CTTCTACGTG CACTTCCTGG GGCGTGTCTA CGAGGTCTAT ATAACCAACA
601 GCGGTGACGA ATGGTAGAGT TTTTCTTCGC CCGTCCGCGG CGAGAGGCGG
651 AGCGAAGCGA GCGATCGAGC GTCCCGTGGG CGGGTGCCGT ACGTCAGTTT
701 ACACACCCAA GTCAAGGGG

【図１２Ａ－１】

Figure 12

A

tth25 （完全なゲノム）
長さ　3758

```
   1 AAGTACGTCA CTAACCACGT GACTCCCGCA GGCCAACCAG AGTCTACGTC
  51 GTGCACTTCC TGGGCATGGT CTACATCATA ATATAAGAAC GTGCACTTCC
 101 GAATGGCTGA GTTTTCCACG CCCGTCCGCA GCGAGAACGC CACGGAGGGA
 151 GATCCTCGCG TCCCGAGGCC GGGTGCCGGA GGTGAGTTTA CACACCGCAG
 201 TCAAGGGGCA ATTCGGGCTC GGGACTGGCC GGGCCCCGGG CAAGGCTCTT
 251 AAAAAATGCG TTTTCGCAGG GTTGCCCAGA AAAGGAAGT GCTTTTGCAA
 301 ACTGTCCCAG CTGCAAAGAA GGCTAGGCGG CTTCTAGGTA TGTGGCAGCC
 351 CCCCACCCAC AATGTCCCGG GCATCGAGAG AAACTGGTAC GAGAGCTGTT
 401 TTAGATCCCA CGCTGCTGTT TGTGGCTGTG GCGATTTTGT TGGCCATCTT
 451 AATCATCTGG CAACTACTCT GGGTCGTCCT CCGCCTCCTG GGCCCCCAGG
 501 GGGACCCCGC ACGCCGCAAA TAAGAAACCT GCCAGCGCTC CCGGCGCCCC
 551 AGGGCGAGCC CGGTGACAGA GCGCCATGGC ATGGGGCTTC TGGGCCGAC
 601 GCCGCCGGTG GAGACGATGG AGAGCGCGGC GCAGACGGTG GAGACCCCGC
 651 AGACGTAGGA GACGACGCCC TACTCGCCGC TTTCGAGCTC GTCGAAGAGT
 701 AAGGAGGCGC GGGGGGAGGT GGCGCAGACG CTACAGAAAA TGGCGACGGG
 751 GCAGACGCAG ACGGACTCAT AGAAAAAAGA TAGTCATAAA ACAGTGGCAA
 801 CCAAACTTTA TAAGACGCTG GTACGTCATA GGGTACTTAC CACTTATATT
 851 CTGCGGCGAA AATACAACCG CCCAGAACTT TGCCACTCAC TCGGACGACA
 901 TGATAAGCAA AGGACCGTAC GGGGGGGGCA TGACTACCAC CAAATTCACT
 951 CTGAGAATAC TGTACGACGA GTTTACCAGG TTTATGAACT TTTGGACTGT
1001 CAGTAACGAA GACCTAGACC TGTGTAGATA CGTGGGCTGC AAACTAATAT
1051 TTTTTAAACA CCCCACGGTG GACTTTATAG TACAGATAAA CACTCAGCCT
1101 CCTTTCTTAG ACACGCACCT CACCGCGGCC AGCATACACC CGGGCATCAT
1151 GATGCTCAGC AAGAGACACA TACTAATACC CTCTCTAAAG ACCCGGCCCA
1201 GCAGAAAACA CAGGGTGGTC GTCAGGGTGG GCGCCCCAAG ACTTTTTCAG
1251 GACAAGTGGT ACCCCCAGTC AGACCTGTGT GACACAGTTC TGCTTTCCAT
1301 ATTTGCAACC GCCTGCGACT TGCAATATCC GTTCGGGTCA CCACTAACTG
1351 ACAACCCTTG CGTCAACTTC CAGATCCTGG GGCCCCAGTA CAAAAAACAC
1401 CTTAGTATTA GCTCCACTAT GGATCAAACT AACGAAAACC ACTATAAAGA
1451 AAACTTATTT AACAAAACTG AACTATACAA CACCTTTCAA ACCATAGCTC
1501 AGCTTAAACA GACAGGACAC ATTTCAGCCA TTAGTCCTAC TTGGAATGAA
1551 GTCCAGAATT CAACAACACT TACTAAAGGA GGTGACAATG CCACTCAGAG
1601 TAGAGACACT TGGTATAAAG GAAATACATA CAACGAGAAG ATATGCGAGT
```

【図１２Ａ－２】

```
1651 TAGCACAAAT AACCAGAAAC AGATTTAAAA ATGCAACCAA AGGAGCACTA
1701 CCAAACTACC CCACAATAAT GTCCACAGAC CTATATGAAT ACCACTCAGG
1751 CATACACTCC AGCATATATC TATCAGCTGG CAGGAGCTAC TTTGAAACCA
1801 CCGGGGCCTA CTCTCACATT ATATACAACC CTTTCACAGA CAAAGGCACA
1851 GGCAACATAA TCTGGATAGA CTACCTCACA AAAGAAGACA CCATTTTTGT
1901 GAAAAACAAA AGCAAATGCG AGATAATGGA CATGCCCCTG TGGGCGGCCT
1951 GCACAGGATA CACAGAGTTT TGTGCAAAGT ATACAGGCGA CTCTGCCATT
2001 ATCTACAATG CAAGAATACT CATAAGATGC CGATACACTG AGCCCATGTT
2051 AATAGACCAC TCAGACCCAA ACAAAAGCTT CGTTCCCTAC TCATTTAACT
2101 TTGGCAACGG AAAGATGCCC GGAGGCAGCT CCAACGTGCC CATAAGAATG
2151 AGAGCCAAGT GGTACGTGAA CATATTCCAC CAAAAAGAAG TATTAGAGAG
2201 CATAGTACAG TCCGGACCGT TTGGGTACAA GGGCGACATA AGATCAGCTG
2251 TACTAGCCAT GAAATACAGA TTTCACTGGA AGTGGGCGCG AAACCCTATA
2301 TCCAAACAGG TGGTCAGGAA TCCCTGCTCC AACTCCAGCT CCTCCCCGGC
2351 CCATAGAGGA CCTCGCAGCG TACAAGCGGT TGACCCGAAA TACAATACCC
2401 CAGAGGTCAC GTGGCACTCG TGGGACATTA GACGAGGACT CTTTGGCAAA
2451 GCAGGTATTA AAAGAATGCA ACAGGAATGA GATCCTCTTT ACATTCCTCC
2501 AGGACCAATC AACAGACCTC GCAGGGACAC CAACGCCCAA GACCCAGAAG
2551 AGCAAAACGA AAGCTCAGGT TTCAGAGTCC AGCAGCGACT CCCGTGGGTC
2601 CACTCCAGCC AAGAGACGCA AAGCTCCCAA GAAGAGACGG AGGCGCAGGG
2651 GTCGGTACAA GACCAACTAC TCCTCCAGCT CCGAGAGCAG CGAGTTCTCC
2701 GACTCCAGCT CCAGCAACTC GCAACCCAAG TCCTCAAAGT CCAAGCAGGG
2751 CACAGCCTAC ACCCCCTATT ATCTTCCCAA GCATAAACAA AGCCTTTATG
2801 TTTGAGCCCC AGGGTCCTAA ACCCATACAG GGGTACAACG ACTGGCTAGA
2851 AGAGTACACT GCTTCCAAAT TCTGGGACAG ACCCCCCAGA AAGCTACACA
2901 CAGACATACC CTTCTACCCC TGGGCACCAA AACCCCAACA GCAAGTCAGG
2951 GTGTCCTTTA AACTCAACTT TCAATAAAAA TTCTAGGCCG TCGGAGTTTC
3001 ACTTGTCGGT GTCTGCTACT TAACGTCGCC AAGCACTCCG AGCGCCAGCG
3051 AGGAGTGCGA CCCCCCCTCC GGTACCAACG CCTTCGGAGC CGCGCGCTAC
3101 GCCTTCGGCT GCGGCGCGCA CCTCAGACCC CCCCTCCACC CGAAACGCTT
3151 GCGCGTTTCG GACCTTCGGC GTCGGGCGGC TCGGGAGCTT TATTAAACAG
3201 ACTCCGAGTT GCCATTGGAC ACTGGAGCTG TGAATCAGTA ACGAAAGTGA
3251 GTGGGCCAG ACTTCGCCAT AGGGCCTTTA TCTTCTCGCC ATTGGATAGT
3301 GTCCGGGGTC GCCGTAGGCT TCGGCCTGGT TTTTAGGCCT TCCGGACTAC
3351 AAAAATGGCG GTTTTAGTGA CGTCACGGCC GCCATTTTAA GTAAGGCGGA
3401 AGCAGGTCCA CTTTCTCACA AAATGGCGGC GGAGCACTTC CGGCTTCCCC
3451 AAAATGGCGG GCAAGCTCTT CCGGGTAAAG GGTCAGCAGC TACGTCACAA
3501 GTCACCTGAC TGGGGAGGGG TCACAACCCG GAAGCCCTCC TCAGTCACGT
3551 GGCTGTTCAC GTGGTTGCTA CGTCATCGGC GCCATCTTGT GTCGCAAAAT
```

【図１２Ａ－３】

```
3601 GGCGGACAAC TTCCGCTTTT TTAAAAAAAG GCGCGAAAAA ACGGCGGCGG
3651 CGGCGCCGGC GCTGTGCGCG CGCGCCGGGG GGGCGCCAGC GCCCCCCCCC
3701 CCGCGCATGC GCGGGTCCCC CCCCCCGCGG GGGGCTCCGC CCCCGGCCC
3751 CCCCCCCG
```

【図１２Ｂ】

B

zpr9.6
zpr9.B1.6.配列 (サブウイルス分子　　, tth25)
293TF+9(tth25smfr3)PCR
Tr11.8 C/6
In pCR2.1,ONEShot Topo10F'

zpr9.B1.6.配列　　長さ: 621

```
   1 CCGCAGCGAG AACGCCACGG AGGGAGATCC TCCCGTCCCG AGGGCGGGTG
  51 CCGGAGGTGA GTTTACACAC CGCAGTCAAG GGGCAATTCG GGCTCGGCAC
 101 TGGCCGGGCC CCGGGCAAGG CTCTTAAAAA ATGCGTTTTC GCAGGGTTGC
 151 CCAGAAAAGG AAAGTGCTTT TGCAAACTGT GCCAGCTGCA AAGAAGGCTA
 201 GGCGGCTTCT AGGTATGTGG CAGCCCCCCA CGCACAATGT CCCGGGCATC
 251 GAGAGAAACT GGTACGAGAG CTGTTTTAGA TCCCACGCTG CTGTTTGTGG
 301 CTGTGGCGAT TTTGTTGGCC ATCTTAATCA TCTGGCAACT ACTCTGGGTC
 351 GTCCTCCGCG TCCTGGGCCC CCAGGCGCAC CCCGCACGCC GCAAATAAGA
 401 AACCTGCCAG CGCTCCCGGC GCCCCAGGGC GAGCCCGGTG ACAGAGCGCC
 451 ATGGCATGGG GCTTCTGGGG CCGACGCCGC CGGTGGAGAC GATGGAGAGC
 501 GCGGCGCAGA CGGTGGAGAC CCCGCAGGCC AACCAGAGTC TACGTCGTGC
 551 ACTTCCTGGG CATGGTCTAC ATCATAATAT AAGAACGTGC ACTTCCGAAT
 601 GGCTGAGTTT CCCACGCCCG T
 651 AGCGAAGCGA GCGATCGAGC GTCCCGTGGG CGGGTGCCGT AGGTGAGTTT
 701 ACACACCGAA GTCAAGGGG
```

【図１３Ａ－１】

Figure 13

A

ttrh215
rheu.cd.215.配列
Genomiphi tth4-プライマー
アニーリング78°+さらなるtaqポリメラーゼ　(progr.tth4*78)
ベクター:TA クローニング pcr2.1 invitrogen

rheu.cd.215rp.配列　　長さ: 3758

```
   1 AAAGTACGTC ACTAACCACG TGACTCCCAC AGGCCAACCA CAGTCTACGT
  51 CGTGCATTTC CTGGGCATGG TCTACATCAT AATATAAGAA GGCGCACTTC
 101 CGAATGGCTG AGTTTTCCAC GCCCGTCCGC AGCGAGAACG CCACGGAGGG
 151 AGATCCTCGC GTCCCGAGGG CGGGTGCCGG AGGTGAGTTT ACACACCGCA
 201 GTCAAGGGGC AATTCGGGCT CGGGACTGGC CGGGCCCTGG GCAAGGCTCT
 251 TAAAAAATGC GCTTTCGCAG GGTTGCGGAG AAAAGGAAAG TGCTTCTGCA
 301 AACTCTGCGA GCTGCAAAGC ACGCTAGGCG GCTTCTAGGT ATGTGGCAGC
 351 CCCCCGCGCA CAATGTCCCC GGCATCGAGA GAAACTGGTA CGAGAGCTGC
 401 TTCACGTCTC ACGCTGCTGT TTGTGGCTGT GGCGACTTTG TTGGCCATAT
 451 TAATCATTTG GCAACTACTC TGGGTCGTCC TCCGCGTCCT GGGCCCCCAG
 501 GCGGACCCCG CACGCCGCAA ATAAGAAACC TGCCAGCGGT CCCGGCGCCC
 551 CAGGGCGAGC CCGGTGACAG AGCGCCATGG CGTGGGGTTT CTGGGCCGA
 601 CGCCGCCGGT GGAGACGGTG GAGAGCGCGG CGCAGACGGT GGAGACCCCG
 651 GACGTAGGAG ACGCGACGCC CTGCTCGCCG CTTTCGAGCT CGTCGAAGAG
 701 TAAGGAGACG CGGGGGGAGG TGGCGCAGAC GCTACAGAAA ATGCCGACGG
 751 GGCAGACGCA GACGGACTCA CAGAAAAAAG ATAATTATAA AACAGTGGCA
 801 ACCAAACTTT ATTAGACGCT GCTACATAAT AGGATGCCTA CCTCTCGTTT
 851 TCTGTGGCGA AAATACAACC GCCCAGAACT ATGCCACTCA CTCAGACGAT
 901 ATGATAAGCA AAGGACCGTA CGGGGGGGGC ATGACTACCA CGAAACTCAC
 951 TCTGAGAATA CTGTACGACG ACTTTACCAG GTTTATGAAC TTTTGGACTG
1001 TCAGTAACGA AGACCTAGAC CTGTGTAGAT ACGTGGGCTG CAAACTGATA
1051 TTTTTTAAAC ACCCCACGGT GGACTTTATG GTACAGATAA ACACTCAGCC
1101 TCCTTTCTTA GACACAAGCC TCACCGCGGC CAGCATACAC CCGGGCATCA
1151 TGATGCTCAG CAAGAGACGC ATATTAATAC CCTCTCTAAA GACCCGGCCG
1201 AGCAGAAAAC ACAGGCTGGT CGTCAGGGTG GGCGCCCCAA GACTTTTTCA
1251 GGACAAGTGG TACCCCCAGT CAGACCTATG TGACACAGTT CTGCTTTCCA
1301 TATTTGCAAC CGCCGCGAC TTGCAATATC CGTTCGGCTC ACCACTAACT
1351 GACAACCCTT GCGTCAACTT CCAGATCCTG GGGCCCCAGT ACAAAAAACA
1401 CCTTAGTATT AGCTCCACTA TGGATGATAC TAACAAACAG CACTATAACA
1451 GCAACTTATT TAATAAAACT GCACTATACA ACACCTTTCA AACCATAGCC
```

【図１３Ａ－２】

```
1501  CGGCTTAAAG AGACAGGACA AACTGCAAAC ATTAGTCCAA GTTGGAGTGA
1551  AGTACAAAAC ACAAAACTAC TAGATCACAC AGGTGCTAAT GCAACTGCCA
1601  GCAGAGACAC TTGGTACAAG GGAAACACAT ACAATGACTA CATACAACAG
1651  TTAGCAGAGA AAACAAGAGA AAGGTTTAAA AAAGCAACAA TCTCAGCACT
1701  ACCAAACTAC CCCACAATAA TGTCCACAGA CTTATACGAA TACCACTCAG
1751  GCATATACTC CAGCATATTT CTATCAGCTG GCAGGAGCTA CTTTGAAACC
1801  ACTGGGGCCT ACTCTGACAT TATATACAAC CCTTTGACAG ACAAAGGCAC
1851  AGGCAACATA ATCTGGATAG ACTACCTTAC AAAAGACGAC ACAATCTTTG
1901  TAAAAAACAA AAGCAAATGT GAGATAATGG ACATGCCCCT GTGGGCGGCC
1951  GGCACAGGAT ACACAGAGTT TTGTGCAAAG TACACAGGAG ACTCTGCCAT
2001  TATTTACAAT GCCAGAATAC TCATAAGATG CCCATACACT GAACCCATGC
2051  TAATAGACCA CTCAGACCCA AACAAAGGCT TTGTACCGTA CTCATTTAAC
2101  TTTGGCAACG GAAAGATGCC GGGAGGCAGC TCCAACGTGC CCATAAGAAT
2151  GAGAGCCAAG TGGTACGTAA ACATATTCCA CCAAAAAGAA GTATTGGAGA
2201  GCATAGTACA GTCCGGACCG TTCGGGTACA GCGGCGACAT AAAATCAGCT
2251  GTACTGTCCA TGAAATACAG ATTTCACTGG AAATGGGGCG GAAACCCTAT
2301  ATCCAAACAG GTCGTCAGGA ATCCCTGCTC CAACTCCAGC ACCTCCGCGG
2351  CCCATAGAGG ACCTCGCAGC GTACAAGCGG TTGACCCGAA ATACAATACC
2401  CCAGAAGTCA CTTGGCACTC GTGGGACATC AGACGAGGAC TCTTTGGCAA
2451  AGCAGGTATT AAAAGAATGC AACAAGAATC AGATGCTCTT TACGTTCCTG
2501  CAGGACCACT CAAGAGGCCT CGCAGAGACA CCAACGCCCA AGACCCGGAA
2551  AAGCAAAACG AAAGCTCACG TTTCGGAGTC CAGCAGGGAC TCCCCTGGCT
2601  CCACTCCAGC CAAGAGACGC AAAGCTCCGA AGAAGAGACG CAGGCGCAGG
2651  GGTCGGTACA AGACCAACTA CTCCTCCAGC TCCGAGAGCA GCGAGTACTC
2701  CGACTCCAGC TCCAACAACT CGCACCCCAA GTCCTCAAAG TTCAAGCAGG
2751  ACACAGCCTA CACCCCCTAT TATCCTCCCA AGCATAAACA AAGCCTATAT
2801  GTTTGAACCC CAGGGTCCTA AACCCATACA GGGGTACAAC GATTGGCTAG
2851  ACGAGTACAC TAGTTGCAAG TTCCGGGACA GACCCCCGAG AATGCTACAC
2901  ACAGACTTAC CCTTTTACCC CTGGGCACCA AAACCCCAAG ACCAAGTCAG
2951  GGTAACCTTT AAACTCAACT TTCAATAAAA ATTCTAGGCC GTGGGACCTT
3001  CACTTGTCGG TGTCTGCTTC TTAAGGTCGC CAAGCACTCC GAGCGTCAGC
3051  GAGCACTGCG ACCCCCCCCC TCCGTAGCAA CGCCTTCGGA GCCGCCGCGT
3101  ACGCCTTCGG CTGCGCCGCG CACCTCAGAC CCCCCTCCA CCCGAAACGC
3151  TTGCGCGTTT CGGACCTTCG GCGTCGGGGG GGTCGGGAGC TTTATTAAAC
3201  AGACTCCGAG TTGCCATTGG ACACTGGAGC TGTGAATCAG TAACGAAAGT
3251  GAGTGGGGCC AGACTTCGCC ATAGGGCCTT TATCTTCTCG CCATTGCATA
3301  GTGTCCGGGG TTGCCGTAGG CTTCGGCCTC GTTTTTAGCC CTTCCGGACT
3351  ACAAAAATGG CGGATTTTGT GACGTCACGG CCGCCATTTT AAGTAAGGCG
3401  GAAGCAGCTC CACCCTCTCA CATAATGGCG GCGGAGCACT CCCGGCTTGC
```

【図１３Ａ－３】

```
3451  CCAAAATGCC GGGCAAGCTC TTCCGGGTCA AAGGTTGGCA GCTACGTCAC
3501  AAGTCAGCTG ACTGGGGAGG AGTTACATCC CGGAAGTTCT CCTCGGTCAC
3551  GTGACTGTAC ACGTGACTGC TACGTCATTG ACGCCATCTT GTGTCACAAA
3601  ATGGCGGTGC ACTTCCGGTT TTTTGAAAAA AGGCGCGAAA AAACGGCGGC
3651  GGCGGCGCGC GCGCTGCGCG CGCGCGCGGG GGGGGCGCCA GCGCCCCCCC
3701  CCCCGCCGCAT GCACGGGTCC CCCCCCCCAC GGGGGGCTCC GCCCCCGGGC
3751  CCCCCCCC
```

【図１３Ｂ】

B

zpr12.24
zpr12.24.配列（サブウイルス分子　　, ttrh215)
長さ　: 642

```
       1  CAGCGAGAAC GCCACGGAGG GAGATCCTCG CGTCCCGAGG GCGGGTGCCG
      51  GAGGTGAGTT TACACACCGC AGTCAAGGGG CAATTCGGGC TCGGGACTGG
     101  CCGGGCCCCG GGCAAGGCTC TTAAAAAATG CGCTTTCGCA GGGTTGCTGA
     151  GAAAAGGAAA GTGCTTCTGC AAACTGTGCG AGCTACACAG AAGACTAGGC
     201  GGCTTCTAAG CCGCCCACAG GGGCATGTCT ACATGCTTCC GCAGCGAGAA
     251  CGCCACGGAG GGAGATCCTC GCGTCCCGAG GGCGGGTGCC GGAGGTGAGT
     301  TTACACACCG CAGTCAAAGG GCAATTCGGG CTCGGGACTG GCCGGGCCCC
     351  GGGCAAGGCT CTTAAAAAAT GCGCTTTCGC GGGGTTGCTG AGAAAAGGAA
     401  AGTGCTTCTG CAAACTGTGC GAGCTACACA GAAGACTAGG CGGCTTCTAG
     451  GTATGTGGCA GCCCCCGGTG CACAATGTCC CCGGCATCTT ATTAGTACTC
     501  TGGCGTTGTA GATAATGGCA GAGTCTCCAG TGTACTTTGC ACAGAACTCT
     551  GTGTATCCTG TGCAGGCCGC CCACAGGGGC ATGTCTACAT CATAATATAA
     601  TAAGGCGCAC TTCCGAATGG CTGAGTTTTC CACGCCCGTC CG
```

【図１４－１】

Figure 14

７１ｎｔのオープン・リーディング・フレーム（ＨＣＲ）：

```
zyb2.1.pep  RVPKVSLHTA VKGQFGLGTG RAM
zyb9.1.pep  RVPKVSLHTA VKGQFGLGTG RAM
zkb69.1.pep RVPEVSLHTA VKGQFGLGTG RAM

zyb2.3.pep  GAEGEPTHRS QGAIRARDWP GWG
zyb9.3.pep  GAEGEPTHRS QGAIRARDWP GYG
zkb5.3.pep  GAVGEPTHRS QGAIRARDWP GYG
zkb69.3.pep GAGGEPTHRS QGAIRARDWP GYG
```

zyb2.1.pep
スクレオチド　７１
長さ：２３ａａ

RVPKVSLHTA VKGQFGLGTG RAM

```
ｚｙｂ２．１．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較　　..
>>>sptrembl:Q9WSW0_9VIRU Q9wsw0  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   49   1e-04
>>>sptrembl:Q9WB09_9VIRU Q9wb09  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   48   4e-04
>>>sptrembl:Q9WSW2_9VIRU Q9wsw2  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   48   4e-04
>>>sptrembl:Q9WSX0_9VIRU Q9wsx0  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   47   4e-04
>>>sptrembl:Q9WB10_9VIRU Q9wb10  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   47   5e-04
>>>sptrembl:Q9WAZ2_9VIRU Q9waz2  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   47   5e-04
>>>sptrembl:O70807_9VIRU O70807  サブ名称：　全長＝推定　　...   47   6e-04
>>>sptrembl:Q9WAY4_9VIRU Q9way4  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   47   7e-04
>>>sptrembl:Q9WB02_9VIRU Q9wb02  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   47   8e-04
>>>sptrembl:Q9WSW4_9VIRU Q9wsw4  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   46   0.001
>>>sptrembl:Q9WB12_9VIRU Q9wb12  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   46   0.001
>>>sptrembl:Q9WSW6_9VIRU Q9wsw6  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   45   0.002
>>>sptrembl:B3FWR6_9VIRU B3fwr6  サブ名称：　全長＝ORF2；フラグ：断片　...   36   0.94

>>>>sptrembl:Q9WSW0_9VIRU Q9wsw0 サブ名称：全長＝ＯＲＦ２；フラグ；
          断片　　;, 2/2010
          長さ　　= 204
 スコア＝４９．３ビット（116），　予測 = 1e-04，　方法：組成マトリックス調整
 同一性　　= 23/23 (100%)，　陽性 = 23/23 (100%)
クエリ：  1  RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 23
           RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM
対象：   27 RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 49

>>>>sptrembl:Q9WB09_9VIRU Q9wb09 サブ名称：全長－ＯＲＦ２；フラグ；
          断片　　;, 2/2010
          長さ　　= 138
 スコア＝４７．８ビット（112），　予測 = 4e-04，　方法：組成マトリックス調整
 同一性　　= 22/23 (95%)，　陽性 = 22/23 (95%)
クエリ：  1  RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 23
           RVPKVSLHT VKGQFGLGTGRAM
対象：   14 RVPKVSLHTEVKGQFGLGTGRAM 36

ID   Q9WSW0_9VIRU              未レビュー;       204 AA.
```

【図１４－２】

```
AC   Q9WSW0;
DT   １９９９年１１月１日　ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日　配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日　エントリーバージョン２３
DE   サブ名称：全長
DE   フラグ：断片；
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   系み　-KC205/1-12G; 組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024383; BAA77450.2; -; ゲノム_ＤＮＡ
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1       1
SQ   配列　　204 AA;  21953 MW;  6352C96D2AC0DF21 CRC64;
     CTSEWLSFPR PSAAAXPRRV IPASRWRVPK VSLHTAVKGQ FGLGTGRAMG KALKVFILKM
     HFSRISRSKR KVLLPALPAP PPPRQLLMWQ PPIQNGTQLD RHWFESVWRS HAAYCGCGDC
     VGHLQHLAAN LGRPPHPQPP RSQHPPQIRG LPALPAPPSN RNSWPGTGGD AAGEQAGGSR
     GAGDGGDGEL ADDDLXDAAA LVEE

ID   Q9WB09_9VIRU              未レビュー;       138 AA.
AC   Q9WB09;
DT   １９９９年１１月１日　ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日　配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日　エントリーバージョン２２
DE   サブ名称：全長
DE   フラグ：断片；
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024376; BAA77443.1; -; ゲノム_ＤＮＡ
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1       1
FT   NON_TER     138     138
SQ   配列　　138 AA;  15494 MW;  2DF27B3A4F0CA641 CRC64;
```

【図１４－３】

```
     AVKPRREISA SRGRVPKVSL HTEVKGQFGL GTGRAMGKAL KKSMFIGRHY RKKRALSLCA
     VRTTKKACKL LIVMWTPPRN DQQYLNWQWY SSVLSSHAAM CGCPDAIAHL SHLAFVFRAP
     QNPPPPGPQR NLPLRRLP

zyb2.3.pep
ヌクレオチド３－７１
長さ：２３ａａ

 GAEGEFTHRS QGAIRARDWP GHG

ｚｙｂ２．３．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２　　１から２３
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較
>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                    50  7e-05
>>>sptrembl:Q9WAY7_9VIRU Q9way7  サブ名称：  全長=ORF2; フラグ：断片  ...          50  7e-05
>>>sptrembl:Q786D4_9VIRU Q786d4  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                    50  9e-05
>>>sptrembl:O70738_9VIRU O70738  サブ名称：  全長=ORF2, ORF1 遺伝子;....          50  9e-05
>>>sptrembl:Q9JG33_9VIRU Q9jg33  サブ名称：  全長=推定                  ...       50  9e-05
>>>sptrembl:O90363_9VIRU O90363  サブ名称：  全長=ORF2 蛋白質；  . 2/2010         50  9e-05
>>>sptrembl:Q9WFY6_9VIRU Q9wfy6  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                    50  1e-04
>>>sptrembl:Q9JGT0_9VIRU Q9jgt0  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009                 50  1e-04
>>>sptrembl:Q9YKL2_9VIRU Q9yk12  サブ名称：  全長=ORF2 蛋白質；  . 2/2010         50  1e-04
>>>sptrembl:Q9JGS7_9VIRU Q9jgs7  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009                 49  1e-04
>>>sptrembl:Q9DYC0_9VIRU Q9dyc0  サブ名称：  全長=推定                  ...       49  1e-04
>>>sptrembl:Q9W7S4_9VIRU Q9w7s4  サブ名称：  全長=推定                  ...       49  2e-04
>>>sptrembl:Q77S01_9VIRU Q77s01  サブ名称：  全長=推定                  ...       49  2e-04
>>>sptrembl:Q9JGT3_9VIRU Q9jgt3  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009                 46  0.001
>>>sptrembl:Q9JGS4_9VIRU Q9jgs4  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009                 46  0.001
>>>sptrembl:Q9YR02_9VIRU Q9yr02  サブ名称：  全長=推定                  ...       45  0.003
>>>sptrembl:B2YFW4_9VIRU B2yfw4  サブ名称：  全長=ORF2; フラグ：断片  ...          34  3.7

>>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39  サブ名称：全長=ORF2;. 2/2010
              長さ= 202
 スコア＝５０．１ビット(118),    予測 = 7e-05,  方法：組成マトリックス調整
 同一性      = 22/23 (95%),      陽性= 23/23 (100%)
クエリ：１  GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGHG 23
           GAEGEFTHRSQGAIRARDWPG+G
対象：   24 GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 46

Q98Y39_9VIRU                未レビュー;       202 AA.
AC   Q98Y39;
DT   ２００１年６月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   ２００１年６月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン
DE   サブ名称：全長
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   株=  =TWH;
RA   He H.-T., Luo K.-X., Xiao H., Liu D.-X.;
RT   「肝炎の患者の便から単離されたＴＴウイルスの完全な円形のゲノム」
RT
RL   ＥＭＢＬ／ＧｅｎＢａｎｋ／ＤＤＢＪデータベースに提出（ＦＥＢ－２００１）
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AF351132; AAK29446.1; -; ゲノム_ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   InterPro; IPR013267; TTV_ORF2a.
```

【図１４－４】

```
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
DR   Pfam; PF08197; TT_ORF2a; 1.
PE   4: 予測；
SQ   配列          202 AA;  21437 MW;  105B9ED104956EDE CRC64;
     MAEFSTPVRS GEATEGDHRV PRAGAEGEFT HRSQGAIRAR DWPGYGQQSE KSMFIGRHYR
     KKRALSLCAV RTTKKACKLL IVMWTPPRND QQYLNWQWYS SVLSSHASMC GCPDAVAHLI
     NLASVLRAPQ NPPPPGPQRN LPLRRLPALP AAPEAPGDRA PWPMAGGAEG ENGGAGGDAD
     HGGAAGGPED ANLLDAVAAA ET
//

zyb9.1.pep
ヌクレオチド１－７１
長さ：２３ａａ

RVPKVSLHTA VKGQFGLGTG RAM

ｚｙｂ９．１．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２　　１から２３
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較
>>>sptrembl:Q9WSW0_9VIRU Q9wsw0  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    49  1e-04
>>>sptrembl:Q9WB09_9VIRU Q9wb09  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    48  4e-04
>>>sptrembl:Q9WSW2_9VIRU Q9wsw2  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    48  4e-04
>>>sptrembl:Q9WSX0_9VIRU Q9wsx0  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    47  4e-04
>>>sptrembl:Q9WB10_9VIRU Q9wb10  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    47  5e-04
>>>sptrembl:Q9WAZ2_9VIRU Q9waz2  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    47  5e-04
>>>sptrembl:O70807_9VIRU O70807  サブ名称：  全長=推定                ...       47  6e-04
>>>sptrembl:Q9WAY4_9VIRU Q9way4  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    47  7e-04
>>>sptrembl:Q9WB02_9VIRU Q9wb02  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    47  8e-04
>>>sptrembl:Q9WSW4_9VIRU Q9wsw4  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    46  0.001
>>>sptrembl:Q9WB12_9VIRU Q9wb12  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    46  0.001
>>>sptrembl:Q9WSW6_9VIRU Q9wsw6  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    45  0.002
>>>sptrembl:B3FWR6_9VIRU B3fwr6  サブ名称：  全長=ORF2;    フラグ：断片...    36  0.94

>>>>sptrembl:Q9WSW0_9VIRU Q9wsw0  サブ名称：全長＝ＯＲＦ２；フラグ：
              断片；. 2/2010
              長さ= 204
 スコア＝４９．３ビット(116),    予測 = 1e-04,  方法：組成マトリックス調整
 同一性      = 23/23 (100%),     陽性 = 23/23 (100%)
クエリ：１  RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 23
           RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM
対象：   27 RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 49

>>>>sptrembl:Q9WB09_9VIRU Q9wb09 サブ名称：全長＝ＯＲＦ２；フラグ：
              断片；. 2/2010
              長さ= 138
 スコア＝４７．８ビット(112),    予測 = 4e-04,  方法：組成マトリックス調整
 同一性      = 22/23 (95%),      陽性 = 22/23 (95%)
クエリ：１  RVPKVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 23
           RVPKVSLHT VKGQFGLGTGRAM
対象：   14 RVPKVSLHTEVKGQFGLGTGRAM 36

Q9WSW0_9VIRU                未レビュー;       204 AA.
AC   Q9WSW0;
DT   １９９９年１１月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン２３
DE   サブ名称：全長＝ＯＲＦ２；
DE   フラグ：断片；
```

【図１４－５】

```
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   株=  =KC205/1-12G; 組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024383; BAA77450.2; -; ゲノム_ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1      1
SQ   配列          204 AA;  21953 MW;  6352C96D2AC0DF21 CRC64;
     CTSEWLSFPR PSAAAXPRRV IPASRWRVPK VSLHTAVKGQ FGLGTGRAMG KALKVFILKM
     HFSRISRSKR KVLLPALPAP PPPRQLLMWQ PPIQNGTQLD RHWFFSVWRS HAAYCGCGDC
     VGHLQHLAAN LGRPPHPQPP REQHPPQIRG LPALPAPPSN RNSWPGTGGD AAGEQAGGSR
     GAGDGGDGEL ADDDLXDAAA LVEE

Q9WB09_9VIRU                未レビュー;       138 AA.
AC   Q9WB09;
DT   １９９９年１１月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン２２
DE   サブ名称：全長＝ＯＲＦ２；
DE   フラグ：断片；
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024376; BAA77443.1; -; ゲノム_ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1      1
FT   NON_TER     138    138
SQ   配列          138 AA;  15494 MW;  2DF27B3A4F0CA641 CRC64;
     AVKPRREISA SRGRVPKVSL HTEVKGQFGL GTGRAMGKAL KKSMFIGRHY RKKRALSLCA
     VRTTKKACKL LIVMWTPPRN DQQYLNWQWY SSVLSSHAAM CGCPDAIAHL SHLAFVFRAP
     QNPPPPGPQR NLPLRRLP
```

【図１４－６】

```
zyb9.3.pep
ヌクレオチド３－７１
長さ２３ａａ

GAEGEFTHRS QGAIRARDWP GYG

ｚｙｂ９．３．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２　　１から２３
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較
>>>sptrembl:Q9WAY7_9VIRU Q9way7  サブ名称：  全長=ORF2; フラグ：断片  ...    52  2e-05
>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                  52  2e-05
>>>sptrembl:Q9WFY6_9VIRU Q9wfy6  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                  52  3e-05
>>>sptrembl:Q9JGT0_9VIRU Q9jgt0  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009               52  3e-05
>>>sptrembl:Q786D4_9VIRU Q786d4  サブ名称：  全長=ORF2;. 2/2010                  52  3e-05
>>>sptrembl:O70738_9VIRU O70738  サブ名称：  全長=ORF2, ORF1 遺伝子;....        52  3e-05
>>>sptrembl:Q9JG33_9VIRU Q9jg33  サブ名称：  全長=推定                ...       52  3e-05
>>>sptrembl:O90363_9VIRU O90363  サブ名称：  全長=ORF2 蛋白質；  . 2/2010       52  3e-05
>>>sptrembl:Q9YKL2_9VIRU Q9yk12  サブ名称：  全長=ORF2 蛋白質；  . 2/2010       51  3e-05
>>>sptrembl:Q9JGS7_9VIRU Q9jgs7  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009               51  3e-05
>>>sptrembl:Q9W7S4_9VIRU Q9w7s4  サブ名称：  全長=推定                ...       51  4e-05
>>>sptrembl:Q77S01_9VIRU Q77s01  サブ名称：  全長=推定                ...       50  5e-05
>>>sptrembl:Q9JGS4_9VIRU Q9jgs4  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009               50  5e-05
>>>sptrembl:Q9JGT3_9VIRU Q9jgt3  サブ名称：  全長=PORF2a;. 12/2009               48  3e-04
>>>sptrembl:Q9YR02_9VIRU Q9yr02  サブ名称：  全長=推定                ...       48  3e-04
>>>sptrembl:B2YFW4_9VIRU B2yfw4  サブ名称：  全長=ORF2; フラグ：断片  ...       47  7e-04
>>>sptrembl:B2YFW4_9VIRU B2yfw4  サブ名称：  全長=ORF2; フラグ：断片  ...       35  3.2

>>>>sptrembl:Q9WAY7_9VIRU Q9way7  サブ名称：全長=ORF2; フラグ：
              断片；. 2/2010
              長さ= 138
 スコア＝５２．０ビット(123),    予測 = 2e-05,  方法：組成マトリックス調整
 同一性      = 23/23 (100%),     陽性 = 23/23 (100%)
クエリ：１  GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 23
           GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGYG
対象：   15 GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 37

Q9WAY7_9VIRU                未レビュー;       138 AA.
AC   Q9WAY7;
DT   １９９９年１１月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン２３
DE   サブ名称：全長
DE   フラグ：断片
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   Hijikata M., Takahashi K., Mishiro S.;
RT   "Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name
RT   SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of
RT   diversity beyond genotypes.";
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ---------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ---------------------------------------------------------------------
```

【図１４－７】

```
DR   EMBL; AB024348; BAA77415.1; -; ゲノム__ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   InterPro; IPR013267; TTV_ORF2a.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
DR   Pfam; PF08197; TT_ORF2a; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1      1
FT   NON_TER     138    138
SQ   配列        138 AA;  15416 MW;  93F7D96850851410 CRC64;
     SGEATEGDLR VPRAGAEGEF THRSQGAIRA RDWPGYGQGS EKSMFIGRHY RKKRALSLCA
     VRTTKKACKL LIVMWTPPRN DQQYLNWQWY SSVLSSHAAM CGCPDAVAHF NHLAAVLRAP
     QNPPPPGPQR NLPLRRLP
```

zkb5.3.pep
ヌクレオチド３－７１
長さ：２３ａａ

GAVGEFTHRS QGAIRARDWP GYG

ｚｋｂ５．３．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較

```
>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010                  49  1e-04
>>>sptrembl:Q9WAY7_9VIRU Q9way7  サブ名称：全長 =ORF2; フラグ：断片  ...       49  1e-04
>>>sptrembl:Q9JGT0_9VIRU Q9jgt0  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009             49  1e-04
>>>sptrembl:O90363_9VIRU O90363  サブ名称：全長 =ORF2 蛋白質；  . 2/2010      49  1e-04
>>>sptrembl:Q9JG33_9VIRU Q9jg33  サブ名称：全長 =推定                ...       49  1e-04
>>>sptrembl:Q786D4_9VIRU Q786d4  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010               49  1e-04
>>>sptrembl:O70738_9VIRU O70738  サブ名称：全長 =ORF2, ORF1 遺伝子;....      49  1e-04
>>>sptrembl:Q9YKL2_9VIRU Q9yk12  サブ名称：全長 =ORF2 蛋白質；  . 2/2010     49  1e-04
>>>sptrembl:Q9WFY6_9VIRU Q9wfy6  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010               49  1e-04
>>>sptrembl:Q9JGS7_9VIRU Q9jgs7  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009            49  2e-04
>>>sptrembl:Q9DYC0_9VIRU Q9dyc0  サブ名称：全長 =推定                ...       49  2e-04
>>>sptrembl:Q9W7S4_9VIRU Q9w7s4  サブ名称：全長 =推定                ...       49  2e-04
>>>sptrembl:Q77S01_9VIRU Q77s01  サブ名称：全長 =推定                ...       49  2e-04
>>>sptrembl:Q9JGS4_9VIRU Q9jgs4  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009             48  3e-04
>>>sptrembl:Q9JGT3_9VIRU Q9jgt3  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009             48  3e-04
>>>sptrembl:Q9YR02_9VIRU Q9yr02  サブ名称：全長 =推定                ...       47  7e-04

>>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39   サブ名称：全長=ORF2;. 2/2C10
            長さ = 202
 スコア＝４９．３ビット (116),    予測 = 1e-04, 方法：組成マトリックス調整
 同一性       = 22/23 (95%),       陽性= 22/23 (95%)
クエリ：  1  GAVGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 23
            GA EFTHRSQGAIRARDWPGYG
対象：   24 GAEGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 46

Q98Y39_9VIRU                未レビュー;        202 AA.
AC   Q98Y39;
DT   ２００１年６月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   ２００１年６月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン１７
DE   サブ名称：全長
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   株＝    =TWH;
```

【図１４－８】

```
RA   He H.-T., Luo K.-X., Xiao H., Liu D.-X.;
RT   「肝炎患者の便から単離されたＴＴウイルスの完全な円形ゲノム」
RT
RL   ＥＭＢＬ／ＧｅｎＢａｎｋ／ＤＤＢＪデータベースに対して提出（ＦＥＢ－２００１）
CC   ------------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ------------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AF351132; AAK29446.1; -; ゲノム  ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   InterPro; IPR013267; TTV_ORF2a.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
DR   Pfam; PF08197; TT_ORF2a; 1.
PE   4: 予測；
SQ   配列        202 AA;  21437 MW;  10SB9ED104956EDE CRC64;
     MAEFSTPVRS GEATEGDHRV PRAGAEGEFT HRSQGAIRAR DWPGYGQGSE KSMFIGRHYR
     KKRALSLCAV RTTKKACKLL IVMWTPPRND QQYLNWQWYS SVLSSHASMC GCPDAVAHLI
     NLASVLRAPQ NPPPPGPQRN LPLRRLPALP AAPEAPGDRA PWPMAGGAEG ENGGAGGDAD
     HGGAAGGPED ANLLDAVAAA ET
//
```

zkb69.1.pep
ヌクレオチド１－７１
長さ：２３ａａ

RVPEVSLHTA VKGQFGLGTG RAM

ｚｋｂ６９．１．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２　１から２３
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較

```
>>>sptrembl:Q9WAZ2_9VIRU Q9waz2  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   49  1e-04
>>>sptrembl:Q9WB10_9VIRU Q9wb10  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   49  1e-04
>>>sptrembl:O70807_9VIRU O70807  サブ名称：全長 =推定                ...     49  2e-04
>>>sptrembl:Q9WAY4_9VIRU Q9way4  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   49  2e-04
>>>sptrembl:Q9WSW0_9VIRU Q9wsw0  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   48  3e-04
>>>sptrembl:Q9WB12_9VIRU Q9wb12  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   48  4e-04
>>>sptrembl:Q9WSW2_9VIRU Q9wsw2  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   48  4e-04
>>>sptrembl:Q9WSW4_9VIRU Q9wsw4  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   47  7e-04
>>>sptrembl:Q9WB09_9VIRU Q9wb09  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   47  9e-04
>>>sptrembl:Q9WSX0_9VIRU Q9wsx0  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   46  0.001
>>>sptrembl:Q9WB02_9VIRU Q9wb02  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   45  0.002
>>>sptrembl:Q9WSW6_9VIRU Q9wsw6  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   45  0.002
>>>sptrembl:B3FWR6_9VIRU B3fwr6  サブ名称：全長 =ORF2;  フラグ：断片  ...   38  0.34

>>>>sptrembl:Q9WAZ2_9VIRU Q9waz2   サブ名称：全長=ORF2; フラグ：
            断片；. 2/2010
            長さ = 152
 スコア＝４９．３ビット (116),    予測 = 1e-04,   方法：組成マトリックス調整
 同一性       = 23/23 (100%),       陽性 = 23/23 (100%)
クエリ：  1  RVPEVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 23
            RVPEVSLHTAVKGQFGLGTGRAM
対象：   14 RVPEVSLHTAVKGQFGLGTGRAM 36

  Q9WAZ2_9VIRU              未レビュー;        152 AA.
AC   Q9WAZ2;
DT   １９９９年１１月１日  ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   １９９９年１１月１日  配列バージョン１
DT   ２０１０年２月９日  エントリーバージョン２３
DE   サブ名称：  全長=ORF2;
```

【図１４－９】

```
DE   フラグ：断片；
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RC   組織＝血清；
RX   メドライン=99335592; PubMed=10405352; DOI=10.1006/viro.1999.9797;
RA   ヒジカタ  Ｍ.、タカハシ  Ｋ.、ミシコ  Ｓ.
RT   「ＴＴウイルス変種（単離体名称ＳＡＮＩＡＮ）の完全な円形ＤＮＡゲノム、
RT   および遺伝子型を超えるかなりの多様性を示唆する４４部分的ＯＲＦ２配列」
RT
RL   Virology 260:17-22(1999).
CC   ------------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ------------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB024353; BAA77420.1; -; ゲノム__ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR004118; Gyrovir_VP2/TT_ORF2.
DR   Pfam; PF02957; TT_ORF2; 1.
PE   4: 予測；
FT   NON_TER       1      1
FT   NON_TER     152    152
SQ   配列        152 AA;  16658 MW;  1DEC53175C043A17 CRC64;
     ARTPRRGVRA SRGRVPEVSL MTAVKGQFGL GTGRAKGKAL KRAMFLGRIY RKKRRLPLSP
     LHSPPKARKL LRGMWRPFTQ NVSGQERSWY DSVFYSHAAF CGCGDCVGHL SYLATHLGRP
     PSAQPPPQLQ PPVIRRLPAL PAPPNPSGDR AA
```

zkb69.3.pep
ヌクレオチド３－７１
長さ：２３

GAGGEFTHRS QGAIRARDWP GYG

ｚｋｂ６９．３．ｐｅｐのＢｌａｓｔＰ２　１から２３
データベース：ｕｎｉｐｒｏｔと比較

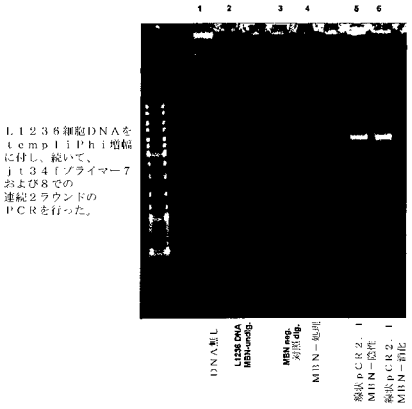
```
>>>sptrembl:Q9JGT3_9VIRU Q9jgt3  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009          50  5e-05
>>>sptrembl:Q9JGS4_9VIRU Q9jgs4  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009          50  5e-05
>>>sptrembl:Q98Y39_9VIRU Q98y39  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010              49  1e-04
>>>sptrembl:Q9WAY7_9VIRU Q9way7  サブ名称：全長 =ORF2; フラグ：断片  ...   49  1e-04
>>>sptrembl:Q9YR02_9VIRU Q9yr02  サブ名称：全長 =推定                ...     49  1e-04
>>>sptrembl:Q786D4_9VIRU Q786d4  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010              49  1e-04
>>>sptrembl:O70738_9VIRU O70738  サブ名称：全長 =ORF2, ORF1 遺伝子;....     49  1e-04
>>>sptrembl:Q9JG33_9VIRU Q9jg33  サブ名称：全長 =推定                ...     49  2e-04
>>>sptrembl:O90363_9VIRU O90363  サブ名称：全長 =ORF2 蛋白質；  . 2/2010    49  2e-04
>>>sptrembl:Q9JGT0_9VIRU Q9jgt0  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009          49  2e-04
>>>sptrembl:Q9YKL2_9VIRU Q9yk12  サブ名称：全長 =ORF2 蛋白質；  . 2/2010    49  2e-04
>>>sptrembl:Q9WFY6_9VIRU Q9wfy6  サブ名称：全長 =ORF2;. 2/2010              49  2e-04
>>>sptrembl:Q9JGS7_9VIRU Q9jgs7  サブ名称：全長 =PORF2a;. 12/2009           48  3e-04
>>>sptrembl:Q9DYC0_9VIRU Q9dyc0  サブ名称：全長 =推定                ...     48  3e-04
>>>sptrembl:Q9W7S4_9VIRU Q9w7s4  サブ名称：全長 =推定                ...     48  3e-04
>>>sptrembl:Q77S01_9VIRU Q77s01  サブ名称：全長 =推定                ...     48  3e-04
>>>sptrembl:B3FWR5_9VIRU B3fwr5  サブ名称：全長 =ORF2; フラグ：断片  ...     34  5.2
>>>sptrembl:B6SFP1_9VIRU B6sfp1  サブ名称：全長 =ORF2; フラグ：断片  ...     34  5.6

>>>>sptrembl:Q9JGT3_9VIRU Q9jgt3   サブ名称：全長=PORF2a;. 12/2009
            長さ = 49
 スコア＝５０．４ビット (119),    予測 = 5e-05, 方法：組成マトリックス調整
 同一性       = 23/23 (100%),       陽性 = 23/23 (100%)
クエリ：  1  GAGGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 23
            GAGGEFTHRSQGAIRARDWPGYG
```

【図１４－１０】

```
対象：   24 GAGGEFTHRSQGAIRARDWPGYG 46

  Q9JGT3_9VIRU              未レビュー;        49 AA.
AC   Q9JGT3;
DT   01-OCT-2000, ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／ＴｒＥＭＢＬに組み込まれた
DT   01-OCT-2000, 配列バージョン１
DT   15-DEC-2009, エントリーバージョン１７
DE   サブ名称：  全長=PORF2a;
GN   名称 =ORF2a;
OS   トルクテノウイルス
OC   ウイルス；ｓｓＤＮＡウイルス；アネロウイルス科；未分類アネロウイルス科
OX   NCBI_TaxID=68887;
RN   [1]
RP   ヌクレオチド配列
RX   メドライン=20417334; PubMed=10963344; DOI=10.1007/s007050070097;
RA   Tanaka Y., Orito E., Ohno T., Nakano T., Hayashi K., Kato T.,
RA   Mukaide M., Iida S., Mizokami M.;
RT   "Identification of a novel 23kDa protein encoded by putative open
RT   reading frame 2 of TT virus (TTV) genotype 1 different from the other
RT   genotypes.";
RL   Arch. Virol. 145:1385-1398(2000).
CC   ------------------------------------------------------------------------
CC   Copyrighted by the UniProt Consortium, see http://www.uniprot.org/terms
CC   Distributed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs License
CC   ------------------------------------------------------------------------
DR   EMBL; AB030486; BAA90401.1; -; ゲノム__ＤＮＡ.
DR   InterPro; IPR013267; TTV_ORF2a.
DR   Pfam; PF08197; TT_ORF2a; 1.
PE   4: 予測；
SQ   配列        49 AA;  5118 MW;  596E44680A5D863A CRC64;
     MAEFSTPVRS EGATEGIPNV PRAGAGGEFT HRSQGAIRAR DWPGYGQGS
```

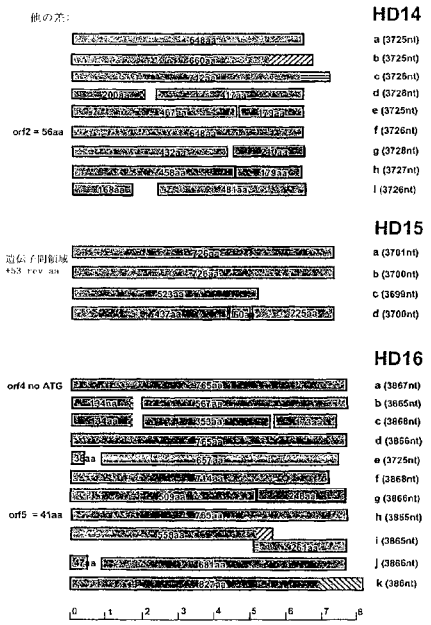
【図１５】

Figure 15

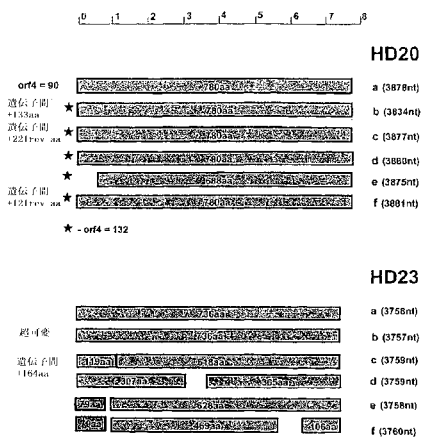


【図１６－１】

Figure 16

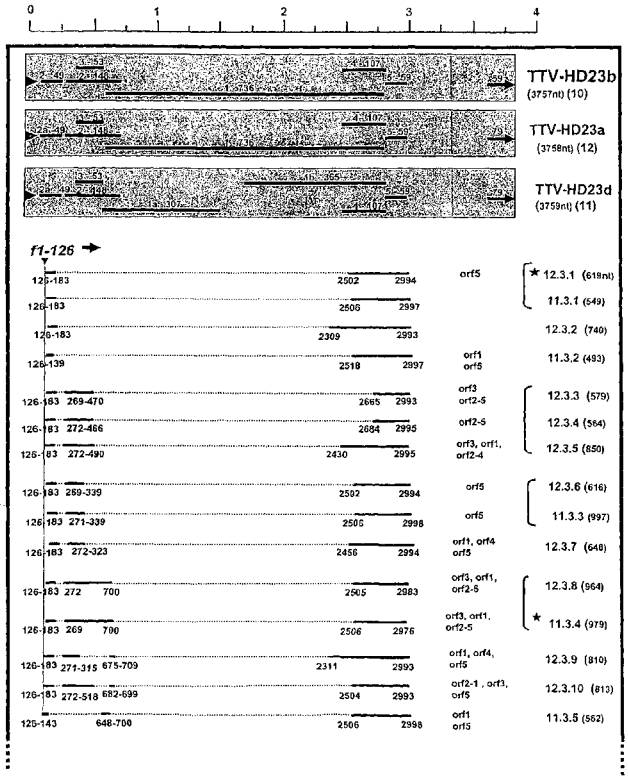


【図１６－２】

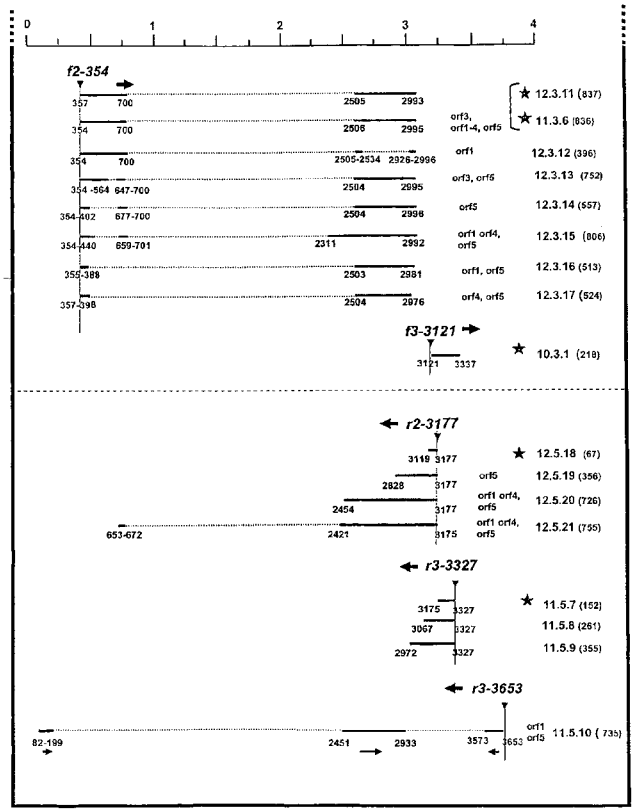


【図１７－１】

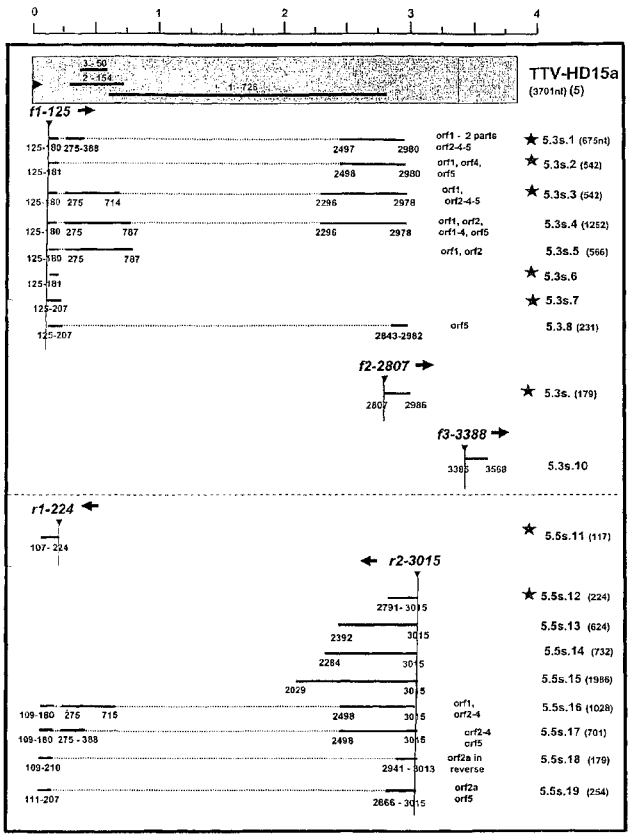
Figure 17



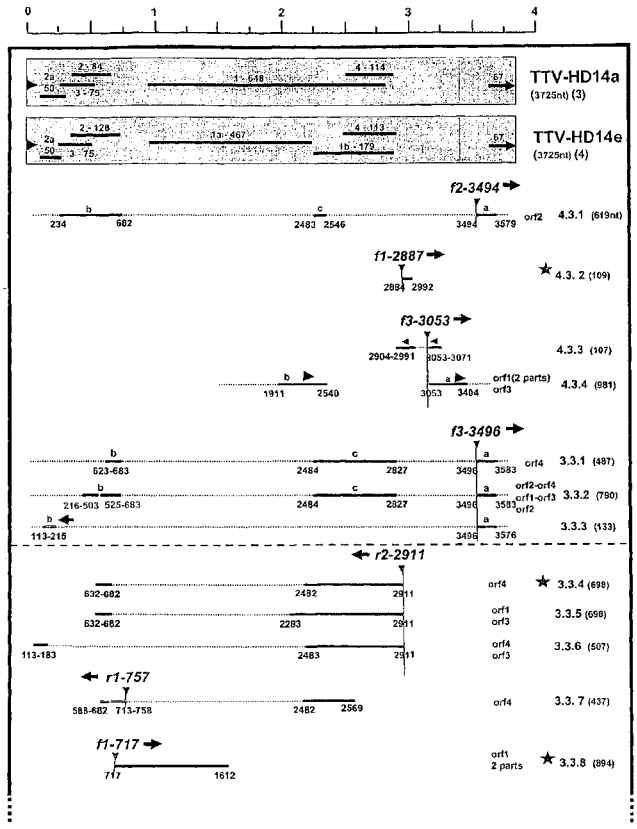
【図１７－２】



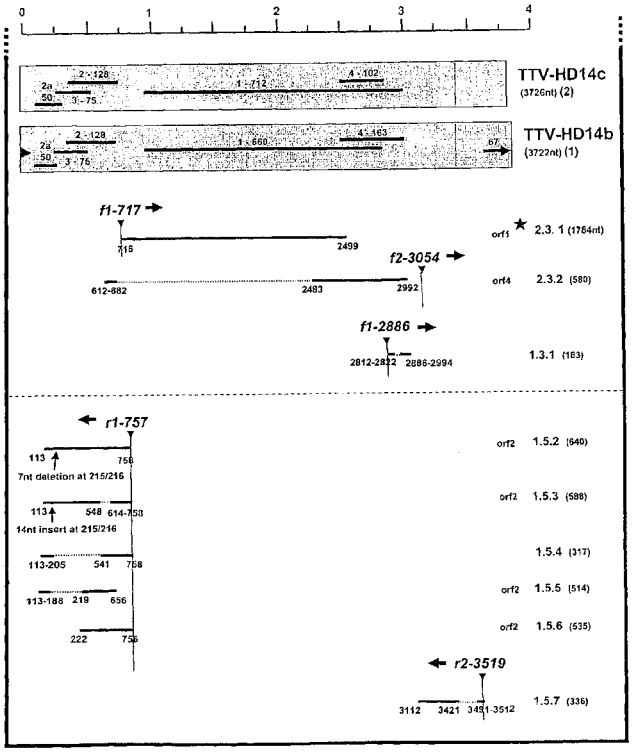
【図１７－３】



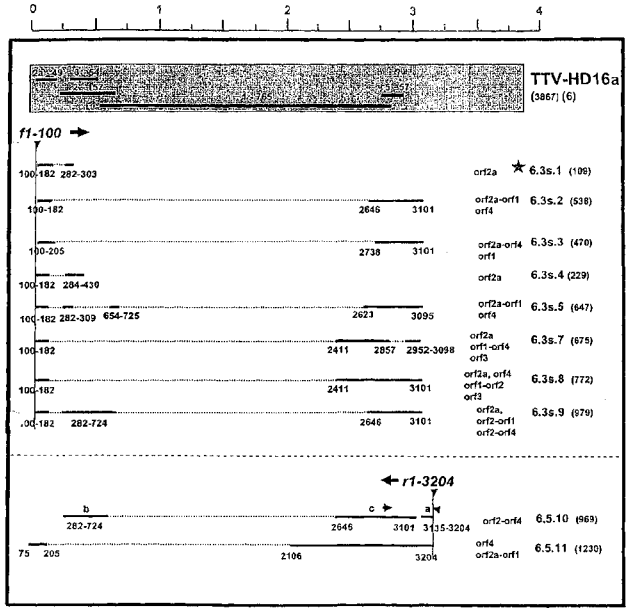
【図１７－４】



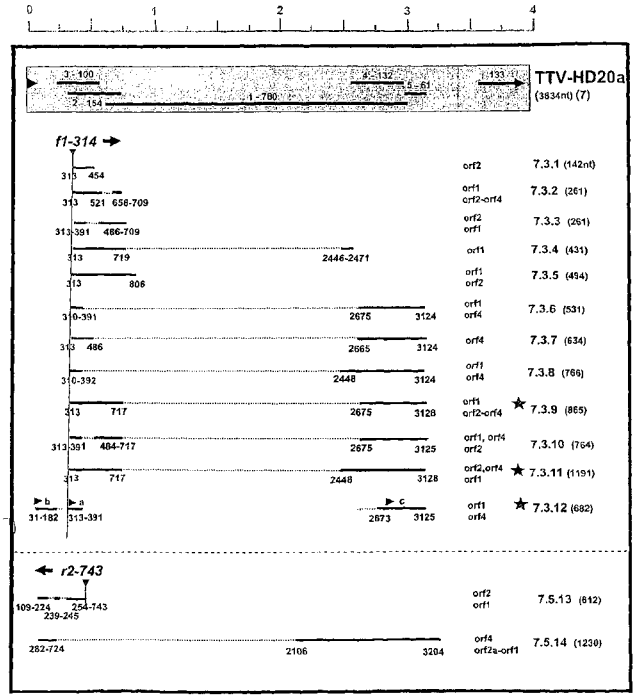
【図１７－５】



【図１７－６】



【図１７－７】



【図１８】

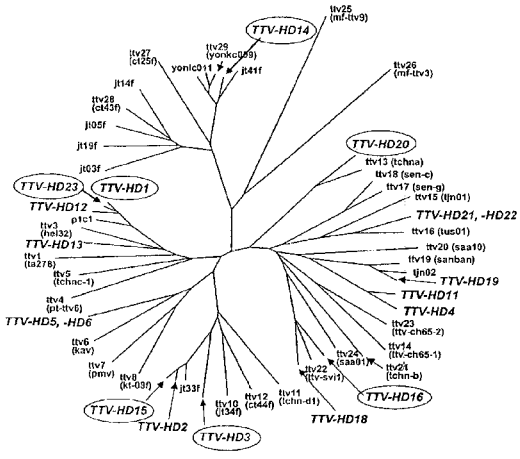
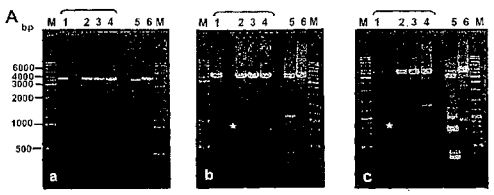


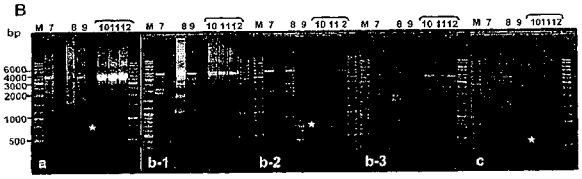
Figure 18

【図１９Ａ】

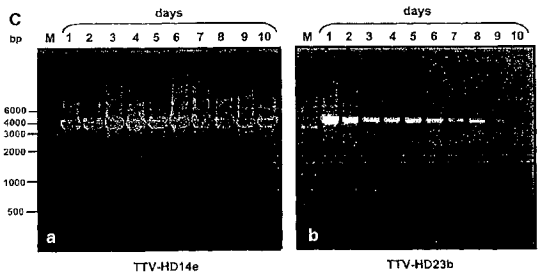
Figure 19



【図１９Ｂ】



【図１９Ｃ】



【図２０】

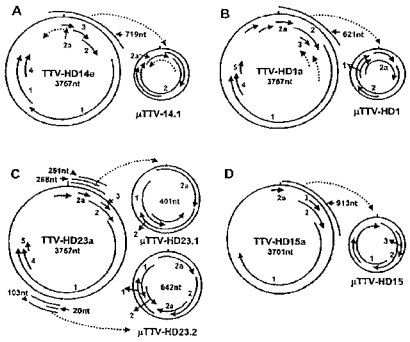


Figure 20

【図２１】

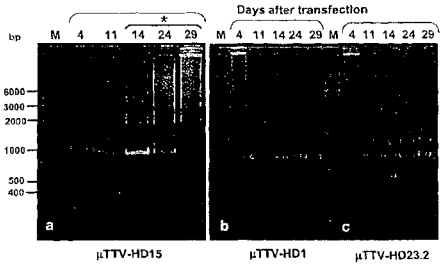


Figure 21

【図２２】

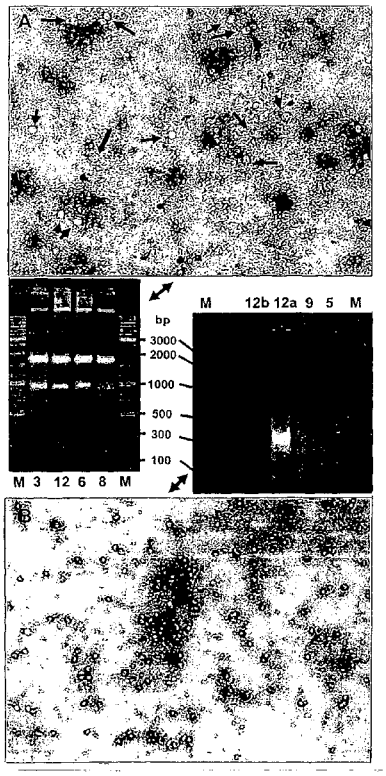


Figure 22

【配列表】
2016103996000001.app
【手続補正書】
【提出日】平成27年11月11日(2015.11.11)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）図６に示されたヌクレオチド配列；
（ｂ）（ａ）のヌクレオチド配列に対して少なくとも７０％同一性を示し、かつ自律的に複製でき、および／または自律的複製を誘導できるヌクレオチド配列；
（ｃ）自律的に複製できる（ａ）または（ｂ）のヌクレオチド配列の断片；
（ｄ）（ａ）、（ｂ）、または（ｃ）のヌクレオチド配列の相補体であるヌクレオチド配列；または
（ｅ）前記ヌクレオチド配列のいずれかと比較して、遺伝子コードの縮重の結果として冗長であるヌクレオチド配列；
を含む、再構成されたＴＴウイルスポリ核酸であって、
前記（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）のヌクレオチド配列が、癌または自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質またはアレルゲンのシグネチャーモチーフを含有するポリペプチドをコードするポリ核酸に連結され、
前記シグネチャーモチーフは少なくとも１０アミノ酸残基の長さを有し、
配列番号１７、１９、２２および２４１のうちの一つの配列を有するプロタミン１、
配列番号１８、２０、２１、２３のうちの一つの配列を有するプロタミン２、
配列番号１～１６、３６のうちの一つの配列を有するオプシン、
配列番号２６～２８のうちの一つの配列を有するガラニン、
配列番号５３～５４のうちの一つの配列を有する雄特異的蛋白質、
配列番号３８～４３のうちの一つの配列を有するガストリン、
配列番号４６～５２のうちの一つの配列を有するコラーゲン、
配列番号４４～４５のうちの一つの配列を有するコラゲナーゼメタロプロテアーゼ、
配列番号５５～６０のうちの一つの配列を有する微生物コラゲナーゼメタロプロテアーゼ（Ｍ９）シグネチャー、
配列番号６１～６４のうちの一つの配列を有するＭＩＣ１ミクロネーム蛋白質シグネチャー、
配列番号６６～７０のうちの一つの配列を有する自己免疫調節剤（ＡＩＲＥ）シグネチャー、
配列番号７２～７７、１５５のうちの一つの配列を有するグリアジン、
配列番号７９～８１のうちの一つの配列を有するニューロペプチドＹ２受容体シグネチャー、
配列番号８３～８７のうちの一つの配列を有するアエロリシン、
配列番号８９～９５のうちの一つの配列を有するオレキシン、
配列番号９７～１０３のうちの一つの配列を有するプリオン、
配列番号１０５～１０８のうちの一つの配列を有するニューロテンシン、
配列番号１１０～１１７のうちの一つの配列を有するオーファン核受容体（４Ａ核受容体）ファミリーシグネチャー、
配列番号１１８～１１９のうちの一つの配列を有する脳由来神経栄養因子シグネチャー（ＢＤＮ）、
配列番号１２１～１２８のうちの一つの配列を有するカルシトニン、

配列番号１２９～１３５のうちの一つの配列を有するロイコトリエンＢ４タイプ１受容体、
配列番号１３６～１４７のうちの一つの配列を有するバソプレッシン、
配列番号１４９～１５０のうちの一つの配列を有するメラニン－濃縮ホルモン２受容体シグネチャー、
配列番号１５２～１５４のうちの一つの配列を有するプロスタノイドＥＰ１受容体シグネチャー、
配列番号１５８～１６９のうちの一つの配列を有するサイクリンキナーゼ、
配列番号１７１～１７８のうちの一つの配列を有するペルオキシソーム増殖薬－活性化受容体シグネチャー、
配列番号１８０～１８４のうちの一つの配列を有するムスカリン様Ｍ１受容体シグネチャー、
配列番号１８６～１８８のうちの一つの配列を有する向代謝性ガンマ－アミノ酪酸タイプＢ２受容体シグネチャー、
配列番号１５６、１９０～１９９のうちの一つの配列を有するアルギニンデイミナーゼシグネチャー、
配列番号２０１の配列を有するオピオイド成長因子受容体反復、
配列番号２０３～２０９のうちの一つの配列を有する接着分子ＣＤ３６シグネチャー、
配列番号２１１の配列を有するミエリンプロテオ脂質蛋白質シグネチャー、
配列番号２１３の配列を有するクラミジアＯＭ
からなる群中のポリペプチドの有するペプチドモチーフに対して、少なくとも９０％の同一性を有する、
前記再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項２】
前記（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）のヌクレオチド配列が、癌または自己免疫疾患に関連する哺乳動物蛋白質またはアレルゲンのシグネチャーモチーフを含有するポリペプチドをコードするポリ核酸に、ホスホジエステル結合を介して連結された、請求項１記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項３】
一本鎖または二本鎖の染色体外エピソームとして存在する、請求項１または２に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項４】
一本鎖ＤＮＡである、請求項１から３いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項５】
宿主細胞ＤＮＡに連結された、請求項１から４いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項６】
以下の特性：
（ａ）成長－刺激；
（ｂ）癌遺伝子機能：
（ｃ）腫瘍サプレッサー遺伝子様機能；または
（ｄ）自己免疫反応の刺激；
のうちの少なくとも１つを有する、請求項５記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項７】
配列番号２３２～２３４、２４２、２４７、２４８、２５６、２５８および２６０のヌクレオチド配列の群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項１から６いずれか１項に記載のＴＴウイルスポリ核酸。

【請求項８】
図１０に示されたヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を有す

るオリゴヌクレオチドプライマー。
【請求項９】
図１０に示されたヌクレオチド配列よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を有するオリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１０】
検出可能に標識され、または固体支持体に付着された、請求項９記載のオリゴヌクレオチドプローブ。
【請求項１１】
原核生物、真核生物またはウイルスの転写および翻訳制御エレメントに操作可能に連結された、請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸を含む発現ベクター。
【請求項１２】
人工染色体である、請求項１１記載の発現ベクター。
【請求項１３】
請求項１１または１２記載の発現ベクターで形質転換された宿主細胞。
【請求項１４】
請求項１に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）であって、哺乳動物蛋白質またはアレルゲンのシグネチャーモチーフを含有するポリペプチドをコードするポリ核酸に連結された、前記再構成されたＴＴウイルスポリ核酸によってコードされたポリペプチド。
【請求項１５】
請求項１４記載のポリペプチドに特異的に結合する抗体またはその断片。
【請求項１６】
請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸、または請求項１４記載のポリペプチドの存在を決定するのに用いられる診断キットであって、請求項８記載のプライマー、請求項９もしくは１０記載のプローブ、または請求項１５記載の抗体を含む診断キット。
【請求項１７】
癌または自己免疫疾患の素因または初期段階の診断用の診断剤組成物の調製のための、請求項１に記載のＴＴウイルスポリ核酸（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）を特異的に増幅するためのプライマー、請求項１に記載のＴＴウイルスポリ核酸（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）に特異的にハイブリダイズし得るプローブ、請求項１４記載のポリペプチド、または請求項１５記載の抗体の使用。
【請求項１８】
生物学的試料における請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴＶポリ核酸の検出方法であって、（ａ）試料ポリ核酸を抽出し、（ｂ）該ポリ核酸を請求項８記載の少なくとも１つのプライマーで増幅させ、および、（ｃ）該増幅されたポリ核酸を検出することを含む、方法。
【請求項１９】
生物学的試料における請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴＶポリ核酸の検出方法であって、（ａ）試料ポリ核酸を抽出し、（ｂ）前記ポリ核酸を請求項９または１０記載の少なくとも１つのプローブとハイブリダイズさせ、および、（ｃ）該ハイブリダイズされたポリ核酸を検出することを含む、方法。
【請求項２０】
生物学的試料に存在する請求項１４記載のポリペプチド、または請求項１５記載の抗体を検出する方法であって、（ａ）前記ポリペプチドまたは抗体の存在を調べる生物学的試料を接触させ、および、（ｂ）該抗体および該ポリペプチドの間で形成された免疫学的複合体を検出することを含む、方法。
【請求項２１】
請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸の発現を低下

させ、または阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項２２】
センス配列およびアンチセンス配列を含むｉＲＮＡであり、ここで、該センスおよびアンチセンス配列はＲＮＡデュプレックスを形成し、および、該アンチセンス配列は請求項１から７いずれか１項に記載の再構成されたＴＴウイルスポリ核酸のヌクレオチド配列に対して十分に相補的なヌクレオチド配列を含む、請求項２１記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド。
【請求項２３】
請求項１５記載の抗体、または請求項２１もしくは２２記載のアンチセンスオリゴヌクレオチド、および適切な医薬担体を含む医薬組成物。
【請求項２４】
癌もしくは自己免疫疾患またはその初期段階の予防または治療用の医薬組成物の調製のための、請求項１５記載の抗体、または請求項２１もしくは２２記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドの使用。
【請求項２５】
前記自己免疫疾患が多発性硬化症（ＭＳ）、喘息、多発性関節炎、糖尿病、紅斑性狼瘡、腹腔疾患、潰瘍性結腸炎、またはクローン病である請求項２４記載の使用。
【請求項２６】
前記癌が乳癌、結直腸癌、膵臓癌、頸癌、ホジキンリンパ腫、Ｂ－リンパ腫、急性リンパ球性白血病、またはバーキットリンパ腫である請求項２４記載の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C12Q	*1/68*	*(2006.01)*	C12Q	1/68	A	4C085
C07K	*14/01*	*(2006.01)*	C07K	14/01		4C086
C07K	*16/08*	*(2006.01)*	C07K	16/08		4H045
A61K	*31/7088*	*(2006.01)*	A61K	31/7088		
A61K	*39/12*	*(2006.01)*	A61K	39/12		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61K	*48/00*	*(2006.01)*	A61K	48/00		
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	1/04		
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10		
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	11/06		
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	17/02		
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02		
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00		
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06		
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	G01N	33/53	D	
G01N	*33/569*	*(2006.01)*	G01N	33/569	L	
C12P	*21/08*	*(2006.01)*	C12P	21/08		

(31)優先権主張番号 EP10006541
(32)優先日 平成22年6月23日(2010.6.23)
(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 デ・ヴィリエルスー，エテルーミケレ
ドイツ連邦共和国、６９４８３・ヴァルトミヒェルバッハ、アイヒェンシュトラーセ・１
(72)発明者 ツアー・ハウゼン，ハラルド
ドイツ連邦共和国、６９４８３・ヴァルトミヒェルバッハ、アイヒェンシュトラーセ・１

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA11 AA12 AA14 BA32 CA02 CA09 EA04 GA11 HA01
HA09 HA14 HA15 HA17
4B063 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ43 QQ53 QR32 QR36 QR55
QR62 QR72 QR77 QR79 QS02 QS33 QS34 QS38 QX01
4B064 AG26 AG27 DA13 DA14
4B065 AA93X AA95X AA95Y AB01 AC14 BA01 CA24 CA25 CA45 CA46
4C084 AA13 NA14 ZA022 ZA622 ZA682 ZA892 ZA962 ZB082 ZB262 ZB272
ZC352
4C085 AA03 AA14 BA51 BB11 CC08 CC23 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA62 ZA68 ZA89
ZA96 ZB08 ZB26 ZB27 ZC35
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA01 DA75 DA76 DA86 EA20 EA31
EA51 EA53 FA74

【外国語明細書】
2016103996000001.pdf

专利名称(译)	重新使用的TT病毒分子用于诊断，预防和治疗癌症和自动免疫		
公开(公告)号	JP2016103996A	公开(公告)日	2016-06-09
申请号	JP2015196841	申请日	2015-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	德国癌症研究公共权益基金会		
申请(专利权)人(译)	德意志克雷布斯文件夹顺箱曾托时间		
[标]发明人	デヴィリエルスーエテルミケレ ツアーハウゼンハラルド		
发明人	デ·ヴィリエルスー,エテル-ミケレ ツアー·ハウゼン,ハラルド		
IPC分类号	C12N15/09 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12Q1/68 C07K14/01 C07K16/08 A61K31/7088 A61K39/12 A61K39/395 A61K48/00 A61P1/04 A61P3/10 A61P11/06 A61P17/02 A61P19/02 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 G01N33/53 G01N33/569 C12P21/08		
CPC分类号	A61P1/04 A61P11/06 A61P17/02 A61P19/02 A61P25/00 C07K14/005 C12N2750/00022 C12N2750/00043 C12Q1/701		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12Q1/68.A C07K14/01 C07K16/08 A61K31/7088 A61K39/12 A61K39/395.N A61K48/00 A61P1/04 A61P3/10 A61P11/06 A61P17/02 A61P19/02 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/06 G01N33/53.D G01N33/569.L C12P21/08 C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N15/113.100.Z C12N15/12 C12N15/34 C12N15/57 C12N15/62.Z C12N15/64.Z C12Q1/6881.Z		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/AA12 4B024/AA14 4B024/BA32 4B024/CA02 4B024/CA09 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA01 4B024/HA09 4B024/HA14 4B024/HA15 4B024/HA17 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QR79 4B063/QS02 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS38 4B063/QX01 4B064/AG26 4B064/AG27 4B064/DA13 4B064/DA14 4B065/AA93X 4B065/AA95X 4B065/AA95Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA622 4C084/ZA682 4C084/ZA892 4C084/ZA962 4C084/ZB082 4C084/ZB262 4C084/ZB272 4C084/ZC352 4C085/AA03 4C085/AA14 4C085/BA51 4C085/BB11 4C085/CC08 4C085/CC23 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA62 4C086/ZA68 4C086/ZA89 4C086/ZA96 4C086/ZB08 4C086/ZB26 4C086/ZB27 4C086/ZC35 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA01 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA31 4H045/EA51 4H045/EA53 4H045/FA74		
代理人(译)	小野 诚 金山 贤教 安藤健二		
优先权	12/952300 2010-11-23 US 12/821634 2010-06-23 US 2010014907 2010-11-23 EP 2010006541 2010-06-23 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：通过识别明显与癌症或自身免疫性疾病等疾病相关的特定Torque teno（TT）病毒，为诊断和治疗提供手段。解决方案：公开了一种重排的TT病毒多核酸（a）特异性TT病毒序列，和（b）编码多肽的核苷酸序列，其显示与癌症和自身免疫疾病

相关的哺乳动物蛋白质的同源性，所述哺乳动物蛋白质能够自主复制以用于癌症和自身免疫等疾病的诊断，预防和治疗。优选地，重排的TT病毒多核酸作为单链或双链染色体染色体外附加体存在。进一步优选地，TT病毒多核酸是单链DNA。具体图：无

(21)出願番号	特願2015-196841 (P2015-196841)
(22)出願日	平成27年10月2日 (2015.10.2)
(62)分割の表示	特願2013-515772 (P2013-515772)の分割
原出願日	平成23年6月24日 (2011.6.24)
(31)優先権主張番号	12/952,300
(32)優先日	平成22年11月23日 (2010.11.23)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	12/821,634
(32)優先日	平成22年6月23日 (2010.6.23)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	EP10014907
(32)優先日	平成22年11月23日 (2010.11.23)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　500030655
ドイチェス　クレブスフォルシュンクスツェントルム
ドイツ連邦共和国　ハイデルベルク　デー－６９１２０　イム　ノイエンハイマーフェルト　２８０
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉　道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森　一輝

最終頁に続く