

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-516593

(P2005-516593A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int.Cl. ⁷		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 N 15/09		C 1 2 N 15/00		A 2 G O 4 5	
A O 1 K 67/027		A O 1 K 67/027		4 B O 2 4	
A 6 1 K 38/00		A 6 1 K 39/395		E 4 B O 6 3	
A 6 1 K 39/395		A 6 1 K 39/395		T 4 B O 6 5	
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00		4 C O 8 4	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有		(全 266 頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2003-551277 (P2003-551277)	(71) 出願人	501398064	最終頁に続く	
(86) (22) 出願日	平成14年12月6日 (2002.12.6)		アジェンシス, インコーポレイテッド		
(85) 翻訳文提出日	平成16年8月5日 (2004.8.5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 904		
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/039274		04, サンタ モニカ, 17ティーエ		
(87) 国際公開番号	W02003/050255		イチ ストリート 1545		
(87) 国際公開日	平成15年6月19日 (2003.6.19)	(74) 代理人	100078282	最終頁に続く	
(31) 優先権主張番号	10/013,312		弁理士 山本 秀策		
(32) 優先日	平成13年12月7日 (2001.12.7)	(74) 代理人	100062409		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明		
		(74) 代理人	100113413		
			弁理士 森下 夏樹		
		(72) 発明者	ライタノ, アーサー ビー,	最終頁に続く	
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 900		
			66, ロス アンジェルス, ローズ		
			アベニュー 12685		

(54) 【発明の名称】 癌の処置および検出において有用な 193P1E1B と称される、核酸および対応タンパク質

(57) 【要約】

新規遺伝子 0193P1E1B (193P1E1B とも称される) およびそのコードタンパク質、ならびにその改変体が記載される。ここで、193P1E1B は、正常な成体組織における組織特異的発現を示し、そして、表 I に列挙される癌において異常に発現される。その結果、193P1E1B は、癌についての診断的、予後的、予防的および／または治療的な標的を提供する。193P1E1B 遺伝子もしくはそのフラグメント、またはそれらのコードタンパク質もしくはその改変体、またはそれらのフラグメントは、体液性免疫応答または細胞性免疫応答を惹起するために使用され得る；193P1E1B と反応性の抗体または T 細胞は、能動免疫または受動免疫において使用され得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組成物であって、以下：

a) 図 2 のタンパク質の状態を調節する物質、または b) 図 2 のタンパク質によって調節され、それによって図 2 のタンパク質を発現する細胞の状態が調節される分子を含む、組成物。

【請求項 2】

生理学的に受容可能なキャリアをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ヒト単位用量形態で請求項 1 に記載の組成物を含む、薬学的組成物。

10

【請求項 4】

前記物質が、図 2 のタンパク質に関するタンパク質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

モノクローナルである、請求項 4 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 6】

ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 7】

請求項 4 に記載の抗体を産生する、非ヒトトランスジェニック動物。

【請求項 8】

請求項 5 に記載のモノクローナル抗体を産生する、ハイブリドーマ。

20

【請求項 9】

図 2 のタンパク質を発現する細胞に細胞傷害性薬剤または診断剤を送達する方法であって、該方法は：

請求項 4 に記載の抗体またはそのフラグメントに結合体化した該細胞傷害性薬剤または該診断剤を提供する工程；および

該細胞を抗体－薬剤結合体またはフラグメント－薬剤結合体に曝露する工程を含む、方法。

【請求項 10】

前記物質が、抗体またはそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドを含み、該抗体またはそのフラグメントのいずれかが、図 2 のタンパク質に免疫特異的に結合する、請求項 1 に記載の組成物。

30

【請求項 11】

図 2 に示されるアミノ酸配列全体に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 相同である、請求項 1 に記載のタンパク質。

【請求項 12】

前記物質が、図 2 のタンパク質に関するタンパク質を含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の組成物であって、前記物質が以下：

40

a) 図 2 のタンパク質のうちの 8 個、9 個、10 個または 11 個連続したアミノ酸のペプチド；

b) 表 V I I I ～表 X X I に記載のペプチド；

c) 表 X X I I ～表 X L V に記載のペプチド；または

d) 表 X L V I ～表 X L I X に記載のペプチド

を含む、組成物。

【請求項 14】

前記物質が、図 2 のタンパク質のアミノ酸配列由来の C T L ポリペプチドまたはそのアナログを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

50

請求項 1 4 に記載の組成物であって、ただし、エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 1 6】

前記物質が、表 V I I I ～表 X X I に記載される C T L ポリペプチドを含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の組成物であって、ただし、前記ポリペプチドは、図 2 のタンパク質のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 1 8】

前記物質が、図 2 のアミノ酸配列由来の抗体ポリペプチドエピトープを含む、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の組成物であって、ただし、前記エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 2 0】

前記抗体エピトープが、前記ペプチドの末端まで任意の整数で増える、図 2 のうちの少なくとも 5 アミノ酸のペプチド領域を含み、ここで該エピトープが、以下：

a) 図 5 の親水性プロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

b) 図 6 のヒドロパシープロファイルにおいて 0.5 よりも小さい値を有するアミノ酸位置； 20

c) 図 7 の接触可能残基の % のプロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

d) 図 8 の平均可焼性プロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

e) 図 9 の β -ターンプロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

f) a) ～ e) のうちの少なくとも 2 つの組み合わせ；

g) a) ～ e) のうちの少なくとも 3 つの組み合わせ；

h) a) ～ e) のうちの少なくとも 4 つの組み合わせ；または

i) a) ～ e) のうちの少なくとも 5 つの組み合わせ； 30

から選択されるアミノ酸位置を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の組成物であって、ただし、前記エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 1 に記載のタンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 2 3】

図 2 に記載の核酸分子を含む、請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチドであって、ただし、前記コードされたタンパク質は、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、ポリヌクレオチド。 40

【請求項 2 5】

前記物質が、図 2 の核酸配列のコード配列を含むポリヌクレオチドを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

請求項 1 1 に記載の少なくとも 2 つのタンパク質をコードする、請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 7】

請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチドに対して完全に相補的であるポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 28】

請求項 22 に記載のポリヌクレオチドに対して完全に相補的であるポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 29】

前記物質が、a) 193P1E1Bコード配列を有するポリヌクレオチドを切断するリボザイム、またはb) 該リボザイムをコードする核酸分子；および生理学的に受容可能なキャリアを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記物質がヒト T 細胞を含み、該 T 細胞が、特定の HLA 分子の状況において 193P1E1B ペプチド部分配列を特異的に認識する、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 31】

図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節する方法であって、該方法は、該細胞に請求項 1 に記載の細胞の組成物を投与する工程を包含し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節する方法であって、該方法は、該細胞に、抗体またはそのフラグメントを投与する工程を包含し、該抗体またはフラグメントのいずれかが、193P1E1B 関連タンパク質に特異的に結合し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

【請求項 33】

請求項 31 に記載の、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節する方法であって、該方法は、該細胞に、193P1E1B 関連タンパク質を投与する工程を包含し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

20

【請求項 34】

請求項 31 に記載の、193P1E1B を発現する癌細胞を調節する方法であって、該方法は、該細胞に、193P1E1B 関連タンパク質のコード配列を含むポリヌクレオチドまたは 193P1E1B 関連タンパク質のコード配列に対して相補的なポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを投与する工程を包含し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

【請求項 35】

図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節する、請求項 33 に記載の方法であって、該方法は、該細胞に、図 2 のタンパク質をコードするポリヌクレオチドを切断するリボザイムを投与する工程を包含し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

30

【請求項 36】

図 2 のタンパク質および特定の HLA 分子を発現する癌細胞を調節する、請求項 31 に記載の方法であって、該方法は、ヒト T 細胞を該癌細胞に投与する工程であって、該 T 細胞が図 2 のタンパク質のペプチド部分配列を特異的に認識する一方で、該部分配列が特定の HLA 分子の状況にある工程、を包含し、それによって、増殖または生存が阻害される、方法。

【請求項 37】

請求項 31 に記載の方法であって、該方法は、単鎖モノクローナル抗体をコードするヌクレオチドを送達するベクターを投与し、それにより、該コードされた単鎖抗体が、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞内で細胞内発現される工程、を包含する、方法。

40

【請求項 38】

図 2 のタンパク質に対する哺乳動物免疫応答を生じる方法であって、該方法は、該哺乳動物の免疫系の細胞を、以下：

a) 193P1E1B 関連タンパク質および／または

b) 該タンパク質をコードするヌクレオチド配列

の一部分に曝露し、それにより、該タンパク質に対する免疫応答が生じる工程を包含する、方法。

50

【請求項 39】

請求項 38 に記載の免疫応答を生じる方法であって、該方法は：

少なくとも 1 つの T 細胞エプトープまたは少なくとも 1 つの B 細胞エプトープを含む、193P1E1B 関連タンパク質を提供する工程；および

該エプトープを哺乳動物免疫系の T 細胞または B 細胞とそれぞれ接触させ、それによって該 T 細胞または B 細胞が活性化される工程、
を包含する、方法。

【請求項 40】

前記免疫系細胞が B 細胞であり、それによって、誘導された B 細胞が、前記 193P1E1B 関連タンパク質に特異的に結合する抗体を生成する、請求項 39 に記載の方法。

10

【請求項 41】

前記免疫系細胞が細胞傷害性 T 細胞 (CTL) である T 細胞であり、それによって、活性化された CTL が、前記 193P1E1B 関連タンパク質を発現する自己細胞を殺傷する、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記免疫系細胞が、ヘルパー T 細胞 (HTL) である T 細胞であり、それによって前記活性化 HTL が、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の細胞傷害活性または B 細胞の抗体産生活性を促進するサイトカインを分泌する、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

請求項 39 に記載の方法であって、前記提供する工程が、図 2 に示されるアミノ酸配列全体に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 相同である 193P1E1B 関連タンパク質を提供する、方法。

20

【請求項 44】

サンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質または 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドの存在を検出するための方法であって、該方法は：

該サンプルを、193P1E1B 関連タンパク質または 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドとそれぞれ特異的に結合する請求項 1 に記載の物質と接触させる工程；および

該物質と該 193P1E1B 関連タンパク質との複合体、または該物質と該 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドとの複合体が存在するか否かを、それぞれ決定する工程、
を包含する、方法。

30

【請求項 45】

サンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質の存在を検出するための請求項 44 に記載の方法であって、該方法は：

該サンプルを、抗体またはそのフラグメントと接触させる工程であって、該抗体またはそのフラグメントのいずれかが該 193P1E1B 関連タンパク質と特異的に結合する、工程；および

該抗体またはそのフラグメントと該 193P1E1B 関連タンパク質との複合体が存在するか否かを決定する工程、
を包含する、方法。

40

【請求項 46】

癌を有しているかまたは癌を有する疑いのある患者からサンプルを採取する工程をさらに包含する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

サンプル中の図 2 のタンパク質の mRNA の存在を検出するための請求項 44 に記載の方法であって、該方法は：

少なくとも 1 つのプライマーを用いた逆転写によって該サンプルから cDNA を生成する工程；

193P1E1B ポリヌクレオチドをセンスプライマーおよびアンチセンスプライマーとして使用してこのように生成された cDNA を増幅させる工程であって、該センスプラ

50

イマーおよび該アンチセンスプライマーとして使用された該 1 9 3 P 1 E 1 B ポリヌクレオチドが、1 9 3 P 1 E 1 B c D N A を増幅させるために役立つ、工程；ならびに

該増幅された 1 9 3 P 1 E 1 B c D N A の存在を検出する工程、
を包含する、方法。

【請求項 4 8】

癌を有しているかまたは癌を有する疑いのある患者由来の生物学的サンプルにおいて 1 つ以上の 1 9 3 P 1 E 1 B 遺伝子産物をモニタリングするための請求項 4 4 に記載の方法であって、該方法は：

個体由来の組織サンプル中の細胞によって発現される 1 つ以上の 1 9 3 P 1 E 1 B 遺伝子産物の状態を決定する工程；

このように決定された状態を、対応する正常なサンプルにおける 1 つ以上の 1 9 3 P 1 E 1 B 遺伝子産物の状態と比較する工程；および

該正常なサンプルに対する該サンプル中の 1 9 3 P 1 E 1 B の 1 つ以上の変更されたレベルまたは異常な遺伝子産物の存在を同定する工程、
を包含する、方法。

【請求項 4 9】

1 9 3 P 1 E 1 B m R N A または 1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質の 1 つ以上の上昇した遺伝子産物が存在するか否かを決定する工程をさらに包含し、それによって前記正常な組織サンプルと比較した前記試験サンプル中の 1 つ以上の上昇した遺伝子産物の存在が、癌の存在または状態を示す、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記試験サンプルが、表 I に記載の組織のものであり、そして前記癌が、表 I に記載の組織中で生じる、請求項 4 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（米国連邦によって支援された研究の下での、本発明に対する権利に対する陳述）
適用されない。

【0 0 0 2】

（発明の分野）

本明細書中に記載の発明は、1 9 3 P 1 E 1 B と称され、特定の癌において発現される、遺伝子およびそれによってコードされるタンパク質に関し、本発明は、1 9 3 P 1 E 1 B を発現する癌の管理において有用である、診断方法および治療方法、ならびに組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

（発明の背景）

癌は、冠状動脈疾患（c o r o n a r y d i s e a s e）に次いで、ヒトの第 2 位の死因である。全世界では、数百万の人々が、毎年癌により死亡している。米国単独では、A m e r i c a n C a n c e r S o c i e t y によって報告されるように、癌は毎年 5 0 万人をはるかに超える人々の死亡を引き起こしており、毎年 1 2 0 万あまりの新たな症例が診断されている。心臓疾患による死亡は顕著に減少している一方で、癌に起因する死亡は、一般に増加傾向にある。次世紀の初期には、癌は主な死因になると予測されている。

【0 0 0 4】

全世界で、いくつかの癌が主要な死因（k i l l e r）として顕著である。特に、肺、前立腺、胸部、結腸、膵臓、および卵巣の癌腫は、癌による主な死因を代表する。これらおよび事実上全ての他の癌腫は、共通の致死的特徴を共有している。ごくわずかな例外はあるが、癌腫が原因の転移性疾患は、致命的である。さらに、初期段階ではその原発性癌を生き延びた癌患者についてすら、その生活が劇的に変化したという共通の経験が示され

10

20

30

40

50

ている。多くの癌患者は、再発または処置の失敗についての可能性を認識することによって駆り立てられる、強い不安を経験する。多くの癌患者は、処置後に肉体的衰弱を経験している。さらに、多くの癌患者は、再発を経験する。

【0005】

全世界で、前立腺癌は、男性において4番目に最も優勢な癌である。北アメリカおよび北欧では、前立腺癌は、男性において断然最も一般的な癌であり、そして男性における癌による死亡の第2位の原因である。米国単独では、肺癌に次いで、30,000人をはるかに超える男性がこの疾患で毎年死亡している。これらの数字の規模にもかかわらず、転移性の前立腺癌に対する有効な処置は未だ存在しない。外科的前立腺切除、放射線療法、ホルモン除去(hormone ablation)療法、外科的去勢および化学療法は、主要な処置様式であり続けている。不運にも、これらの処置は、多くの者にとって無効であり、かつしばしば、所望されない結果を伴う。

10

【0006】

診断現場において、初期段階の局所腫瘍を正確に検出し得る前立腺腫瘍マーカーが存在しないことは、この疾患の診断および管理における大きな限界を残している。血清の前立腺特異抗原(PSA)アッセイは非常に有用なツールであるが、その特異性および一般的有用性は、いくつかの重大な点が欠如していると広く考えられている。

【0007】

前立腺癌についてのさらなる特異的マーカーを同定することにおける進歩は、マウスにおいてこの疾患の異なる病期を再現し得る前立腺癌異種移植片の生成により改善されてきた。LAPC(Los Angeles Prostate Cancer)異種移植片は、重症複合型免疫不全(SCID)マウスにおける継代を生き延び、かつアンドロゲン依存性からアンドロゲン非依存性への移行を模倣する能力を示した、前立腺癌異種移植片である(Kleinら、1997、Nat. Med. 3:402)。より近年同定された前立腺癌マーカーとしては、以下が挙げられる:PCTA-1(Suら、1996、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7252)、前立腺特異膜(PSM)抗原(Pintoら、Clin Cancer Res 1996年9月2日(9):1445-51)、STEAP(Hubertら、Proc Natl Acad Sci USA 1999年12月7日;96(25):14523-8)および前立腺幹細胞抗原(PSCA)(Reiterら、1998、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:1735)。

20

30

【0008】

PSA、PSM、PCTAおよびPSCAのような以前に同定されたマーカーは、前立腺癌を診断してこれを処置する取り組みを促進したが、診断および治療をさらに改善するために、前立腺癌および関連する癌に対するさらなるマーカーおよび治療標的を同定する必要がある。

【0009】

腎臓細胞癌腫(RCC)は、成人悪性疾患の約3%を占める。一旦、腺腫が直径2~3cmに到達すると、悪性疾患の潜在性が存在する。成人では、2つの主な悪性腎臓腫瘍は、腎臓細胞の腺腫および腎盂または尿管の移行細胞癌腫である。腎臓細胞腺癌の発生数は、米国で29,000症例を超えると見積もられており、そして1998年にこの疾患によって11,600人を超える患者が死亡した。移行細胞癌腫は、それほど頻繁ではなく、米国において1年あたり約500症例ほどの発生数である。

40

【0010】

手術は、何十年もの間、腎臓細胞腺癌の主な治療法であった。近年まで、転移性疾患は、あらゆる全身性治療に対して難治性であった。全身治療(特に、免疫治療)の近年の開発に伴い、転移性腎臓細胞癌腫は、許容可能な応答の可能性を伴って、適切な患者において積極的にアプローチされ得る。それにもかかわらず、これらの患者に対する有効な治療の必要性が存在し続けている。

【0011】

50

米国における癌の全ての新しい症例のうち、膀胱癌は、男性において約 5 %（最も一般的な新生物の 5 番目）および女性において 3 %（最も一般的な新生物の 8 番目）に相当する。発生数はゆるやかに増加し、高齢人口の増加と一致する。1998 年には、男性における 39,500 症例および女性における 15,000 症例を含め、推定で 54,500 症例であった。米国における年齢調整された（age-adjusted）発生率は、男性について 100,000 人当たり 32 人、および女性において 100,000 人当たり 8 人である。3:1 の歴史的な男性/女性比は、女性における喫煙パターンに関連して減少し得る。1998 年に膀胱癌で推定 11,000 人が死亡した（男性 7,800 人および女性 3,900 人）。膀胱癌発生率および死亡率は、年齢に伴って大きく増加し、そして集団がより高齢化するにつれて問題も増す。

10

【0012】

大部分の膀胱癌は、膀胱中で再発する。膀胱癌は、膀胱の経尿道的切除術（TUR）と膀胱内化学療法または免疫療法との組み合わせを用いて管理される。膀胱癌の多病巣性の性質および再発性の性質は、TUR の限界を指摘する。大部分の筋肉侵潤性癌は、TUR 単独では治癒しない。根治的膀胱切除術および尿再交通（urinary diversion）は、癌を切除するための最も効果的な手段であるが、尿の機能および性的機能に対して否定できない影響を保有する。膀胱癌患者に有益な処置様式の顕著な必要性が存在し続けている。

【0013】

米国において 2000 年には、93,800 症例の結腸癌および 36,400 症例の直腸癌を含め、推定 130,200 症例の結腸直腸癌が生じた。結腸直腸癌は、男性および女性における三番目に一般的な癌である。発生率は、1992 年～1996 年の間、有意に減少した（1 年あたり -2.1 %）。調査は、これらの減少が、ポリープが侵襲性癌へと進行するのを予防する、スクリーニングおよびポリープ除去の増加に起因していることを示唆する。2000 年には推定 56,300 人が死亡（47,700 人は結腸癌、8,600 人は直腸癌による）、米国での癌死亡者全体の約 11 % を占めた。

20

【0014】

現在、手術が、結腸直腸癌、および広がっていない癌のための最も一般的な治療形態であり、これは頻繁に治癒的である。化学療法または化学療法に加えての放射線照射は、癌が腸壁に深く穿孔しているかまたはリンパ節に広がっている大部分の患者に対して手術前または手術後に提供される。永久的な人工肛門形成（身体の排泄物を排除するための腹部開口部の形成）は、結腸癌について時折必要とされ、そして直腸癌については頻繁に要求される。結腸直腸癌についての効果的な診断様式および処置様式の必要性が存在し続けている。

30

【0015】

2000 年には、肺癌および気管支癌の推定 164,100 の新たな症例が存在し、これは、米国癌診断全体の 14 % を占めた。肺癌および気管支癌の発生率は、1984 年の 100,000 人中 86.5 人という高さから 1996 年の 70.0 人へと、男性において有意に減少している。1990 年代、女性の間での増加率は低下し始めた。1996 年には、女性における発生率は、100,000 人中 42.3 人であった。

40

【0016】

肺癌および気管支癌は、2000 年に推定 156,900 人の死亡者を生じ、これは、癌死亡者全体の 28 % を占めた。1992 年～1996 年の間、肺癌による死亡率は、男性の間で有意に減少した（1 年あたり -1.7 %）一方で、女性についての死亡率は依然として有意に増加している（1 年あたり 0.9 %）。1987 年以来、より多くの女性が乳癌（40 年よりも長期にわたって、女性における癌による死亡の主な原因であった）よりも肺癌によって毎年死亡している。肺癌発生率および死亡率の減少は、過去 30 年にわたる喫煙率の減少に起因している可能性が最も高い；しかし、女性の間での喫煙パターンの減少は、男性の減少に遅れている。成人におけるタバコの使用の減少が鈍くなっているが、若者におけるタバコの使用が再度増加していることは、重大である。

50

【0017】

肺癌および気管支癌についての処置選択肢は、癌の型および病期によって決定され、選択肢としては、手術、放射線療法および化学療法が挙げられる。多くの局所性の癌については、手術が通常選り抜きの処置である。この疾患は、通常、発見されるときまでに広がっているため、放射線療法および化学療法が、手術と組み合わせてしばしば必要とされる。化学療法単独または放射線療法と組み合わせた化学療法は、小細胞肺癌についての選り抜きの処置であり；このレジメンでは、大きな%の患者が寛解を経験し、これはいくつかの場合において長く持続する。しかし、肺癌および気管支癌についての効果的な処置アプローチおよび診断アプローチの必要性が存在し続けている。

【0018】

乳癌の推定182,800の新しい侵襲性症例が、2000年の間に米国の女性の間で生じると予測された。さらに、乳癌の約1,400の新しい症例が、2000年に男性において診断されると予測された。1980年代における一年当たり約4%の増加後、女性における乳癌発生率は、1990年代に100,000人当たり約110.6症例に頭打ちとなった。

【0019】

米国単独で、乳癌に起因して、2000年に推定41,200人が死亡した（40,800人が女性、400人が男性）。乳癌は、女性における癌による死亡の2番目に主要なものである。最近のデータによると、死亡率は、1992年～1996年の間に有意に減少しており、白人および黒人の両方の若い女性の間で最も大きく減少していた。これらの減少は、おそらく、より早期の検出および処置の改善の結果であった。

【0020】

医学的環境および患者の好みを考慮にいと、乳癌の処置は、以下を含み得る：腫瘍摘除（腫瘍の局所的な除去）および脇下リンパ節の除去；乳房切除（乳房の外科的除去）および脇下リンパ節の除去；放射線療法；化学療法；またはホルモン療法。しばしば、2つ以上の方法が組み合わせて使用される。多数の研究が、初期段階の疾患について、腫瘍切除に加えた放射線療法の後の長期生存率が、改変された根本的な乳房切除後の生存率と同様であることを示している。再建技術における顕著な進歩は、乳房切除後の乳房再建についていくつかの選択肢を提供する。近年、このような再建は、乳房切除と同時にに行われている。

【0021】

適切な量の周囲の正常胸部組織を伴う非浸潤性乳管癌（DCIS）の局所切除によって、DCISの局所的な再発を防ぎ得る。胸部への放射線照射および／またはタモキシフェンによって、残っている胸部組織におけるDCISの発生機会が低減され得る。未処置のままであるとDCISは発達して浸潤性乳癌になり得るので、このことは重要である。それにもかかわらず、これらの処置には、深刻な副作用または後遺症が存在する。それゆえ、有効な乳癌処置の必要性が存在する。

【0022】

2000年の米国において卵巣癌の推定23,100の新症例が存在した。卵巣癌は女性における全ての癌の4%を占め、婦人科癌において第2位に位置付けられている。1992年～1996年の間において、卵巣癌の発生率は、有意に低下した。卵巣癌の結果として、2000年には推定14,000人が死亡した。卵巣癌は、女性生殖系の他のいかなる癌よりも多数の死亡者を生じる。

【0023】

手術、放射線療法、および化学療法は、卵巣癌についての処置選択肢である。外科的手術としては、通常、卵巣の一方または両方の切除、ファローピウス管の切除（卵管卵巣摘出術）、および子宮の切除（子宮摘出術）が挙げられる。いくつかの非常に初期の腫瘍において、子供を持つことを望む若い女性において特に、関与する卵巣のみが除去される。進行した疾患では、腹腔内の疾患全てを除去して化学療法の効果を増強することが試みられる。卵巣癌についての効果的な処置選択肢についての重要な必要性が存在し続ける。

10

20

30

40

50

【0024】

2000年の米国において膵臓癌の推定28,300の新症例が存在した。過去20年間にわたって、膵臓癌の割合は、男性において減少している。女性の間での割合は、およそ一定のままであるが、減少し始めるかもしれない。膵臓癌により、2000年に米国において推定28,200人が死亡した。過去20年間にわたって、男性における死亡率は僅かであるが有意に減少している（1年間で約-0.9%）が、その一方で、その割合が女性においては僅かに上昇した。

【0025】

手術、放射線療法、および化学療法は、膵臓癌についての処置選択肢である。これらの処置選択肢は、多くの患者において生存を長期化し得、そして／またはその症状を軽減し得るが、大部分の人に対して治癒を生み出すようではない。膵臓癌についてのさらなる治療選択肢および診断的選択肢に対しての重大な必要性が存在する。

10

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0026】

（発明の要旨）

本発明は、193P1E1Bと称される遺伝子に関し、この遺伝子は、表Iに列挙される癌において過剰発現されることが現在見出されている。正常組織における193P1E1B遺伝子発現のノーザンブロット発現分析は、成人組織における制限された発現パターンを示す。193P1E1Bのヌクレオチド配列（図2）およびアミノ酸配列（図2および図3）を提供する。正常成人組織における193P1E1Bの組織関連プロフィールは、表1で列挙された組織において観察された過剰発現とあわせて、193P1E1Bが少なくともいくつかの癌において異常に過剰発現されており、したがって、表Iで列挙された組織のような組織の癌について有用な診断標的、予防標的、予後診断標的および／または治療標的として役立つことを示す。

20

【0027】

本発明は、以下を提供する：193P1E1Bの遺伝子、mRNAおよび／またはコード配列の全部または一部（好ましくは単離された形態）に対応するかまたは相補的なポリヌクレオチド（193P1E1B関連タンパク質をコードするポリヌクレオチド、および4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、または25個を超えて連続するアミノ酸のフラグメントをコードするポリヌクレオチドを含む）；193P1E1B関連タンパク質の少なくとも30個、35個、40個、45個、50個、55個、60個、65個、70個、80個、85個、90個、95個、100または100を超えて連続するアミノ酸、ならびにそのペプチド／タンパク質自体；193P1E1Bの遺伝子配列もしくはmRNA配列またはそれらの一部に対して相補的であるかまたはそれらに対して少なくとも90%の相同性を有する、DNA、RNA、DNA／RNAハイブリッド、および関連分子、ならびにポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド；ならびに193P1E1B遺伝子、193P1E1B mRNAまたは193P1E1Bコードポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド。193P1E1BをコードするcDNAおよび遺伝子を単離するための手段もまた提供される。193P1E1Bポリヌクレオチドを含む組換えDNA分子、このような分子で形質転換または形質導入された細胞、および193P1E1B遺伝子産物の発現のための宿主-ベクター系もまた、提供される。本発明はさらに、193P1E1Bタンパク質およびそれらのポリペプチドフラグメントに結合する抗体を提供し、これらの抗体としては、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体、マウス抗体および他の哺乳動物抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体、ならびに検出可能なマーカ-または治療剤で標識された抗体が挙げられる。特定の実施形態においては、ただし、図2の核酸配列の全体はコードされず、そして／または図2のアミノ酸配列全体は調製されない。特定の実施形態では、図2の核酸配列全体がコードされ、そして／または図2のア

30

40

50

ミノ酸配列全体が調製され、これらのいずれかは、それぞれのヒト単位投薬形態である。

【0028】

本発明は、種々の生物学的サンプル中での193P1E1Bのポリヌクレオチドおよびタンパク質の存在および状態を検出するための方法、ならびに193P1E1Bを発現する細胞を同定するための方法をさらに提供する。本発明の代表的な実施形態は、癌のような何らかの形態の増殖調節不全を有するかまたはそれらを有する疑いのある組織サンプルまたは血液学的サンプルにおいて、193P1E1B遺伝子産物をモニタリングするための方法を提供する。

【0029】

本発明は、193P1E1Bを発現する癌（例えば、表Iに列挙された組織の癌）を処置するための種々の免疫原性組成物または治療組成物およびストラテジー（193P1E1Bの転写、翻訳、プロセッシングまたは機能を阻害することを目的とした治療を含む）ならびに癌ワクチンをさらに提供する。1つの局面において、本発明は、ヒト被験体において193P1E1Bを発現する癌を処置するための組成物、ならびにそれらを含む方法を提供し、ここで、この組成物は、ヒトの用途について適切なキャリアならびに193P1E1Bの産生または機能を阻害する1つ以上の薬剤のヒトの単位用量を含む。好ましくは、このキャリアは、特有のヒトキャリアである。本発明の別の局面において、この薬剤は、193P1E1Bタンパク質と免疫反応性の部分である。このような部分の非限定的な例としては、抗体（例えば、単鎖、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体またはヒト抗体）、（天然に存在しているかまたは合成された）それらの機能的等価物ならびにそれらの組合せが挙げられるがこれらに限定されない。これらの抗体は、診断的部分または治療的部分に結合体化され得る。別の局面において、この薬剤は、本明細書中で定義されるような低分子である。

【0030】

別の局面において、この薬剤は、193P1E1Bに対するCTL応答を誘導するためのヒトにおけるHLAクラスI分子に結合する細胞傷害性Tリンパ球（CTL）エピトープを含む1以上のペプチド、および／またはヒトにおいてHLAクラスII分子に結合してHTL応答を誘発するヘルパーTリンパ球（HTL）エピトープを含む1以上のペプチドを含む。本発明のペプチドは、同一のポリペプチド分子または1以上の別個のポリペプチド分子であり得る。本発明のさらなる局面において、この薬剤は、上記のようなCTL応答またはHTL応答を刺激するペプチドのうちの1つ以上を発現する1つ以上の核酸分子を含む。本発明のさらに別の局面において、この1つ以上の核酸分子は、上記のような193P1E1Bと免疫学的に反応する部分を発現し得る。この1つ以上の核酸分子はまた、193P1E1Bの産生を阻害する分子であり得るか、またはこれをコードし得る。このような分子の非限定的な例としては、193P1E1Bの産生にとって必須のヌクレオチド配列に相補的な分子（例えば、アンチセンス配列、または193P1E1B産生にとって必須のヌクレオチド二重らせんと三重らせんを形成する分子）または193P1E1B mRNAを溶解するのに効果的なリボザイムが挙げられるがこれらに限定されない。

【0031】

親タンパク質（例えば、改変体1、改変体2など）に関して表VIII-XXIおよびXXII-XXIX（集合的にHLAペプチド表（HLA Peptides Table）とする）に示される任意のペプチドの開始位置を決定するために、以下の3つの因子を参照することに留意すること：特定の改変体、HLAペプチド表におけるペプチド長、および表VIIIにおける検索ペプチド。一般に、固有の検索ペプチドを使用して、特定の改変体に対する特定のHLAペプチドを得る。そのそれぞれの親分子に対する各検索ペプチドの位置は、表VIIIに列挙される。したがって、検索ペプチドが位置「X」で開始した場合、これらの親分子におけるHLAペプチドの実際の位置を得るために表VIII-XXIおよびXXII-XXIXにおける各位置に対して値「X-1」を加えなければならない。例えば、特定の検索ペプチドがその親分子の150位で開始するとき、親分子に

おけるアミノ酸の位置を計算するために各H L A ペプチドアミノ酸の位置に1 5 0 - 1、すなわち1 4 9を加算しなければならない。

【0 0 3 2】

本発明の一つの実施形態は、集合的に表V I I I ~表X X I および表X X I I から表X L I Xにおいて少なくとも2度現れるH L A ペプチド、またはこのH L A ペプチドをコードするオリゴヌクレオチドを包含する。本発明の別の実施形態は、表V I I I ~表X X I に少なくとも1度現れ、かつ表X X I I ~表X L I Xに少なくとも1度現れるH L A ペプチド、またはこのH L A ペプチドをコードするオリゴヌクレオチドを包含する。

【0 0 3 3】

本発明の別の実施形態は、以下の特徴の1つ、2つ、3つ、4つ、あるいは5つ有するペプチド領域を含む抗体エピトープ、あるいはペプチド領域をコードするオリゴヌクレオチドである：

i) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸のペプチド領域（図3におけるそのタンパク質の全長までの任意の整数増分における）（図5の親水性プロフィールにおいて、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む）；

i i) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸のペプチド領域（図3におけるそのタンパク質の全長までの任意の整数増分における）（図6の親水性プロフィールにおいて、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1以下の値を有するかまたは0.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む）；

i i i) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸のペプチド領域（図3におけるそのタンパク質の全長までの任意の整数増分における）（図7の接近可能残基の%（P e r c e n t A c c e s s i b l e R e s i d u e s）プロフィールにおいて、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む）；

i v) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸のペプチド領域（図3におけるそのタンパク質の全長までの任意の整数増分における）（図8の平均可撓性（A v e r a g e F l e x i b i l i t y）プロフィールにおいて、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む）；

v) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸のペプチド領域（図3におけるそのタンパク質の全長までの任意の整数増分における）（図9のβターンプロフィールにおいて、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む）。

【0 0 3 4】

（発明の詳細な説明）

（節の概要）

I.) 定義

I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B ポリヌクレオチド

I I. A.) 1 9 3 P 1 E 1 B ポリヌクレオチドの使用

I I. A. 1.) 遺伝的異常のモニタリング

I I. A. 2.) アンチセンスの実施形態

I I. A. 3.) プライマーおよびプライマー対

I I. A. 4.) 1 9 3 P 1 E 1 B コード核酸分子の単離

I I. A. 5.) 組換え核酸分子および宿主ベクター系

I I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B 関連タンパク質

I I I. A.) モチーフ保有タンパク質の実施形態

I I I. B.) 1 9 3 P 1 E 1 B 関連タンパク質の発現

I I I. C.) 1 9 3 P 1 E 1 B 関連タンパク質の改変

I I I. D.) 1 9 3 P 1 E 1 B 関連タンパク質の使用

I V.) 1 9 3 P 1 E 1 B 抗体

10

20

30

40

50

- V.) 1 9 3 P 1 E 1 B 細胞免疫応答
- V I.) 1 9 3 P 1 E 1 B トランスジェニック動物
- V I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B の検出方法
- V I I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B 関連遺伝子およびそれらの産物の状態をモニタリングするための方法
- I X.) 1 9 3 P 1 E 1 B と相互作用する分子の同定
- X.) 治療法および組成物
 - X. A.) 抗癌ワクチン
 - X. B.) 抗体ベースの治療のための標的としての 1 9 3 P 1 E 1 B
 - X. C.) 細胞免疫応答のための標的としての 1 9 3 P 1 E 1 B 10
 - X. C. 1. ミニ遺伝子ワクチン
 - X. C. 2. ヘルパーペプチドと C T L ペプチドとの組み合わせ
 - X. C. 3. T 細胞プライミング剤と C T L ペプチドとの組み合わせ
 - X. C. 4. C T L ペプチドおよび／または H T L ペプチドでパルスした D C を含むワクチン組成物
 - X. D.) 養子免疫療法
 - X. E.) 治療目的または予防目的のためのワクチンの投与
- X I.) 1 9 3 P 1 E 1 B の診断的实施形態および予後的実施形態
- X I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質機能の阻害
 - X I I. A.) 細胞内抗体を用いた 1 9 3 P 1 E 1 B の阻害 20
 - X I I. B.) 組換えタンパク質を用いた 1 9 3 P 1 E 1 B の阻害
 - X I I. C.) 1 9 3 P 1 E 1 B の転写または翻訳の阻害
 - X I I. D.) 治療的戦略のための一般的考慮
- X I I I.) 1 9 3 P 1 E 1 B の調節因子の同定、性質決定および使用
- X I V.) キット／物品の製品
 - (I.) 定義

他に特に定義されていない限りは、本明細書中で使用される当該分野の全ての用語、記号、および他の科学的用語または専門用語は、本発明が関係している当業者によって一般的に理解されている意味を有するように意図される。いくつかの場合においては、一般的に理解されている意味を有する用語は、明確さおよび／または容易な参照のために本明細書中で定義され、そして本明細書中でこのような定義の包含は、当該分野で一般的に理解されている意味を超える実質的な差異を示すようには決して解釈されないはずである。本明細書中に記載されるかまたは参照される技術および手順（例えば、S a m b r o o k ら、M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l、第2版、(1989)編、C o l d S p r i n g H a r b o r L a b o r a t o r y P r e s s、C o l d S p r i n g H a r b o r、N. Y. に記載されている、広範囲に利用されている分子クローニング方法論）は、一般的に十分に理解されており、そして当業者によって、従来の方法論を用いて一般的に使用される。適切である場合には、商業的に入手可能なキットおよび試薬の使用を含む手順が、一般的には、製造業者によって定義されるプロトコルおよび／またはそうでなければ他に記載されているパラメーターに従って行われる。 30 40

【0035】

用語「進行した前立腺癌」、「局所的に進行した前立腺癌」、「進行した疾患」、および「局所的に進行した疾患」は、前立腺の莖膜を通じて拡大した前立腺癌を意味し、そして A m e r i c a n U r o l o g i c a l A s s o c i a t i o n (A U A) システムのもとでのステージ C の疾患、W h i t m o r e - J e w e t t システムのもとでのステージ C 1 ~ C 2 の疾患、および T N M (腫瘍、節、転移 (t u m o r、n o d e、m e t a s t a s i s)) システムのもとでのステージ T 3 ~ T 4 および N + の疾患を含むように意味される。一般的には、外科手術は、局所的に進行した疾患を有する患者については推奨されず、そしてこれらの患者は、臨床的に局在化した（器官に限定された）前立腺 50

癌を有している患者と比較して、実質的にあまり好ましくない結果を有する。局所的に進行した疾患は、前立腺の側縁を超えるしこり、あるいは前立腺の基部の上部の非対称性またはしこりの明白な証拠によって、臨床的に同定される。局所的に進行した前立腺癌は、現在は、腫瘍が前立腺の莢膜に侵入または浸潤するか、外科的な縁に伸びるか、あるいは精子の小包に侵入する場合には、根治的な前立腺切除後に病理学的に診断される。

【0036】

「ネイティブなグリコシル化パターンを改変すること」は、本明細書中の目的のために、ネイティブ配列の193P1E1Bにおいて見出される1つ以上の炭水化物部分を除去すること（内在するグリコシル化部位を除去することによってか、または化学的手段および／もしくは酵素的手段によってグリコシル化を除去することによってのいずれかで）、および／あるいはネイティブ配列の193P1E1Bに存在しない1つ以上のグリコシル化部位を付加することを意味することを意図する。さらに、この句は、ネイティブタンパク質のグリコシル化の質的な変化を含み、種々の炭水化物部分の存在の性質および比率の変化に関する。

10

【0037】

用語「アナログ」は、構造的に類似するか、別の分子と類似する特性または一致する特性を共有する分子をいう（例えば、193P1E1B関連タンパク質）。例えば、193P1E1Bタンパク質のアナログは、193P1E1Bに特異的に結合する抗体またはT細胞によって特異的に結合され得る。

【0038】

用語「抗体」は、最も広範な意味で使用される。従って、「抗体」は、天然に存在し得るか、または慣習なハイブリドーマ技術によって産生されるモノクローナル抗体のような人工物であり得る。抗193P1E1B抗体は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体ならびに抗原結合ドメインおよび／またはこれらの抗体の1つ以上の相補的決定領域を含むフラグメントを含む。

20

【0039】

「抗体フラグメント」は、標的に結合する免疫グロブリン分子の可変領域の少なくとも一部分（すなわち、抗原結合領域）として定義される。1つの実施形態において、これは、単一の抗193P1E1B抗体およびそのクローン（アゴニスト、アンタゴニストおよび中和抗体が挙げられる）ならびにポリエピトープの（polyepitopic）特異性を有する抗193P1E1B抗体組成物を特に網羅する。

30

【0040】

用語「コドン最適化配列」は、約20%未満の使用頻度を有する任意のコドンを置換することによって特定の宿主種について最適化されたヌクレオチド配列をいう。偽ポリアダニル化配列の除去、エキソン／イントロンスプライシングシグナルの除去、トランスポゾン様リピートの除去および／またはコドン最適化に加えてGC含量の最適化によって、所定の宿主種における発現について最適化されたヌクレオチド配列は、本明細書中で「発現増強配列」と呼ばれる。

【0041】

「コンビナトリアルライブラリー」は、試薬のような多数の化学的「ビルディングブロック」を併用することによって化学合成または生物学的合成のいずれかによって生成された多様な化学化合物の収集である。例えば、線形コンビナトリアル化学ライブラリー（例えば、ポリペプチド（例えば、ムテイン）ライブラリー）は、所定の化合物の長さ（すなわち、ポリペプチド化合物におけるアミノ酸の数）についての可能な方法毎に化学的ビルディングブロック（いわゆる（called）アミノ酸）のセットを併用することによって形成される。多数の化学化合物は、化学ビルディングブロックのこのようなコンビナトリアル混合によって合成される（Gallopら、J. Med. Chem. 37（9）：1233-1251（1994））。

40

【0042】

コンビナトリアルライブラリーの調製およびスクリーニングは、当業者に周知である。

50

このようなコンビナトリアル化学ライブラリーとしては、限定されないが以下が挙げられる：ペプチドライブラリー（例えば、米国特許第5,010,175号、Furka, Pept. Prot. Res. 37:487-493 (1991), Houghtonら、Nature, 354:84-88 (1991)を参照のこと）、ペプトイド（PCT公開番号WO91/19735）、コードペプチド（PCT公開WO 93/20242）、ランダムバイオオリゴマー（PCT公開WO 92/00091）、ベンゾジアゼピン（米国特許第5,288,514号）、ディバーソマー（diversomer）（例えば、ヒダントイン、ベンゾジアゼピンおよびジペプチド（Hobbsら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90:6909-6913 (1993)）、ビニルログアス（vinyllogous）ポリペプチド（Hagiharaら、J. Amer. Chem. Soc. 114:6568 (1992)）、 β -D-グルコース骨格を有する非ペプチダルペプチド模倣物（Hirschmannら、J. Amer. Chem. Soc. 114:9217-9218 (1992)）、類似の小化合物ライブラリーの有機合成（Chenら、J. Amer. Chem. Soc. 116:2661 (1994)）、オリゴカーボネート（Choら、Science 261:1303 (1993)）および／またはペプチジルホスホネート（Campbellら、J. Org. Chem. 59:658 (1994)）。一般的に、Gordonら、J. Med. Chem. 37:1385 (1994)、核酸ライブラリー（例えば、Stratagene, Corp.を参照のこと）、ペプチド核酸ライブラリー（例えば、米国特許第5,539,083号を参照のこと）、抗体ライブラリー（例えば、Vaughnら、Nature Biotechnology 14(3):309-314 (1996)およびPCT/US96/10287を参照のこと）、炭水化物ライブラリー（例えば、Liangら、Science 274:1520-1522 (1996)および米国特許第5,593,853号を参照のこと）および有機低分子ライブラリー（例えば、ベンゾジアゼピン、Baum, C & EN, Jan 18, page 33 (1993)；イソプレノイド、米国特許第5,569,588号；チアゾリジノンおよびメタチアザノン、米国特許第5,549,974号；ピロリジン、米国特許第5,525,735号および同第5,519,134号；モルホリノ化合物、米国特許第5,506,337号；ベンゾジアゼピン、米国特許第5,288,514号；などを参照のこと。

【0043】

コンビナトリアルライブラリーの調製のためのデバイスは、市販されている（例えば、357 NIPS、390 NIPS、Advanced Chem Tech, Louisville KY；Symphony, Rainin, Woburn, MA；433 A, Applied Biosystems, Foster City, CA；9050, Plus, Millipore, Bedford, NIA）。多数の周知のロボット利用のシステムはまた、溶液相の化学のために開発されている。これらのシステムとしては、自動ワークステーション（例えば、Takeda Chemical Industries, LTD. (Osaka, Japan)によって開発された自動合成機）およびロボットアームを使用する多くのロボット利用システム（Zymate H, Zymark Corporation, Hopkinton, Mass.；Orca, Hewlett-Packard, Palo Alto, Calif.）（これは、化学者によって実行される手動合成操作を模倣する）が挙げられる。任意の上記のデバイスは、本発明と共の使用に適切である。これらのデバイスに対する改変の性質および実行（もしあれば、その結果、本明細書中に議論される通りに操作し得る）は、当業者に理解される。さらに、多数のコンビナトリアルライブラリーは、それら自体が市販される（例えば、ComGenex, Princeton, NJ；Asinex, Moscow, RU；Tripos, Inc., St. Louis, MO；ChemStar, Ltd, Moscow, RU；3D Pharmaceuticals, Exton, PA；Martek Biosciences, Columbia, MD；など）。

【0044】

10

20

30

40

50

用語「細胞傷害性薬剤」は、細胞の発現活性、細胞の機能を阻害するかまたは防止し、そして／あるいは細胞の破壊を引き起こす物質をいう。この用語は、放射活性同位体化学療法剤および毒素（例えば、低分子毒素または細菌起源、真菌起源、植物起源または動物起源の酵素的活性毒素）（フラグメントおよび／またはその改変体を含む）を含むことが意図される。細胞傷害性試薬の例として、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アウリスタチン（auristatin）、アウロマイシン（auromyacin）、マイタンシノイド（maytansinoid）、イットリウム、ビスマス、リシン、リシンA鎖、コンプレスタチン（combrestatin）、デュオカマイシン（duocarmycin）、ドロスタチン（dolostatin）、ドキソルビシン、ダウノルビシン、タキソール、シスプラチン、cc1065、エチジウムブロマイド、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ピンクリスチン、ピンブラスチン、コルヒチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、アクチノマイシン、ジフテリア毒素、Pseudomonas外毒素（PE）A、PE40、アブリン、アブリンA鎖、モデシン（modeccin）A鎖、 α -サルシン（sarcin）、ゲロニン（gelonin）、ミトゲリン（mitogellin）、レトストリクトシン（retstrictocin）、フェノマイシン、エノマイシン、クリシン（curicidin）、クロチン（crotin）、カリケアマイシン（calicheamicin）、Saponaaria officinalisインヒビター、およびグルココルチコイド、ならびに他の化学療法剤、ならびに放射性同位元素（例えば At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} または Bi^{213} 、 P^{32} およびLuの放射性同位体（ Lu^{177} を含む））。抗体はまた、活性形態にプロドラッグを変換し得る抗癌プロドラッグ活性化酵素に結合し得る。

【0045】

「遺伝子産物」とは、時々、本明細書中でタンパク質またはmRNAを言う。例えば、「本発明の遺伝子産物」は、時々、本明細書中で「癌アミノ酸配列」、「癌タンパク質」、「表Iに列挙される癌のタンパク質」、「癌mRNA」、「表Iに列挙される癌のmRNA」などと言われる。1つの実施形態において、癌タンパク質は、図2の核酸によってコードされる。癌タンパク質は、フラグメントであり得、または代替的に図2の核酸によってコードされるフラグメントに対する全長タンパク質であり得る。1つの実施形態において、癌アミノ酸配列を使用して、配列同一性または配列類似性を決定する。別の実施形態において、配列は、図2の核酸によってコードされるタンパク質の天然に存在する対立遺伝子改変体である。別の実施形態において、配列は、本明細書中にさらに記載されるような配列改変体である。

【0046】

特定の核酸またはタンパク質産物の存在、非存在、定量化または他の特性についての「高スループットスクリーニング」アッセイは、当業者に周知である。同様に、結合アッセイおよびレポーター遺伝子アッセイは同様に周知である。従って、例えば、米国特許第5,559,410号は、タンパク質の高スループットスクリーニング方法を開示し；米国特許第5,585,639号は、核酸結合（すなわち、アレイ中）についての高スループットスクリーニング方法を開示し；一方、米国特許第5,576,220号および同第5,541,061号は、リガンド／抗体結合のスクリーニングの高スループット方法を開示する。

【0047】

さらに、高スループットスクリーニングシステムは、市販される（例えば、Amersham Biosciences, Piscataway, NJ；Zymark Corp., Hopkinton, MA；Air Technical Industries, Mentor, OH；Beckman Instruments, Inc., Fullerton, CA；Precision Systems, Inc., Natick, MA；などを参照のこと）。これらのシステムは、代表的に、全体の手順を自動化し、アッセイに適切な検出器において、全てのサンプルおよび試薬ピペティング、液体調剤、時限

インキュベーションおよびマイクロプレートの最終読み取りを備える。これらの構成可能な (c o n f i g u r a b l e) システムは、高スループットおよび迅速な起動ならびに可動性かつ特注の高い程度を提供する。このようなシステムの製造は、種々の高スループットシステムについて詳細なプロトコルを提供する。従って、例えば、Z y m a r k C o r p. は、遺伝子転写、リガンド結合などの調節を検出するためのスクリーニングシステムを説明する技術速報を提供する。

【0048】

用語「ホモログ」は、別の分子と相同性を示す（例えば、対応する位置で同様かまたは類似である化学残基の配列を有する）分子をいう。

【0049】

「ヒト白血球抗原」または「H L A」は、ヒトのクラス I またはクラス I I の主要組織適合抗原複合体 (M H C) タンパク質である（例えば、S t i t e s ら、I M M U N O L O G Y, 第8編., L a n g e P u b l i s h i n g, L o s A l t o s, C A (1994) を参照のこと）。

【0050】

ポリヌクレオチドの状況で使用される、用語「ハイブリダイズする (h y b r i d i z e)」、「ハイブリダイズする (h y b r i d i z i n g)」、「ハイブリダイズする (h y b r i d i z e s)」などは、従来のハイブリダイゼーション条件（好ましくは、例えば、50%のホルムアミド/6×S S C/0.1%のS D S/100 μ g/mlのs s D N A中でのハイブリダイゼーション）をいうことが意味される。ここでは、ハイブリダイゼーションの温度は37℃を超え、そして0.1×S S C/0.1%のS D S中での洗浄のための温度は55℃より高い。

【0051】

句「単離された」または「生物学的に純粋」は、ネイティブな状態で見出されるような物質を通常伴う構成要素を実質的にまたは本質的に含まない物質をいう。従って、本発明に従う単離されたペプチドは、好ましくはインサイチュ環境においてペプチドに通常付随する物質を含まない。例えば、ポリヌクレオチドは、193 P 1 E 1 B 遺伝子以外の遺伝子に対応するかまたは相補的であるか、または193 P 1 E 1 B 遺伝子産物またはそのフラグメント以外のポリペプチドをコードする混入物のポリヌクレオチドから実質的に分離される場合、「単離される」と言われる。当業者は、単離された193 P 1 E 1 B ポリヌクレオチドを得るために核酸単離手順を容易に利用し得る。タンパク質は、例えば、物理的方法、機械的方法または化学的方法が、タンパク質に通常付随する細胞の成分から193 P 1 E 1 B タンパク質を除去するために利用される場合、「単離された」と言われる。当業者は、単離された193 P 1 E 1 B タンパク質を得るために標準的な精製方法を容易に利用し得る。あるいは、単離されたタンパク質は、化学的手段によって調製され得る。

【0052】

用語「哺乳動物」は、哺乳動物に分類される任意の生物（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマおよびヒトを含む）をいう。本発明の1つの実施形態において、哺乳動物はマウスである。本発明の別の実施形態において、哺乳動物はヒトである。

【0053】

用語「転移性の前立腺癌」および「転移性の疾患」は、局所的なリンパ節または離れた部位に拡大した前立腺癌を意味し、そしてA U A システムのもとでのステージDの疾患、およびT N M システムのもとでのステージT×N×M+を含むように意味される。局所的に進行した前立腺癌の症例における場合には、外科手術は、一般的には、転移性の疾患を有している患者については意図されず、そしてホルモン（アンドロゲンの切除）治療が、好ましい処置様式である。転移性の前立腺癌を有している患者は、最終的には、処置の開始の12～18ヶ月以内のアンドロゲン治療不応性状態を発症する。これらのアンドロゲン治療不応性の患者のほぼ半分が、その状態の発症後6ヶ月以内に死亡する。前立腺癌の転移の最も一般的な部位は骨である。前立腺癌の骨転移は、しばしば、骨溶解よりもむしろ骨芽細胞性（すなわち、正味の骨の形成を生じる）である。骨転移は、脊椎においても

10

20

30

40

50

っとも頻繁に見出され、大腿骨、骨盤、肋骨郭 (r i b c a g e)、頭蓋骨、および上腕骨が続く。他の一般的な転移の部位として、リンパ節、肺、肝臓、および脳が挙げられる。転移性の前立腺癌は、代表的には、開放性骨盤リンパ腺切除または腹腔鏡による骨盤リンパ腺切除、全身の放射性核種スキャン、骨格のレントゲン撮影、および／あるいは骨の病変の生検によって、診断される。

【0054】

本明細書中で使用する場合、用語「モジュレーター」もしくは「試験化合物」もしくは「薬物候補」またはそれらの同義語 (g r a m m a t i c a l e q u i v a l e n t s) は、癌の表現型もしくは癌配列の発現 (例えば、核酸配列またはタンパク質配列)、または癌配列の影響 (例えば、シグナル伝達、遺伝子発現、タンパク質相互作用など) を直接的または間接的に変更する能力について試験される任意の分子 (例えば、タンパク質、オリゴペプチド、有機低分子、多糖類、ポリヌクレオチドなど) を意味する。1つの局面において、モジュレーターは、本発明の癌タンパク質の影響を中和する。「中和する」は、タンパク質の活性が、細胞に対する引き続く効果と共に、阻害またはブロックされることを意味する。別の局面において、モジュレーターは、本発明の遺伝子、およびその対応するタンパク質の影響を、そのタンパク質レベルを正常にすることによって、中和する。好ましい実施形態において、モジュレーターは、発現プロファイル、または本明細書中に提供される核酸もしくはタンパク質の発現プロファイル、または下流のエフェクター経路を変更する。1つの実施形態において、モジュレーターは、癌の表現型 (例えば、正常な組織フィンガープリントに対する表現型) を制御する。別の実施形態において、モジュレーターは、癌の表現型を誘導する。一般的に、複数のアッセイ混合物が、異なる試薬濃度で平行に実施され、種々の濃度に対する異なる応答が得られる。代表的には、これらの濃度のうちの1つが、ネガティブコントロール (すなわち、ゼロ濃度または検出レベル以下) として機能する。

10

20

【0055】

モジュレーター、薬物候補、または試験化合物は、多くの化学クラスを含むが、代表的に、それらは、有機分子、好ましくは、100ダルトンより大きく約2,500ダルトンよりも小さい分子量を有する小さい有機化合物である。好ましい低分子は、2000D未満、または1500D未満または1000D未満または500D未満である。候補因子は、タンパク質との構造的相互作用 (特に、水素結合) に必要な官能基を含み、そして代表的には、少なくとも1つのアミン基、カルボニル基、ヒドロキシル基、またはカルボキシル基を含み、好ましくは、少なくとも2つの機能的化学基を含む。候補因子は、しばしば、上記官能基の1つ以上で置換された環炭素もしくは複素環構造および／または芳香族構造もしくは多芳香族構造を含む。モジュレーターはまた、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、誘導體、構造的アナログ、またはそれらの組み合わせのような生分子を含む。ペプチドが特に好ましい。1つのモジュレーターのクラスは、ペプチド、例えば、約5～約35アミノ酸のペプチドであり、約5～約20アミノ酸が好ましく、約7～約15アミノ酸が特に好ましい。好ましくは、癌モジュレータータンパク質は、可溶性であり、非膜貫通領域を含み、そして／または可溶性を補助するN末端Cysを有する。1つの実施形態において、フラグメントのC末端は、遊離酸として維持され、そしてN末端は、カップリング (すなわち、システインへのカップリング) を補助するために遊離アミンである。1つの実施形態において、本発明の癌タンパク質は、本明細書中で議論されるような免疫原性因子に結合体化される。1つの実施形態において、癌タンパク質は、BSAに結合体化される。本発明のポリペプチド (例えば、好ましい長さのポリペプチド) は、互いに連結されるか、または他のアミノ酸に連結され、より長いペプチド／タンパク質を生成し得る。調節ペプチドは、上記のような、天然に存在するタンパク質の消化産物、ランダムペプチド、または「偏った」ランダムペプチドであり得る。好ましい実施形態において、ペプチド／タンパク質ベースのモジュレーターは、本明細書中で定義されるような抗体およびそのフラグメントである。

30

40

【0056】

50

癌のモジュレーターはまた、核酸であり得る。核酸調節因子は、天然に存在する核酸、ランダム核酸、または「偏った」ランダム核酸であり得る。例えば、原核生物ゲノムまたは真核生物ゲノムの消化産物は、タンパク質について上述したのと類似のアプローチで使用され得る。

【0057】

用語「モノクローナル抗体」とは、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体をいう。すなわち、この集団を含む抗体は、天然に存在するあり得る変異（少量で存在する）を除いて同一である）をいう。

【0058】

193P1E1B関連タンパク質の生物学的モチーフとしての「モチーフ」は、タンパク質の一次配列の一部を形成するアミノ酸の任意のパターン（特定の機能（例えば、タンパク質-タンパク質相互作用、タンパク質-DNA相互作用など）、または改変（例えば、リン酸化、グリコシル化、もしくはアミド化）、または局在（例えば、分泌配列、核局在化配列など）に関連する）、あるいは免疫原性（体液性または細胞性のいずれか）と関連する配列をいう。モチーフは、一般的に特定の機能または特性に関連する特定の位置に隣接し得るか、または整列し得るかのいずれかである。HLAモチーフの文脈において、「モチーフ」とは、特定のHLA分子によって認識される、規定された長さのペプチドにおける残基（通常、クラスI HLAモチーフに対する約8〜約13のアミノ酸、およびクラスII HLAモチーフに対する約6〜約25のアミノ酸のペプチド）のパターンをいう。HLA結合についてのペプチドモチーフは、代表的に、各ヒトHLA対立遺伝子によってコードされる各タンパク質について異なり、そして一次アンカー残基および二次アンカー残基のパターンにおいて異なる。

【0059】

「薬学的な賦形剤」とは、アジュバント、キャリア、pH調整剤および緩衝剤、等張剤、湿潤剤、保存剤などのような物質を含む。

【0060】

「薬学的に受容可能な」とは、非毒性、不活性および／またはヒトもしくは他の哺乳動物と生理学的に適合する組成物をいう。

【0061】

用語「ポリヌクレオチド」は、少なくとも10個の塩基または塩基対の長さのヌクレオチドの多型性の形態（リボヌクレオチドまたはデオキシヌクレオチドのいずれか、あるいはいずれかのヌクレオチドの型の改変された形態）を意味し、そして一本鎖および二本鎖の形態のDNAおよび／またはRNAを含むことを意味する。当該分野において、この用語は、必要であれば、しばしば「オリゴヌクレオチド」と相互に使用される。ポリヌクレオチドは、本明細書中で開示されたヌクレオチド配列を含み得、ここでチミジン（T）（例えば、図2に示されるような）はまたウラシル（U）であり得る。この定義は、DNAおよびRNAの化学的構造間の違い、特に4つの主な塩基のうち1つがRNAでは、チミジン（T）の代わりにウラシル（U）であるという知見に関連する。

【0062】

用語「ポリペプチド」は、少なくとも約4、5、6、7または8アミノ酸のポリマーを意味する。本明細書を通して、アミノ酸についての標準的な3文字表記または1文字表記が使用される。当該分野において、この用語は、しばしば「ペプチド」または「タンパク質」と相互に使用される。

【0063】

HLAの「一次アンカー残基」は、免疫原性ペプチドとHLA分子との間に接触点を提供することが理解される、ペプチド配列に沿う特定の位置でのアミノ酸である。1〜3つ、通常2つの、規定された長さのペプチド内の一次アンカー残基は、一般的に、免疫原性ペプチドに対する「モチーフ」を規定する。これらの残基は、HLA分子のペプチド結合グループと、この結合グループの特異的ポケットに埋め込まれたそれらの側鎖とを密接に接触して適合されることが理解される。1つの実施形態において、例えば、HLAクラス

I 分子についての一次アンカー残基は、本発明に従って、(アミノ末端位置から) 2 位、そしてカルボキシ末端位置の残基ペプチドエピトープ 8 位、9 位、10 位、11 位または 12 位に局在される。あるいは、別の実施形態において、HLA クラス II 分子に結合するペプチドの一次アンカー残基は、ペプチドの末端ではなく、互いに関連して間隔をおいて配置される。ここで、ペプチドは、一般に少なくとも 9 アミノ酸長である。各モチーフおよびスーパーモチーフ (super motif) についての一次アンカー位置は、表 I V に示される。例えば、アナログペプチドは、表 I V に示される、一次アンカー位置および/または二次アンカー位置における特定の残基の存在または非存在を変更することによって作製され得る。このようなアナログは、特定の HLA モチーフまたはスーパーモチーフを含むペプチドの結合親和性および/または集団範囲 (population coverage) を調節するために使用される。 10

【0064】

「放射性同位体」としては以下が挙げられるが、これらに限定されない(非限定的な例示的用途もまた示される)：

医療用同位体の例：

同位体

用途の説明

アクチニウム-225

(Ac-225)

トリウム-229 (Th-229) 参照のこと 20

アクチニウム-227

(Ac-227)

癌(すなわち、乳癌および前立腺癌)および癌放射免疫療法から生じる骨格内の転移の処置に使用される α 放射体であるラジウム-223 (Ra-223) の親

ビスマス-212

(Bi-212)

トリウム-228 (Th-228) 参照のこと

ビスマス-213

(Bi-213)

トリウム-229 (Th-229) 参照のこと 30

カドミウム-109

(Cd-109)

癌検出

コバルト-60

(Co-60)

癌の放射線治療、食品照射器、および医薬品の殺菌のための放射線源

銅-64

(Cu-64)

癌治療および SPECT 画像診断に使用される陽電子放射体

銅-67 40

(Cu-67)

癌放射免疫療法および診断検査(すなわち、乳癌、大腸癌およびリンパ腫)に用いられる β / γ 放射体

ジスプロシウム-166

(Dy-166)

癌放射免疫療法

エルビウム-169

(Er-169)

特に手指および足指と結合している小さな関節についての慢性関節リウマチ治療

ユーロビウム-152 50

(Eu-152)

食品照射、および医薬品の殺菌のための放射線源

ユーロピウム-154

(Eu-154)

食品照射、および医薬品の殺菌のための放射線源

ガドリニウム-153

(Gd-153)

骨粗鬆症検出および核医学的品質保証デバイス

金-198

(Au-198)

移植ならびに卵巣癌、前立腺癌、および脳腫瘍の腔内治療

ホルミウム-166

(Ho-166)

標的化された骨格治療における多発性骨髄腫治療、癌放射免疫療法、骨髄切除、および慢性関節リウマチ治療

ヨウ素-125

(I-125)

骨粗鬆症検出、画像診断、トレーサ薬物、脳癌治療、放射標識、腫瘍画像診断、脳内の受容体のマッピング、間質放射治療、前立腺癌治療の近接照射療法、糸球体濾過速度 (GFR) の測定、血漿量の測定、脚の深部静脈血栓の検出

ヨウ素-131

(I-131)

甲状腺機能評価、甲状腺疾患の検出、甲状腺癌および他の非悪性甲状腺疾患（すなわち、グレーブズ疾患、甲状腺腫、および甲状腺機能亢進症）の治療、癌放射免疫療法を用いた白血病、リンパ腫、および他の癌の形態（例えば、乳癌）の治療

イリジウム-192

(Ir-192)

近接照射療法、脳腫瘍および脊髄腫の治療、動脈閉塞（すなわち、動脈硬化症および再狭窄）の治療、ならびに胸部腫瘍および前立腺腫瘍のためのインプラント

ルテチウム-177

(Lu-177)

癌放射免疫療法および動脈閉塞の治療（すなわち、動脈硬化症および再狭窄）

モリブデン-99

(Mo-99)

脳、肝臓、肺、心臓、および他の器官の画像診断に使用されるテクネチウム-99m (Tc-99m) の親。現在、Tc-99mは、脳、心臓、肝臓、肺を含む種々の癌および疾患の画像診断のために使用され；また、脚の深部静脈血栓の検出に使用される放射性同位体のうち最も広く使用されている。

オスミウム-194

(Os-194)

癌放射免疫療法

パラジウム-103

(Pd-103)

前立腺癌治療

白金-195m

(Pt-195m)

シスプラチン、化学療法薬物の体内分布および代謝の検査

リン-32

(P-32)

真性多血症（血球疾患）および白血病の治療、骨の癌の診断／治療；結腸癌、膵臓癌、お

10

20

30

40

50

よび肝臓癌の治療；インビトロ検査のための核酸の放射標識、表面腫瘍の診断、動脈閉塞（すなわち、動脈硬化症および再狭窄）の治療、ならびに体腔内治療

リンー 3 3

(P-33)

白血病治療、骨疾患の診断／治療、放射標識、および動脈閉塞（すなわち、動脈硬化症および再狭窄）の治療

ラジウムー 2 2 3

(Ra-223)

アクチニウムー 2 2 7 (Ac-227) 参照

レニウムー 1 8 6

(Re-186)

骨の癌の疼痛の軽減、関節リウマチ治療、ならびに放射免疫療法を用いたリンパ腫、骨の癌、乳癌、結腸癌、および肝臓癌の診断、および治療

レニウムー 1 8 8

(Re-188)

放射免疫療法を用いた癌の診断および治療、骨の癌の疼痛の軽減、慢性関節リウマチの治療、および前立腺癌の治療

ロジウムー 1 0 5

(Rh-105)

癌放射免疫療法

サマリウムー 1 4 5

(Sm-145)

眼の癌の治療

サマリウムー 1 5 3

(Sm-153)

癌放射免疫療法および骨の癌の疼痛の軽減

スカンジウムー 4 7

(Sc-47)

癌放射免疫療法および骨の癌の疼痛の軽減

セレンウムー 7 5

(Se-75)

脳の検査に用いられる放射性トレーサー、 γ -シンチグラフィを用いた副腎皮質の画像診断、ステロイド分泌腫瘍の側方位置、膵臓のスキニング、副甲状腺機能亢進症の検出、内因性プールからの胆汁酸減少率の測定

ストロンチウムー 8 5

(Sr-85)

骨の癌の検出および脳のスキニング

ストロンチウムー 8 9

(Sr-89)

骨の癌の疼痛の軽減、多発性骨髄腫治療、および骨芽細胞の治療

テクネチウムー 9 9 m

(Tc-99m)

モリブデンー 9 9 (Mo-99) 参照のこと

トリウムー 2 2 8

(Th-228)

癌放射免疫療法に用いられる α 放射体であるビスマスー 2 1 2 (Bi-212) の親

トリウムー 2 2 9

(Th-229)

癌放射免疫療法に用いられる α 放射体であるアクチニウムー 2 2 5 (Ac-225) の親およびビスマスー 2 1 3 (Bi-213) のグランドペアレント (grandparent)

10

20

30

40

50

t)

ツリウム－１７０

(Tm－１７０)

血液照射器のためのγ線源、移植用の医学的デバイスのためのエネルギー源

スズ－１１７m

(Sn－１１７m)

癌放射免疫療法および骨の癌の疼痛の軽減

タングステン－１８８

(W－１８８)

癌の診断／治療、骨の癌の疼痛の軽減、慢性関節リウマチ治療、および動脈閉塞（すなわち、動脈硬化症および再狭窄）の治療に使用されるレニウム－１８８（Re－１８８）に対する親

キセノン－１２７

(Xe－１２７)

脳障害の神経画像診断、高解像度SPECT検査、肺機能検査、および脳血流検査

イッテルビウム－１７５

(Yb－１７５)

癌放射免疫療法

イットリウム－９０

(Y－９０)

肝臓癌治療のためのイットリウム－８９（Y－８９）の照射から得られるマイクロ種

イットリウム－９１

(Y－９１)

癌放射免疫療法（すなわち、リンパ腫、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、ならびに手術不能の肝臓癌）に使用されるイットリウム－９０（Y－９０）のγ放射標識

核酸およびタンパク質に本明細書中で適用される場合、「無作為化（ランダム化）（された）」、またはその文法的に等価なものは、核酸およびペプチドの各々が、それぞれ本質的に無作為なヌクレオチドおよびアミノ酸からなることを意味する。これらの無作為なペプチド（または、本明細書中で議論されるような核酸）は、任意の位置で任意のヌクレオチドまたはアミノ酸を取り込み得る。この合成プロセスは、無作為化したタンパク質または核酸を生成して、配列の長さによって可能な組合せの全てまたは殆どの形成を可能にし、それによって無作為化された候補生物活性タンパク質性薬剤のライブラリーを形成するように設計され得る。

【００６５】

１つの実施形態において、ライブラリーが「完全にランダム化され」、いずれの位置においても、配列の傾向または配列の一定性は存在しない。別の実施形態において、このライブラリーは、「偏って無作為化」されたライブラリーである。すなわち、この配列内のいくつかの場所は、一定となるように保持されるかまたは、限定された確率で選択されるかのいずれかである。例えば、ヌクレオチド残基またはアミノ酸残基は、核酸結合ドメインの生成、架橋のためシステイン、SH-3ドメインのためのプロリン、リン酸化部位などのためのセリン、スレオニン、チロシンまたはヒスチジンなどの生成、あるいはプリンなどに対して、例えば、疎水性アミノ酸、親水性残基、空間的に偏りをもった（小さいかまたは大きいかのいずれかの）残基の規定されたクラスの中で無作為化される。

【００６６】

「組換え」DNA分子またはRNA分子は、インビトロでの分子操作に供されたDNA分子またはRNA分子である。

【００６７】

低分子の非限定的な例としては、１９３P１E１Bに結合または相互作用する化合物、ホルモンを含むリガンド、神経ペプチド、ケモカイン、臭気剤、リン脂質、および結合し

、そして好ましくは193 P 1 E 1 Bタンパク質機能を阻害するそれらの機能等価物が挙げられる。このような非限定的な低分子は、好ましくは約10 kDa未満の分子量、より好ましくは約9 kDa、約8 kDa、約7 kDa、約6 kDa、約5 kDaまたは約4 kDa未満の分子量を有する。特定の実施形態において、低分子は、193 P 1 E 1 Bタンパク質と物理的に会合するか、または193 P 1 E 1 Bに結合し；天然に存在する代謝経路において見出されず；そして／または非水溶液よりも水溶液により可溶性である。

【0068】

ハイブリダイゼーション反応の「ストリンジェンシー」は、当業者によって容易に決定可能であり、そして一般的には、プローブの長さ、洗浄温度、および塩濃度に依存する経験的な計算である。一般的には、より長いプローブは、適切なアニーリングのためにより高い温度を必要とし、一方、より短いプローブは、より低い温度を必要とする。ハイブリダイゼーションは、一般的には、それらの融解温度未満の環境下に相補鎖が存在する場合には、変性された核酸配列が再度アニーリングする能力に依存する。プローブとハイブリダイズ可能な配列との間での所望される相同性の程度が高ければ高いほど、使用され得る相対的な温度は高くなる。結果として、より高い相対的な温度が、反応条件をよりストリンジェントにする傾向があり、一方、より低い温度はあまりそうではないという結果になる。ハイブリダイゼーション反応のストリンジェンシーのさらなる詳細および説明については、Ausubelら、Current Protocols in Molecular Biology、Wiley Interscience Publishers (1995)を参照のこと。

【0069】

「ストリンジェントな条件」、または「高ストリンジェンシー条件」は、本明細書中で定義される場合は、以下によって同定されるがこれらに限定されない：(1) 洗浄のために低いイオン強度および高温（例えば、0.015 Mの塩化ナトリウム／0.0015 Mのクエン酸ナトリウム／0.1%のドデシル硫酸ナトリウム、50℃）を使用する；(2) 変性剤（例えば、ホルムアミド）をハイブリダイゼーションの間に使用する（例えば、0.1%のウシの血清アルブミンを有する50%（v/v）のホルムアミド／0.1%のFicoll／0.1%のポリビニルピロリドン／750 mMの塩化ナトリウム、75 mMのクエン酸ナトリウムを有するpH 6.5の50 mMのリン酸ナトリウム緩衝液、42℃）；または(3) 50%のホルムアミド、5×SSC（0.75 MのNaCl、0.075 Mのクエン酸ナトリウム）、50 mMのリン酸ナトリウム（pH 6.8）、0.1%のピロリン酸ナトリウム、5×デンハルト溶液、超音波処理したサケの精子のDNA（50 μg/ml）、0.1%のSDS、および10%のデキストラン硫酸を42℃で使用し、0.2×SSC（塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム）中で42℃で、そして50%のホルムアミド中で55℃で洗浄し、続いて55℃でEDTAを含有している0.1×SSCから構成される高ストリンジェンシーの洗浄が続く。「中程度のストリンジェントな条件」は、限定されないが、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、New York: Cold Spring Harbor Press、1989によって記載され、そして上記に記載されているハイブリダイゼーション条件よりもストリンジェントの低い洗浄溶液およびハイブリダイゼーション条件（例えば、温度、イオン強度および% SDS）の使用を含む。中程度のストリンジェントの条件の例は、20%のホルムアミド、5×SSC（150 mMのNaCl、15 mMのクエン酸三ナトリウム）、50 mMのリン酸ナトリウム（pH 7.6）、5×デンハルト溶液、10%のデキストラン硫酸、および20 mg/mLの変性された剪断されたサケの精子のDNAを含有している溶液中で37℃での一晚のインキュベーション、続く1×SSC中での約37℃～50℃でのフィルターの洗浄である。当業者は、プローブの長さなどの因子に順応させることが必要とされる場合には、温度、イオン強度などを調節するための方法を認識する。

【0070】

H L Aの「スーパーモチーフ」は、2つ以上のH L A対立遺伝子によってコードされる

H L A 分子によって共有されるペプチド結合特異性である。様々な人種集団における H L A スーパータイプの全体的な表現型の頻度は、表 I V (F) に示される。種々のスーパータイプの非限定的な構成要素は、以下のとおりである：

【 0 0 7 1 】

【 数 1 】

A2: A*0201, A*0202, A*0203, A*0204, A*0205, A*0206, A*6802, A*6901, A*0207

A3: A3, A11, A31, A*3301, A*6801, A*0301, A*1101, A*3101

B7: B7, B*3501-03, B*51, B*5301, B*5401, B*5501, B*5502, B*5601, B*6701, B*7801, B*0702, B*5101, B*5602

B44: B*3701, B*4402, B*4403, B*60 (B*4001), B61 (B*4006)

A1: A*0102, A*2604, A*3601, A*4301, A*8001

A24: A*24, A*30, A*2403, A*2404, A*3002, A*3003

B27: B*1401-02, B*1503, B*1509, B*1510, B*1518, B*3801-02, B*3901, B*3902, B*3903-04, B*4801-02, B*7301,

B*2701-08

B58: B*1516, B*1517, B*5701, B*5702, B58

B62: B*4601, B52, B*1501 (B62), B*1502 (B75), B*1513 (B77)

10

。異なる H L A スーパータイプの組み合わせによって得られる計算された集団の適用範囲は、表 I V (G) に示される。

【 0 0 7 2 】

本明細書中で使用される場合、「処置すること」または「治療的な」および文法的に関連する用語は、疾患の任意の結果の任意の改善（例えば、延長した生存、より少ない罹患率、および／または副作用（代替的な治療形式の副産物；疾患の完全な撲滅が必要とされない）の減少）をいう。

20

【 0 0 7 3 】

「トランスジェニック動物」（例えば、マウスまたはラット）は、導入遺伝子を含む細胞を有する動物であり、この導入遺伝子は、その動物に導入されたか、または出生前（例えば、胚の段階）にその動物の先祖に導入された。「導入遺伝子」は、トランスジェニック動物が発生する細胞のゲノム中に組込まれる D N A である。

【 0 0 7 4 】

本明細書中で使用される場合、H L A または細胞性免疫応答「ワクチン」は、本発明の 1 つ以上のペプチドを含むか、またはコードする組成物をいう。このようなワクチンの多数の実施形態（例えば 1 つ以上の別個のペプチド；ポリエピトープペプチドによって含まれる、本発明の 1 つ以上のペプチド；あるいはこのような別個のペプチドまたはポリペプチドをコードする核酸（例えば、ポリエピトープペプチドをコードするミニ遺伝子）の混合物）が存在する。「1 つ以上のペプチド」は、1 ～ 1 5 0 またはそれ以上（例えば、少なくとも、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、もしくは 1 5 0 以上の本発明のペプチド）の任意の全整数単位を含み得る。ペプチドまたはポリペプチドは、必要に応じて、（例えば、脂質化、標的化配列または他の配列の付加によって）改変され得る。本発明の H L A クラス I ペプチドは、細胞傷害性 T リンパ球およびヘルパー T リンパ球の両方の活性化を促進させるために、H L A クラス I I ペプチドと混合または連結され得る。H L A ワクチンはまた、ペプチドパルス抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）を含み得る。

30

40

【 0 0 7 5 】

用語「改変体」とは、記載される型または基準（例えば、具体的に記載されるタンパク質（例えば、図 2 または図 3 に示される 1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質）の対応する位置に、1 つ以上の異なるアミノ酸残基を有するタンパク質）からの改変を示す分子をいう。ア

50

ナログは、改変体タンパク質の例である。スプライシングアイソフォームおよび単一ヌクレオチド多型 (SNP) は、改変体のさらなる例である。

【0076】

本発明の「193P1E1B関連タンパク質」としては、本明細書中に概説される方法または当該分野で容易に利用可能な方法に従って過度の実験を実施することなく、単離／生成され得、そして特徴付けられ得る本明細書中で具体的に同定されたタンパク質、ならびに対立遺伝子改変体、保存的置換改変体、アナログおよびホモログが挙げられる。異なる193P1E1Bタンパク質またはそのフラグメントの部分を結合する融合タンパク質、ならびに193P1E1Bタンパク質および異種ポリペプチドの融合タンパク質もまた、含まれる。このような193P1E1Bタンパク質は、193P1E1B関連タンパク質、本発明のタンパク質または193P1E1Bとして集合的に称される。用語「193P1E1B関連タンパク質」とは、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25または25より多いアミノ酸；あるいは少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650または664以上のアミノ酸の、ポリペプチドフラグメントまたは193P1E1Bタンパク質配列をいう。

【0077】

(II.) 193P1E1Bポリヌクレオチド)

本発明の1つの局面は、193P1E1Bの遺伝子、mRNAおよび／またはコード配列の全てまたは一部に対応するかまたは相補的な、好ましくは単離形態のポリヌクレオチドを提供し、これには、193P1E1B関連タンパク質をコードするポリヌクレオチドおよびそのフラグメント、DNA、RNA、DNA／RNAハイブリッド、および関連分子、193P1E1Bの遺伝子もしくはmRNA配列に相補的なポリヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチドまたはその一部、ならびに193P1E1Bの遺伝子、mRNA、または193P1E1Bコードポリヌクレオチドにハイブリダイズするポリヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド (集合的に「193P1E1Bポリヌクレオチド」) が挙げられる。この節において参照される全ての場合、Tは、図2において、Uでもあり得る。

【0078】

193P1E1Bポリヌクレオチドの実施形態としては、以下が挙げられる：図2に示される配列を有する193P1E1Bポリヌクレオチド、図2に示されるような193P1E1Bヌクレオチド配列 (ここで、TはUである)；図2に示される配列を有するポリヌクレオチドの少なくとも10個連続するヌクレオチド；または図2に示される配列を有するポリヌクレオチドの少なくとも10個連続するヌクレオチド (ここで、TはUである)。例えば、193P1E1Bヌクレオチドの実施形態は、限定ではなく、以下を含む：

(I) 図2に示される配列を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド (ここで、TはUでもあり得る)；

(II) 図2Aに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043 (終止コドンを含む) を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド (ここで、TはUでもあり得る)；

(III) 図2Bに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043 (終止コドンを含む) を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド (ここで、TはUでもあり得る)；

(IV) 図2Cに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043 (終止コドンを含む) を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド (ここで、TはUでもあり得る)；

(V) 図2Dに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号

2043（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（V I）図2 Eに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（V I I）図2 Fに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（V I I I）図2 Gに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）； 10

（I X）図2 Hに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号2043（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（X）図2 Iに示される配列の、ヌクレオチド残基番号989～ヌクレオチド残基番号1981（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（X I）図2 Jに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号1971（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）； 20

（X I I）図2 Kに示される配列の、ヌクレオチド残基番号989～ヌクレオチド残基番号1909（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（X I I I）図2 Lに示される配列の、ヌクレオチド残基番号805～ヌクレオチド残基番号1026（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（X I V）図2 Mに示されるような配列の、ヌクレオチド残基番号952～ヌクレオチド残基番号2070（終止コドンを含む）を含むか、実質的にこのような配列からなるか、またはこのような配列からなる、ポリヌクレオチド（ここで、TはUでもあり得る）；

（X V）図2 A～Mに示される全アミノ酸配列に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100%相同な193 P 1 E 1 B関連タンパク質をコードするポリヌクレオチド； 30

（X V I）図2 A～Mに示される全アミノ酸配列に対して少なくとも90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100%同一な193 P 1 E 1 B関連タンパク質をコードするポリヌクレオチド；

（X V I I）表V I I I～X X IおよびX X I I～X L I Xに示される少なくとも1つのペプチドをコードするポリヌクレオチド；

（X V I I I）図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3 A～Cのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、412までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 40

（X I X）図6のヒドロパシープロフィールにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3 A～Cのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、2 50

0、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、412までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XX) 図7の接近可能残基の%プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3A～Cのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、412までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

10

(XXI) 図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3A～Cのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、412までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXII) 図9のβ-ターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3A～Cのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、412までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

20

(XXIII) 図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Dのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、330までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

30

(XXIV) 図6のヒドロパシープロフィールにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Dのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、330までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

40

(XXV) 図7の接近可能残基の%プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Dのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、330までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする

50

、ポリヌクレオチド；

(XXVI) 図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Dのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、330までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXVII) 図9のβ-ターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Dのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、330までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 10

(XXVIII) 図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Eのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、388までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 20

(XXIX) 図6のヒドロパシープロフィールにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Eのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、388までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 30

(XXX) 図7の接近可能残基の%プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Eのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、388までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 40

(XXXI) 図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Eのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、388までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXXII) 図9のβ-ターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1 50

、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Eのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、388までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXXIII) 図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Fのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、308までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 10

(XXXIV) 図6のヒドロパシープロフィールにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Fのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、308までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 20

(XXXV) 図7の接近可能残基の%プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Fのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、308までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 30

(XXXVI) 図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Fのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、308までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXXVII) 図9のβ-ターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Fのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、308までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 40

(XXXVIII) 図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、 50

31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Gのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、73までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XXXIX) 図6のヒドロパシープロファイルにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Gのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、73までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XL) 図7の接近可能残基の%プロファイルにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Gのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、73までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLI) 図8の平均可撓性プロファイルにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Gのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、73までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLI I) 図9のβ-ターンプロファイルにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Gのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、73までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLI I I) 図5の親水性プロファイルにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Hのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、372までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLI V) 図6のヒドロパシープロファイルにおいて0.5より小さい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Hのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20

10

20

30

40

50

、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、372までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLV) 図7の接近可能残基の%プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Hのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、372までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 10

(XLVI) 図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Hのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、372までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド；

(XLVII) 図9のβ-ターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸位置を含む、図3Hのペプチドの少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸から、372までの任意の整数の増分のペプチド領域をコードする、ポリヌクレオチド； 20

(XLVIII) (I)～(XLVII)のいずれか1つのポリヌクレオチドに完全に相補的なポリヌクレオチド。

【0079】

(LIX) (I)～(XLVIII)のいずれかによってコードされるペプチド；および 30

(L) 薬学的賦形剤と一緒にしたか、そして／またはヒトの単位投薬形態中での、(I)～(XLVIII)のうちのいずれかのポリヌクレオチドまたは(LIX)のペプチドを含む組成物。

【0080】

(LI) (I)～(XLVIII)のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは(LIX)のペプチドまたは193PE1Bを発現する細胞を調節する方法における(L)の組成物を使用する方法、

(LII) 193PE1Bを発現する細胞を有する個体を診断、予防、予後もしくは処置する方法における(I)～(XLVIII)のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは(LIX)のペプチドまたは(L)の組成物を使用する方法、 40

(LIII) 193PE1Bを発現する細胞(表Iに列挙される組織の癌由来の細胞)を有する個体を診断、予防、予後もしくは処置する方法における(I)～(XLVIII)のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは(LIX)のペプチドまたは(L)の組成物を使用する方法；

(LIV) 癌を診断、予防、予後もしくは処置する方法における(I)～(XLVIII)のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは(LIX)のペプチドまたは(L)の組成物を使用する方法；

(LV) 表Iに列挙される組織の癌を診断、予防、予後もしくは処置する方法における 50

(I) ~ (XLVII) のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは (XLI) のペプチドまたは (L) の組成物を使用する方法；および

(LVI) 193P1E1Bを発現する細胞の調節因子を同定もしくは特徴付ける方法における (I) ~ (XLVII) のうちのいずれかのポリヌクレオチドもしくは (XLI) のペプチドまたは (L) の組成物を使用する方法。

【0081】

本明細書中で使用する場合、ある範囲は、その全単位位置の全てを具体的に開示することが理解される。

【0082】

本明細書中に開示される発明の代表的な実施形態としては、タンパク質および／またはそのフラグメントをコードするような193P1E1B mRNA配列の特定の部分をコードするその193P1E1Bポリヌクレオチド（およびこのような配列に相補的なポリヌクレオチド）が挙げられる（例えば：

(a) 193P1E1B 変体1の、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、410、412個またはそれ以上連続するアミノ酸；他の変体に対して関連する最長の長さは：変体5、412アミノ酸；変体6、412アミノ酸、変体9、330アミノ酸、変体10、388アミノ酸、変体11、308アミノ酸、変体12、73アミノ酸、および変体13、372アミノ酸である）。

【0083】

例えば、本明細書中に開示される発明の代表的な実施形態としては、以下が挙げられる：図2または図3に示されるカルボキシル末端アミノ酸の末端に約10アミノ酸を加えた、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸1～約アミノ酸10をコードする、ポリヌクレオチドおよびコードされたペプチド自体、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸10～約アミノ酸20をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸20～約アミノ酸30をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸30～約アミノ酸40をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸40～約アミノ酸50をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸50～約アミノ酸60をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸60～約アミノ酸70をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸70～約アミノ酸80をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸80～約アミノ酸90をコードするポリヌクレオチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質の約アミノ酸90～約アミノ酸100をコードするポリヌクレオチド。従って、193P1E1Bタンパク質のアミノ酸100～カルボキシル末端アミノ酸の（約10アミノ酸の）アミノ酸配列の部分をコードするポリヌクレオチドは、本発明の実施形態である。ここで、各特定のアミノ酸位置は、±5アミノ酸残基の位置を開示することが理解される。

【0084】

193P1E1Bタンパク質の比較的長い部分をコードするポリヌクレオチドもまた、本発明の範囲内である。例えば、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質「またはその変体」の、約アミノ酸1（または20または30または40など）～約アミノ酸20（または30または40または50など）をコードするポリヌクレオチドは、当該分野で周知の種々の技術によって生成され得る。これらのポリヌクレオチドフラグメ

ントは、図2に示されるような193P1E1B配列の任意の部分を含み得る。

【0085】

本明細書中に開示される発明のさらなる例示的实施形態としては、193P1E1Bタンパク質配列「または改変体」配列内に含まれる1以上の生物学的モチーフをコードする193P1E1Bポリヌクレオチドフラグメントが挙げられ、これには、表VIII~XXIおよびXXII~XLIXに示される193P1E1Bタンパク質「または改変体」の、1以上のモチーフ保有部分配列が挙げられる。別の実施形態において、本発明の代表的なポリヌクレオチドフラグメントは、既知の分子に対する相同性を示す193P1E1Bのタンパク質または改変体の、1以上の領域をコードする。本発明の別の実施形態において、代表的なポリヌクレオチドフラグメントは、193P1E1Bのタンパク質または改変体のN-グリコシル化部位、cAMP依存性およびcGMP依存性のプロテインキナーゼリン酸化部位、カゼインキナーゼIIリン酸化部位またはN-ミリスチル化部位、ならびにアミド化部位のうち1以上をコードし得る。 10

【0086】

その親タンパク質（例えば、改変体1、改変体2など）に対する、表VIII~XXIおよび表XXII~XLIX（集合的に、HLAペプチド表）に示される任意のペプチドのそれぞれの出発位置を決定するために、以下の3つの因子について言及がなされることに留意のこと：特定の改変体、HLAペプチド表中のペプチドの長さ、表LVIに列挙される検索ペプチド。一般に、独自の検索ペプチドが、特定の改変体についてのHLAペプチドを得るために使用される。そのそれぞれの親分子に関する各検索ペプチドの位置は、表VIに列挙される。従って、検索ペプチドが位置「X」で開始する場合、それらの親分子中のHLAペプチドの実際の位置を得るために、表VIII~XXIおよび表XXII~IL中の各位置に、「X-1」の値を加算しなければならない。例えば、特定の検索ペプチドがその親分子の位置150にて開始する場合、親分子中のアミノ酸の位置を計算するために、150-1（すなわち、149）を、各HLAペプチドのアミノ酸位置に加算しなければならない。 20

【0087】

（II. A.）193P1E1Bポリヌクレオチドの用途）

（II. A. 1.）遺伝子異常のモニタリング）

上記項目のポリヌクレオチドは、多数の異なる特定の用途を有する。ヒト193P1E1B遺伝子は、「193P1E1Bの染色体マッピング」との表題の実施例において示される染色体位置にマッピングされる。例えば、193P1E1B遺伝子は、この染色体にマッピングされるので、193P1E1Bタンパク質の異なる領域をコードするポリヌクレオチドは、この染色体位置の細胞発生異常（例えば、種々の癌に関連するとして同定された異常）を特徴付けるために使用される。特定の遺伝子において、再編成を含む種々の染色体異常が、多数の異なる癌における頻繁な細胞発生的異常として同定されている（例えば、Krajnovicら、Mutat. Res. 382（3-4）：81-83（1998）；Johanssonら、Blood 86（10）：3905-3914（1995）およびFingerら、P. N. A. S. 85（23）：9158-9162（1988）を参照のこと）。従って、193P1E1Bタンパク質の特定の領域をコードするポリヌクレオチドは、悪性の表現型に寄与し得る、193P1E1Bをコードする染色体領域における細胞発生的異常を説明するために使用され得る、以前に可能であったツールよりもより正確な、新たなツールを提供する。この文脈において、これらのポリヌクレオチドは、より微妙な染色体異常およびあまり一般的でない染色体異常を同定するために、染色体スクリーニングの感受性を拡大することについての、当該分野における必要性を満たす（例えば、Evansら、Am. J. Obstet. Gynecol 171（4）：1055-1057（1994）を参照のこと）。 30 40

【0088】

さらに、193P1E1Bは、膀胱癌および他の癌において高度に発現されることが示されているので、193P1E1Bポリヌクレオチドは、正常組織 対 癌性組織におけ 50

る 193P1E1B 遺伝子産物の状態を評価する方法において使用される。代表的に、193P1E1B タンパク質の特定の領域をコードするポリヌクレオチドは、193P1E1B 遺伝子の特定の領域（例えば、1 以上のモチーフを含む領域）における乱れ（例えば、抗原の喪失などを生じる欠失、挿入、点変異または改変）の存在を評価するために使用される。例示的なアッセイとしては、RT-PCR アッセイおよび一本鎖コンホメーション多型（SSCP）分析（例えば、Marroggi ら、J. Cutan. Pathol. 26（8）：369-378（1999）を参照のこと）の両方が挙げられ、これらは両方とも、タンパク質内のこれらの領域を試験するために、タンパク質内の特定の領域をコードするポリヌクレオチドを利用する。

【0089】

10

（II. A. 2.）アンチセンスの実施形態）

本明細書中に開示される本発明の、他の具体的に企図された核酸に関する実施形態は、ゲノム DNA、cDNA、リボザイムおよびアンチセンス分子、ならびに天然供給源由来であるか合成であるかにかかわらず、代替骨格に基づく核酸分子または代替塩基を含む核酸分子であり、そしてこれには、193P1E1B の RNA 発現またはタンパク質発現を阻害し得る分子が含まれる。例えば、アンチセンス分子は、塩基対依存的な様式で DNA または RNA に特異的に結合する、ペプチド核酸（PNA）または非核酸分子（例えば、ホスホロチオエート誘導体）を含む、RNA または他の分子であり得る。当業者は、本明細書中に開示される 193P1E1B のポリヌクレオチドおよびポリヌクレオチド配列を使用して、これらのクラスの核酸分子を容易に獲得し得る。

20

【0090】

アンチセンス技術は、細胞内に位置する標的ポリヌクレオチドに結合する外因性オリゴヌクレオチドの投与を伴う。用語「アンチセンス」は、このようなオリゴヌクレオチドが、その細胞内標的（例えば、193P1E1B）に相補的であるという事実をいう。例えば、Jack Cohen、Oligodeoxynucleotides, Antisense Inhibitors of Gene Expression、CRC Press、1989；および Synthesis 1：1-5（1988）を参照のこと。本発明の 193P1E1B アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、誘導体（例えば、S-オリゴヌクレオチド（ホスホロチオエート誘導体または S-オリゴ、Jack Cohen（前出）を参照のこと）が挙げられ、これは、増強された癌細胞増殖阻害活性を示す。S-オリゴ（ヌクレオシドホスホロチオエート）は、リン酸基の非架橋酸素原子が硫黄原子によって置換されている、オリゴヌクレオチド（O-オリゴ）の等電子アナログである。本発明の S-オリゴは、3H-1，2-ベンゾジチオール-3-オン-1，1-ジオキシド（これは、硫黄転移試薬である）での対応する O-オリゴの処理によって調製され得る。例えば、Iyer, R. P. ら、J. Org. Chem. 55：4693-4698（1990）；および Iyer, R. P. ら、J. Am. Chem. Soc. 112：1253-1254（1990）を参照のこと。本発明のさらなる 193P1E1B アンチセンスオリゴヌクレオチドとしては、当該分野で公知のモルホリノアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられる（例えば、Partridge ら、1996、Antisense & Nucleic Acid Drug Development 6：169-175 を参照のこと）。

30

40

【0091】

本発明の 193P1E1B アンチセンスオリゴヌクレオチドは、代表的には、193P1E1B ゲノム配列または対応する mRNA の最初の 100 個の 5' 側コドンまたは最後の 100 個の 3' 側コドンに相補的であり、かつこれらと安定にハイブリダイズする、RNA または DNA であり得る。完全な相補性は必要ないが、高度な相補性が好ましい。この領域に相補的なオリゴヌクレオチドの使用によって、193P1E1B mRNA への選択的なハイブリダイゼーションは可能になるが、プロテインキナーゼの他の調節サブユニットを指定する mRNA への選択的なハイブリダイゼーションは可能にならない。1つの実施形態において、本発明の 193P1E1B アンチセンスオリゴヌクレオチドは、1

50

9 3 P 1 E 1 B mRNAにハイブリダイズする配列を有するアンチセンスDNA分子の15～30マーのフラグメントである。必要に応じて、193P1E1Bアンチセンスオリゴヌクレオチドは、193P1E1Bの最初の10個の5'側コドンまたは最後の10個の3'側コドン中の領域に相補的な30マーのオリゴヌクレオチドである。あるいは、このアンチセンス分子は、193P1E1B発現の阻害においてリボザイムを使用するように改変される（例えば、L. A. Couture & D. T. Stinchcomb; Trends Genet 12: 510-515 (1996)を参照のこと）。

【0092】

(I I. A. 3.) プライマーおよびプライマー対)

本発明のこれらのヌクレオチドのさらに特定の実施形態としては、プライマーおよびプライマー対（これらは、本発明のポリヌクレオチドまたはその任意の特定の部分の特異的増幅を可能にする）、ならびにプローブ（これらは、本発明の核酸分子またはその任意の部分に選択的にかまたは特異的にハイブリダイズする）が挙げられる。プローブは、検出可能なマーカー（例えば、放射性同位体、蛍光化合物、生体発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤または酵素）で標識され得る。このようなプローブおよびプライマーは、サンプル中の193P1E1Bポリヌクレオチドの存在を検出するため、および193P1E1Bタンパク質を発現する細胞を検出するための手段として使用される。

【0093】

このようなプローブの例としては、図2に示されるヒト193P1E1B cDNA配列の全てまたは一部を含むポリヌクレオチドが挙げられる。193P1E1B mRNAを特異的に増幅し得るプライマー対の例もまた、実施例に記載される。当業者によって理解されるように、非常に多数の異なるプライマーおよびプローブが、本明細書中に提供される配列に基づいて調製され得、そして193P1E1B mRNAを増幅および／または検出するために有効に使用され得る。

【0094】

本発明の193P1E1Bポリヌクレオチドは、種々の目的のために有用であり、それらの用途としては、限定ではなく以下が挙げられる：193P1E1B遺伝子、mRNAもしくはそのフラグメントの増幅および／または検出のためのプローブおよびプライマーとして；前立腺癌および他の癌の診断および／または予後のための試薬として；193P1E1Bポリペプチドの発現を指向し得るコード配列として；193P1E1B遺伝子の発現および／または193P1E1B転写物の翻訳を調節または阻害するためのツールとして；そして治療剤として。

【0095】

本発明は、天然に存在する供給源（例えば、ヒトまたは他の哺乳動物）由来の193P1E1B核酸配列または193P1E1B関連核酸配列を同定および単離するための、本明細書中に記載されるような任意のプローブの使用、ならびに単離された核酸配列自体（これは、使用されるプローブ中に見出される配列の全てまたはほとんどを含む）を包含する。

【0096】

(I I. A. 4.) 193P1E1Bコード核酸分子の単離)

本明細書中に記載される193P1E1B cDNA配列は、193P1E1B遺伝子産物をコードする他のポリヌクレオチドの単離、ならびに193P1E1B遺伝子産物ホモログ、選択的にスプライシングされたアイソフォーム、対立遺伝子改変体および193P1E1B遺伝子産物の変異形態をコードするポリヌクレオチドの単離、ならびに193P1E1B関連タンパク質のアナログをコードするポリヌクレオチドの単離を可能にする。193P1E1B遺伝子をコードする全長cDNAを単離するために使用され得る種々の分子クローニング方法が周知である（例えば、Sambrook, J. ら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第二版、Cold Spring Harbor Press、New York、1989；Current Protocols in Molecular Biology. Ausub

e lら（編）、Wiley and Sons、1995を参照のこと）。例えば、λファージクローニング方法論は、市販のクローニングシステム（例えば、Lambda ZAP Express、Stratagene）を使用して、簡便に使用され得る。193P1E1B遺伝子のcDNAを含むファージクローンは、標識された193P1E1B cDNAまたはそのフラグメントを用いて探索することによって、同定され得る。例えば、1つの実施形態において、193P1E1B cDNA（例えば、図2）またはその一部が、合成され得、そして193P1E1B遺伝子に対する重複および193P1E1B遺伝子に対応する全長cDNAを検索するためのプローブとして使用され得る。193P1E1B遺伝子自体は、ゲノムDNAライブラリー、細菌人工染色体ライブラリー（BAC）、酵母人工染色体ライブラリー（YAC）などを、193P1E1B DNAのプローブまたはプライマーを用いてスクリーニングすることによって、単離され得る。

10

【0097】

（I I . A . 5 . ）組換え核酸分子および宿主－ベクター系）

本発明はまた、193P1E1Bポリヌクレオチド、そのフラグメント、アナログ、またはホモログを含む組換えDNA分子またはRNA分子（ファージ、プラスミド、ファージミド、コスミド、YAC、BAC、ならびに当該分野で周知の種々のウイルスベクターおよび非ウイルスベクターを含むがこれらに限定されない）、およびこのような組換えDNA分子またはRNA分子で形質転換またはトランスフェクトされた細胞を提供する。このような分子を生成する方法は、周知である（例えば、Sambrookら、1989、前出を参照のこと）。

20

【0098】

本発明はさらに、適切な原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞中に193P1E1Bポリヌクレオチド、そのフラグメント、アナログ、またはホモログを含む組換えDNA分子を含む、宿主－ベクター系を提供する。適切な真核生物宿主細胞の例としては、酵母細胞、植物細胞、または動物細胞（例えば、哺乳動物細胞または昆虫細胞（例えば、Sf9細胞またはHigh Five細胞のようなバキュロウイルス感染性細胞））が挙げられる。適切な哺乳動物細胞の例としては、種々の前立腺癌細胞株（例えば、DU145およびTsPr1）、他のトランスフェクト可能または形質導入可能な前立腺癌細胞株、原発性細胞（PrEC）、および組換えタンパク質の発現のために慣用的に使用される多くの哺乳動物細胞（例えば、COS細胞、CHO細胞、293細胞、293T細胞）が挙げられる。より詳細には、193P1E1Bのコード配列を含むポリヌクレオチド、またはそのフラグメント、アナログ、もしくはホモログは、当該分野で慣用的に使用され、そして広範に知られている任意の数の宿主－ベクター系を用いて、193P1E1Bタンパク質またはそのフラグメントを生成するために使用され得る。

30

【0099】

193P1E1Bタンパク質またはそのフラグメントの発現に適切な広範な範囲の宿主－ベクター系が利用可能である（例えば、Sambrookら、1989、前出；Current Protocols in Molecular Biology、1995、前出を参照のこと）。哺乳動物での発現に好ましいベクターとしては、pcDNA3.1 myc-His-tag（Invitrogen）およびレトロウイルスベクターpSRatkneo（Mullerら、1991、MCB 11:1785）が挙げられるがこれらに限定されない。これらの発現ベクターを用いて、193P1E1Bは、いくつかの前立腺癌細胞株および非前立腺細胞株（例えば、293、293T、rat-1、NIH3T3、およびTsPr1を含む）において発現され得る。本発明の宿主－ベクター系は、193P1E1Bタンパク質またはそのフラグメントを生成するのに有用である。このような宿主－ベクター系は、193P1E1Bおよび193P1E1B変異体もしくはアナログの機能的特性を研究するために使用され得る。

40

【0100】

組換えヒト193P1E1Bタンパク質またはそのアナログもしくはホモログもしくはフラグメントは、193P1E1B関連ヌクレオチドをコードする構築物でトランスフェ

50

クトされた哺乳動物細胞により産生され得る。例えば、293T細胞は、193P1E1Bまたはそのフラグメント、アナログ、もしくはホモログをコードする発現プラスミドでトランスフェクトされ得、193P1E1B関連タンパク質が、293T細胞中で発現され、そして組換え193P1E1Bタンパク質が、標準的な精製方法（例えば、抗193P1E1B抗体を用いるアフィニティー精製）を用いて単離される。別の実施形態において、193P1E1Bコード配列は、レトロウイルスベクターpSRαMSVtkneo中にサブクロニングされ、そして193P1E1B発現細胞株を樹立するために、種々の哺乳動物細胞株（例えば、NIH3T3、Tsupr1、293、およびrat-1）を感染するために使用される。当該分野で周知の種々の他の発現系もまた、使用され得る。193P1E1Bコード配列にインフレームで連結されたリーダーペプチドをコードする発現構築物は、分泌形態の組換え193P1E1Bタンパク質の生成のために使用され得る。 10

【0101】

本明細書中で議論されるように、遺伝コードの重複性は、193P1E1B遺伝子配列におけるバリエーションを許容する。詳細には、特定の宿主種は、しばしば、特定のコドン優先性を有することが、当該分野で公知であり、従って、当業者は、開示された配列を、所望の宿主で優先されるよう適合し得る。例えば、好ましいアナログコドン配列は、代表的には、より高頻度のコドンと置きかえられた稀なコドン（すなわち、所望の宿主の公知の配列において約20%未満の使用頻度を有するコドン）を有する。特定種についてのコドン優先性は、例えば、インターネット上（例えば、URL dna.affrc.go.jp/~nakamura/codon.html）で利用可能なコドン使用表を用いることによって算出される。 20

【0102】

さらなる配列の改変は、細胞性宿主におけるタンパク質発現を増強することが知られている。これらとしては、偽ポリアデニル化シグナルをコードする配列の除去、エキソン／イントロンスプライス部位シグナル、トランスポゾン様反復、および／または遺伝子発現に対して有害な他のこのような十分特徴付けられた配列が挙げられる。配列のGC含量は、所定の細胞性宿主について平均的なレベル（その宿主細胞において発現される公知の遺伝子を参照することによって算出される）に調整される。可能な場合、配列は、予測されるヘアピン二次mRNA構造を回避するよう改変される。他の有用な改変としては、Kozak、Mol. Cell. Biol.、9:5073-5080（1989）に記載されるような、オープンリーディングフレームの開始点での翻訳開始コンセンサス配列の追加が挙げられる。当業者は、真核生物リボソームが5'近位のAUGコドンで排他的に翻訳を開始するという一般的な役割が、稀な条件下でのみ排除されることを理解する（例えば、Kozak PNAS 92（7）:2662-2666、（1995）およびKozak NAR 15（20）:8125-8148（1987）を参照のこと）。 30

【0103】

（III.）193P1E1B関連タンパク質）

本発明の別の局面は、193P1E1B関連タンパク質を提供する。193P1E1Bタンパク質の特定の実施形態は、図2または図3に示されるようなヒト193P1E1Bのアミノ酸配列の全てまたは一部を有するポリペプチドを包含する。あるいは、193P1E1Bタンパク質の実施形態は、図2または図3に示される193P1E1Bのアミノ酸配列中に変更を有する改変体、ホモログ、またはアナログポリペプチドを包含する。 40

【0104】

193P1E1Bポリペプチドの実施形態は、以下を含む：図2に示される配列を有する193P1E1Bポリペプチド、図2に示される193P1E1Bのペプチド配列（ここで、TはU）；図2に示される配列を有するポリペプチドの、少なくとも10個の連続したヌクレオチド；または図2に示される配列を有するポリペプチドの、少なくとも10個の連続したペプチド（ここでTはU）。例えば、193P1E1Bペプチドの実施形態は、限定しないが、以下を含む。 50

【0105】

(I) 図2A-Mまたは図3A-Hに示されるアミノ酸配列を含むか、本質的にそれらのアミノ酸配列からなるかまたは、それらのアミノ酸配列からなるタンパク質；

(II) 図2A-Mに示されるアミノ酸配列全体と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同な193P1E1B関連タンパク質；

(III) 図2A-Mまたは図3A-Hに示されるアミノ酸配列全体と少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一である193P1E1B関連タンパク質；

(IV) 表VIII~XLIXに記載の少なくとも1つのペプチド（ただし、必要に応じて、このタンパク質は、図2のタンパク質全体ではない）を含むタンパク質； 10

(V) まとめて、表VIII~XXIに記載の少なくとも1つのペプチドを含むタンパク質であり、このペプチドはまた、まとめて、表XXII~XLIXに記載され、ただし、このタンパク質は、必要に応じて図2のタンパク質全体ではない；

(VI) 表VIII~XLIXに記載のペプチドから選択される少なくとも2つのペプチドを含むタンパク質（ただし、必要に応じて、このタンパク質は、図2のタンパク質全体ではない）；

(VII) まとめて、表VIII~XLIXに記載のペプチドから選択される少なくとも2つのペプチドを含むタンパク質（ただし、このタンパク質は、図2のアミノ酸配列由来の連続配列ではない）； 20

(VIII) 表VIII~XXIに記載のペプチドから選択される少なくとも1つのペプチドを含むタンパク質；および表XXII~XLIXに記載のペプチドから選択される少なくとも1つのペプチドを含むタンパク質であって、ただし、このタンパク質は、図2のアミノ酸配列由来の連続配列ではない。

【0106】

(IX) 図3A、3B、3C、3D、3E、3Fまたは3H（任意の全数の増加がそれぞれ412、412、412、330、388、308、73、または372まで）のタンパク質の、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸を含むポリペプチドであって、このペ 30
プチドは、図5の親水性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35のアミノ酸位置を含む。

【0107】

(X) 図3A、3B、3C、3D、3E、3F、3Gまたは3H（任意の全数の増加がそれぞれ412、412、412、330、388、308、73、または372まで）のタンパク質の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35個のアミノ酸を含むポリペプチドであって、 40
このポリペプチドは、図6のヒドロパシープロフィール（Hydrophobicity profile）において0.5未満の値を有する、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35のアミノ酸位置を含む。

【0108】

(XI) 図3A、3B、3C、3D、3E、3F、3Gまたは3H（任意の全数の増加がそれぞれ412、412、412、330、388、308、73、または372まで）のタンパク質の、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、2 50

8、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸を含むポリペプチドであって、このポリペプチドは、図7のパーセント接近可能 (a c c e s s i b l e) 残基プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35のアミノ酸位置を含む。

【0109】

(X I I) 図3A、3B、3C、3D、3E、3F、3Gまたは3H (任意の全数の増加がそれぞれ412、412、412、330、388、308、73、または372まで) のタンパク質の、少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸を含むポリペプチドであって、このポリペプチドは、図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5より大きい値を有する少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35のアミノ酸位置を含む。

【0110】

(X I I I) 図3A、3B、3C、3D、3E、3F、3Gまたは3H (任意の全数の増加がそれぞれ412、412、412、330、388、308、73、または372まで) のタンパク質の少なくとも5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35アミノ酸を含むポリペプチドであって、このポリペプチドは、図9のβターンプロフィールにおいて0.5より大きい値を有する少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35のアミノ酸位置を含む。

【0111】

(X I V) まとめて、表V I I I ~ X X I および表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも2回現れるペプチド；

(X V) まとめて、表V I I I ~ X X I および表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも3回現れるペプチド；

(X V I) まとめて、表V I I I ~ X X I および表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも4回現れるペプチド；

(X V I I) まとめて、表V I I I ~ X X I および表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも5回現れるペプチド；

(X V I I I) 表V I I I ~ X X I 中に少なくとも1回、そして表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも1回現れるペプチド；

(X I X) 表V I I I ~ X X I 中に少なくとも1回、そして表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも2回現れるペプチド；

(X X) 表V I I I ~ X X I 中に少なくとも2回、そして表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも1回現れるペプチド；

(X X I) 表V I I I ~ X X I 中に少なくとも2回、そして表X X I I ~ X L I X 中に少なくとも2回現れるペプチド；

(X X I I) 以下の特徴の1個、2個、3個、4個、または5個を含むかまたは、そのようなペプチドをコードするオリゴヌクレオチドを含むペプチド；

i) 図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸の領域 (図3におけるタンパク質の全長までの任意の全数の増加において) であって、この領域は、図5の親水性プロフィールにおいて、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9と等しいかもしくはこれらの値より大きい値を有するか、または1.0と等しい値を有するアミノ酸位置を含む；

(i i) 図6のヒドロパシー性 (H y d r o p a t h i c i t y) プロファイルにおい

て0.5、0.4、0.3、0.2、0.1以下の値を有するか、または0.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む、図3のタンパク質の全長までの任意の整数の増分での、図3の特定のペプチドの少なくとも5アミノ酸領域；

(iii) 図7のパーセント接近可能残基プロファイルにおいて0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む、図3のタンパク質の全長までの任意の整数の増分での、図3の特定のペプチドの、少なくとも5アミノ酸領域；

(iv) 図8の平均可撓性プロファイルにおいて0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む、図3のタンパク質の全長までの任意の整数の増分での、図3の特定のペプチドの、少なくとも5アミノ酸領域；あるいは

(v) 図9のβ-ターンプロファイルにおいて0.5、0.6、0.7、0.8、0.9以上の値を有するかまたは1.0に等しい値を有するアミノ酸位置を含む、図3のタンパク質の全長までの任意の整数の増分での、図3の特定のペプチドの、少なくとも5アミノ酸領域；

(XXIII) 薬学的賦形剤と共に、および／またはヒト単位投薬形態で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域を含む、組成物。

【0112】

(XXIV) 193P1E1Bを発現する細胞を調節するような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域あるいは(XXXIII)の組成物を使用する、方法；

(XXV) 193P1E1Bを発現する細胞を保有する個体を診断、予後判定、予防、または処置するような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域あるいは(XXXIII)の組成物を使用する、方法；

(XXVI) 表Iに列举される組織の癌由来の細胞である、193P1E1Bを発現する細胞を保有する個体を診断、予後判定、予防、または処置するような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域、あるいは組成物(XXII)を使用する、方法；

(XXVII) 癌を診断、予後判定、予防、または処置するような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域、あるいは組成物(XXII)を使用する、方法；

(XXVIII) 表Iに列举される組織の癌を診断、予後判定、予防、または処置するような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域、あるいは組成物(XXII)を使用する、方法；ならびに

(XXIX) 193P1E1Bを発現する細胞のモジュレーターを同定するかまたは特徴付けるような方法で、(I)～(XXII)のペプチドまたはこれらの抗体もしくは結合領域、あるいは組成物(XXII)を使用する、方法。

【0113】

本明細書中で使用される場合、範囲は、その範囲の全ての全単位位置を具体的に開示することが理解される。

【0114】

本明細書中に開示される本発明の代表的な実施形態としては、例えば、以下：

(a) 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、410、412またはそれ以上の連続するアミノ酸の193P1E1B改変体であって(他の改変体について関連するそれらの最大の長さは：改変体5、412アミノ酸；改変体6、412アミノ酸；改変体9、330アミノ酸

10

20

30

40

50

；改変体10、388アミノ酸；改変体11、308アミノ酸；改変体12、73アミノ酸；および改変体13、372アミノ酸、と関係がある）のタンパク質および／またはこれらのフラグメントをコードするmRNA配列のような、193P1E1B mRNA配列（およびこのような配列に相補的である配列）の特定部分をコードする193P1E1Bポリヌクレオチドが挙げられる。

【0115】

一般に、ヒト193P1E1Bの、天然に存在する対立遺伝子改変体は、高度の構造同一性および相同性（例えば、90%以上の相同性）を共有する。典型的には、193P1E1Bタンパク質の対立遺伝子改変体は、本明細書中に記載される193P1E1B配列内に保存的アミノ酸置換基を含むか、または193P1E1Bのホモログ中に対応する位置由来のアミノ酸の置換基を含む。あるクラスの193P1E1B対立遺伝子改変体は、少なくとも小領域の、特定の193P1E1Bアミノ酸配列と、高度の相同性を共有するタンパク質であるが、非保存的置換、短縮、挿入またはフレームシフトのような、配列由来のラジカル起点（radical departure）をさらに含む。タンパク質配列の比較において、類似性、同一性および相同性という用語は、それぞれ遺伝学の分野において理解されるような別々の意味を有する。さらに、オーソロジー（orthology）およびパラロジー（paralogy）は、ある生物における所定のタンパク質ファミリーのメンバーと、他の生物における同じファミリーのメンバーとの関係を記載する、重要な概念であり得る。

10

【0116】

アミノ酸略号は、表IIに提供される。保存的アミノ酸置換は、しばしば、そのタンパク質のコンホメーションまたは機能のいずれも変更することなくタンパク質中で起こり得る。本発明のタンパク質は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の保存的置換を含み得る。このような変更としては、イソロイシン（I）、バリン（V）、およびロイシン（L）のいずれかの、これらの疎水性アミノ酸の他のいずれかでの置換；グルタミン酸（E）でのアスパラギン酸（D）の置換およびその逆；アスパラギン（N）でのグルタミン（Q）の置換およびその逆；ならびにスレオニン（T）でのセリン（S）の置換およびその逆が挙げられる。他の置換もまた、特定のアミノ酸の環境およびそのタンパク質の三次元構造におけるその役割に依存して、保存的であるとみなされ得る。例えば、グリシン（G）およびアラニン（A）は、しばしば、交換可能であり、アラニン（A）およびバリン（V）も同様であり得る。比較的疎水性のメチオニン（M）は、しばしば、ロイシンおよびイソロイシンと交換され得、そして時々、バリンと交換され得る。リジン（K）およびアルギニン（R）は、しばしば、そのアミノ酸残基の重要な特徴がその電荷であり、これら2つのアミノ酸残基の異なるpKが重要な位置で交換可能である。さらに他の変更は、特定の環境で「保存的」とであるとみなされ得る（例えば、本明細書中の表III；13～15頁「Biochemistry」第2版、Lubert Stryer編（Stanford University）；Henikoffら、PNAS 1992 Vol 89 10915-10919；Leiら、J Biol Chem 1995 May 19；270（20）：11882-6を参照のこと）。

20

30

40

【0117】

本明細書中に開示される本発明の実施形態として、193P1E1Bタンパク質の広範な種々の当該分野で受け入れられる改変体またはアナログ（例えば、アミノ酸の挿入、欠失、および置換を有するポリペプチド）が挙げられる。193P1E1B改変体は、当該分野で公知の方法（例えば、部位特異的変異誘発、アラニンスキャンニング、およびPCR変異誘発）を用いて作製され得る。部位特異的変異誘発（Carterら、Nuc l. Acids Res.、13：4331（1986）；Zollerら、Nuc l. Acids Res.、10：6487（1987））、カセット変異誘発（Wellsら、Gene、34：315（1985））、制限選択変異誘発（Wellsら、Philos. Trans. R. Soc. London Ser A、317：415（1986））

50

、または他の公知の技術が、193P1E1B 変体 DNA を生成するために、クローニングした DNA において実施され得る。

【0118】

スキャンニングアミノ酸分析はまた、特定の生物学的活性（例えば、タンパク質-タンパク質相互作用）に関連する連続配列に沿って1つ以上のアミノ酸を同定するのに使用され得る。比較的小さく、中性のアミノ酸が、好ましいスキャンニングアミノ酸に含まれる。このようなアミノ酸としては、アラニン、グリシン、セリン、およびシステインが挙げられる。アラニンは、代表的に、この群の中で好ましいスキャンニングアミノ酸である。なぜならば、アラニンは、β炭素の後ろの側鎖を排除し、そして変体の主鎖のコンホメーションを変更する可能性がより低いからである。アラニンはまた、代表的に、それが、最も一般的なアミノ酸であるので好ましい。さらに、アラニンは、しばしば、埋もれた位置および露出した位置の両方において見出される（Creighton, The Proteins, (W. H. Freeman & Co., N. Y.) ; Chothia, J. Mol. Biol., 150:1 (1976)）。アラニン置換が、十分な量の変体を生じない場合、等比体積のアミノ酸が使用され得る。

10

【0119】

本明細書中で規定される場合、193P1E1B 変体、アナログ、またはホモログは、図3のアミノ酸配列を有する193P1E1B タンパク質と「交叉反応性」である少なくとも1つのエピトープを有するという識別可能な特性を有する。この文で使用される場合、「交叉反応性」は、193P1E1B 変体に特異的に結合する抗体またはT細胞がまた、図3に示されるアミノ酸配列を有する193P1E1B タンパク質に特異的に結合することを意味する。ポリペプチドは、193P1E1B タンパク質の最初に特異的に結合する抗体またはT細胞により認識され得るいかなるエピトープも含まない場合、図3に示すタンパク質の変体でなくなる。当業者は、タンパク質を認識する抗体が、異なる大きさのエピトープに結合し、そして約4または5アミノ酸オーダーの一群（連続していようとしていまいと）が、最小エピトープにおける代表的な数のアミノ酸とみなされることを理解する。例えば、Nairら、J. Immunol 2000 165 (12): 6949-6955; Hebbesら、Mol Immunol (1989) 26 (9): 865-73; Schwartzら、J Immunol (1985) 135 (4): 2598-608を参照のこと。

20

30

【0120】

他のクラスの193P1E1B 関連タンパク質変体は、図3のアミノ酸配列またはそのフラグメントと、70%、75%、80%、85%、または90%以上の類似性を共有する。別の特定のクラスの193P1E1B タンパク質変体またはアナログは、本明細書中に記載されるかまたは当該分野で現在公知の193P1E1Bの生物学的モチーフの1つ以上を含む。従って、最初のフラグメントと比較して変更された機能的（例えば、免疫原性）特性を有する193P1E1B フラグメント（核酸またはアミノ酸）のアナログは、本発明に包含される。現在当該分野の一部であるかまたは当該分野の一部となるモチーフが図2または図3の核酸配列またはアミノ酸配列に適用されることが理解される。

【0121】

本明細書中で議論されるように、本発明の実施形態は、図2または図3に示される193P1E1B タンパク質の全長未満のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。例えば、本発明の代表的な実施形態は、図2または図3に示される193P1E1B タンパク質の任意の4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、またはそれ以上の連続するアミノ酸を有するペプチド/タンパク質を含む。

40

【0122】

さらに、本明細書中に開示される本発明の代表的な実施形態は、193P1E1B アミノ酸配列全体を通して、図2または図3に示される193P1E1B タンパク質のアミノ酸約1〜アミノ酸約10からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1B タンパク質のアミノ酸約10〜アミノ酸約20からなるポリペプチド、図2または図

50

3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約20～アミノ酸約30からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約30～アミノ酸約40からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約40～アミノ酸約50からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約50～アミノ酸約60からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約60～アミノ酸約70からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約70～アミノ酸約80からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約80～アミノ酸約90からなるポリペプチド、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約90～アミノ酸約100からなるポリペプチドなどを含む。さらに、図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸約1（または20または30または40など）～アミノ酸約20（または130または140または150など）からなるポリペプチドが、本発明の実施形態である。この段落における開始位置および停止位置は、特定の位置およびプラス5残基の位置またはマイナス5残基の位置をいうことが理解される。

10

【0123】

193P1E1B関連タンパク質は、標準的なペプチド合成技術を用いてかまたは当該分野で周知の化学切断方法を用いて生成される。あるいは、組み換え方法が、193P1E1B関連タンパク質をコードする核酸分子を生成するのに使用され得る。1つの実施形態において、核酸分子は、193P1E1Bタンパク質（またはその改変体、ホモログ、またはアナログ）の規定されたフラグメントを生成する手段を提供する。

20

【0124】

（I I I . A .）モチーフ保有タンパク質の実施形態）

本明細書中に開示される本発明のさらなる例示の実施形態は、図2または図3に示される193P1E1Bポリペプチド配列中に含まれる1つ以上の生物学的モチーフのアミノ酸残基を含む193P1E1Bポリペプチドを包含する。種々のモチーフが当該分野で公知であり、そしてタンパク質は、多くの公に利用可能なインターネットサイト（例えば、URLアドレス：pfam.wustl.edu/；searchlauncher.bcm.tmc.edu/seq-search/struct-predict.html；psort.ims.u-tokyo.ac.jp/；www.cbs.dtu.dk；www.ebi.ac.uk/interpro/scan.html；www.expasy.ch/tools/scnpsitl.html；EpimatrixTMおよびEpimerTM、Brown University、www.brown.edu/Research/TB-HIV_Lab/epimatrix/epimatrix.html；およびBIMAS、bimas.dcr.t.nih.gov/。）により、このようなモチーフの存在について評価され得る。

30

【0125】

全ての193P1E1B変異体タンパク質のモチーフ保有サブ配列は、表V I I I ～X X I および表X X I I ～X L I Xにおいて示されそして同定される。

【0126】

表Vは、pfam.wustl.edu/を参照のこと）に基づくいくつかの頻繁に生じるモチーフを示す。表Vの列は、（1）モチーフ名の略称、（2）このモチーフファミリーの異なるメンバーの間で見出された同一性（%）、（3）モチーフ名または詳細、および（4）最も一般的な機能を列挙し；位置情報は、そのモチーフが位置に関連性がある場合に含まれる。

40

【0127】

先に議論された1つ以上の193P1E1Bモチーフを含むポリペプチドは、先に議論された193P1E1Bモチーフが増殖調節不全に関連するという観察の観点で、および193P1E1Bが特定の癌で過剰発現されるという理由から、悪性の表現型の特異的な特徴を解明するのに有用である（例えば、表Iを参照のこと）。カゼインキナーゼI I、

50

cAMPおよびcamp依存性プロテインキナーゼ、ならびにプロテインキナーゼCは、例えば、悪性の表現型の発生に関連することが公知である酵素である（例えば、Chenら、*Lab Invest.*、78（2）：165-174（1998）；Gaiddoraら、*Endocrinology* 136（10）：4331-4338（1995）；Hallら、*Nucleic Acids Research* 24（6）：1119-1126（1996）；Peterzielら、*Oncogene* 18（46）：6322-6329（1999）、およびO'Brian、*Oncol. Rep.* 5（2）：305-309（1998）を参照のこと）。さらに、グリコシル化およびミリスチル化の両方は、癌および癌の進行にも関連するタンパク質修飾である（例えば、Dennisら、*Biochem. Biophys. Acta* 1473（1）：21-34（1999）；Rajuら、*Exp. Cell Res.* 235（1）：145-154（1997）を参照のこと）。アミド化は、癌および癌の進行にも関連する別のタンパク質修飾である（例えば、Trestonら、*J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*（13）：169-175（1992）を参照のこと）。

【0128】

別の実施形態において、本発明のタンパク質は、当該分野で認知された方法に従って同定された1つ以上の免疫反応性エピトープ（例えば、表VIII~XXIおよび表XXII~XLIXに示されるペプチド）を含む。CTLエピトープは、特定のHLA対立遺伝子に最適に結合し得る193P1E1Bタンパク質中のペプチドを同定するための特別なアルゴリズムを用いて決定され得る（例えば、表IV：EpimatrixTMおよびEpimerTM、Brown University、URL brown.edu/Research/TB-HIV_Lab/epimatrix/epimatrix.html；およびBIMAS、URL bimas.dcr.t.nih.gov/）。さらに、HLA分子に対して十分な結合親和性を有し、そして免疫原性エピトープであることに関連するペプチドを同定するためのプロセスが当該分野で周知であり、そして過度の実験を行うことなく実施される。さらに、免疫原性エピトープであるペプチドを同定するためのプロセスが、当該分野で周知であり、そしてインビトロまたはインビボのいずれかで、過度の実験を行わずに実施される。

【0129】

免疫原性を調節するために、このようなエピトープのアナログを作製するための原理もまた、当該分野で公知である。例えば、CTLまたはHTLモチーフ（例えば、表IVのHLAクラスIおよびHLAクラスIIモチーフ/スーパーモチーフを参照のこと）を有するエピトープを用いて開始する。このエピトープは、特定の位置のうちの1つのアミノ酸を置換し、そしてそれをその位置のために特定された別のアミノ酸で置き換えることにより、アナログを作製される。例えば、表IVに規定されているような残基に基づき、好ましい残基のような任意の他の残基に有利となるように、有害な残基を置換し得るか；さほど好ましくない残基を、好ましい残基で置換するか；または最初から存在する好ましい残基を、好ましい残基で置換し得る。置換は、ペプチド中の主要なアンカー位置または他の位置で生じ得る；例えば、表IVを参照のこと。

【0130】

種々の参考文献は、目的のタンパク質およびそのアナログにおけるエピトープの同定および生成に関する技術を反映している。例えば、Chesnutaらに対するWO97/33602；Sette、*Immunogenetics* 1999 50（3-4）：201-212；Setteら、*J. Immunol.* 2001 166（2）：1389-1397；Sidneyら、*Hum. Immunol.* 1997 58（1）：12-20；Kondoraら、*Immunogenetics* 1997 45（4）：249-258；Sidneyら、*J. Immunol.* 1996 157（8）：3480-90；およびFalckら、*Nature* 351：290-6（1991）；Huntら、*Science* 255：1261-3（1992）；Parkerら、*J. Immunol.* 149：3580-7（1992）；Parkerら、*J. Immunol.* 15

2 : 1 6 3 - 7 5 (1 9 9 4) ; K a s t ら、1 9 9 4 1 5 2 (8) : 3 9 0 4 - 1 2
; B o r r a s - C u e s t a ら、H u m . I m m u n o l . 2 0 0 0 6 1 (3) : 2
6 6 - 2 7 8 ; A l e x a n d e r ら、J . I m m u n o l . 2 0 0 0 1 6 4 (3) ;
1 6 4 (3) : 1 6 2 5 - 1 6 3 3 ; A l e x a n d e r ら、P M I D : 7 8 9 5 1 6 4
、U I : 9 5 2 0 2 5 8 2 ; O ' S u l l i v a n ら、J . I m m u n o l . 1 9 9 1
1 4 7 (8) : 2 6 6 3 - 2 6 6 9 ; A l e x a n d e r ら、I m m u n i t y 1 9 9
4 1 (9) : 7 5 1 - 7 6 1、およびA l e x a n d e r ら、I m m u n o l . R e s
. 1 9 9 8 1 8 (2) : 7 9 - 9 2を参照のこと。

【0131】

本発明の関連の実施形態は、表V Iに示される異なるモチーフ、ならびに／または表V
I I I ~ X X Iおよび表X X I I ~ X L I Xの1つ以上の推定C T Lエピトープ、ならび
に／または表X L V I ~ 表X L I Xの1つ以上の推定H T Lエピトープ、ならびに／また
は当該分野で公知の1つ以上のT細胞結合モチーフの組み合わせを含むポリペプチドを包
含する。好ましい実施形態は、このポリペプチドのモチーフまたは介在配列内のいずれに
も、挿入、欠失、または置換を含まない。さらに、これらのモチーフのいずれかの側に、
多くのN末端および／またはC末端アミノ酸残基のいずれかを含む実施形態が、望ましく
あり得る（例えば、モチーフが位置するポリペプチド構造のより大きな部分を含むため
）。代表的に、モチーフのいずれかの側のN末端および／またはC末端アミノ酸残基の数
は、約1 ~ 約100アミノ酸残基の間、好ましくは、5 ~ 約50アミノ酸残基の間である
。

【0132】

1 9 3 P 1 E 1 B関連タンパク質は、多くの形態、好ましくは、単離された形態で具体
化される。精製された1 9 3 P 1 E 1 Bタンパク質分子は、抗体、T細胞または他のリガ
ンドへの1 9 3 P 1 E 1 Bの結合を障害する、他のタンパク質または分子を、実質的に含
まない。単離および精製の性質および程度は、意図される用途に依存する。1 9 3 P 1 E
1 B関連タンパク質の実施形態は、精製された1 9 3 P 1 E 1 B関連タンパク質、および
機能的な可溶性1 9 3 P 1 E 1 B関連タンパク質を含む。1つの実施形態において、機能
的な可溶性1 9 3 P 1 E 1 Bタンパク質またはそのフラグメントは、抗体、T細胞または
他のリガンドによって結合される能力を維持する。

【0133】

本発明はまた、図2または図3に示される1 9 3 P 1 E 1 Bアミノ酸配列の生物学的に
活性なフラグメントを含む1 9 3 P 1 E 1 Bタンパク質を提供する。このようなタンパク
質は、以下のような出発1 9 3 P 1 E 1 Bタンパク質の特性を示す：出発1 9 3 P 1 E 1
Bタンパク質に関連するエピトープに特異的に結合する抗体の産生を誘発する能力；その
ような抗体によって結合される能力；H T LまたはC T Lの活性化を誘発する能力；なら
びに／あるいは、この出発タンパク質にもまた特異的に結合するH T LまたはC T Lによ
って認識される能力。

【0134】

特に興味深い構造を含む1 9 3 P 1 E 1 B関連ポリペプチドは、当該分野で周知の種々
の分析技術を使用してかまたは免疫原性に基づいて、予測および／または同定され得、こ
れらの技術としては、例えば、C h o u - F a s m a n、G a r n i e r - R o b s o n
、K y t e - D o o l i t t l e、E i s e n b e r g、K a r p l u s - S c h u l t zまたはJ a m e s o n - W o l f分析の方法が挙げられる。このような構造を含むフラ
グメントは、サブユニット特異的な抗1 9 3 P 1 E 1 B抗体またはT細胞の生成において
、あるいは、1 9 3 P 1 E 1 Bに結合する細胞因子の同定において特に有用である。例え
ば、親水性プロファイルが作製され得、そして免疫原性ペプチドフラグメントは、H o p
p、T. P. およびW o o d s、K. R., 1 9 8 1, P r o c. N a t l. A c a d.
S c i. U. S. A. 7 8 : 3 8 2 4 - 3 8 2 8の方法を使用して、同定され得る。ヒド
ロパシー (h y d r o p a t h i c i t y) プロファイルが作製され得、そして免疫原性
ペプチドフラグメントは、K y t e、J. およびD o o l i t t l e、R. F., 1 9 8

2, J. Mol. Biol. 157:105-132の方法を使用して、同定され得る。接近可能残基の%のプロフィールが作製され得、そして、免疫原性ペプチドフラグメントは、Janin J., 1979, Nature 277:491-492の方法を使用して、同定され得る。平均可撓性プロフィールが作製され得、そしてBhaskaran R., Ponnuswamy P. K., 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255の方法を使用して、免疫原性ペプチドフラグメントが同定され得る。 β -ターンプロフィールが作製され得、そして免疫原性ペプチドフラグメントは、Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1:289-294の方法を使用して、同定され得る。

【0135】

CTLエピトープは、指定されたHLA対立遺伝子に最適に結合し得る193P1E1 Bタンパク質内のペプチドを同定するために、特定のアルゴリズムを使用して（例えば、World Wide Web URL syfpeithi.bmi-heidelberg.com/のSYFPEITHIサイト；表IV(A)～(E)の表；EpimatrixTMおよびEpimerTM、Brown University, URL (brown.edu/Research/TB-HIV_Lab/epimatrix/epimatrix.html)；ならびに、BIMAS, URL bimas.dcr.t.nih.gov/を使用することによって）決定され得る。これを例示すると、ヒトMHCクラスI分子の状況において示される193P1E1B由来のペプチドエピトープ（例えば、HLA-A1、A2、A3、A11、A24、B7およびB35）が、予測された（例えば、表VIII～XXIおよび表XXII～XLIXを参照のこと）。具体的には、193P1E1Bタンパク質の完全なアミノ酸配列および他の改変体の関連部分（すなわち、HLAクラスIの予測については、この改変体に対応する変異点またはエキソン接合部のいずれかの側に位置する9隣接残基、およびHLAクラスIIの予測については、変異点またはエキソン結合部のいずれかの側に位置する14残基隣接）を、上記のBioinformatics and Molecular Analysis Section (BIMAS) ウェブサイト (URL syfpeithi.bmi-heidelberg.com/のサイトSYFPEITHIに加えて) において見出されるHLA Peptide Motif Searchアルゴリズムに入力した。

【0136】

HLAペプチドモチーフ検索アルゴリズムは、HLAクラスI分子、特に、HLA-A2（例えば、Falkら、Nature 351:290-6 (1991)；Huntら、Science 255:1261-3 (1992)；Parkerら、J. Immunol. 149:3580-7 (1992)；Parkerら、J. Immunol. 152:163-75 (1994)を参照のこと）の溝における特定のペプチド配列の結合に基づいて、Dr. Ken Parkerによって開発された。このアルゴリズムは、HLA-A2および他の多くのHLAクラスI分子への予測される結合についての完全なタンパク質配列から、8マー、9マー、および10マーのペプチドを位置決定およびランク付けすることを可能にする。多数のHLAクラスI結合ペプチドは、8マー、9マー、10マーまたは11マーである。例えば、クラスI HLA-A2について、エピトープは、好ましくは、2位においてロイシン(L)またはメチオニン(M)を含み、そしてC末端においてバリン(V)またはロイシン(L)を含む（例えば、Parkerら、J. Immunol. 149:3580-7 (1992)を参照のこと）。193P1E1B予測結合ペプチドの選択結果は、本明細書中の表VIII～XXIおよびXXII～XLIXに示される。表VIII～XXIおよびXXII～XLVIIにおいて、各ファミリーメンバーに対して選択される候補物である9マーおよび10マーが、それらの位置、各特定のペプチドのアミノ酸配列、および推定結合スコアとともに示される。表XLVI～XLIXにおいて、各ファミリーメンバーに対して選択される候補物である15マーが、それらの位置、各特定のペプチドのアミノ酸配列、および推定結合スコアとともに示される。この結合スコアは、37℃ (pH 6.5) においてペプチドを含む複合体の解離の、推

定半減期に対応する。最も高い結合スコアを有するペプチドは、最良の期間にわたって、細胞表面上でHLAクラスIに最も密接して結合され、そしてT細胞認識のための最良の免疫原性標的を示すと予測される。

【0137】

HLA対立遺伝子へのペプチドの実際の結合は、抗原プロセッシング欠損細胞株T2上でのHLA発現を安定化させることによって評価され得る（例えば、Xueら、Prostate 30:73-8 (1997) およびPeshwaら、Prostate 36:129-38 (1998) を参照のこと）。特定のペプチドの免疫原性は、抗原提示細胞（例えば、樹状細胞）の存在下におけるCD8+細胞障害性Tリンパ球（CTL）を刺激することによって、インビトロで評価され得る。

10

【0138】

BIMASサイト、EpimerTM サイトおよびEpimatrixTM サイトによって予測されるか、あるいは当該分野で利用可能であるかまたは表IVに示されるような分野の一部である、HLAクラスIモチーフまたはHLAクラスIIモチーフによって指定される（あるいは、World Wide Web site URL syfpeithi.bmi-heidelberg.com/またはBIMAS, bimas.dcr.t.nih.gov/を使用して決定される）、全てのエピトープは、本発明に従って、193P1E1Bタンパク質に「適用」されることが理解される。この文脈において使用される場合、「適用される」とは、例えば、可視によってかまたは当業者によって理解されるような、コンピューターベースのパターン認定方法によって、193P1E1Bタンパク質が評価されることを意味する。HLAクラスIモチーフを保有する、8、9、10もしくは11のアミノ酸残基の193P1E1Bタンパク質の全てのサブ配列、またはHLAクラスIIモチーフを保有する9アミノ酸残基以上のサブ配列は、本発明の範囲内である。

20

【0139】

(III.B.) 193P1E1B関連タンパク質の発現)

以下の実施例において記載される実施形態において、193P1E1Bは、市販の発現ベクター（例えば、C末端6×HisおよびMYCタグ（pcDNA3.1/mycHis, InvitrogenまたはTag5, GenHunter Corporation, Nashville TN）を用いて193P1E1Bをコードする、CMV駆動発現ベクター）でトランスフェクトした細胞（例えば、293T細胞）中で簡便に発現され得る。Tag5ベクターは、IgGK分泌シグナルを提供し、このシグナルを使用して、トランスフェクト細胞中の分泌される193P1E1Bタンパク質の生成を容易にし得る。培養培地中の分泌されたHISタグ化193P1E1Bは、例えば、標準技術を使用するニッケルカラムを使用して、精製され得る。

30

【0140】

(III.C.) 193P1E1B関連タンパク質の改変)

193P1E1B関連タンパク質の改変（例えば、共有結合的改変）は、本発明の範囲内に含まれる。共有結合的改変の1つの型は、193P1E1Bポリペプチドの標的化アミノ酸残基を、有機誘導体化因子（これは、193P1E1Bタンパク質の選択される側鎖残基またはN末端もしくはC末端の残基と反応し得る）と反応させることを包含する。本発明の範囲内に含まれる193P1E1Bポリペプチドの共有結合的改変の別の型は、本発明のタンパク質のネイティブなグリコシル化パターンを変化させることを包含する。193P1E1Bの共有結合的改変の別の型は、193P1E1Bポリペプチドを、種々の非タンパク様ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール、またはポリオキシアルキレン）のうちの1つに、米国特許第4,640,835号；同第4,496,689号；同第4,301,144号；同第4,670,417号；同第4,791,192；または同第4,179,337号に記載される様式で連結させることを包含する。

40

【0141】

50

本発明の 193P1E1B 関連タンパク質はまた、キメラ分子を形成するように改変され得、このキメラ分子は、別の異種ポリペプチドまたはアミノ酸配列に融合された 193P1E1B を含む。このようなキメラ分子は、化学的にかまたは組換え的に、合成され得る。キメラ分子は、別の腫瘍関連抗原またはそのフラグメントに融合された本発明のタンパク質を有し得る。あるいは、本発明に従うタンパク質は、193P1E1B 配列のフラグメントの融合体（アミノ酸または核酸）を含み得、その結果、その長さに起因して、図 2 または図 3 に示されるアミノ酸配列または核酸配列に直接的に相同でない分子が作製される。このようなキメラ分子は、193P1E1B の複数の同じサブ配列を含み得る。キメラ分子は、193P1E1B 関連タンパク質の、ポリヒスチジンエピトープタグとの融合体を含み得、これは、固定化されたニッケルが選択的に結合し得るエピトープに、サイトカインまたは増殖因子を提供する。エピトープタグは、一般に、193P1E1B タンパク質のアミノ末端またはカルボキシル末端に位置される。代替の実施形態において、キメラ分子は、193P1E1B 関連タンパク質の、免疫グロブリンまたは免疫グロブリンの特定の領域との融合体を含み得る。二価の形態のキメラ分子（「免疫接着因子（immunoadhesion）」とも呼ばれる）について、このような融合体は、IgG 分子の Fc 領域に対するものであり得る。この Ig 融合体は、好ましくは、Ig 分子内の少なくとも 1 つの可変領域に代わる、可溶性（膜貫通ドメインを欠失または不活性化した）形態の 193P1E1B ポリペプチドでの置換を含む。好ましい実施形態において、免疫グロブリン融合体は、IgG 分子のヒンジ領域、CH2 領域および CH3 領域、またはヒンジ領域、CH1 領域、CH2 領域および CH3 領域を含む。免疫グロブリン融合体の産生については、例えば、米国特許第 5,428,130 号（1995 年 6 月 27 日発行）を参照のこと。

【0142】

（III. D.）193P1E1B 関連タンパク質の用途）

本発明のタンパク質は、多くの異なる特定の用途を有する。193P1E1B が前立腺癌および他の癌において高度に発現されるので、193P1E1B 関連タンパク質は、癌組織に対して、正常な組織における 193P1E1B 遺伝子産物の状態を評価する方法において使用され、それによって悪性表現型が明らかになる。代表的には、193P1E1B タンパク質の特定の領域由来のポリペプチドが、それらの領域（例えば、1 つ以上のモチーフを含む領域）における摂動（例えば、欠失、挿入、点変異など）の存在を評価するために使用される。例示的なアッセイは、癌性組織に対して正常な組織における領域の特徴を評価するか、またはエピトープに対する免疫応答を惹起させるために、193P1E1B ポリペプチド配列に含まれる 1 つ以上の生物学的モチーフのアミノ酸残基を含む 193P1E1B 関連タンパク質を標的化する抗体または T 細胞を用いる。あるいは、193P1E1B タンパク質において 1 つ以上の生物学的モチーフのアミノ酸残基を含む 193P1E1B 関連タンパク質を使用して、193P1E1B のその領域と相互作用する因子についてスクリーニングする。

【0143】

193P1E1B タンパク質フラグメント／サブ配列は、ドメイン特異的抗体（例えば、193P1E1B タンパク質の細胞外エピトープまたは細胞内エピトープを認識する抗体）を作製しそして特徴付ける際に、193P1E1B またはその特定の構造ドメインに結合する薬剤または細胞因子を同定するために、そして種々の治療状況および診断状況（診断アッセイ、癌ワクチンおよびこのようなワクチンを調製する方法が挙げられるがこれらに限定されない）において、特に有用である。

【0144】

193P1E1B 遺伝子によってコードされるタンパク質、またはそれらのアナログ、ホモログもしくはフラグメントによってコードされるタンパク質は、種々の用途を有し、これらの用途としては、抗体の作製、ならびに 193P1E1B 遺伝子産物に結合する、リガンドおよび他の薬剤および細胞構築物を同定するための方法が挙げられるがこれらに限定されない。193P1E1B タンパク質またはそのフラグメントに対して惹起される

抗体は、診断アッセイおよび予後アッセイ、ならびに193P1E1Bタンパク質の発現によって特徴付けられるヒト癌（例えば、表1に列挙されるような癌）の管理における画像化方法に有用である。このような抗体は、細胞内で発現され得、そしてこのような癌を有する患者を処置する方法において使用され得る。193P1E1B関連核酸または193P1E1B関連タンパク質はまた、HTL応答またはCTL応答を生じさせる際に使用される。

【0145】

193P1E1Bタンパク質を検出するために有用な種々の免疫学的アッセイが、使用され、これらのアッセイとしては、種々の型の放射免疫アッセイ、酵素結合イムノソルベント検定法（ELISA）、酵素結合免疫蛍光アッセイ（ELIFA）、免疫細胞化学方法などが挙げられるがこれらに限定されない。抗体は、193P1E1B発現細胞を検出し得る免疫学的画像化試薬として（例えば、放射性核種（radioscintigraphy）画像化方法において）、標識および使用され得る。193P1E1Bタンパク質はまた、本明細書中でさらに記載されるように、癌ワクチンを作製する際に、特に有用である。

10

【0146】

（IV.）193P1E1B抗体）

本明細書中の別の局面は、193P1E1B関連タンパク質に結合する抗体を提供する。好ましい抗体は、生理学的条件下で193P1E1B関連タンパク質に特異的に結合し、そして193P1E1B関連タンパク質ではないペプチドまたはタンパク質には結合しない（または弱く結合する）。この文脈において、生理学的条件の例としては以下が挙げられる：1）生理緩衝食塩水；2）25mM Trisおよび150mM NaClを含むTris緩衝化食塩水；もしくは生理食塩水（0.9% NaCl）；4）ヒト血清のような動物血清；または5）1）～4）の組み合わせ；これらの反応は、好ましくはpH7.5、またはpH7.0～8.0の範囲、またはあるいはpH6.5～8.5の範囲にて行われ；また、これらの反応は、4℃～37℃の間の温度で行われる。例えば、193P1E1Bに結合する抗体は、193P1E1B関連タンパク質（例えば、それらのホモログまたはアナログ）に結合し得る。

20

【0147】

本発明の193P1E1B抗体は、癌（表I参照のこと）の診断アッセイおよび予後アッセイ、および画像化方法論において、特に有用である。同様に、このような抗体は、193P1E1Bがまた、他の癌において発現されるかまたは過剰に発現される程度まで、これらの他の癌を処置、診断および／または予後診断する際に有用である。さらに、細胞内で発現される抗体（例えば、単鎖抗体）は、193P1E1Bの発現が関与する癌（例えば、進行性または転移性の前立腺癌）の処置において、治療学的に有用である。

30

【0148】

本発明はまた、193P1E1Bタンパク質および変異193P1E1B関連タンパク質の検出および定量化のために有用な種々の免疫学的アッセイを提供する。このようなアッセイは、適切な場合、193P1E1B関連タンパク質を認識および結合し得る、1種以上の193P1E1B抗体を含み得る。これらのアッセイは、当該分野で周知の種々の免疫学的アッセイ様式の範囲内で実施され得、これらのアッセイとしては、種々の型の放射免疫アッセイ、酵素結合イムノソルベント検定法（ELISA）、酵素結合免疫蛍光アッセイ（ELIFA）などが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0149】

本発明の免疫学的非抗体アッセイはまた、T細胞免疫原性アッセイ（阻害性または刺激性）ならびに主要組織適合遺伝子複合体（MHC）結合アッセイも含む。

【0150】

さらに、193P1E1Bを発現する前立腺癌および他の癌を検出し得る免疫学的画像化方法もまた、本発明によって提供され、これらとしては、標識された193P1E1B抗体を使用する、放射性核種画像化方法が挙げられるがこれらに限定されない。このよう

50

なアッセイは、193P1E1Bを発現する癌（例えば、前立腺癌）の検出、モニタリング、および予後診断において、臨床学的に有用である。

【0151】

193P1E1B抗体はまた、193P1E1B関連タンパク質を精製するための方法、ならびに193P1E1Bホモログおよび193P1E1B関連分子を単離するための方法において使用され得る。例えば、193P1E1B関連タンパク質を精製する方法は、以下の工程を包含する：固体マトリクスに結合している193P1E1B抗体を、溶解物または193P1E1B関連タンパク質を含有する他の溶液とともに、193P1E1B抗体が193P1E1B関連タンパク質に結合することが可能な条件下でインキュベートする工程；この固体マトリクスを洗浄して、不純物を取り除く工程；ならびに、結合している抗体から、193P1E1B関連タンパク質を溶出する工程。本発明に従う、193P1E1B抗体の他の用途としては、193P1E1Bタンパク質を模倣する抗イディオタイプ抗体を産生することが挙げられる。

【0152】

抗体を調製するための種々の方法が、当該分野で周知である。例えば、抗体は、193P1E1B関連タンパク質、ペプチド、またはフラグメントを使用して、適切な哺乳動物宿主を免疫することによって、単離形態または免疫結合体化形態で、調製され得る（Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press, 編, Harlow, and Lane (1988); Harlow, Antibodies, Cold Spring Harbor Press, NY (1989)）。さらに、193P1E1B GST融合タンパク質のような193P1E1B融合タンパク質もまた、使用され得る。特定の実施形態において、図2または図3のアミノ酸配列の全てまたは大部分を含むGST融合タンパク質が生成され、次いで、これを免疫原として使用して、適切な抗体を産生する。別の実施形態において、193P1E1B関連タンパク質が合成され、そして免疫原として使用される。

【0153】

さらに、当該分野で公知の裸のDNA免疫技術が使用され（精製された193P1E1B関連タンパク質または193P1E1B発現細胞を用いてかまたは用いずに）、そのコードされた免疫原に対する免疫応答が生じる（総説としては、Donnellyら、1997, Ann. Rev. Immunol. 15: 617-648を参照のこと）。

【0154】

図2または図3に示される193P1E1Bタンパク質のアミノ酸配列を分析して抗体を産生するための、193P1E1Bタンパク質の特定の領域を選択し得る。例えば、193P1E1Bアミノ酸配列の疎水性分析および親水性分析を使用して、193P1E1B構造における親水性領域を同定する。免疫原構造を示す193P1E1Bタンパク質の領域、ならびに他の領域およびドメインは、当該分野で公知の種々の他の方法（例えば、Chou-Fasman、Garnier-Robson、Kyte-Doolittle、Eisenberg、Karplus-SchultzまたはJameson-Wolf分析）を使用して、容易に同定され得る。親水性プロフィールは、Hopp, T. P. およびWoods, K. R., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 3824-3828の方法を使用して、産生され得る。ヒドロパシープロフィールは、Kyte, J. およびDoolittle, R. F., 1982, J. Mol. Biol. 157: 105-132の方法を使用して、産生され得る。アクセス可能なパーセント(%)残基プロフィールは、Janin J., 1979, Nature 277: 491-492の方法を使用して、産生され得る。平均可撓性プロフィールは、Bhaskaran R., Ponnuswamy P. K., 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255の方法を使用して、産生され得る。 β ターンプロフィールは、Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1: 289-294の方法を使用して、産生され得る。従って、これらのプログラムまたは方法のいずれかによって同定される各領域は

、本発明の範囲内である。193P1E1B抗体を産生するための方法は、本明細書中で提供される実施例によって、さらに例示される。免疫原として使用するためのタンパク質またはポリペプチドを調製するための方法は、当該分野で周知である。キャリア（例えば、BSA、KLHまたは他のキャリアタンパク質）とタンパク質との免疫原性結合体を調製するための方法もまた、当該分野で周知である。いくつかの状況において、例えば、カルボジイミド試薬を使用する直接的結合体化が使用され；別の例においては、Pierce Chemical Co., Rockford, ILによって供給される結合試薬が有効である。193P1E1B免疫原の投与は、当該分野で理解されるように、適切な期間にわたって、適切なアジュバントを使用して注射することによって、しばしば行われる。免疫スケジュールの間、抗体の力価を用いて、抗体形成の妥当性を決定し得る。

10

【0155】

193P1E1Bモノクローナル抗体は、当該分野で周知の種々の手段によって生成され得る。例えば、所望なモノクローナル抗体を分泌する不死化細胞株は、KohlerおよびMilsteinの標準的なハイブリドーマ技術、または一般に公知のように、抗体産生B細胞を不死化する改変を使用して、調製される。所望な抗体を分泌する不死化細胞株は、免疫アッセイによってスクリーニングされる（このアッセイにおいて、抗原は、193P1E1B関連タンパク質である）。適切な不死化細胞培養物が同定された場合、この細胞が拡大され得、そしてインビトロ培養物または腹水のいずれかから、抗体が生成され得る。

【0156】

本発明の抗体またはフラグメントはまた、組換え手段によっても生成され得る。193P1E1Bタンパク質の所望な領域に特異的に結合する領域はまた、複数の種起源のキメラ抗体または相補性決定領域（CDR）移植化（grafted）抗体の状況下で産生され得る。ヒト化193P1E1B抗体またはヒト193P1E1B抗体もまた産生され得、そして治療的状況下での使用のために好ましい。1つ以上の非ヒト抗体CDRを、対応するヒト抗体配列と置換することによる、マウス抗体および他の非ヒト抗体をヒト化するための方法は、周知である（例えば、Jonesら、1986、Nature 321: 522-525; Riechmannら、1988、Nature 332: 323-327; Verhoevenら、1988、Science 239: 1534-1536を参照のこと）。Carterら、1993、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 4285、およびSimsら、1993、J. Immunol. 151: 2296もまた参照のこと。

20

30

【0157】

完全なヒトモノクローナル抗体を産生するための方法としては、ファージディスプレイ方法およびトランスジェニック方法が挙げられる（概要については、Vaughanら、1998、Nature Biotechnology 16: 535-539を参照のこと）。完全なヒト193P1E1Bモノクローナル抗体は、大きいヒトIg遺伝子コンビナトリアルライブラリー（すなわち、ファージディスプレイ）を使用するクローニング技術を使用して生成され得る（Protein Engineering of Antibody Molecules for Prophylactic and Therapeutic Applications (Man. Clark, M. 編)、Nottingham Academic、45-64頁（1993）のGriffithsおよびHoogenboom、Building an in vitro immune system: human antibodies from phage display libraries; BurtonおよびBarbas、Human Antibodies from combinatorial libraries（同書）65-82頁）。完全なヒト193P1E1Bモノクローナル抗体はまた、1997年12月3日公開のPCT特許出願WO98/24893（KucherlapatiおよびJakobovitsら）に記載されるように、ヒト免疫グロブリン遺伝子座を含むように操作されたトランスジェニックマウスを使用して産生され得る（Jakobovits、

40

50

1998、Exp. Opin. Invest. Drugs 7(4):607-614; 米国特許第6,162,963号(2000年12月19日発行);米国特許第6,150,584号(2000年11月12日発行);および米国特許第6,114,598号(2000年9月5日発行)もまた参照のこと)。この方法は、ファージディスプレイ技術に必要とされるインビトロ操作を回避し、そして高い親和性の真正ヒト抗体を効率的に産生する。

【0158】

193P1E1B抗体の193P1E1B関連タンパク質との反応性は、多数の周知方法によって確立され得、これらの方法としては、ウェスタンブロット、免疫沈降、ELISA、および適切な場合、193P1E1B関連タンパク質、193P1E1B発現細胞またはそれらの抽出物を使用する、FACS分析が挙げられる。193P1E1B抗体またはそれらのフラグメントは、検出可能なマーカーで標識され得るか、または第二の分子に結合体化され得る。適切な検出可能なマーカーとしては、放射性同位体、蛍光化合物、生物発光化合物、化学発光化合物、金属キレート剤または酵素が挙げられるがこれらに限定されない。さらに、2つ以上の193P1E1Bエピトープに特異的な二重特異性(bi-specific)抗体が、当該分野で一般に公知の方法を使用して、産生される。ホモダイマー抗体もまた、当該分野で公知の架橋技術によって、産生され得る(例えば、Wolffら、Cancer Res. 53:2560-2565)。

【0159】

(V.) 193P1E1B細胞免疫応答)

T細胞が抗原を認識する機構は、解明されている。本発明の有効なペプチドエピトープワクチン組成物は、世界中の集団の非常に広範な区分において治療的免疫応答または予防的免疫応答を誘導する。細胞免疫応答を誘導する本発明の組成物の価値および効力の理解のために、免疫学関連技術の簡単な総説を示す。

【0160】

HLA分子とペプチド抗原との複合体は、HLA拘束T細胞によって認識されるリガンドとして作用する(Buus, S.ら、Cell 47:1071, 1986; Babbitt, B. P. ら、Nature 317:359, 1985; Townsend, A. および Bodmer, H., Annu. Rev. Immunol. 7:601, 1989; Germain, R. N., Annu. Rev. Immunol. 11:403, 1993)。単一のアミノ酸が置換された抗原アナログおよび内因性結合した天然でプロセシングされたペプチドの配列決定を通して、HLA抗原分子への特異的結合に必要なモチーフに対応する重要な残基が、同定されており、表IVに記載される(例えば、Southwoodら、J. Immunol. 160:3363, 1998; Rammenseeら、Immunogenetics 41:178, 1995; Rammenseeら、SYFPEITHI(World Wide Webを介してURL 134.2.96.221/scripts.hlaserver.dll/home.htmにアクセスのこと); Sette, A. および Sidney, J. Curr. Opin. Immunol. 10:478, 1998; Engelhard, V. H., Curr. Opin. Immunol. 6:13, 1994; Sette, A. および Grey, H. M., Curr. Opin. Immunol. 4:79, 1992; Sinigaglia, F. および Hammer, J. Curr. Biol. 6:52, 1994; Ruppertら、Cell 74:929-937, 1993; Kondouら、J. Immunol. 155:4307-4312, 1995; Sidneyら、J. Immunol. 157:3480-3490, 1996; Sidneyら、Human Immunol. 45:79-93, 1996; Sette, A. および Sidney, J. Immunogenetics 1999 nov; 50(3-4):201-12、総説を参照のこと)。

【0161】

さらに、HLA-ペプチド複合体のX線結晶学的分析は、対立遺伝子特異的様式においてペプチドリガンドにより保有される残基を収容するHLA分子のペプチド結合間隙/溝

部内のポケットを明らかにし；次いで、これらの残基は、この残基が存在するペプチドの H L A 結合能を決定する（例えば、Madden, D. R. *Annu. Rev. Immunol.* 13:587, 1995; Smithら、*Immunity* 4:203, 1996; Fremontら、*Immunity* 8:305, 1998; Sternら、*Structure* 2:245, 1994; Jones, E. Y. *Curr. Opin. Immunol.* 9:75, 1997; Brown, J. H. ら、*Nature* 364:33, 1993; Guo, H. C. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8053, 1993; Guo, H. C. ら、*Nature* 360:364, 1992; Silver, M. L. ら、*Nature* 360:367, 1992; Matsumura, M. ら、*Science* 257:927, 1992; Maddenら、*Cell* 70:1035, 1992; Fremont, D. H. ら、*Science* 257:919, 1992; Saper, M. A., Bjorkman, P. J. および Wile y, D. C., *J. Mol. Biol.* 219:277, 1991を参照のこと）。

【0162】

従って、クラス I およびクラス I の対立遺伝子特異的 H L A 結合モチーフ、またはクラス I もしくはクラス I I のスーパーモチーフの定義は、特定の H L A 抗原への結合と関連するタンパク質内の領域の同定を可能にする。

【0163】

従って、H L A モチーフの同定プロセスによって、エピトープベースのワクチンの候補が、同定されている；このような候補は、エピトープとその対応する H L A 分子との会合の結合親和性および／または期間を決定するために、H L A - ペプチド結合アッセイによりさらに評価され得る。これらのワクチン候補の中から、集団適用範囲および／または免疫原性の観点で好ましい特徴を有するエピトープを選択するために、さらなる確認実験が行われ得る。

【0164】

種々のストラテジーが、細胞免疫原性を評価するために使用され得、これには以下が挙げられる：

1) 正常な個体由来の一次 T 細胞培養物の評価（例えば、Wentworth, P. A. ら、*Mol. Immunol.* 32:603, 1995; Celis, E. ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:2105, 1994; Tsai, V. ら、*J. Immunol.* 158:1796, 1997; Kawashima, I. ら、*Human Immunol.* 59:1, 1998を参照のこと）。この手順は、抗原提示細胞の存在下で、インビトロで数週間の期間にわたって、正常な被験体由来の末梢血リンパ球（PBL）を試験ペプチドで刺激することを包含する。このペプチドに特異的な T 細胞は、この時間の間に活性化され、そして例えば、ペプチドで感作された標的細胞を含むリンホカイン放出アッセイまたは ^51Cr 放出アッセイを使用して、検出される。

【0165】

2) H L A トランスジェニックマウスの免疫（例えば、Wentworth, P. A. ら、*J. Immunol.* 26:97, 1996; Wentworth, P. A. ら、*Int. Immunol.* 8:651, 1996; Alexander, J. ら、*J. Immunol.* 159:4753, 1997を参照のこと）。例えば、このような方法において、不完全フロイントアジュバント中のペプチドが、H L A トランスジェニックマウスに皮下投与される。免疫の数週間後、脾細胞が取り出され、そして試験ペプチドの存在下で、約 1 週間インビトロで培養される。ペプチド特異的 T 細胞は、例えば、ペプチドで感作された標的細胞および内因的に生成された抗原を発現する標的細胞を含む、 ^51Cr 放出アッセイを使用して、検出される。

【0166】

3) 効果的にワクチン接種された免疫個体および／または慢性的に病気の患者のいずれか由来のリコール T 細胞応答の証明（例えば、Rehermann, B. ら、*J. Exp*

. Med. 181:1047, 1995; Doolan, D. L. ら、Immunity 7:97, 1997; Bertoni, R. ら、J. Clin. Invest. 100:503, 1997; Threlkeld, S. C. ら、J. Immunol. 159:1648, 1997; Diepolder, H. M. ら、J. Virol. 71:6011, 1997を参照のこと）。従って、リコール応答は、疾患に起因して抗原に曝露され、従って「自然に」免疫応答を生成した被験体由来のPBL、または抗原に対してワクチン接種された患者由来のPBLを培養することによって、検出される。被験体由来のPBLは、試験ペプチド+抗原提示細胞（APC）の存在下で1～2週間、インビトロで培養され、「未刺激」T細胞と比較して「記憶」T細胞の活性化を可能にする。この培養期間の最後に、T細胞活性が、ペプチドで感作した標的を含む⁵¹Cr放出、T細胞増殖またはリンホカイン放出を含むアッセイを使用して、検出される。 10

【0167】

（V I . ） 1 9 3 P 1 E 1 B トランスジェニック動物）

193P1E1B関連タンパク質をコードする核酸はまた、トランスジェニック動物または「ノックアウト」動物のいずれかを作製するために使用され得、この動物は、次いで、治療的に有用な試薬の開発およびスクリーニングにおいて有用である。確立された技術によって、193P1E1BをコードするcDNAが、193P1E1BをコードするゲノムDNAをクローン化するために使用され得る。次いで、このクローン化されたゲノム配列は、193P1E1BをコードするDNAを発現する細胞を含むトランスジェニック動物を作製するために使用され得る。トランスジェニック動物（特に、マウスまたはラットのような動物）を作製するための方法は、当該分野で通常になっており、そして例えば、米国特許第4,736,866号（1988年4月12日発行）および同第4,870,009号（1989年9月26日発行）において記載されている。代表的には、特定の細胞が、組織特異的エンハンサーを用いる193P1E1B導入遺伝子組込みのために標的化される。 20

【0168】

193P1E1Bをコードする1コピーの導入遺伝子を含むトランスジェニック動物は、193P1E1BをコードするDNAを発現を増加する効果を試験するために使用され得る。このような動物は、例えば、その過剰発現に関連する病理学的状態からの防御を付与すると考えられる試薬についてのテスター動物として使用され得る。本発明のこの局面によると、動物は、試薬で処置され、そしてこの導入遺伝子を有する未処置の動物と比較して病理学的状態の減少した発生率は、この病理学的状態に対する潜在的な治療的介入を示す。 30

【0169】

あるいは、193P1E1Bの非ヒトホモログは、193P1E1B「ノックアウト」動物を構築するために使用され得、この193P1E1B「ノックアウト」動物は、193P1E1Bをコードする内在性遺伝子と、この動物の胚性細胞に導入された193P1E1Bをコードする変化したゲノムDNAとの間の相同組換えの結果として、193P1E1Bをコードする欠損遺伝子または変化した遺伝子を有する。例えば、193P1E1BをコードするcDNAは、確立された技術に従って、193P1E1BをコードするゲノムDNAをクローン化するために使用され得る。193P1E1BをコードするゲノムDNAの一部は、欠失され得るか、または別の遺伝子（例えば、組込みをモニタリングするために使用され得る選択マーカーをコードする遺伝子）で置換され得る。代表的には、数千ベースの変化していない隣接DNA（5'末端と3'末端との両方）が、ベクター中に含まれる（例えば、相同組換えベクターの説明については、ThomasおよびCapocchi, Cell, 51:503（1987）を参照のこと）。このベクターは、胚性幹細胞株に（例えば、エレクトロポレーションによって）導入され、そしてこの導入されたDNAが内因性DNAと相同組換えされた細胞が、選択される（例えば、Liら、Cell, 69:915（1992）を参照のこと）。ついで、この選択された細胞は、動物（例えば、マウスまたはラット）の胚盤胞に注入されて、凝集キメラが形成される（ 40 50

例えば、Bradley, Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, E. J. Robertson編 (IRL, Oxford, 1987), pp. 113-152を参照のこと)。キメラ胚は、次いで、適切な偽妊娠雌性代理母動物に移植され得、そしてこの胚は、出産されて、「ノックアウト」動物が作製される。生殖細胞中に相同組換えされたDNAを有する子孫が、標準的な技術によって同定され得、そしてその動物の全ての細胞が相同組み替えされたDNAを含む動物を育種させるために使用され得る。ノックアウト動物は、例えば、特定の病理学的状態に対して防御する能力について、または193P1E1Bポリペプチドの非存在に起因する病理学的状態の発症について、特徴付けされ得る。

10

【0170】

(VII.) 193P1E1Bの検出方法)

本発明の別の局面は、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび193P1E1B関連タンパク質を検出するための方法、ならびに193P1E1Bを発現する細胞を同定するための方法に関する。193P1E1Bの発現プロファイルは、193P1E1Bを、転移した疾患についての診断マーカーにする。従って、193P1E1B遺伝子産物の状態は、進行した病期の疾患に対する感受性、進行速度および／または腫瘍の攻撃性を含む種々の因子を推定するために有用な情報を提供する。本明細書中で詳細に議論されるように、患者サンプル中の193P1E1B遺伝子産物の状態が、当該分野で周知の種々のプロトコルによって分析され得、このプロトコルとしては、免疫組織化学分析、種々のノーザンブロット技術（インサイチュハイブリダイゼーションを含む）、RT-PCR分析（例えば、レーザー捕捉微小解剖サンプルについて）、ウェスタンブロット分析および組織アレイ分析が挙げられる。

20

【0171】

より詳細には、本発明は、生物学的サンプル（例えば、血清、骨、前立腺および他の組織、尿、精液、細胞調製物など）中の193P1E1Bポリヌクレオチドの検出のためのアッセイを提供する。検出可能な193P1E1Bポリヌクレオチドとしては、例えば、193P1E1B遺伝子またはそのフラグメント、193P1E1B mRNA、選択的スプライス改変体193P1E1B mRNA、および193P1E1Bポリヌクレオチドを含む組換えDNA分子またはRNA分子が挙げられる。193P1E1Bポリヌクレオチドを増幅し、そして／または193P1E1Bポリヌクレオチドの存在を検出するための多数の方法が、当該分野で周知であり、本発明のこの局面の実施において用いられ得る。

30

【0172】

一実施形態において、生物学的サンプル中の193P1E1B mRNAを検出するための方法は、少なくとも1つのプライマーを使用して、逆転写によりこのサンプルからcDNAを生成する工程；センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとして193P1E1Bポリヌクレオチドを使用して、このようにして生成されたcDNAを増幅して、その中の193P1E1B cDNAを増幅する工程；およびこの増幅された193P1E1B cDNAの存在を検出する工程、を包含する。必要に応じて、この増幅された193P1E1B cDNAの配列が、決定され得る。

40

【0173】

別の実施形態において、生物学的サンプル中の193P1E1B遺伝子を検出する方法は、第1に、このサンプルからゲノムDNAを単離する工程；センスプライマーおよびアンチセンスプライマーとして193P1E1Bポリヌクレオチドを使用して、この単離されたゲノムDNAを増幅する工程；ならびにこの増幅された193P1E1B遺伝子の存在を検出する工程、を包含する。多数の適切なセンスプローブとアンチセンスプローブとの組合せが、193P1E1Bヌクレオチド配列（例えば、図2を参照のこと）から設計され得、そしてこの目的のために使用され得る。

【0174】

50

本発明はまた、組織または他の生物学的サンプル（例えば、血清、精液、骨、前立腺、尿、細胞調製物など）中の 193P1E1B タンパク質の存在を検出するためのアッセイを提供する。193P1E1B 関連タンパク質を検出するための方法もまた、周知であり、これには、例えば、免疫沈降、免疫組織化学分析、ウェスタンブロット分析、分子結合アッセイ、ELISA、ELIFA などが挙げられる。例えば、生物学的サンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質の存在を検出する方法は、第 1 に、このサンプルと、193P1E1B 抗体、その 193P1E1B 反応性フラグメント、または 193P1E1B 抗体の抗原結合領域を含む組換えタンパク質とを接触させる工程；次いで、このサンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質の結合を検出する工程、を包含する。

【0175】

193P1E1B を発現する細胞を同定するための方法もまた、本発明の範囲内である。一実施形態において、193P1E1B 遺伝子を発現する細胞を同定するためのアッセイは、この細胞中の 193P1E1B mRNA の存在を検出する工程を包含する。細胞中の特定の mRNA を検出するための方法は、周知であり、そして例えば、相補的 DNA プロブを使用するハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、標識された 193P1E1B リボプロブを使用するインサイチュハイブリダイゼーション、ノーザンブロットおよび関連の技術）、および種々の核酸増幅アッセイ（例えば、193P1E1B に対して特異的な相補的プライマーを使用する RT-PCR、および他の増幅型検出方法（例えば、分枝状 DNA、SISBA、TMA など））が挙げられる。あるいは、193P1E1B 遺伝子を発現する細胞を同定するためのアッセイは、この細胞中に存在するか、またはこの細胞により分泌される 193P1E1B 関連タンパク質の存在を検出する工程を包含する。タンパク質の検出のための種々の方法が、当該分野で周知であり、そして 193P1E1B 関連タンパク質の検出のためおよび 193P1E1B 関連タンパク質を発現する細胞の検出のために用いられる。

【0176】

193P1E1B 発現分析はまた、193P1E1B 遺伝子発現を調節する因子を同定および評価するための手段として有用である。例えば、193P1E1B 発現は、前立腺癌において有意にアップレギュレートされ、そして表 I に列挙される組織の癌において発現される。癌細胞における 193P1E1B 発現または 193P1E1B 過剰発現を阻害する分子または生物学的因子の同定は、治療的価値を有する。例えば、このような因子は、RT-PCR、核酸ハイブリダイゼーションまたは抗体結合により 193P1E1B 発現を定量するスクリーニングを使用することによって、同定され得る。

【0177】

(VII) 193P1E1B 関連遺伝子およびそれらの産物の状態をモニタリングするための方法

腫瘍形成は、細胞増殖が次第に調節不全になり、細胞が正常な生理学的状態から前癌状態まで進行し、次いで癌状態まで進行する、多段階プロセスであることが知られている（例えば、A l e r s ら、L a b I n v e s t . 77 (5) : 437-438 (1997) および I s a a c s ら、C a n c e r S u r v . 23 : 19-32 (1995) を参照のこと）。この状況において、生物学的サンプルを調節不全性の細胞増殖の証拠（例えば、癌における異常な 193P1E1B 発現）について試験することにより、癌のような病理学的状態が、治療選択肢がより制限される段階まで進行する前、そして／または予後が悪化する前に、このような異常な生理学を早期に検出することが可能になる。このような試験において、目的の生物学的サンプル中の 193P1E1B の状態が、例えば、対応する正常なサンプル（例えば、病理により影響を受けていない、この個体または代替の別の個体由来のサンプル）中の 193P1E1B の状態と比較され得る。生物学的サンプル中の 193P1E1B の状態における（正常なサンプルと比較した場合の）変化は、調節不全性の細胞増殖の証拠を提供する。病理により影響を受けていない生物学的サンプルを正常なサンプルとして使用することに加えて、所定の規範値（例えば、mRNA 発現の所定の正常なレベル）（例えば、G r e v e r ら、J . C o m p . N e u r o l . 1996

10

20

30

40

50

Dec 9; 376 (2): 306-14 および米国特許第 5, 837, 501 号を参照のこと) もまた、サンプル中の 193 P1 E1 B の状態を比較するために使用され得る。

【0178】

この文脈において、用語「状態」は、当該分野で認められた意味に従って使用され、遺伝子およびその産物の状態 (condition または state) をいう。代表的には、当業者は、多数のパラメーターを使用して、遺伝子およびその産物の状態 (condition または state) を評価する。これには、発現された遺伝子産物の位置 (193 P1 E1 B 発現細胞の位置を含む)、ならびに発現された遺伝子産物 (例えば、193 P1 E1 B mRNA、ポリヌクレオチドおよびポリペプチド) のレベルおよび生物学的活性が挙げられるが、これらに限定されない。代表的には、193 P1 E1 B の状態における変化は、193 P1 E1 B および／または 193 P1 E1 B 発現細胞の位置における変化、ならびに／あるいは 193 P1 E1 B mRNA および／または 193 P1 E1 B タンパク質の発現の増加を含む。

【0179】

サンプル中の 193 P1 E1 B の状態は、当該分野で周知の多数の手段によって分析され得、この手段としては、免疫組織化学分析、インサイチュハイブリダイゼーション、レーザー捕捉微小解剖サンプルに対する RT-PCR 分析、ウェスタンブロット分析および組織アレイ分析が挙げられるが、これらに限定されない。193 P1 E1 B 遺伝子および遺伝子産物の状態を評価するための代表的なプロトコルは、例えば、Ausubel ら編、1995, Current Protocols In Molecular Biology, Units 2 (Northern Blotting), 4 (Southern Blotting), 15 (Immunoblotting) および 18 (PCR Analysis) に見出される。従って、生物学的サンプル中の 193 P1 E1 B の状態は、当業者により使用される種々の方法によって評価され、これらの方法としては、ゲノムサザン分析 (例えば、193 P1 E1 B 遺伝子中の変動 (perturbation) を試験するため)、193 P1 E1 B mRNA のノーザン分析および／または PCR 分析 (例えば、193 P1 E1 B mRNA のポリヌクレオチド配列または発現レベルにおける変化を試験するため)、ならびにウェスタン分析および／または免疫組織化学分析 (例えば、ポリペプチド配列における変更、サンプル内のポリペプチドの局在化における変化、193 P1 E1 B タンパク質の発現レベルにおける変化、および／または 193 P1 E1 B タンパク質とポリペプチド結合パートナーとの会合を試験するため) が挙げられるが、これらに限定されない。検出可能な 193 P1 E1 B ポリヌクレオチドとしては、例えば、193 P1 E1 B 遺伝子またはそのフラグメント、193 P1 E1 B mRNA、選択的スプライス改変体、193 P1 E1 B mRNA、および 193 P1 E1 B ポリヌクレオチドを含む組換え DNA 分子または組換え RNA 分子が挙げられる。

【0180】

193 P1 E1 B の発現プロファイルは、193 P1 E1 B を局所疾患および／または転移性疾患についての診断マーカーとし、そして生物学的サンプルの増殖または腫瘍形成の可能性についての情報を提供する。特に、193 P1 E1 B の状態は、特定の疾患段階、進行および／または腫瘍の攻撃性に対する感受性を推定するために有用な情報を提供する。本発明は、193 P1 E1 B の状態を決定し、193 P1 E1 B を発現する癌 (例えば、表 I に列挙される組織の癌) を診断するための方法およびアッセイを提供する。例えば、193 P1 E1 B mRNA は、正常な前立腺組織と比較して前立腺癌および他の癌において高度に発現されるので、生物学的サンプル中の 193 P1 E1 B mRNA 転写産物または 193 P1 E1 B タンパク質のレベルを評価するアッセイが、193 P1 E1 B の調節不全と関連する疾患を診断するために使用され得、そして適切な治療選択肢を規定する際に有用な予後情報を提供し得る。

【0181】

193 P1 E1 B の発現状態は、形成異常細胞、前癌状態の細胞および癌細胞の存在、

病期および位置を含む、種々の段階の疾患に対する感受性を予測する情報、および／または腫瘍の攻撃性を評価するための情報を提供する。さらに、発現プロファイルは、193 P 1 E 1 Bを、転移性疾患のための画像化試薬として有用にする。結果的に、本発明の局面は、生物学的サンプル（例えば、調節不全性の細胞増殖により特徴付けられる病理（例えば、癌）に罹患している個体由来のサンプル、またはこのような病理に罹患している疑いのある個体由来のサンプル）中の193 P 1 E 1 Bの状態を試験するための種々の分子予後方法および分子診断方法に関する。

【0182】

上記のように、生物学的サンプル中の193 P 1 E 1 Bの状態は、当該分野で周知の多数の手順によって試験され得る。例えば、身体の特定の位置から採取された生物学的サンプル中の193 P 1 E 1 Bの状態は、このサンプルを、193 P 1 E 1 B発現細胞（例えば、193 P 1 E 1 B mRNAまたは193 P 1 E 1 Bタンパク質を発現する細胞）の存在または非存在について評価することによって、試験され得る。この試験は、例えば、193 P 1 E 1 B発現細胞が、通常ではこのような細胞を含まない生物学的サンプル（例えば、リンパ節）中に見出された場合、調節不全性の細胞増殖の証拠を提供し得る。なぜなら、生物学的サンプル中の193 P 1 E 1 Bの状態におけるこのような変化は、しばしば、調節不全性の細胞増殖に関連するからである。詳細には、調節不全性の細胞増殖の1つの指標は、起源の器官（例えば、前立腺）から身体の異なる領域（例えば、リンパ節）への癌細胞の転移である。この状況において、調節不全性の細胞増殖の証拠は、重要である。なぜなら、例えば、前立腺癌を有する患者のうちのかなりの比率において、潜伏性リンパ節転移が検出され得、そしてこのような転移は、疾患の進行の既知の予測因子と関連するからである（例えば、Murphyら、Prostate 42（4）：315-317（2000）；Suら、Semin. Surg. Oncol. 18（1）：17-28（2000）およびFreemanら、J Urol 1995 Aug 154（2 Pt 1）：474-8を参照のこと）。

【0183】

1つの局面において、本発明は、調節不全性の細胞増殖に関連する疾患（例えば、過形成または癌）を有すると疑われる個体由来の細胞により発現される193 P 1 E 1 B遺伝子産物の状態を決定し、次いでこのように決定した状態を、対応する正常なサンプル中の193 P 1 E 1 B遺伝子産物の状態と比較することによって、193 P 1 E 1 B遺伝子産物をモニタリングするための方法を提供する。正常なサンプルと比較して、試験サンプル中の異常な193 P 1 E 1 B遺伝子産物の存在は、個体の細胞内の調節不全性の細胞増殖の存在の指標を提供する。

【0184】

別の局面において、本発明は、個体における癌の存在を決定する際に有用なアッセイを提供し、このアッセイは、対応する正常な細胞または正常な組織における発現レベルと比較して、試験細胞サンプルまたは試験組織サンプル中の193 P 1 E 1 B mRNAまたはタンパク質の発現の有意な増加を検出する工程を包含する。193 P 1 E 1 B mRNAの存在は、例えば、表Iに列挙される組織を包含するがそれに限定されない組織において評価され得る。これらの組織のいずれかにおける有意な193 P 1 E 1 B発現の存在は、癌の発症、存在および／または重篤度を示すために有用である。なぜなら、対応する正常な組織は、193 P 1 E 1 B mRNAを発現しないか、これを低レベルでしか発現しないからである。

【0185】

関連の実施形態において、193 P 1 E 1 Bの状態は、核酸レベルでよりもむしろタンパク質レベルで決定される。例えば、このような方法は、試験組織サンプル中の細胞により発現される193 P 1 E 1 Bタンパク質のレベルを決定する工程、およびこのように決定されたレベルを、対応する正常なサンプルにおいて発現される193 P 1 E 1 Bのレベルと比較する工程を包含する。一実施形態において、193 P 1 E 1 Bタンパク質の存在は、例えば、免疫組織化学方法を使用して、評価される。193 P 1 E 1 Bタンパク質発

現を検出し得る 193P1E1B 抗体または 193P1E1B 結合パートナーが、この目的のために、当該分野で周知の種々のアッセイ様式で利用される。

【0186】

さらなる実施形態において、生物学的サンプル中の 193P1E1B ヌクレオチド配列および 193P1E1B アミノ酸配列の状態が、これらの分子の構造における変動を同定するために、評価され得る。これらの変動としては、挿入、欠失、置換などが挙げられ得る。このような評価は、有用である。なぜなら、ヌクレオチド配列およびアミノ酸配列における変動は、増殖調節不全性の表現型と関連する多数のタンパク質において観察されるからである（例えば、Marroggiら、1999, J. Cutan. Pathol. 26 (8) : 369-378 を参照のこと）。例えば、193P1E1B の配列における変異は、腫瘍の存在または発癌補助作用を示し得る。従って、このようなアッセイは、193P1E1B における変異が潜在的な機能喪失または腫瘍増殖の増加を示す場合、診断的価値および予測的価値を有する。

10

【0187】

ヌクレオチド配列およびアミノ酸配列における変動を観察するための広範な種々のアッセイが、当該分野で周知である。例えば、193P1E1B 遺伝子産物の核酸配列またはアミノ酸配列のサイズおよび構造は、本明細書中で考察されるノーザンプロトコル、サザンプロトコル、ウェスタンプロトコル、PCR プロトコルおよび DNA 配列決定プロトコルにより観察される。さらに、ヌクレオチド配列およびアミノ酸配列における変動を観察するための他の方法（例えば、単鎖高次構造多型分析）が、当該分野で周知である（例えば、米国特許第 5,382,510 号（1999 年 9 月 7 日発行）および同第 5,952,170 号（1995 年 1 月 17 日発行）を参照のこと）。

20

【0188】

さらに、生物学的サンプル中の 193P1E1B 遺伝子のメチル化状態が試験され得る。遺伝子の 5' 調節領域中の CpG アイランドの異常な脱メチル化および／または過剰メチル化が、しばしば、不死化細胞および形質転換細胞において生じ、種々の遺伝子の変化した発現を生じ得る。例えば、π クラスのグルタチオン S-トランスフェラーゼ（正常な前立腺において発現されるタンパク質であり、前立腺癌の 90% より多くにおいては発現されない）のプロモーター過剰メチル化は、この遺伝子の転写を永久的に止めるようであり、最も頻繁に検出される前立腺癌におけるゲノム変化である（De Marzo ら、Am. J. Pathol. 155 (6) : 1985-1992 (1999)）。さらに、この変化は、高度な前立腺上皮内新形成（PIN）の症例のうちの少なくとも 70% において存在する（Brooks ら、Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1998, 7 : 531-536）。別の例において、LAG-1 腫瘍特異的遺伝子の発現（これは、正常な前立腺においては発現されないが、前立腺癌の 20~50% において発現される）は、リンパ芽球細胞においてデオキシアザシチジンにより誘導され、このことは、腫瘍発現が脱メチル化に起因することを示唆している（Lethé ら、Int. J. Cancer 76 (6) : 903-908 (1998)）。遺伝子のメチル化状態を試験するための種々のアッセイが、当該分野で周知である。例えば、サザンハイブリダイゼーションアプローチにおいて、メチル化された CpG 部位を含む配列を切断し得ないメチル化感受性制限酵素を使用して、CpG アイランドのメチル化状態を評価し得る。さらに、MSP（メチル化特異的 PCR）は、所定の遺伝子の CpG アイランド中に存在する全ての CpG 部位のメチル化状態を迅速にプロファイルし得る。この手順は、亜硫酸水素ナトリウム（これはメチル化されていない全てのシトシンをウラシルに変換する）によりまず DNA を改変し、続いてメチル化されていない DNA に対してメチル化された DNA に特異的なプライマーを使用して増幅することを包含する。メチル化干渉を含むプロトコルはまた、例えば、Current Protocols In Molecular Biology, Unit 12, Frederick M. Ausubel ら編、1995 において見出され得る。

30

40

【0189】

50

遺伝子増幅は、193P1E1Bの状態を評価するためのさらなる方法である。遺伝子増幅は、本明細書中で提供される配列に基づいて、例えば、適切に標識されたプローブを使用して、mRNAの転写を定量するための従来のサザンブロッティングまたはノーザンブロッティング(Thomas, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:5201-5205)、ドットブロッティング(DNA分析)、またはインサイチュハイブリダイゼーションによってサンプル中で直接測定される。あるいは、特定の二重鎖(DNA二重鎖、RNA二重鎖、およびDNA-RNAハイブリッド二重鎖またはDNA-タンパク質二重鎖を含む)を認識する抗体が、使用される。次いで、この抗体は、標識され、そしてアッセイが実施され、このアッセイにおいて、この二重鎖は、表面に結合され、その結果、この表面上で二重鎖が形成されると、この二重鎖に結合した抗体の存在が、検出され得る。 10

【0190】

生検組織または末梢血が、例えば、ノーザン分析、ドットブロット分析またはRT-PCR分析を使用して、癌細胞の存在について簡便にアッセイされて、193P1E1B mRNAが発現が検出され得る。RT-PCR増幅可能な193P1E1B mRNAの存在は、癌の存在の指標を提供する。RT-PCRアッセイは、当該分野で周知である。末梢血中の腫瘍細胞のためのRT-PCR検出アッセイは、多数のヒト固形腫瘍の診断および管理において使用するために、現在評価されている。前立腺癌の分野において、これらのアッセイには、PSAおよびPSMを発現する細胞の検出のためのRT-PCRアッセイが挙げられる(Verkaiら、1997, Urol. Res. 25:373-384; Ghosseinら、1995, J. Clin. Oncol. 13:1195-2000; Hestonら、1995, Clin. Chem. 41:1687-1688)。 20

【0191】

本発明のさらなる局面は、発症中の癌に対して個体が有する感受性の評価である。一実施形態において、癌に対する感受性を予想するための方法は、組織サンプル中の193P1E1B mRNAまたは193P1E1Bタンパク質(その存在は、癌に対する感受性を示す)を検出する工程を包含し、ここで、193P1E1B mRNA発現の程度は、感受性の程度と相関する。特定の実施形態において、前立腺または他の組織中の193P1E1Bの存在が、試験され、ここで、このサンプル中の193P1E1Bの存在は、前立腺癌感受性(または前立腺腫瘍の発症もしくは存在)の指標を提供する。同様に、生物学的サンプル中の193P1E1Bヌクレオチド配列および193P1E1Bアミノ酸配列の完全性を評価して、これらの分子の構造における変動(例えば、挿入、欠失、置換など)を同定し得る。サンプル中の193P1E1B遺伝子産物の1つ以上の変動の存在は、癌感受性(または腫瘍の発症もしくは存在)の指標である。 30

【0192】

本発明はまた、腫瘍の攻撃性を評価するための方法を包含する。一実施形態において、腫瘍の攻撃性を評価するための方法は、腫瘍細胞によって発現される193P1E1B mRNAまたは193P1E1Bタンパク質のレベルを決定する工程、このように決定したレベルを、同じ個体もしくは正常な組織参照サンプルから採取した対応する正常な組織において発現される193P1E1B mRNAまたは193P1E1Bタンパク質のレベルと比較する工程を包含し、ここで正常なサンプルに対する腫瘍サンプルにおける193P1E1B mRNAまたは193P1E1Bタンパク質の発現の程度は、攻撃性の程度を示す。特定の実施形態において、腫瘍の攻撃性は、193P1E1Bが腫瘍細胞において発現される程度を決定することによって評価され、ここでより高い発現レベルは、より攻撃性の腫瘍を示す。別の実施形態は、これらの分子の構造における変動(例えば、挿入、欠失、置換など)を同定するための、生物学的サンプル中の193P1E1Bヌクレオチドおよびアミノ酸配列の完全性の評価である。1つ以上の変動の存在は、より攻撃性の腫瘍を示す。 40

【0193】

本発明の別の実施形態は、個体における悪性腫瘍の進行を経時的に観察するための方法 50

に関する。一実施形態において、個体における悪性腫瘍の進行を経時的に観察するための方法は、腫瘍のサンプル中の細胞により発現される 193P1E1B mRNA または 193P1E1B タンパク質のレベルを決定する工程、このようにして決定されたレベルを、異なる時間に同じ個体から採取した同等な組織サンプルにおいて発現される 193P1E1B mRNA または 193P1E1B タンパク質のレベルと比較する工程、を包含し、ここで、経時的な腫瘍サンプルにおける 193P1E1B mRNA または 193P1E1B タンパク質の発現の程度は、癌の進行についての情報を提供する。特定の実施形態において、癌の進行は、腫瘍細胞における 193P1E1B の発現を経時的に決定することにより評価され、ここで経時的に増加した発現は、癌の進行を示す。また、生物学的サンプル中の 193P1E1B ヌクレオチド配列および 193P1E1B アミノ酸配列の完全性を評価して、これらの分子の構造における変動（例えば、挿入、欠失、置換など）を同定し得、ここで、1つ以上の変動の存在は、癌の進行を示す。 10

【0194】

上記の診断アプローチは、当該分野で公知の広範な種々の予後プロトコルおよび診断プロトコルのいずれか1つと組み合わせられ得る。例えば、本発明の別の実施形態は、193P1E1B 遺伝子の発現および 193P1E1B 遺伝子産物の発現（または 193P1E1B 遺伝子の変動および 193P1E1B 遺伝子産物における変動）と、組織サンプルの状態を診断および予想するための手段としての悪性腫瘍に関連する因子との間の同時発生を観察するための方法に関する。悪性腫瘍に関連する広範な種々の因子（例えば、悪性腫瘍に関連する遺伝子（例えば、前立腺癌についての PSA、PSCA および PSM の発現など）、ならびに肉眼で見える細胞学的知見）が、使用され得る（例えば、Bockingら、1984, Anal. Quant. Cytol. 6(2): 74-88; Epstein, 1995, Hum. Pathol. 26(2): 223-9; Thorsonら、1998, Mod. Pathol. 11(6): 543-51; Baisdenら、1999, Am. J. Surg. Pathol. 23(8): 918-24を参照のこと）。193P1E1B 遺伝子の発現および 193P1E1B 遺伝子産物の発現（または、193P1E1B 遺伝子および 193P1E1B 遺伝子産物における変動）と、悪性腫瘍に関連する別の因子との間の同時発生を観察するための方法は、有用である。なぜなら、例えば、疾患と同時に生じる特定の因子のセットの存在は、組織サンプルの状態を診断および予測するために重要な情報を提供するからである。 20 30

【0195】

一実施形態において、193P1E1B 遺伝子の発現と 193P1E1B 遺伝子産物の発現（または、193P1E1B 遺伝子および 193P1E1B 遺伝子産物における変動）と、悪性腫瘍に関連する別の因子との間の同時発生を観察するための方法は、組織サンプル中の 193P1E1B mRNA および 193P1E1B タンパク質の過剰発現を検出すること、組織サンプル中の PSA mRNA または PSA タンパク質の過剰発現（または PSCA 発現もしくは PSM 発現）を検出すること、および 193P1E1B mRNA もしくは 193P1E1B タンパク質の過剰発現と、PSA mRNA もしくは PSA タンパク質の過剰発現（または PSCA 発現もしくは PSM 発現）との同時発生を観察することを伴う。特定の実施形態において、前立腺組織における 193P1E1B mRNA および PSA mRNA の発現が、試験され、ここで、このサンプル中の 193P1E1B mRNA 過剰発現と PSA mRNA 過剰発現との同時発生は、前立腺癌の存在、前立腺癌感受性または前立腺腫瘍の発症もしくは状態を示す。 40

【0196】

193P1E1B mRNA またはタンパク質の発現を検出および定量するための方法が、本明細書中に記載されており、そして標準的な核酸およびタンパク質の検出技術および定量技術は、当該分野で周知である。193P1E1B mRNA の検出および定量するための標準方法としては、標識 193P1E1B リボプローブを使用するインサイチュハイブリダイゼーション、193P1E1B ポリヌクレオチドプローブを使用するノーザンブロットおよび関連する技術、193P1E1B に対して特異的なプライマーを使用す 50

る R T - P C R 分析、並びに他の増幅型検出方法（例えば、分枝 D N A、S I S B A、T M A など）が挙げられる。特定の実施形態において、半定量的 R T - P C R を使用して、1 9 3 P 1 E 1 B m R N A 発現を検出および定量する。1 9 3 P 1 E 1 B を増幅し得る多数のプライマーを、この目的のために使用し得、このプライマーとしては、本明細書中で具体的に記載される種々のプライマーセットが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、野生型 1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質と特異的に反応するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を、生検組織の免疫組織化学アッセイにおいて使用し得る。

【0197】

（ I X . 1 9 3 P 1 E 1 B と相互作用する分子の同定）

本明細書中に開示される 1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質配列および 1 9 3 P 1 E 1 B 核酸配列は、当業者が、1 9 3 P 1 E 1 B と相互作用するタンパク質、低分子および他の薬剤、ならびに種々の分野で受け入れられたプロトコルのうちのいずれか 1 つを介して、1 9 3 P 1 E 1 B によって活性化される経路を同定することを可能にする。例えば、いわゆる相互作用トラップ系（「2 ハイブリッドアッセイ」とも呼ばれる）のうちの 1 つを利用し得る。このような系において、分子は、レポーター遺伝子の発現を指向する転写因子と相互作用し、そして再構成し、一方でこのレポーター遺伝子の発現をアッセイする。他の系は、真核生物転写活性化因子の再構築を介して、インビボでタンパク質-タンパク質相互作用を同定する（例えば、1 9 9 9 年 9 月 2 1 日に発行された米国特許第 5, 9 5 5, 2 8 0 号、1 9 9 9 年 7 月 2 0 日に発行された同第 5, 9 2 5, 5 2 3 号、1 9 9 8 年 1 2 月 8 日に発行された同第 5, 8 4 6, 7 2 2 号、および 1 9 9 9 年 1 2 月 2 1 日に発行された同第 6, 0 0 4, 7 4 6 号を参照のこと）。アルゴリズムもまた、タンパク質機能のゲノムベースの予測のために当該分野で利用可能である（例えば、M a r c o t t e ら、N a t u r e 4 0 2 : 1 9 9 9 年 1 1 月 4 日, 8 3 - 8 6 を参照のこと）。

【0198】

あるいは、1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質配列と相互作用する分子を同定するために、ペプチドライブラリをスクリーニングし得る。このような方法において、1 9 3 P 1 E 1 B に結合するペプチドは、アミノ酸のランダムな収集物または制御された収集物をコードするライブラリをスクリーニングすることによって同定される。このライブラリによってコードされたペプチドは、バクテリオファージコートタンパク質の融合タンパク質として発現され、次いで、このバクテリオファージ粒子は、1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質に対してスクリーニングされる。

【0199】

従って、広範な種々の用途（例えば、治療剤、予後剤または診断剤）を有するペプチドは、予想されるリガンド分子またはレセプター分子の構造に関する以前の情報なしで同定される。1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質配列と相互作用する分子を同定するために使用され得る、代表的なペプチドライブラリおよびスクリーニング方法は、例えば、1 9 9 8 年 3 月 3 日に発行された米国特許第 5, 7 2 3, 2 8 6 号、および 1 9 9 8 年 3 月 3 1 日に発行された同第 5, 7 3 3, 7 3 1 号で開示される。

【0200】

あるいは、1 9 3 P 1 E 1 B を発現する細胞株は、1 9 3 P 1 E 1 B によって媒介されるタンパク質-タンパク質相互作用を同定するために使用される。このような相互作用は、免疫沈降技術（例えば、H a m i l t o n B . J . ら、B i o c h e m . B i o p h y s . R e s . C o m m u n , 1 9 9 9 , 2 6 1 : 6 4 6 - 5 1 を参照のこと）を使用して試験され得る。1 9 3 P 1 E 1 B タンパク質は、抗 1 9 3 P 1 E 1 B 抗体を使用して 1 9 3 P 1 E 1 B 発現細胞株から免疫沈降され得る。あるいは、H i s - t a g に対する抗体は、1 9 3 P 1 E 1 B および H i s - t a g （上記のベクター）の融合物を発現するように操作された細胞株中で使用され得る。この免疫沈降複合体は、ウェスタンブロット、タンパク質の³⁵S-メチオニン標識、タンパク質のマイクロシーケンシング、銀染色および 2 次元ゲル電気泳動のような手順に沿ってタンパク質に関して試験され得る。

【0201】

193P1E1Bと相互作用する低分子およびリガンドは、このようなスクリーニングアッセイの関連する実施形態を介して同定され得る。例えば、タンパク質機能と干渉する低分子（リン酸化および脱リン酸化を媒介し得る193P1E1Bの能力、DNA分子またはRNA分子との相互作用に干渉する分子を含む）は、細胞周期、第2メッセンジャーシグナル伝達、または腫瘍形成の調節の指標として同定され得る。同様に、193P1E1B関連イオンチャネル、タンパク質ポンプ、または細胞連絡機能を調節する低分子を同定し、そして193P1E1Bを発現する癌を有する患者を処置するために使用する（例えば、Hille, B., *Ionic Channels of Excitable Membranes* 第2版, Sinauer Assoc., Sunderland, MA, 1992）。さらに、193P1E1B機能を調節するリガンドは、193P1E1Bに結合し、そしてレポーター構築物を活性化するためのそれらの能力に基づいて同定され得る。代表的な方法は、例えば、1999年7月27日に発行された米国特許第5,928,868号において議論されており、そして少なくとも1つのリガンドが低分子である、ハイブリッドリガンドを形成するための方法を含む。例示の実施形態において、193P1E1Bの融合タンパク質およびDNA結合タンパク質を発現するように操作された細胞を使用して、ハイブリッドリガンド／低分子の融合タンパク質およびcDNAライブラリー転写活性化因子タンパク質を共発現する。この細胞は、レポーター遺伝子（この発現は、第1融合タンパク質および第2融合タンパク質の互いに隣接して調整される）をさらに含み、この事象は、ハイブリッドリガンドが、両方のハイブリッドタンパク質の標的部位に結合する場合のみ生じる。レポーター遺伝子が発現するこれらの細胞を選択し、そして未知の低分子または未知のリガンドを同定する。この方法は、193P1E1Bを活性化または阻害する、調節因子を同定する手段を提供する。

【0202】

本発明の実施形態は、図2または図3に示される193P1E1Bアミノ酸配列と相互作用する分子をスクリーニングする方法を含み、この方法は、分子の集団と193P1E1Bアミノ酸配列とを接触させる工程、上記一群の分子と上記193P1E1Bアミノ酸配列とを、相互作用を容易にする条件下で相互作用させる工程、193P1E1Bアミノ酸配列と相互作用する分子の存在を決定する工程、次いで、193P1E1Bアミノ酸配列を相互作用しない分子を相互作用する分子から分離する工程を包含する。特定の実施形態において、この方法は、193P1E1Bアミノ酸配列と相互作用する分子を精製する工程、特徴付けする工程および同定する工程をさらに包含する。この同定された分子は、193P1E1Bによって実施される機能を調節するために使用され得る。好ましい実施形態において、193P1E1Bアミノ酸配列は、ペプチドライブラリーと接触される。

【0203】

（X. 治療方法および組成物）

限定されたセットの組織において正常に発現されるが、前立腺癌および他の癌においても発現されるタンパク質としての193P1E1Bの同定により、多数の治療アプローチをこのような癌の処置に広げる。本明細書において企図されるように、193P1E1Bは、腫瘍促進遺伝子を活性化すること、または腫瘍形成をブロックする遺伝子を抑制することに関連する転写因子として機能する。

【0204】

従って、193P1E1Bタンパク質の活性を阻害する治療アプローチは、193P1E1Bを発現する癌を患った患者に有用である。これらの治療アプローチは、一般に、2つのクラスに入る。一つのクラスは、193P1E1Bタンパク質とその結合パートナーまたは他のタンパク質との結合または会合を阻害するための種々の方法を含む。別のクラスは、193P1E1B遺伝子の転写または193P1E1B mRNAの翻訳を阻害するための種々の方法を含む。

【0205】

（X. A. 抗癌ワクチン）

本発明は、193P1E1B関連タンパク質または193P1E1B関連核酸を含む、癌ワクチンを提供する。193P1E1Bの発現に関して、癌ワクチンは、非標的組織に対して最小の影響で、または影響なしで、193P1E1B発現癌を予防および／または処置する。抗癌治療として、体液性免疫応答および／または細胞媒介免疫応答を生じるワクチンにおける腫瘍抗原の使用は、当該分野で周知であり、ヒトPSMAおよびげっ歯動物PAP免疫原を使用して前立腺癌において利用されている(Hodgema, 1995, Int. J. Cancer 63:231-237; Fongら, 1997, J. Immunol. 159:3113-3117)。

【0206】

このような方法は、193P1E1B関連タンパク質、または193P1E1Bコード核酸分子ならびに193P1E1B免疫原(これは、代表的に、多数の抗体またはT細胞エピトープを含む)を発現および提示し得る組換えベクターを利用することによって容易に実施され得る。当業者は、免疫反応性エピトープの送達のための広範な種々のワクチン系が当該分野で公知であることを理解する(例えば、Herylnら, Ann Med 1999年2月, 31(1):66-78; Maruyamaら, Cancer Immunol Immunother 2000年6月, 49(3):123-32を参照のこと)。簡潔には、哺乳動物において免疫応答(例えば、体液性免疫応答および／または細胞媒介免疫応答)を生じるこのような方法は、以下の工程を包含する: 免疫反応性エピトープ(例えば、図3に示される193P1E1Bタンパク質、またはそのアナログもしくははホモログ中に存在するエピトープ)に哺乳動物の免疫系を曝露し、その結果、この哺乳動物に、このエピトープに対して特異的な免疫応答を生じさせる(例えば、このエピトープを特異的に認識する抗体を生じさせる)工程。好ましい方法において、193P1E1B免疫原は、生物学的モチーフを含む(例えば、表VIII-XXIおよびXXII-XXIX、または図5、図6、図7、図8、および図9に示される193P1E1B由来のあるサイズ範囲のペプチドを参照のこと)。

【0207】

完全193P1E1Bタンパク質、免疫原性領域またはそれらのエピトープを、種々の手段によって合わせ、および送達し得る。このようなワクチン組成物としては、例えば、以下が挙げられる: リポペプチド(例えば、Vitiello, A. ら, J. Clin. Invest. 95:341, 1995)、ポリ(DL-ラクチド-co-グリコリド)(「PLG」)マイクロスフェア中にカプセル化されたペプチド組成物(例えば、Eldridgeら, Molec. Immunol. 28:287-294, 1991; Alonsoら, Vaccine 12:299-306, 1994; Jonesら, Vaccine 13:675-681, 1995を参照のこと)、免疫刺激複合体(ISCOS)に含まれたペプチド組成物(例えば、Takahashiら, Nature 344:873-875, 1990; Huら, Clin Exp Immunol. 113:235-243, 1998を参照のこと)、多抗原ペプチド系(MAP)(例えば、Tam, J. P., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85:5409-5413, 1988; Tam, J. P., J. Immunol. Methods 196:17-32, 1996を参照のこと)、多価ペプチドとして処方されたペプチド、弾道送達系において使用するためのペプチド(代表的に、結晶化したペプチド)、ウイルス送達ベクター(Perkus, M. E. ら, Concepts in vaccine development, Kaufmann, S. H. E. 編, 第379頁, 1996; Chakrabarti, S. ら, Nature 320:535, 1986; Hu, S. L. ら, Nature 320:537, 1986; Kienny, M. -P. ら, AIDS Bio/Technology 4:790, 1986; Top, F. H. ら, J. Infect. Dis. 124:148, 1971; Chanda, P. K. ら, Virology 175:535, 1990)、ウイルス起源または合成起源の粒子(例えば、Kofler, N. ら, J. Immunol. Methods. 192:25, 1996; Eldridge, J. H. ら, Sem. Hematol. 30:16, 1993; F

alo, L. D. Jr. ら, Nature Med. 7: 649, 1995)、アジュバント (Warren, H. S., Vogel, F. R. および Chedid, L. A. Annu. Rev. Immunol. 4: 369, 1986; Gupta, R. K. ら, Vaccine 11: 293, 1993)、リポソーム (Reddy, R. ら, J. Immunol. 148: 1585, 1992; Rock, K. L., Immunol. Today 17: 131, 1996) または裸の cDNA もしくは粒子吸収 cDNA (Ulmer, J. B. ら, Science 259: 1745, 1993; Robinson, H. L., Hunt, L. A. および Webster, R. G., Vaccine 11: 957, 1993; Shiver, J. W. ら, Concepts in vaccine development, Kaufmann, S. H. E. 編, 第 423 頁, 1996; Cease, K. B. および Berzofsky, J. A., Annu. Rev. Immunol. 12: 923, 1994 および Eldridge, J. H. ら, Sem. Hematol. 30: 16, 1993)。毒素標的送達技術 (レセプター媒介標的化 (例えば、Avant Immunotherapeutics, Inc. (Needham, Massachusetts) のレセプター媒介標的化) としても公知) もまた、使用され得る。

【0208】

193P1E1B に関連する癌を有する患者において、本発明のワクチン組成物はまた、癌のために使用される他の処置 (例えば、手術、化学療法、薬物治療、放射線治療など (IL-2、IL-12、GM-CSF などのような免疫アジュバントと組み合わせた使用を含む)) と合わせて使用され得る。

【0209】

(細胞ワクチン)

CTL エピトープは、対応する HLA 対立遺伝子に結合する 193P1E1B タンパク質内のペプチドを同定するための特定のアルゴリズムを使用して決定され得る (例えば表 IV; EpimerTM および EpimatrixTM, Brown University (URL brown.edu/Research/TB-HIV_Lab/epimatrix/epimatrix.html); および BIMAS (URL bimas.dcr.t.nih.gov/; SYFPEITHI URL syfpeithi.bmi-heidelberg.com/) を参照のこと)。好ましい実施形態において、193P1E1B 免疫原は、当該分野で周知の技術を使用して同定された 1 種以上のアミノ酸配列を含み、これらは、例えば、表 VII I-XXI および XXI I~XLIX に示される配列、または HLA クラス I モチーフ/スーパーモチーフによって特定された 8 個、9 個、10 個もしくは 11 個のアミノ酸のペプチド (例えば、表 IV (A)、表 IV (D)、または表 IV (E))、および/または HLA クラス II モチーフ/スーパーモチーフを含む、少なくとも 9 個のアミノ酸のペプチド (例えば、表 IV (B)、または表 IV (C)) である。当該分野で理解されているように、HLA クラス I 結合溝は、本質的に、閉鎖的に終結され、その結果、特定のサイズ範囲のペプチドのみが、溝に適合し、かつ、結合され得、一般に、HLA クラス I エピトープは、8、9、10、または 11 個のアミノ酸長である。対照的に、HLA クラス II 結合溝は、本質的に、開放的に終結され、従って、約 9 個以上のアミノ酸のペプチドは、HLA クラス II 分子によって結合され得る。HLA クラス I と HLA クラス II との間の結合溝の差異に起因して、HLA クラス I モチーフは、長さ特異的である。すなわち、クラス I モチーフの第 2 の位置は、このペプチドのアミノからカルボキシル方向の第 2 アミノ酸である。クラス II モチーフのアミノ酸位置は、互いに対してのみ相関し、全体のペプチドに対して相関していない。すなわち、さらなるアミノ酸は、モチーフ保有配列のアミノ末端および/またはカルボキシル末端に付着され得る。HLA クラス II エピトープは、しばしば、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、または 25 アミノ酸長、または 25 アミノ酸長よりも長い。

【0210】

(抗体ベースのワクチン)

哺乳動物において免疫応答を生じるための広範な種々の方法は、(例えば、ハイブリドーマの作製における第1工程として)当該分野で公知である。哺乳動物において免疫応答を生じさせる方法は、タンパク質(例えば、193P1E1Bタンパク質)上の免疫原性エピトープに哺乳動物の免疫系を曝露し、その結果、免疫応答を生じさせる工程を包含する。代表的な実施形態は、十分な量の少なくとも1つの193P1E1B B細胞もしくは細胞傷害性T細胞エピトープまたはそれらのアナログを宿主と接触させ;そして少なくとも1回の周期的な間隔の後、193P1E1B B細胞もしくは細胞傷害性T細胞エピトープまたはそれらのアナログを宿主と再び接触させることによって、宿主において、193P1E1Bに対する免疫応答を生じさせるための方法からなる。特定の実施形態は、193P1E1B関連タンパク質または人工多エピトープペプチドに対する免疫応答を生じさせる方法からなり、この方法は、193P1E1B免疫原(例えば、193P1E1Bタンパク質またはそのペプチドフラグメント、193P1E1B融合タンパク質またはアナログなど)を、ヒトまたは別の哺乳動物に対してワクチン調製物として投与する工程を包含する。代表的に、このようなワクチン調製物は、さらに、適切なアジュバント(例えば、米国特許第6,146,635号)またはPADRETMペプチドのような汎用ヘルパーエピトープ(Epimmune Inc., San Diego, CAを参照のこと;例えば、Alexanderら, J. Immunol. 2000 164(3):164(3):1625-1633; Alexanderら, Immunity 1994 1(9):751-761およびAlexanderら, Immunol. Res. 1998 18(2):79-92を参照のこと)を含む。代替方法は、193P1E1B免疫原をコードするDNA配列(このDNA配列は、このDNA配列の発現を制御する調製配列に作動可能に連結されている)を含むDNA分子を、個体の身体の筋肉または皮膚にインビボで投与することによって、193P1E1B免疫原に対して個体の免疫応答を生じさせる工程を包含し、ここで、このDNA分子は、細胞によって取り込まれ、DNA配列は、この細胞において発現され、そして免疫応答が、免疫原に対して生じる(例えば、米国特許第5,962,428号を参照のこと)。必要に応じて、遺伝子ワクチン促進因子(facilitator)(例えば、アニオン性脂質;サポニン;レクチン;エストロゲン化合物;ヒドロキシル化低級アルキル;ジメチルスルホキシド;および尿素)がまた、投与される。さらに、193P1E1Bを模倣する抗イディオタイプ抗体が、標的抗原に対する応答を生じさせるために投与され得る。

【0211】

(核酸ワクチン)

本発明のワクチン組成物は、核酸媒介様式を含む。本発明のタンパク質をコードするDNAまたはRNAは、患者に投与され得る。遺伝子免疫方法は、193P1E1Bを発現する癌細胞に対する、予防的または治療的な体液性免疫応答および細胞性免疫応答を発生させるために利用され得る。193P1E1B関連タンパク質/免疫原をコードするDNAおよび適切な調節配列を含む構築物は、個体の筋肉または皮膚に直接注射され得、その結果、筋肉または皮膚の細胞は、この構築物を取り込み、そしてコードされた193P1E1Bタンパク質/免疫原を発現する。あるいは、ワクチンは、193P1E1B関連タンパク質を含む。193P1E1B関連タンパク質免疫原の発現は、193P1E1Bタンパク質を保有する細胞に対する、予防的または治療的な体液性免疫および細胞性免疫の発生を生じる。当該分野で公知の、種々の予防的および治療的な遺伝子免疫技術は、使用され得る(総説については、インターネットアドレス genweb.comで公開されている情報および参考文献を参照のこと)。核酸ベース送達は、例えば、Wolffら, Science 247:1465(1990)および米国特許第5,580,859号;同第5,589,466号;同第5,804,566号;同第5,739,118号;同第5,736,524号;同第5,679,647号;WO 98/04720に記載されている。DNAベースの送達技術の例としては、「裸のDNA」、促進された(ブピバカイン(bupivacaine)、ポリマー、ペプチド媒介)送達、カチオン性脂質

複合体、および粒子媒介送達（「遺伝子銃」）または圧力媒介送達（例えば、米国特許第 5, 922, 687 号を参照のこと）が挙げられる。

【0212】

治療的または予防的な免疫の目的のために、本発明のタンパク質は、ウイルスベクターまたは細菌ベクターを介して発現され得る。本発明の実施において使用され得る種々のウイルス遺伝子送達系としては、ワクシニアウイルス、鶏痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、ポリオウイルス、アデノ随伴ウイルス、レンチウイルス、およびシンドビスウイルス（例えば、Restifo, 1996, Curr. Opin. Immunol. 8: 658-663; Tsangら, J. Natl. Cancer Inst. 87: 982-990 (1995)）を参照のこと）が挙げられるが、これらに限定されない。非ウイルス送達系もまた、抗腫瘍応答を誘導するために、193P1E1B 関連タンパク質をコードする裸の DNA を（例えば筋肉または皮内で）患者に導入することにより利用され得る。 10

【0213】

ワクシニアウイルスは、例えば、本発明のペプチドをコードするヌクレオチド配列を発現するためのベクターとして使用される。宿主への導入の際に、組換えワクシニアウイルスは、タンパク質免疫原性ペプチドを発現し、そしてこれによって、宿主免疫応答を惹起する。免疫プロトコルにおいて有用なワクシニアベクターおよび方法は、例えば、米国特許第 4, 722, 848 号に記載されている。別のベクターは、BCG (Bacille Calmette Guérin) である。BCG ベクターは、Stover ら, Nature 351: 456-460 (1991) に記載されている。本発明のペプチドの治療的投与または免疫のための有用な、広範な種々の他のベクター（例えば、アデノウイルスベクターおよびアデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、Salmonella typhi ベクター、無毒化炭疽毒素ベクターなど）は、本明細書の記載から当業者に明らかである。 20

【0214】

従って、遺伝子送達系は、193P1E1B 関連核酸分子を送達するために使用される。一つの実施形態において、全長ヒト 193P1E1B cDNA を使用する。別の実施形態において、特異的な細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) および／または抗体エпитープをコードする 193P1E1B 核酸分子を使用する。 30

【0215】

（エキソビボワクチン）

種々のエキソビボストラテジーを利用して、免疫応答をまた生じさせ得る。一つのアプローチは、患者の免疫系に対して 193P1E1B 抗原を提示するための、樹状細胞 (DC) のような抗原提示細胞 (APC) の使用を含む。樹状細胞は、MHC クラス I 分子および MHC クラス II 分子、B7 補助刺激因子、ならびに IL-12 を発現し、従って、高度に特化された抗原提示細胞である。前立腺癌において、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) のペプチドによりパルスされた自己樹状細胞が、前立腺癌患者の免疫系を刺激するために、第 I 相臨床試験において使用される (Tjoa ら, 1996, Prostate 28: 65-69; Murphy ら, 1996, Prostate 29: 371-380)。従って、樹状細胞は、MHC クラス I 分子または MHC クラス II 分子に関して、193P1E1B ペプチドを T 細胞に提示するために使用され得る。一つの実施形態において、自己樹状細胞は、MHC クラス I 分子および／または MHC クラス II 分子に結合し得る 193P1E1B ペプチドでパルスされる。別の実施形態において、樹状細胞は、完全 193P1E1B タンパク質でパルスされる。なお別の実施形態は、当該分野で公知の種々の実行ベクターを使用して、樹状細胞中で、193P1E1B 遺伝子の過剰発現を操作することに関する（例えば、アデノウイルス (Arthur ら, 1997, Cancer Gene Ther. 4: 17-25)、レトロウイルス (Henderson ら, 1996, Cancer Res. 56: 3763-3770)、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス、DNA トランスフェクション (Ribas ら, 1997, Cance 40 50

r Res. 57:2865-2869)、または腫瘍誘導RNAトランスフェクション (Ashleyら, 1997, J. Exp. Med. 186:1177-1182))。193P1E1Bを発現する細胞はまた、免疫調節因子 (例えば、GM-CSF) を発現するように操作され得、そして免疫剤として使用され得る。

【0216】

(X. B.) 抗体ベースの治療のための標的としての193P1E1B)

193P1E1Bは、抗体ベースの治療ストラテジーのための魅力的な標的である。多数の抗体ストラテジーは、細胞外分子と細胞内分子との両方を標的とするために、当該分野で公知である (例えば、相補体およびADCC媒介の死滅およびイントラボディ (intrabody) の使用を参照のこと)。193P1E1Bは、対応する正常な細胞に対する種々の系統の癌細胞によって発現されるので、免疫反応性組成物が非標的器官および非標的組織に結合することによって生じる、毒性効果、非特異的効果および／または非標的効果なしで、優れた感受性を示す、193P1E1B免疫反応性組成物の全身投与を調製する。193P1E1Bのドメインと特異的に反応する抗体は、毒素または治療剤との結合体としてか、または細胞の増殖もしくは機能を阻害し得る裸の抗体としてのいずれかで、全身的に193P1E1Bを発現する癌を処置するために有用である。

【0217】

193P1E1B抗体は、抗体が193P1E1Bに結合し、そして機能 (例えば、結合パートナーとの相互作用) を調節し、そして結果として腫瘍細胞の破壊を媒介し、そして／または腫瘍細胞の増殖を阻害するように、患者に導入され得る。このような抗体が治療効果を発揮する機構としては、補体媒介性細胞溶解、抗体依存性細胞性細胞傷害、193P1E1Bの生理学的機能を調節すること、リガンド結合またはシグナル伝達経路を阻害すること、腫瘍細胞分化を調節すること、腫瘍脈管形成因子プロフィールを変化させること、および／またはアポトーシスが挙げられ得る。

【0218】

当業者は、抗体が、免疫原性分子 (例えば、図2または図3に示される193P1E1B配列の免疫原性領域) を特異的に標的および結合するために使用され得ることを理解する。さらに、当業者は、抗体を細胞傷害性薬剤に結合体化することは慣用的であることを理解する (例えば、Sleversら, Blood 93:113678-3684 (1999年6月1日) を参照のこと)。細胞傷害性薬剤および／または治療剤が、例えば、この細胞 (例えば、193P1E1B) によって発現される分子に対して特異的な抗体にそれらの薬剤を結合体化させることによって、細胞に直接送達される場合、この細胞傷害性薬剤は、それらの細胞に対して公知の生物学的効果 (例えば、細胞傷害性) を発揮する。

【0219】

抗体-細胞傷害性薬剤結合体を使用して細胞を死滅させるための広範な種々の組成物および方法が、当該分野で公知である。癌に関して、代表的な方法は、腫瘍を有する動物に、生物学的に有効な量の結合体を投与する工程を包含し、この結合体は、発現されたか、結合に利用可能か、または細胞表面上に局在化された、マーカー (例えば、193P1E1B) に結合する標的化剤 (例えば、抗193P1E1B抗体) に連結された、選択された細胞傷害性薬剤および／または治療剤を含む。代表的な実施形態は、細胞傷害性薬剤および／または治療剤を、193P1E1Bを発現する細胞に送達する方法であり、この方法は、193P1E1Bエピトープに免疫特異的に結合する抗体に細胞傷害性薬剤を結合体化させる工程、および抗体-薬剤結合体に細胞を曝露する工程を包含する。別の例示的な実施形態は、転移癌を患ったと疑われる個体を処置する方法であり、この方法は、細胞傷害性薬剤および／または治療剤に結合体化された、治療有効量の抗体を含む薬学的組成物をこの個体に非経口的に投与する工程を包含する。

【0220】

抗193P1E1B抗体を使用する癌免疫治療は、他の型の癌の処置に首尾良く使用される種々のアプローチに従ってなされ得、この癌としては、以下が挙げられるが、これら

に限定されない：結腸癌（Arlénら、1998、Crit. Rev. Immunol. 18:133~138）、多発性骨髄腫（Ozakiら、1997、Blood 90:3179~3186；Tsunenariら、1997、Blood 90:2437~2444）、胃癌（Kasprzykら、1992、Cancer Res. 52:2771~2776）、B細胞リンパ腫（Funakoshiら、1996、J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 19:93~101）、白血病（Zhongら、1996、Leuk. Res. 20:581~589）、結腸直腸癌（Mounら、1994、Cancer Res. 54:6160~6166；Veldersら、1995、Cancer Res. 55:4398~4403）、および乳癌（Shepardら、1991、J. Clin. Immunol. 11:117~127）。いくつかの治療アプローチは、毒素または放射性同位体への裸の抗体の結合体化（例えば、抗CD20抗体へのY⁹¹またはI¹³¹の結合体化（例えば、ZevalinTM、IDEC Pharmaceuticals Corp.、またはBexxarTM、Coulter Pharmaceuticals））を含むが、一方他のアプローチは、抗体と他の治療剤との（例えば、HerceptinTM（トラスツズマブ（trastuzumab））とパクリタキセル（Genentech, Inc.）との）共投与を含む。抗体は、治療剤と結合体化され得る。前立腺癌の処置のために、例えば、193P1E1B抗体が、照射、化学療法またはホルモン切除と組み合わせて、投与され得る。また、抗体は、カリケアマイシン（calicheamicin）（例えば、MylotargTM、Wyeth-Ayerst, Madison, NJ、抗腫瘍抗生物質カリケアマイシンに結合体化されたヒト化された組換えIgG₄κ抗体）のような毒素またはマイタンシノイド（例えば、タキサンベース腫瘍活性化プロドラッグ（TAP）プラットフォーム、ImmunoGen, Cambridge, MA；また例えば米国特許第5,416,064号を参照）に対し、結合体化され得る。

【0221】

193P1E1B抗体療法は、癌の全ての段階に対して有用であるが、抗体療法は、進行した癌または転移癌において特に適切であり得る。本発明の抗体療法を用いた処置は、1ラウンド以上の化学療法を受けている患者に示される。あるいは、本発明の抗体療法は、化学療法処置を受けていない患者のために、化学療法レジメンまたは照射レジメンと組み合わせられる。さらに、抗体療法は、減少した投薬量の共化学療法の使用を、特に、その化学療法剤の毒性をあまり許容しない患者に対して、可能にし得る。Fanら（Cancer Res. 53:4637-4642、1993）、Prewettら（International J. of Oncol. 9:217-224、1996）、およびHancockら（Cancer Res. 51:4575-4580、1991）は、化学療法剤を伴った種々の抗体の用途を記載する。

【0222】

193P1E1B抗体療法は、癌の全ての段階に対して有用であるが、抗体療法は、進行した癌または転移癌において特に適切であり得る。本発明の抗体療法を用いた処置は、1ラウンド以上の化学療法を受けている患者に示される。あるいは、本発明の抗体療法は、化学療法処置を受けていない患者のために、化学療法レジメンまたは照射レジメンと組み合わせられる。さらに、抗体療法は、減少した投薬量の共化学療法の使用を、特に、その化学療法剤の毒性をあまり許容しない患者に対して、可能にし得る。

【0223】

癌患者は、好ましくは、腫瘍組織の免疫組織化学的評価、定量的193P1E1B画像化、または193P1E1B発現の存在および程度を確かに示し得る他の技術を使用して、193P1E1B発現の存在およびレベルについて評価され得る。腫瘍生検または外科的標本の免疫組織化学分析が、この目的に好ましい。腫瘍組織の免疫組織化学的分析のための方法は、当該分野で周知である。

【0224】

前立腺癌および他の癌を処置する抗193P1E1Bモノクローナル抗体としては、そ

の腫瘍に対する強力な免疫応答を開始し得る抗体、または直接細胞傷害性であり得る抗体が挙げられる。これに関して、抗 1 9 3 P 1 E 1 B モノクローナル抗体 (m A b) は、補体媒介性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害 (A D C C) のいずれかの機構によって、腫瘍細胞溶解を惹起し得、これらの機構の両方が、補体タンパク質上のエフェクター細胞 F c レセプター部位との相互作用のために、その免疫グロブリン分子のインタクトな F c 部分を必要とする。さらに、腫瘍増殖に対して直接の生物学的効果を発揮する抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b が、1 9 3 P 1 E 1 B を発現する癌を処置するのに有用である。直接的に細胞傷害性 m A b が作用する機構としては、細胞増殖の阻害、細胞分化の調節、腫瘍脈管形成因子プロフィールの調節、およびアポトーシスの誘導が、挙げられる。特定の抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b が抗腫瘍効果を発揮する機構は、当該分野で一般的に知られているように、A D C C、A D M M C、補体媒介性細胞溶解などの細胞死を評価する、多数のインビトロアッセイを使用して、評価される。

10

【0225】

何人かの患者において、マウスまたは他の非ヒトのモノクローナル抗体の使用、あるいはヒト／マウスキメラ m A b の使用が、非ヒト抗体に対する中程度から強力な免疫応答を誘導し得る。これは、循環からの抗体のクリアランスおよび減少した効力をもたらし得る。最も深刻な場合において、このような免疫応答は、潜在的に腎不全を引き起こし得る、免疫複合体の広範な形成をもたらし得る。従って、本発明の治療法の方法において使用される好ましいモノクローナル抗体は、高い親和性で標的 1 9 3 P 1 E 1 B 抗原に特異的に結合するが、患者において低い抗原性を示すかまたは全く抗原性を示さない、完全にヒトであるかまたはヒト化されているかのいずれかである抗体である。

20

【0226】

本発明の治療法は、単一の抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b の投与、ならびに異なる m A b の組み合わせまたはカクテルの投与を意図する。このような m A b カクテルは、それらが、異なるエピトープを標的とする m A b 含むか、異なるエフェクター機構を使用するか、または免疫エフェクター機能性に依存する m A b と直接細胞傷害性 m A b を組み合わせるので、特定の利点を有し得る。組み合わせたこのような m A b は、相乗的治療効果を示し得る。さらに、抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b は、種々の化学療法剤、アンドロゲン遮断剤、免疫調節因子 (例えば、I L - 2、G M - C S F)、手術または放射線を含むがこれらに限定されない、他の治療様式と同時に投与され得る。抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b は、その「裸」の形態または非結合形態で投与されるか、またはそれらに結合した治療薬剤を有し得る。

30

【0227】

抗 1 9 3 P 1 E 1 B 抗体処方物は、腫瘍細胞に抗体を送達し得る任意の経路を介して投与される。投与の経路としては、静脈内経路、腹腔内経路、筋肉内経路、腫瘍内経路、皮内経路などが挙げられるが、これらに限定されない。処置は一般的に、代表的に、約 0 . 1 m g / k g 体重、0 . 2 m g / k g 体重、0 . 3 m g / k g 体重、0 . 4 m g / k g 体重、0 . 5 m g / k g 体重、0 . 6 m g / k g 体重、0 . 7 m g / k g 体重、0 . 8 m g / k g 体重、0 . 9 m g / k g 体重、1 m g / k g 体重、2 m g / k g 体重、3 m g / k g 体重、4 m g / k g 体重、5 m g / k g 体重、6 m g / k g 体重、7 m g / k g 体重、8 m g / k g 体重、9 m g / k g 体重、1 0 m g / k g 体重、1 5 m g / k g 体重、2 0 m g / k g 体重または 2 5 m g / k g 体重の範囲の用量で、受容可能な投与経路 (例えば、静脈内注射 (I V)) を介する、抗 1 9 3 P 1 E 1 B 抗体調製物の繰り返し投与を含む。一般に、1 週間に 1 0 ~ 1 0 0 0 m g m A b の範囲の用量が、効果的でありかつ十分に許容される。

40

【0228】

転移性乳癌の処置において H e r c e p t i n^{T M} m A b を用いる臨床経験に基づいて、抗 1 9 3 P 1 E 1 B m A b 調製物の約 4 m g / k g 患者体重 (I V) の初回負荷用量に引き続いて、約 2 m g / k g (I V) の毎週の用量が、受容可能な投薬レジメンを示す。好ましくは、この初回負荷用量が、9 0 分以上の注入として投与される。その初回用

50

量が十分に許容された場合、周期的維持用量が、30分以上の注入として投与される。当業者が理解するように、種々の因子が、特定の場合における理想的な用量レジメンに影響し得る。このような因子としては、例えば、使用されるA bまたはm A bの結合親和性および半減期、患者における193P1E1B発現の程度、循環する放出された(s h e d)193P1E1B抗原の程度、所望される定常状態の抗体濃度レベル、処置の頻度、および本発明の処置方法と組み合わせて使用される化学療法剤または他の因子の影響、ならびに特定の患者の健康状態が、挙げられる。

【0229】

必要に応じて、患者は、最も有効な投与レジメンなどの決定を補助するために、所定のサンプル中の193P1E1Bのレベル（例えば、循環する193P1E1B抗原および／または193P1E1B発現細胞のレベル）について評価されるべきである。このような評価はまた、治療全体を通じてのモニタリングの目的で使用され、そして他のパラメーター（例えば、膀胱癌治療における尿細胞学および／またはImmunocytleレベル、あるいは、類推されるところによれば、前立腺癌治療における血清PSAレベル）を評価することと組合せて治療的成功を評価するために有用である。

【0230】

抗イディオタイプ抗193P1E1B抗体はまた、抗癌療法において、193P1E1B関連タンパク質を発現する細胞に対する免疫応答を誘導するためのワクチンとして使用され得る。詳細には、抗イディオタイプ抗体の生成は、当該分野で周知であり；この方法論は、193P1E1B関連タンパク質上のエピトープを模倣する抗イディオタイプ抗193P1E1B抗体を生成するように容易に適合され得る（例えば、Wagnerら、1997、Hybridoma 16:33~40；Foonら、1995、J. Clin. Invest. 96:334~342；Herlynら、1996、Cancer Immunol. Immunother. 43:65~76を参照のこと）。このような抗イディオタイプ抗体は、癌ワクチンストラテジーにおいて使用され得る。

【0231】

(X. C.) 細胞免疫応答についての標的としての193P1E1B)

本明細書に記載される、免疫原的に有効量の1つ以上のHLA結合ペプチドを含むワクチンおよびこのワクチンを調製する方法は、本発明のさらなる実施形態である。さらに、本発明に従うワクチンは、1つ以上の本願ペプチドの組成物を含む。ペプチドは、ワクチンにおいて個々に存在し得る。あるいは、ペプチドは、同じペプチドの複数コピーを含むホモポリマーとして、または種々のペプチドのヘテロポリマーとして存在し得る。ポリマーは、増加した免疫学的反応の利点を有し、そして異なるペプチドエピトープがポリマーを構成するために使用される場合、免疫応答について標的化される病原性生物または腫瘍関連ペプチドの異なる抗原決定基と反応する抗体および／またはCTLを誘導するというさらなる能力を有する。この組成物は、抗原の天然に存在する領域に存在し得るか、または例えば、組換えもしくは化学合成によって調製され得る。

【0232】

本発明のワクチンとともに使用され得るキャリアは、当該分野で周知であり、そして例えば、サイログロブリン、アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミン）、破傷風トキソイド、ポリアミノ酸（例えば、ポリL-リジン、ポリL-グルタミン酸）、インフルエンザ、B型肝炎ウイルスコアタンパク質などが挙げられる。ワクチンは、生理学的に許容可能（すなわち、受容可能）な希釈剤（例えば、水、または生理食塩水、好ましくは、リン酸緩化生理食塩水）を含み得る。ワクチンはまた、代表的に、アジュバントを含む。不完全フロイントアジュバント、リン酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、またはミョウバンのようなアジュバントは、当該分野で周知の材料の例である。さらに、本明細書中で開示されるように、CTL応答は、本発明のペプチドを脂質（例えば、トリパルミトイルS-グリセリルシステイニルセリル-セリン(P₃CSS))に結合体化することによって、初回刺激され得る。さらに、アジュバント（例えば、合成シトシン-ホスホロチオール化グアニン含有(CpG)オリゴヌクレオチド)は、CTL応答を10~100倍増加

させることが見出された（例えば、D a v i l l a および C e l l i s、J. I m m u n o l . 1 6 5 : 5 3 9 ~ 5 4 7 (2 0 0 0) を参照のこと）。

【0233】

注射、エアロゾル、経口、経皮、経粘膜、胸内、髄腔内、または他の適切な経路による、本発明に従うペプチド組成物での免疫に際して、宿主の免疫系は、所望の抗原に特異的な、大量のCTLおよび／またはHTLを産生することによってワクチンに応答する。結果として、宿主は、193P1E1B抗原を発現するかまたは過剰発現する細胞の後期発生に少なくとも部分的に免疫されるか、あるいは抗原が腫瘍関連であった場合、少なくともいくつかの治療的利益を導く。

【0234】

いくつかの実施形態において、クラスIペプチド成分を、標的抗原に対する中和抗体および／またはヘルパーT細胞応答を誘導するかまたは促進する成分と組み合わせることが望ましくあり得る。このような組成物の好ましい実施形態は、本発明に従うクラスIエピトープおよびクラスIIエピトープを含む。このような組成物の代替の実施形態は、交叉反応性HTLエピトープ（例えば、PADRETM (E p i m m u n e、S a n D i e g o、C A) 分子（例えば、米国特許第5, 736, 142号に記載される））とともに、本発明に従うクラスIエピトープおよび／またはクラスIIエピトープを含む。

【0235】

本発明のワクチンはまた、抗原提示細胞（APC）（例えば、樹状細胞（DC））を、本発明のペプチドを提示するためのビヒクルとして含み得る。樹状細胞を動員（m o b i l i z a t i o n）し、そして収集し、これによって、樹状細胞の負荷をインビトロで生じさせた後に、ワクチン組成物が、インビトロで作製され得る。例えば、樹状細胞は、例えば、本発明に従うミニ遺伝子でトランスフェクトされるか、またはペプチドでパルスされる。次いで、樹状細胞は、インビボで免疫応答を惹起するために患者に投与され得る。ワクチン組成物（DNAベースまたはペプチドベースのいずれか）はまた、樹状細胞動員とともにインビボで投与され得、これによって、樹状細胞の負荷がインビボで生じる。

【0236】

好ましくは、以下の原理が、ワクチンにおける使用のためにポリエピトープ組成物中での封入のために、あるいはワクチンに含まれるべき、そして／または核酸（例えば、ミニ遺伝子）によってコードされるべき別々のエピトープを選択するために、エピトープのアレイを選択する場合に利用される。以下の原理のそれぞれが選択を行うためにバランスをとられることが好ましい。所定のワクチン組成物に組み込まれるべきマルチエピトープは、エピトープが由来するネイティブ抗原において連続した配列であり得る（しかし、必要ではない）。

【0237】

1.) 投与のとき、腫瘍クリアランスと相関すると観察された免疫応答を模倣するエピトープが選択される。HLAクラスIについて、これは、少なくとも1つの腫瘍関連抗原（TAA）に由来する3～4エピトープを含む。HLAクラスIIについて、類似の原理が使用される；再び、3～4エピトープは、少なくとも1つのTAAから選択される（例えば、R o s e n b e r g ら、S c i e n c e 278:1447～1450を参照のこと）。1つのTAAからのエピトープを、1つ以上のさらなるTAAからのエピトープと組み合わせて使用し、頻繁に発現されるTAAの種々の発現パターンを有する腫瘍を標的化するワクチンを産生し得る。

【0238】

2.) 免疫原性と関連することが確証された必須の結合親和性を有するエピトープが選択される：HLAクラスIについて、500nM以下（しばしば、200nM以下）のIC₅₀；およびクラスIIについて、1000nM以下のIC₅₀。

【0239】

3.) 十分なスーパーモチーフ保有ペプチド、または対立遺伝子特異的モチーフ保有ペプチドの十分なアレイが、広い集団範囲を与えるように選択される。例えば、少なくとも

10

20

30

40

50

80%の集団範囲を有することが好ましい。モンテカルロ解析（当該分野で公知の統計的評価）を使用して、集団範囲の幅または重複性を評価し得る。

【0240】

4.) 癌関連抗原由来のエピトープが選択される場合、アナログを選択することがしばしば有用である。なぜなら、この患者は、ネイティブのエピトープに対して耐性を発生し得るからである。

【0241】

5.) 「ネスト化エピトープ (nested epitope)」と呼ばれるエピトープが、特に関連する。ネスト化エピトープは、少なくとも2つのエピトープが所定のペプチド配列で重なる場合に生じる。ネスト化ペプチド配列は、B細胞エピトープ、HLAクラスIエピトープおよび／またはHLAクラスIIエピトープを含み得る。ネスト化エピトープを提供する場合、一般的な目的は、配列当たり最も多くの数のエピトープを提供することである。従って、1つの局面は、ペプチド中のアミノ末端エピトープのアミノ末端およびカルボキシル末端エピトープのカルボキシル末端よりも長いペプチドを提供することを避けることである。マルチエピトープ配列（例えば、ネスト化エピトープを含む配列）を提供する場合、病理学的なまたは他の有害な生物学的特性を有さないことを保証するために、配列をスクリーニングすることが一般的に重要である。

10

【0242】

6.) ポリエピトープタンパク質を作製する場合、またはミニ遺伝子を作製する場合、目的のエピトープを含む最小のペプチドを作製することが、目的である。この原理は、ネスト化エピトープを含むペプチドを選択する場合に使用される原理と同じでない場合、類似する。しかし、人工ポリエピトープペプチドを用いる場合、サイズ最小化の目的は、ポリエピトープタンパク質中のエピトープ間に任意のスペーサー配列を組み込む必要性に対してバランスがとられる。例えば、スペーサーアミノ酸残基は、接合エピトープ (junctional epitope) (免疫系によって認識され、標的抗原に存在せず、かつエピトープの人工並置によってのみ作製されるエピトープ) を避けるためにか、またはエピトープ間の切断を容易にし、それによって、エピトープ提示を増強するために導入され得る。接合エピトープは、一般的に、避けられるべきである。なぜなら、レシピエントは、その非ネイティブなエピトープに対する免疫応答を生成し得るからである。「優性エピトープ」である接合エピトープが特に関心が高い。優性エピトープは、他のエピトープに対する免疫応答が減少されるかまたは抑制されるような強い (zealous) 応答を導き得る。

20

30

【0243】

7.) 同じ標的タンパク質の複数の改変体の配列が存在する場合、潜在的なペプチドエピトープはまた、それらの保存性に基づいて選択され得る。例えば、保存性についての基準は、HLAクラスI結合ペプチドの配列全体またはクラスII結合ペプチドの9マーのコア全体が、特定のタンパク質抗原について評価される配列の指定された割合で保存されることを規定し得る。

【0244】

(X. C. 1.) ミニ遺伝子ワクチン

40

複数のエピトープの共送達を可能にする多くの異なるアプローチが利用可能である。本発明のペプチドをコードする核酸は、本発明の特に有用な実施形態である。ミニ遺伝子中への封入のためのエピトープは、好ましくは、先の節に記載されるガイドラインに従って選択される。本発明のペプチドをコードする核酸を投与する好ましい手段は、本発明の1つまたは複数のエピトープを含むペプチドをコードするミニ遺伝子構築物を使用する。

【0245】

マルチエピトープミニ遺伝子の使用は、以下およびIshiookaら、J. Immunol. 162:3915~3925, 1999; An, L. およびWhitton, J. L., J. Virol. 71:2292, 1997; Thomson, S. A. ら、J. Immunol. 157:822, 1996; Whitton, J. L. ら、J. Vir

50

o l. 67:348, 1993; Hanke, R. ら、Vaccine 16:426, 1998に記載される。例えば、193P1E1B由来のスーパーモチーフ保有エピトープおよび／またはモチーフ保有エピトープをコードするマルチエピトープDNAプラスミド、PADRE（登録商標）ユニバーサルヘルパーT細胞エピトープまたは193P1E1B由来の複数のHTLエピトープ（例えば、表V I I I - X X I および X X I I ~ X L I Xを参照のこと）、および小胞体トランスロケーションシグナル配列が操作され得る。ワクチンはまた、他のTAA由来のエピトープを含み得る。

【0246】

マルチエピトープミニ遺伝子の免疫原性は、試験されるエピトープに対するCTL誘導応答の大きさを評価するためにトランスジェニックマウスで確認され得る。さらに、インビボのDNAコード化エピトープの免疫原性は、DNAプラスミドをトランスフェクトされた標的細胞に対する特定のCTL株のインビトロ応答と相関し得る。従って、これらの実験は、ミニ遺伝子が、1) CTL応答を生成すること、および2) 誘導されたCTLが、コードされたエピトープを発現する細胞を認識することの両方に役立つことを示し得る。

【0247】

例えば、ヒト細胞における発現のために選択されたエピトープ（ミニ遺伝子）をコードするDNA配列を作製するために、エピトープのアミノ酸配列は、逆翻訳され得る。ヒトコドン使用頻度表は、各アミノ酸に対するコドン選択の指針のために使用され得る。これらのエピトープをコードするDNA配列は、直接隣接し得、その結果、翻訳された場合に、連続したポリペプチド配列が作製される。発現および／または免疫原性を最適化するために、さらなるエレメントが、ミニ遺伝子設計に組み込まれ得る。ミニ遺伝子配列に逆翻訳され得、そして含まれ得るアミノ酸配列の例としては、以下が挙げられる：HLAクラスIエピトープ、HLAクラスIIエピトープ、抗体エピトープ、ユビキチン化シグナル配列、および／または小胞体標的化シグナル。さらに、CTLおよびHTLエピトープのHLA提示は、CTLまたはHTLエピトープに隣接する、合成（例えば、ポリアラニン）または天然に存在する隣接配列を含むことによって改善され得る；エピトープを含むこれらのより大きなペプチドは、本発明の範囲内である。

【0248】

ミニ遺伝子配列は、ミニ遺伝子のプラス鎖およびマイナス鎖をコードするオリゴヌクレオチドを組み立てることによってDNAに変換され得る。重複オリゴヌクレオチド（30～100塩基長）は、周知技術を使用して、適切な条件下で、合成され得、リン酸化され得、精製され得、そしてアニーリングされ得る。オリゴヌクレオチドの末端は、例えば、T4 DNAリガーゼを使用して結合され得る。次いで、この合成ミニ遺伝子（エピトープポリペプチドをコードする）は、所望の発現ベクターにクローン化され得る。

【0249】

当業者に周知の標準的な調節配列は、好ましくは、標的細胞における発現を確実にするためにベクターに含まれる。いくつかのベクターエレメントが、望ましい：ミニ遺伝子挿入のための下流クローニング部位を有するプロモーター；効率的な転写終結のためのポリアデニル化シグナル；E. coli複製起点；およびE. coli選択マーカー（例えば、アンピシリン耐性またはカナマイシン耐性）。多くのプロモーター（例えば、ヒトサイトメガロウイルス（hCMV）プロモーター）がこの目的のために使用され得る。他の適切なプロモーター配列について、例えば、米国特許第5,580,859号および同第5,589,466号を参照のこと。

【0250】

さらなるベクター改変は、ミニ遺伝子発現および免疫原性を最適化するために所望され得る。いくつかの場合において、イントロンは、効率的な遺伝子発現に必要とされ、そして1つ以上の合成イントロンまたは天然に存在するイントロンが、ミニ遺伝子の転写領域に組み込まれ得る。mRNA安定化配列および哺乳動物細胞における複製のための配列を含ませることもまた、ミニ遺伝子発現を増加するために考慮され得る。

【0251】

一旦、発現ベクターが選択されると、ミニ遺伝子は、プロモーターの下流のポリリンカー領域にクローン化される。このプラスミドは、適切な *E. coli* 株に形質転換され、そしてDNAは、標準的な技術を使用して調製される。ミニ遺伝子の方向およびDNA配列、ならびにベクターに含まれる全ての他のエレメントは、制限マッピングおよびDNA配列分析を使用して確認される。正しいプラスミドを有する細菌細胞は、マスター細胞バンクおよび作業細胞バンクとして保存され得る。

【0252】

さらに、免疫刺激配列 (ISSまたはCpG) は、DNAワクチンの免疫原性において役割を果たすようである。これらの配列は、免疫原性を増強することが望ましい場合に、ミニ遺伝子コード配列の外側で、ベクターに含まれ得る。

10

【0253】

いくつかの実施形態において、ミニ遺伝子コードエピトープおよび第2タンパク質 (免疫原性を増強または減少するために含まれる) の両方の産生を可能にするビシストロニック (bicistronic) 発現ベクターが使用され得る。共発現される場合に免疫応答を有利に増強し得るタンパク質またはポリペプチドの例としては、サイトカイン (例えば、IL-2、IL-12、GM-CSF)、サイトカイン誘導分子 (例えば、LeIF)、共刺激分子、または、HTL応答について、pan-DR結合タンパク質 (PADRETM、Epimmune、San Diego、CA) が挙げられる。ヘルパー (HTL) エピトープは、細胞内標的化シグナルに結合され得、そして発現されるCTLエピトープから別々に発現され得る；これは、CTLエピトープとは異なる細胞区画へのHTLエピトープの方向付けを可能にする。必要とされる場合、これは、HTLエピトープにHLAクラスII経路へのより効率的な進入を促進し得、それによって、HTL誘導を改善する。HTL誘導またはCTL誘導と対照的に、免疫抑制分子 (例えば、TGF- β) の共発現によって免疫応答を特異的に減少させることは、特定の疾患において有益であり得る。

20

【0254】

治療量のプラスミドDNAは、例えば、*E. coli* における発酵、続く精製によって生成され得る。運用中の細胞バンクからのアリコートを使用して、増殖培地に播種し、そして周知技術に従ってシェーカーフラスコまたはバイオリアクターで飽和まで増殖される。プラスミドDNAは、QIAGEN, Inc. (Valencia, California) によって供給される固相アニオン交換樹脂のような標準的な生物分離技術を使用して精製され得る。必要な場合、スーパーコイルDNAは、ゲル電気泳動または他の方法を使用して、開環状形態および直鎖状形態から単離され得る。

30

【0255】

精製プラスミドDNAは、種々の処方物を使用して注射のために調製され得る。これらのうち最も簡単なものは、滅菌リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中での凍結乾燥されたDNAの再構成である。このアプローチ (「裸 (naked) のDNA」として公知である) は、臨床試験における筋肉内 (IM) 投与のために現在使用される。ミニ遺伝子DNAワクチンの免疫治療効果を最大化するために、精製プラスミドDNAを処方するための代替方法が、望ましくあり得る。種々の方法が記載され、そして新規な技術が利用可能となり得る。カチオン性脂質、糖脂質、および膜融合 (fusogenic) リポソームもまた、処方物中で使用され得る (例えば、WO93/24640; Mannino & Gould-Fogerite, BioTechniques 6(7):682 (1988); 米国特許第5,279,833号; WO91/06309; およびFelgnerら, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 84:7413 (1987) によって記載されるようなものを参照のこと)。さらに、保護性の相互作用性非凝縮化合物 (PINC) として総称されるペプチドおよび化合物もまた、安定性、筋肉内分散性、あるいは特定の器官または細胞型への輸送のような変数に影響するように、精製プラスミドDNAに複合化され得る。

40

50

【0256】

標的細胞感作は、ミニ遺伝子コードCTLエピトープの発現およびHLAクラスI提示についての機能性アッセイとして使用され得る。例えば、プラスミドDNAは、標準的なCTLクロム放出アッセイのための標的として適切な哺乳動物細胞株に導入される。使用されるトランスフェクション方法は、最終処方物に依存する。エレクトロポレーションは、「裸」のDNAのために使用され得るが、カチオン性脂質は、直接的なインビトロトランスフェクションを可能にする。緑色蛍光タンパク質（GFP）を発現するプラスミドは、蛍光細胞分離分析装置（FACS）を使用して、トランスフェクトされた細胞の濃縮を可能にするために共トランスフェクトされ得る。次いで、これらの細胞は、クロム-51（⁵¹Cr）標識され、そしてエピトープ特異的CTL株に対する標的細胞として使用され；細胞溶解（⁵¹Cr放出によって検出される）は、ミニ遺伝子コード化CTLエピトープの産生およびHLA提示の両方を示す。HTLEピトープの発現は、HTL活性を評価するためのアッセイを使用して、類似の様式で評価され得る。

10

【0257】

インビボ免疫原性は、ミニ遺伝子DNA処方物の機能試験についての第2のアプローチである。適切なヒトHLAタンパク質を発現するトランスジェニックマウスを、DNA産物を用いて免疫する。用量および投与経路は、処方物依存である（例えば、PBS中のDNAについてIM、脂質複合化DNAについて腹腔内（i.p.））。免疫の21日後、脾細胞を収集し、そして試験される各エピトープをコードするペプチドの存在下で1週間、再刺激する。その後、CTLエフェクター細胞について、標準的技術を使用して、ペプチド負荷⁵¹Cr標識標的細胞の細胞溶解についてのアッセイを行う。ミニ遺伝子コードエピトープに対応するペプチドエピトープを負荷されたHLAによって感作された標的細胞の溶解は、CTLのインビボ導入についてのDNAワクチン機能を実証する。HTLEピトープの免疫原性は、類似の方法で、トランスジェニックマウスにおいて確認される。

20

【0258】

あるいは、核酸は、例えば、米国特許第5,204,253号に記載されるように、弾道的（ballistic）送達を使用して投与され得る。この技術を使用して、DNAのみから構成される粒子が投与される。さらなる代替の実施形態において、DNAは、粒子（例えば、金粒子）に接着され得る。

【0259】

ミニ遺伝子はまた、当該分野で周知の他の細菌送達系またはウイルス送達系を使用して送達され得る（例えば、本発明のエピトープをコードする発現構築物が、ワクシニアのようなウイルスベクターに組み込まれ得る）。

30

【0260】

（X.C.2.）CTLペプチドとヘルパーペプチドとの組合せ）

本発明のCTLペプチドを含むワクチン組成物は、所望の性状（例えば、改善された血清半減期、広げられた集団適用範囲、または増強された免疫原性）を提供するために改変（例えば、アナログ化）され得る。

【0261】

例えば、ペプチドがCTL活性を誘導する能力は、ペプチドを、Tヘルパー細胞応答を誘導し得る少なくとも1つのエピトープを含む配列に連結することによって増強され得る。CTLペプチドは直接Tヘルパーペプチドに連結され得るが、しばしば、CTLエピトープ/HTLEピトープ結合体は、このスペーサー分子によって連結される。このスペーサーは、代表的に、比較的小さな中性の分子（例えば、アミノ酸またはアミノ酸模倣物）（これは、生理学的条件下において、実質的に荷電されていない）から構成される。このスペーサーは、代表的に、例えば、Ala、Gly、あるいは非極性アミノ酸または中性極性アミノ酸の他の中性スペーサーから選択される。任意に存在するスペーサーが同じ残基から構成される必要はなく、従って、ヘテロオリゴマーまたはホモオリゴマーであり得ることが理解される。存在する場合、スペーサーは、通常、少なくとも1つまたは2つの残基、より通常には、3～6個の残基、ときどき、10以上の残基である。CTLペプチ

40

50

ドエピトープは、CTLペプチドのアミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかにおいて、直接的またはスパーサーを介してのいずれかで、Tヘルパーペプチドエピトープに連結され得る。免疫原性ペプチドまたはTヘルパーペプチドのいずれかのアミノ末端は、アシル化され得る。

【0262】

特定の実施形態において、Tヘルパーペプチドは、遺伝的に多様な集団の大部分に存在するTヘルパー細胞によって認識されるペプチドである。これは、多くの、ほとんどの、または全てのHLAクラスII分子に結合するペプチドを選択することによって達成され得る。多くのHLAクラスII分子に結合するこのようなアミノ酸の例は、破傷風トキソイドの830～843位QYIKANSKFIGITE（配列番号48）、Plasmodium falciparumサーカムスポロゾイト（circumsporozoite）（CS）タンパク質の378～398位DIEKKIAKMEKASSVFNVVNS（配列番号49）、およびStreptococcus 18kDタンパク質の116～131位GAVDSILGGVATYGA（配列番号50）のような抗原由来の配列を含む。他の例としては、DR 1-4-7スーパーモチーフ、またはDR3モチーフのいずれかを有するペプチドを含む。

【0263】

あるいは、天然に見出されないアミノ酸配列を使用して、緩いHLA拘束様式（loosely HLA-restricted fashion）で、Tヘルパーリンパ球を刺激し得る合成ペプチドを調製することが可能である（例えば、PCT公開WO95/07707を参照のこと）。Pan-DR結合エピトープ（例えば、PADRETM、Epiimmune, Inc., San Diego, CA）と呼ばれるこれらの合成化合物は、大部分のHLA-DR（ヒトHLAクラスII）分子に最も好ましく結合するように設計される。例えば、式：AKXVAAWTLKAAA（配列番号51）（ここで、「X」は、シクロヘキシルアラニン、フェニルアラニン、またはチロシンのいずれかであり、そしてaは、D-アラニンまたはL-アラニンのいずれかである）を有するpan-DR結合エピトープペプチドは、大部分のHLA-DR対立遺伝子に結合し、そしてそれらのHLA型に関わりなく、大部分の個体由来のTヘルパーリンパ球の応答を刺激することが見出された。pan-DR結合エピトープの代替物は、全て「L」天然アミノ酸を含み、そしてエピトープをコードする核酸の形態で提供され得る。

【0264】

HTLペプチドエピトープはまた、それらの生物学的特性を変更するために改変され得る。例えば、これらは、プロテアーゼに対するそれらの耐性を増加し、従って、それらの血清半減期を延長するためにD-アミノ酸を含むように改変され得るか、あるいはこれらは、それらの生物学的活性を増加させるために、脂質、タンパク質、炭水化物などのような他の分子に結合され得る。例えば、Tヘルパーペプチドは、アミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかにおいて、1つ以上のパルミチン酸鎖に結合体化され得る。

【0265】

（X. C. 3. CTLペプチドとT細胞プライミング剤との組合せ）

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的組成物中に、Bリンパ球またはTリンパ球をプライミングする少なくとも1つの成分を含むことが望ましくあり得る。脂質は、CTLをインビボでプライミングし得る薬剤として同定されている。例えば、パルミチン酸残基は、リジン残基のε-アミノ基およびα-アミノ基に結合され得、次いで、例えば、Gly、Gly-Gly、Ser、Ser-Serなどのような1つ以上の連結残基を介して免疫原性ペプチドに連結され得る。次いで、脂質化ペプチドは、ミセルまたは粒子で直接的に投与され得るか、リポソームに組み込まれ得るか、またはアジュバント（例えば、不完全フロイントアジュバント）中で乳化され得るかのいずれかで投与され得る。好ましい実施形態において、特に有効な免疫原性組成物は、Lysのε-アミノ基およびα-アミノ基に結合されたパルミチン酸（これは、免疫原性ペプチドのアミノ末端に連結（例えば、Ser-Ser）を介して結合される）を含む。

【0266】

C T L 応答の脂質プライミングの別の例として、E . c o l i リポタンパク質（例えば、トリパルミトイル-S-グリセリルシステイニルセリル-セリン（P₃CSS））は、適切なペプチドに共有結合される場合、ウイルステ異的C T Lをプライミングするために使用され得る（例えば、D e r e s ら、N a t u r e 342:561, 1989を参照のこと）。本発明のペプチドは、例えば、P₃CSSに結合され得、そしてこのリポペプチドは、標的抗原に免疫応答を特異的にプライミングするために個体に投与され得る。さらに、中和抗体の導入がまたP₃CSS結合エピトープを用いてプライミングされ得るので、2つのこのような組成物は、体液性応答および細胞媒介応答の両方をより効率的に惹起するように組み合わせられ得る。

10

【0267】

(X . C . 4 . C T L ペプチドおよび／またはH T L ペプチドでパルスされたD Cを含むワクチン組成物)

本発明に従うワクチン組成物の実施形態は、患者血液由来のP B M C、またはそれら由来の単離されたD Cに対する、エピトープ保有ペプチドのカクテルのエキソビボ投与を含む。D Cの収集を容易にする薬物（例えば、P r o g e n i p o i e t i n^{T M}（P h a r m a c i a - M o n s a n t o , S t . L o u i s , M O）またはG M - C S F / I L - 4）が使用され得る。D Cをペプチドでパルスした後、そして患者に再注入する前に、未結合ペプチドを除去するためにD Cを洗浄する。この実施形態において、ワクチンは、それらの表面に、H L A分子を複合体化した、パルスされたペプチドエピトープを提示するペプチドパルス化D Cを含む。

20

【0268】

D Cは、ペプチドのカクテルを用いてエキソビボでパルスされ得、これらのうちのいくつかは、193P1E1Bに対するC T L 応答を刺激する。必要に応じて、ヘルパーT細胞（H T L）ペプチド（例えば、天然または人工の緩い拘束性H L AクラスIIペプチド）は、C T L 応答を促進するために含められ得る。従って、本発明に従うワクチンは、193P1E1Bを発現するかまたは過剰発現する癌を処置するために使用される。

【0269】

(X . D . 養子免疫療法)

抗原性193P1E1B関連ペプチドは、エキソビボでC T L 応答および／またはH T L 応答もまた惹起するために使用される。得られるC T L細胞またはH T L細胞は、他の従来の形式の治療に反応しないか、または本発明に従う治療ワクチンペプチドまたは核酸に反応しない患者の腫瘍を処置するために使用され得る。特定の抗原に対するエキソビボC T L 応答またはH T L 応答は、組織培養物中において、患者のまたは遺伝的に適合性のC T L前駆細胞またはH T L前駆細胞を、抗原提示細胞（A P C）（例えば、樹状細胞）の供給源および適切な免疫原性ペプチドとともにインキュベートすることによって誘導される。適切なインキュベーション時間（代表的には、約7〜28日）（ここで、前駆細胞が、活性化され、そして効果細胞に増殖する）後に、細胞は、患者に注入して戻され、ここで、これらは、特定の標的細胞（例えば、腫瘍細胞）を破壊する（C T L）か、または破壊を促進する（H T L）。トランスフェクトされた樹状細胞はまた、抗原提示細胞として使用され得る。

30

40

【0270】

(X . E . 治療目的または予防目的のためのワクチンの投与)

本発明の薬学的組成物およびワクチン組成物は、代表的に、193P1E1Bを発現するかまたは過剰発現する癌を処置および／または予防するために使用される。治療適用において、ペプチド組成物および／または核酸組成物は、抗原に対して有効なB細胞応答、C T L 応答および／またはH T L 応答を誘発し、そして症状および／または合併症を治療するかあるいは少なくとも部分的に停止または遅延させるのに十分な量で患者に投与される。これを達成するのに適切な量は、「治療的有效用量」として規定される。この使用のための有効量は、例えば、投与される特定の組成物、投与方法、処置される疾患の病期お

50

よび重篤度、患者の体重および全身状態、ならびに処方する医師の判断に依存する。

【0271】

薬学的組成物について、本発明の免疫原性ペプチド、またはそれらをコードするDNAは、一般的に、193P1E1Bを発現する腫瘍をすでに有する個体に投与される。ペプチドまたはそれらをコードするDNAは、個々に、または1つ以上のペプチド配列の融合物として投与され得る。患者は、適切なように、別々にまたは他の処置（例えば、外科手術）とともに、免疫原性ペプチドを用いて処置され得る。

【0272】

治療的使用のために、投与は、一般的に、193P1E1B関連癌の第1の診断において開始すべきである。これは、少なくとも症状が実質的に停止するまで、そしてその後の一定期間の間、用量を追加免疫することによって続けられる。患者に送達されるワクチン組成物の実施形態（すなわち、ペプチドカクテル、ポリエピトープポリペプチド、ミニ遺伝子、またはTAA特異的CTLまたはパルスされた樹状細胞のような実施形態を含むが、これらに限定されない）は、疾患の病期または患者の健康状態に従って、変化し得る。例えば、193P1E1Bを発現する腫瘍を有する患者において、193P1E1B特異的CTLを含むワクチンは、代替の実施形態よりも進行した疾患を有する患者において腫瘍細胞を殺す際に、より有効であり得る。

【0273】

細胞傷害性T細胞応答を効率的に刺激するのに十分な投与の様式によって送達されるペプチドエピトープの量を提供することが一般的に重要である；ヘルパーT細胞応答を刺激する組成物はまた、本発明のこの実施形態に従って、与えられ得る。

【0274】

最初の治療的免疫化のための投薬量は、一般的に、下限値が約1 μg、5 μg、50 μg、500 μg、または1,000 μgであり、かつ上限値が約10,000 μg；20,000 μg；30,000 μg；または50,000 μgである単位用量範囲で存在する。ヒトのための投薬量値は、代表的に、70 kgの患者当たり、約500 μg～約50,000 μgの範囲である。数週間～数ヶ月にわたるブーストレジメンに従って、約1,000 μg～約50,000 μgの間のブースト投薬量のペプチドが、患者の血液から得られたCTLおよびHTLの比活性を測定することによって決定されるような患者の応答および状態に依存して投与され得る。投与は、少なくとも臨床的症状または実験室の試験によって、新生物形成が、排除されるかまたは減少することを示すまで、そしてその後、一定期間続けられるべきである。投薬量、投与の経路、および用量スケジュールは、当該分野に公知の方法論に従って調整される。

【0275】

特定の実施形態において、本発明のペプチドおよび組成物は、重篤な疾患状態（すなわち、生命を脅かすかまたは潜在的に生命を脅かす状態）で使用される。このような場合、本発明の好ましい組成物では、外来性物質が最小量でありそしてペプチドが比較的非毒性の性質であることの結果として、これらの記載された投薬量と比較してかなり過剰のこれらのペプチド組成物を投与することが可能であり、そして処置する医師によって望ましく感じられ得る。

【0276】

本発明のワクチン組成物はまた、純粋に予防薬剤として使用され得る。一般的に、初回の予防免疫のための投薬量は一般に、下限値が約1 μg、5 μg、50 μg、500 μgまたは1000 μgでありかつ上限値が約10,000 μg；20,000 μg；30,000 μg；または50,000 μgである単位投薬量範囲で存在する。ヒトのための投薬量の値は、代表的に、70 kgの患者あたりで約500 μg～約50,000 μgの範囲である。これに続いて、初回のワクチン投与から約4週間後～6ヵ月後の規定された間隔で、約1,000 μg～約50,000 μgの間のペプチドのブースト投薬量が投与される。ワクチンの免疫原性は、患者の血液サンプルから得られるCTLおよびHTLの比活性を測定することによって評価され得る。

【0277】

治療的処置のための薬学的組成物は、非経口投与、局所的 (topical) 投与、経口投与、経鼻投与、クモ膜下腔内 (intrathecal) 投与、または局部的 (local) 投与 (例えば、クリームまたは局所的軟膏として) のために意図される。好ましくは、この薬学的組成物は、非経口的 (例えば、静脈内、皮下的、皮内、または筋肉内) に投与される。従って、本発明は、受容可能なキャリア (好ましくは、水性キャリア) 中に溶解または懸濁された免疫原性ペプチドの溶液を含む、非経口投与のための組成物を提供する。

【0278】

種々の水性キャリア (例えば、水、緩衝化水、0.8%生理食塩水、0.3%グリシン、ヒアルロン酸など) が使用され得る。これらの組成物は、従来からの周知の滅菌技術によって滅菌され得るか、または濾過滅菌され得る。得られた水溶液は、使用のためにその状態のままでパッケージされ得るか、または凍結乾燥され得る (この凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌溶液と合わせられる)。

【0279】

この組成物は、必要に応じて、生理的条件に近づけるために、薬学的に受容可能な補助物質 (例えば、pH調整剤および緩衝化剤、張度調整剤、湿潤剤、防腐薬など (例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンなど)) を含み得る。

【0280】

薬学的処方物における本発明のペプチドの濃度は、広範に (すなわち、重量で、約0.1%未満から、通常は、約2%であるかもしくは少なくとも約2%から、20%~50%ほど多くまで、またはそれより多くまで) 変動し得、そして選択された特定の投与様式に従って、主に流体容量、粘度などにより選択される。

【0281】

組成物のヒト単位用量形態は、代表的に、ヒト単位用量の受容可能なキャリア (1つの実施形態では、水性キャリア) を含む薬学的組成物中に含まれ、そしてヒトへのこのような組成物の投与のために使用されることが当業者に公知の容量/量で投与される (例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, 編者A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1985を参照のこと)。例えば、初回免疫のためのペプチド用量は、70kgの患者について、約1~約50,000 μ g、一般的には、100~5,000 μ gであり得る。例えば、核酸については、初回免疫は、裸の核酸の形態で発現ベクターを使用して実施され得、複数の部位に0.5~5mgの量でIM (またはSCもしくはID) 投与され得る。核酸 (0.1~1000 μ g) もまた、遺伝子銃を使用して投与され得る。3~4週間のインキュベーション期間後に、次いで、ブースター用量が投与される。ブースターは、 $5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^9$ pfuの用量で投与される組換え鶏痘ウイルスであり得る。

【0282】

抗体について、処置は一般に、静脈内注射 (IV) のような受容可能な投与経路を介して、代表的には約0.1~約10mg/kg体重の範囲の用量で、抗193P1E1B抗体調製物を反復投与することを包含する。一般的には、1週間あたり10~500mg mAbの範囲の用量が有効であり、かつ十分に許容される。さらに、抗193P1E1B mAb調製物を、IVで約4mg/kg患者体重の初回負荷用量で与え、次いで毎週、IVで約2mg/kgの用量を与えることは、受容可能な投薬レジメンを表す。当業者に理解されるように、種々の要因が、特定の場合における理想的な用量に影響を及ぼし得る。このような要因としては、例えば、組成物の半減期、Abの結合親和性、物質の免疫原性、患者における193P1E1Bの発現程度、循環しているシェッド (shed) 193P1E1B抗原の程度、所望される定常状態の濃度レベル、処置の頻度、および本発明の処置方法と組み合わせて使用される化学療法剤または他の薬剤の影響、ならびに特定の

患者の健康状態が挙げられる。限定されない好ましいヒト単位の用量は、例えば、 $500\text{ }\mu\text{g} \sim 1\text{ mg}$ 、 $1\text{ mg} \sim 50\text{ mg}$ 、 $50\text{ mg} \sim 100\text{ mg}$ 、 $100\text{ mg} \sim 200\text{ mg}$ 、 $200\text{ mg} \sim 300\text{ mg}$ 、 $400\text{ mg} \sim 500\text{ mg}$ 、 $500\text{ mg} \sim 600\text{ mg}$ 、 $600\text{ mg} \sim 700\text{ mg}$ 、 $700\text{ mg} \sim 800\text{ mg}$ 、 $800\text{ mg} \sim 900\text{ mg}$ 、 $900\text{ mg} \sim 1\text{ g}$ 、または $1\text{ mg} \sim 700\text{ mg}$ である。特定の実施形態においては、用量は、以下の範囲である、 $2 \sim 5\text{ mg/kg}$ 体重（例えば、毎週 $1 \sim 3\text{ mg/kg}$ の用量）； 0.5 mg 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 mg/kg 体重（例えば、毎週の用量で 2 、 3 または 4 週間； $0.5 \sim 10\text{ mg/kg}$ 体重（例えば、毎週の用量で 2 、 3 または 4 週間；毎週の体範囲の 225 、 250 、 275 、 300 、 325 、 350 、 375 、 400 mg m^2 ；毎週の体範囲の $1 \sim 600\text{ mg m}^2$ ；毎週の体範囲の $225 \sim 400\text{ mg m}^2$ ；これらの用量は、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 19 、 11 、 12 またはそれ以上の週の間、毎週の用量によって従われ得る。

【0283】

1つの実施形態では、ポリヌクレオチドのヒト単位投薬形態は、任意の治療的効果を与える適切な用量範囲または有効量を含む。当業者に理解されるように、治療的効果は、ポリヌクレオチドの配列、ポリヌクレオチドの分子量、および投与経路を含む多数の要因に依存する。投薬量は一般的に、症状の重篤度、患者の病歴などのような、当該分野で公知の種々のパラメーターに従って、医師または他の医療専門家により選択される。一般的には、約 20 塩基のポリヌクレオチドについて、投薬量範囲は、例えば、約 0.1 、 0.25 、 0.5 、 1 、 2 、 5 、 10 、 20 、 30 、 40 、 50 、 60 、 70 、 80 、 90 、 100 、 200 、 300 、 400 または 500 mg/kg のような独立して選択される下限から、その下限よりも大きな約 60 、 80 、 100 、 200 、 300 、 400 、 500 、 750 、 1000 、 1500 、 2000 、 3000 、 4000 、 5000 、 6000 、 7000 、 8000 、 9000 または $10,000\text{ mg/kg}$ の独立して選択される上限までの中から選択され得る。例えば、用量は、以下のほぼいずれかであり得る： $0.1 \sim 100\text{ mg/kg}$ 、 $0.1 \sim 50\text{ mg/kg}$ 、 $0.1 \sim 25\text{ mg/kg}$ 、 $0.1 \sim 10\text{ mg/kg}$ 、 $1 \sim 500\text{ mg/kg}$ 、 $100 \sim 400\text{ mg/kg}$ 、 $200 \sim 300\text{ mg/kg}$ 、 $1 \sim 100\text{ mg/kg}$ 、 $100 \sim 200\text{ mg/kg}$ 、 $300 \sim 400\text{ mg/kg}$ 、 $400 \sim 500\text{ mg/kg}$ 、 $500 \sim 1000\text{ mg/kg}$ 、 $500 \sim 5000\text{ mg/kg}$ 、または $500 \sim 10,000\text{ mg/kg}$ 。一般的に、非経口的な投与経路は、疾患組織に対するより直接的なポリヌクレオチドの適用（増加する長さのポリヌクレオチドで行う場合）と比較して、より多い用量のポリヌクレオチドを必要とし得る。

【0284】

1つの実施形態では、T細胞のヒト単位投薬形態は、任意の治療的効果を与える適切な投薬量範囲または有効量を含む。当業者に理解されるように、治療的効果は、多数の要因に依存する。投薬量は一般的に、症状の重篤度、患者の病歴などのような、当該分野で公知の種々のパラメーターに従って、医師または他の医療専門家により選択される。用量は、約 10^4 細胞 $\sim$ 約 10^6 細胞、約 10^6 細胞 $\sim$ 約 10^8 細胞、約 10^8 細胞 $\sim$ 約 10^{11} 細胞、または約 10^8 細胞 $\sim$ 約 5×10^{10} 細胞であり得る。用量はまた、約 10^6 細胞/ m^2 $\sim$ 約 10^{10} 細胞/ m^2 、または約 10^6 細胞/ m^2 $\sim$ 約 10^8 細胞/ m^2 であり得る。

【0285】

本発明のタンパク質（1つまたは複数）および／またはそのタンパク質（1つまたは複数）をコードする核酸はまた、リポソームを介して投与され得、それらはまた以下のために役立ち得る：1）リンパ系組織のような特定組織へのタンパク質（1つまたは複数）の標的化；2）疾患細胞に対する選択的な標的化；または、3）ペプチド組成物の半減期の増加。リポソームとしては、エマルジョン、泡沫体（foam）、ミセル、不溶性単層、液晶、リン脂質分散体、層状層などが挙げられる。これらの調製物において、送達されるペプチドは、単独でかあるいはリンパ系細胞に蔓延しているレセプターに結合する分子（例えば、CD45抗原に結合するモノクローナル抗体）と組み合わせてかまたは他の治療

用組成物もしくは免疫原性組成物と組み合わせ、リポソームの部分として組み込まれる。従って、本発明の所望のペプチドを充填しているかまたは施されているかのいずれかのリポソームは、リンパ系細胞の部位に指向され得、次いで、リポソームはペプチド組成物を送達する。本発明に従って使用するためのリポソームは、標準的な小胞形成脂質から形成され、これは一般的に、中性リン脂質および負に荷電したリン脂質、ならびにステロール（例えば、コレステロール）を含む。脂質の選択は一般的に、例えば、リポソームのサイズ、酸不安定性、および血流中でのリポソームの安定性の考慮により導かれる。リポソームを調製するためには、例えば、S z o k aら、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467 (1980)ならびに米国特許第4, 235, 871号、同第4, 501, 728号、同第4, 837, 028号、および同第5, 019, 369号に記載されているように、種々の方法が利用可能である。 10

【0286】

免疫系の細胞を標的化するために、リポソームに取り込まれるべきリガンドとしては、例えば、所望される免疫系細胞の細胞表面決定基に特異的な抗体またはそのフラグメントが挙げられ得る。ペプチドを含むリポソーム懸濁物は、静脈内、局部的、局所的などによって、とりわけ投与様式、送達されるペプチド、および処置される疾患の病期に従って変動する用量で投与され得る。

【0287】

固形組成物については、従来の非毒性の固形キャリアが使用され得、これには、例えば、製薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。経口投与のために、薬学的に受容可能な非毒性の組成物は、任意の通常使用される賦形剤（例えば、先に列挙されたキャリアなど）と、一般的に10～95%の活性成分（すなわち、本発明の1つ以上のペプチド）そしてより好ましくは、25%～75%の濃度の活性成分とを組み込むことによって形成される。 20

【0288】

エアロゾル投与のために、免疫原性ペプチドは好ましくは、界面活性剤および噴霧剤と共に細かく分割された形態で供給される。ペプチドの代表的なパーセンテージは、約0.01重量%～20重量%、好ましくは、約1%～10%である。当然ながら、界面活性剤は非毒性でなければならず、そして好ましくは、噴霧剤に可溶性でなければならない。このような薬剤の代表例は、脂肪族多価アルコールまたはその環状無水物を有する、約6～22個の炭素原子を含む脂肪酸（例えば、カプロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステリック酸（olesteric acid）、およびオレイン酸）のエステルおよび部分エステルである。混合エステル（例えば、混合グリセリドまたは天然のグリセリド）が使用され得る。界面活性剤は、その組成物の約0.1重量%～20重量%、好ましくは、約0.25～5%を構成し得る。組成物の残りは通常、噴霧剤である。キャリアもまた、例えば、鼻腔内送達のためのレシチンの場合のように、所望の場合に含まれ得る。 30

【0289】

（X I . ） 1 9 3 P 1 E 1 B の診断的实施形態および予後的实施形態） 40

本明細書中で開示されるように、193P1E1Bポリヌクレオチド、193P1E1Bポリペプチド、193P1E1B反応性の細胞傷害性T細胞（CTL）、193P1E1B反応性のヘルパーT細胞（HTL）および抗ポリペプチド抗体は、癌のような調節不全性の細胞増殖に関連した状態、特に、表Iに列挙された癌（例えば、その組織発現の特異的パターン、ならびに、例えば、「正常組織、および患者検体における193P1E1Bの発現分析」と表題を付けられた実施例に記載されているような特定の癌におけるその過剰発現の両方を参照のこと）を試験する周知の診断的アッセイ、予後的アッセイ、および治療的アッセイにおいて使用される。

【0290】

193P1E1Bは、前立腺関連抗原であるPSAに類似し得る。PSAは、前立腺癌 50

の存在を同定およびモニターするために数年間にわたり医療従事者により使用されてきた原型マーカーである（例えば、Merrillら、J. Urol. 163（2）：503-5120（2000）；Polascikら、J. Urol. Aug；162（2）：293-306（1999）およびFortierら、J. Nat. Cancer Inst. 91（19）：1635-1640（1999）を参照のこと）。種々の他の診断マーカーもまた、同様の状況下で使用され、これらにはp53およびK-rasが挙げられる（例えば、Tulchinskyら、Int J Mol Med 1999 Jul 4（1）：99-102およびMinimotoら、Cancer Detect Prev 2000；24（1）：1-12を参照のこと）。従って、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび193P1E1Bポリペプチド（ならびに、これらの分子の存在を同定するために使用される193P1E1Bポリヌクレオチドプローブおよび抗193P1E1B抗体）ならびにそれらの特性に関する本開示により、当業者は、使用された方法と類似した方法において（例えば、癌に関連した状態を試験することに関する種々の診断アッセイにおいて）これらの分子を利用することが可能となる。

【0291】

193P1E1Bポリヌクレオチド、193P1E1Bポリペプチド、193P1E1Bと反応性のT細胞および抗体を利用する診断方法の代表的な実施形態は、例えば、PSAポリヌクレオチド、PSAポリペプチドならびにPSAと反応性のT細胞および抗体を使用する十分に確立された診断アッセイ由来の方法と類似する。例えば、PSAの過剰発現または前立腺癌の転移をモニターする方法において、PSA mRNAの存在および／またはレベルを観察するために、まさしくPSAポリヌクレオチドを、プローブ（例えば、ノーザン分析において（例えば、Shariefら、Biochem. Mol. Biol. Int. 33（3）：567-74（1994）を参照のこと））およびプライマー（例えば、PCR分析において（例えば、Okegawaら、J. Urol. 163（4）：1189-1190（2000）を参照のこと））として使用するよう、本明細書中に記載される193P1E1Bポリヌクレオチドは、193P1E1Bの過剰発現またはこの遺伝子を発現する前立腺癌および他の癌の転移を検出するために、同じ様式で利用され得る。あるいは、まさしくPSAポリペプチドを使用してPSAに特異的な抗体を生成し、次いで、この抗体を、PSAタンパク質の過剰発現（例えば、Stephanら、Urology 55（4）：560-3（2000）を参照のこと）または前立腺細胞の転移（例えば、Alanenら、Pathol. Res. Pract. 192（3）：233-7（1996）を参照のこと）をモニターする方法においてPSAタンパク質の存在および／またはレベルを観察するために使用し得るよう、本明細書中に記載される193P1E1Bポリペプチドは、193P1E1Bの過剰発現またはこの遺伝子を発現する前立腺細胞および他の癌細胞の転移の検出するために使用するための抗体を生成するために使用され得る。

【0292】

詳細には、転移は、元々の器官（例えば、肺または前立腺など）から身体の異なる領域（例えば、リンパ節）への癌細胞の移動を包含するので、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび／または193P1E1Bポリペプチドを発現する細胞の存在について生物学的サンプルを試験するアッセイが、転移の証拠を提供するために使用され得る。例えば、193P1E1B発現細胞を通常含まない組織（リンパ節）由来の生物学的サンプルが、LAPC4およびLAPC9（それぞれ、リンパ節および骨の転移から単離された異種移植片）に見られる193P1E1B発現のような、193P1E1B発現細胞を含むことが見出される場合、この発見は転移を示す。

【0293】

あるいは、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび／または193P1E1Bポリペプチドは、例えば、通常193P1E1Bを発現しないかまたは異なるレベルで193P1E1Bを発現する生物学的サンプル中の細胞が、193P1E1Bを発現するかまたは193P1E1Bの増加した発現を有することが見出された場合（例えば、表Iに列挙さ

れた癌および添付の図面に示される患者サンプルなどにおける193P1E1Bの発現を参照のこと)に、癌の証拠を提供するために使用され得る。このようなアッセイにおいて、当業者は、(193P1E1Bに加えて)第二の組織制限マーカー(例えば、PSA、PSCAなど)の存在について生物学的サンプルを試験することによって、転移に関する補足的な証拠を生み出すことをさらに所望し得る(例えば、Alanenら、Pathol. Res. Pract. 192(3):233-237(1996)を参照のこと)。

【0294】

まさしくPSAポリヌクレオチドフラグメントおよびPSAポリヌクレオチド改変体が、PSAをモニターする方法における使用のために当業者によって利用されるように、193P1E1Bポリヌクレオチドフラグメントおよび193P1E1Bポリヌクレチド改変体は、類似の様式で使用される。特に、PSAをモニターする方法において使用される代表的なPSAポリヌクレオチドは、PSA cDNA配列のフラグメントから構成されるプローブまたはプライマーである。これを例にとると、PSAポリヌクレオチドをPCR増幅するために使用されるプライマーは、ポリメラーゼ連鎖反応において機能するように、PSA配列全体よりも短い配列を含まなくてはならない。このようなPCR反応の状況において、当業者は一般に、目的のポリヌクレオチドの異なる部分を増幅するためにかまたは増幅反応を最適化するためにプライマーとして使用され得る、種々の異なるポリヌクレオチドフラグメントを作製する(例えば、Caetano-Anolles, G. B. Biotechniques 25(3):472-476, 478-480(1998); Robertsonら, Methods Mol. Biol. 98:121-154(1998)を参照のこと)。このようなフラグメントの使用のさらなる例示が、「正常組織、および患者被験体における193P1E1Bの発現分析」と表題を付けられた実施例に提供され、ここで、193P1E1Bポリヌクレオチドフラグメントは、癌細胞における193P1E1B RNAの発現を示すためのプローブとして使用される。さらに、改変体ポリヌクレオチド配列は、代表的に、PCR分析およびノーザン分析において、対応するmRNAについてのプライマーおよびプローブとして使用される(例えば、Sawaiら, Fetal Diagn. Ther. 1996 Nov-Dec;11(6):407-13およびCurrent Protocols In Molecular Biology, Volume 2, Unit 2, Frederick M. Ausubelら編, 1995を参照のこと)。ポリヌクレオチドフラグメントおよび改変体は、それらが、高ストリンジェンシー条件下で、標的ポリヌクレオチド配列(例えば、図2に示される193P1E1Bポリヌクレオチドまたはその改変体)に結合し得る状況下において有用である。

【0295】

さらに、抗体によって認識され得るエピトープを含むPSAポリペプチドまたはそのエピトープに特異的に結合するT細胞が、PSAをモニターする方法において使用される。193P1E1Bポリペプチドフラグメント、および193P1E1Bポリペプチドアナログまたは改変体もまた、類似の様式で使用され得る。ポリペプチドフラグメントまたはポリペプチド改変体を使用して抗体(例えば、抗PSA抗体またはT細胞)を生成することの実施は、開業医によって使用されている融合タンパク質のような広範な種々の系と共に当該分野の技術において代表的である(例えば、Current Protocols In Molecular Biology, Volume 2, Unit 16, Frederick M. Ausubelら編, 1995を参照のこと)。この状況において、各エピトープ(単数または複数)は、抗体またはT細胞と反応性である構造体を提供するように機能する。代表的に、当業者は、目的のポリペプチドの異なる部分に特異的な免疫応答を生成するために使用され得る種々の異なるポリペプチドフラグメントを生成する(例えば、米国特許第5,840,501号および米国特許第5,939,533号を参照のこと)。例えば、本明細書中に考察される193P1E1Bの生物学的モチーフまたは当該分野で利用可能なモチーフに基づいて当業者により容易に同定されるモチーフ保有部分配列の1つを含むポリペプチドを利用することが好適であり得る。ポリペプチドのフ

ラグメント、改変体またはアナログは代表的に、これらが標的ポリペプチド配列（例えば、図3に示される193P1E1Bポリペプチド）に特異的な抗体またはT細胞を生成し得るエピトープを含む限りにおいて、この状況で有用である。

【0296】

本明細書中に示されるように、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび193P1E1Bポリペプチド（ならびに、これらの分子の存在を同定するために使用される193P1E1Bポリヌクレオチドプローブおよび抗193P1E1B抗体またはT細胞）は、表Iに列挙された癌のような癌を診断することにおいてそれらを有用なものとする特異的特性を示す。前立腺癌のような、本明細書中に記載の疾患状態の存在または発症を評価するために、193P1E1B遺伝子産物の存在を測定する診断アッセイは、PSAを用いて非常に首尾よく行われているように、予防的な測定またはさらなるモニタリングのための患者を同定するために使用される。さらに、これらの物質は、例えば、前立腺起源の転移の明確な診断がPSAのみについての試験に基づいてなされ得ず（例えば、Alanenら、Pathol. Res. Pract. 192(3):233-237(1996)を参照のこと）、そしてその結果、193P1E1Bポリヌクレオチドおよび193P1E1Bポリペプチド（ならびに、これらの分子の存在を同定するために使用される193P1E1Bポリヌクレオチドプローブおよび抗193P1E1B抗体）のような物質が、前立腺起源の転移物を確認するために使用されることが必要である状況において、PSAに対して類似した特徴または補足的な特徴を有する分子についての当該分野での必要性を満たす。

10

20

【0297】

最後に、診断アッセイにおけるそれらの使用に加えて、本明細書中に開示される193P1E1Bポリヌクレオチドは、193P1E1B遺伝子がマッピングされる染色体領域（「193P1E1Bの染色体マッピング」と表題を付けられた以下の実施例を参照のこと）におけるオンコジーン関連染色体異常の同定におけるそれらの使用のような、多くの他の用途を有する。さらに、診断アッセイにおけるそれらの使用に加えて、本明細書中に開示される193P1E1B関連タンパク質および193P1E1B関連ポリヌクレオチドは、起源未知の組織の法医学的分析におけるそれらの使用のような他の有用性を有する（例えば、Takahama K Forensic Sci Int 1996 Jun 28;80(1-2):63-9を参照のこと）。

30

【0298】

さらに、本発明の193P1E1B関連タンパク質または193P1E1B関連ポリヌクレオチドを使用して、193P1E1Bの過剰発現により特徴付けられる病理学的状態を処置し得る。例えば、図2もしくは図3のアミノ酸配列もしくは核酸配列、またはいずれかのフラグメントを使用して、193P1E1B抗原に対する免疫応答を生成し得る。193P1E1Bと反応性の抗体または他の分子を使用して、この分子の機能を調節し得、それにより治療的利益を提供し得る。

【0299】

(XII.) 193P1E1Bタンパク質機能の阻害)

本発明は、193P1E1Bのその結合パートナーへの結合を阻害するためまたは他のタンパク質（単数または複数）とのその結合を阻害するための種々の方法および組成物、ならびに、193P1E1Bの機能を阻害するための種々の方法および組成物を含む。

40

【0300】

(XII. A.) 細胞内抗体を用いた193P1E1Bの阻害)

1つのアプローチにおいて、193P1E1Bに特異的に結合する単鎖抗体をコードする組換えベクターが、193P1E1Bを発現する細胞へと遺伝子移入技術を介して導入される。さらに、そのコードされた単鎖抗193P1E1B抗体は細胞内で発現され、193P1E1Bタンパク質に結合し、そしてそれによりその機能を阻害する。このような細胞内単鎖抗体を操作するための方法は周知である。このような細胞内抗体（「内部抗体（intrabody）」としても公知）は、その細胞内の特定の区画に特異的に標的化

50

され、その処置の阻害活性が焦点をあわせられる箇所に対する制御を与える。この技術は、当該分野で首尾良く適用されている（概説として、RichardsonおよびMarasco、1995、TIBTECH、第13巻を参照のこと）。内部抗体は、他の豊富な細胞表面レセプターの発現を実質的に排除することが示されている（例えば、Richardsonら、1995、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:3137~3141; Beerliら、1994、J. Biol. Chem. 289:23931~23936; Deshaneら、1994、Gene Ther. 1:332~337を参照のこと）。

【0301】

単鎖抗体は、可撓性のリンカーポリペプチドにより連結された重鎖および軽鎖の可変ドメインを含み、そして単一のポリペプチドとして発現される。必要に応じて、単鎖抗体は、その軽鎖定常領域に連結された単鎖可変領域フラグメントとして発現される。周知の細胞内輸送シグナルが、内部抗体を所望の細胞内区画に対して正確に標的化するために、このような単鎖抗体をコードする組換えポリヌクレオチドベクター中に操作される。例えば、小胞体（ER）に標的化された内部抗体は、リーダーペプチドを組み込むように、そして必要に応じて、C末端ER保持シグナル（例えば、KDELアミノ酸モチーフ）を組み込むように、操作される。核において活性を発揮することが意図される内部抗体は、核局在化シグナルを含むように操作される。脂質部分が、形質膜の細胞質ゾル側に内部抗体をつなぐために、その内部抗体に連結される。内部抗体はまた、細胞質ゾルにおいて機能を発揮するように標的化され得る。例えば、細胞質ゾル内部抗体を使用して、細胞質ゾル内に因子を隔離し、それによりそれらの因子がその天然での細胞中の目的地に輸送されることを防ぐ。

【0302】

1つの実施形態では、内部抗体を使用して、核に193P1E1Bを捕捉し、それにより核内でその活性を妨げる。核標的化シグナルが、所望の標的化を達成するために、このような193P1E1B内部抗体に操作される。このような193P1E1B内部抗体は、特定の193P1E1Bドメインに特異的に結合するように設計される。別の実施形態において、193P1E1Bタンパク質に特異的に結合する細胞質ゾル内部抗体を使用して、193P1E1Bが核に近づくことを妨げ、それにより、193P1E1Bが、核内においていかなる生物学的活性を発揮することをも妨げる（例えば、193P1E1Bが他の因子と転写複合体を形成するのを妨げる）。

【0303】

このような内部抗体の発現を特定の細胞に特異的に指向するために、その内部抗体の転写は、適切な腫瘍特異的プロモーターおよび／またはエンハンサーの調節制御下に置かれる。内部抗体の発現を前立腺に特異的に標的化するために、例えば、PSAプロモーターおよび／またはプロモーター／エンハンサーが、利用され得る（例えば、1999年7月6日付けで発行された、米国特許第5,919,652号を参照のこと）。

【0304】

（XII. B.）組換えタンパク質を用いた193P1E1Bの阻害）

別のアプローチにおいて、組換え分子は、193P1E1Bに結合し、それにより193P1E1Bの機能を妨げる。例えば、これらの組換え分子は、193P1E1Bが、その結合パートナー（単数または複数）に接近／結合すること、または他のタンパク質（1つまたは複数）と結合することを防止または阻害する。このような組換え分子は、例えば、193P1E1B特異的抗体分子の反応性部分（単数または複数）を含み得る。特定の実施形態において、193P1E1B結合パートナーの193P1E1B結合ドメインは、二量体融合タンパク質へと操作され、これによってこの融合タンパク質は、ヒトIgG（例えば、ヒトIgG1）のFc部分に連結された2つの193P1E1Bリガンド結合ドメインを含む。このようなIgG部分は、例えば、C_H2ドメインおよびC_H3ドメインならびにヒンジ領域を含み得るが、C_H1ドメインは含まない。このような二量体融合タンパク質は、193P1E1Bの発現と関連する癌に罹患している患者に可溶性形態で

投与され、それによりこの二量体融合タンパク質は193P1E1Bに特異的に結合し、そして193P1E1Bの結合パートナーとの相互作用をブロックする。このような二量体融合タンパク質はさらに、公知の抗体連結技術を使用して、多量体タンパク質へと組み合わされる。

【0305】

(X I I . C .) 193P1E1Bの転写または翻訳の阻害)

本発明はまた、193P1E1B遺伝子の転写を阻害するための種々の方法および組成物を含む。同様に、本発明はまた、193P1E1B mRNAからタンパク質への翻訳を阻害するための方法および組成物を提供する。

【0306】

1つのアプローチにおいて、193P1E1B遺伝子の転写を阻害する方法は、193P1E1B遺伝子を193P1E1Bアンチセンスポリヌクレオチドと接触させる工程を包含する。別のアプローチにおいて、193P1E1B mRNAの翻訳を阻害する方法は、193P1E1B mRNAをアンチセンスポリヌクレオチドと接触させる工程を包含する。別のアプローチにおいて、193P1E1B特異的リボザイムが、193P1E1Bメッセージを切断し、それにより翻訳を阻害するために使用される。このようなアンチセンスに基づく方法およびリボザイムに基づく方法はまた、193P1E1B遺伝子の調節領域(例えば、193P1E1Bプロモーターエレメントおよび/またはエンハンサーエレメント)に関し得る。同様に、193P1E1B遺伝子転写因子を阻害し得るタンパク質が、193P1E1B mRNAの転写を阻害するために使用される。上述の方法において有用な種々のポリヌクレオチドおよび組成物が、上記で記載されている。転写および翻訳を阻害するためのアンチセンス分子およびリボザイム分子の使用は、当該分野で周知である。

【0307】

193P1E1Bの転写活性化を妨害することにより193P1E1Bの転写を阻害する他の因子もまた、193P1E1Bを発現する癌を処置するために有用である。同様に、193P1E1Bのプロセッシングに干渉する因子は、193P1E1Bを発現する癌を処置するために有用である。このような因子を利用する癌の処置方法もまた、本発明の範囲内である。

【0308】

(X I I . D .) 治療的ストラテジーについての一般的な考慮事項)

遺伝子移入および遺伝子治療の技術が、193P1E1Bを合成している腫瘍細胞に、治療用ポリヌクレオチド分子(すなわち、アンチセンス、リボザイム、内部抗体をコードするポリヌクレオチド、および他の193P1E1B阻害分子)を送達するために使用され得る。多数の遺伝子治療アプローチが、当該分野で公知である。193P1E1Bアンチセンスポリヌクレオチド、リボザイム、193P1E1Bの転写に干渉し得る因子などをコードする組換えベクターが、このような遺伝子治療アプローチを使用して標的腫瘍細胞に送達され得る。

【0309】

上記の治療的アプローチは、広範な種々の外科的レジメン、化学療法的レジメンまたは放射線療法レジメンのいずれか1つと組み合わせられ得る。本発明の治療的アプローチは、すべての患者に対して、そして特に、化学療法剤の毒性に十分に耐性がない患者に対して利点となる、化学療法(または他の療法)の減少した投薬量の使用および/またはより低頻度の投与の使用を可能にし得る。

【0310】

特定の組成物(例えば、アンチセンス、リボザイム、内部抗体)、またはこのような組成物の組合せの抗腫瘍活性は、種々のインビトロアッセイ系およびインビボアッセイ系を使用して評価され得る。治療的活性を評価するインビトロアッセイとしては、細胞増殖アッセイ、軟寒天アッセイおよび腫瘍促進活性を示す他のアッセイ、治療用組成物が結合パートナーへの193P1E1Bの結合を阻害する程度を決定し得る結合アッセイなどが挙

10

20

30

40

50

げられる。

【0311】

インビボでは、193P1E1B治療用組成物の効力は、適切な動物モデルにおいて評価され得る。例えば、異種間前立腺癌モデル（ここで、ヒト前立腺癌の外植片または継代された異種移植片組織が、免疫無防備状態の動物（例えば、ヌードマウスまたはSCIDマウス）に導入される）が使用され得る（Kleinら、1997, Nature Medicine 3:402~408）。例えば、PCT特許出願WO98/16628および米国特許第6,107,540号は、原発性腫瘍の発生、微小転移、および疾患の後期段階に特徴的な骨芽細胞性転移の形成を反復し得るヒト前立腺癌の種々の異種移植片モデルを記載する。効力は、腫瘍形成、腫瘍後退または転移などの阻害を測定するアッセイを使用して予測され得る。 10

【0312】

アポトーシスの促進を評価するインビボアッセイが、治療用組成物の評価において有用である。1つの実施形態において、治療用組成物で処置された腫瘍保有マウス由来の異種移植片は、アポトーシス性病巣の存在について試験され得、そして未処置のコントロール異種移植片保有マウスと比較され得る。アポトーシス性病巣が処置マウスの腫瘍に見出される度合いが、この組成物の治療的効力の指標を提供する。

【0313】

前述の方法の実施において使用される治療用組成物は、所望の送達方法に適切なキャリアを含む薬学的組成物に処方され得る。適切なキャリアとしては、治療用組成物と組み合わせられる場合に、その治療用組成物の抗腫瘍機能を保持し、かつ患者の免疫系と一般に無反応性である、任意の物質が挙げられる。例としては、任意の多数の標準的な薬学的キャリア（例えば、滅菌リン酸緩衝化生理食塩水溶液、静菌水など）が挙げられるがこれに限定されない（一般には、Remington's Pharmaceutical Sciences（第16版）、A. Osal. 編、1980を参照のこと）。 20

【0314】

治療用処方物は、可溶化され得、そして腫瘍部位に治療用組成物を送達し得る任意の経路を介して投与され得る。潜在的に有効な投与経路としては、静脈内、非経口、腹腔内、筋内、腫瘍内、皮内、器官内、同所性（orthotopic）などが挙げられるがこれらに限定されない。静脈内注射に好ましい処方物は、保存静菌水、滅菌非保存水の溶液中および／または注射用0.9%滅菌塩化ナトリウムを含むポリビニルクロリド製またはポリエチレン製のバッグ（USP）に希釈された治療用組成物を含む。治療用タンパク質調製物は、凍結乾燥され得、そして滅菌粉末として、好ましくは減圧下で保存され得、次いで注射する前に、静菌水（例えば、ベンジルアルコール防腐剤を含む）または滅菌水中で再構成され得る。 30

【0315】

前述の方法を使用する癌の処置についての投薬量および投与プロトコルは、方法および標的の癌とともに変動し、そして一般に、当該分野で理解される多数の他の要因に依存する。

【0316】

（XIII.）193P1E1Bの調節因子の同定、性質決定、および使用）

（同定の方法および調節因子の使用）

1つの実施形態において、特定の発現プロファイルを誘導または抑制する、特定の経路を誘導または抑制する、好ましくは、それによって関連する表現型を生成する、調節因子を同定するためにスクリーニングを行う。別の実施形態において、特定の状態において重要な、差次的に発現する遺伝子を同定する場合；個々の遺伝子の発現を変更する（増大させるかまたは減少させる）調節因子を同定するためにスクリーニングを実行する。別の実施形態において、差次的に発現した遺伝子の発現産物の生物学的機能を変更する調節因子を同定するためにスクリーニングを実施する。再度、特定の状態での遺伝子の重要性を同定する際に、その遺伝子産物に結合する薬剤、そして／またはその遺伝子産物の生物学的 40 50

活性を調節する因子を同定するためにスクリーニングを実施する。

【0317】

さらに、スクリーニングを、候補薬剤に応答して誘導される遺伝子に対して行う。調節因子（正常な発現パターンを引き起こす癌発現パターンを抑制する調節因子、または正常な組織におけるように、遺伝子の発現を引き起こす癌遺伝子の調節因子）を同定した後、スクリーニングを実施して、薬剤に応答して特異的に調節される遺伝子を同定する。正常な組織と薬剤で処置した癌組織との間の発現プロファイルの比較により、正常な組織でも癌組織でも発現されないが、薬剤で処置した組織において発現される、またはその逆の遺伝子が明らかとなる。これらの薬剤特異的配列は、癌遺伝子または癌タンパク質について本明細書中で記載される方法により、同定および使用される。特に、これらの配列およびこの配列がコードするタンパク質が、薬剤で処置した細胞の作製または同定において使用される。さらに、抗体が、薬剤誘導性タンパク質に対して惹起され、そして新規の治療剤を処置した癌組織サンプルに標的化するために使用される。

10

【0318】

（調節因子に関連する同定およびスクリーニングアッセイ）

（遺伝子発現に関連するアッセイ）

本発明のタンパク質、核酸および抗体が、スクリーニングアッセイに使用される。癌関連のタンパク質、抗体、核酸、改変されたタンパク質およびこれらの配列を含む細胞が、スクリーニングアッセイ（例えば、「遺伝子発現プロファイル」、ポリペプチドの発現プロファイルまたは生物学的機能の変更に対する薬物候補の効果の評価）において使用される。一実施形態において、発現プロファイルは、好ましくは、候補薬剤で処置した後の遺伝子を、発現プロファイルについてモニタリングするために、ハイスループットスクリーニング技術と組合せて使用される（例えば、Davis, GFら, J Biol Screen 7:69 (2002); Zlokarnikら, Science 279:84-8 (1998); Heid, Genome Res 6:986-94, 1996)。

20

【0319】

癌タンパク質、抗体、核酸、改変されたタンパク質、およびネイティブまたは改変された癌タンパク質または遺伝子を含む細胞が、スクリーニングアッセイにおいて使用される。すなわち、本発明は、本発明の癌タンパク質の癌表現型または生理学的機能を調節する組成物についてスクリーニングするための方法を包含する。これは、遺伝子自体について行われるか、あるいは「遺伝子発現プロファイル」または生物学的機能に対する薬物候補の効果の評価することによって行われる。一実施形態において、発現プロファイルは、好ましくは、候補薬剤で処理した後のモニタリングを可能にするハイスループットスクリーニング技術と組み合わせて使用される。Zlokarnik（前出）を参照のこと。

30

【0320】

種々のアッセイが、本発明の遺伝子およびタンパク質に対して実施される。個々の核酸またはタンパク質のレベルについて、アッセイが行われる。すなわち、一旦、特定の遺伝子が癌においてアップレギュレートされると同定されると、試験化合物が、遺伝子発現を調節する能力について、または本発明の癌タンパク質への結合についてスクリーニングされる。この状況に置いて、「調節」は、遺伝子発現の増加または減少を含む。調節の好ましい量は、正常な組織対癌に罹患した細胞における遺伝子発現の本来の変化に基づき、この変化は、少なくとも10%、好ましくは50%、より好ましくは100~300%、およびいくつかの実施形態においては300~1000%またはそれ以上である。従って、遺伝子が、正常な組織と比較して、癌組織において4倍の増加を示す場合、約4倍の減少が、しばしば所望され；同様に、遺伝子が、正常な組織と比較して、癌組織において10倍の減少を示す場合、試験化合物による発現における10倍の増加の目標値が、しばしば所望される。癌において観察される遺伝子発現の型を悪化する調節因子もまた、例えば、さらなる分析において、アップレギュレートされる標的として有用である。

40

【0321】

遺伝子発現の量は、核酸プローブおよび遺伝子発現レベルの定量化を使用してモニタリ

50

ングされるか、あるいは、遺伝子産物自体が、例えば、癌タンパク質に対する抗体および標準的な免疫アッセイを使用することによって、モニタリングされる。プロテオミクスおよび分離技術もまた、発現の定量を可能にする。

【0322】

(遺伝子発現を改変する化合物を同定するための発現モニタリング)

一実施形態において、遺伝子発現のモニタリング(すなわち、発現プロファイル)は、多数の実体について同時にモニタリングされる。このようなプロファイルは、代表的に、図2の遺伝子の1つ以上を含む。この実施形態において、例えば、癌核酸プローブは、特定の細胞における癌配列を検出および定量化するために、バイオチップに結合される。あるいは、PCRが、使用され得る。従って、例えば、一連のマイクロタイタープレートのウェルが、所望のウェルに分配されたプライマーと共に使用され得る。次いで、PCR反応が実施され、そして各ウェルについて分析される。

10

【0323】

発現モニタリングは、1つ以上の癌関連配列(例えば、図2に記載のポリヌクレオチド配列)の発現を改変する化合物を同定するために実施される。一般に、試験調節遺伝子は、分析の前に、細胞に加えられる。さらに、スクリーンもまた、癌を調節するか、本発明の癌タンパク質を調節するか、本発明の癌タンパク質に結合するか、または本発明の癌タンパク質および抗体もしくは他の結合パートナーの結合を妨害する薬剤を同定するために提供される。

【0324】

一実施形態において、ハイスループットスクリーニング方法は、多数の潜在的な治療化合物(候補化合物)を含むライブラリーを提供する工程を包含する。次いで、このような「コンビナトリアルケミカルライブラリー」が、1つ以上のアッセイにおいてスクリーニングされて、所望の特徴的な活性を示すライブラリーメンバー(特定の化学種またはサブクラス)が同定される。このように同定された化合物は、都合良い「リード化合物」として、スクリーニングのための化合物として、または治療剤として働き得る。

20

【0325】

特定の実施形態において、潜在的な調節因子のコンビナトリアルライブラリーは、癌ポリペプチドに結合する能力、または活性を調節する能力についてスクリーニングされる。都合良くは、有用な特性を有する新たな化学実体が、いくつかの所望の特性または活性(例えば、阻害活性)を有する化合物(「リード化合物」と呼ばれる)を想定し、このリード化合物の改変体を作製し、そしてこれらの改変体化合物の特性および活性を評価することによって、生成される。しばしば、ハイスループットスクリーニング(HTS)法が、このような分析のために用いられる。

30

【0326】

上記のように、遺伝子発現モニタリングは、候補調節因子(例えば、タンパク質、核酸または小分子)を試験するために、都合良く用いられる。候補化合物を加え、そして細胞をある期間インキュベートした後、分析されるべき標的配列を含むサンプルが、例えば、バイオチップに添加される。

【0327】

所望の場合、標的配列は、公知の技術を使用して調製される。例えば、サンプルは、公知の溶解緩衝液、エレクトロポレーションなどを使用して、細胞を溶解するために処理され、精製および/増幅(例えば、PCR)が、必要に応じて実施される。例えば、ヌクレオチドに共有結合された標識を用いるインビトロ転写が実施される。一般に、これらの核酸は、ビオチン-FITCまたはPEで、あるいはcy3またはcy5で標識される。

40

【0328】

標的核酸は、プローブへの標的配列の特異的結合を検出する手段を提供するために、例えば、蛍光シグナル、化学発光シグナル、化学シグナルまたは放射性シグナルで標識され得る。この標識はまた、酵素(例えば、アルカリホスファターゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼ)であり得、これは、適切な基質が提供された場合、産物を生成し、この産物

50

が検出される。あるいは、この標識は、標識された化合物または小分子（例えば、結合するが、酵素によって触媒も変更もされない酵素インヒビター）である。標識はまた、部分または化合物（例えば、エピトープタグまたはストレプトアビジンに特異的に結合するビオチン）であり得る。ビオチンの例について、ストレプトアビジンは、上記のようにして標識され、それにより、検出可能なシグナルを結合標的配列に提供する。未結合の標識ストレプトアビジンは、代表的に、分析の前に除去される。

【0329】

当業者により理解されるように、これらのアッセイは、直接ハイブリダイゼーションアッセイであり得るか、または「サンドイッチアッセイ」を含み得、この「サンドイッチアッセイ」は、多数のプロブの使用を含み、一般に、以下の米国特許に概説される：米国特許第5,681,702号；同第5,597,909号；同第5,545,730号；同第5,594,117号；同第5,591,584号；同第5,571,670号；同第5,580,731号；同第5,571,670号；同第5,591,584号；同第5,624,802号；同第5,635,352号；同第5,594,118号；同第5,359,100号；同第5,124,246号；および同第5,681,697号。この実施形態において、一般的に、標的核酸は、上で概説されたように調製され、次いで、ハイブリダイゼーション複合体の形成を可能にする条件下で、複数の核酸プロブを含むバイオチップに添加される。

10

【0330】

上で概説されるような様々なハイブリダイゼーション条件（高いストリンジェンシー条件、中程度のストリンジェンシー条件および低いストリンジェンシー条件を含む）が、本発明において使用される。これらのアッセイは、一般的に、標的の存在下のみで、標的プロブハイブリダイゼーション複合体の形成を可能にするストリンジェンシー条件下で実施される。ストリンジェンシーは、熱力学的変数である工程パラメーター（温度、ホルムアミドの濃度、塩濃度、カオトロピック塩の濃度、pH、有機溶媒の濃度などが挙げられるが、これらに限定されない）を変更することによって、制御され得る。これらのパラメーターはまた、米国特許第5,681,697号に一般的に概説されるように、非特異的結合を制御するために使用され得る。従って、特定の工程を、より高いストリンジェンシー条件下で実施して、非特異的結合を減少することが所望され得る。

20

【0331】

本明細書中で概説される反応は、種々の様式で達成され得る。これらの反応成分は、同時にまたは異なる順序で連続的に加えられ得、好ましい実施形態は、以下に概説される。さらに、この反応は、種々の他の試薬を含み得る。これらとしては、塩、緩衝液、中性タンパク質（例えば、アルブミン）、界面活性剤などが挙げられ、これらは、最適なハイブリダイゼーションおよび検出を容易にするため、そして／または非特異的相互作用もしくはバックグラウンド相互作用を減少するために使用され得る。他の場合にはアッセイの効率を改善する試薬（例えば、プロテアーゼインヒビター、ヌクレアーゼインヒビター、抗菌剤など）もまた、サンプル調製方法および標的の純度に依存して、必要に応じて使用され得る。アッセイデータが分析されて、個々の遺伝子の発現レベル、および状態間の発現レベルの変化が決定されて、遺伝子発現プロファイルが作製される。

30

40

【0332】

（生物学的活性に関連するアッセイ）

本発明は、本発明の癌関連遺伝子またはタンパク質の活性を調節する化合物を同定またはスクリーニングする方法を提供する。この方法は、上記のような試験化合物を、本発明の癌タンパク質を含む細胞に添加する工程を包含する。これらの細胞は、本発明の癌タンパク質をコードする組換え核酸を含む。別の実施形態において、候補薬剤のライブラリーが、複数の細胞について試験される。

【0333】

1つの局面において、このアッセイは、生理学的シグナル（例えば、ホルモン、抗体、ペプチド、抗原、サイトカイン、増殖因子、活動電位、化学療法薬を含む薬理学的薬剤、

50

放射線、発癌性または他の細胞（すなわち、細胞－細胞接触）の以前のまたは後の曝露の存在あるいは非存在下で評価される。別の例において、この決定は、細胞周期プロセスの異なる段階で行われる。この様式において、本発明の遺伝子またはタンパク質を調節する化合物が、同定される。薬理学的活性を有する化合物は、本発明の癌タンパク質の活性を増大し得るか、本発明の癌タンパク質の活性を干渉し得る。一旦同定されると、類似の構造が、この化合物の重要な構造特性を同定するために評価される。

【0334】

一実施形態において、癌細胞の分裂を調節（例えば、阻害）する方法が、提供され；この方法は、癌調節因子の投与を包含する。別の実施形態において、癌を調節（例えば、阻害）する方法が提供され；この方法は、癌調節因子の投与を包含する。さらなる実施形態において、癌を有する細胞または個体を処置する方法が提供され；この方法は、癌調節因子の投与を包含する。

10

【0335】

一実施形態において、本発明の遺伝子を発現する細胞の状態を調節するための方法が提供される。本明細書中で使用される場合、状態は、細胞の、成長、増幅、生存、機能、アポトーシス、老化、位置、酵素的活性、シグナル伝達などのような当該分野で受け入れられたパラメーターを含む。一実施形態において、癌インヒビターは、上で考察されたような抗体である。別の実施形態において、癌インヒビターは、アンチセンス分子である。種々の細胞成長、増殖、および転移アッセイが、本明細書中に記載されるように、当業者に公知である。

20

【0336】

（調節因子を同定するためのハイスループットスクリーニング）

適切な調節因子を同定するためのアッセイは、ハイスループットスクリーニングに受け入れられる。従って、好ましいアッセイは、癌遺伝子の転写の増大または阻害、ポリペプチド発現の阻害または増大、およびポリペプチド活性の阻害または増大を検出する。

【0337】

一実施形態において、ハイスループットスクリーニング法において評価される調節因子は、タンパク質であり、しばしば、天然に存在するタンパク質、または天然に存在するタンパク質のフラグメントである。従って、例えば、タンパク質を含む細胞抽出物、またはタンパク質性の細胞抽出物のランダム消化物もしくは指向された消化物が、使用される。この様式において、タンパク質のライブラリーが、本発明の方法におけるスクリーニングのために作製される。細菌タンパク質、真菌タンパク質、ウイルスタンパク質および哺乳動物タンパク質のライブラリーが、この実施形態において特に好ましく、後者が、好ましく、そしてヒトタンパク質が、特に好ましい。特に有用な試験化合物は、標的が属するクラスのタンパク質（例えば、酵素に対する基質、またはリガンドおよびレセプター）に指向される。

30

【0338】

（調節因子を同定および特徴付けするための軟寒天およびコロニー形成の使用）

正常な細胞は、結合および増殖するために固体支持体を必要とする。細胞が形質転換される場合、これらは、その表現型を失い、そして成長して、この支持体から脱離する。例えば、形質転換細胞は、攪拌懸濁培養液中で増殖し得るか、または半固体培地（例えば、半固体寒天または軟寒天）中に懸濁され得る。この形質転換細胞は、腫瘍抑制遺伝子でトランスフェクトされた場合、正常な表現型を再生し、そして再び、結合して増殖するために、固体支持体を必要とする。アッセイにおける軟寒天増殖またはコロニー形成は、宿主細胞において発現した場合、異常な細胞増殖および形質転換を阻害する癌配列の調節因子を同定するために使用される。調節因子は、固体または半固体の培地（例えば、寒天）に懸濁された宿主細胞が増殖する能力を軽減または排除する。

40

【0339】

懸濁アッセイにおける軟寒天増殖またはコロニー形成のための技術は、Freshney, Culture of Animal Cells a Manual of Ba

50

s i c T e c h n i q u e (第3版、1994)に記載される。G a r k a v t s e v
ら(1996)(前出)の方法の節もまた参照のこと。

【0340】

(調節因子を同定および特徴付けするための接触阻害および増殖密度制限の評価)

正常な細胞は、代表的に、細胞培養物の平らな組織化されたパターンで、この細胞が他の細胞と接触するまで増殖する。この細胞が、別の細胞と接触した場合、これらは、接触阻害され、そして増殖を停止する。しかし、形質転換細胞は、接触阻害されず、そして、組織化されていない病巣において高密度まで増殖し続ける。従って、形質転換細胞は、対応する正常な細胞よりも高い飽和密度まで増殖する。これは、病巣における細胞の方向付けされていない単層の形成によって、形態学的に検出される。あるいは、飽和密度における(^3H)ーチミジンでの標識指数が、増殖の密度制限を測定するために使用され、同様に、MTTアッセイまたはAlamarブルーアッセイが、細胞の増殖能および調節因子がこの細胞の増殖能に影響する能力を証明する。F r e s h n e y (1994)(前出)を参照のこと。形質転換細胞は、腫瘍抑制因子でトランスフェクトされた場合、正常な表現型を再生し、そして接触阻害されて、低密度まで増殖する。

【0341】

このアッセイにおいて、飽和密度における(^3H)ーチミジンでの標識指数は、増殖の密度制限を測定する好ましい方法である。形質転換宿主細胞は、癌関連配列でトランスフェクトされ、そして非制限培地条件で、飽和密度で24時間増殖される。(^3H)ーチミジンでの細胞標識の割合は、組み込まれたcpmによって決定される。

【0342】

接触非依存性増殖は、異常な細胞増殖および形質転換を生じた癌配列の調節因子を同定するために使用される。調節因子は、接触非依存性増殖を減少または排除し、そして細胞を正常な表現型に戻す。

【0343】

(調節因子を同定および特徴付けするための増殖因子または血清依存性の評価)

形質転換細胞は、その正常な対応物よりも低い血清依存性を有する(例えば、T e m i n , N a t l . J . C a n c e r I n s t . 37:167-175(1966); E a g l e ら, J . E x p . M e d 131:836-879(1970); F r e s h n e y , (前出)を参照のこと)。このことは、形質転換細胞による種々の増殖因子の放出に起因する。形質転換宿主細胞の増殖因子または血清依存性の程度は、制御下にあるものと比較され得る。例えば、細胞の増殖因子または血清依存性は、本発明の癌関連配列を調節する化合物を同定および特徴付けするための方法においてモニタリングされる。

【0344】

(調節因子を同定しそして特徴付けるための、腫瘍特異的マーカーレベルの使用)

腫瘍細胞は、それらの正常な対応物より増加した量の特定の因子(本明細書中以下において「腫瘍特異的マーカー」)を放出する。例えば、プラスミノゲンアクチベーター(PA)は、正常な脳細胞からより高レベルで、ヒト神経膠腫から放出される(例えば、G u l l i n o , A n g i o g e n e s i s , T u m o r V a s c u l a r i z a t i o n , a n d P o t e n t i a l i n t e r f e r e n c e w i t h T u m o r G r o w t h , i n B i o l o g i c a l R e s p o n s e s i n C a n c e r , 178-184頁(M i h i c h (編)1985)を参照のこと)。同様に、腫瘍脈管形成因子(TAF)は、正常な対応物より高レベルで、腫瘍細胞において放出される。例えば、F o l k m a n , A n g i o g e n e s i s a n d C a n c e r , S e m C a n c e r B i o l . (1992)を参照のこと。一方で、b F G F は、内皮細胞腫瘍から放出される(E n s o l l i , B ら)。

【0345】

これらの因子の放出を測定する、種々の技術が、F r e s h n e y (1994)(前出)に記載されている。U n k l e s s ら, J . B i o l . C h e m . 249:4295-4305(1974); S t r i c k l a n d & B e e r s , J . B i o l . C h

em. 251:5694-5702 (1976); Whurら, Br. J. Cancer 42:305-312 (1980); Gullino, Angiogenesis, Tumor Vascularization, and Potential Interference with Tumor Growth, Biological Responses in Cancer, 178-184頁 (Mihich (編) 1985); Freshney, Anticancer Res. 5:111-130 (1985) もまた参照のこと。例えば、腫瘍特異的マーカーレベルは、本発明の癌関連配列を調節する化合物を同定および特徴付けるための方法でモニターされる。

【0346】

(調節因子を同定しそして特徴付けるための、マトリゲル (matrigel) への侵襲性) 10

マトリゲルまたは細胞外マトリックス成分への侵襲性の程度は、癌関連配列を調節する化合物を同定および特徴付けるためのアッセイとして使用され得る。腫瘍細胞は、悪性と、マトリゲル内または何らかの他の細胞外マトリックス成分内への細胞の侵襲性との間のポジティブな相関を示す。このアッセイにおいて、腫瘍形成性の細胞が、代表的に、宿主細胞として使用される。これらの宿主細胞中での腫瘍抑制因子の発現は、宿主細胞の侵襲性を減少させる。Cancer Res. 1999; 59:6010; Freshney (1994) (前出) に記載される技術が使用され得る。簡単にいえば、宿主細胞の侵襲のレベルは、マトリゲルまたは何らかの他の細胞外マトリックス成分でコーティングされたフィルターを使用することによって、測定される。ゲル内への浸透、またはフィルターの遠位側を通しての浸透は、侵襲性と定格され、そして細胞の数および移動した距離によってか、または細胞を^{1 2 5} 1で予め標識し、そしてフィルターの遠位側またはディッシュの底部の放射能を計数することによって、組織学的に定格される。例えば、Freshney (1984) (前出) を参照のこと。 20

【0347】

(調節因子を同定しそして特徴付けるための、インビボでの腫瘍増殖の評価)

細胞増殖に対する癌関連配列の影響は、トランスジェニック生物または免疫抑制された生物において試験される。トランスジェニック生物は、当該分野で認容された種々の様式で調製される。例えば、癌遺伝子が破壊されたかまたは癌遺伝子が挿入された、ノックアウトトランスジェニック生物 (例えば、マウスのような哺乳動物) が作製される。ノックアウトトランスジェニックマウスは、マーカー遺伝子または他の異種遺伝子を、相同組換えを介して、マウスゲノムにおける内因性癌遺伝子部位に挿入することによって、作製される。このようなマウスはまた、内因性癌遺伝子を変異バージョンの癌遺伝子で置き換えることによって、または内因性癌遺伝子を、例えば発癌物質に曝露することによって変異させることによって、作製され得る。 30

【0348】

トランスジェニックキメラ動物 (例えば、マウス) を調製するためには、DNA構築物が、胚幹細胞の核に導入される。新たに操作された遺伝的損傷を含む細胞が、宿主マウス胚に注入され、これが、レシピエントの雌性に再移植される。これらの胚のいくつかは、いくつかの生殖細胞が変異体細胞株由来であるキメラマウスに発育する。従って、このキメラマウスを繁殖させることによって、導入された遺伝的損傷を含む新たな株のマウスを得ることが可能である (例えば、Capeccchiら, Science 244:1288 (1989) を参照のこと)。キメラマウスは、2002年4月2日に発行された米国特許第6,365,797号; 2000年8月22日に発行された米国特許第6,107,540号; Hoganら, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) および Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells: A Practical Approach, Robertson, 編, IRL Press, Washington, D. C., (1987) に従って、誘導され得る。 40 50

【0349】

あるいは、種々の免疫抑制宿主動物または免疫不全宿主動物が、使用され得る。例えば、遺伝的に無胸腺の「ヌード」マウス（例えば、Giovanelloら, J. Natl. Cancer Inst. 52:921 (1974)を参照のこと）、SCIDマウス、胸腺切除されたマウス、または照射されたマウス（例えば、Bradleyら, Br. J. Cancer 38:263 (1978)；Selbyら, Br. J. Cancer 41:52 (1980)を参照のこと）が、宿主として使用され得る。同系の宿主に注入された、移植可能な腫瘍細胞（代表的に、約 10^6 個の細胞）は、高い割合の場合において、侵襲性の腫瘍を産生し、一方で、類似の起源の正常細胞は、侵襲性の腫瘍を産生しない。侵襲性の腫瘍を発達させた宿主において、癌関連配列を発現する細胞が、皮下注射または正常位で注射される。次いで、マウスが、コントロール群および処理実験群（例えば、調節因子で処理された）を含む群に分離される。適切な長さの時間（好ましくは、4～8週間）の後に、腫瘍増殖が測定され（例えば、体積またはその2つの最大寸法、もしくは重量によって）、そしてコントロールと比較される。統計学的に有意な減少を有する腫瘍（例えば、StudentのT検定を使用する）は、阻害された増殖を有するといわれる。

10

【0350】

（調節因子を同定しそして特徴付けるためのインビトロアッセイ）

調節活性を有する化合物を同定するためのアッセイは、インビトロで実施され得る。例えば、癌ポリペプチドがまず潜在的な調節因子と接触され、そして適切な量の時間（例えば、0.5～48時間）にわたってインキュベートされる。1つの実施形態において、癌ポリペプチドのレベルは、タンパク質またはmRNAのレベルを測定することによって、インビトロで決定される。タンパク質のレベルは、癌ポリペプチドまたはそのフラグメントに選択的に結合する抗体を用いる、免疫アッセイ（例えば、ウェスタンブロッティング、ELISAなど）を使用して測定される。mRNAの測定のためには、増幅（例えば、PCR、LCRY、またはハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、ノーザンハイブリダイゼーション、RNAse保護、ドットブロッティング）が好ましい。タンパク質またはmRNAのレベルは、直接的にかまたは間接的に標識された検出試薬（例えば、本明細書中に記載されるような、蛍光標識または放射活性標識された核酸、放射活性にまたは酵素的に標識した抗体など）を使用して、検出される。

20

30

【0351】

あるいは、レポーター遺伝子系が、レポーター遺伝子（例えば、ルシフェラーゼ、緑色蛍光タンパク質、CAT、またはP-gal）に作動可能に連結された癌タンパク質プロモーターを使用して発現（devise）され得る。レポーター構築物は、代表的に、細胞内にトランスフェクトされる。潜在的な調節因子での処理後、レポーター遺伝子の転写、翻訳、または活性の量が、当業者に公知である標準的な技術に従って測定される（Davis GF, 前出；Gonzalez, J. & Negulescu, P. Curr. Opin. Biotechnol. 1998:9:624）。

【0352】

上で概説されたように、インビトロスクリーニングは、個々の遺伝子および遺伝子産物に対してなされる。すなわち、特定の差次的に発現される遺伝子が特定の状態において重要であると同定されると、この遺伝子または遺伝子産物自体の発現の調節因子のスクリーニングが実施される。

40

【0353】

1つの実施形態において、特定の遺伝子の発現の調節因子についてのスクリーニングが実施される。代表的に、ほんの1つまたは少数の遺伝子の発現が、評価される。別の実施形態において、スクリーニングは、差次的に発現されるタンパク質に結合する化合物をまず発見するように、設計される。次いで、これらの化合物が、差次的に発現される活性を調節する能力について評価される。さらに、一旦、最初の候補化合物が同定されると、構造と活性の関係をよりよく評価するために、改変体が、さらにスクリーニングされ得る。

50

【0354】

(調節因子を同定しそして特徴付けるための、結合アッセイ)

本発明に従う結合アッセイにおいて、精製されたかまたは単離された本発明の遺伝子産物が、一般に使用される。例えば、抗体が、本発明のタンパク質に対して生成され、そして免疫アッセイが実施されて、タンパク質の量および／または位置を決定する。あるいは、癌タンパク質を含む細胞が、アッセイにおいて使用される。

【0355】

従って、これらの方法は、本発明の癌タンパク質を、リガンドのような候補化合物と混合する工程、および本発明の癌タンパク質に対する、この化合物の結合を決定する工程を包含する。好ましい実施形態は、ヒト癌タンパク質を利用する；ヒト疾患の動物モデルもまた、開発および使用され得る。また、他の類似の哺乳動物タンパク質もまた、当業者によって理解されるように、使用され得る。さらに、いくつかの実施形態において、改変体または誘導癌タンパク質が、使用される。

10

【0356】

一般に、本発明の癌タンパク質またはリガンドは、不溶性支持体に拡散不可能に結合される。この支持体は、例えば、単離されたサンプルを受容する領域を有するもの（マイクロタイタープレート、アレイなど）であり得る。不溶性の支持体は、組成物が結合され得る任意の組成物から作製され得、可溶性材料から容易に分離され、そしてスクリーニングの方法全体とその他の点で適合性である。このような支持体の表面は、中実または多孔性であり得、そして任意の好都合な形状であり得る。

20

【0357】

適切な不溶性の支持体の例としては、マイクロタイタープレート、アレイ、膜およびビーズが挙げられる。これらは代表的に、ガラス、プラスチック（例えば、ポリスチレン）、多糖、ナイロン、ニトロセルロース、またはTeflon（登録商標）TMなどで作製される。マイクロタイタープレートおよびアレイは、特に好都合である。なぜなら、少量の試薬およびサンプルを使用して、多数のアッセイが同時に実施され得るからである。組成物を支持体に結合させる特定の様式は、試薬および本発明の方法全体と適合性であり、組成物の活性を維持し、そして拡散不可能である限り、重要ではない。結合の好ましい方法としては、タンパク質を支持体に付着させる場合に（「粘着」支持体またはイオン性支持体への直接結合、化学架橋、表面上でのタンパク質または薬剤の合成など）、リガンド結合部位も活性化配列もいずれも立体的にブロックしない抗体の使用が挙げられる。タンパク質またはリガンド／結合剤の、支持体への結合に続いて、過剰の未結合物質が、洗浄によって除去される。次いで、サンプル受容領域は、ウシ血清アルブミン（BSA）、カゼインまたは他の無害なタンパク質もしくは他の部分と共にインキュベーションすることによって、ブロックされ得る。

30

【0358】

一旦、本発明の癌タンパク質が支持体に結合すると、試験化合物がアッセイに添加される。あるいは、候補結合剤が支持体に結合され、次いで、本発明の癌タンパク質が添加される。結合剤としては、特異的抗体、化学ライブラリーのスクリーニングによって同定された非天然結合剤、ペプチドアナログなどが挙げられる。

40

【0359】

ヒト細胞に対して低い毒性を有する薬剤を同定するためのアッセイが、特に興味深い。広範な種々のアッセイが、この目的で使用され得、このアッセイとしては、増殖アッセイ、cAMPアッセイ、標識されたインビトロでのタンパク質-タンパク質結合アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、タンパク質結合についての免疫アッセイ、機能的アッセイ（リン酸化アッセイなど）などが挙げられる。

【0360】

試験化合物（リガンド、結合剤、調節因子など）の、本発明の癌タンパク質への結合の決定は、多数の様式でなされ得る。試験化合物が標識され得、そして結合が、例えば、本発明の癌タンパク質のすべてまたは一部を固体支持体に付着させ、標識された候補化合物

50

(例えば、蛍光標識)を添加し、過剰の試薬を洗浄除去し、そして標識が固体支持体上に存在するか否かを決定することによって、直接決定され得る。種々のブロッキング工程および洗浄工程が、適切のように利用され得る。

【0361】

特定の実施形態において、成分の1つのみが標識される。例えば、本発明のタンパク質またはリガンドが標識される。あるいは、1つより多い成分が、異なる標識で標識される(例えば、タンパク質に対してI^{1 2 5}、および化合物に対して発蛍光団)。近接試薬(例えば、クエンチング剤またはエネルギー移動剤)もまた、有用である。

【0362】

(調節因子を同定しそして特徴付けるための、競合結合)

10

1つの実施形態において、「試験化合物」の結合は、「競合物質」を用いる競合結合アッセイによって決定される。競合物質とは、標的分子(例えば、本発明の癌タンパク質)に結合する結合部分である。競合物質としては、抗体、ペプチド、結合パートナー、リガンドなどのような化合物が挙げられる。特定の状況下では、試験化合物と競合物質との間の競合結合は、試験化合物に取って代わる。1つの実施形態において、試験化合物が標識される。試験化合物、競合物質のいずれか、または両方が、結合を可能にするために十分な時間にわたって、タンパク質に添加される。インキュベーションが、最適な活性を容易にする温度(代表的に、4℃と40℃との間)で実施される。インキュベーション時間は、代表的に、例えば、迅速なハイスループットスクリーニングを容易にするように、最適化される;代表的に、0時間と1時間との間で十分である。過剰の試薬が、一般に、除去または洗浄除去される。次いで、第二の成分が添加され、そして標識された成分の存在または非存在が、結合を示すために追跡される。

20

【0363】

1つの実施形態において、競合物質がまず添加され、次いで試験化合物が添加される。競合物質の置き換えは、試験化合物が癌タンパク質に結合することの指標であり、従って、癌タンパク質に結合し得、そして癌タンパク質の活性を潜在的に調節し得る。この実施形態において、いずれかの成分が標識され得る。従って、例えば、競合物質が標識される場合、試験後化合物洗浄溶液中の標識の存在が、試験化合物による置き換えを示す。あるいは、試験化合物が標識される場合、支持体上の標識の存在が、置き換えの指標である。

【0364】

30

代替の実施形態において、試験化合物がまず添加され、インキュベーションおよび洗浄され、次いで、競合物質が添加される。競合物質による結合の非存在は、試験化合物が、競合物質より高い親和性で、癌タンパク質に結合することを示す。従って、試験化合物が標識される場合、支持体上の標識の存在(競合物質の結合の欠如と組み合わせられる)が、試験化合物が本発明の癌タンパク質に結合し、従って潜在的に調節することの指標である。

【0365】

従って、競合結合方法は、本発明の癌タンパク質の活性を調節し得る薬剤を同定するための、差次的スクリーニングを包含する。この実施形態において、この方法は、癌タンパク質および競合物質を、第一のサンプル中で混合する工程を包含する。第二のサンプルは、試験化合物、癌タンパク質、および競合物質を含有する。競合物質の結合が、両方のサンプルについて決定され、そしてこれら2つのサンプル間での結合の変化、または差異が、癌タンパク質に結合し得、そしてその活性を潜在的に調節し得る薬剤の存在を示す。すなわち、競合物質の結合が、第一のサンプルに対して第二のサンプルにおいて異なる場合、この薬剤は、癌タンパク質に結合し得る。

40

【0366】

あるいは、示差的スクリーニングが、ネイティブの癌タンパク質に結合するが改変癌タンパク質に結合し得ない薬物候補を同定するために用いられる。例えば、癌タンパク質の構造はモデル化されて、合理的薬物設計において、その部位と相互作用する因子、すなわち部位改変タンパク質(site-modified protein)に一般的に結合

50

しない因子を合成するために用いられる。さらに、ネイティブの癌タンパク質の活性に影響するような薬物候補はまた、そのようなタンパク質の活性の増強または減少のいずれかをする能力について薬物をスクリーニングすることによって同定される。

【0367】

陽性コントロールおよび陰性コントロールが、このアッセイにおいて用いられ得る。好ましくは、コントロールおよび試験サンプルは、統計的に有意な結果を得るために少なくとも三連で実施される。全てのサンプルのインキュベーションは、タンパク質へのこの因子の結合を可能にするのに十分な時間、行われる。インキュベーションに続いて、サンプルを洗浄して非特異的結合物質を含まないようにし、そして結合した、一般に標識した因子の量を決定する。例えば、放射標識を用いる場合、これらのサンプルをシンチレーションカウンターを用いて計数して、結合した化合物の量を決定し得る。

10

【0368】

種々の他の試薬がこのスクリーニングアッセイに関与し得る。これらの試薬としては、最適なタンパク質-タンパク質結合を容易にし、そして／または非特異的相互作用もしくはバックグラウンド相互作用を減少するために用いられる塩、中性タンパク質（例えば、アルブミン）、界面活性剤などのような試薬が挙げられる。このアッセイの効率を他の方法で改善する試薬（例えば、プロテアーゼインヒビター、ヌクレアーゼインヒビター、抗菌剤など）もまた用いられ得る。成分の混合物が、必須の結合を提供する順番で添加される。

【0369】

（本発明のタンパク質をダウンレギュレートまたは阻害するためのポリヌクレオチドの使用）

20

癌のポリヌクレオチド調節因子が、WO 91/04753に記載されるように、リガンド結合分子との結合体の形成によって、標的ヌクレオチド配列を含む細胞へと導入され得る。適切なリガンド結合分子としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：細胞表面レセプター、増殖因子、他のサイトカイン、または細胞表面レセプターに結合する他のリガンド。好ましくは、リガンド結合分子の結合体は、リガンド結合分子がその対応する分子またはレセプターに結合する能力を十分には干渉せず、すなわち、細胞へのセンスオリゴヌクレオチドもしくはアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその結合体バージョンの進入を十分にはブロックしない。あるいは、癌のポリヌクレオチド調節因子が、例えば、WO 90/10448に記載されるように、ポリヌクレオチド-脂質複合体の形成によって標的核酸配列を含む細胞内に導入され得る。アンチセンス分子またはノックアウトモデルおよびノックインモデルの使用もまた、処理方法に加えて、上で議論されるようなスクリーニングアッセイにおいて用いられ得ることが理解される。

30

【0370】

（阻害およびアンチセンスヌクレオチド）

特定の実施形態において、癌関連タンパク質の活性が、アンチセンスポリヌクレオチドまたは阻害性小核RNA（snRNA）（すなわちコードmRNA核酸配列（例えば、本発明の癌タンパク質、mRNA、またはそれらの部分配列）に相補的であり、そして好ましくは、これらに特異的にハイブリダイズし得る核酸）の使用により、ダウンレギュレートされるか、または完全に阻害される。mRNAへのアンチセンスポリヌクレオチドの結合は、mRNAの翻訳および／または安定性を減少させる。

40

【0371】

本発明の文脈において、アンチセンスポリヌクレオチドは、天然に存在するヌクレオチド、または天然に存在するサブユニットもしくはこれらの近縁のホモログから形成される合成種を含み得る。アンチセンスポリヌクレオチドはまた、変化した糖部分または糖間の連結を有し得る。当該分野において使用されることが公知のホスホロチオエートおよび他の硫黄含有種が、例示的にこれらの中に含まれる。アナログは、これらが本発明のヌクレオチドとハイブリダイズするように有効に機能する限り本発明に含まれる。例えば、I s i s P h a r m a c e u t i c a l s、C a r l s b a d、C A；S e q u i t o r、

50

Inc.、Natick、MAを参照のこと。

【0372】

そのようなアンチセンスポリヌクレオチドは、組換え手段を用いて容易に合成され得るか、またはインビトロで合成され得る。そのような合成についての装置は、種々の販売者（Applied Biosystemsが挙げられる）から販売されている。他のオリゴヌクレオチド（例えば、ホスホロチオエートおよびアルキル化誘導体）の調製もまた、当業者に周知である。

【0373】

本明細書中で使用される場合、アンチセンス分子は、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはセンスオリゴヌクレオチドを含む。センスオリゴヌクレオチドは、例えば、アンチセンス鎖への結合により転写をブロックするために用いられ得る。このアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびセンスオリゴヌクレオチドは、癌分子についての標的mRNA（センス）配列または標的DNA（アンチセンス）配列に結合し得る一本鎖核酸配列（RNAまたはDNAのいずれか）を含む。本発明によるアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはセンスオリゴヌクレオチドは、一般的に、少なくとも約12ヌクレオチド、好ましくは、約12ヌクレオチド～約30ヌクレオチドのフラグメントを含む。所定のタンパク質をコードするcDNA配列に基づくアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはセンスオリゴヌクレオチドを誘導する能力は、例えば、Stein&Cohen（Cancer Res. 48:2659（1988））およびvan der Krolら、（BioTechniques 6:958（1988））に記載されている。

【0374】

（リボザイム）

アンチセンスポリヌクレオチドに加えて、リボザイムが、癌関連ヌクレオチド配列の転写を標的化および阻害するために用いられ得る。リボザイムは、他のRNA分子を触媒的に切断するRNA分子である。種々の種類のリボザイムが記載されている。これらのリボザイムとしては、グループIリボザイム、ハンマーヘッドリボザイム、ヘアピンリボザイム、RNase P、およびアックスヘッドリボザイムが挙げられる（例えば、種々のリボザイムの特性の一般的な概説についてはCastanottoら、Adv. in Pharmacology 25:289～317（1994）を参照のこと）。

【0375】

ヘアピンリボザイムの一般的特徴は、例えば、Hampelら、Nucl. Acids Res. 18:299～304（1990）；欧州特許出願番号0360257；米国特許第5,254,678号に記載されている。調製方法は、当業者に周知である（例えば、WO 94/26877；Ojwangら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6340～6344（1993）；Yamadaら、Human Gene Therapy 1:39～45（1994）；Leavittら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:699～703（1995）；Leavittら、Human Gene Therapy 5:1151～120（1994）；およびYamadaら、Virology 205:121～126（1994）を参照のこと）。

【0376】

（表現型スクリーニングにおける調節因子の使用）

1つの実施形態において、試験化合物が、関連する癌発現プロファイルを有する癌細胞の集団に投与される。本明細書において「投与する」または「接触させる」とは、調節因子を、取り込み作用および細胞内作用によってか、または細胞表面での作用によって、細胞に対して作用させるような様式で、この調節因子をその細胞に作用されることを意味する。いくつかの実施形態において、タンパク質様因子（すなわち、ペプチド）をコードする核酸がウイルス構築物（例えば、アデノウイルス構築物またはレトロウイルス構築物）へと付加され、そして細胞へと添加されてこのペプチド因子の発現が達成される（例えば、PCT US97/01019）。調節可能な遺伝子治療系もまた、用いられ得る。一

10

20

30

40

50

且、調節因子を細胞に投与した後、これらの細胞を、所望の場合洗浄し、そして好ましい生理学的条件下で、いくらかの期間インキュベートする。次いで、これらの細胞を、収集し、そして新しい遺伝子発現プロファイルを作製する。従って、例えば、癌組織を、癌の表現型を調節（例えば、誘導または抑制）する因子についてスクリーニングする。発現プロファイルの少なくとも1つの遺伝子、好ましくは多くの遺伝子における変化は、この因子が、癌の活性に対して効果を有することを示す。同様に、生物学的機能またはシグナル伝達経路を変化させることは、調節因子の活性を示す。癌の表現型についてのそのようなシグネチャーを規定することにより、表現型を変化させる新規の薬物についてのスクリーニングが考案される。このアプローチにおいて、薬物標的は既知である必要はなく、元の遺伝子／タンパク質発現スクリーニングプラットフォームにおいて表されている必要もなく、標的タンパク質に対する転写物のレベルが変化する必要もない。機能を阻害する調節因子は、代理マーカーとしての役割を果たす。

10

【0377】

上で概説したとおり、遺伝子または遺伝子産物を評価するために、スクリーニングを実施する。すなわち、特定の示差的に発現された遺伝子を、特定の状態において重要であると同定する工程、遺伝子または遺伝子産物自体の発現のいずれかの調節因子をスクリーニングする工程を実施する。

【0378】

（本発明のペプチドに影響する調節因子の使用）

癌ポリペプチドの活性、または癌表現型の測定を、種々のアッセイを用いて実施する。例えば、癌ポリペプチドの機能に対する調節因子の効果を、上記のパラメーターを試験することにより測定する。活性に影響する生理学的変化が、本発明のポリペプチドに対する試験化合物の影響を評価するために用いられる。インタクトな細胞または動物を用いて機能的結果が決定される場合、種々の効果が、（例えば、固形腫瘍、腫瘍増殖、腫瘍転移、新生血管形成、ホルモン放出、（例えば、ノーザンブロットによる）既知の遺伝マーカーおよび特徴付けられていない遺伝マーカーの両方に対する転写の変化に関連する癌の場合、細胞代謝における変化（例えば、細胞増殖またはpH変化）および細胞内二次的メッセンジャー（例えば、cGMP）の変化の場合に）評価され得る。

20

【0379】

（癌関連配列を同定、特徴付けする方法）

種々の遺伝子配列の発現が、癌に関連する。従って、変異体癌遺伝子または改変体癌遺伝子に基づく障害を決定する。1つの実施形態において、本発明は、改変体癌遺伝子を含む細胞を同定する（例えば、細胞内の少なくとも1つの内因性癌遺伝子の配列の全てまたは一部の存在を決定する）ための方法を提供する。これは、多数の配列決定技術を用いて達成される。本発明は、個体の癌の遺伝子型を同定する（例えば、個体における少なくとも1つの本発明の遺伝子の配列の全てまたは一部を決定する）方法を包含する。これは、一般的に、個体の少なくとも1つの組織（例えば、表1に示される組織）において行われ、そして多数の組織または同じ組織の異なるサンプルの評価を含み得る。この方法は、配列決定した遺伝子の配列を、既知の癌遺伝子（すなわち、野生型遺伝子）の配列と比較して、ファミリーメンバー、ホモログ、変異体、または改変体の存在を決定する工程を包含し得る。次いで、この遺伝子の全てまたは一部の配列を、既知の癌遺伝子の配列と比較して、任意の差異が存在するか否かを決定し得る。これは、多数の既知の相同性プログラム（例えば、BLAST、Bestfitなど）を用いて行われる。本発明の癌遺伝子と既知の癌遺伝子との間の配列の差異の存在は、本明細書中で概説されるように、疾患状態または疾患状態についての傾向に関連する。

30

40

【0380】

好ましい実施形態において、これらの癌遺伝子は、ゲノム中の癌遺伝子のコピー数を決定するためのプローブとして用いられる。これらの癌遺伝子は、癌遺伝子の染色体位置を決定するためのプローブとして用いられる。染色体位置のような情報は、特に、染色体異常（例えば、転座など）が癌遺伝子座において同定される場合、診断または予後診断にお

50

ける使用を見出す。

【0381】

(XIV.) キット／製造の物品)

本明細書中に記載される診断適用および治療適用における使用のために、キットもまた、本発明の範囲内である。そのようなキットは、キャリア、パッケージまたは1つ以上の容器（例えば、バイアル、チューブなど）を受容するように区画に分けられた容器を備え得、これらの容器の各々は、この方法において用いられる1つの別個の元素を含む。例えば、容器は、検出可能に標識されているかまたは標識され得るプローブを含み得る。そのようなプローブは、それぞれ、図2に関連するタンパク質または図2の遺伝子またはメッセージに特異的な抗体またはポリヌクレオチドであり得る。この方法が、標的核酸を検出するための核酸ハイブリダイゼーションを使用する場合、このキットはまた、標的核酸配列を増幅するためのヌクレオチドを含む容器および／またはレポーター手段（例えば、レポーター分子（例えば、酵素標識、蛍光標識、または放射標識）に結合したビオチン結合タンパク質（例えば、アビジンまたはストレプトアビジン））を含む容器も有し得る。このキットは、図2または図3におけるアミノ酸配列の全てもしくは一部またはこれらのアナログ、あるいはそのようなアミノ酸配列をコードする核酸分子を含み得る。

10

【0382】

本発明のキットは、代表的に、上記の容器および商業的立場および使用者の立場から所望される物質（緩衝液、希釈液、ろ紙、針、シリンジ；キャリア、パッケージ、容器、バイアルおよび／またはチューブ、内容物を列挙したラベル、および／または使用のための指示書、ならびに使用のための指示書を有するパッケージ挿入物）を含む1つ以上の他の容器を含む。

20

【0383】

ラベルは、容器上に存在して、この組成物が特定の治療または非治療適用（例えば、診断適用または研究適用）に用いられることを示し得、そしてインビボまたはインビトロでの使用（例えば、本明細書中に記載される使用）のための指示を示し得る。指示および／または他の情報はまた、このキットと共にまたはこのキット上に備えられた挿入物またはラベル上に含まれ得る。

【0384】

用語「キット」および「製造の物品」は、類義語として用いられ得る。

30

【0385】

本発明の別の実施形態において、組成物（例えば、アミノ酸配列、低分子、核酸配列、および／または抗体（例えば、表1に示されるような組織の新形成の診断、予後診断、予防および／または処置のために有用な物質）を備える製造の物品が提供される。製造の物品は、代表的に、少なくとも1つの容器および少なくとも1つの標識を備える。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管が挙げられる。これらの容器は、種々の材料（例えば、ガラスまたはプラスチック）から形成され得る。この容器は、アミノ酸配列、低分子、核酸配列、および／または抗体を保持し得、1つの実施形態において、この容器は、細胞のmRNA発現プロファイルの試験において用いるためのポリヌクレオチドを、この目的のために用いられる試薬とともに保持し得る。

40

【0386】

この容器は、代替的に、特定の状態を処置、診断、予後診断または予防するために有効な組成物を含み得、そして滅菌アクセスポートを備え得る（例えば、この容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針により貫通可能なストッパーを有するバイアルであり得る）。この組成物中の活性因子は、193P1E1Bを特異的に結合し得、かつ193P1E1Bの機能を調節し得る抗体であり得る。

【0387】

このラベルは、容器上にあるか、または容器に添えられ得る。このラベルを形成する文字、番号または他の特徴が容器自体に形成されているかまたはエッチングされている場合、ラベルは、容器上にあり得；それがこの容器をまた保持する容器（receptacle 50

e) またはキャリアの中に存在する場合 (例えば、パッケージ挿入物)、ラベルは、容器に添えられ得る。このラベルは、この組成物が、ある状態 (例えば、表 1 に示す組織の新形成) を診断、処置、予防または予後診断するために用いられることを示し得る。製造の物品は、さらに、第二の容器を備え得、この第二の容器は、薬学的に受容可能な緩衝液 (例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、リンガー溶液、および／またはデキストロース溶液) を含む。その容器は、商業的立場および使用者の立場から所望される他の物質 (他の緩衝液、希釈液、ろ紙、攪拌子、針、シリンジ、ならびに／または指示を有するパッケージ挿入物および／もしくは使用のための指示書) さらに備える。

【実施例】

【0388】

10

本発明の種々の局面が、以下の複数の実施例によりさらに記載および例示される。これらの実施例が、本発明の範囲を限定することは意図されない。

【0389】

(実施例 1: 193P1E1B 遺伝子の cDNA フラグメントの SSH 生成単離)

前立腺癌において過剰発現される遺伝子を単離するために、本発明者らは、前立腺癌異種移植片組織由来の cDNA を使用する抑制サブトラクティブハイブリダイゼーション (Suppression Subtractive Hybridization) (SSH) 手順を使用した。LAPC-9AD 異種移植片を、Charles Sawyer 博士 (UCLA) から得、そして記載されるように作製した (Kleinら、1997、Nature Med. 3: 402-408; Craftら、1999, Cancer Res, 59: 5030-5036)。LAPC-9AD² は、LAPC-9AD 異種移植片組織を、SCID マウスに移植された一片のヒト骨内で増殖させることによって、LAPC-9AD から作製された。次いで、腫瘍を回収し、続いて、皮下的に他の SCID 動物に通過させて、LAPC-9AD² を作製した。

20

【0390】

この 193P1E1B SSH cDNA 配列を、前立腺癌異種移植片 LAPC-9AD² から前立腺癌異種移植片 LAPC-9AD を除いたものからなるサブトラクションから誘導した。RT-PCR によって、193P1E1B cDNA を、前立腺癌プール (LAPC4-AD、LAPC4-AI、LAPC9-AD、LAPC9-AI)、膀胱癌プール、膵臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移性癌プール、腎臓癌プールにおいて高度に発現されると同定し、前立腺癌プールにおいて低い発現が見られ、バイタルプール 1 (腎臓、肝臓、肺) およびバイタルプール 2 (胃、結腸、膵臓) において発現は見られなかった (図 14)。

30

【0391】

227bp の 193P1E1B SSH cDNA は、図 1 に列挙される。全長 193P1E1B cDNA および ORF は、図 2 に記載され、タンパク質配列は、図 3 に列挙される。193P1E1B v. 1、193P1E1B v. 2、193P1E1B v. 3、193P1E1B v. 4、193P1E1B v. 5、193P1E1B v. 6、193P1E1B v. 7、193P1E1B v. 8、193P1E1B v. 11、193P1E1B v. 12、および 193P1E1B v. 13 は、新規なタンパク質であり、以前に記載されていなかった。193P1E1B v. 9 は、仮定タンパク質 (MGC4832) に対して 99% の同一性を示す。193P1E1B v. 10 は、新規な無名のタンパク質 BAC03484. 1 に対して 100% の同一性を示す。

40

【0392】

(材料および方法)

(RNA の単離)

腫瘍組織を、Trizol 試薬 (Life Technologies, Gibco BRL) 中で、10ml/g の組織または 10ml/10⁸ の細胞を用いてホモジネートして、総 RNA を単離した。ポリ A RNA を、Qiagen の Oligotex mRNA Mini および Midi キットを使用して、総 RNA から精製した。総 RNA およ

50

びmRNAを、分光光度分析（O. D. 260 / 280 nm）によって定量し、そしてゲル電気泳動によって分析した。

【0393】

（オリゴヌクレオチド）

以下のHPLCで精製したオリゴヌクレオチドを使用した。

【0394】

【数2】

DPNCDN (cDNA 合成プライマー):

5'TTTTGATCAAGCTT₃₀3' (配列番号 52)

10

アダプター 1:

5'CTAATACGACTCACTATAGGGCTCGAGCGGCCGCCCGGGCAG3' (SEQ ID NO: 53)

3'GGCCCGTCCTAG5' (配列番号 54)

アダプター 2:

5'GTAATACGACTCACTATAGGGCAGCGTGGTCGCGGCCCGAG3' (SEQ ID NO: 55)

3'CGGCTCCTAG5' (配列番号 56)

PCRプライマー1:

5'CTAATACGACTCACTATAGGGC3' (配列番号 57)

20

ネステッドプライマー(NP)1:

5'TCGAGCGGCCGCCCGGGCAGGA3' (配列番号 58)

ネステッドプライマー(NP)2:

5'AGCGTGGTCGCGGCCGAGGA3' (配列番号 59)

（抑制サブトラクティブハイブリダイゼーション）

抑制サブトラクティブハイブリダイゼーション（SSH）を使用して、前立腺癌において差次的に発現し得る遺伝子に対応するcDNAを同定した。このSSH反応は、前立腺癌異種移植片LAPC-9AD²由来のcDNAを使用した。遺伝子193P1E1Bは、前立腺癌異種移植片LAPC-9AD組織を除いた前立腺癌異種移植片LAPC-9AD²に由来した。SSH DNA配列（図1）を同定した。

30

【0395】

前立腺癌異種移植片LAPC-9AD組織由来のcDNAを、「ドライバー」cDNAの供給源として使用し、一方、前立腺癌異種移植片LAPC-9AD²由来のcDNAを、「テスター」cDNAの供給源として使用した。テスターcDNAおよびドライバーcDNAに対応する二重鎖cDNAを、上記のようにして、CLONTECHのPCR-Select cDNA Subtraction Kit、およびプライマーとして1ngのオリゴヌクレオチドDPNCDNを使用して、関連組織から単離されたポリ(A)⁺RNA（2μg）から合成した。第1および第2の鎖合成を、キットの使用者マニュアルプロトコル（CLONTECHプロトコル番号PT1117-1、カタログ番号K1804-1）に記載されるようにして行った。得られたcDNAを、37℃で3時間、DpnIで消化した。消化されたcDNAを、フェノール/クロロホルム（1：1）で抽出し、そしてエタノールで沈殿させた。

40

【0396】

関連の組織供給源（上記を参照のこと）（400ng）由来の、DpnIで消化したcDNA（1μl）を、5μlの水中に希釈することによって、テスターcDNAを作製した。次いで、この希釈したcDNA（2μl、160ng）を、400uのT4 DN

50

Aリガーゼ (CLONTech) を使用して、別個のライゲーション反応で、 $10\mu\text{l}$ の全容量で、 16°C で一晩、 $2\mu\text{l}$ の Adaptor 1 および Adaptor 2 ($10\mu\text{M}$) へとライゲーションした。 $1\mu\text{l}$ の 0.2M EDTA を用いて、 72°C で5分間加熱して、ライゲーションを終了させた。

【0397】

第1のハイブリダイゼーションを、ドライバーcDNA ($1.5\mu\text{l}$ 、 600ng) を、 $1.5\mu\text{l}$ (20ng) の Adaptor 1 連結テスト cDNA および Adaptor 2 連結テスト cDNA を含む2つのチューブのそれぞれに添加することによって実施した。 $4\mu\text{l}$ の最終容量で、これらのサンプルを鉱油で覆い、MJ Research サーマルサイクラーで、 98°C で1.5分間変性し、次いで 68°C で8時間ハイブリダイズさせた。次いで、2つのハイブリダイゼーション産物を、追加の新たな変性ドライバーcDNA ($1\mu\text{l}$) と混合し、そして 68°C で一晩ハイブリダイズさせた。次いで、この第2のハイブリダイゼーション産物を、 20mM Hepes (pH 8.3)、 50mM NaCl、 0.2mM EDTA ($200\mu\text{l}$) 中で希釈し、 70°C で7分間加熱し、そして -20°C で貯蔵した。

10

【0398】

(SSHにより作製した遺伝子フラグメントのPCR増幅、クローニングおよび配列決定)

SSH反応から得られた遺伝子フラグメントを増幅するために、2回のPCR増幅を行った。第1のPCR反応において、希釈した最終ハイブリダイゼーション混合物 ($1\mu\text{l}$) を、 $1\mu\text{l}$ のPCRプライマー1 ($10\mu\text{M}$)、 $0.5\mu\text{l}$ のdNTP混合物 ($10\mu\text{M}$)、 $2.5\mu\text{l}$ の $10\times$ 反応緩衝液 (CLONTech) および $0.5\mu\text{l}$ の $50\times$ Advantage cDNAポリメラーゼ混合物 (CLONTech) に、最終容量 $25\mu\text{l}$ で添加した。PCR1を、以下の条件を使用して実施した。 75°C で5分間、 94°C で25秒、次いで、 94°C で10秒、 66°C で30秒、 75°C で1.5分を27サイクル。5つの別個の第1のPCR反応を、各実験について実施した。その生成物をプールし、そして水で1:10に希釈した。第2のPCR反応について、このプールして希釈した第1のPCR反応からの $1\mu\text{l}$ を、PCRプライマー1の代わりにプライマーNP1およびNP2 ($10\mu\text{M}$) を使用した以外は、PCR1について使用したのと同じ反応混合物に添加した。PCR2を、 94°C で10秒、 68°C で30秒および 72°C で1.5分の10~12サイクルを使用して実施した。このPCR生成物を、2%アガロースゲル電気泳動を使用して分析した。

20

30

【0399】

このPCR生成物を、T/Aベクタークローニングキット (Invitrogen) を使用して、pCR2.1に挿入した。形質転換したE. coliを、青/白選別およびアンピシリン選別に供した。白色コロニーを、選択して採取し、そして96ウェルプレートに配置し、そして液体培養液中で一晩増殖させた。挿入物を同定するために、PCR増幅を、PCR1の条件を使用し、NP1およびNP2をプライマーとして使用して、細菌培養液 1ml について実施した。PCR生成物を、2%アガロースゲル電気泳動を使用して分析した。

40

【0400】

細菌クローンを、96ウェル様式で、20%グリセロール中で貯蔵した。プラスミドDNAを調製し、配列決定し、そしてGenBank、dBestおよびNCI-CGAPデータベースの核酸相同性検索にかけた。

【0401】

(RT-PCR発現分析)

Gibco-BRL Superscript Preamplificationシステムを使用するオリゴ(dT) 12-18のプライミングを用いて、第1の鎖cDNAを、 $1\mu\text{g}$ のmRNAから作製し得る。逆転写酵素と共に 42°C で50分間インキュベートし、次いで、 37°C で20分間、RNAse H処理を行うことを含む製造者のプロト

50

コルを使用した。この反応が完了した後、その容量を、正規化の前に、水で200 μ lまで増やし得た。16の異なる正常なヒト組織由来の第1の鎖cDNAを、Clontechから入手し得る。

【0402】

複数の組織由来の第1の鎖cDNAの正規化を、以下のプライマー：5' atatcgccgcgctcgtcgtcgcacaa3' (配列番号60) および5' agccacacgcagctcatgtgtagaagg3' (配列番号61) を使用して、 β -アクチンを増幅することにより実施した。第1の鎖cDNA (5 μ l) を、50 μ lの総容量 (0.4 μ Mのプライマー、各々0.2 μ MのdNTP、1 $\times$ PCR緩衝液 (Clontech, 10mM Tris-HCl、1.5mM MgCl₂、50mM KCl、pH8.3) および1 $\times$ Klentag DNAポリメラーゼ (Clontech) を含む) で増幅した。5 μ lのPCR反応物を、18サイクル、20サイクルおよび22サイクルで取り出し、そしてアガロースゲル電気泳動に使用し得る。PCRを、MJ Researchサーマルサイクラーを使用して、以下の条件下で実施した：最初の変性工程が、94 $^{\circ}$ Cで15秒間、続いて、94 $^{\circ}$ Cで15分間、65 $^{\circ}$ Cで2分間、72 $^{\circ}$ Cで5秒間を18サイクル、20サイクルおよび22サイクルであり得る。72 $^{\circ}$ Cでの最後の伸長工程を、2分間行った。アガロースゲル電気泳動の後、複数の組織由来の283bpの β -アクチンのバンドのバンド強度を、目視検査により比較した。第1の鎖cDNAの希釈因数を、計算して、22サイクルのPCR後の全ての組織において等しい β -アクチンバンド強度を得た。22サイクルのPCR後の全ての組織において、等しいバンド強度を達成するために、3ラウンドの正規化が必要であり得る。

【0403】

193P1E1B遺伝子の発現レベルを決定するために、5 μ lの正規化した第1の鎖cDNAを、26サイクルおよび30サイクルの増幅を使用するPCRによって分析した。半定量的発現分析を、軽いバンド強度を与えるサイクル数において、PCR産物を比較することによって達成し得る。

【0404】

代表的なRT-PCR発現分析を、図14に示す。RT-PCR発現分析を、複数のサンプル由来の組織のプールを使用して作製した第1の鎖cDNAについて実施した。このcDNAサンプルを、 β -アクチンPCRを使用して正規化して示した。193P1E1Bの強い発現を、前立腺癌異種移植片プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、および転移プールにおいて観察した。前立腺癌プールにおいて、低い発現を観察したが、VP1およびVP2において発現を検出しなかった。

【0405】

(実施例2：全長193P1E1BコードcDNAの単離)

前立腺癌に関与する遺伝子を単離するために、実験を、前立腺癌異種移植片LAPC-9AD²を使用して実施した。遺伝子193P1E1Bは、前立腺癌異種移植片LAPC-9ADを除いた前立腺癌異種移植片LAPC-9AD²からなるサブトラクションから誘導した。SSH DNA配列 (図1) を、193P1E1Bと呼ぶ。193P1E1Bの13個の改変体を、同定した (図2および3)。cDNAクローン193P1E1B v. 1および193P1E1B v. 5を、膀胱癌プールcDNAからクローニングした。193P1E1B v. 9を、LAPC-4AD cDNAライブラリーからクローニングした。全ての他の改変体が、バイオインフォマティック分析によって同定された。

【0406】

193P1E1B v. 1~v. 8は、1つの核酸置換により互いに異なる。193P1E1B v. 1、193P1E1B v. 2、193P1E1B v. 4 193P1E1B v. 7および193P1E1B v. 8は、同じタンパク質をコードするが、193P1E1B v. 5および193P1E1B v. 6は、図12に示されるように1つのアミノ酸置換を含む。

【0407】

62ヌクレオチド配列の非存在は、193P1E1B v. 9において同定した(193P1E1B v. 1の核酸位置907~969)。これは、193P1E1B v. 9のアミノ末端における82-アミノ酸短縮を生じた。他のスプライス改変体を同定し、そして193P1E1B v. 10、193P1E1B v. 11、193P1E1B v. 12および193P1E1B v. 13と呼んだ。193P1E1B v. 1、193P1E1B v. 2、193P1E1B v. 3、193P1E1B v. 4、193P1E1B v. 5、193P1E1B v. 6、193P1E1B v. 7、193P1E1B v. 8、193P1E1B v. 11、193P1E1B v. 12および193P1E1B v. 13は、新規なタンパク質であり、以前に報告されなかった。193P1E1B v. 9は、仮定タンパク質(MGC4832)に対して99%の同一性を示す。193P1E1B v. 10は、新規な無名のタンパク質BAC03484.1に対して100%の同一性を示す。

【0408】

(実施例3:193P1E1Bの染色体マッピング)

染色体の位置決定は、疾患の病因における遺伝子と関連し得る。いくつかの染色体マッピングアプローチが利用可能であり、これには、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)、ヒト/ハムスター放射線ハイブリッド(RH)パネル(Walterら、1994; Nature Genetics 7:22; Research Genetics, Huntsville AL)、ヒト-げっ歯類体細胞ハイブリッドパネル(例えば、Coriell Institute (Camden, New Jersey)から入手可能なようなもの)、および配列決定されそしてマッピングされたゲノムクロンに対するBLAST相同性を使用するゲノムビューアー(NCBI, Bethesda, Maryland)が挙げられる。

【0409】

193P1E1Bは、193P1E1B配列およびNCBI BLASTツール(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/page.cgi?F=HsBlast.html&&ORG=Hs>)にある)を使用して、染色体13q11にマッピングする。この13q11領域は、以前に膀胱癌に関係した(Wada T, Louhelainen J, Hemminki K, Adolfsson J, Wijkstrom H, Norming U, Borgstrom E, Hansson J, Sandstedt B, Steineck G. Bladder cancer: allelic deletions at and around the retinoblastoma tumor suppressor gene in relation to stage and grade. Clin Cancer Res. 2000 Feb; 6(2): 610-5)。

【0410】

(実施例4:193P1E1Bの発現分析)

193P1E1Bの発現を、図14Aに示すように、2セットのプライマーを使用して分析した。第1鎖cDNAを、バイタルプール1(VP1:肝臓、肺および腎臓)、バイタルプール2(VP2、脾臓、結腸および胃)、前立腺癌異種移植片プール(LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAPC-9AD、LAPC-9AI)、正常胸腺、前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移性癌プール、脾臓癌プール、および2人の異なる患者由来のリンパ節への前立腺癌転移から調製した。正規化をアクチンに対するプライマーおよびGAPDHを使用してPCRによって実施した。193P1E1Bに対するプライマーセットA(B)またはプライマーセットB(C)を使用する半定量的PCRを、30サイクルの増幅で行った。2つのプライマーセットAおよびBの位置を示す概略図を、図14Aに示す。プライマーセットAは、190bpのPCR産物を検出し、これは、193P1E1Bの全ての改変体において同定される(図14B)。193P1E1Bの発現は、前立腺癌異種移植

片プール、前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、
卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、膵臓癌プール、およびリンパ節への2つの前
立腺転移において観察されたが、VP1およびVP2に見出されなかった(図14B)。
193P1E1B v. 9と比較した、193P1E1B v. 1~v. 8の発現の量を
試験するために、プライマーセットBを使用して、RT-PCRを実施する実験が行われ
た(図14C)。プライマーセットBは、193P1E1B v. 1~v. 8由来の23
9bpのPCR産物、および193P1E1B v. 9由来の177bpのPCR産物を
検出した。図14Cは、193P1E1B v. 1~v. 8をコードする転写物が、19
3P1E1B v. 9をコードする転写物よりも高いレベルで発現されることを示す。し
かし、両方の転写物は、試験された全ての組織において類似の割合で発現される。

10

【0411】

16人のヒト正常組織における193P1E1Bの拡大(Extensive)ノザン
ブロット分析は、RT-PCRによって観察された発現を確認する(図15)。約3.5
kbおよび約2kbの2つの転写物は、精巣および胸腺においてのみ検出されるが、試験
された任意の他の正常組織において検出されなかった。

【0412】

図16は、前立腺癌異種移植片における193P1E1Bの発現を示す。RNAは、正
常前立腺、ならびに前立腺癌異種移植片、LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAP
C-9AD、およびLAPC-9AIから抽出された。10μgの合計RNA/レーンを
有するノザンブロットを、193P1E1B SSH配列を用いてプローブした。ノザン
ブロット分析は、4つ全ての組織(LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAPC-9
AD、およびLAPC-9AI)において、193P1E1Bの発現を示し、最も低い発
現は、LAPC-9AD組織において検出されたが、正常前立腺においては検出されな
かった。

20

【0413】

患者の癌試料における193P1E1Bの発現を試験するために、以下、膀胱癌、結腸
癌、卵巣癌および転移性癌、ならびに正常前立腺(NP)、正常膀胱(NB)、正常腎臓
(NK)、正常結腸(NC)の各々について、3人の患者プールからRNAを抽出した。
10μgの合計RNA/レーンを有するノザンブロットを、193P1E1B SSH配
列を用いてプローブした(図17)。結果は、膀胱癌プール、結腸癌プール、卵巣癌プ
ールおよび転移性癌プールにおいて、193P1E1Bの発現を示すが、試験されたいかな
る正常組織において発現を示さない。

30

【0414】

ノザンブロットによる個々の膀胱癌組織の分析は、2つの膀胱癌細胞株、および試験さ
れた3つの膀胱癌患者試料において193P1E1Bの発現を示すが、正常膀胱組織にお
いて発現は示さない(図18)。

【0415】

図19は、癌転移患者試料における193P1E1Bの発現を示す。RNAを、以下の
癌転移組織、肺への結腸転移、リンパ節への肺転移、皮膚への肺転移、およびリンパ節へ
の乳房転移、ならびに正常膀胱(NB)、正常肺(NL)、正常乳房(NBr)、および
正常卵巣(NO)から抽出した。10μgの合計RNA/レーンを有するノザンブロット
を、193P1E1B配列を用いてプローブした。キロベース(kb)のサイズ標準を、
その部位に示す。結果は、4つ全ての異なる癌転移サンプルにおいて193P1E1Bの
発現を示すが、試験された正常組織において発現を示さない。

40

【0416】

図20は、膵臓癌患者標本、卵巣癌患者標本および精巣癌患者標本における193P1
E1Bの発現を示す。RNAを、癌患者から単離された膵臓癌(P1)、卵巣癌(P2、
P3)、および精巣癌ならびに正常膵臓(NPa)から抽出した。10μgの総RNA/
レーンのノザンブロットを、193P1E1B配列でプローブした。キロベース(kb)
)のサイズ標準を横に示す。結果は、膵臓癌、卵巣癌および精巣癌標本において193P

50

1 E 1 B の発現を示すが、正常膵臓においては示されない。

【0417】

図21は、患者癌標本に比べた、正常な標本における193P1E1Bの発現を示す。第1鎖cDNAを、正常組織（胃、脳、心臓、肝臓、脾臓、骨格筋、精巣、前立腺、膀胱、腎臓、結腸、肺および膵臓）のパネルから調製し、患者癌プール（前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、膵臓癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、LAPC前立腺異種移植片プール（XP））のパネルから調製し、2人の異なる患者由来の、リンパ節への前立腺癌転移（PMLN2）から調製した。正規化を、アクチンに対するプライマーを使用して、PCRによって実施した。図14に記載されるようにプライマーセットAを使用して、半定量的PCRを、26サイクルおよび30サイクルの増幅で実施した。サンプルをアガロースゲル上で流し、PCR産物を、AlphaImagerソフトウェアを使用して定量した。相対的発現を、アクチンプライマーを使用して得られたシグナルに対して正規化することによって計算した。結果は、試験された全ての正常組織のうちで、正常な精巣における制限された193P1E1B発現を示す。193P1E1B発現は、膀胱、結腸、肺、膵臓、卵巣、乳癌において強くアップレギュレートされ、前立腺癌および腎臓癌においてより少ない程度までアップレギュレートされた。

10

【0418】

193P1E1Bはまた、子宮癌患者標本、黒色腫癌患者標本および骨癌患者標本において発現されることが示された。第1鎖cDNAを、子宮癌患者癌標本（A）、黒色腫癌標本および骨癌標本（B）のパネルから調製した。193P1E1Bに対するプライマーを使用して、半定量的PCRを、26サイクルおよび30サイクルの増幅で実施した。サンプルをアガロースゲル上で流し、PCR産物を、AlphaImagerソフトウェアを使用して定量した。発現を、無、低、または強として記録した。結果は、試験された子宮癌患者標本の大部分ならびに2つの黒色腫癌標本および試験された骨腫瘍において、193P1E1Bの発現を示す。

20

【0419】

193P1E1B発現は、癌-前立腺遺伝子の名残である。正常精巣に対して制限された正常組織発現、ならびに前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、乳癌および膵臓癌において検出されるアップレギュレーションは、ヒト癌に対する潜在的な治療標的および診断マーカーである。

30

【0420】

（実施例5：193P1E1Bの転写改変体）

転写改変体は、選択的転写または選択的スプライシングによって生じる同一遺伝子由来の成熟mRNAの改変体である。選択的転写産物は、同一遺伝子からの転写産物であるが、異なる点で転写を開始する。スプライシング改変体は、同一転写産物から差示的にスプライシングされたmRNA改変体である。真核生物において、複数のエキソンを有する遺伝子（multi-exon gene）が、ゲノムDNAから転写される場合、最初のRNAがスプライシングされて、エキソンのみを有しかつアミノ酸配列への翻訳に使用される、機能的mRNAを産生する。従って、所定の遺伝子は、0個〜多くの選択的転写産物を有し得、そして各転写産物は、0個〜多くのスプライシング改変体を有し得る。各転写産物改変体は、独特のエキソン構成（makeup）を有し、そしてオリジナルの転写産物由来の異なるコード部分および／または非コード部分（5'末端または3'末端）を有し得る。転写産物改変体は、同一または同様の機能を有する同様または異なるタンパク質をコードしても、異なる機能を有するタンパク質をコードしてもよく、そして同一の時点で同一組織に発現しても、同一の時点で異なる組織に発現しても、異なる時点で同一の組織に発現しても、異なる時点で異なる組織に発現してもよい。転写産物改変体によりコードされるタンパク質は、同様または異なる細胞内局在または細胞外局在（例えば、分泌型対細胞内）を有し得る。

40

【0421】

50

転写産物改変体は、当該分野において認識された種々の方法によって同定される。例えば、選択的な転写産物およびスプライシング改変体は、全長クローニング実験によって同定され、または全長転写産物およびEST配列の使用によって、同定される。第1に、全てのヒトESTを、互いと直接的または間接的に同一性を示すクラスターにグループ化した。第2に、同一クラスター中のESTをさらに、サブクラスターにグループ化し、そしてコンセンサス配列に集合させた。オリジナルの遺伝子配列を、コンセンサス配列または他の全長配列と比較する。各コンセンサス配列は、その遺伝子についての潜在的なスプライシング改変体である。全長クローニングではない改変体が同定された場合でさえ、その改変体のその部分は、当該分野において公知の技術を使用する抗原生成および全長スプライシング改変体のさらなるクローニングに非常に有用である。

10

【0422】

さらに、ゲノム配列に基づいて転写産物改変体を同定するコンピュータープログラムが、当該分野において利用可能である。ゲノムベースの転写産物改変体同定プログラムとしては、FgenesH (A. SalamovおよびV. Solovyev, 「Ab initio gene finding in Drosophila genomic DNA」 *Genome Research*. 2000 April; 10 (4): 516-22); Grail (URL compbio.ornl.gov/Grail-bin/EmptyGrailForm) および GenScan (URL genes.mit.edu/GENSCAN.html) が挙げられる。スプライシング改変体同定プロトコルの一般的議論については、例えば、以下を参照のこと: Southan, C., A genomic perspective on human proteases, *FEBS Lett.* 2001 Jun 8; 498 (2-3): 214-8; de Souza, S. J. ら, Identification of human chromosome 22 transcribed sequences with ORF expressed sequence tags, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2000 Nov 7; 97 (23): 12690-3。

20

【0423】

転写産物改変体のパラメーターをさらに確認するために、種々の技術（例えば、全長クローニング、タンパク質確認 (Proteomic Validation)、PCRベースの確認、および5' RACE確認など）が当該分野において利用可能である（例えば、タンパク質確認: Brennan, S. O. ら, Albumin banks peninsula: a new termination variant characterized by electrospray mass spectrometry, *Biochem Biophys Acta*. 1999 Aug 17; 1433 (1-2): 321-6; Ferranti P ら, Differential splicing of pre-messenger RNA produces multiple forms of mature caprine alpha(s1)-casein, *Eur J Biochem*. 1997 Oct 1; 249 (1): 1-7を、PCRベースの確認については: Wellmann S ら, Specific reverse transcription-PCR quantification of vascular endothelial growth factor (VEGF) splice variants by LightCycler technology, *Clin Chem*. 2001 Apr; 47 (4): 654-60; Jia, H. P. ら, Discovery of new human beta-defensins using a genomics-based approach, *Gene*. 2001 Jan 24; 263 (1-2): 211-8を、PCRベースの確認および5' RACE確認については: Bringle, K. E. ら, Organization of the murine reduced folate carrier gene and identification of variant splice forms, *Biochem Biophys Acta*. 1997 Aug 7; 135

30

40

50

3 (2) : 191-8を参照のこと)。

【0424】

ゲノム領域が癌において調節されることは、当該分野において公知である。遺伝子がマッピングするゲノム領域が特定の癌において調節される場合、その遺伝子の選択的な転写産物またはスプライシング改変体もまた調節される。193P1E1Bは癌に関連する特定の発現プロファイルを有するということが、本明細書中に開示される。193P1E1Bの選択的な転写産物およびスプライシング改変体はまた、同一または異なる組織における癌に関与し得、従って腫瘍関連マーカー／抗原として働く。

【0425】

全長遺伝子およびEST配列を使用して、3つの転写改変体が、同定され、193P1E1B v. 7、193P1E1B v. 8および193P1E1B v. 9として指定された。193P1E1B v. 1と比較して、転写改変体193P1E1B v. 7は、図12に示されるように、改変体193P1E1B v. 1からエキソン10および11をスプライシング切断された。改変体193P1E1B v. 8は、改変体193P1E1B v. 1のセグメント1931と1932との間に36塩基を挿入し、そして改変体193P1E1B v. 9は、改変体193P1E1B v. 1の位置1136と1163を36塩基で置換した。理論的には、空間的順序におけるエキソンの各々の異なる組合せ（例えば、エキソン2およびエキソン3）は、潜在的なスプライシング改変体である。表LI～LXXは、改変体ごとの塩基を示す。表LI、LV、LIX、LXIII、およびLXVIIは、転写改変体のヌクレオチド配列を示す。表LII、LVI、LX、LXIV、およびLXVIIIは、転写改変体と193P1E1B v. 1の核酸配列とのアライメントを示す。表LIII、LVII、LXI、LXV、およびLXIXは、同定されたリーディングフレーム方向について転写改変体のアミノ酸翻訳を説明する。表LIV、LVIII、LXII、LXVI、およびLXXは、スプライシング改変体によってコードされるアミノ酸配列と193P1E1B v. 1のアミノ酸配列とのアライメントを示す。

【0426】

(実施例6：193P1E1Bの単一ヌクレオチド多型)

単一ヌクレオチド多型 (SNP) は、ヌクレオチド配列中の特定の位置での単一塩基対改変である。ゲノムの任意の所定の点で、可能な4つのヌクレオチド塩基対 (A/T、C/G、G/CおよびT/A) が存在する。遺伝子型とは、個体のゲノム中の1つ以上の位置の特定の塩基対配列をいう。ハプロタイプとは、しばしば、1つの遺伝子の文脈でまたはいくつかの密接に連結する遺伝子の文脈で、同一のDNA分子（または、高等生物において同一の染色体）上の1つより多い位置の塩基対配列をいう。cDNA上に生じるSNPは、cSNPと呼ばれる。これらのcSNPは、その遺伝子によってコードされるタンパク質のアミノ酸を変化し得、従ってそのタンパク質の機能を変化し得る。いくつかのSNPは、遺伝的疾患を生じ；他は、個体間の表現型および環境因子（食餌および薬物を含む）に対する応答における定量的バリエーションに寄与する。従って、SNPおよび／または対立遺伝子の組み合わせ（ハプロタイプと呼ばれる）は、多くの適用（遺伝的疾患の診断、薬物反応および投薬量の決定、疾患を担う遺伝子の同定、および個体間での遺伝的関係の分析を含む）を有する (P. Nowotny, J. M. KwonおよびA. M. Goate, 「SNP analysis to dissect human traits」 Curr. Opin. Neurobiol. 2001 Oct; 11 (5) : 637-641; M. PirmohamedおよびB. K. Park, 「Genetic susceptibility to adverse drug reactions」 Trends Pharmacol. Sci. 2001 Jun; 22 (6) : 298-305; J. H. Riley, C. J. Allan, E. LaiおよびA. Roses, 「The use of single nucleotide polymorphisms in the isolation of common disease genes」 Pharmacogenomics. 2000 Feb; 1 (1) : 39-47

; R. Judson, J. C. Stephens および A. Windemuth, 「The predictive power of haplotypes in clinical response」 *Pharmacogenomics*. 2000 feb; 1 (1) : 15-26)。

【0427】

SNPは、当該分野において受容された種々の方法によって同定される (P. Bean, 「The promising voyage of SNP target discovery」 *Am. Clin. Lab.* 2001 Oct-Nov; 20 (9) : 18-20; K. M. Weiss, 「In search of human variation」 *Genome Res.* 1998 Jul; 8 (7) : 691-697; M. M. She, 「Enabling large-scale pharmacogenetic studies by high-throughput mutation detection and genotyping technologies」 *Clin. Chem.* 2001 Feb; 47 (2) : 164-172)。例えば、SNPは、ゲルベースの方法 (例えば、制限フラグメント長多型 (RFLP) および変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE)) によって多型を示すDNAフラグメントを配列決定することによって同定される。これらはまた、異なる個体からプールされたDNAサンプルの直接配列決定によってか、または異なるDNAサンプルからの配列を比較することによって、見出され得る。公的データベースおよび私的データベースにおける配列データの迅速な蓄積を用いて、コンピュータープログラム (Z. Gu, L. Hillier および P. Y. Kwok, 「Single nucleotide polymorphism hunting in cyberspace」 *Hum. Mutat.* 1998; 12 (4) : 221-225) を使用して配列を比較することによって、SNPが見出され得る。SNPが確認され得、そして個体の遺伝型またはハプロタイプは、直接配列決定およびハイスループットマイクロアレイを含む種々の方法によって決定され得る (P. Y. Kwok, 「Methods for genotyping single nucleotide polymorphisms」 *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2 : 235-258; M. Kokoris, K. Dix, K. Moynihan, J. Mathis, B. Erwin, P. Grass, B. Hines および A. Duesterhoeft, 「High-throughput SNP genotyping with the Masscode system」 *Mol. Diagn.* 2000 Dec; 5 (4) : 329-340)。上記の方法を使用して、7つのSNPが、元の転写物 193P1E1B v. 1において、位置 57 (A/G)、792 (C/G)、804 (C/A)、1253 (G/A)、1564 (A/G)、2268 (C/T) および 2387 (C/T) において同定された。代替的対立遺伝子を有する転写物またはタンパク質は、それぞれ、193P1E1B v. 2、193P1E1B v. 3、193P1E1B v. 4、193P1E1B v. 5 および 193P1E1B v. 6 として指定される。図10は、SNP変体の概略的アライメントを示す。図11は、ヌクレオチド変体に対応する、タンパク質変体の概略的アライメントを示す。変体1と同じアミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列変体は、図11に示されない。ここでは、別に示されているが、SNPのこれらの対立遺伝子は、異なる組合せ (ハプロタイプ) で、そして転写変体のいずれか1つ (例えば、193P1E1B v. 9) (SNPの配列の内容を含む) で、存在し得る。

【0428】

(実施例7：原核生物系における組換え193P1E1Bの産生)

原核生物細胞において組換え193P1E1Bを発現させるために、全長または部分長の193P1E1B cDNA配列を、当該分野において公知の種々の発現ベクターのいずれか1つ中にクローニングし得る。193P1E1Bの以下の領域の1つ以上を、これらの構築物中に発現させる：変体5または変体2のアミノ酸1~412；または、変体10のアミノ酸1~388；あるいは、193P1E1B、その変体もしくはアナ

ログ由来の任意の 8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個、30 個、またはそれより多く連続するアミノ酸。特定の実施形態において、少なくとも改変体の間で共有されないアミノ酸をコードする 193 P 1 E 1 B の領域が、発現される。

【0429】

(A. インビトロでの転写構築物および翻訳構築物)

p C R I I : R N A インサイチュ研究のための 193 P 1 E 1 B のセンスおよびアンチセンスの R N A プローブを作製するために、p C R I I 構築物 (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d C A) を作製する (これは、193 P 1 E 1 B c D N A の全体またはフラグメントのいずれかをコードする)。p C R I I ベクターは、挿入物に隣接する S p 6 プロモーターおよび T 7 プロモーターを有し、R N A インサイチュハイブリダイゼーション実験におけるプローブとして使用するための 193 P 1 E 1 B R N A の転写を駆動する。これらのプローブは、R N A レベルで 193 P 1 E 1 B の細胞発現および組織発現を分析するために用いられる。193 P 1 E 1 B 遺伝子の c D N A アミノ酸コード領域を表す、転写された 193 P 1 E 1 B R N A を、193 P 1 E 1 B タンパク質を合成するための T n T^{T M} C o u p l e d R e t i c u l o l y s a t e S y s t e m (P r o m e g a , C o r p . , M a d i s o n , W I) のようなインビトロでの翻訳系において用いる。

10

【0430】

(B. 細菌構築物)

p G E X 構築物: 細菌において組換え 193 P 1 E 1 B タンパク質 (これは、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (G S T) タンパク質に融合される) を産生するために、193 P 1 E 1 B c D N A タンパク質コード配列の全てまたは一部を、p G E X-6 P-1 または p G E X ファミリーの任意の他の G S T-融合ベクター (A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h , P i s c a t a w a y , N J) 中にクローニングすることによって、G S T 遺伝子に融合させる。これらの構築物は、アミノ末端で融合した G S T およびカルボキシル末端の 6 つのヒスチジンエピトープ (6 × H i s) を有する組換え 193 P 1 E 1 B タンパク質配列の制御された発現を可能にする。この G S T および 6 × H i s タグは、適切なアフィニティマトリクスを用いて誘導された細菌からの組換え融合タンパク質の精製を可能にし、そして抗 G S T 抗体および抗 H i s 抗体を用いて融合タンパク質の認識を可能にする。6 × H i s タグは、例えば、オープンリーディングフレーム (O R F) の 3' 末端のクローニングプライマーへの 6 つのヒスチジンコドンの付加により作製される。タンパク質切断部位 (例えば、p G E X-6 P-1 中の P r e S c i s s i o n^{T M} 認識部位) を用いて、193 P 1 E 1 B 関連タンパク質から G S T タグの切断を可能にし得る。アンピシリン耐性遺伝子および p B R 3 2 2 起点は、E. c o l i 中での p G E X プラスミドの選択および維持を可能にする。

20

30

【0431】

p M A L 構築物: 細菌において、マルトース結合タンパク質 (M B P) に融合される組換え 193 P 1 E 1 B タンパク質を産生するために、193 P 1 E 1 B c D N A タンパク質コード配列の全てまたは一部を、p M A L-c 2 X ベクターおよび p M A L-p 2 X ベクター (N e w E n g l a n d B i o l a b s , B e v e r l y , M A) へとクローニングすることにより M B P 遺伝子に融合する。これらの構築物は、アミノ末端で融合した M B P およびカルボキシル末端の 6 × H i s エピトープタグを有する組換え 193 P 1 E 1 B タンパク質配列の制御された発現を可能にする。この M B P および 6 × H i s タグは、適切なアフィニティマトリクスを用いて誘導された細菌からの組換え融合タンパク質の精製を可能にし、そして抗 M B P 抗体および抗 H i s 抗体を用いる融合タンパク質の認識を可能にする。6 × H i s エピトープタグは、3' クローニングプライマーへの 6 つのヒスチジンコドンの付加により作製される。第 X a 因子認識部位は、193 P 1 E 1 B からの p M A L タグの切断を可能にする。p M A L-c 2 X ベクターおよび p M A L-

40

50

p 2 Xベクターは、それぞれ、細胞質または周辺質において組換えタンパク質を発現するように最適化される。周辺質発現は、ジスルフィド結合を有するタンパク質の折畳みを増大させる。

【0432】

p E T構築物：細菌細胞において、193 P 1 E 1 Bを発現させるために、193 P 1 E 1 B c D N Aタンパク質コード配列の全てまたは一部を、p E Tファミリーのベクター（Novagen, Madison, WI）へとクローニングする。これらのベクターは、可溶性を増大させるタンパク質（例えば、Nus Aおよびチオレドキシン（Trx））、および組換えタンパク質の精製および検出を補助するエピトープタグ（例えば、6 × HisおよびS-TagTM）への融合を用いておよび用いずに、細菌における組換え193 P 1 E 1 Bタンパク質の緊密に制御された発現を可能にする。例えば、構築物を、p E T Nus A融合系43.1を利用して作製して、その結果、193 P 1 E 1 Bタンパク質の領域が、Nus Aへのアミノ末端融合物として発現される。

【0433】

（C. 酵母構築物）

p E S C構築物：組換えタンパク質の作製および機能の研究のために、酵母種Saccharomyces cerevisiaeにおいて193 P 1 E 1 Bを発現させるために、193 P 1 E 1 B c D N Aタンパク質コード配列の全てまたは一部を、p E S Cファミリーのベクター（これらの各々は、His3、TRP1、LEU2、およびURA3という4つの選択マーカーの内1つを含む）（Stratagene, La Jolla, CA）中にクローニングする。これらのベクターは、同じ酵母細胞中にFlagTMまたはMycエピトープタグのいずれかを含む、2つまでの異なる遺伝子またはクローニングされた配列の同じプラスミドからの、制御された発現を可能にする。この系は、193 P 1 E 1 Bのタンパク質-タンパク質相互作用を確認するために有用である。さらに、酵母における発現は、真核生物細胞において発現される場合に見出される類似の翻訳後修飾（例えば、グリコシル化およびリン酸化）を生じる。

【0434】

p E S P構築物：酵母種Saccharomyces pombeにおいて193 P 1 E 1 Bを発現させるために、193 P 1 E 1 B c D N Aタンパク質コード配列の全てまたは一部を、p E S Pファミリーのベクターにクローニングする。これらのベクターは、アミノ末端またはカルボキシル末端のいずれかにおいて、組換えタンパク質の精製を補助するGSTへ融合される、193 P 1 E 1 Bタンパク質配列の制御された高レベル発現を可能にする。FlagTMエピトープタグは、抗FlagTM抗体を用いる組換えタンパク質の検出を可能にする。

【0435】

（実施例8：高等真核生物系における組換え193 P 1 E 1 Bの産生）

（A. 哺乳動物構築物）

真核生物細胞において組換え193 P 1 E 1 Bを発現させるために、193 P 1 E 1 B c D N A配列の全長または部分長を、当該分野で公知の種々の発現ベクターのいずれか1つの中にクローニングし得る。193 P 1 E 1 Bの以下の領域の1つ以上が、これらの構築物において発現される：アミノ酸1～412；または193 P 1 E 1 B、これらの改変体もしくはアナログ由来の任意の8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30個以上連続するアミノ酸。

【0436】

これらの構築物を、293 T細胞のような広範な種々の哺乳動物細胞のいずれか1つの中にトランスフェクトし得る。トランスフェクトされた293 T細胞溶解物を、本明細書中に記載される抗193 P 1 E 1 Bポリクローナル血清を用いてプローブし得る。

【0437】

p c D N A 4 / H i s M a x構築物：哺乳動物細胞において193 P 1 E 1 Bを発現さ

10

20

30

40

50

せるために、193P1E1Bの、193P1E1B ORFまたはその一部を、p c D N A 4 / H i s M a x V e r s i o n A (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) へとクローニングする。タンパク質発現を、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターおよびSP16翻訳エンハンサーから駆動する。この組換えタンパク質は、アミノ末端に融合されたX p r e s s ^{T M} および6つのヒスチジン (6×H i s) エピトープを有する。このp c D N A 4 / H i s M a x ベクターはまた、ラージT抗原を発現する細胞株におけるエピソーム複製および単純なベクターレスキューのためのSV40起点と共に、mRNA安定性を増大するための、ウシ成長ホルモン (BGH) ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列を含む。ゼオシン耐性遺伝子は、タンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子およびC o l E 1 起点は、E . c o l i におけるプラスミドの選択および維持を可能にする。 10

【0438】

p c D N A 3 . 1 / M y c H i s 構築物：哺乳動物細胞において193P1E1Bを発現させるために、コンセンサスK o z a k 翻訳開始部位を有する193P1E1Bの、193P1E1B ORFまたはその一部を、p c D N A 3 . 1 / M y c H i s V e r s i o n A (I n v i t r o g e n , C a r l s b a d , C A) 中にクローニングする。タンパク質発現は、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターから駆動される。この組換えタンパク質は、そのカルボキシル末端に融合されたm y c エピトープおよび6×H i s エピトープを有する。p c D N A 3 . 1 / M y c H i s ベクターはまた、ラージT抗原を発現する細胞株におけるエピソーム複製および単純なベクターレスキューのためのSV40起点と共に、mRNA安定性を増大するための、ウシ成長ホルモン (BGH) ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列を含む。ネオマイシン耐性遺伝子を用い得る。なぜならば、ネオマイシン耐性遺伝子は、タンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子およびC o l E 1 起点は、E . c o l i におけるプラスミドの選択および維持を可能にするからである。 20

【0439】

p c D N A 3 . 1 / C T - G F P - T O P O 構築物：哺乳動物細胞において193P1E1Bを発現し、そして蛍光を用いる組換えタンパク質の検出を可能にするために、コンセンサスK o z a k 翻訳開始部位を有する193P1E1Bの、193P1E1B ORFまたはその一部を、p c D N A 3 . 1 / C T - G F P - T O P O (I n v i t r o g e n , C A) へとクローニングする。タンパク質発現は、サイトメガロウイルス (CMV) プロモーターから誘導される。組換えタンパク質は、非侵襲的なインビボでの検出および細胞生物学研究を容易にする、カルボキシル末端に融合された緑色蛍光タンパク質 (GFP) を有する。p c D N A 3 . 1 C T - G F P - T O P O ベクターはまた、ラージT抗原を発現する細胞株におけるエピソーム複製および単純なベクターレスキューのためのSV40起点と共に、mRNA安定性を増大するための、ウシ成長ホルモン (BGH) ポリアデニル化シグナルおよび転写終結配列を含む。ネオマイシン耐性遺伝子は、タンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子およびC o l E 1 起点は、E . c o l i におけるプラスミドの選択および維持を可能にする。アミノ末端GFP融合物を有するさらなる構築物は、193P1E1Bタンパク質の全体の長さにわたるp c D N A 3 . 1 / N T - G F P - T O P O において作製される。 40

【0440】

P A P t a g : 193P1E1Bの、193P1E1B ORF、またはその一部を、p A P t a g - 5 (G e n H u n t e r C o r p . N a s h v i l l e , T N) へとクローニングする。この構築物は、193P1E1Bタンパク質のカルボキシル末端のアルカリホスファターゼ融合物 (これは、一方で、アミノ末端にI g G κシグナル配列を融合している) を作製する。アミノ末端I g G κシグナル配列を有するアルカリホスファターゼが193P1E1Bタンパク質のアミノ末端に融合されている構築物もまた作製される。得られた組換え193P1E1Bタンパク質は、トランスフェクトされた哺乳動物細胞の培地への分泌のために最適化され、そして193P1E1Bタンパク質と相互作用する 50

リガンドまたはレセプターのようなタンパク質を同定するために用いられ得る。タンパク質発現は、CMVプロモーターから誘導され、そして組換えタンパク質はまた、検出および精製を容易にするカルボキシル末端で融合されたmycおよび6×Hisエピトープを含む。ベクター中に存在するゼオシン耐性遺伝子は、組換えタンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子は、E. coli中のプラスミドの選択を可能にする。

【0441】

pTag5: 193P1E1Bの193P1E1B ORF、またはその一部を、pTag-5中にクローニングする。このベクターは、pAPtagに類似するが、アルカリホスファターゼ融合物を含まない。この構築物は、アミノ末端IgGκシグナル配列、ならびに検出およびアフィニティー精製を容易にするカルボキシル末端のmycおよび6×Hisエピトープタグを有する、193P1E1Bタンパク質を産生する。得られた組換え193P1E1Bタンパク質を、トランスフェクトした哺乳動物細胞の培地への分泌のために最適化し、そして免疫原またはリガンドとして使用して、193P1E1Bタンパク質と相互作用するリガンドまたはレセプターのようなタンパク質を同定する。タンパク質発現は、CMVプロモーターから駆動される。ベクター中に存在するゼオシン耐性遺伝子は、タンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子は、E. coli中のプラスミドの選択を可能にする。

【0442】

PsecFc: 193P1E1Bの193P1E1B ORF、またはその一部をまた、psecFc中にクローニングする。このpsecFcベクターをヒト免疫グロブリンG1(IgG)Fc(ヒンジ領域、CH2領域、CH3領域)をpSecTag2(In vivo, California)中にクローニングすることにより、アセンブリした。この構築物は、193P1E1Bタンパク質のカルボキシル末端のIgG1Fc融合物を生成し、その一方で、IgGκシグナル配列をN-末端に融合した。マウスIgG1Fc領域を利用する193P1E1B融合物もまた、使用される。得られた組換え193P1E1Bタンパク質を、トランスフェクトした哺乳動物細胞の培地への分泌のために最適化し、そして免疫原としてか、または193P1E1Bタンパク質と相互作用するリガンドまたはレセプターのようなタンパク質を同定するために用い得る。タンパク質発現は、CMVプロモーターから駆動される。ベクター中に存在するハイグロマイシン耐性遺伝子は、組換えタンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子は、E. coli中のプラスミドの選択を可能にする。

【0443】

pSRα構築物: 193P1E1Bを構成的に発現する哺乳動物細胞株を、作製するために、193P1E1Bの193P1E1B ORFまたはその一部を、pSRα構築物中にクローニングする。両栄養性のレトロウイルスおよびエコトロピックレトロウイルスを、それぞれ、293T-10A1パッケージング株中へのpSRα構築物のトランスフェクション、またはpSRαおよびヘルパープラスミド(欠失したパッケージング配列を含む)の293細胞中への共トランスフェクションにより作製する。このレトロウイルスを用いて、種々の哺乳動物細胞株を感染させ、クローニングされた遺伝子である193P1E1Bの宿主細胞株への組みこみを生じさせる。タンパク質発現は、長い末端反復配列(LTR)から駆動される。ベクター中に存在するネオマイシン耐性遺伝子は、タンパク質を発現する哺乳動物細胞の選択を可能にし、そしてアンピシリン耐性遺伝子およびColE1起点は、E. coli中のプラスミドの選択および維持を可能にする。その後、このレトロウイルスベクターを、例えば、PC3細胞、NIH 3T3細胞、Tsupr1細胞、293細胞またはRat-1細胞を用いる、種々の細胞株の感染および産生のために用い得る。

【0444】

さらなるpSRα構築物を、抗FLAG抗体を用いる検出を可能にするために、193P1E1B配列のカルボキシル末端に、FLAGTMタグのようなエピトープタグを融合

10

20

30

40

50

して作製する。例えば、FLAGTM配列 5' gat tac aag gat gac
gac gat aag 3' (配列番号 62) を、ORF の 3' 末端にてクローニング
プライマーに付加する。さらなる pSRα 構築物を、全長 193 P1E1B タンパク質の
アミノ末端およびカルボキシル末端の GFP および myc / 6 × His 融合タンパク質の
両方を産生させるために作製する。

【0445】

さらなるウイルスベクター：さらなる構築物を、193 P1E1B のウイルス媒介送達
および発現のために作製する。193 P1E1B の高レベル発現につながる高ウイルス力
価を、アデノウイルスベクターおよびヘルペスアンプリコンベクターのようなウイルス送
達系において達成する。193 P1E1B コード配列またはそのフラグメントを、PCR
により増幅し、そして AdEasy シェトルベクター (Stratagene) へとサブ
クローニングする。組換えおよびウイルスパッケージングを、アデノウイルスベクターを
作製するために製造業者の指示書に従って実施する。あるいは、193 P1E1B コード
配列またはそのフラグメントを、HSV-I ベクター (Imagenex) へとクローニン
グして、ヘルペスウイルスベクターを作製する。その後、このウイルスベクターを、PC
3 細胞、NIH 3T3 細胞、293 細胞または rat-1 細胞のような種々の細胞株の
感染のために用いる。

【0446】

調節された発現系：哺乳動物細胞における 193 P1E1B の発現を制御するために、
193 P1E1B のコード配列またはその一部を、T-Rex System (Invitrogen) 20
(Invitrogen)、GeneSwitch System (Invitrogen)、およ
び緊密に制御された Ecdysone System (Stratagene) のような
調節された哺乳動物発現系へとクローニングする。これらの系は、組換え 193 P1E1
B の時間依存効果および濃度依存効果の研究を可能にする。その後、これらのベクターは
、PC3 細胞、NIH 3T3 細胞、293 細胞、または rat-1 細胞のような種々の
細胞株における 193 P1E1B の発現を制御するために用いられる。

【0447】

(B. バキュロウイルス発現系)

バキュロウイルス発現系において組換え 193 P1E1B タンパク質を産生するために
、193 P1E1B ORF、またはその一部を、バキュロウイルス移入ベクターである 30
pBlueBac 4.5 (Invitrogen) (これは、N 末端に His タグを提供する) へとクローニングする。具体的には、pBlueBac-193 P1E1B を、
ヘルパープラスミド pBac-N-Blue (Invitrogen) と共に、SF9 (S
podoptera frugiperda) 昆虫細胞へと共トランスフェクトして、
組換えバキュロウイルスを作製する (詳細については、Invitrogen の指示マニ
ュアルを参照のこと)。次いで、バキュロウイルスを、細胞上清から収集し、そしてプ
ラークアッセイにより精製する。

【0448】

次いで、組換え 193 P1E1B タンパク質を、精製したバキュロウイルスを用いる H
ighFive 昆虫細胞 (Invitrogen) の感染により、作製する。組換え 19 40
3 P1E1B タンパク質を、抗 193 P1E1B または抗 His タグ抗体を用いて検出し
得る。193 P1E1B タンパク質を、精製し、そして種々の細胞ベースのアッセイにお
いて、または 193 P1E1B に特異的なポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体
を作製するための免疫原として用い得る。

【0449】

(実施例 9 抗原性プロフィールおよび二次構造)

図 5、図 6、図 7、図 8 および図 9 は、193 P1E1B アミノ酸配列 (改変体 1) の
5 つのアミノ酸プロフィール (各評価は、Expasy 分子生物学サーバの ProtSc
ale ウェブサイト (URL w. w. w expasy. ch / cgi-bin / pr
ot scale. pl) にアクセスすることにより利用可能である) を図示する。

【0450】

これらのプロフィール：図5、親水性、(Hopp T. P., Woods K. R., 1981. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78:3824-3828)；図6、ヒドロパシー、(Kyte J., Doolittle R. F., 1982. J. Mol. Biol. 157:105-132)；図7、接触可能残基の%、(Janin J., 1979 Nature 277:491-492)；図8、平均可撓性、(Bhaskaran R., および Ponnuswamy P. K. 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255)；図9、βターン (Deleage, G., Roux B. 1987 Protein Engineering 1:289-294)；および、必要に応じて、例えば、ProtScale ウェブサイトにあるような、当該分野で利用可能な他のもの、を用いて、193P1E1Bタンパク質の抗原領域を同定した。193P1E1Bの上記のアミノ酸プロフィールの各々を、分析のために以下のProtScaleパラメーターを用いて作製した：1) ウィンドウサイズ9；2) ウィンドウセンターと比較したウィンドウエッジの100%ウェイト；および3) 0と1との間にあるように正規化されたアミノ酸プロフィール値。

【0451】

親水性プロフィール (図5)、ヒドロパシープロフィール (図6) および接触可能残基の%のプロフィール (図7) を使用して、疎水性アミノ酸 (すなわち、ヒドロパシープロフィールおよび接触可能残基の%のプロフィールにて値が0.5より大きく、ヒドロパシープロフィールにて値が0.5より小さい) のストレッチを決定した。そのような領域は、水性環境に曝される可能性があり、タンパク質表面上に存在する可能性があり、従って、(例えば、抗体による) 免疫認識に利用可能である。

【0452】

平均可撓性プロフィール (図8) およびβターンプروفフィール (図9) は、二次構造 (例えば、βシートおよびαヘリックス) に拘束されていないアミノ酸 (すなわち、βターンプروفフィールおよび平均可撓性プロフィールにて値が0.5より大きい) のストレッチを決定する。そのような領域はまた、タンパク質上に露出した部分である可能性が高く、従って、(例えば、抗体による) 免疫認識に利用可能である。

【0453】

例えば、図5、図6、図7、図8、および/または図9に示されるプロフィールにより示される、全長193P1E1Bタンパク質の抗原性配列を使用して、免疫原 (ペプチド、またはペプチドをコードする核酸のいずれか) を調製して、治療用および診断用の抗193P1E1B抗体を生成する。その免疫原は、任意の5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、または50個より長く連続する、193P1E1Bタンパク質由来のアミノ酸、またはそれをコードする対応核酸であり得る。特に、本発明のペプチド免疫原は、以下を含み得る：図5の親水性プロフィールにおいて0.5を超える値を有するアミノ酸位置を含む、図2の少なくとも5個から、任意の整数の増分にて412までのアミノ酸のペプチド領域；図6のヒドロパシープロフィールにおいて0.5未満の値を有するアミノ酸位置を含む、図2の少なくとも5個から、任意の整数の増分にて412までのアミノ酸のペプチド領域；図7の接触可能残基の%のプロフィールにおいて0.5を超える値を有するアミノ酸位置を含む、図2の少なくとも5個から、任意の整数の増分にて412までのアミノ酸のペプチド領域；図8の平均可撓性プロフィールにおいて0.5を超える値を有するアミノ酸位置を含む、図2の少なくとも5個から、任意の整数の増分にて412までのアミノ酸のペプチド領域；および図9のβターンプروفフィールにおいて0.5を超える値を有するアミノ酸位置を含む、図2の少なくとも5個から、任意の整数の増分にて412までのアミノ酸のペプチド領域。本発明のペプチド免疫原はまた、上記のいずれかをコードする核酸を含み得る。

【0454】

本発明の免疫原、ペプチド、または核酸はすべて、ヒト単位用量形態で実施され得るか、またはヒトの生理に適合する薬学的賦形剤を含む組成物により含有され得る。

【0455】

193P1E1Bの二次構造（すなわち、推定される α ヘリックス、伸長鎖、およびランダムコイルの存在および位置）は、HNN-Hierarchical Neural Network法（Guernieur, 1997, http://pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_nn.html）（ExPasy分子生物学サーバ（<http://www.expasy.ch/tools/>）からアクセスされる）を使用して、193P1E1B改変体1の一次アミノ酸配列から推定される。この分析は、193P1E1Bが、29.13%の α ヘリックス、9.95%の伸長鎖、および60.92%のランダムコイルから構成されることを示す（図13）。

10

【0456】

ExPasy分子生物学サーバ（<http://www.expasy.ch/tools/>）からアクセスされる種々の膜貫通推定アルゴリズムを使用する193P1E1Bの分析は、このようなドメインの存在を推定せず、193P1E1Bが、可溶性タンパク質であることを確認する。

【0457】

（実施例10：193P1E1Bポリクローナル抗体の生成）

ポリクローナル抗体を、例えば、免疫因子および（所望される場合は）アジュバントの1回以上の注射によって、哺乳動物において惹起し得る。代表的には、その免疫因子および／またはアジュバントを、複数回の皮下注射または腹腔内注射によって、その哺乳動物中に注射する。全長193P1E1Bタンパク質で免疫することに加えて、アミノ酸配列分析に基づいて、抗原性でありかつ免疫される宿主の免疫系による認識に利用可能である特性を備える免疫原の設計において、コンピューターアルゴリズムを使用する（「抗原性プロフィールおよび二次構造」と題する実施例9を参照のこと）。そのような領域は、疎水性であり、可撓性であり、 β -ターン立体構造であり、そしてそのタンパク質の表面上に露出されていると推定される（例えば、193P1E1Bのそのような領域を示すアミノ酸プロフィールについて、図5、図6、図7、図8、または図9を参照のこと）。

20

【0458】

例えば、193P1E1Bの疎水性、可撓性、 β -ターン領域を含む、193P1E1B組換え細菌融合タンパク質または193P1E1B組換え細菌融合ペプチドを、New Zealand白色ウサギにおいてポリクローナル抗体を生成するための抗原として使用する。例えば、このような領域としては、アミノ酸20～43、アミノ酸100～164、アミノ酸241～261、またはアミノ酸310～331が挙げられるがこれらに限定されない。免疫される哺乳動物において免疫原性であることが公知のタンパク質に、その免疫因子を結合体化することが有用である。そのような免疫原性タンパク質の例としては、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）、血清アルブミン、ウシサイログロブリン、およびダイズトリプシンインヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、193P1E1Bのアミノ酸241～261をコードするペプチドを、KLHに結合体化し、ウサギを免疫するために使用する。あるいは、その免疫因子は、193P1E1Bタンパク質、そのアナログまたは融合タンパク質のすべてもしくは一部を含み得る。例えば、193P1E1Bアミノ酸配列を、当該分野で周知の種々の融合タンパク質パートナーのいずれか1つに、組換えDNA技術を使用して融合し得る（例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）タグ化融合タンパク質およびHISタグ化融合タンパク質）。そのような融合タンパク質を、適切な親和性マトリックスを使用して誘導した細菌から精製する。

30

40

【0459】

1つの実施形態において、全193P1E1Bコード配列GST融合タンパク質を、生成し、精製し、そして免疫原として使用する。使用し得る他の組換え細菌融合タンパク質

50

としては、マルトース結合タンパク質、LacZ、チオレドキシン、NusA、または免疫グロブリン定常領域が挙げられる（「原核生物系における193P1E1Bの生成」と題する節、ならびにCurrent Protocols In Molecular Biology, Volume 2, Unit 16, Frederick M. Ausubulら編、1995; Linsley, P. S., Brady, W., Urnes, M., Grosmaire, L., Damle, N., およびLedbetter, L. (1991) J. Exp. Med. 174, 561~566を参照のこと）。

【0460】

細菌由来融合タンパク質に加えて、哺乳動物により発現されるタンパク質抗原もまた、使用する。これらの抗原を、哺乳動物発現ベクター（例えば、Tag5融合ベクターおよびFc融合ベクター）から発現させる（「真核生物系における組換え193P1E1Bの生成」と題する実施例8を参照のこと）。これらの抗原は、ネイティブタンパク質で見出される翻訳後修飾（例えば、グリコシル化）を保持する。1つの実施形態において、全193P1E1Bコード配列を、Tag5哺乳動物分泌ベクター中にクローニングする。その組換えタンパク質を、その組換えベクターを安定に発現する293T細胞の組織培養上清から、金属キレートクロマトグラフィーによって精製する。その後、精製Tag5 193P1E1Bタンパク質を、免疫原として使用する。

【0461】

この免疫プロトコルの間、宿主動物の免疫応答を増強するアジュバント中に抗原を混合または乳濁することが、有用である。アジュバントの例としては、完全フロイントアジュバント（CFA）およびMPL-TDMアジュバント（モノホスホリルリピドA、合成トレハロースジコリノミコレート）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0462】

代表的プロトコルにおいて、ウサギに、完全フロイントアジュバント（CFA）中に混合した、KLHに結合体化した、200 µgまで（代表的には、100~200 µg）の融合タンパク質または融合ペプチドを、まず皮下免疫する。その後、ウサギに、不完全フロイントアジュバント（IFA）中の200 µgまで（代表的には、100~200 µg）の免疫原を、2週間ごとに皮下注射する。各免疫の約7~10日後に、試験採血を採取し、そしてELISAにより抗血清の力価をモニターするために使用する。

【0463】

免疫血清（例えば、アミノ酸241~261をコードするTag5 193P1E1BまたはKLH結合ペプチドによる免疫で誘導されたウサギ血清）の反応性および特異性を試験するために、全長193P1E1B cDNAを、pCDNA3.1 myc-his発現ベクター（Invitrogen）中にクローニングする（「真核生物系における組換え193P1E1Bの生成」と題する実施例を参照のこと）。293T細胞中にその構築物をトランスフェクションした後、細胞溶解物を、抗193P1E1B血清および抗His抗体（Santa Cruz Biotechnologies, Santa Cruz, CA）でプローブし、ウェスタンブロット技術を使用して変性193P1E1Bタンパク質に対する特異的反応性を決定する。293T細胞および他の組換え193P1E1B発現細胞の免疫沈降分析およびフローサイトメトリー分析により、その抗血清によるネイティブタンパク質の認識を測定する。さらに、193P1E1Bを内因的に発現する細胞を使用して、ウェスタンブロット、免疫沈降、蛍光顕微鏡、およびフローサイトメトリー技術を実行して、特異性を試験する。

【0464】

Tag5 193P1E1B免疫化ウサギ由来の抗血清を、Affigelマトリックス（BioRad, Hercules, Calif.）に共有結合したTag5抗原から構成されるカラムを通すことによって、親和性精製する。その後、その血清を、プロテインG親和性クロマトグラフィーによりさらに精製して、IgG画分を単離する。融合タンパク質（例えば、GST融合タンパク質およびMBP融合タンパク質）で免疫したウサギ由来の血清を、融合パートナーを単独でかまたは無関係の融合タンパク質の状況で含む親

和性カラムを通すことにより、融合パートナー配列に対して反応性である抗体を除去することによって精製する。他のHisタグ化抗原およびペプチド免疫ウサギ由来の血清、ならびに融合パートナー除去血清を、もとのタンパク質免疫原または遊離ペプチドから構成されるカラムマトリックスを通すことによって親和性精製する。

【0465】

(実施例11：193P1E1Bモノクローナル抗体(mAb)の生成)

1つの実施形態において、193P1E1Bに対する治療mAbは、193P1E1Bの生物学的機能を破壊または調節するタンパク質エピトープと反応するmAb、例えば、その生物学的活性を媒介するリガンド、タンパク質もしくは基質との相互作用を破壊するmAbを包含する。そのようなmAbの生成のための免疫原としては、193P1E1Bタンパク質全体をコードするもしくは含むように設計された免疫原もしくはその改変体、またはアミノ酸配列のコンピューター分析から抗原性であると推定される193P1E1Bタンパク質の領域が挙げられる(例えば、図5、図6、図7、図8、または図9、および「抗原性プロファイルおよび二次構造」と題する実施例9を参照のこと)。免疫原としては、ペプチド、組換え細菌タンパク質、ならびに哺乳動物で発現されるTag5タンパク質、ならびにヒトIgG Fc融合タンパク質およびマウスIgG Fc融合タンパク質が挙げられる。さらに、高レベルの193P1E1Bを発現する細胞(例えば、293T-193P1E1B細胞または300, 19-193P1E1BマウスPre-B細胞)を使用して、マウスを免疫する。

【0466】

193P1E1Bに対するmAbを生成するために、マウスに、代表的には、完全フロイントアジュバント中に混合した10~50μgのタンパク質免疫原または10⁷個の193P1E1B発現細胞を、まずIP免疫する。その後、マウスに、代表的には、不完全フロイントアジュバント中に混合した10~50μgのタンパク質免疫原または10⁷個の細胞を、2~4週間ごとに腹腔内(IP)免疫する。あるいは、MPL-TDMアジュバントを、免疫に使用する。上記のタンパク質ベースの免疫ストラテジーおよび細胞ベースの免疫ストラテジーに加えて、193P1E1B配列をコードする哺乳動物発現ベクターを使用してプラスミドDNAの直接注射によりマウスを免疫する、DNAベースの免疫プロトコルを使用する。例えば、193P1E1Bの全コード配列(例えば、193P1E1B改変体1のアミノ酸1~412を、Tag5哺乳動物分泌ベクター中にクローニングし、そしてその組換えベクターを免疫原として使用する。別の例において、アミノ酸を、Fc融合分泌ベクター中にクローニングする。そのベクターにおいて、193P1E1B配列がアミノ末端でIgKリーダー配列に融合しており、カルボキシ末端でヒトまたはマウスのIgG Fc領域のコード配列に融合している。その後、この組換えベクターを免疫原として使用する。プラスミド免疫プロトコルを、同じベクターから発現された精製タンパク質と、193P1E1Bを発現する細胞と組み合わせて、使用する。

【0467】

その免疫プロトコルの間に、試験採血を、注射の7~10日後に行って、その免疫応答の力価および特異性をモニターする。一旦適切な反応性および特異性を、ELISA、ウェスタンブロットティング、免疫沈降、蛍光顕微鏡、およびフローサイトメトリー分析により決定して得ると、融合物およびハイブリドーマの生成を、当該分野で周知の確立された手順(例えば、HarlowおよびLane、1988を参照のこと)を用いて実行する。

【0468】

1つの実施形態において、例えば、アミノ酸83~412をコードする種々の193P1E1B改変体(例えば、アミノ末端短縮スプライス改変体3)と、アミノ酸1~412をコードする全長タンパク質との間を区別するモノクローナル抗体を誘導する。1つの方法において、2つの異なるFc融合タンパク質を誘導し、一方は、アミノ酸1~82をコードし、他方は、アミノ酸83~412をコードする。これらが発現させ、そして安定にトランスフェクトした293T細胞から精製する。Balb Cマウスに、最初、完全フ

10

20

30

40

50

ロイントアジュバント中に混合した25 μ gのTag 5 193P1E1Bタンパク質で腹腔内免疫する。その後、マウスに、合計3回の免疫のために、不完全フロイントアジュバント中に混合した25 μ gの抗原で2週間ごとに免疫する。Tag 5抗原を使用するELISAによって、免疫したマウス由来の血清の力価を決定する。全長193P1E1Bタンパク質およびアミノ末端短縮改変体3に対する血清の反応性および特異性を、それぞれの193P1E1B cDNA各々をコードする発現ベクターでトランスフェクトした293T細胞を使用して、ウェスタンブロッティング、免疫沈降、およびフローサイトメトリーによってモニターする（例えば、「真核生物系における組換え193P1E1Bの生成」と題する実施例を参照のこと）。他の組換え193P1E1B発現細胞または193P1E1Bを内因的に発現する細胞もまた、使用する。最強の反応性を示すマウスを、休息させ、そしてPBS中にあるTag 5抗原で最終注射し、そして4日後に屠殺する。屠殺したマウスの脾臓を採取し、そして標準的手順（例えば、HarlowおよびLane、1988を参照のこと）を使用してSPO/2ミエローマ細胞に融合させる。HAT選択した増殖ウェル由来の上清を、ELISA、ウェスタンブロット、免疫沈降、蛍光顕微鏡、およびフローサイトメトリーによってスクリーニングして、193P1E1B特異的抗体生成クローンを同定する。

【0469】

193P1E1Bモノクローナル抗体の結合親和性を、標準的技術を使用して決定する。親和性測定によって、エピトープ結合に対する抗体の強度を定量し、そしてその親和性測定を使用して、どの193P1E1Bモノクローナル抗体が、当業者により認識されるような例えば、診断用途または治療用途のために好ましいかを規定するのを補助する。BIAcoreシステム（Uppsala, Sweden）は、結合親和性を決定するために好ましい方法である。このBIAcoreシステムは、表面プラスモン共鳴（SPR, Welford K. 1991, Opt. Quant. Elect. 23:1; MortonおよびMyszka, 1998, Methods in Enzymology 295:268）を使用して、リアルタイムで生体分子相互作用をモニターする。BIAcore分析は、会合速度定数、解離速度定数、平衡解離定数、および親和性定数を簡便に生じる。

【0470】

（実施例12：HLAクラスI結合アッセイおよびHLAクラスII結合アッセイ）
精製HLA分子を使用するHLAクラスI結合アッセイおよびHLAクラスII結合アッセイを、開示されたプロトコル（例えば、PCT公開WO94/20127およびWO94/03205; Sidneyら、Current Protocols in Immunology 18.3.1（1998）; Sidneyら、J. Immunol. 154:247（1995）; Setteら、Mol. Immunol. 31:813（1994））に従って、実施する。簡単に述べると、記載されるように、精製MHC分子（5～500nM）を、種々の非標識ペプチドインヒビターおよび1～10nMの¹²⁵I放射標識プローブペプチドとともにインキュベートする。インキュベーション後、MHC-ペプチド複合体を、ゲル濾過により遊離ペプチドから分離し、そして結合ペプチドの画分を、測定する。代表的には、予備実験において、各MHC調製物を、一定量の放射標識ペプチドの存在下で力価決定して、全放射能のうちの10～20%を結合するのに必要なHLA分子の濃度を決定する。その後のすべての阻害アッセイおよび直接結合アッセイを、これらのHLA濃度を使用して実施する。

【0471】

これらの条件下では「標識」<「HLA」かつ $IC_{50} \geq [HLA]$ であるので、測定した IC_{50} 値は、真の K_D 値の妥当な近似である。ペプチドインヒビターを、代表的には、120 μ g/ml～1.2 ng/mlの範囲の濃度で試験し、そして完全に独立した2つ～4つの実験において試験する。異なる実験において得られたデータの比較を可能にするために、相対的結合数を、各ペプチドについて計算する。この計算は、阻害についてのポジティブコントロールの IC_{50} を、試験した各ペプチド（代表的には、放射標識プ

ローブペプチドの非標識バージョン) についての IC_{50} で除算することによる。データベース目的のため、そして実験間比較のために、相対的結合値を集計する。これらの値を、その後、 IC_{50} nM 値へと変換して戻し得る。この変換は、阻害についてのポジティブコントロールの IC_{50} nM を、目的のペプチドの相対的結合によって除算することによる。このデータ集計方法は、正確であり、そして異なる日に試験したペプチドまたは異なるロットの精製 MHC を用いて試験したペプチドの比較について、一貫性がある。

【0472】

上記に概略したような結合アッセイを使用して、HLA スーパーモチーフ保有ペプチドおよび／または HLA モチーフ保有ペプチドを分析し得る (表 I V を参照のこと)。

【0473】

(実施例 13: HLA スーパーモチーフ保有 CTL 候補エピトープおよび HLA モチーフ保有 CTL 候補エピトープの同定)

本発明の HLA ワクチン組成物は、複数のエピトープを含み得る。その複数のエピトープは、広範な集団範囲を達成するために、複数の HLA スーパーモチーフまたは HLA モチーフを含み得る。本実施例は、そのようなワクチン組成物中に含めるための、スーパーモチーフ保有エピトープおよびモチーフ保有エピトープの同定および確認を示す。集団範囲の計算を、下記のストラテジーを使用して実施する。

【0474】

(スーパーモチーフ保有エピトープおよび／またはモチーフ保有エピトープの同定のためのコンピューター検索およびアルゴリズム)

「抗原性プロフィール」と題する実施例ならびに表 V I I I ~ X X I および X X I I ~ X L I X においてモチーフ保有ペプチド配列を同定するために実施する検索は、図 2 および図 3 に示される 193 P 1 E 1 B の遺伝子産物からのタンパク質配列データを使用し、表を作成するのに使用された特定の検索ペプチドを、表 V I I に列挙する。

【0475】

HLA クラス I スーパーモチーフもしくは HLA クラス I モチーフまたは HLA クラス I I スーパーモチーフもしくは HLA クラス I I モチーフを保有するエピトープについてのコンピューター検索を、以下のように実施する。翻訳された全ての 193 P 1 E 1 B タンパク質配列を、文字列検索ソフトウェアプログラムを使用して分析して、適切な HLA 結合モチーフを含む可能性のあるペプチド配列を同定する；そのようなプログラムを、公知のモチーフ／スーパーモチーフの開示を考慮して、当該分野における情報に従って容易に作成する。さらに、そのような計算は、頭でなし得る。

【0476】

同定した A 2 スーパーモチーフ配列、A 3 スーパーモチーフ配列、および DR スーパーモチーフ配列を、多項アルゴリズムを使用してスコア付けして、それらのモチーフが、特定の HLA クラス I 分子または HLA クラス I I 分子に結合する能力を推測する。これらの多項アルゴリズムは、異なる位置にある異なるアミノ酸の影響を考慮する。これらの多項アルゴリズムは、ペプチド-HLA 分子相互作用の全親和性 (すなわち ΔG) が、

$$「\Delta G」= a_{1i} \times a_{2i} \times a_{3i} \dots \times a_{ni}$$

の型の線形多項関数として近似し得るという前提に本質的に基づき、ここで、 a_{ji} は、 n アミノ酸のペプチド配列に沿って所定の位置 (i) にある所定のアミノ酸 (j) の存在の効果を示す係数である。この方法の重大な仮定は、各位置での効果が、互いに本質的に独立している (すなわち、個々の側鎖の独立した結合である) ということである。残基 j が、そのペプチド中の位置 i に存在する場合、そのペプチドの残りの配列とは関係なく、そのペプチドの結合の自由エネルギーに一定量 j_i を寄与すると仮定する。

【0477】

特定のアルゴリズム係数の誘導方法は、Gulukotara ら、J. Mol. Biol. 267: 1258~126, 1997 に記載されている (Sidney ら、Human Immunol. 45: 79~93, 1996; および Southwood ら、J. Immunol. 160: 3363~3373, 1998 もまた参照のこと)。簡単に述べる

10

20

30

40

50

と、全ての i 位置について、アンカーおよび非アンカーも同様に、 j を保有する全てのペプチドの平均相対結合 (A R B) の相乗平均を、その群の残りに対して計算し、そして j_i の推定値として使用する。クラス I I ペプチドについて、多重アライメントが可能である場合、反復手順に従って、最高スコアリングアライメントのみを利用する。試験セット中の所定のペプチドのアルゴリズムスコアを計算するために、そのペプチドの配列に対応する A R B 値を乗算する。この積が、選択した閾値を超える場合、そのペプチドは結合すると推定される。適切な閾値を、望ましい推定のストリンジェンシーの程度の関数として選択する。

【0478】

(H L A - A 2 スーパータイプ交叉反応性ペプチドの選択)

10

193 P 1 E 1 B 由来のタンパク質配列を、モチーフ同定ソフトウェアを利用してスキャンして、H L A - A 2 スーパーモチーフ主要アンカー特異性を含む、8 マー配列、9 マー配列、10 マー配列、および 11 マー配列を同定する。代表的には、次いで、これらの配列を、上記のプロトコルを使用してスコア付けし、そして正のスコアを持つ配列に対応するペプチドを合成し、これらのインビトロでの精製 H L A - A * 0 2 0 1 分子を結合する能力について試験する (H L A - A * 0 2 0 1 は、プロトタイプ A 2 スーパータイプ分子とみなされる)。

【0479】

次いで、これらのペプチドを、さらなる A 2 スーパータイプ分子 (A * 0 2 0 2、A * 0 2 0 3、A * 0 2 0 6、および A * 6 8 0 2) に結合する能力について試験する。試験した 5 つの A 2 スーパータイプ対立遺伝子のうちの少なくとも 3 つに結合するペプチドを、代表的には、A 2 スーパータイプ交叉反応性結合体と見なす。好ましいペプチドは、3 つ以上の H L A - A 2 スーパータイプ分子に 500 nM 以下の親和性で結合する。

20

【0480】

(H L A - A 3 スーパーモチーフ保有エピトープの選択)

上記でスキャンする 193 P 1 E 1 B タンパク質配列を、H L A - A 3 スーパーモチーフ主要アンカーを有するペプチドの存在についても試験する。次いで、H L A - A 3 スーパーモチーフ保有配列に対応するペプチドを合成し、そして H L A - A * 0 3 0 1 分子および H L A - A * 1 1 0 1 分子 (最も有力な 2 つの A 3 スーパータイプ対立遺伝子によりコードされる分子) への結合について試験する。次いで、 ≤ 500 nM、しばしば ≤ 200 nM の結合親和性でその 2 つの対立遺伝子のうちの少なくとも 1 つに結合するペプチドを、他の一般的な A 3 スーパータイプ対立遺伝子 (例えば、A * 3 1 0 1、A * 3 3 0 1 および A * 6 8 0 1) に対する結合交叉反応性について試験して、試験する 5 つの H L A - A 3 スーパータイプ分子のうちの少なくとも 3 つに結合し得る分子を同定する。

30

【0481】

(H L A - B 7 スーパーモチーフ保有エピトープの選択)

上でスキャンした 193 P 1 E 1 B タンパク質を、H L A - B 7 スーパーモチーフを含む、8 マーペプチド、9 マーペプチド、10 マーペプチド、または 11 マーペプチドの存在についても分析する。対応するペプチドを合成し、そして H L A - B * 0 7 0 2 (最も一般的な B 7 スーパータイプ対立遺伝子 (すなわち、プロトタイプ B 7 スーパータイプ対立遺伝子) によりコードされる分子) への結合について試験する。I C₅₀ ≤ 500 nM で B * 0 7 0 2 を結合するペプチドを、標準的方法を使用して同定する。次いで、これらのペプチドを、他の一般的な B 7 スーパータイプ分子 (例えば、B * 3 5 0 1、B * 5 1 0 1、B * 5 3 0 1 および B * 5 4 0 1) への結合について試験する。それによって、試験する 5 つの B 7 スーパータイプ対立遺伝子のうちの 3 つ以上に結合し得るペプチドを、同定する。

40

【0482】

(A 1 モチーフ保有エピトープおよび A 2 4 モチーフ保有エピトープの選択)

集団範囲をさらに増大するために、H L A - A 1 エピトープおよび H L A - A 2 4 エピトープもまた、ワクチン組成物中に組み込み得る。193 P 1 E 1 B タンパク質の分析も

50

また、H L A - A 1 モチーフ含有配列および H L A - A 2 4 モチーフ含有配列を同定するために実施し得る。

【0483】

他のモチーフおよび／またはスーパーモチーフを保有する、高親和性結合エピトープおよび／または交叉反応性結合エピトープを、類似する方法論を使用して同定する。

【0484】

(実施例 14 : 免疫原性の確認)

本明細書中に記載されるように同定される交叉反応性候補 C T L A 2 スーパーモチーフ保有ペプチドを、インビトロでの免疫原性を確認するために選択する。以下の方法論を使用して確認を実施する。

【0485】

(細胞スクリーニングのための標的細胞株)

H L A - A 2 . 1 遺伝子を、H L A - A、H L A - B、H L A - C ヌル変異体ヒト B リンパ芽球細胞株である 7 2 1 . 2 2 1 に移入することによって生成した、2 2 1 A 2 . 1 細胞株を、H L A - A 2 . 1 拘束 C T L の活性を測定するためのペプチド負荷標的として使用する。この細胞株を、抗生物質、ピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、および 1 0 % (v / v) 熱不活化 F C S を補充した R P M I - 1 6 4 0 培地中で増殖させる。目的の抗原を発現する細胞、または目的の抗原をコードする遺伝子を含むトランスフェクタントを、ペプチド特異的 C T L が内因性抗原を認識する能力を確認するための標的細胞として使用し得る。

【0486】

(初代 C T L 誘導培養)

(樹状細胞 (D C) の産生) P B M C を、3 0 μ g / m l の D N A s e を含む R P M I 中で解凍し、完全培地 (R P M I - 1 6 4 0 + 5 % A B ヒト血清、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、L - グルタミンおよびペニシリン / ストレプトマイシン) で 2 回洗浄し、この完全培地中に再懸濁する。その単球を、6 ウェルプレート中に $1 0 \times 1 0^6$ P B M C / ウェルでプレートすることによって精製する。3 7 ° C にて 2 時間後、そのプレートを穏やかに振盪し、その上清を吸引することによって、非接着細胞を除去する。ウェルを、3 m l の R P M I で合計 3 回洗浄して、非接着細胞および緩く接着する細胞のほとんどを除去する。その後、5 0 n g / m l の G M - C S F および 1 , 0 0 0 U / m l の I L - 4 を含む 3 m l の完全培地を、各ウェルに添加する。6 日目に、7 5 n g / m l にて T N F α を、D C に添加し、7 日目に、その細胞を、C T L 誘導培養に使用する。

【0487】

(D C およびペプチドを用いての C T L の誘導) C D 8 + T 細胞を、D y n a l 免疫磁気ビーズ (D y n a b e a d s (登録商標) M - 4 5 0) および d e t a c h a - b e a d (登録商標) 試薬を用いるポジティブ選択によって単離する。代表的には、約 $2 0 0 \times 1 0^6$ 個 ~ $2 5 0 \times 1 0^6$ 個の P B M C を、 $2 4 \times 1 0^6$ 個の C D 8 + T 細胞 (4 8 ウェルプレート培養のために十分である) を得るために処理する。簡単に述べると、P B M C を、3 0 μ g / m l の D N A s e を含む R P M I 中で解凍し、そして 1 % ヒト A B 血清を含む P B S で 1 回洗浄し、そして P B S / 1 % A B 血清中に、濃度 $2 0 \times 1 0^6$ 細胞 / m l で再懸濁する。磁気ビーズを、P B S / A B 血清を用いて 3 回洗浄し、細胞 ($1 4 0 \mu l$ ビーズ / $2 0 \times 1 0^6$ 細胞) に添加し、そして継続して混合しながら 4 ° C で 1 時間インキュベートする。そのビーズおよび細胞を、P B S / A B 血清を用いて 4 回洗浄して、非接着細胞を除去し、そして $1 0 0 \mu l / m l$ d e t a c h a - b e a d (登録商標) 試薬および 3 0 μ g / m l D N A s e を含む P B S / A B 血清中に、 $1 0 0 \times 1 0^6$ 細胞 / m l (もとの細胞数に基づく) で再懸濁する。その混合物を、継続して混合しながら室温にて 1 時間インキュベートする。そのビーズを、P B S / A B / D N A s e で再び洗浄し、C D 8 + T 細胞を収集する。D C を収集し、そして 1 3 0 0 r p m にて 5 ~ 7 分間遠心分離し、1 % B S A を含む P B S で 1 回洗浄し、計数し、そして 3 μ g / m l の β₂-ミクログロブリンの存在下で、2 0 ° C で 4 時間、細胞濃度 $1 \times 1 0^6 \sim 2 \times 1 0^6$ / m

10

20

30

40

50

lで、 $40\mu\text{g}/\text{ml}$ のペプチドを用いてパルスする。その後、そのDCを照射（4, 200rad）し、培地で1回洗浄し、そして再び計数する。

【0488】

（誘導培養の設定） 0.25ml のサイトカイン産生DC（ 1×10^5 細胞/ ml ）を、 $10\text{ng}/\text{ml}$ のIL-7の存在下で、48ウェルプレートの各ウェル中で 0.25ml のCD8+T細胞（ 2×10^6 細胞/ ml ）とともに共培養する。翌日、組換えヒトIL-10を、最終濃度 $10\text{ng}/\text{ml}$ で添加し、48時間後に、rヒトIL-2を、 $10\text{IU}/\text{ml}$ で添加する。

【0489】

（ペプチドでパルスした接着細胞を用いる、誘導培養物の再刺激） 一次誘導の7日後および14日後に、その細胞を、ペプチドでパルスした接着細胞を用いて再刺激する。そのPBMCを解凍し、RPMIおよびDNaseで2回洗浄する。その細胞を、 5×10^6 細胞/ ml で再懸濁し、そして約4200radで照射する。PBMCを、1ウェルあたり 0.5ml 完全培地中 2×10^6 にてプレートし、 37°C で2時間インキュベートする。そのプレートを穏やかにタッピングすることによってRPMIで2回洗浄して非接着細胞を除去し、 0.25ml のRPMI/5%AB/ウェル中 $3\mu\text{g}/\text{ml}$ の β_2 ミクログロブリンの存在下で $10\mu\text{g}/\text{ml}$ のペプチドで接着細胞を、 37°C で2時間パルスする。各ウェルからペプチド溶液を吸引し、そのウェルを、RPMIで1回洗浄する。その培地のほとんどを、誘導培養物（CD8+細胞）から吸引し、そして新鮮な培地で 0.5ml にする。その後、その細胞を、ペプチドでパルスした接着細胞を含むウェルへと移す。24時間後に、組換えヒトIL-10を、最終濃度 $10\text{ng}/\text{ml}$ で添加し、そして翌日および2～3日後に再度、組換えヒトIL-2を、 $50\text{IU}/\text{ml}$ で添加する（Tsaiら、Critical Reviews in Immunology 18（1～2）：65～75, 1998）。7日後に、その培養物を、 ^{51}Cr 放出アッセイにおいてCTL活性についてアッセイする。いくつかの実験において、その培養物を、2回目の再刺激の際にインサイチュIFN γ ELISAにおいてペプチド特異的認識についてアッセイし、7日後に、内因的認識のアッセイを行う。増殖後、並列比較のために両方のアッセイにおいて活性を測定する。

【0490】

（ ^{51}Cr 放出によるCTL溶解活性の測定）

2回目の再刺激の7日後、単一のE:Tにて個々のウェルをアッセイすることによって、標準的（5時間） ^{51}Cr 放出アッセイにおいて細胞傷害性を決定する。細胞を $10\mu\text{g}/\text{ml}$ ペプチドとともに 37°C で一晩インキュベートすることによって、ペプチドでパルスした標的を調製する。

【0491】

接着標的細胞を、トリプシン-EDTAを用いて培養フラスコから取り外す。標的細胞を、 $200\mu\text{Ci}$ の ^{51}Cr クロム酸ナトリウム（Dupont, Wilmington, DE）を用いて 37°C で1時間標識する。標識した標的細胞を、 1ml あたり 10^6 で再懸濁し、濃度 $3.3\times 10^6/\text{ml}$ のK562細胞（非特異的溶解を減少するために使用されるNK感受性赤芽球腫株）を用いて1:10希釈する。標的細胞（ $100\mu\text{l}$ ）およびエフェクター（ $100\mu\text{l}$ ）を、96ウェル丸底プレート中にプレートし、そして 37°C で5時間インキュベートする。その時、 $100\mu\text{l}$ の上清を各ウェルから収集し、そして式：

$$\left[(\text{試験サンプルのcpm} - \text{自然発生}^{51}\text{Cr放出サンプルのcpm}) / (\text{最大}^{51}\text{Cr放出サンプルのcpm} - \text{自然発生}^{51}\text{Cr放出サンプルのcpm}) \right] \times 100$$

に従って、溶解パーセントを決定する。

【0492】

最大放出および自然発生放出を、それぞれ、標識標的を、1%Triton X-100および培地単独とともにインキュベートすることによって、決定する。特異的溶解（サンプルバックグラウンド）が個々のウェルの場合に10%以上であり、増殖した培養物

をアッセイする場合には最高の2つのE:T比にて15%以上である培養物として、ポジティブ培養物を規定する。

【0493】

(ペプチド特異的かつ内因性認識の指標としてのヒトIFN γ 生成のインサイチュ測定)

Immulon 2プレートを、マウス抗ヒトIFN γ モノクローナル抗体(4 μ g/ml 0.1M NaHCO₃、pH 8.2)を使用して、4℃にて一晩コーティングする。このプレートをCa²⁺、Mg²⁺非含有PBS/0.05% Tween 20で洗浄し、PBS/10% FCSを使用して2時間ブロッキングし、その後、CTL(100 μ l/ウェル)および標的(100 μ l/ウェル)を各ウェルに添加し、標準物質およびブランクのためのウェルは、(培地のみを入れ)空にしておく。標的細胞(ペプチドパルスまたは内因性標的いずれか)を1 $\times$ 10⁶細胞/mlの濃度にて使用する。プレートを、5% CO₂により37℃にて48時間インキュベートする。

【0494】

組換えヒトIFN- γ を、400pg/100 μ l/ウェルまたは1200pg/100 μ l/ウェルにて開始して標準ウェルに添加し、プレートを37℃にて2時間インキュベートする。プレートを洗浄し、100 μ lのビオチン化マウス抗ヒトIFN- γ モノクローナル抗体(PBS/3% FCS/0.05% Tween 20中に2 μ g/ml)を添加し、室温にて2時間インキュベートする。再び洗浄した後、100 μ lのHRPーストレプトアビジン(1:4000)を添加し、プレートを室温にて1時間インキュベートする。次いで、このプレートを洗浄緩衝液で6回洗浄し、100 μ l/ウェルの発色溶液(TMB 1:1)を添加し、プレートを5~15分間、発色させる。50 μ l/ウェル1M H₃PO₄を使用して反応を停止し、OD450にて読み取る。少なくとも50pgのIFN- γ /ウェルが、バックグラウンドより上で測定されかつ発現のバックグラウンドレベルの2倍である場合、培養物をポジティブとみなす。

【0495】

(CTL増殖)

ペプチドパルスした標的および/または腫瘍標的に対する特異的溶解活性を示す培養物を、抗CD3とともに2週間にわたり増殖させる。簡潔には、5 $\times$ 10⁴ CD8⁺細胞を、以下を含むT25フラスコに添加する：RPMI-1640(10%(v/v)ヒトAB血清、非必須アミノ酸、ピルビン酸ナトリウム、25 μ M 2-メルカプトエタノール、L-グルタミンおよびペニシリン/ストレプトマイシンを含有する)1ml中、1 $\times$ 10⁶照射(4, 200rad)PBMC(自己または同種異系)/ml、2 $\times$ 10⁵照射(8, 000rad)EBV形質転換細胞/ml、および30ng/mlのOKT3(抗CD3)。組換えヒトIL2を200IU/mlの最終濃度にて24時間後に添加し、その後3日間毎に、50IU/mlにて新たな培地を加える。細胞濃度が1 $\times$ 10⁶/mlを超えたら細胞を分け、培養物を、⁵¹Cr放出アッセイにて30:1、10:1、3:1および1:1のE:T比で13~15日の間にアッセイするか、または増殖前と同じ標的を使用してインサイチュIFN γ アッセイにて1 $\times$ 10⁶/mlでアッセイする。

【0496】

培養物を、以下の通り、抗CD3⁺の非存在下で増殖させる。ペプチドおよび内因性標的に対する特異的溶解活性を示す培養物を選択し、5 $\times$ 10⁴ CD8⁺細胞を、以下を含むT25フラスコに添加する：RPMI-1640(10%(v/v)ヒトAB血清、非必須AA、ピルビン酸ナトリウム、25mM 2-ME、L-グルタミンおよびゲンタマイシンを含有する)1ml中、1 $\times$ 10⁶自己PBMC/ml(10 μ g/mlペプチドを用いて37℃にて2時間ペプチドパルスし、そして照射(4, 200rad)した)；2 $\times$ 10⁵照射(8, 000rad)EBV形質転換細胞/ml。

【0497】

(A2スーパーモチーフ保有ペプチドの免疫原性)

A2スーパーモチーフ交差反応性結合ペプチドを、正常個体におけるペプチド特異的C

10

20

30

40

50

T Lを誘導する能力について細胞アッセイにて試験する。この分析において、ペプチドは、そのペプチドが少なくとも個体においてペプチド特異的C T Lを誘導し、好ましくは、内因的に発現されたペプチドもまた認識する場合、代表的にはエピトープであると考えられる。

【0498】

193P1E1Bを発現する腫瘍を保有する患者から単離されたP B M Cを使用して、免疫原性もまた確認し得る。簡潔には、P B M Cを患者から単離し、ペプチドパルスした単球を用いて再刺激し、ペプチドパルスした標的細胞と、抗原を内因的に発現するトランスフェクト細胞とを認識する能力についてアッセイする。

【0499】

10

(A*03/A11免疫原性の評価)

H L A-A 3スーパーモチーフ保有交差反応性結合ペプチドもまた、H L A-A 2スーパーモチーフペプチドの免疫原性を評価するために使用される方法と類似の方法を使用して、免疫原性について評価する。

【0500】

(B7免疫原性の評価)

本明細書中で示されるように同定されたB7スーパータイプ交差反応性結合ペプチドの免疫原性スクリーニングを、A2スーパーモチーフ保有ペプチドおよびA3スーパーモチーフ保有ペプチドの確認と類似する様式で確認する。

【0501】

20

他のスーパーモチーフ/モチーフ（例えば、H L A-A 1、H L A-A 24など）保有ペプチドもまた、同様の方法論を使用して確認する。

【0502】

(実施例15：アナログを作製することによるネイティブエピトープの結合能力を改善するための伸長したスーパーモチーフの実行)

H L AモチーフおよびH L Aスーパーモチーフ（一次残基および/または二次残基を含む）は、本明細書中に実証されるように、高度に交差反応性のネイティブペプチドの同定および調製において有用である。さらに、H L AモチーフおよびH L Aスーパーモチーフの規定はまた、ネイティブペプチド配列内の残基を同定することにより高度に交差反応性のエピトープを操作することを可能にする。このネイティブペプチド配列は、ペプチドに特定の特性（例えば、スーパータイプを含むH L A分子の群内のより大きな交差反応性および/またはそれらのH L A分子のいくつかまたは全てに対するより大きな結合親和性）を付与するためにアナログ化され得る（analogued）。調節された結合親和性を示すアナログ化ペプチドの例は、本実施例に示される。

30

【0503】

(一次アンカー残基でのアナログ化)

ペプチド操作ストラテジーを、エピトープの交差反応性をさらに増大させるために実行する。例えば、A2スーパーモチーフ保有ペプチドの主要アンカーを、例えば、2位にて好ましいL、I、VまたはMを、およびC末端にて好ましいIまたはVを導入するために改変する。

40

【0504】

アナログペプチドの交差反応性を分析するために、各操作アナログを、最初に、プロトタイプA2スーパータイプ対立遺伝子A*0201に対する結合について、次いで、A*0201結合能力が維持されていれば、A2スーパータイプ交差反応性について試験する。

【0505】

あるいは、ペプチドを、1つまたは全てのスーパータイプメンバーを結合すると確認し、次いで、スーパータイプメンバーのいずれか1つ（または1以上）に対する結合親和性を調節するためにアナログ化して、集団適用範囲を付加する。

【0506】

50

細胞スクリーニング分析における免疫原性についてのアナログ選択は、代表的には、親野生型 (WT) ペプチドが、3 以上の A 2 スーパータイプ対立遺伝子に少なくとも弱く結合する (すなわち、5000 nM 以下の IC₅₀ にて結合する) 能力によってさらに制限される。この要件についての原理は、WT ペプチドが生物学的に関連するに十分な量にて内因的に存在しなければならないということである。アナログ化ペプチドは、親エピトープに特異的な T 細胞による増大した免疫原性および交差反応性を有することが示された (例えば、Parkhurst ら、J. Immunol. 157: 2539, 1996; および Pogue ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 8166, 1995 を参照のこと)。

【0507】

10

これらのペプチドアナログの細胞スクリーニングにおいて、アナログ特異的 CTL もまた、野生型ペプチド、および可能である場合は、このエピトープを内因的に発現する標的細胞を認識することが可能であることを確認することが重要である。

【0508】

(HLA-A 3 保有ペプチドおよび B 7 スーパーモチーフ保有ペプチドのアナログ化)

HLA-A 3 スーパーモチーフ保有エピトープのアナログは、HLA-A 2 スーパーモチーフ保有ペプチドのアナログ化において使用されるストラテジーと同様のストラテジーを使用して生成される。例えば、A 3 スーパータイプ分子の 3/5 に結合するペプチドは、2 位に好ましい残基 (V、S、M または A) を保有するように一次アンカー残基にて操作される。

20

【0509】

次いで、このアナログペプチドは、A* 03 および A* 11 (プロトタイプ A 3 スーパータイプ対立遺伝子) を結合する能力について試験される。次いで、 ≤ 500 nM の結合能を示すペプチドは、A 3 スーパータイプ交差反応性を有すると確認される。

【0510】

A 2 モチーフ保有ペプチドおよび A 3 モチーフ保有ペプチドに類似して、3 以上の B 7 スーパータイプ対立遺伝子を結合するペプチドを改善して、可能な場合、増大した交差反応結合性またはより大きな結合親和性もしくは結合半減期を達成し得る。B 7 スーパーモチーフ保有ペプチドは、Sidney ら (J. Immunol. 157: 3480-3490, 1996) に示されるように、例えば、C 末端一次アンカー位置にて好ましい残基 (V、I、L または F) を有するように操作される。

30

【0511】

他のモチーフ保有エピトープおよび/またはスーパーモチーフ保有エピトープの一次アンカー残基でのアナログ化は、同様の様式で実施される。

【0512】

次いで、アナログペプチドは、代表的には、細胞スクリーニングアッセイにおいて免疫原性について確認される。繰り返すと、アナログ特異的 CTL もまた、野生型ペプチド、および可能な場合、このエピトープを内因的に発現する標的を認識し得ることを実証することが一般に重要である。

【0513】

40

(二次アンカー残基でのアナログ化)

さらに、HLA スーパーモチーフは、高度に交差反応性のペプチドおよび/または増大した親和性で HLA 分子を結合するペプチドを、このような特性と関連する二次アンカー位置の特定の残基を同定することにより、操作することにおいて価値がある。例えば、1 位に F 残基を有する B 7 スーパーモチーフ保有ペプチドの結合能力を分析する。次いで、このペプチドを、例えば、1 位の F を L で置換するようにアナログ化する。このアナログ化ペプチドを、増大した結合親和性、結合半減期および/または増大した交差反応性について評価する。このような手順は、増強した特性を有するアナログ化ペプチドを同定する。

【0514】

50

十分に改善された結合能力または交差反応性を有する操作されたアナログを、例えば、I F A 免疫またはリボペプチド免疫の後に、H L A - B 7 トランスジェニックマウスにおいて免疫原性についてもまた試験し得る。アナログ化ペプチドを、1 9 3 P 1 E 1 B 発現腫瘍を有する患者由来の P B M C を使用してリコール (r e c a l l) 応答を刺激する能力についてさらに試験する。

【0515】

(他のアナログ化ストラテジー)

ペプチドアナログ化の別の形態は、アンカー位置とは無関係に、システインを、 α -アミノ酪酸で置換することを包含する。その化学的性質に起因して、システインは、ジスルフィド架橋を形成し、かつ結合能力を減少させるに十分にペプチドを構造的に変化させる特性を有する。システインに代えて α -アミノ酪酸にする置換は、この問題を軽減するだけでなく、いくつかの場合において、結合能力および交差結合能力を改善することもまた示される(例えば、Setteら、Persistent Viral Infections, R. Ahmed および I. Chen 編, John Wiley & Sons, England, 1999 による総説を参照のこと)。

【0516】

従って、単一アミノ酸置換の使用により、H L A スーパータイプ分子に対するペプチドリガンドの結合特性および/または交差反応性が調節され得る。

【0517】

(実施例 16 : H L A - D R 結合モチーフを有する 1 9 3 P 1 E 1 B 由来配列の同定および確認)

H L A クラス I I スーパーモチーフまたは H L A クラス I I モチーフを有するペプチドエピトープは、H L A クラス I ペプチドについて記載された方法論と類似の方法論を使用して、以下に概説されるように同定および確認される。

【0518】

(H L A - D R スーパーモチーフ保有エピトープの選択)

1 9 3 P 1 E 1 B 由来の H L A クラス I I H T L エピトープを同定するために、1 9 3 P 1 E 1 B 抗原を、H L A - D R モチーフまたは H L A - D R スーパーモチーフを保有する配列の存在について分析する。具体的には、D R スーパーモチーフ (9 マーのコアおよび 3 残基の N 末端隣接領域および 3 残基の C 末端隣接領域を含む (計 1 5 アミノ酸)) を含む 1 5 マーの配列を選択する。

【0519】

D R 分子に結合するペプチドを推定するためのプロトコルが開発されている (S o u t h w o o d ら, J. Immunol. 160 : 3363-3373, 1998) 。個々の D R 分子に対して特異的なこれらのプロトコルは、9 マーコア領域のスコア付けおよび順位付けを可能にする。各プロトコルは、9 マーコア内の D R スーパーモチーフ一次アンカー (すなわち、1 位および 6 位) の存在についてペプチド配列をスコア付けするのみならず、二次アンカーの存在についても配列をさらに評価する。対立遺伝子特異的選択表 (例えば、S o u t h w o o d ら, 同書を参照のこと) を使用して、これらのプロトコルが、特定の D R 分子を結合する確率が高いペプチド配列を効率的に選択することを見いだした。さらに、これらのプロトコルを連携して (i n t a n d e m) 、具体的には、D R 1、D R 4 w 4、および D R 7 に対して実施することは、D R 交差反応性ペプチドを効率的に選択し得ることを見いだした。

【0520】

上記で同定された 1 9 3 P 1 E 1 B 由来ペプチドは、種々の一般的な H L A - D R 分子についてのそれら結合能力について試験される。全てのペプチドは、一次パネル : D R 1、D R 4 w 4 および D R 7 において D R 分子に対する結合について最初に試験される。次いで、これら 3 つの D R 分子のうちの少なくとも 2 つを結合するペプチドを、二次アッセイにおいて D R 2 w 2 β 1 分子、D R 2 w 2 β 2 分子、D R 6 w 1 9 分子、および D R 9 分子に対する結合について試験する。最後に、この 4 つの二次パネル D R 分子のうちの少

なくとも2つを結合するペプチド、従って、7つの異なるDR分子のうちの少なくとも4つを累積的に結合するペプチドは、DR4w15分子、DR5w11分子、およびDR8w2分子に対する結合について三次アッセイにおいてスクリーニングされる。一次スクリーニングアッセイ、二次スクリーニングアッセイおよび三次スクリーニングアッセイを含む、この10個のDR分子のうちの少なくとも7つを結合するペプチドは、交差反応性DR結合因子(binder)と考えられる。一般的なHLA-DR対立遺伝子を結合することが見いだされた193P1E1B由来のペプチドは、特に興味深い。

【0521】

(DR3モチーフペプチドの選択)

HLA-DR3は白色人種集団、黒色人種集団およびラテンアメリカ系集団において優勢である対立遺伝子であるので、DR3結合能力は、HTLエピトープの選択において適切な基準である。従って、候補であることが示されたペプチドはまた、それらのDR3結合能力についてアッセイされ得る。しかし、DR3モチーフの結合特異性を考慮すると、DR3に対してのみ結合するペプチドはまた、ワクチン処方物中に含めるための候補物と考えられ得る。

【0522】

DR3を結合するペプチドを効率的に同定するために、標的193P1E1B抗原を、Gelukら(J. Immunol. 152:5742-5748, 1994)により報告された2つのDR3特異的結合モチーフのうちの1つを有する配列について分析する。次いで、対応するペプチドを合成し、1μMまたはより良好な(すなわち、1μM未満)の親和性でDR3を結合する能力を有すると確認する。この結合基準を満たし、HLAクラスII高親和性結合因子として認定されるペプチドが見いだされる。

【0523】

このようにして同定されるDR3結合エピトープは、DRスーパーモチーフ保有ペプチドエピトープとともにワクチン組成物中に含まれる。

【0524】

HLAクラスIモチーフ保有ペプチドの場合と同様に、クラスIIモチーフ保有ペプチドは、親和性または交差反応性を改善するようにアナログ化される。例えば、9マーコア配列の4位のアスパラギン酸は、DR3結合についての最適残基であり、その残基についての置換は、しばしば、DR3結合を改善する。

【0525】

(実施例17:193P1E1B由来HTLエピトープの免疫原性)

この実施例は、本明細書中で記載された方法論を使用して同定されたものの中から、免疫原性のDRスーパーモチーフ保有エピトープおよびDR3モチーフ保有エピトープを決定する。

【0526】

HTLエピトープの免疫原性を、HTL応答を刺激する能力を評価することにより、そして/または適切なトランスジェニックマウスモデルを使用することにより、CTLエピトープの免疫原性の決定に類似の様式にて確認する。免疫原性を、以下についてスクリーニングすることにより決定する: 1.) 正常PBMCを使用するインビトロ一次誘導または 2.) 193P1E1B発現腫瘍を有する患者からのリコール応答。

【0527】

(実施例18:集団適用範囲の幅を決定するための種々の人種バックグラウンドにおけるHLAスーパータイプの表現型頻度の算出)

この実施例は、複数のスーパーモチーフおよび/またはモチーフを含む複数のエピトープから構成されるワクチン組成物の集団適用範囲の幅の評価を示す。

【0528】

集団適用範囲を分析するために、HLA対立遺伝子の遺伝子頻度を決定する。各HLA対立遺伝子の遺伝子頻度を、二項分布式 $gf = 1 - (SQR T(1 - af))$ を利用し、抗原頻度または対立遺伝子頻度から計算する(例えば、Sidneyら, Human I

10

20

30

40

50

mmunol. 45:79-93, 1996を参照のこと)。全体の表現型頻度を得るために、累積的遺伝子頻度を計算し、累積的抗原頻度を、逆方程式 (inverse formula) $[af = 1 - (1 - Cgf)^2]$ を使用することにより導出する。

【0529】

頻度データがDNA型決定のレベルにて利用可能でない場合、血清学的に規定された抗原頻度に対する対応が想定される。潜在的スーパータイプ集団適用範囲全体を得るために、連鎖不平衡は想定されず、スーパータイプの各々に属すると確認された対立遺伝子のみが含まれる (最小評価 (minimal estimate))。遺伝子座間の組み合わせにより達成される潜在的な適用範囲全体の評価を、考慮されたB対立遺伝子により包含されると予測され得るAに含まれない集団の割合をA範囲に加えることにより行う (例えば、合計 = $A + B * (1 - A)$)。A3様スーパータイプの確認されたメンバーは、A3、A11、A31、 $A^* 3301$ 、および $A^* 6801$ である。A3様スーパータイプは、A34、A66、および $A^* 7401$ もまた含み得るが、これらの対立遺伝子は、全体的頻度計算には含められなかった。同様に、A2様スーパータイプファミリーの確認されたメンバーは、 $A^* 0201$ 、 $A^* 0202$ 、 $A^* 0203$ 、 $A^* 0204$ 、 $A^* 0205$ 、 $A^* 0206$ 、 $A^* 0207$ 、 $A^* 6802$ 、および $A^* 6901$ である。最後に、B7様スーパータイプの確認された対立遺伝子は、B7、 $B^* 3501-03$ 、B51、 $B^* 5301$ 、 $B^* 5401$ 、 $B^* 5501-2$ 、 $B^* 5601$ 、 $B^* 6701$ 、および $B^* 7801$ である ($B^* 1401$ 、 $B^* 3504-06$ 、 $B^* 4201$ 、および $B^* 5602$ も潜在的にはメンバーである)。

【0530】

A2スーパータイプ、A3スーパータイプおよびB7スーパータイプを組み合わせることにより達成される集団適用範囲は、5つの主要な人種群において約86%である。適用範囲は、A1モチーフおよびA24モチーフ保有ペプチドを含めることにより拡張され得る。平均すると、A1は、5つの異なる主要人種群 (白人、北アメリカの黒人、中国人、日本人、およびラテンアメリカ系人) にまたがる集団の12%に存在し、A24は、その集団の29%に存在する。まとめると、これらの対立遺伝子は、これらの同じ人種集団において39%の平均頻度に相当する。A1およびA24が、A2スーパータイプ対立遺伝子、A3スーパータイプ対立遺伝子およびB7スーパータイプ対立遺伝子の適用範囲と組み合わせられると、主要人種にまたがる合計適用範囲は、95%を超える (例えば、表I V (G) を参照のこと)。類似のアプローチが、クラスIIモチーフ保有エピトープの組み合わせにより達成される集団適用範囲を評価するために使用され得る。

【0531】

ヒトにおける免疫原性研究 (例えば、Bertonira, J. Clin. Invest. 100:503, 1997; Doolanら, Immunity 7:97, 1997; およびThrelkeldら, J. Immunol. 159:1648, 1997) は、高度に交差反応性の結合ペプチドが、エピトープとしてほぼ常に認識されることを示した。高度に交差反応性の結合ペプチドを使用することは、多様な集団において免疫原性であるワクチンに含めるための候補エピトープを同定することにおける重要な選択基準である。

【0532】

十分な数の (本明細書中開示されるような、そして当該分野からの) エピトープを用いることにより、平均集団適用範囲は、5つの主要人種集団の各々において95%を超えると推定される。ゲーム理論であるモンテカルロシミュレーション分析 (これは、当該分野で公知である (例えば、Osborne, M. J. およびRubinstein, A. 「A course in game theory」MIT Press, 1994を参照のこと)) は、白人、北アメリカ黒人、日本人、中国人、およびラテンアメリカ人の人種群から構成される集団中の個体のうちのどの程度の割合が本明細書中に記載されるワクチンエピトープを認識するかを推定するために使用され得る。好ましい百分率は、90%である。より好ましい百分率は、95%である。

10

20

30

40

50

【0533】

(実施例19：プライミング後に内因的にプロセシングされた抗原のCTL認識)

この実施例では、本明細書中で記載されるように同定および選択されたネイティブペプチドまたはアナログ化ペプチドのエピトープにより誘導されたCTLが、内因的に合成された抗原（すなわち、ネイティブ抗原）を認識することを確認する。

【0534】

ペプチドエピトープ（例えば、HLA-A2スーパーモチーフ保有エピトープ）で免疫したトランスジェニックマウスから単離したエフェクター細胞を、ペプチドでコーティングした刺激性因子細胞（stimulator cell）を用いてインビトロで再刺激する。6日後、エフェクター細胞を、細胞傷害性についてアッセイし、ペプチド特異的細胞傷害性活性を含む細胞株を、さらに再刺激する。さらに6日後、これらの細胞株を、ペプチドの存在下または非存在下で⁵¹Cr標識Jurkat-A2.1/K^b標的細胞に対する細胞傷害性活性について試験し、内因的に合成された抗原を有する⁵¹Cr標識標的細胞（すなわち、193P1E1B発現ベクターで安定にトランスフェクトされた細胞）に対しても試験する。

10

【0535】

結果は、ペプチドエピトープでプライムされた動物から得られたCTL株が、内因的に合成された193P1E1B抗原を認識することを実証する。このような分析のために使用されるトランスジェニックマウスモデルの選択は、評価されるエピトープに依存する。HLA-A*0201/K^bトランスジェニックマウスに加えて、ヒトA11（これはまた、A3エピトープを評価するために使用され得る）およびB7対立遺伝子を有するマウスを含むいくつかの他のトランスジェニックマウスモデルが特徴付けられ、他（例えば、HLA-A1およびHLA-A24についてのトランスジェニックマウス）が開発されている。HLA-DR1およびHLA-DR3のマウスモデルもまた開発され、これらは、HTLエピトープを評価するために使用され得る。

20

【0536】

(実施例20：トランスジェニックマウスにおけるCTL-HTL結合体化エピトープの活性)

この実施例は、193P1E1B由来のCTLおよびHTLのペプチドワクチン組成物の使用による、トランスジェニックマウスにおけるCTLおよびHTLの誘導を示す。本明細書中で使用されるワクチン組成物は、193P1E1B発現腫瘍を有する患者に投与されるべきペプチドを含む。このペプチド組成物は、複数のCTLエピトープおよび／またはHTLエピトープを含み得る。これらのエピトープは、本明細書中に記載される方法論を用いて同定される。この実施例はまた、増強された免疫原性が、CTLワクチン組成物中に1以上のHTLエピトープを含めることにより達成され得ることを示す；このようなペプチド組成物は、CTLエピトープに結合体化されたHTLエピトープを含み得る。このCTLエピトープは、500nM以下の親和性にて、複数のHLAファミリーメンバーに結合するエピトープまたはそのエピトープのアナログであり得る。これらのペプチドは、所望であれば、脂質化(lipidated)され得る。

30

【0537】

免疫手順：トランスジェニックマウスの免疫を、記載(Alexanderら, J. Immunol. 159:4753-4761, 1997)のように行う。例えば、A2/K^bマウス（これは、ヒトHLA-A2.1対立遺伝子についてのトランスジェニックであり、かつHLA-A*0201モチーフ保有エピトープまたはHLA-A2スーパーモチーフ保有エピトープの免疫原性を確認するために使用される）を、フロイント不完全アジュバント中、あるいはこのペプチド組成物が脂質化CTL-HTL結合体である場合は、DMSO/生理食塩水中、またはこのペプチド組成物がポリペプチドである場合はPBSもしくはフロイント不完全アジュバント中で、0.1mlのペプチドを用いて皮下（尾の基部）にプライムする。プライムして7日後、これらの動物から得た脾細胞を、ペプチドでコーティングした同系の照射LPS活性化リンパ芽球で再刺激する。

40

50

【0538】

細胞株：ペプチド特異的細胞傷害性アッセイのための標的細胞は、H L A - A 2 . 1 / K ^b キメラ遺伝子（例えば、V i t i e l l o ら, J . E x p . M e d . 1 7 3 : 1 0 0 7 , 1 9 9 1）を使用してトランスフェクトした J u r k a t 細胞である。

【0539】

インビトロでのC T L活性化：プライムして1週間後、1 0 m l の培養培地 / T 2 5 フラスコ中にて脾臓細胞（3 0 × 1 0 ⁶ 細胞 / フラスコ）を、3 7 °Cにて同系の照射（3 0 0 0 r a d）ペプチドコーティングリンパ芽球（1 0 × 1 0 ⁶ 細胞 / フラスコ）とともに共存培養する。6日後、エフェクター細胞を採取し、細胞傷害性活性についてアッセイする。

【0540】

細胞傷害性活性についてのアッセイ：標的細胞（1 . 0 ~ 1 . 5 × 1 0 ⁶）を、2 0 0 μ l の ^{5 1} C r の存在下で、3 7 °Cにてインキュベートする。6 0 分後、細胞を3回洗浄し、R 1 0 培地中に再懸濁する。ペプチドを、必要であれば1 μ g / m l の濃度にて添加する。アッセイのために、1 0 ⁴ の ^{5 1} C r 標識標的細胞を、U 底 9 6 ウェルプレート中の異なる濃度のエフェクター細胞（最終容積は2 0 0 μ l）に添加する。3 7 °Cにて6時間インキュベートした後、上清の0 . 1 m l のアリコートを各ウェルから取り出し、放射能を、M i c r o m e d i c 自動ガンマカウンタにて測定する。特異的溶解%を、以下の式により決定する：%特異的放出 = 1 0 0 × （実験的放出 - 自然放出） / （最大放出 - 自然放出）。同じ条件下で行った別個のC T Lアッセイの間の比較を容易にするために、% ^{5 1} C r 放出データを、溶解単位 / 1 0 ⁶ 細胞として表す。1溶解単位は、6時間の ^{5 1} C r 放出アッセイにおいて1 0 , 0 0 0 個の標的細胞の3 0 % 溶解を達成するために要したエフェクター細胞の数として任意に規定される。特異的溶解単位 / 1 0 ⁶ を得るために、ペプチドの非存在下で得た溶解単位 / 1 0 ⁶ を、ペプチドの存在下で得た溶解単位 / 1 0 ⁶ から差し引く。例えば、3 0 % の ^{5 1} C r 放出が、ペプチドの非存在下では、5 0 : 1 のエフェクター（E）：標的（T）比（すなわち、1 0 , 0 0 0 個の標的に対して5 × 1 0 ⁵ 個のエフェクター細胞）にて得られ、そしてペプチドの存在下では5 : 1（すなわち、1 0 , 0 0 0 個の標的に対して5 × 1 0 ⁴ 個のエフェクター細胞）にて得られる場合、特異的溶解単位は、以下の通りである：[（1 / 5 0 , 0 0 0） - （1 / 5 0 0 , 0 0 0）] × 1 0 ⁶ = 1 8 L U。

【0541】

結果を分析して、免疫原性C T L / H T L 結合体ワクチン調製物を注射した動物のC T L 応答の大きさを評価し、「免疫原性の確認」と題する実施例において上記で概説したように、例えば、C T L エピトープを使用して達成されたC T L 応答の大きさと比較する。これと類似の分析を行って、複数のC T L エピトープおよび / または複数のH T L エピトープを含むペプチド結合体の免疫原性を確認し得る。これらの手順に従って、C T L 応答が誘導され、同時に、H T L 応答がこのような組成物の投与の際に誘導されることが見いだされる。

【0542】

（実施例21：193P1E1B特異的ワクチン中に含めるためのC T L エピトープおよびH T L エピトープの選択）

この実施例は、本発明のワクチン組成物のためのペプチドエピトープを選択するための手順を示す。この組成物中のペプチドは、ペプチドをコードする単一の配列または1以上の配列（すなわち、ミニ遺伝子）のいずれかの核酸配列の形態であり得るか、あるいは単一エピトープおよび / またはポリエピトープのペプチドであり得る。

【0543】

以下の原理を、ワクチン組成物中に含めるための複数のエピトープを選択する場合に利用する。以下の原理の各々を、選択を行うために釣り合わせる。

【0544】

投与の際に、193P1E1Bクリアランスと関連する免疫応答を模倣するエピトープ

10

20

30

40

50

を選択する。使用されるエピトープの数は、自然に193P1E1Bを浄化する患者の観察に依存する。例えば、自然に193P1E1B発現細胞を浄化する患者が、193P1E1B抗原由来の少なくとも3つのエピトープに対する免疫応答を生じることが観察された場合、HLAクラスIについて少なくとも3つのエピトープが含まれるべきである。同様の原理が、HLAクラスIIエピトープを決定するために使用される。

【0545】

しばしば、HLAクラスI分子については500nM以下の IC_{50} 、もしくはクラスIIについては1000nM以下の IC_{50} という結合親和性を有するエピトープ；またはBIMASウェブサイト（URL bimas.dcrt.nih.gov/）からの高い結合スコアを有するHLAクラスIペプチドが選択される。

10

【0546】

多様な集団全体にわたるワクチンの広い適用範囲を達成するために、十分なスーパーモチーフ保有ペプチド、または十分な群の対立遺伝子特異的モチーフ保有ペプチドを選択して、広い集団適用範囲が与えられる。1つの実施形態において、エピトープは、少なくとも80%の集団適用範囲を提供するように選択される。モンテカルロ分析（当該分野で公知の統計学的評価法）は、集団適用範囲の幅、すなわち冗長度を評価するために使用され得る。

【0547】

ポリエピトープ組成物、またはこれをコードするミニ遺伝子を作製する場合、目的のエピトープを含む、可能な最も小さなペプチドを生成することが代表的に所望される。使用される原理は、ネスト化された（nested）エピトープを含むペプチドを選択する場合に使用されるものと同じでないとしても、同様である。例えば、ワクチン組成物についてのタンパク質配列は、この配列が、その配列内に含まれるエピトープの最大数を有する（すなわち、高濃度のエピトープを有する）ので、選択される。エピトープは、ネスト化されてもよいし、重複（すなわち、互いにフレームシフトしている）していてもよい。例えば、重複するエピトープを使用する場合、2つの9マーエピトープおよび1つの10マーエピトープが、10アミノ酸ペプチド中に存在し得る。各エピトープは露出され得、このようなペプチドの投与の際にHLA分子により結合される。マルチエピトープのペプチドは、合成により、組換えにより、またはネイティブの供給源からの切断により生成され得る。あるいは、このネイティブ配列からアナログが生成され得、それによりそのエピトープのうちの1以上は、このポリエピトープペプチドの交差反応性特性および／または結合親和性特性を変化させる置換を含む。このようなワクチン組成物は、治療目的または予防目的のために投与される。この実施形態は、免疫系の未だ発見されていない局面として、プロセッシングをネイティブのネスト化配列に適用し、それにより治療的または予防的な免疫応答誘導ワクチン組成物の生成を容易にするという可能性を提供する。さらに、このような実施形態は、現在未知のHLA構造についてのモチーフ保有エピトープの可能性を提供する。さらに、この実施形態（アナログを作製しない）は、免疫応答を、193P1E1B中に実際存在する複数のペプチド配列に向け、従って、何らかの連結エピトープを評価する必要性が避けられる。最後に、この実施形態は、核酸ワクチン組成物を生成する際の規模の経済を提供する。この実施形態に関連して、コンピュータープログラムが当該分野の原理に従って導出され得、このプログラムは、標的配列において配列長さあたりのエピトープの最大数を同定する。

20

30

40

【0548】

選択されたペプチドから構成されるワクチン組成物は、投与される場合、安全で、有効であり、かつ193P1E1Bを有するかまたはこれを過剰発現する細胞を制御または消去する免疫応答と類似の大きさの免疫応答を惹起する。

【0549】

（実施例22：「ミニ遺伝子」マルチエピトープDNAプラスミドの構築）

本実施例は、ミニ遺伝子発現プラスミドの構築を議論する。ミニ遺伝子プラスミドは、当然、本明細書中に記載される種々の構成のB細胞エピトープ、CTLエピトープおよび

50

／またはH T LエピトープまたはB細胞エピトープアナログ、C T Lエピトープアナログ
 および／またはH T Lエピトープアナログを含み得る。

【0550】

ミニ遺伝子発現プラスミドは、代表的に、複数のC T LペプチドエピトープおよびH T
 Lペプチドエピトープを含む。本実施例において、H L A－A 2スーパーモチーフ保有ペ
 プチドエピトープ、H L A－A 3スーパーモチーフ保有ペプチドエピトープ、H L A－B
 7スーパーモチーフ保有ペプチドエピトープならびにH L A－A 1モチーフ保有ペプチド
 エピトープおよびH L A－A 2 4モチーフ保有ペプチドエピトープを、D Rスーパーモチ
 ーフ保有エピトープおよび／またはD R 3エピトープと組み合わせて使用する。1 9 3 P
 1 E 1 B由来のH L AクラスIスーパーモチーフ保有ペプチドエピトープまたはH L Aク
 ラスIモチーフ保有ペプチドエピトープを、複数のスーパーモチーフ／モチーフが提示さ
 れて広範な集団の適用範囲を確実にするように、選択する。同様に、H L AクラスI I
 エピトープを、広範な集団の適用範囲を提供するように、1 9 3 P 1 E 1 Bから選択する。
 すなわち、H L A D R－1－4－7スーパーモチーフ保有エピトープおよびH L A D
 R－3モチーフ保有エピトープの両方を、ミニ遺伝子構築物に含有させるために選択する
 。選択されたC T LエピトープおよびH T Lエピトープを、次いで、発現ベクターにおけ
 る発現のためにミニ遺伝子へと組み込む。

10

【0551】

このような構築物は、H T Lエピトープを小胞体に指向させる配列をさらに含み得る。
 例えば、I i タンパク質 (I i p r o t e i n) は、当該分野において記載されるよう
 に1つ以上のH T Lエピトープに融合され得、ここでこのI i タンパク質のC L I P配列
 は、除去され、そしてH L AクラスI I エピトープ配列と置換され、その結果、H L Aク
 ラスI I エピトープが、小胞体に指向され、このエピトープは、H L AクラスI I 分子に
 結合する。

20

【0552】

本実施例は、ミニ遺伝子保有発現プラスミドの構築のために使用される方法を例示する
 。ミニ遺伝子組成物のために使用され得る他の発現ベクターは、当業者に利用可能であり
 、かつ公知である。

【0553】

本実施例のミニ遺伝子D N Aプラスミドは、コンセンサスK o z a k配列およびコンセ
 ンサスマウスκ I g 軽鎖シグナル配列と、それに続く本明細書中に開示される原理に従い
 選択されるC T Lエピトープおよび／またはH T Lエピトープを含む。この配列は、p c
 D N A 3 . 1 M y c－H i sベクターによりコードされるM y cおよびH i sの抗体エピ
 トープタグに融合されたオープンリーディングフレームをコードする。

30

【0554】

例えば、1 5ヌクレオチドがオーバーラップしている、平均約7 0ヌクレオチド長であ
 り得るオーバーラップオリゴヌクレオチドを合成し、そしてH P L C精製する。これらの
 オリゴヌクレオチドは、選択されたペプチドエピトープならびに適切なリンカーヌクレオ
 チド、K o z a k配列、およびシグナル配列をコードする。最終的なマルチエピトープミ
 ニ遺伝子を、P C Rを用いる3セットの反応においてオーバーラップオリゴヌクレオチド
 を伸長することによってアセンブルする。P e r k i n / E l m e r 9 6 0 0 P C R
 機を用い、そして合計3 0サイクルを、以下の条件を用いて実施する：9 5℃で1 5秒、
 （各々のプライマー対の最も低い計算値T mより5℃低い）アニーリング温度で3 0秒、
 そして7 2℃で1分間。

40

【0555】

例えば、ミニ遺伝子を以下のように調製する。第一のP C R反応について、各々5 μ g
 の2つのオリゴヌクレオチドを、アニーリングし、そして伸長する。8つのオリゴヌクレ
 オチド（すなわち、4対のプライマー）を使用する例において、オリゴヌクレオチド1とオリ
 ゴヌクレオチド2、オリゴヌクレオチド3とオリゴヌクレオチド4、オリゴヌクレオチ
 ド5とオリゴヌクレオチド6、およびオリゴヌクレオチド7とオリゴヌクレオチド8とを

50

、Pfuポリメラーゼ緩衝液（ $1\times=10\text{mM}$ KCL、 10mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 20mM Tris-クロリド（pH 8.75）、 2mM MgSO_4 、 0.1% Triton X-100、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ BSA）、 0.25mM の各NTP、および 2.5U のPfuポリメラーゼを含む $100\mu\text{l}$ の反応物中で合わせる。全長二量体産物を、ゲル精製し、そして1と2および3と4との産物、ならびに5と6および7と8との産物を含む2つの反応物を混合し、アニーリングし、そして10サイクルにわたり伸長する。次いで、2つの反応物の半分を混合し、そして隣接するプライマーを添加して全長の産物を増幅する前に5サイクルのアニーリングおよび伸長を実施する。この全長産物を、ゲル精製し、pCR-blunt（Invitrogen）中にクローニングし、そして個々のクローンを配列決定によりスクリーニングする。

10

【0556】

（実施例23：プラスミド構築物およびそのプラスミド構築物が免疫原性を誘導する程度）

プラスミド構築物（例えば、前出の実施例に従い構築されたプラスミド）が免疫原性を誘導し得る程度を、エピトープ発現核酸構築物を用いてAPCを形質導入またはトランスフェクトした後、このAPCによるエピトープ提示を決定することによりインビトロで確認する。このような研究により「抗原性」を決定し、そしてヒトAPCの使用を可能とする。このアッセイによりこの細胞表面上のエピトープ-HLAクラスI複合体の密度を定量することによって、T細胞により認識される状態においてAPCによりエピトープが提示される能力を決定する。定量を、APCから溶出されたペプチドの量を直接測定することにより実施し得る（例えば、Sijtsら、J. Immunol. 156:683~692、1996；Demotzら、Nature 342:682~684、1989を参照のこと）か；またはペプチド-HLAクラスI複合体の数を、罹患したかまたはトランスフェクトされた標的細胞により誘導された溶解またはリンホカインの放出の量を測定し、次いで等しいレベルの溶解またはリンホカインの放出を得るために必要なペプチドの濃度を決定することにより、評価し得る（例えば、Kageyamaら、J. Immunol. 154:567~576、1995を参照のこと）。

20

【0557】

あるいは、免疫原性を、マウスへのインビボでの注射、引き続くCTL活性およびHTL活性（これらの活性を、細胞傷害性アッセイおよび細胞増殖アッセイ（それぞれ、例えば、Alexanderら、Immunity 1:751~761、1994において詳述される）を用いて分析する）のインビトロでの評価を介して確認する。

30

【0558】

例えば、少なくとも1つのHLA-A2スーパーモチーフペプチドを有するDNAミニ遺伝子構築物がCTLをインビボで誘導する能力を確認するために、例えば、HLA-A2.1/K^bトランスジェニックマウスを、 $100\mu\text{g}$ の裸のcDNAを用いて筋肉内で免疫する。cDNA免疫により誘導されたCTLのレベルを比較する手段として、コントロール群の動物もまた、複数のエピトープがミニ遺伝子によりコードされるので、単一のポリペプチドとして合成された複数のエピトープを含む実際のペプチド組成物そのものを用いて免疫する。

40

【0559】

免疫した動物由来の脾臓細胞を、各組成物（ミニ遺伝子においてコードされるペプチドエピトープまたはポリエピトープペプチド）をそれぞれ用いて2回刺激し、次いで⁵¹Cr放出アッセイにおいてペプチド特異的な細胞傷害性活性についてアッセイする。これらの結果は、A2拘束エピトープに対するCTL応答の大きさを示し、従ってミニ遺伝子ワクチンおよびポリエピトープワクチンのインビボでの免疫原性を示す。

【0560】

従って、ミニ遺伝子が、ポリエピトープペプチドワクチンが誘発するような、HLA-A2スーパーモチーフペプチドエピトープに対する免疫応答を誘発することが見いだされる。HLA-A3およびHLA-B7のモチーフエピトープまたはスーパーモチーフエピ

50

トープによるCTL誘導を評価するために他のHLA-A3トランスジェニックマウスモデルおよびHLA-B7トランスジェニックマウスモデルを用いて同様の分析もまた実施され、それにより、このミニ遺伝子が、提供されたエプトープに対して指向される適切な免疫応答を誘発することもまた見出される。

【0561】

クラスIIエプトープをコードするミニ遺伝子がHTLをインビボで誘導する能力を確認するためには、DRトランスジェニックマウスにか、または適切なマウスMHC分子と交叉反応するエプトープについては、例えば、I-A^b拘束マウスに、100μgのプラスミドDNAを筋肉内免疫する。DNA免疫により誘導されたHTLのレベルを比較する手段として、コントロール動物の群も、フロイント完全アジュバンド中に乳化した実際のペプチド組成物で免疫する。CD4+T細胞（すなわちHTL）を、免疫した動物の脾臓細胞から精製し、そして各々の組成物（ミニ遺伝子中にコードされるペプチド）のそれぞれを用いて刺激する。HTL応答を、³H-チミジン取り込み増殖アッセイを用いて測定する（例えば、Alexanderら、Immunity 1:751~761、1994を参照のこと）。この結果は、HTL応答の大きさを示し、従って、このミニ遺伝子のインビボでの免疫原性を実証する。

【0562】

前出の実施例において記載されるように構築されたDNAミニ遺伝子をまた、プライムブーストプロトコル（prime boost protocol）を用いてブースト剤と組み合わせたワクチンとして確認し得る。このブースト剤は、組み換えタンパク質（例えば、Barnettら、Aids Res. and Human Retroviruses 14, Supplement 3: S299~S309、1998）または例えば、完全な目的のタンパク質をコードするミニ遺伝子もしくはDNAを発現する組み換えワクチン（例えば、Hankeら、Vaccine 16: 439~445、1998；Sedegahら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 7648~53、1998；HankeおよびMcMichael、Immunol. Letters 66: 177~181、1999；ならびにRobinsonら、Nature Med. 5: 526~34、1999を参照のこと）からなり得る。

【0563】

例えば、プライムブーストプロトコルにて用いられるDNAミニ遺伝子の有効性を、最初に、トランスジェニックマウスにおいて評価する。本実施例において、A2.1/K^bトランスジェニックマウスを、免疫原性ペプチド（少なくとも1つのHLA-A2スーパーモチーフ保有ペプチドを含む）をコードする100μgのDNAミニ遺伝子でIM免疫する。インキュベーション期間（3~9週間の範囲をとる）の後、このマウスを、DNAミニ遺伝子によりコードされるのと同じ配列を発現する10⁷ pfu/マウスの組み換えワクシニアウイルスを用いてIPでブーストする。コントロールマウスを、ミニ遺伝子配列を有さない100μgのDNAもしくは組み換えワクシニアをもちいるか、またはこのミニ遺伝子をコードするDNAを用いるが、ワクシニアブーストを伴わずに免疫する。2週間のさらなるインキュベーション期間の後、このマウス由来の脾臓細胞を、ELISPOTアッセイにおいてペプチド特異的な活性について直ちにアッセイする。さらに、脾臓細胞を、ミニ遺伝子中にコードされるA2拘束ペプチドエプトープおよび組み換えワクシニアを用いてインビトロで刺激し、次いでαIFN ELISA、βIFN ELISA、および/またはγIFN ELISAにおいてペプチド特異的な活性についてアッセイする。

【0564】

プライムブーストプロトコルにおいて利用されるミニ遺伝子が、HLA-A2スーパーモチーフペプチドに対してDNA単独より高い免疫応答を誘発することが見出される。そのような分析をまた、HLA-A3またはHLA-B7のモチーフエプトープまたはスーパーモチーフエプトープによるCTL誘導を評価するために、HLA-A11トランスジェニックマウスモデルまたはHLA-B7トランスジェニックマウスモデルを用いて実施

10

20

30

40

50

し得る。ヒトにおけるプライムブーストプロトコルの使用を、「プライムブーストプロトコルを用いるC T L 応答の誘導」と題した以下の実施例において記載する。

【0565】

(実施例24：予防使用のためのペプチド組成物)

本発明のワクチン組成物を使用して、この抗原を保有する腫瘍についての危険性を有するヒトにおける193P1E1B発現を予防し得る。例えば、上記実施例において選択されるエピトープのような複数のC T L エピトープおよびH T L エピトープを含むポリエピトープペプチドエピトープ組成物（またはポリエピトープペプチドエピトープを含む核酸）（これらはまた、集団の80%より多くを標的化するように選択される）を、193P1E1B関連腫瘍についての危険性がある個体に投与する。

10

【0566】

例えば、ペプチドベースの組成物を、複数のエピトープを含む単一のポリペプチドとして提供する。代表的には、アジュバント（例えば、フロイントの不完全アジュバンド）を含む生理学的溶液中でワクチンを投与する。最初の免疫のためのペプチド用量は、70kgの患者について約1μg～約50,000μgであり、一般的には100μg～5,000μgである。ワクチンの最初の投与に引き続いて、4週間目にブースター投与をし、さらに引き続いてP B M C サンプル中のエピトープ特異的C T L 集団の存在を決定する技術により患者における免疫応答の大きさの評価をする。さらなるブースター用量を、必要である場合に投与する。この組成物は、193P1E1B関連疾患に対する予防薬として安全かつ効果的であることが見出される。

20

【0567】

あるいは、代表的にトランスフェクト薬剤を含む組成物を、当該分野において公知の方法論および本明細書中で開示される方法論に従い、核酸ベースのワクチンの投与のために使用する。

【0568】

(実施例25：ネイティブの193P1E1B配列由来のポリエピトープワクチン組成物)

ネイティブの193P1E1Bポリタンパク質配列を、複数のエピトープを含むポリタンパク質の「比較的短い」領域を同定するために、好ましくは、各々のクラスIおよび／またはクラスIIのスーパーモチーフまたはモチーフについて規定されるコンピュータアルゴリズムを用いて分析する。好ましくは、この「比較的短い」領域は、全長のネイティブの抗原より長さが短い。複数の別個の、またはオーバーラップする「ネスト化された(nested)」エピトープを含むこの比較的短い配列を、ミニ遺伝子構築物を作製するために使用し得る。この構築物を、ネイティブのタンパク質配列に対応するペプチドを発現するように操作する。この「比較的短い」ペプチドは、一般的に250アミノ酸長未満であり、しばしば100アミノ酸長未満であり、好ましくは75アミノ酸長未満であり、より好ましくは50アミノ酸長未満である。このワクチン組成物のタンパク質配列は、この配列中に含有される最大数のエピトープを有する（すなわち、それは、高濃度のエピトープを有する）ので、このワクチン組成物のタンパク質配列を選択する。本明細書中に示されるように、エピトープモチーフは、ネスト化されていても、オーバーラップしてもよい（すなわち、互いに対してフレームシフトしてもよい）。例えば、オーバーラップエピトープを用いて、2つの9マーエピトープおよび1つの10マーエピトープが、10アミノ酸のペプチド中に存在し得る。そのようなワクチン組成物を、治療目的または予防目的のために投与する。

30

40

【0569】

このワクチン組成物は、例えば、193P1E1B抗原由来の複数のC T L エピトープおよび少なくとも1つのH T L エピトープを含む。このポリエピトープネイティブ配列を、ペプチドとしてかまたはこのペプチドをコードする核酸配列としてかのいずれかで投与する。あるいは、アナログを、そのネイティブ配列から作製し得、それにより1つ以上のエピトープが、そのポリエピトープペプチドの交叉反応性特性および／または結合親和性

50

特性を変化させる置換を含む。

【0570】

本実施例の実施形態は、免疫系プロセッシングの未だ発見されていない局面を、ネイティブのネスト化された配列に適用し、それにより治療的または予防的な免疫応答を誘導するワクチン組成物の産生を容易にする可能性を提供する。さらに、そのような実施形態は、現在未知のHLA構造についてのモチーフ保有エピトープの可能性を提供する。さらに、この実施形態（類似の実施形態を除く）は、免疫応答をネイティブの193P1E1B中に実際に存在する複数のペプチド配列に向け、従って、任意の連結するエピトープを評価する必要性を除外する。最後に、この実施形態は、ペプチドワクチン組成物または核酸ワクチン組成物を産生する場合の規模の経済を提供する。

10

【0571】

この実施形態に関して、標的配列において、配列長あたり最も多数のエピトープを同定するために使用され得るコンピュータープログラムが、当該分野において利用可能である。

【0572】

（実施例26：複数の抗原由来のポリエピトープワクチン組成物）

本発明の193P1E1Bペプチドエピトープを、他の標的腫瘍関連抗原由来のエピトープと組み合わせて使用して、193P1E1Bおよびそのような他の抗原を発現する癌の予防または処置に有用なワクチン組成物を作製する。例えば、ワクチン組成物を、193P1E1B由来の複数のエピトープおよび193P1E1B発現に関連する標的の癌でしばしば発現される腫瘍関連抗原を組み込む、単一のポリペプチドとして提供し得るか、または1つ以上の別個のエピトープのカクテルを含む組成物として投与し得る。あるいは、このワクチンを、ミニ遺伝子構築物として、またはインビトロでペプチドエピトープを充填した樹状細胞として投与し得る。

20

【0573】

（実施例27：免疫応答を評価するためのペプチドの使用）

本発明のペプチドを、193P1E1Bに対する特異的抗体、CTLまたはHTLの存在についての免疫応答を分析するために使用し得る。そのような分析を、Oggら、Science 279:2103~2106、1998に記載される様式で実施し得る。本実施例において、本発明に従うペプチドを、診断目的または予防目的のための試薬として（免疫原としてではなく）使用する。

30

【0574】

本実施例において、高度に感受性なヒト白血球抗原四量複合体（「四量体」）を、例えば、疾患の異なる病期またはA*0201モチーフを含む193P1E1Bペプチドを含む免疫後でのHLA A*0201陽性個体由来の193P1E1B HLA-A*0201特異的CTL頻度の横断解析のために使用する。四量体複合体を、記載される（Museyら、N. Engl. J. Med. 337:1267、1997）ように合成する。簡単には、精製したHLA重鎖（本実施例におけるA*0201）およびβ2-ミクログロブリンを、原核生物発現系によって合成する。この重鎖を、膜貫通細胞質ゾルテールの欠失およびBirA酵素ビオチン化部位を含む配列のCOOH末端付加により改変する。重鎖、β2-ミクログロブリン、およびペプチドを、希釈により再折り畳みをする。この45kDの再折り畳み産物を、高速タンパク質液体クロマトグラフィーを用いて単離し、次いでビオチン（Sigma、St. Louis、Missouri）、アデノシン5'三リン酸およびマグネシウムの存在下でBirAによりビオチン化する。ストレプトアビジン-フィコエリトリン結合体を、1:4のモル比で添加し、四量体産物を1mg/mlまで濃縮する。得られた産物を、四量体-フィコエリトリンという。

40

【0575】

患者の血液サンプルの分析のために、約100万個のPBMCを、300gで5分間遠心分離し、50μlの冷リン酸緩衝化生理食塩水に再懸濁する。三色分析を、抗CD8トリカラー（Tricolor）、および抗CD38と共に四量体-フィコエリトリンを

50

用いて実施する。P B M Cを、氷上で四量体および抗体と共に30～60分間インキュベートし、次いでホルムアルデヒド固定の前に2回洗浄する。99.98%より多くのコントロールサンプルを含むようなゲートを適用する。四量体についてのコントロールは、A*0201陰性の個体およびA*0201陽性の罹患していないドナーの両方を含む。次いで、この四量体を用いて染色された細胞の百分率を、フローサイトメトリーを用いて決定する。この結果は、P B M Cサンプル中のエピトープ拘束C T L含有細胞の数を示し、これにより193P1E1Bエピトープに対する免疫応答の程度、従って、193P1E1Bへの曝露の状態、または予防的応答もしくは治療的応答を誘発するワクチンへの曝露の状態を容易に示す。

【0576】

(実施例28：リコール (r e c a l l) 応答を評価するためのペプチドエピトープの使用)

本発明のペプチドエピトープを、患者におけるT細胞応答(例えば、急性またはリコール応答)を評価するための試薬として使用する。そのような分析を、193P1E1B関連疾患から回復した患者または193P1E1Bワクチンでワクチン接種した患者において実施し得る。

【0577】

例えば、ワクチン接種したヒトのクラスI拘束C T L応答を分析し得る。このワクチンは、任意の193P1E1Bワクチンでよい。P B M Cを、ワクチン接種した個体から回収し、H L A型決定する。次いで、複合的H L Aスーパータイプファミリーメンバーに交叉反応性を提供するためのスーパーモチーフを必要に応じて保有する本発明の適切なペプチドエピトープを、そのH L A型を保有する個体由来のサンプルの分析のために使用する。

【0578】

ワクチン接種した個体由来のP B M Cを、F i c o l l - H i s t o p a q u e密度勾配 (S i g m a C h e m i c a l C o . , S t . L o u i s , M O) 上で分離し、H B S S (G I B C O L a b o r a t o r i e s) 中で3回洗浄し、熱で不活性化した10%のヒトA B血清を含むL-グルタミン (2 m M) 、ペニシリン (5 0 U / m l) 、ストレプトマイシン (5 0 μ g / m l) およびH e p e s (1 0 m M) を補充したR P M I - 1 6 4 0 (G I B C O L a b o r a t o r i e s) (完全R P M I) 中に再懸濁し、マイクロ培養形式を用いてプレートする。本発明のエピトープを含む合成ペプチドを、各々のウェルに10 μ g / m l で添加し、そしてH B V コア128～140エピトープを、刺激の第一週目の間、T細胞ヘルプの供給源として各々のウェルに1 μ g / m l 添加する。

【0579】

マイクロ培養形式において、 4×10^5 P B M Cを、100 μ l / ウェルの完全R P M I の96ウェルの丸底プレート中で、8つの複製培養物中にてペプチドで刺激する。3日目および10日目に、100 μ l の完全R P M I および20 U / m l の最終濃度のr I L - 2を、各々のウェルに添加する。7日目に、この培養物を、96ウェルの平底プレートに移し、そしてペプチド、r I L - 2および 10^5 の放射性 (3 , 0 0 0 r a d) の自己フィーダー細胞を用いて再刺激する。この培養物を、14日目に細胞傷害性について試験する。陽性C T L応答は、以前に記載されるような (R e h e r m a n n ら、N a t u r e M e d . 2 : 1 1 0 4 , 1 1 0 8 , 1 9 9 6 ; R e h e r m a n n ら、J . C l i n . I n v e s t . 9 7 : 1 6 5 5 ~ 1 6 6 5 , 1 9 9 6 ; およびR e h e r m a n n ら、J . C l i n . I n v e s t . 9 8 : 1 4 3 2 ~ 1 4 4 0 , 1 9 9 6) 罹患していないコントロール被験体との比較に基づいて、8つの複製培養物のうち2つ以上が10%より多い特異的 ^{51}Cr 放出を示すことを必要とする。

【0580】

標的細胞株は、自己由来かつ同種異系のE B V形質転換したB - L C Lであり、これらは、両方A m e r i c a n S o c i e t y f o r H i s t o c o m p a t i b i l

10

20

30

40

50

ity and Immunogenetics (ASHI、Boston、MA) から購入されたか、または記載されるように (Guilhotら、J. Virol. 66: 2670~2678、1992) 患者のプールから樹立されるかのいずれかである。

【0581】

細胞傷害性アッセイを、以下の様式で実施する。標的細胞は、同種異系のHLA適合性Bリンパ芽球細胞株または自己由来のEBV形質転換Bリンパ芽球細胞株のいずれかからなり、これらを、 $10\mu\text{M}$ の本発明の合成ペプチドエピトープと共に一晩インキュベートし、そして $100\mu\text{Ci}$ の ^{51}Cr (Amersham Corp.、Arlington Heights、IL) を用いて1時間にわたり標識し、その後これらを、HBSSを用いて4回洗浄する。

10

【0582】

細胞傷害活性を、3,000標的／ウェルを含むU底の96ウェルプレートを用いる標準的な4時間の、別々のウェルの ^{51}Cr 放出アッセイにおいて決定する。刺激されたPBMCを、20~50:1のエフェクター／標的 (E/T) の比率で14日目に試験する。細胞傷害性%を、式： $100 \times [(\text{実験的放出} - \text{自発的放出}) / (\text{最大放出} - \text{自発的放出})]$ から決定する。最大放出を、界面活性剤 (2% Triton X-100; Sigma Chemical Co.、St. Louis、MO) による標的の溶解により決定する。自発的放出は、全ての実験について最大放出の25%未満である。

【0583】

このような分析の結果は、HLA拘束CTL集団が、193P1E1Bまたは193P1E1Bワクチンへの以前の曝露により刺激された程度を示す。

20

【0584】

同様に、クラスII拘束HTL応答もまた分析し得る。精製されたPBMCを、 1.5×10^5 細胞／ウェルの密度で96ウェルの平底プレート中で培養し、 $10\mu\text{g/ml}$ の本発明の合成ペプチド、193P1E1B抗原全体、またはPHAを用いて刺激する。細胞を、各々の条件について4~6ウェルのレプリカとして慣用的にプレートする。7日間の培養の後、培地を除去し、そして 10U/ml のIL-2を含む新しい培地と置換する。2日後、 $1\mu\text{Ci}$ の ^3H チミジンを、各々のウェルに添加し、そしてさらに18時間にわたりインキュベーションを続ける。次いで、細胞DNAを、ガラスファイバーマット上に回収し、そして ^3H チミジン取り込みについて分析する。抗原特異的T細胞増殖を、抗原の存在下での ^3H チミジン取り込みを抗原の非存在下での ^3H チミジン取り込みで割った比として計算する。

30

【0585】

(実施例29: ヒトにおける特異的CTL応答の誘導)

本発明のCTLエピトープおよびHTLエピトープを含む免疫原性組成物についてのヒト臨床試験を、IND第I相、用量上昇研究として設定し、そして無作為化した二重盲検偽薬制御試験として実施する。そのような試験を、例えば、以下のように設計する:

全体で約27人の個体を登録し、そして3つのグループに分ける;

グループI: 3人の被験体に偽薬を注射し、そして6人の被験体に $5\mu\text{g}$ のペプチド組成物を注射する;

40

グループII: 3人の被験体に偽薬を注射し、そして6人の被験体に $50\mu\text{g}$ のペプチド組成物を注射する;

グループIII: 3人の被験体に偽薬を注射し、そして6人の被験体に $500\mu\text{g}$ のペプチド組成物を注射する。

【0586】

最初の注射の4週間後に、全ての被験体に同じ投与量で追加免疫接種した。

【0587】

この研究において測定される終点は、このペプチド組成物の安全性および許容性、ならびにその免疫原性に関連する。このペプチド組成物に対する細胞性免疫応答は、このペプチド組成物の固有の活性の指標であり、従って生物学的有効性の尺度として見られ得る。

50

以下は、安全性および有効性の終点に関する臨床データおよび研究室データを要約する。

【0588】

安全性：有害な事象の発生率を、偽薬処置群および薬物処置群においてモニターし、そしてその程度および可逆性をもって評価する。

【0589】

ワクチン有効性の評価：ワクチン有効性の評価のために、注射前後に、被験体から採血する。末梢血液単核細胞を、F i c o l l - H y p a q u e 密度勾配遠心分離により新しいヘパリン化血液から単離し、凍結媒体中にアリコート化し、そして凍結保存する。サンプルを、C T L 活性およびH T L 活性についてアッセイする。

【0590】

ワクチンが、安全でありかつ有効であることが見出される。

【0591】

（実施例30：193P1E1Bを発現する患者における第II相試験）

第II相試験を、193P1E1Bを発現する癌を有する患者へのC T L - H T L ペプチド組成物の投与の効果を研究するために実施する。この試験の主要な目的は、193P1E1Bを発現する癌患者においてC T L を誘導するために有効な用量とレジメンを決定すること、これらの患者においてC T L 応答およびH T L 応答を誘導することの安全性を樹立すること、ならびに、どの程度のC T L の活性化が、（例えば、病巣の減少および／または萎縮により）明らかになるような、これらの患者の臨床像を改善するかをみることである。このような研究を、例えば、以下のように設計する。

【0592】

この研究を、複数の施設において実施する。この試験の設計は、オープンラベルの未制御用量上昇プロトコルであり、ここで、このペプチド組成物を、単回容量として投与し、続いて、6週間後に同じ用量の単回の追加免疫注射を行う。この投与量は、注射一回あたり50 μg、500 μg、および5,000 μgである。薬物関連の有害な効果（重篤度および可逆性）を記録する。

【0593】

3つの患者のグループが存在する。第一のグループに50 μgのこのペプチド組成物を注射し、第二および第三のグループにそれぞれ、500 μgおよび5,000 μgのペプチド組成物を注射する。各々のグループ内の患者は、21歳～65歳の範囲であり、そして種々の人種集団バックグラウンドを示す。彼らの全ては、193P1E1Bを発現する腫瘍を有する。

【0594】

臨床的発現または抗原特異的T細胞応答を、このペプチド組成物を投与することの効果の評価するためにモニタリングする。このワクチン組成物が、193P1E1B関連疾患の処置において安全かつ有効であることが見出される。

【0595】

（実施例31：プライムブーストプロトコルを用いるC T L 応答の誘導）

「プラスミド構築物およびそのプラスミド構築物が免疫原性を誘導する程度」と題された実施例において記載されるような、トランスジェニックマウスにおけるD N A ワクチンの有効性を確認するために使用されるプロトコルと根底にある原理が類似するプライムブーストプロトコルをまた、ヒトにワクチンを投与するために使用し得る。そのようなワクチンレジメンは、例えば、裸のD N A の最初の投与と、そのワクチンをコードする組み換えウイルス、またはアジュバント中で投与される組み換えタンパク質／ポリペプチドもしくはペプチド混合物を用いるその後のブーストを含み得る。

【0596】

例えば、最初の免疫を、発現ベクター（例えば、「ミニ遺伝子」マルチエピトープD N A プラスミドの構築」と題した実施例をにおいて構築されるような、複数の部位で0.5 mg～5 mgの量でI M（またはS CまたはI D）投与される裸の核酸の形態にある発現ベクター）を用いて実施し得る。この核酸（0.1 μg～1000 μg）をまた、遺伝子

10

20

30

40

50

ガンを用いて投与し得る。3～4週間のインキュベーション期間の後、次いで、ブースター用量を投与する。このブースターは、 5×10^7 p f u～ 5×10^9 p f uの用量で投与される組み換え鶏痘ウイルスであり得る。代替的な組み換えウイルス（例えば、MVAウイルス、カナリア痘ウイルス、アデノウイルス、またはアデノ随伴ウイルス）をまた、ブースターのために使用し得るか、またはポリエピトープタンパク質もしくはこれらのペプチドの混合物を投与し得る。ワクチン有効性の評価のために、免疫前ならびに最初のワクチンおよびワクチンのブースター用量の投与後に、間隔を空けて患者の血液サンプルを得る。末梢血液単核細胞を、F i c o l l - H y p a q u e密度勾配遠心分離により新しいヘパリン化血液から単離し、凍結培体中にアリコート化し、そして凍結保存する。サンプルを、CTL活性およびHTL活性についてアッセイする。

10

【0597】

これらの結果の分析は、193P1E1Bに対する治療的免疫または防御免疫を達成するのに十分な強度の応答が産生されることを示す。

【0598】

（実施例32：樹状細胞（DC）を用いるワクチン組成物の投与）

本発明のペプチドエピトープを含むワクチンを、APCまたは「プロフェッショナル」APC（例えば、DC）を用いて投与し得る。本実施例において、ペプチドパルスされたDCを、患者に投与して、インビボでCTL応答を刺激する。この方法において、樹状細胞を、単離し、拡張させ、そして本発明のペプチドCTLエピトープおよびペプチドHTLエピトープを含むワクチンでパルスする。これらの樹状細胞を患者に注入して戻し、インビボでCTL応答およびHTL応答を誘発させる。次いで、誘導されたCTLおよびHTLは、このワクチン中のエピトープが由来する193P1E1Bタンパク質を保有する標的細胞をそれぞれ破壊するか、または破壊を促進する。

20

【0599】

例えば、エピトープ含有ペプチドのカクテルを、PBMCにエキソビボで投与するか、またはそれから単離したDCを投与する。DCの回収を容易にするための医薬（例えば、Progenipoi et in^{T M}（Monsanto、St. Louis、MO）またはGM-CSF／IL-4）を用い得る。ペプチドを用いてDCをパルスした後、および患者への再注入の前に、このDCを洗浄して、結合していないペプチドを除去する。

【0600】

臨床的に理解され、そして臨床的結果に基づいて当業者により容易に決定されるように、患者に再注入されるDCの数は変化し得る（例えば、Nature Med. 4：328、1998；Nature Med. 2：52、1996およびProstate 32：272、1997を参照のこと）。患者1人あたり $2 \sim 50 \times 10^6$ 個のDCを代表的に投与するが、より多い数のDC（例えば、 10^7 または 10^8 ）もまた、提供し得る。そのような細胞集団は、代表的に、50%～90%の間のDCを含む。

30

【0601】

いくつかの実施形態において、ペプチド負荷したPBMCを、DCを精製することなく患者に注射する。例えば、薬剤（例えば、Progenipoi et in^{T M}）での処理の後に産生されたPBMCを、DCを精製することなく患者に注射する。投与されるPBMCの総数は、しばしば、 $10^8 \sim 10^{10}$ の範囲をとる。一般的に、患者に注射される細胞用量は、例えば、特異的な抗DC抗体を用いる免疫蛍光分析により決定されるような、各々の患者の血液中のDCのパーセンテージに基づく。従って、例えば、Progenipoi et in^{T M}が所定の患者の末梢血液中の2%のDCを動員し、そしてその患者が 5×10^6 DCを受容している場合、この患者に、合計 2.5×10^8 ペプチド負荷したPBMCを注射する。薬剤（例えば、Progenipoi et in^{T M}）により動員されたDC%は、代表的に、2～10%の間であると評価されるが、当業者に理解されるように変化し得る。

40

【0602】

（エキソビボでのCTL／HTL応答の活性化）

50

あるいは、193P1E1B抗原に対するエキソピボでのCTL応答またはHTL応答は、DCのようなAPCの供給源および免疫原性ペプチドと共に、患者の、または遺伝的に適合性のCTL前駆体細胞またはHTL前駆体細胞を、組織培養中でインキュベーションすることによって誘導され得る。適切なインキュベーション時間（典型的には約7～28日間）後、その前駆細胞は活性化され、そしてエフェクター細胞中へと拡大される。このエフェクター細胞は患者中に注入され、特異的標的細胞（すなわち、腫瘍細胞）を破壊する（CTL）かまたは破壊を促進する（HTL）。

【0603】

（実施例33：モチーフ保有ペプチドの同定および確認の代替方法）

モチーフ保有ペプチドを同定および確認する別の方法は、規定されたMHC分子を保有する細胞からそのペプチドを溶出することである。例えば、組織型決定に使用されるEBVで形質転換されたB細胞株は、これらがどのHLA分子を発現するかを決定するように広範に特徴付けられている。特定の場合において、これらの細胞は、HLA分子の単一型のみを発現する。これらの細胞は、目的の抗原（例えば、193P1E1B）を発現する核酸でトランスフェクトされ得る。次いで、トランスフェクションの結果として産生されるペプチドの内因性抗原プロセッシングによって産生されるペプチドは、細胞内のHLA分子に結合し、そして輸送されて細胞表面に提示される。次いで、温和な酸条件にさらすことによって、ペプチドをHLA分子から溶出し、そしてこれらのアミノ酸配列を、例えば、質量分析（例えば、Kubora, J. Immunol. 152:3913, 1994）を使用して決定する。特定のHLA分子に結合するペプチドの大部分はモチーフを保有しているために、これは、細胞上で発現される特定のHLA分子と関連するモチーフ保有ペプチドを得るための代替の様式である。

【0604】

あるいは、内在性HLA分子を発現しない細胞株が、単一のHLA対立遺伝子をコードする発現構築物でトランスフェクトされ得る。次いで、これらの細胞は、記載されるように使用され得る（すなわち、これらの細胞は、細胞表面上に提示された193P1E1Bに対応するペプチドを単離するために、193P1E1Bをコードする核酸でトランスフェクトされ得る）。このような分析から得られたペプチドは、細胞中で発現される単一のHLA対立遺伝子への結合に対応するモチーフを保有する。

【0605】

当業者に理解されるように、1つより多いHLA対立遺伝子を保有する細胞における同様の分析、そしてそれに続く発現された各々のHLA対立遺伝子に対して特異的なペプチドの決定が実施され得る。さらに、当業者はまた、タンパク質抗原でのローディングのようなトランスフェクション以外の手段が、細胞に対する抗原供給源の提供のために使用され得ることを認識する。

【0606】

（実施例34：相補性ポリヌクレオチド）

193P1E1Bコード配列またはその任意の部分に相補的な配列を使用して、天然に存在する193P1E1Bの発現を検出するか、減少するか、または阻害する。約15～30塩基対を含むオリゴヌクレオチドの使用が記載されるが、より小さい配列フラグメントまたはより大きい配列フラグメントを用いて実質的に同一の手順を使用する。適切なオリゴヌクレオチドが、例えば、OLIGO4.06ソフトウェア（National Biosciences）および193P1E1Bのコード配列を使用して設計される。転写を阻害するために、相補性オリゴヌクレオチドを、最も独特な5'側配列から設計し、そしてその相補オリゴヌクレオチドを使用して、コード配列へのプロモーターの結合を阻止する。翻訳を阻害するために、相補性オリゴヌクレオチドを設計して、193P1E1Bをコードする転写産物へのリボソーム結合を阻止する。

【0607】

（実施例35：193P1E1B特異的抗体を使用する、天然に存在する193P1E1Bまたは組換え193P1E1Bの精製）

10

20

30

40

50

天然に存在する193P1E1Bまたは組換え193P1E1Bを、193P1E1Bに特異的な抗体を使用して、免疫親和性クロマトグラフィーによって実質的に精製する。免疫親和性カラムを、活性化されたクロマトグラフィー樹脂（例えば、CNBr-活性化SEPHAROSE（Amersham Pharmacia Biotech））に抗193P1E1B抗体を共有結合させることによって構築する。この結合後、樹脂をブロックし、そして製造者の指示書に従って洗浄する。

【0608】

193P1E1Bを含む媒体を、免疫親和性カラムを通過させ、そしてそのカラムを193P1E1Bを優先的に吸着する条件下（例えば、界面活性剤の存在下における高イオン強度緩衝液）で洗浄する。このカラムを、抗体/193P1E1Bの結合を妨害する条件下（例えば、pH2～pH3の緩衝液、または高濃度のカオトロップ（例えば、尿素またはチオシアネートイオン））で溶出し、そしてGCR-Pを回収する。 10

【0609】

（実施例36：193P1E1Bと相互作用する分子の同定）

193P1E1Bまたは生物学的に活性なそのフラグメントを、1211 Bolton-Hunter試薬で標識する。（例えば、Boltonら（1973）Biochem. J. 133:529.を参照のこと。）マルチウエルプレートのウェル中に事前に並べられた候補分子を、標識した193P1E1Bとともにインキュベートし、洗浄し、そして標識された193P1E1B複合体を含む任意のウェルをアッセイする。異なる濃度の193P1E1Bを使用して得られたデータを使用して、193P1E1Bの数、親和性、および193P1E1Bと候補分子との会合の値を算出する。 20

【0610】

（実施例37：193P1E1B腫瘍増殖促進についてのインビボアッセイ）

腫瘍細胞増殖に対する193P1E1Bタンパク質の効果を、表1中の癌細胞のような種々の癌細胞における遺伝子の過剰発現によってインビボで評価する。例えば、SCIDマウスに、 1×10^6 個の、前立腺、腎臓、結腸または膀胱の癌細胞（PC3細胞、LNCaP細胞、SCaBER細胞、UM-UC-3細胞、HT1376細胞、SK-CO細胞、Caco細胞、RT4細胞、T24細胞、Caki細胞、A-498細胞、およびSW839細胞など）（tkNeo空ベクター（empty vector）または193P1E1Bを含む）を、各側腹部に皮下注射する。 30

【0611】

以下の少なくとも2つのストラテジーを使用し得る：（1）ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス（UK2, 211, 504（1989年7月5日公開））、アデノウイルス（例えば、アデノウイルス2）、ウシパピローマウイルス、鳥類肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルスおよびシミアンウイルス40（SV40）のようなウイルスのゲノムから得られる構成的プロモーター、または異種哺乳動物プロモーター（例えば、アクチンプロモーターまたは免疫グロブリンプロモーター）（これらのプロモーターが宿主細胞系と適合性である限り）から得られる構成的プロモーターのようなプロモーターの制御下での構成的193P1E1Bの発現、ならびに（2）誘導性ベクター系（例えば、エクジソン、tetなど）の制御下での調節された発現が使用され得る（これらのプロモーターが宿主細胞系と適合性である限り）。次いで、腫瘍体積を、明らかな腫瘍の出現において、またはその後PSAのような血清マーカーによって、モニターする。腫瘍の発達は、経時的に追跡され、193P1E1B発現細胞がより早い速度で増殖し、193P1E1B発現細胞によって産生される腫瘍が変化した攻撃性（例えば、増強した転移、血管新生、化学療法薬物に対する減少した応答）の特徴を示すことを、確認する。腫瘍体積を、カリパス測定によって、評価する。さらに、マウスに、同じ細胞を、前立腺、膀胱、結腸または腎臓において同所移植し、193P1E1Bが、例えば、前立腺、膀胱、結腸もしくは腎臓における局所増殖に対する効果、またはその細胞が、肺もしくはリンパ節に特異的に転移する能力に対する効果を有するか否かを決定し得る（Saffranら, Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. 2001, 98:26 40 50

58; Fu, Xら, Int. J. Cancer, 1991. 49: 938-939; Chang, S., ら, Anticancer Res., 1997, 17: 3239-3242; Peralta, E. A., ら, J. Urol., 1999. 162: 1806-1811)。例えば、PC3およびPC3-193P1E1Bの同所的な増殖は、SCIDマウスの前立腺において比較され得る。このような実験は、同所的な腫瘍の増殖、転移、および／または脈管形成能における、193P1E1Bの効果を明らかにする。

【0612】

さらにこのアッセイは、候補治療組成物（例えば、193P1E1B抗体もしくは193P1E1B細胞内発現抗体（intrabody）、および193P1E1Bアンチセンス分子もしくはリボザイム、または193P1E1Bに対する低分子薬物）の193P1E1Bタンパク質を発現する細胞における阻害効果を確認するために、有用である。 10

【0613】

（実施例38：インビボにおける前立腺腫瘍の193P1E1Bモノクローナル抗体媒介性阻害）

癌組織における193P1E1Bの有意な発現は、細胞表面発現を伴う正常組織におけるその制限された発現とともに、193P1E1Bを、抗体治療の優れた標的にする。同様に193P1E1Bは、T細胞ベースの免疫治療のための標的である。従って、例えば、ヒト前立腺癌異種移植片マウスモデルにおける抗193P1E1B mAbの治療有効性を、アンドロゲン非依存性LAPC-4異種移植片およびLAPC-9異種移植片（Cr 20
aft, N. ら, Cancer Res., 1999. 59(19) 5030-5036頁）、腎臓癌異種移植（AGS-K3、AGS-K6）、リンパ節への腎臓癌転移（AGS-K6 met）異種移植片、および193P1E1Bでトランスフェクションした腎臓癌細胞株（例えば、769P-193P1E1B、A498-193P1E1B）を使用することにより評価する。

【0614】

腫瘍増殖および転移形成に対する抗体効果は、例えば、マウスの同所前立腺癌異種移植モデルおよび腎臓異種移植モデルにおいて研究される。この抗体は、本実施例において考察されるように非結合型であっても、または当該分野に理解されるように、治療様式に組み合わされてもよい。抗193P1E1B mAbは、アンドロゲン依存性LAPC-9腫瘍異種移植片およびアンドロゲン依存性PC3-193P1E1B腫瘍異種移植片の両 30
方の形成を阻害する。抗193P1E1B mAbはまた、樹立された同所性腫瘍の増殖を遅らせ、そして腫瘍保有マウスの生存を延長させる。これらの結果は、例えば、前立腺癌の、局在的段階および進行した段階の処置における抗193P1E1B mAbの有用性を示す（例えば、Saffran, D. ら, PNAS 10: 1073-1078またはWorld Wide Web (pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.051624698)を参照のこと）。同様に、抗193P1E1B mAbは、SCIDマウスにおけるAGS-K3腫瘍およびAGS-K6腫瘍の形成を阻害し、そしてA498-193P1E1B腫瘍異種移植片の増殖を妨害または遅延する。これらの結果は、抗193P1E1B mAbの、前立腺および／または腎臓の癌の治療における用途を示す。 40

【0615】

抗193P1E1B mAbの投与は、樹立された同所性腫瘍増殖を遅らせ、そして離れた部位への転移を阻害し、腫瘍保有マウスの生存の有意な延長を生じる。これらの研究は、193P1E1Bが、免疫治療のための魅力的な標的であることを示し、そして局所性および転移性の前立腺癌の処置のための抗193P1E1B mAbの治療用途を示す。この実施例は、SCIDマウス中で増殖されるヒト前立腺腫瘍異種移植片およびヒト腎臓異種移植片の増殖を阻害するために、非結合体化193P1E1Bモノクローナル抗体が有効であることを示す。

【0616】

（複数の非結合体化193P1E1B mAbを使用する腫瘍阻害） 50

(材料および方法)

(193P1E1Bモノクローナル抗体)：

表題「193P1E1Bモノクローナル抗体(mAb)の生成」の実施例11に記載されるように、モノクローナル抗体が、193P1E1Bに対して得られるか、または商業的に入手され得る。この抗体は、193P1E1Bに結合するそれらの能力について、ELISA、ウェスタンブロット、FACS、および免疫沈降によって特徴付けられる。ELISAおよびウェスタン分析によって決定されるような抗193P1E1B mAbについてのエピトープマッピングデータは、193P1E1Bタンパク質上のエピトープを認識する。癌組織および癌細胞の免疫組織化学分析を、これらの抗体を用いて実施する。

【0617】

モノクローナル抗体を、プロテインGセファロスクロマトグラフィーによって腹水またはハイブリドーマ組織培養上清から精製し、PBSに対して透析し、フィルター滅菌し、そして-20℃で貯蔵する。タンパク質測定をBradfordアッセイ(Bio-Rad, Hercules, CA)によって実施する。治療モノクローナル抗体または個々のモノクローナル抗体の混合物を含むカクテルを調製し、例えば、LAPC-9前立腺腫瘍異種移植片の皮下注射または同所注射を受けるマウスの処置のために使用する。

【0618】

(癌異種移植片および細胞株)

LAPC-9異種移植片(野生型アンドロゲンレセプターを発現し、そして前立腺特異的抗原(PSA)を産生する)を、皮下(s.c.)トロカル移植により、6~8週齢の雄性ICR重症複合免疫不全(SCID)マウス(Taconic Farms)において継代する(Craft, N.ら, 1999, Cancer Res. 59:5030~5036)。AGS-K3腎臓異種移植片およびAGS-K6腎臓異種移植片をまた、6~8週齢のSCIDマウスに皮下移植することによって継代する。腫瘍細胞の単一細胞懸濁液を、Craftらに記載されるように調製する。前立腺癌細胞株PC3(American Type Culture Collection)を、L-グルタミンおよび10%FBSを補充したRPMI中で維持し、そして腎臓癌株A498(American Type Culture Collection)を、L-グルタミンおよび10%FBSを補充したDMEM中で維持する。

【0619】

PC3-193P1E1B細胞集団およびA498-193P1E1B細胞集団を、Hubert, R. S.ら, STEAP: A Prostate-specific Cell-surface Antigen Highly Expressed in Human Prostate Tumors, Proc Natl. Acad. Sci. U S A, 1999, 96(25):14523-14528頁に記載されるようにレトロウイルス遺伝子の移入によって作製する。抗193P1E1B染色を、例えば、FITC結合体化ヤギ抗マウス抗体(Southern Biotechnology Associates)を使用し、次いでCoulter Epics-XLフローサイトメーターで分析することにより検出する。

【0620】

(異種移植片マウスモデル)

皮下(s.c.)腫瘍を、雄性SCIDマウスの右脇腹に、Matrigel(Collaborative Research)と1:1の希釈で混合された 1×10^6 個のLAPC-9細胞、AGS-K3細胞、AGS-K6細胞、PC3細胞、PC3-193P1E1B細胞、A498細胞またはA498-193P1E1B細胞を注射することによって作製する。腫瘍形成に対する抗体の効力を試験するために、i.p.抗体注射を、腫瘍細胞注射と同じ日に開始する。コントロールとして、マウスに、精製マウスIgG(ICN)もしくはPBS;またはヒト細胞中に発現されない無関係の抗原を認識する精製モノクローナル抗体のいずれかを注射する。予備研究において、腫瘍増殖に対してウスIgGまたはPBSの間に差異は見られない。腫瘍サイズは、ノギス測定によって決定され

10

20

30

40

50

、そして腫瘍体積は、長さ×幅×高さとして算出される。1. 5 cmよりも大きい直径の s. c. 腫瘍を有するマウスを屠殺する。PSAレベルを、PSA ELISAキット (Anogen, Mississauga, Ontario) を使用することにより決定する。抗193P1E1B mAbの循環レベルを、捕捉ELISAキット (Bethyl Laboratories, Montgomery, TX) により決定する。(例えば、Saffran, D. ら, PNAS 10:1073-1078またはwww.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.051624698を参照のこと)。

【0621】

同所前立腺注射をケタミン／キシラジンを使用することによって、麻酔下で実施する。同所性研究のために、腹筋を通るように切開して膀胱および精嚢を露出させ、次いで切開部を通して前立腺背部を露出させる。Matrigelと混合されたLAPC-9細胞 (5×10^5 個) を10 μ l 容量で各後葉に注射する。腫瘍成長をモニターするために、PSAレベルを測定するために1週間おきにマウスを採血する。腎臓同所性モデルについては、腹筋を通るように切開を行って腎臓を露出させる。Matrigelと混合されたAGS-K3細胞またはAGS-K6細胞を、腎臓膜下に注射する。そのマウスを、適切な処置のためにグループ分けし、抗193P1E1BまたはコントロールmAbをi. p. に注射する。 10

【0622】

(抗193P1E1B mAbは、193P1E1B発現異種移植片癌腫瘍の増殖を阻害する) 20

腫瘍形成に対する抗193P1E1B mAbの効果を、例えば、LAPC-9同所性モデルおよび／またはAGS-K3同所性モデルを使用して試験する。s. c. 腫瘍モデルと比較して、同所性モデルは、それぞれマウスの前立腺または腎臓における腫瘍細胞の直接的な注射を必要とし、局所的腫瘍増殖、遠位部位への転移の発達、マウスの健康の悪化、およびそれに続く死を生じる (Saffran, D. ら, PNAS (前出); Fu, X. ら, Int J Cancer, 1992. 52 (6): 987-90頁; Kubota, T., J Cell Biochem, 1994. 56 (1): 4-8頁)。この特徴は、同所性モデルをヒトの疾患進行にとってより代表的にし、そして臨床的に関連する終点に対するmAbの治療効果を追跡することを可能にする。 30

【0623】

従って、腫瘍細胞をマウスの前立腺または腎臓に注射し、そしてこれらのマウスを2つのグループに分けて、そしてa) 抗193P1E1B Abを200~500 μ g、またはb) PBSのいずれかで、2~5週間の間処置する。

【0624】

留意されるように、同所性前立腺癌モデルの主要な利点は、転移の発達を研究する能力である。樹立された同所性腫瘍を保有するマウスにおける転移の形成は、LAPC-9異種移植片において高レベルで発現される前立腺特異的細胞表面タンパク質STEAPに対する抗体 (Hubert, R. S. ら, Proc Natl. Acad. Sci. U S A, 1999. 96 (25): 14523-14528頁) または腎臓癌モデルのための抗G250抗体を使用して肺切片におけるIHC分析によって研究される。G250は、腎臓の細胞癌についての臨床的に関連するマーカーであり、腫瘍上では選択的に発現するが、正常腎細胞上では発現しない (Grabmaier Kら, Int J Cancer. 2000, 85: 865)。 40

【0625】

樹立された同所性LAPC-9腫瘍を保有するマウスに、4週間にわたって抗193P1E1B mAbまたはPBSのいずれかの500~1000 μ gの注射を投与する。両方のグループのマウスは、高い腫瘍負荷 (300 ng/ml より高いPSAレベル) を樹立し得、マウスの肺における高頻度の転移形成を確実にする。次いで、マウスを殺傷し、それらの前立腺／腎臓および肺をIHC分析によって腫瘍細胞の存在について分析する。 50

【0626】

これらの研究は、異種移植片マウスモデル中の前立腺癌および腎臓癌のイニシエーションおよび／または進行における、抗193P1E1B抗体の広範な抗腫瘍効力を証明する。抗193P1E1B抗体は、アンドロゲン依存性前立腺腫瘍およびアンドロゲン非依存性前立腺腫瘍の両方の腫瘍形成を阻害し、既に樹立された腫瘍の増殖を遅らせ、処置されたマウスの生存を延長させる。さらに、抗193P1E1B mAbは、大きい腫瘍負荷の存在下でさえも、局所的な前立腺腫瘍の、遠位部位への拡散に対して劇的な阻害効果を証明する。同様の治療効果が、腎臓癌モデルにおいて観察される。従って、抗193P1E1B mAbは、主要な臨床的に関連する終点（腫瘍増殖）、生存の延長および健康に対して効果的である。

10

【0627】

（実施例39：ヒトにおける抗193P1E1B抗体の治療的使用および診断的使用）

抗193P1E1Bモノクローナル抗体は、ヒトにおいて、診断、予防、予後および／または治療の目的のために安全かつ有効に使用される。抗193P1E1B mAbを使用した、癌組織および癌異種移植片のウェスタンブロットおよび免疫組織化学的な分析は、癌において強く広範囲の着色を示すが、正常組織において有意に低いかまたは検出不可能なレベルである。癌および転移疾患における193P1E1Bの検出は、診断指標および／または予後指標としてのmAbの有用性を示す。抗193P1E1B抗体は、従って診断適用（例えば、疑わしい患者から癌を検出するための腎臓生検標本の免疫組織化学）において使用される。

20

【0628】

フローサイトメトリーにより決定されるように、抗193P1E1B mAbは、特異的に癌細胞に結合する。従って、抗193P1E1B抗体は、193P1E1Bの発現を示す局所性癌および転移癌の検出のために診断的全身画像化適用（例えば、放射免疫シンチグラフィおよび放射免疫治療）（例えば、Potamianos S. ら、Anticancer Res 20（2A）：925～948（2000）を参照のこと）において使用される。193P1E1Bの細胞外ドメインの細胞外環境への剥落または放出（例えば、アルカリホスファターゼB10に見られるもの（Meerson, N. R., Hepatology 27：563～568（1998））は、疑わしい患者からの血清および／または尿サンプルにおいて、抗193P1E1B抗体による193P1E1Bの診断的検出を可能にする。

30

【0629】

193P1E1Bと特異的に結合する抗193P1E1B抗体は、193P1E1Bを発現する癌の処置のために、治療的な適用において使用される。抗193P1E1B抗体は、非結合体モダリティー、および抗体が当該分野で周知の種々の治療的モダリティーまたは画像化モダリティー（例えば、プロドラッグ、酵素または放射性同位体）の1つと結合される結合体化形態として使用される。前臨床の研究において、非結合体化抗193P1E1B抗体および結合体化抗193P1E1B抗体は、SCIDマウス癌異種移植片モデル（例えば、腎臓癌モデルAGS-K3およびAGS-K6）における腫瘍予防および成長阻害の効力について試験される（例えば、「193P1E1B Monoclonal Antibody-Mediated Inhibition of Bladder and Lung Tumors In Vivo」と題される実施例を参照のこと）。結合体化抗193P1E1B抗体および非結合体化抗193P1E1B抗体のいずれかは、ヒト臨床試験における治療的モダリティーとして、単独、または以下の実施例において記載されるような他の治療との組み合わせのいずれかで使用される。

40

【0630】

（実施例40：インビボでのヒト抗193P1E1B抗体の使用を介した、ヒト癌腫の処置および診断のためのヒト臨床試験）

193P1E1B上のエピトープを認識する抗体を本発明に従って使用し、そしてこの抗体を、表Iに列挙される腫瘍のような特定の腫瘍の処置において使用する。多数の因子

50

(193P1E1B発現レベルを含む)に基づいて、表Iに列挙される腫瘍のような腫瘍は、現在好ましい適応性である。これらの適応性の各々と関連して、3つの臨床的アプローチを、首尾よく実行する。

【0631】

I.) 補助的治療：補助的治療において、患者を、化学療法剤もしくは抗新生物剤および／または放射線療法と組み合わせて、抗193P1E1B抗体で処置する。表Iに列挙される標的のような原発性癌標的を、第一の系統および第二の系統の標準的な治療に、抗193P1E1B抗体を付加することによって、標準的なプロトコルの下で処置する。プロトコルの設計は、腫瘍質量の減少によって評価されるような有効性および通常用量の標準的な化学療法を低減する能力を扱う。これらの投薬量の低減は、化学療法剤の用量関連毒性を低減することによって、さらなる治療および／または延長された治療を可能にする。抗193P1E1B抗体は、化学療法剤または抗新生物剤のアドリアマイシン（進行した前立腺癌腫）、シスプラチン（進行した頭部および頸部の癌腫、ならびに肺癌腫）、タキソール（乳癌）およびドキシソルピシン（前臨床）と組み合わせて、いくつかの補助的臨床試験において利用される。

【0632】

II.) 単独療法 (monotherapy)：腫瘍の単独療法における抗193P1E1B抗体の使用に関連して、これらの抗体は、化学療法剤も抗新生物剤も伴わずに、患者に投与される。1つの実施形態において単独療法は、広範な転移性疾患に罹患する、末期の癌患者において、臨床的に実施される。患者は、いくらかの疾患安定化を示す。試験は、癌性腫瘍を有する治療抵抗性患者において効果を実証する。

【0633】

III.) 画像化剤：放射性核種（例えば、ヨウ素またはイットリウム (I^{131} 、 Y^{90})）を抗193P1E1B抗体に結合させることによって、放射性標識した抗体を、診断剤および／または画像化剤として利用する。このような役割において、標識された抗体は、固形腫瘍ならびに193P1E1B発現細胞の転移性病変の両方に局在する。画像化剤としての抗193P1E1B抗体の使用に関連して、これらの抗体は、手術前スクリーニングならびにどの腫瘍が残存および／または復帰するかを決定するための術後追跡の両方として、固形腫瘍の外科的処置の補助として使用される。1つの実施形態において、(I^{131} In) - 193P1E1B抗体を、193P1E1Bを発現する癌腫を有する患者における、第I相ヒト臨床試験において画像化剤として使用する（類推として、例えば、Divgiら、J. Natl. Cancer Inst. 83:97~104 (1991)を参照のこと）。患者を、標準的な前方γ線カメラおよび後方γ線カメラで追跡する。これらの結果は、原発性病変および転移性病変が同定されることを示す。

【0634】

(投与用量および投与経路)

当業者によって理解されるように、投薬考慮は、診療所において存在する類似の製品と比較して決定され得る。従って、抗193P1E1B抗体は、 $5 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ の範囲の用量で投与され得、例えば、安全性研究に関しては、より低い用量が用いられる。その標的に対する公知の抗体の親和性と比較した抗193P1E1B抗体の親和性は、類似の用量レジメンを決定するために当業者によって使用される1つのパラメーターである。さらに、完全にヒト抗体である抗193P1E1B抗体は、キメラ抗体と比較する場合、よりゆっくりしたクリアランスを有する；従って、このような完全にヒト抗体である抗193P1E1B抗体を用いる、患者における投薬は、おそらく $50 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ の範囲において、より低くあり得、なお有効なままであり得る。 mg/kg での従来の用量測定と反対に、 mg/m^2 での投薬は、表面積に基づく測定であり、そして幼児から成人までの全てのサイズの患者を含むように設計された便利な投薬測定である。

【0635】

3つの別個の送達アプローチが、抗193P1E1B抗体の送達に有用である。従来の静脈内送達は、多くの腫瘍についての1つの標準的な送達技術である。しかし、腹膜腔の

腫瘍（例えば、卵巣、胆管、他の管などの腫瘍）に関して、膜腔内投与は、腫瘍において高い用量の抗体を得るために、そしてまた抗体クリアランスを最小にするために好都合であることを証明し得る。同様の様式で、特定の固形腫瘍は、局所的灌流に適切な脈管構造を有する。局所的灌流は、腫瘍部位における抗体の高い用量を可能にし、そして抗体の短期クリアランスを最小にする。

【0636】

（臨床的開発計画（CDP））

概論：CDPは、補助的治療、単独療法に関して、および画像化剤として、抗193P1E1B抗体の処置を追跡および開発する。試験は、最初に安全性を実証し、その後反復投薬で効力を確認する。試験は、標準的な化学療法を、標準的治療+抗193P1E1B抗体と比較する、オープンラベルである。理解されるように、患者の登録に関して利用され得る1つの基準は、生検によって決定されるような、患者の腫瘍における193P1E1Bの発現レベルである。

10

【0637】

任意のタンパク質または抗体注入ベースの治療を用いるときのように、安全性の考慮は、主に以下に関連する：（i）サイトカイン放出症候群（すなわち、低血圧、発熱、振せん（shakings）、悪寒）；（ii）物質に対する免疫原応答の発生（すなわち、患者による、抗体療法に対するヒト抗体の惹起、またはHAAA応答）；および（iii）193P1E1Bを発現する正常細胞に対する毒性。標準的な試験および追跡を、これらの安全性の考慮の各々をモニタリングするために利用する。抗193P1E1B抗体は、ヒト投与の際に安全であることが見出される。

20

【0638】

（実施例41：ヒト抗193P1E1B抗体および化学療法剤を用いる、ヒト臨床試験補助治療）

第I相のヒト臨床試験を、固形腫瘍（例えば、表Iに列举される組織の癌）の処置に関して、ヒト抗193P1E1B抗体の6つの静脈内用量の安全性を評価するために開始する。この研究において、本明細書中で規定される抗新生物剤または化学療法剤（例えば、シスプラチン、トポテカン、ドキシソルビシン、アドリアマイシン、タキソールなどであるが、これらに限定されない）に対する補助的治療として利用される場合、抗193P1E1B抗体の単回用量の安全性を、評価する。試験設計は、抗193P1E1B抗体の6つの単回用量の送達を含み、抗体の投薬量は、以下のスケジュールに従う処置過程にわたって、ほぼ約25mg/m²から約275mg/m²まで増大する：

30

【0639】

【数3】

	0日目	7日目	14日目	21日目	28日目	35日目
mAb用量	25	75	125	175	225	275
	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²
化学治療 (標準用量)	+	+	+	+	+	+

40

抗体および化学治療剤のそれぞれの投与後、患者を1週間密接に追跡する。特に、上記の安全性の問題：（i）サイトカイン放出症候群（すなわち、低血圧、発熱、振せん、悪寒）；（ii）その物質に対する免疫原性応答の発生（すなわち、ヒト抗体治療剤に対する、患者によるヒト抗体の発生、またはHAAA応答）；ならびに（iii）193P1E1Bを発現する正常細胞に対する毒性について、患者を評価する。標準的な試験および追跡試験を、これらの安全性の問題のそれぞれをモニターするために利用する。患者はまた、臨床結果について、そして特に、MRIまたは他の画像化によって証明されるような腫瘍質量の低減について、評価される。

50

【0640】

この抗193P1E1B抗体は、安全かつ有効であることが実証され、第II相試験はこの効力を確認し、そして最適な投薬を洗練する。

【0641】

(実施例42：ヒト臨床試験：ヒト抗193P1E1B抗体を用いる単独療法)

抗193P1E1B抗体は、上で考察した補助試験に関して安全であり、第II相ヒト臨床試験は、単独療法についての効力および最適な投薬を確認する。このような試験が達成され、そして患者が抗193P1E1B抗体の用量を受けると同時に化学療法を受けないこと以外は、上記の補助試験と同じ安全性および結果の分析を包含する。

【0642】

(実施例43：ヒト臨床試験：抗193P1E1B抗体を用いる診断的画像化)

再度、上で考察した補助治療法が上で考察した安全性の判定基準内で安全である場合、ヒト臨床試験は、診断的画像化剤としての抗193P1E1B抗体の使用に関して行われる。このプロトコルは、当該分野で（例えば、Divgiら、J. Natl. Cancer Inst. 83:97~104 (1991)において）記載される様式と実質的に類似の様式で設計される。この抗体は、診断モダリティとして使用される場合、安全かつ有効であることが見出される。

【0643】

(実施例44：公知配列との193P1E1Bの相同性の比較)

193P1E1Bタンパク質は、いくつかの形態を有し、3つのSNPおよび5つのスプライス改変体を含む（図4G）。3つの改変体（すなわち、193P1E1B v. 1、v. 5およびv. 6）は、それぞれ412のアミノ酸からなり、46.25kDaの計算分子量、およびpI 5.18を有し、そして互いに1つのアミノ酸が異なっている。193P1E1B v. 10、v. 9およびv. 12は、それぞれ388アミノ酸、330アミノ酸、および73アミノ酸を有する、段々により小さくなるタンパク質である。これらの改変体は、表Lで示されるように、それらの分子量および等電点に関して異なる。193P1E1Bの全ての改変体は、ミトコンドリアへと局在化する可能性がある（193P1E3B v. 1、v. 5、v. 6、v. 9、v. 10、v. 11およびv. 13）か、または細胞質へと局在化する可能性がある（193P1E3B v. 12）、核タンパク質であることが推測される。モチーフ分析は、公知のモチーフを何も示さなかった。

【0644】

193P1E1Bの全てのタンパク質改変体は、機能未知のヒトの無名のタンパク質（gi21748775）に対して最良の相同性を示し、193P1E1B v. 5は、タンパク質の全長にわたってgi21748775と100%の同一性を示し、そして193P1E1Bは、同じタンパク質と99%の同一性を共有する。同様に、他の改変体は、ヒトの無名のタンパク質（gi21748775）と最大の相同性を示す。gi21748775と最低の相同性を有する改変体は、193P1E1B v. 12であり、このタンパク質の最初の39個のアミノ酸にわたって89%の同一性および89%の相同性を有する（図4A~D）。

【0645】

193P1E1Bタンパク質は、機能既知のタンパク質（すなわち、E. coliのアルギニン抑制因子（gi14349114）であり、カルバメートキナーゼとしてもまた公知である）との相同性を示す。改変体193P1E1B v. 1は、このタンパク質と30%の同一性および57%の相同性を示す（図4E）。この相同性は、193P1E1Bが、ATP合成および代謝（細胞増殖および生物学的機能の重要な因子）を調節し得ることを示す（Marina Aら、Eur J Biochem 1998, 253:280; Alcántara Cら、FEBS Lett. 2000, 484:261）。

【0646】

さらに、193P1E1Bはまた、ヒト二本鎖RNA特異的アデノシンデアミナーゼ（ADAR-c異性体）（gi7669475）といくらかの相同性を示す。193P1E

10

20

30

40

50

1 B v. 1は、ADAR-cと26%の同一性および40%の相同性を共有する(図4 F)。同様の結果を、193P1E1B v. 5、v. 6、v. 9、v. 10およびv. 13から得た。これは、193P1E1Bが、二本鎖RNAまたはDNAと特異的に結合する能力を有することを示唆する(Schwartz T.ら, Nature Struct. Biol. 2001, 8:761)。RNAに作用するアデノシンデアミナーゼは、RNA編集に関与することが示されている(Raitskin, O.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. 2001, 98:6571)。最近の研究は、アデノシンデアミナーゼと癌および細胞増殖を関連付けた(Eroglu Aら, Med Oncol. 2000, 17:319~24; Barry C. P. およびLind, S. E., Cancer Res. 2000, 60:1887~94)。さらに、アデノシンデアミナーゼは、正常組織と比較して腫瘍組織(結腸癌、白血病および他のリンパ球癌のような癌)において高度に発現される(Blatt, J.ら, N Engl J Med. 1980; 303:918; Eroglu, A.ら, Med Oncol. 2000, 17:319)。アデノシンデアミナーゼは、悪性リンパ球についての潜在的マーカーとみなされてきた(Blatt Jら, N Engl J Med. 1980; 303:918)。さらに、アデノシンデアミナーゼの阻害は、上皮細胞の細胞死を生じることが見出された(Barry, C. P. およびLind, S. E., Cancer Res. 2000, 60:1887)。

【0647】

この情報は、193P1E1Bが哺乳動物細胞の形質転換において役割を果たし、細胞の生存および増殖を維持し、そして核内での事象を調節することにより遺伝子転写を調節することを示す。従って、193P1E1Bが細胞トランスフォーメーション、腫瘍形成のレギュレーター、または炎症、腫瘍形成もしくは増殖と関連する遺伝子の活性化に関与する転写のモジュレーターとして機能する場合、193P1E1Bを、治療目的、診断目的、予後目的および／または予防目的のために使用する。

【0648】

(実施例45:潜在的なシグナル伝達経路の同定および確認)

多くの哺乳動物のタンパク質は、シグナル伝達分子と相互作用し、そしてシグナル伝達経路の調節に関与することが報告されている(J Neurochem. 2001; 76:217~223)。特に、アデノシンデアミナーゼはGタンパク質と関連し、それによって、いくつかのシグナル伝達経路を調節することが見出されている(Ciruela Fら, FEBS Lett. 1996, 380:219)。免疫沈降技術およびウェスタンブロッティング技術を使用して、193P1E1Bと関連し、かつシグナル伝達事象を媒介するタンパク質を同定する。リン脂質経路(例えば、PI3K、AKTなど)、接着経路および移動経路(FAK、Rho、Rac-1などを含む)、ならびにERK、p38などのようなマイトジェン/生存カスケードを含む、癌の生物学において役割を果たすことが知られるいくつかの経路が、193P1E1Bによって調節され得る(Cell Growth Differ. 2000, 11:279; J Biol Chem. 1999, 274:801; Oncogene. 2000, 19:3003; J. Cell Biol. 1997, 138:913)。

【0649】

193P1E1Bが細胞内で、直接的または間接的に公知のシグナル伝達経路を活性化することを確認するために、個々の遺伝子を発現する細胞において、ルシフェラーゼ(luc)ベースの転写レポーターアッセイを行う。これらの転写レポーターは、十分に特徴付けられたシグナル伝達経路の下流に位置する、公知の転写因子に対するコンセンサス結合部位を含む。これらの関連転写因子、シグナル伝達経路および活性化刺激のレポーターおよび例を、以下に列挙する。

【0650】

1. NFκB-luc、NFκB/Rel; Iκ-キナーゼ/SAPK; 増殖/アポトーシス/ストレス

2. SRE-luc、SRF/TCF/ELK1；MAPK/SAPK；増殖／分化
3. AP-1-luc、FOS/JUN；MAPK/SAPK/PKC；増殖／アポトーシス／ストレス
4. ARE-luc、アンドロゲンレセプター；ステロイド/MAPK；増殖／分化／アポトーシス
5. p53-luc、p53；SAPK；増殖／分化／アポトーシス
6. CRE-luc、CREB/ATF2；PKA/p38；増殖／アポトーシス／ストレス。

【0651】

遺伝子媒介性の影響を、mRNA発現を示す細胞においてアッセイし得る。ルシフェラーゼレポータープラスミドを、脂質媒介性トランスフェクション（TFX-50、Promega）によって導入し得る。細胞抽出物をルシフェリン基質と共にインキュベートすることによって、相対的な転写活性の指標であるルシフェラーゼ活性を測定し、そしてこの反応の発光をルミノメーターでモニタリングする。

【0652】

193P1E1Bによって活性化されるシグナル伝達経路をマッピングし、そして治療標的の同定および確認のために使用する。193P1E1Bが細胞シグナリングに関与する場合、これは、診断目的、予後目的、予防目的および／または治療目的のための標的として使用される。

【0653】

（実施例46：転写の調節）

193P1E1Bの核局在化およびアデノシンデアミナーゼを調節する能力は、193P1E1Bが、真核生物遺伝子の転写調節のモジュレーターとして有効に使用されることを示す。遺伝子発現の調節を、例えば、193P1E1Bを発現するかまたは欠損する細胞における遺伝子発現を研究することによって確認する。この目的のために、2つの型の実験を行う。

【0654】

第1のセットの実験において、親細胞および193P1E1B発現細胞由来のRNAを抽出し、そして市販される遺伝子アレイ（Clontech）にハイブリダイズさせる（Smid-Koopman Eら、Br J Cancer, 2000, 83:246）。

休止細胞とFBS、フェロモン、または増殖因子で処理した細胞とを比較する。差示的に発現される遺伝子を、当該分野で公知の手順に従って同定する。次いで、差示的に発現される遺伝子を、生物学的経路にマッピングする（Chen Kら、Thyroid, 2001, 11:41.）。

【0655】

第2のセットの実験において、特定の転写経路活性化を、市販のルシフェラーゼレポーター構築物（NFκB-luc、SRE-luc、ELK1-luc、ARE-luc、p53-lucおよびCRE-lucを含む）（Stratagene）を使用して評価する。これらの転写レポーターは、十分に特徴付けられたシグナル伝達経路の下流に位置する公知の転写因子に対するコンセンサスな結合部位を含み、そして経路活性化を確かめるためならびに経路活性化のポジティブなモジュレーターおよびネガティブなモジュレーターについてスクリーニングするための良好なツールを表す。

【0656】

従って、193P1E1Bは、遺伝子調節における役割を果たし、そして診断目的、予後目的、予防目的および／または治療目的のための標的として使用される。

【0657】

（実施例47：腫瘍進行への関与）

193P1E1B遺伝子は、癌細胞の増殖に寄与し得る。腫瘍増殖における193P1E1Bの役割は、種々の初代細胞株およびトランスフェクトした細胞株（193P1E1Bを安定に発現するよう操作された、前立腺細胞株、結腸細胞株、膀胱細胞株および腎臓

細胞株、ならびにNIH 3T3細胞が挙げられる)において確認される。193P1E1Bを欠損した親細胞および193P1E1Bを発現する細胞を、十分に記載された増殖アッセイ(Fraser SPら、Prostate 2000; 44: 61, Johnson DE, Ochieng J, Evans SL. Anticancer Drugs. 1996, 7: 288)を使用して細胞増殖について評価する。193P1E1Bの効果はまた、細胞周期進行に関しても観察され得る。コントロールおよび193P1E1B発現細胞を、一晚低血清中で増殖させ、そして10% FBSで48時間および72時間処理する。FACS分析によって、BrdUおよびヨウ化プロピジウムの取り込みについて、細胞を分析する。

【0658】

10

トランスフォーメーションプロセスにおける193P1E1Bの役割を確認するために、コロニー形成アッセイにおいてその影響を調査する。ストリンジェントな条件下およびより許容的な条件下での軟寒天アッセイ(Song Z.ら Cancer Res. 2000; 60: 6730)を使用して、193P1E1Bを欠損した親NIH 3T3細胞を、193P1E1Bを発現するNIH 3T3細胞と比較する。

【0659】

癌細胞の侵襲および転移における193P1E1Bの役割を確認するために、十分に確立されたアッセイを使用する。非制限的な例は、細胞が侵襲性であるか否かを検出するために使用する基底膜またはそのアナログを提供するアッセイ(例えば、Transwell Insert Systemアッセイ(Becton Dickinson)(Cancer Res. 1999; 59: 6010))の使用である。コントロール細胞(前立腺細胞株が挙げられる)および193P1E1Bを欠損する膀胱細胞株を、193P1E1Bを発現する細胞と比較する。細胞に、蛍光色素(カルセイン)をロードし、そして細胞を基底膜アナログ(例えば、Transwellインサート)でコートされた支持構造体の上部のウェルにプレーティングし、そしてアッセイにおいて使用する。侵襲を、細胞集団全体の蛍光に対する下方チャンバー中の細胞の蛍光によって決定する。

20

【0660】

193P1E1Bはまた、細胞周期およびアポトーシスにおいて役割を果たし得る。親細胞および193P1E1Bを発現する細胞を、十分に確立されたBrdUアッセイ(Abdel-Malek ZA. J Cell Physiol. 1988, 136: 247)を使用して、細胞周期調節における差異について比較する。簡単に言えば、細胞を、最適な条件下(十分な血清)および限定された条件下(低血清)の両方で増殖させ、BrdUで標識し、そして抗BrdU Abおよびヨウ化プロピジウムで染色する。細胞を、細胞周期のG1期、S期およびG2M期への進入について分析する。あるいは、アポトーシスに対するストレスの影響をコントロール親細胞および193P1E1Bを発現する細胞(正常前立腺細胞および腫瘍前立腺細胞、ならび腎臓細胞を含む)において評価する。操作された細胞および親細胞を、種々の化学療法剤(例えば、エトポシド、フルタミドなど)およびタンパク質合成インヒビター(例えば、シクロヘキシミド)で処理する。細胞を、アネキシンV-FITCで染色し、そして細胞死をFACS分析によって測定する。193P1E1Bによる細胞死の調節は、腫瘍進行および腫瘍負荷を調節する際に重要な役割を果たし得る。

30

40

【0661】

193P1E1Bが細胞増殖、トランスフォーメーション、侵襲またはアポトーシスにおいて役割を果たす場合、これは、診断目的、予後目的、予防目的および/または治療目的のための標的として使用される。

【0662】

(実施例48:新脈管形成への関与)

新脈管形成または新しい毛細血管形成は、腫瘍増殖に必要である(Hanahan, D, Folkman, J. Cell. 1996, 86: 353; Folkman J. Endocrinology. 1998 139: 441)。内皮細胞に対するホスホジエス

50

テラーゼインヒビターの影響に基づいて、193P1E1Bは、新脈管形成において役割を果たす(DeFouwら、Microvasc Res 2001、62:263)。いくつかのアッセイが、インビトロおよびインビボでの新脈管形成を測定するために開発された(例えば、内皮細胞管形成および内皮細胞増殖についての組織培養アッセイ)。これらのアッセイおよびインビトロでの新生血管新生を使用して、新脈管形成における193P1E1Bの役割(増強または阻害)を確認する。例えば、193P1E1Bを発現するように操作された内皮細胞を、管形成アッセイおよび増殖アッセイを使用して評価する。193P1E1Bの影響をまた、インビボで動物モデルにおいて確認する。例えば、193P1E1Bを発現するかまたは欠損するいずれかである細胞を、免疫無防備状態マウスの皮下に移植する。内皮細胞の移動および新脈管形成を、5~15日後、免疫組織化学的技術を使用して評価する。193P1E1Bは新脈管形成に影響し、そしてこれは、診断目的、予後目的、予防目的および/または治療目的のための標的として使用される。

【0663】

(実施例49:細胞接着への関与)

細胞接着は、組織のコロニー形成および転移に重大な役割を果たす。193P1E1Bは、細胞組織化に関与し得、そしてその結果、細胞接着および細胞運動性に関与し得る。193P1E1Bが細胞接着を調節することを確認するために、193P1E1Bを欠損するコントロール細胞を、以前に記載された技術を使用して、193P1E1Bを発現する細胞と比較する(例えば、Haierら、Br. J. Cancer. 1999、80:1867; LehrおよびPienta, J. Natl. Cancer Inst. 1998、90:118を参照のこと)。簡単に言えば、1つの実施形態において、蛍光指示薬(例えば、カルセイン)で標識された細胞を、培地単独でか、またはマトリックスタンパク質を含む培地でコートされた組織培養ウェル上でインキュベートする。接着性細胞を、蛍光定量分析によって検出し、接着のパーセントを計算する。別の実施形態において、193P1E1Bを欠損するかまたは発現する細胞を、上述と類似の実験技術を使用して、細胞-細胞接着を媒介するそれらの能力について分析する。これらの実験系の両方を使用して、細胞外マトリックスへの細胞接着および細胞-細胞相互作用を調節する、タンパク質、抗体および/または低分子を同定する。細胞接着は、腫瘍増殖、腫瘍進行およびコロニー形成において重要な役割を果たし、そして193P1E1Bは、これらのプロセスに関与する。従って、これは、診断モダリティー、予後モダリティー、予防モダリティーおよび/または治療目モダリティーとして役立つ。

【0664】

(実施例50:タンパク質-タンパク質会合)

いくつかのアデノシンデアミナーゼは、他のタンパク質と相互作用し、それによって遺伝子の転写、タンパク質機能、および細胞増殖を調節することが示されている(Raittskinら(上); Morimoto CおよびSchlossman SF, Immunol Rev. 1998、161:55)。免疫沈降技術および酵母ツーハイブリッド系を使用して、193P1E1Bと会合するタンパク質を同定する。193P1E1Bを発現する細胞および193P1E1Bを欠損する細胞からの免疫沈降物を、特異的なタンパク質-タンパク質会合について比較する。

【0665】

研究を、エフェクター分子(例えば、核タンパク質、転写因子、キナーゼ、ホスフェートなど)と193P1E1Bとの会合の程度を確認するために行う。193P1E1Bポジティブ細胞および193P1E1Bネガティブ細胞を比較する研究、ならびに刺激されていない細胞/休止細胞および上皮細胞アクチベーター(例えば、サイトカイン、増殖因子、アンドロゲンおよび抗インテグリンAb)で処理された細胞を比較する研究は、特有の相互作用を明らかにする。

【0666】

さらに、タンパク質-タンパク質相互作用を、酵母ツーハイブリッド方法論(Curr 50

. Opin. Chem. Biol. 1999, 3:64) を使用して確認する。転写因子の活性化ドメインに融合したタンパク質のライブラリーを保有するベクターを、193P1E1B-DNA-結合ドメイン融合タンパク質およびレポーター構築物を発現する酵母へと導入する。タンパク質-タンパク質相互作用を、比色レポーター活性によって検出する。エフェクター分子と転写因子との特異的会合は、当業者を193P1E1Bの作用様式に導き、従って、癌についての治療的、予後的、予防的および／または診断的標的を同定する。このアッセイおよび類似のアッセイもまた使用して、193P1E1Bと相互作用する低分子を同定し、そしてこのような低分子についてスクリーニングする。従って、193P1E1Bが、タンパク質および低分子と会合することが見出される。従って、193P1E1Bならびにこれらのタンパク質および低分子は、診断的、予防的、予後的および／または治療的目的のために使用される。 10

【0667】

本出願全体を通して、種々のウェブサイトデータの内容、刊行物、特許出願、および特許が参照されている。(ウェブサイトは、そのユニフォーム・リソース・ロケーター、またはURL(ワールドワイドウェブ上でのアドレス)によって参照されている)。

【0668】

本発明は、本明細書中に開示される実施形態によって範囲を限定されるべきものではなく、これらの実施形態は、本発明の個々の局面の単なる例示として意図され、そして機能的に等価である任意のものが、本発明の範囲内にある。本発明のモデルおよび方法に対する種々の改変が、本明細書中に記載されるモデルおよび方法に加えて、これらに対する種々の改変体が上記の説明および教示から当業者にとって明らかになり、そしてこれらは、同様に、本発明の範囲内にあることが意図される。そのような改変体または他の実施形態は、本発明の真の範囲および趣旨から逸脱することなく、実施され得る。 20

【0669】

【表 1】

表：

表 I : 193P1E1Bを発現する組織：

a. 悪性組織

前立腺
膀胱
腎臓
結腸
肺
卵巣
乳房
膵臓
精巣
子宮
皮膚
骨

10

表 I I : アミノ酸略号

一文字	三文字	フルネーム
F	Phe	フェニルアラニン
L	Leu	ロイシン
S	Ser	セリン
Y	Tyr	チロシン
C	Cys	システイン
W	Trp	トリプトファン
P	Pro	プロリン
H	His	ヒスチジン
Q	Gln	グルタミン
R	Arg	アルギニン
I	Ile	イソロイシン
M	Met	メチオニン
T	Thr	トレオニン
N	Asn	アスパラギン
K	Lys	リジン
V	Val	バリン
A	Ala	アラニン
D	Asp	アスパラギン酸
E	Glu	グルタミン酸
G	Gly	グリシン

20

30

【0670】

【表 2】

表Ⅲ：アミノ酸置換マトリックス

GCGソフトウェア9.0 BLOSUM62アミノ酸置換マトリックス（ブロック置換マトリックス）より適合された。より高い値、より起こりやすい置換は、関連する天然タンパク質に見出される（world wide web UPL ikp.unibe.ch/manual/blosum62.html を参照のこと）。

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R
															4	1	-2	-3	-2	S
																5	0	-2	-2	T
																	4	-3	-1	V
																		11	2	W
																			7	Y

表Ⅲ：アミノ酸置換マトリックス

【0 6 7 1】

【表 3】

表Ⅳ

HLAクラスⅠ/Ⅱモチーフ/スーパーモチーフ

表Ⅳ (A) : HLAクラスⅠスーパーモチーフ

スーパーモチーフ	位置	位置	位置
	2 (一次アンカー)	3 (一次アンカー)	C 末端 (一次アンカー)
A1	TILVMS		FWY
A2	LIVMATQ		IVMATL
A3	VSMATLI		RK
A24	YFWVYVLT		FIYWLM
B7	P		VILFMWYA
B27	RHK		FYLWMIVA
B44	ED		FWYLIMVA
B58	ATS		FWYLIVMA
B62	QLIVMP		FWYMIVLA
モチーフ			
A1	TSM		Y
A1		DEAS	Y
A2.1	LMVQIAT		VLIMAT
A3	LMVISATFCGD		KYRHFA
A11	VTMLISAGNCDF		KRYH
A24	YFWM		FLW
A*3101	MVTALIS		RK
A*3301	MVALFIST		RK
A*6801	AVTMSLI		RK
B*0702	P		LMFWYAIIV
B*3501	P		LMFWYIVA
B51	P		LIVFWYAM
B*5301	P		IMFWYALV
B*5401	P		ATIVLMFWY

太字の残基が好ましく、イタリック体の残基はあまり好ましくない：ペプチドが、上表に明示したようにモチーフまたはスーパーモチーフの各々の一次アンカー位置に一次アンカーを有している場合、ペプチドは、モチーフを保有していると考えられる。

表Ⅳ (B) : HLAクラスⅠⅡスーパーモチーフ

1	6	9
W, F, Y, V, I, L	A, V, I, L, P, C, S, T	A, V, I, L, C, S, T, M, Y

【表 4】

表IV (E) : HLAクラス I モチーフ

モチーフ		1°アンカー-1	2	3	4	5	1°アンカー-6	7	8	9
DR4	好ましい 有害な	FMYLIVW	M	T	W	I	VSTCPALIM	MH R		MH WDE
DR1	好ましい 有害な	MFLIVWY		C	CH	FD	VMATSPLIC	M GDE	D	AVM
DR7	好ましい 有害な	MFLIVWY	M	W	A		IVMSACTPL	M GRD	N	IV G
DR3	モチーフ	1°アンカー-1	2	3	1°アンカー-4	5	1°アンカー-6			
好ましいモチーフ a		LIVMFY			D					
好ましいモチーフ b		LIVMFAY			DNQEST		KRH			
DR スーパーモチーフ		MFLIVWY					VMSTACPLI			

イタリック体の残基は、あまり好ましくないか、あるいは「許容される」残基を示す。

表IV (D) : HLAクラス I I スーパーモチーフ

位置 :	1	2	3	4	5	6	7	8	C末端
スーパー モチーフ									
A1		1°アンカー TILVMS							1°アンカー FWY
A2		1°アンカー LIVMATQ							1°アンカー LIVMAT
A3	好ましい 有害な	DE (3/5); P (5/5)	1°アンカー VSMATLI	YFW (4/5) DE (4/5)		YFW (3/5)	YFW (4/5)	P (4/5)	1°アンカー RK
A24			1°アンカー YFWIVLMT						1°アンカー FIYWLM
B7	好ましい 有害な	FWY (5/5) LIVM (3/5) DE (3/5); P(5/5); G(4/5); A(3/5); QN(3/5)	1°アンカー P	FWY (4/5)	DE (3/5)	G (4/5)	QN (4/5)	FWY (3/5) DE (4/5)	1°アンカー VILFMWYA
B27			1°アンカー RHK						1°アンカー FYLWMIVA
B44			1°アンカー ED						1°アンカー FWYLIMVA
B58			1°アンカー ATS						1°アンカー FWYLIVMA
B62			1°アンカー QLIVMP						1°アンカー FWYMIIVLA

イタリック体の残基は、あまり好ましくないか、あるいは「許容される」残基を示す。

【 0 6 7 3 】

【表 5】

表Ⅳ (E) : HLAクラスIモチーフ

	位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	C末端
										または C末端	
A1 9-マー	好ましい	GFYW	1°アンカー STM	DEA	YFW		P	DEQN	YFW	1°アンカー Y	
	有害な	DE		RHKLIVMP	A	G	A				
A1 9-マー	好ましい	GRHK	ASTCLIVM	1°Anchor DEAS	GSTC		ASTC	LIVM	DE	1°アンカー Y	
	有害な	A	RHKDEPYFW		DE	PQN	RHK	PG	GP		
A1 10-マー	好ましい	YFW	1°アンカー STM	DEAQN	A	YFWQN		PASTC	GDE	P	1°アンカー Y
	有害な	GP		RHKGLIVM	DE	RHK	QNA	RHKYFW	RHK	A	
A1 10-マー	好ましい	YFW	STCLIVM	1°アンカー DEAS	A	YFW		PG	G	YFW	1°アンカー Y
	有害な	RHK	RHKDEPYFW			P	G		PRHK	QN	
A2.1 9-マー	好ましい	YFW	1°アンカー LM/VQAT	YFW	STC	YFW		A	P	1°アンカー VLIMAT	
	有害な	DEP		DERKH			RKH	DERKH			
	位置 :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	C末端
A2.1 10-マー	好ましい	AYFW	1°アンカー LM/VQAT	LVIM	G		G		FYWL VIM		1°アンカー VLIMAT
	有害な	DEP		DE	RKHA	P		RKH	DERK H	RKH	
A3	好ましい	RHK	1°アンカー LMVISATFCGD	YFW	PRHKYF W	A	YFW		P	1°アンカー KYRHFA	
	有害な	DEP		DE							
A11	好ましい	A	1°アンカー VTLMISAGNCD F	YFW	YFW	A	YFW	YFW	P	1°アンカー KRYH	
	有害な	DEP						A	G		
A24 9-マー	好ましい	YFWRHK	1°アンカー YFWM		STC			YFW	YFW	1°アンカー FLIW	
	有害な	DEG		DE	G	QNP	DERH K	G	AQN		
A24 10-マー	好ましい		1°アンカー YFWM		P	YFWP		P			1°アンカー FLIW
	有害な			GDE	QN	RHK	DE	A	QN	DEA	
A310 1	好ましい	RHK	1°アンカー MVTALIS	YFW	P		YFW	YFW	AP	1°アンカー RK	
	有害な	DEP		DE		ADE	DE	DE	DE		
A330 1	好ましい		1°アンカー MVALF/ST	YFW				AYFW		1°アンカー RK	
	有害な	GP		DE							
A680 1	好ましい	YFWSTC	1°アンカー AVTMSLI			YFWLIV M		YFW	P	1°アンカー RK	
	有害な	GP		DEG		RHK			A		
B070 2	好ましい	RHKFWY	1°アンカー P	RHK		RHK	RHK	RHK	PA	1°アンカー LMFWYAI V	
	有害な	DEQNP		DEP	DE	DE	GDE	QN	DE		

10

20

30

40

【表 6】

	位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	C末端
										または C末端	
A1 9-マー	好ましい	GFYW	1°アンカー STM	DEA	YFW		P	DEQN	YFW	1°アンカー Y	
	有害な	DE		RHKLIVMP	A	G	A				
A1 9-マー	好ましい	GRHK	ASTCLIVM	1°アンカー DEAS	GSTC		ASTC	LIVM	DE	1°アンカー Y	
	有害な	A	RHKDEPYFW		DE	PQN	RHK	PG	GP		
B350 1	好ましい	FWYLIVM	1°アンカー P	FWY				FWY		1°アンカー LMFWY/V A	
	有害な	AGP				G	G				
B51	好ましい	LIVMFWY	1°アンカー P	FWY	STC	FWY		G	FWY	1°アンカー LIVFWYA M	
	有害な	AGPDER HKSTC				DE	G	DEQN	GDE		
B530 1	好ましい	LIVMFWY	1°アンカー P	FWY	STC	FWY		LIVMFW Y	FWY	1°アンカー IMFWYAL V	
	有害な	AGPQN					G	RHKQN	DE		
B540 1	好ましい	FWY	1°アンカー P	FWYLIVM		LIVM		ALIVM	FWYA P	1°アンカー ATIVLMF WY	
	有害な	GPQNDE		GDESTC		RHKDE	DE	QNDGE	DE		

10

20

【0 6 7 5】

【表 7】

表 IV(F):

HLA-スーパータイプの要約									
異なる民族集団におけるHLA-スーパータイプの全体的な表現型頻度									
特異性		表現型頻度							
スーパータイプ	位置 2	C-末端	白人	N.A. 黒人	日本人	中国人	ラテンアメリカ系	平均	
B7	P	AILMVFWY	43.2	55.1	57.1	43.0	49.3	49.5	
A3	AILMVST	RK	37.5	42.1	45.8	52.7	43.1	44.2	
A2	AILMVT	AILMVT	45.8	39.0	42.4	45.9	43.0	42.2	
A24	YF (WIVLMT)	FI (YWLM)	23.9	38.9	58.6	40.1	38.3	40.0	
B44	E (D)	FWYLIMVA	43.0	21.2	42.9	39.1	39.0	37.0	
A1	TI (LVMS)	FWY	47.1	16.1	21.8	14.7	26.3	25.2	
B27	RHK	FYL (WMI)	28.4	26.1	13.3	13.9	35.3	23.4	
B62	QL (IVMP)	FWY (MIV)	12.6	4.8	36.5	25.4	11.1	18.1	
B58	ATS	FWY (LIV)	10.0	25.1	1.6	9.0	5.9	10.3	

30

【0 6 7 6】

【表 8】

表 IV(G):

異なるHLA-スーパータイプ組み合わせによって提供される計算された集団範囲

HLA-スーパータイプ	表現型頻度					
	白人	N.A.黒人	日本人	中国人	ラテンアメリカ系	平均
A2, A3および B7	83.0	86.1	87.5	88.4	86.3	86.2
A2, A3, B7, A24, B44	99.5	98.1	100.0	99.5	99.4	99.3
および A1	99.9	99.6	100.0	99.8	99.9	99.8
A2, A3, B7, A24, B44, A1, B27, B62, および B58						

モチーフは、スーパータイプ特異性を定義する残基を示す。これらのモチーフは、スーパータイプ内の複数の対立遺伝子によって認識されるように、公開されたデータに基づいて決定された残基を組み込む。かっこ内の残基は、付加的残基であり、スーパータイプ内の複数の対立遺伝子によって耐性であることもまた予想される。

10

【0677】

【表 9】

表 V: 頻繁に出現するモチーフ			
名前	平均% 同一性	説明	潜在的な機能
zf-C2H2	34%	亜鉛フィンガー, C2H2型	転写因子としての核酸結合タンパク質機能、核配置の可能性
シトクロム_b_N	68%	シトクロム b(N-末端) yb6/petB	スーパーオキシドを生成する、膜結合オキシダーゼ
Ig	19%	免疫グロブリンドメイン	ドメインが100アミノ酸長であり、保存されたドメイン内ジスルフィド結合を含む。
WD40	18%	WDドメイン, G-β反復	約40残基のタンデム反復であり、各々 Trp-Aspモチーフを含む。シグナル伝達およびタンパク質相互作用における機能
PDZ	23%	PDZドメイン	膜下部にシグナル分子を標的化する際に機能し得る
LRR	28%	ロイシンリッチ反復	タンパク質-タンパク質相互作用に関与する短配列モチーフ
Pキナーゼ	23%	プロテインキナーゼドメイン	ATP結合部位および触媒部位を含むセリン/トレオニンプロテインキナーゼおよびチロシンプロテインキナーゼの両方に対し、共通の保存された触媒コア

20

30

【0678】

【表 10】

PH	16%	PHドメイン	細胞内シグナル伝達に関するかまたは細胞骨格の構成要素としてのプレクストリン相溶性
EGF	34%	EGF-様ドメイン	膜結合タンパク質の細胞外ドメイン中または分泌タンパク質中に見出される30~40アミノ酸長
Rvt	49%	逆転写酵素 (RNA-依存性 DNAポリメラーゼ)	
Ank	25%	Ank 反復	細胞骨格に完全な膜タンパク質を結合する、細胞質タンパク質
Oxidored_g1	32%	NADH- ユビキノン/フラストキノン (複合体 I), 各種鎖	結合膜。膜を横切るプロトン転移に関与
Efハンド	24%	EF ハンド	12残基αらせんドメインにより両側で隣接される12残基のループからなるカルシウム結合ドメイン
Rvp	79%	レトロウイルス性アスパルチル プロテアーゼ	触媒アスパルチル残基を中心とするアスパルチルプロテアーゼまたは酸プロテアーゼ
コラーゲン	42%	コラーゲン三重らせん ペプチド (20コピー)	結合組織の形成に関する細胞外構造タンパク質。この配列はG-X-Yからなり、ポリペプチド鎖は三重らせんを形成する。
Fn3	20%	フィブロネクチンIII型ドメイン	レセプターの細胞外リガンド結合領域に位置し、ジスルフィド結合に関する2対のシステインを有する約200アミノ酸残基長である
7tm_1	19%	7回膜貫通レセプター (ロドプシンファミリー)	N末端は細胞外に位置し、一方C末端は細胞質である、7つの疎水性膜貫通型領域。 Gタンパク質を通過するシグナル

10

20

【0679】

【表 11】

表 VI: 193P1E1B のモチーフおよび翻訳後修飾

N-グリコシル化部位

マッチの数 : 3

- 1 246-249 NKSE (配列番号: 63)
- 2 316-319 NSSS (配列番号: 64)
- 3 340-343 NLTD (配列番号: 65)

cAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位

107-110 KKNS (配列番号: 66)

プロテインキナーゼCリン酸化部位

マッチの数 : 10

- 1 22-24 TAR
- 2 53-55 TLK
- 3 103-105 SPR
- 4 152-154 SPR
- 5 149-151 SEK
- 6 103-105 SPR
- 7 152-154 SPR
- 8 203-205 TPK
- 9 217-219 TPK
- 10 203-205 TPK

カゼインキナーゼIIリン酸化部位

マッチの数 : 12

- 1 16-19 STLD (配列番号: 67)

30

40

【0680】

【表 1 2】

2	34-37 SDFE	(配列番号: 68)
3	53-56 TLKD	(配列番号: 69)
4	110-113 SVHE	(配列番号: 70)
5	119-122 SDPE	(配列番号: 71)
6	124-127 SNCE	(配列番号: 72)
7	276-279 SDAE	(配列番号: 73)
8	318-321 SSND	(配列番号: 74)
9	336-339 TCFE	(配列番号: 75)
10	350-353 SSYE	(配列番号: 76)
11	360-363 TPPE	(配列番号: 77)
12	408-411 SNKE	(配列番号: 78)

N-ミリストイル化部位

239-244 GLKNAR (配列番号: 79)

10

【0 6 8 1】

【表 1 3】

表 VII:

ペプチド検索

変体 1: 9-マー, 10-マーおよび 15-マー (配列番号: 80)

MDPIRSFCGLRSLASTLDCETARLQRALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
 PELSNCENFQKTDVKDDLSOPPVASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
 LLDKARLENQEGIDFKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNSVHEQEAINSD
 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
 KNARNNKSEEAIETSRNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTFCTPGLKIPSTK
 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTP
 PPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNNK

20

変体 5:

9-マー

PVASSCISEKSPRSPQL (配列番号: 81)

10-マー

PPVASSCISEKSPRSPQLS (配列番号: 82)

15-マー

DDLSDPPVASSCISEKSPRSPQLSDFGLE (配列番号: 83)

変体 6:

9-マー

NKSEEIDAESRLND NV (配列番号: 84)

10-マー

NNKSEEIDAESRLND NVF (配列番号: 85)

15-マー

LKNARNNKSEEIDAESRLND NVFATPSP (配列番号: 86)

30

変体 10:

9-マー

KIPEDILQKFQWIYPTQKLNMKMR (配列番号: 87)

10-マー

TKIPEDILQKFQWIYPTQKLNMKMR (配列番号: 88)

15-マー

TPPEVTKIPEDILQKFQWIYPTQKLNMKMR (配列番号: 89)

40

変体 12:

9-マー

RALDGEESLLSKYNSN (配列番号: 90)

10-マー

QRALDGEESLLSKYNSNL (配列番号: 91)

15-マー

ETARLQRALDGEESLLSKYNSNLATPIA (配列番号: 92)

【0 6 8 2】

【表 1 4】

表 VIII-XXI:

表 VIII-V1-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
19	DCETARLQR	45.000
98	LSDFGLERY	37.500
341	LTDPSSTPI	25.000
132	GIDFIKATK	20.000
78	LSDPPVASS	15.000
129	NQEGIDFIK	13.500
272	QLEKSDAEY	9.000
28	ALDGEESDF	5.000
253	DTESRLNDN	2.250
31	GEESDFEDY	2.250
33	ESDFEDYPM	1.500
306	VSTNYPLSK	1.500
63	LSNCENFQK	1.500
225	ISEYTMCLN	1.350
37	EDYPMRILY	1.250
228	YTMCLNEDY	1.250
319	SNDLEVEDR	1.250
71	KTDVKDDLS	1.250
232	LNEDYTMGL	1.125
358	TPTPPEVTK	1.000
215	CVTPKLEHF	1.000
389	KAVPPSKRF	1.000
17	TLDCEARL	1.000
277	DAEYTN SPL	0.900
321	DLEVEDRTS	0.900
323	EVEDRTSLV	0.900
344	PSSPTISSY	0.750
349	ISSYENLLR	0.750
333	NSDTCFENL	0.750
275	KSDAEY TNS	0.750
48	HSEVQTLKD	0.675
233	NEDYTMGLK	0.500
382	LATPIAIKA	0.500
281	TNSPLVPTF	0.500
251	AIDTESRLN	0.500
370	DILQLLSKY	0.500
263	FATPSPIIQ	0.500
302	SIALVSTNY	0.500
97	QLSDFGLER	0.500
219	KLEHFGISE	0.450

表 VIII-V1-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
381	NLATPIAIK	0.400
236	YTMGLKNAR	0.250
16	STLDCETAR	0.250
391	VPPSKRFLK	0.250
267	SPIIQLEK	0.250
209	KMDDFECVT	0.250
121	LLDKARLEN	0.250
189	VTPPTKQSL	0.250
60	IPELSNCEN	0.225
387	IPEDILQLL	0.225
171	VHEQEAINS	0.225
35	DFEDYPMRI	0.225
142	LMEKNSMDI	0.225
182	YKEEPVIVT	0.225
175	EAINSDNYK	0.200
201	LKTPKCALK	0.200
110	QVLNPPQA	0.200
83	VASSCISGK	0.200
102	GLERYIVSQ	0.180
146	NSMDIMKIR	0.150
173	EQEAINSDN	0.135
247	KSEEAITDE	0.135
290	CTPGLKIPS	0.125
147	SMDIMKIRE	0.125
264	ATPSPIIQ	0.125
30	DGEESDFED	0.113
86	SCISGKSPR	0.100
330	LVLNSDTCF	0.100
188	IVTPPTKQS	0.100
118	AVNLLDKAR	0.100
205	KCALKMDDF	0.100
160	YGYSRVRVK	0.100
137	KATKVLMEK	0.100
390	AVPPSKRFL	0.100
126	RLENQEGID	0.090
183	KEEPVIVTP	0.090
65	NCENFQKTD	0.090
212	DFECVTPKL	0.090
12	RSLASTLDC	0.075
178	NSDNYKEEP	0.075

表 VIII-V1-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
5	RSFCGKLRS	0.075
316	NSSNDLEV	0.075
350	SSYENLLRT	0.075
195	QSLVKVLKT	0.075
194	KQSLVKVLK	0.060
287	PTFCTPGLK	0.050
57	DVNIPELSN	0.050
112	LPNPPQAVN	0.050
280	YTNSPLVPT	0.050
106	YIVSQVLPN	0.050
224	GISEYTMCL	0.050
154	REYFQKYGY	0.050
257	RLNDNVFAT	0.050
369	EDILQLLSK	0.050
55	KDDVNIPEL	0.050
152	KIREYFQKY	0.050
366	KIPEDILQL	0.050
67	ENFQKTDVK	0.050
75	KDDLSDPPV	0.050
214	ECVTPKLEH	0.050

表 VIII-V5-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
2	VASSCISEK	0.200
5	SCISEKSPR	0.100
6	CISEKSPRS	0.020
3	ASSCISEKS	0.015
7	ISEKSPRSP	0.014
9	EKSPRSPQL	0.010
4	SSCISEKSP	0.002
1	PVASSCISE	0.001
8	SEKSPRSPQ	0.000

表 VIII-V6-HLA-A1-9マー-		
-----------------------	--	--

【表 15】

193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
8	DAESRLNDN	0.900
6	AIDAESRLN	0.500
2	KSEEAIDAE	0.135
3	SEEIDAES	0.090
5	EAIDAESRL	0.010
4	EEAIDAESR	0.005
1	NKSEEAIDA	0.003
7	IDAESRLND	0.000
9	AESRLNDNV	0.000

表 VIII-V10-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
2	IPEDILQKF	2.250
1	KIPEDILQK	1.000
12	WIYPTQKLN	0.100
13	IYPTQKLNK	0.050
6	ILQKFQWIY	0.050
5	DILQKFQWI	0.010
10	FQWIYPTQK	0.003
3	PEDILQKFQ	0.003
15	PTQKLNKMR	0.003
4	EDILQKFQW	0.003
14	YPTQKLNKM	0.003
8	KQFQWIYPT	0.001
9	KFQWIYPTQ	0.001
11	QWIYPTQKL	0.001
7	LQKFQWIYP	0.000

表 VIII-V12-HLA-A1-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		

開始	部分配列	スコア
4	DGEESLLSK	22.500
5	GEESLLSKY	2.250
2	ALDGEESLL	0.500
7	ESLLSKYNS	0.030
8	SLLSKYNSN	0.010
1	RALDGEESL	0.010
3	LDGEESLLS	0.003
6	EESLLSKYN	0.001

表 IX-V1-HLA-A1-10マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
219	KLEHFGISEY	45.000
126	RLENQEGIDF	45.000
33	ESDFEDYPMR	15.000
341	LTDPSSTIS	12.500
147	SMDIMKIREY	12.500
30	DGEESDFEDY	11.250
390	AVPPSKRFLK	10.000
78	LSDDPVASSC	7.500
173	EQEAINSDNY	6.750
36	FEDYPMRILY	6.250
323	EVEDRTSLVL	4.500
153	IREYFQKYGY	4.500
232	LNEDYTMGLK	4.500
60	IPELSNCENF	2.250
253	DTESRLNDNV	2.250
277	DAEYTN SPLV	1.800
247	KSEEAIDTES	1.350
367	IPEDILQLLS	1.125
357	RTPPTPEVTK	1.000
305	LVSTNYPLSK	1.000
62	ELSNCENFQK	1.000
19	DCETARLQRA	0.900
321	DLEVEDRTSL	0.900
65	NCENFQKTDV	0.900
301	NSIALVSTNY	0.750
333	NSDTCFENLT	0.750
178	NSDNYKEEPV	0.750
98	LSDFGLERYI	0.750
225	ISEYTMCLNE	0.675
129	NQEGIDFIKA	0.675
71	KTDVKDDLSD	0.625
17	TLDCEARLQ	0.500

表 IX-V1-HLA-A1-10マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
263	FATPSPHQQ	0.500
210	MDDFECVTPK	0.500
132	GIDFIKATKV	0.500
348	TISSYENLLR	0.500
289	FCTPGLKIPS	0.500
280	YTNSPLVPTF	0.500
97	QLSDFGLERY	0.500
248	SEEAIDTESR	0.450
368	PEDILQLLSK	0.250
190	TPPTKQSLVK	0.250
189	VTPPTKQSLV	0.250
128	ENQEGIDFIK	0.250
251	AIDTESRLND	0.250
46	DLHSEVQTLK	0.200
266	PSPIHQQLEK	0.150
85	SSCISGKSPR	0.150
15	ASTLDCETAR	0.150
318	SSNDLEVEDR	0.150
271	QQLKSDAEY	0.150
48	HSEVQTLKDD	0.135
343	DPSSPTISSY	0.125
258	LNDNVFATPS	0.125
233	NEDYTMGLKN	0.125
319	SNDLEVEDRT	0.125
380	SNLATPIAK	0.100
188	IVTPPTKQSL	0.100
185	EPVIVTPPTK	0.100
110	QVLNPPQAV	0.100
214	ECVTPKLEHF	0.100
27	RALDGEESDF	0.100
131	EGIDFIKATK	0.100
382	LATPIAKAV	0.100
329	SLVLNSDTCF	0.100
215	CVTPKLEHFG	0.100
117	QAVNLLDKAR	0.100
389	KAVPPSKRFL	0.100
102	GLERYIVSQV	0.090
272	QLEKSDAEYT	0.090
337	CFENLTDPSS	0.090
379	NSNLATPIAI	0.075
275	KSDAEYTNPS	0.075
94	RSPQLSDFGL	0.075

【表 16】

表 IX-V1-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
349	ISSYENLLRT	0.075
282	NSPLVPTFCT	0.075
291	TPGLKIPSTK	0.050
331	VLNSDTCFEN	0.050
54	LKDDVNIPEL	0.050
381	NLATPIAKA	0.050
16	STLDCETARL	0.050
44	LYDLHSEVQT	0.050
236	YTMGLKNARN	0.050
28	ALDGEESDFE	0.050
112	LPNPPQAVNL	0.050
75	KDDLSDPPVA	0.050
286	VPTFCTPGLK	0.050
121	LLDKARLENQ	0.050
170	SVHEQEAINS	0.050
231	CLNEDYTMGL	0.050
141	VLMEKNSMDI	0.050
74	VKDDLSDPPV	0.050
150	IMKIREYFQK	0.050
120	NLLDKARLEN	0.050
209	KMDDFECVTP	0.050
290	CTPGLKIPST	0.050
136	IKATKVLMEK	0.050
183	KEEPVIVTPP	0.045
351	SYENLLRTPPT	0.045
35	DFEDYPMRIL	0.045

表 IX-V5-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
5	SSCISEKSPR	0.150
8	ISEKSPRSPQ	0.135
6	SCISEKSPRS	0.020
2	PVASSCISEK	0.020
3	VASSCISEKS	0.010
10	EKSPRSPQLS	0.005
4	ASSCISEKSP	0.002

表 IX-V5-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
7	CISEKSPRSP	0.001
1	PPVASSCISE	0.000
9	SEKSPRSPQL	0.000

表 IX-V6-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号13の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
3	KSEEIDAES	2.700
9	DAESRLNDNV	0.900
4	SEEIDAESR	0.450
7	AIDAESRLND	0.250
6	EIDAESRLN	0.010
1	NNKSEEIDA	0.001
10	AESRLNDNVF	0.001
8	IDAESRLNDN	0.001
5	EEIDAESRL	0.001
2	NKSEEIDAES	0.000

表 IX-V10-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号21の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
13	WYPTQKLNK	10.000
1	TKIPEDILQK	0.500
6	DILQKFQWY	0.500
3	IPEDILQKFQ	0.225
2	KIPEDILQKF	0.100
15	YPTQKLNKMR	0.025
4	PEDILQKFQW	0.013
10	KFQWYPTQK	0.010
9	QKFQWYPTQ	0.001
7	ILQKFQWYYP	0.001
14	IYPTQKLNKM	0.001

12	QWYPTQKLN	0.001
5	EDILQKFQWI	0.001
8	LQKFQWYPT	0.000
11	FQWYPTQKL	0.000

表 IX-V12-HLA-A1-10マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号25の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
5	DGEESLLSKY	11.250
3	ALDGEESLLS	2.500
4	LDGEESLLSK	0.050
6	GEESLLSKYN	0.045
8	ESLLSKYNSN	0.015
9	SLLSKYNSNL	0.010
2	RALDGEESLL	0.010
7	EESLLSKYNS	0.001
1	QRALDGEESL	0.001

表 X-V1-HLA-A0201-9マーマー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
43	ILYDLHSEV	1551.288
257	RLNDNVFAT	407.580
111	VLPNPPQAV	118.238
366	KIPEDILQL	96.947
209	KMDDFECVT	48.131
374	LLSKYNSNL	36.316
340	NLTDPSST	30.553
304	ALVSTNYPL	21.362
229	TMCLNEDYT	14.504
224	GISEYTMCL	12.043
17	TLDCETARL	8.545
10	KLRSLASTL	5.682
140	KVLMEKNSM	5.629
199	KVLKTPKCA	5.629
39	YPMRILYDL	5.459
295	KIPSTKNSI	5.021
278	AEYTNISPLV	4.328

【表 17】

表 X-V1-HLA-A0201-9マー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
46	DLHSEVQTL	3.685
261	NVFATPSPI	3.378
348	TISSYENLL	2.937
322	LEVEDRTSL	2.895
329	SLVLNSDTC	2.434
208	LKMDDFECV	2.319
383	ATPIAKAV	2.222
390	AVPPSKRFL	2.056
110	QVLNPPQA	1.608
350	SSYENLLRT	1.468
66	CENFQKTDV	1.352
200	VLKTPKCAL	1.271
280	YTNSPLVPT	1.095
283	SPLVPTFCT	1.044
314	KTNSSNDL	1.038
207	ALKMDFEC	1.009
119	VNLDKARL	0.877
270	IQGLEKSDA	0.856
142	LMEKNSMDI	0.820
95	SPQLSDFGL	0.809
371	ILQLLSKYN	0.697
352	YENLLRPT	0.667
254	TESRLNDNV	0.663
133	IDFIKATKV	0.608
145	KNSMDIMKI	0.548
52	QTLKDDVNI	0.536
189	VTPPTKQSL	0.504
231	CLNEDYTMG	0.458
316	NSSSNDLEV	0.454
190	TPPTKQSLV	0.454
195	QSLVKVLKT	0.414
373	QLLSKYNSN	0.414
103	LERIVSQV	0.402
300	KNSIALVST	0.392
141	VLMEKNSMD	0.384
64	SNCENFQKT	0.379
114	NPPQAVNLL	0.321
265	TPSPIQQL	0.321
378	YNSNLATPI	0.313
158	QKYGYSPRV	0.309
380	SNLATPIAI	0.252
202	KTPKCALKM	0.242

表 X-V1-HLA-A0201-9マー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
307	STNYPLSKT	0.238
286	VPTFCTPGL	0.237
97	QLSDFGLER	0.232
223	FGISEYTM	0.224
50	EVQTLKDDV	0.224
20	CETARLQRA	0.222
230	MCLNEDYTM	0.204
130	QEGIDFIKA	0.184
328	TSLVLNSDT	0.180
282	NSPLVPTFC	0.178
45	YDLHSEVQT	0.176
14	LASTLDCET	0.176
7	FCGKLRLSLA	0.149
36	FEDYPMRIL	0.144
367	IPEDILQLL	0.143
331	VLNSDTCFE	0.139
75	KDDLSDPPV	0.135
131	EGIDFIKAT	0.131
128	ENQEGIDFI	0.130
58	VNIPELSNC	0.127
12	RSLASTLDC	0.120
323	EVEDRTSLV	0.120
382	LATPIAKA	0.117
324	VEDRTSLVL	0.116
168	KNSVHEQEA	0.114
291	TPGLKIPST	0.112
135	FIKATKVL	0.110
106	YIVSQVLPN	0.108
341	LTDPSPTI	0.099
55	KDDVNIPEL	0.096
250	EAIDTESRL	0.091
9	GKLRLSLAST	0.088
398	KHGQNIRDV	0.078
117	QAVNLLDKA	0.078
298	STKNSIALV	0.078
320	NDLEVEDRT	0.077
232	LNEDYTMGL	0.062
70	QKTDVKDDL	0.060
99	SDFGLERYI	0.059
354	NLLRTPTPP	0.055
237	TMGLKNARN	0.054

表 X-V5-HLA-A0201-マー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
6	CISEKSPRS	0.042
9	EKSPRSPQL	0.002
2	VASSCISEK	0.001
3	ASSCISEKS	0.000
5	SCISEKSPR	0.000
4	SSCISEKSP	0.000
1	PVASSCISE	0.000
8	SEKSPRSPQ	0.000
7	ISEKSPRSP	0.000

表 X-V6-HLA-A0201-9マー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号13の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
9	AESRLNDNV	0.663
5	EAIDAESRL	0.091
1	NKSEEIDA	0.028
6	AIDAESRLN	0.001
7	IDAESRLND	0.000
2	KSEEIDAES	0.000
3	SEEIDAES	0.000
8	DAESRLNDN	0.000
4	EEAIDAESR	0.000

表 X-V10-HLA-A0201-9マー 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号21の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
5	DILQKFQWI	4.160
6	ILQKFQWIY	1.480
14	YPTQKLNM	0.343
12	WYPTQKLN	0.151
8	QKFQWIYPT	0.088

【表 18】

表 X-V10-HLA-A0201-9 マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号21の部分である；各々の出発位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての最終位置は出発位置+8である。		
出発	部分配列	スコア
1	KIPEDILQK	0.068
10	FQWIYPTQK	0.058
11	QWIYPTQKL	0.003
7	LQKFQWIYP	0.001
2	IPEDILQKF	0.000
9	KFQWIYPTQ	0.000
4	EDILQKFQW	0.000
3	PEDILQKFQ	0.000
15	PTQKLNKMR	0.000
13	IYPTQKLNK	0.000

表 X-V12-HLA-A0201-9 マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号25の部分である；各々の出発位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての最終位置は出発位置+8である。		
出発	部分配列	スコア
2	ALDGEESLL	8.545
1	RALDGEESL	2.205
8	SLLSKYNSN	0.414
3	LDGEESLLS	0.001
6	EESLLSKYN	0.001
5	GEESLLSKY	0.000
7	ESLLSKYNS	0.000
4	DGEESLLSK	0.000

表 XI-V1-HLA-A0201-10 マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の出発位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての最終位置は出発位置+9である。		
出発	部分配列	スコア
141	VLMEKNSMDI	269.051
366	KIPEDILQLL	96.947
231	CLNEDYTMGL	87.586
373	QLLSKYNSNL	79.041
340	NLTDPSPTI	42.774
42	RILYDLHSEV	35.385

表 XI-V1-HLA-A0201-10 マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の出発位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての最終位置は出発位置+9である。		
出発	部分配列	スコア
199	KVLKTPKCAL	24.206
110	QVLNPPQAV	22.517
102	GLERYIVSQV	10.238
322	LEVEDRTSLV	9.426
355	LLRTPTPPEV	8.986
374	LLSKYNSNLA	8.446
13	SLASTLDCET	7.452
194	KQSLVKVLKT	6.082
381	NLATPIAIKA	4.968
228	YTMCLNEDYT	4.747
16	STLDCETARL	4.501
132	GIDFIKATKV	3.825
382	LATPIAIKAV	3.777
229	TMCLNEDYTM	3.588
188	IVTPPTKQSL	3.178
285	LVPTFCIPGL	3.178
207	ALKMDDFECV	2.266
127	LENQEGIDFI	2.138
162	YSPRVKNSV	2.088
118	AVNLLDKARL	1.869
303	IALVSTNYPL	1.866
51	VQTLKDDVNI	1.798
189	VTPPTKQSLV	1.642
206	CALKMDDFEC	1.481
216	VTPKLEHFGI	1.429
261	NVFATPSPII	1.385
272	QLEKSDAEYT	1.285
130	QEGIDFIKAT	1.266
45	YDLHSEVQTL	1.161
269	IIQLEKSDA	1.161
389	KAVPPSKRFL	1.142
157	FQKYGYSPRV	1.135
120	NLLDKARLEN	1.130
295	KIPSTKNSIA	0.980
332	LNSDTCFENL	0.905
94	RSPQLSDFGL	0.809
331	VLNSDTCFEN	0.735
264	ATPSPIIQQL	0.682
220	LEHFGISEYT	0.664
49	SEVQTLKDDV	0.663
223	FGISEYTMCL	0.641
109	SQVLNPPQQA	0.504

表 XI-V1-HLA-A0201-10 マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の出発位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての最終位置は出発位置+9である。		
出発	部分配列	スコア
315	TNSSNDLEV	0.454
208	LKMDDFECVT	0.416
97	QLSDFGLERY	0.344
282	NSPLVPTFCT	0.282
74	VKDDLSDPPV	0.269
290	CTPGLKIPST	0.238
5	RSFCGKLRL	0.237
112	LPNPPQAVNL	0.237
296	IPSTKNSIAL	0.237
152	KIREYFQKYG	0.234
34	SDFEDYPMRI	0.220
54	LKDDVNIPEL	0.190
306	VSTNYPLSKT	0.190
349	ISSYENLLRT	0.190
142	LMEKNSMDIM	0.180
281	TNSPLVPTFC	0.178
69	FQKTDVKDDL	0.171
63	LSNCENFQKT	0.157
358	TPTPEVTKI	0.157
99	SDFGLERYIV	0.147
371	ILQLLSKYNS	0.127
276	SDAEYTN SPL	0.122
168	KNSVHEQEI	0.117
257	RLNDNVFATP	0.116
271	QQLEKSDAEY	0.115
304	ALVSTNYPLS	0.112
9	GKLRLASTL	0.110
327	RTSLVLNSDT	0.104
321	DLEVEDRTSL	0.103
346	SPTISSYENL	0.102
224	GISEYTMCLN	0.097
178	NSDNYKEEPV	0.089
20	CETARLQAL	0.083
133	IDFIKATKVL	0.077
398	LKHGQNIRDV	0.076
57	DVNIPELSNC	0.075
329	SLVLNSDTCF	0.075
333	NSDTCFENLT	0.074
372	LQLLSKYNSN	0.071
365	TKIPEDILQL	0.068
379	NSNLATPIAI	0.068
43	ILYDLHSEVQ	0.067

【表 19】

表 XI-V1-HLA-A0201-10- マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
209	KMDDFECVTP	0.062
129	NQEGIDFIKA	0.061
378	YNSNLATPIA	0.061
328	TSLVLNSDTC	0.059
14	LASTLDCETA	0.057
354	NLLRTPPTPE	0.055
77	DLSDPPVASS	0.053
111	VLPNPPQAVN	0.052
256	SRLNDNVFAT	0.051
98	LSDFGLERYI	0.051

表 XI-V5-HLA-A0201-10マー- 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
9	SEKSPRSPQL	0.015
7	GISEKSPRSP	0.002
3	VASSCISEKS	0.001
6	SCISEKSPRS	0.000
5	SSCISEKSPR	0.000
4	ASSCISEKSP	0.000
2	PVASSCISEK	0.000
8	ISEKSPRSPQ	0.000
10	EKSPRSPQLS	0.000
1	PPVASSCISE	0.000

表 XI-V6-HLA-A0201-10マー- 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号13の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
5	EEAIDAESRL	0.031
9	DAESRLNDNV	0.002
8	IDAESRLNDN	0.002
1	NNKSEEAIDA	0.001

7	AIDAESRLND	0.001
10	AESRLNDNVF	0.001
3	KSEEAIDAES	0.000
2	NKSEEAIDAE	0.000
6	EADAESRLN	0.000
4	SEEAIDAESR	0.000

表 XI-V10-HLA-A0201- 10マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号21の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
11	FQWYPTQKL	82.694
2	KIPEDILQKF	0.338
7	ILQKFQWIYP	0.237
8	LQKFQWIYPT	0.103
6	DILQKFQWIY	0.033
13	WIYPTQKLNK	0.030
5	EDILQKFQWI	0.011
14	YPTQKLNM	0.003
15	YPTQKLNMKR	0.000
3	IPEDILQKFQ	0.000
9	QKFQWIYPTQ	0.000
4	PEDILQKFQW	0.000
1	TKIPEDILQK	0.000
10	KFQWIYPTQK	0.000
12	QWIYPTQKLN	0.000

表 XI-V12-HLA-A0201- 10マー-193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号25の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
9	SLLSKYNSNL	79.041
2	RALDGEESLL	4.501
3	ALDGEESLLS	0.030
1	QRALDGEESL	0.001
6	GEESLLSKYN	0.001
4	LDGEESLLSK	0.000
8	ESLLSKYNSN	0.000
7	EESLLSKYNS	0.000
5	DGEESLLSKY	0.000

表 XII-V1-HLA-A3-9マー- 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
239	GLKNARNNK	60.000
381	NLATPIAIK	45.000
97	QLSDFGLER	24.000
152	KIREYFQKY	16.200
132	GIDFIKATK	9.000
129	NQEGIDFIK	4.050
397	FLKHGQNIIR	4.000
272	QLEKSDAEY	4.000
387	AIKAVPPSK	3.000
28	ALDGEESDF	3.000
194	KQSLVKVLK	2.700
137	KATKVLMEK	2.700
304	ALVSTNYPL	2.700
197	LKVLKTPK	2.000
374	LLSKYNSNL	1.800
10	KLRSLASTL	1.800
224	GISEYTMCL	1.620
142	LMEKNSMID	1.200
43	ILYDLHSEV	1.000
209	KMDDFECVT	0.900
200	VLKTPKCAL	0.900
257	RLNDNVFAT	0.900
366	KIPEDILQL	0.810
267	SPIIQLEK	0.600
207	ALKMDDFEC	0.600
306	VSTNYPLSK	0.600
391	VPPSKRFLK	0.600
302	SIALVSTNY	0.600
17	TLDCEARL	0.600
48	DLHSEVQTL	0.540
358	TPTPPEVTK	0.450
236	YTMGLKNAR	0.450
215	CVTPKLEHF	0.450
219	KLEHFGISE	0.360
186	PVIVTPPTK	0.300
83	VASSCISGK	0.300
111	VLPNPPQAV	0.300
63	LSNCENFOK	0.300
330	LVLNSDTCF	0.300
16	STLDCETAR	0.300
261	NVFATPSPI	0.300
228	YTMCLNEDY	0.300

【表 20】

表 XII-V1-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
329	SLVLNSDTC	0.300
2	DPIRSFCGK	0.270
102	GLERYIVSQ	0.270
370	DILQLLSKY	0.270
118	AVNLLDKAR	0.200
116	PQAVNLLDK	0.180
402	QNIRDVSNK	0.180
295	KIPSTKNSI	0.180
348	TISSYENLL	0.180
154	REYFQKYGY	0.180
160	YGYSRVYKK	0.150
287	PTFCTPGLK	0.150
340	NLTDPSSPT	0.150
149	DIMKIREYF	0.135
211	DDFECVTPK	0.135
157	FQKYGYSPR	0.120
31	GEESDFEDY	0.108
389	KAVPPSKRF	0.101
229	TMCLNEDYT	0.100
151	MKIREYFQK	0.090
140	KVLMKNSM	0.090
314	KTNSSNDL	0.090
205	KCALKMDDF	0.090
293	GLKIPSTKN	0.090
175	EAINSDNYK	0.090
39	YPMRILYDL	0.061
67	ENFQKTDVK	0.060
202	KTPKCALKM	0.060
150	IMKIREYFQ	0.060
86	SCISGKSPR	0.060
53	TLKDDVNIP	0.060
47	LHSEVQTLK	0.045
199	KVLKTPKCA	0.045
110	QVLPNPPQA	0.045
364	VTKIPEDIL	0.045
141	VLMEKNSMD	0.045
52	QTLKDOVNI	0.045
189	VTPPTKQSL	0.045
341	LTDPSPTI	0.045
349	ISSYENLLR	0.040
121	LLDKARLEN	0.040
147	SMDIMKIRE	0.040

表 XII-V1-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
191	PPTKQSLVK	0.040
196	SLVKVLKTP	0.034
146	NSMDIMKIR	0.034
201	LKTPKCALK	0.030
231	CLNEDYTMG	0.030
373	QLLSKYNSN	0.030
34	SDFEDYPMR	0.030
24	RLQRALDGE	0.030
98	LSDFGLERY	0.030
354	NLRTPTPP	0.030
355	LLRTPTPPE	0.030
13	SLASTLDCE	0.030
363	EVTKIPEDI	0.027
369	EDILQLLSK	0.027
223	NEDYTMGLK	0.027
319	SNDLEVEDR	0.024

表 XII-V5-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
2	VASSCISEK	0.300
5	SCISEKSPR	0.060
6	CISEKSPRS	0.006
1	PVASSCISE	0.000
3	ASSCISEKS	0.000
9	EKSPRSPQL	0.000
8	SEKSPRSPQ	0.000
4	SSCISEKSP	0.000
7	ISEKSPRSP	0.000

表 XII-V6-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号13の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		

開始	部分配列	スコア
4	EEAIDAESR	0.004
5	EAIDAESRL	0.003
2	KSEEAIDAE	0.001
1	NKSEEAIDA	0.001
9	AESRLNDNV	0.001
6	AIDAESRLN	0.000
3	SEEAIDAES	0.000
8	DAESRLNDN	0.000
7	IDAESRLND	0.000

表 XII-V10-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号21の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
6	ILQKFQWY	36.000
1	KIPEDILQK	27.000
10	FQWIYPTQK	9.000
5	DILQKFQWI	0.081
2	IPEDILQKF	0.045
13	IYPTQKLNK	0.040
15	PTQKLNKMR	0.010
12	WYPTQKLN	0.007
8	QKFQWIYPT	0.007
14	YPTQKLNKM	0.003
11	QWIYPTQKL	0.001
7	LQKFQWYTP	0.001
4	EDILQKFQW	0.000
9	KFQWIYPTQ	0.000
3	PEDILQKFQ	0.000

表 XII-V12-HLA-A3-9マー - 193P1E1B		
各々のペプチドは、配列番号25の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、9 アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
2	ALDGEESLL	0.900
5	GEESLLSKY	0.054
8	SLLSKYNSN	0.030
4	DGEESLLSK	0.027
1	RALDGEESL	0.009
7	ESLLSKYNS	0.000
3	LDGEESLLS	0.000

10

20

30

40

50

【表 2 1】

6	EESLLSKYN	0.000
---	-----------	-------

表 XII-V1-HLA-A3-10マー・
193P1E1B

各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。

開始	部分配列	スコア
150	IMKIREYFQK	60.000
196	SLVKVLKTPK	30.000
200	VLKTPKCALK	20.000
219	KLEHFGISEY	18.000
62	ELSNCFNFQK	18.000
305	LVSTNYPLSK	12.000
46	DLHSEVQTLK	9.000
390	AVPPSKRFLK	9.000
97	QLSDFGLERY	6.000
231	CLNEDYTMGL	5.400
401	GQNRDVSNK	5.400
126	RLENQEGIDF	4.000
329	SLVLNSDTCF	3.000
102	GLERYVVSQV	2.700
373	QLLSKYNSNL	2.700
141	VLMEKNSMDI	2.700
357	RIPTPPEVTK	1.500
348	TISSYENLLR	0.800
366	KIPEDILQLL	0.608
207	ALKMDFECV	0.600
147	SMDIMKIREY	0.600
381	NLATPIAIKA	0.600
387	AIKAVPPSKR	0.600
340	NLTDPSSTI	0.600
229	TMCLNEDYTM	0.600
386	IAIKAVPPSK	0.450
261	NVFATPSPII	0.450
199	KVLKTPKCAL	0.405
190	TPPTKQSLVK	0.400
82	PVASSCISGK	0.300
291	TPGLKIPSTK	0.300
142	LMEKNSMDIM	0.300
280	YTNSPLVPTF	0.300
271	QCLEKSDAEY	0.270
355	LLRTPTPEV	0.200
374	LLSKYNSNLA	0.200
321	DLEVEDRTSL	0.180
380	SNLATPIAIK	0.135
143	MEKNSMDIMK	0.120
371	ILQLLSKYNS	0.120

表 XII-V1-HLA-A3-10マー・
193P1E1B

各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は出発位置+9である。

開始	部分配列	スコア
239	GLKNARNNKS	0.120
96	PQLSDFGLER	0.108
13	SLASTLDCET	0.100
43	ILYDLHSEVQ	0.100
272	QLEKSDAEYT	0.100
159	KYGYSRPRVK	0.090
136	IKATKVLMEK	0.090
216	VTPKLEHFGI	0.090
188	IVTPPTKQSL	0.090
257	RLNDNVFATP	0.090
185	EPVIVTPPTK	0.090
128	ENQEGIDFIK	0.081
264	ATPSPIQQL	0.068
110	QVLNPPQAV	0.068
1	MDPRSFCGK	0.060
210	MDFECVTPK	0.060
115	PPQAVNLDDK	0.060
304	ALVSTNYPLS	0.060
285	KIPSTKNSIA	0.060
283	GLKIPSTKNS	0.060
53	TLKDDVNIPE	0.060
118	AVNLDDKARL	0.060
132	GIDFIKATKV	0.060
331	VLNSDTCFEN	0.060
174	QEAINSDNYK	0.060
66	CENFQKTDVK	0.060
10	KLRSLASTLD	0.060
286	VPTFCTPGLK	0.060
285	LVPTFCTPGL	0.060
318	SSNDLEVEDR	0.060
209	KMDFECVTP	0.060
120	NLLDKARLEN	0.060
77	DLSDPPVASS	0.054
194	KQSLVKVLKT	0.054
129	NQEGIDFIKA	0.054
151	MKIREYFQKY	0.054
301	NSIALVSTNY	0.045
354	NLLRTPTPE	0.045
16	STLDCETARL	0.045
287	PTFCTPGLKI	0.045
397	FLKHGQNRD	0.040
323	EVEDRTSLVL	0.036

表 XII-V1-HLA-A3-10マー・
193P1E1B

各々のペプチドは、配列番号3の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。

開始	部分配列	スコア
173	EQEAINSDNY	0.036
193	TKQSLVKVLK	0.030
238	MGLKNARNNK	0.030
28	ALDGEESDFE	0.030
42	RILYDLHSEV	0.030
117	QAVNLDDKAR	0.030
27	RALDGEESDF	0.030
111	VLPNPPQAVN	0.030
92	SPRSPQLSDF	0.030
121	LDDKARLENQ	0.030
358	TPITPEVTKI	0.027
303	IADVSTNYPL	0.027
34	SDFEDYPMRI	0.027
363	EVTKIPEDIL	0.027
145	KNSMDIMKIR	0.027
69	FQKTDVKDDL	0.027
36	FEDYPMRILY	0.024
40	PMRILYDLHS	0.024

表 XII-V5-HLA-A3-10マー・
193P1E1B

各々のペプチドは、配列番号11の部分である；各々の開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸、そして各々のペプチドについての終結位置は開始位置+9である。

開始	部分配列	スコア
2	PVASSCISEK	0.300
5	SSCISEKSPR	0.020
9	SEKSPRSPQL	0.002
6	SCISEKSPRS	0.001
3	VASSCISEKS	0.001
7	CISEKSPRSP	0.000
8	ISEKSPRSPQ	0.000
1	PPVASSCISE	0.000
4	ASSCISEKSP	0.000
10	EKSPRSPQLS	0.000

表 XII-V6-HLA-A3-10マー・
193P1E1B

【表 2 2】

各ペプチドは、配列番号13の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
4	SEEAIDAESR	0.012
10	AESRLNDNVF	0.006
7	AIDAESRLND	0.004
3	KSEEAIDAES	0.001
1	NNKSEEAIDA	0.001
9	DAESRLNDNV	0.001
5	EEAIDAESRL	0.001
8	IDAESRLNDN	0.000
2	NKSEEAIDAE	0.000
6	EAIDAESRLN	0.000

表 XIII-V10-HLA-A3-10 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 21の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
13	WIYPTQKLNK	30.000
2	KIPEDILQKF	2.025
6	DILQKFQWIY	1.620
10	KFQWYIPTQK	0.180
1	TKIPEDILQK	0.135
11	FQWYIPTQKL	0.135
8	LQKFQWIYPT	0.041
7	ILQKFQWIYP	0.040
15	YPTQKLNKMR	0.020
5	EDILQKFQWI	0.001
14	IYPTQKLNKM	0.000
4	PEDILQKFQW	0.000
9	QKFQWYIPTQ	0.000
3	IPEDILQKFQ	0.000
12	QWYIPTQKLN	0.000

表 XIII-V12-HLA-A3-10 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 25の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
9	SLLSKYNSNL	2.700

表 XIII-V12-HLA-A3-10 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 25の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
3	ALDGEESLLS	0.120
4	LDGEESLLSK	0.090
2	RALDGEESLL	0.009
5	DGEESLLSKY	0.003
1	GRALDGEESL	0.001
7	EESLLSKYNS	0.000
6	GEESLLSKYN	0.000
8	ESLLSKYNSN	0.000

表 XIV-V1-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。

開始	配列	スコア
197	LVKVLKTPK	2.000
194	KQSLVKVLK	1.800
129	NQEGIDFIK	1.800
239	GLKNARNNK	1.200
137	KATKVLMEK	1.200
132	GIDFIKATK	1.200
391	VPPSKRFLK	0.600
267	SPHQQLEK	0.600
387	AIKAVPPSK	0.400
236	YTMGLKNAR	0.400
381	NLATPIAIK	0.400
186	PVIVTPPTK	0.300
16	STLDCETAR	0.300
118	AVNLLDKAR	0.200
287	PTFCTPGLK	0.200
358	TPTPPEVTK	0.200
83	VASSCISGK	0.200
97	QLSDFGLER	0.160
116	PQAVNLLDK	0.120
159	KYGYSRPRVK	0.120
157	FQKYGYSPR	0.120
151	MKIREYFQK	0.090
140	KVLMKNSM	0.090
175	EAINSDNYK	0.090
2	DPIRSFCGK	0.090

表 XIV-V1-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。

開始	配列	スコア
397	FLKHGQNIR	0.080
402	QNIIRDVSNN	0.060
63	LSNCENFQK	0.060
202	KTPKCALKM	0.060
233	NEDYTMGLK	0.060
86	SCISGKSPR	0.060
199	KVLKTPKCA	0.045
160	YGYSRPRVK	0.040
191	PPTKQSLVK	0.040
306	VSTNYFLSK	0.040
261	NVFATPSP	0.040
330	LVLNSDTCF	0.030
110	QVLNPPQA	0.030
314	KTNSSSNDL	0.030
67	ENFQKTDVK	0.024
224	GISEYTMCL	0.024
19	DCETARLQR	0.024
366	KIPEDILQL	0.024
47	LHSEVQTLK	0.020
228	YTMCLNEDY	0.020
215	CVTPKLEHF	0.020
201	LKTPKCALK	0.020
369	EDILQLLSK	0.018
52	QTLKDDVNI	0.015
295	KIPSTKNSI	0.012
144	EKNMSDIMK	0.012
211	DDFECVTPK	0.012
304	ALVSTNYPL	0.012
10	KLRSLASTL	0.012
152	KIREYFQKY	0.012
298	STKNSIALV	0.010
189	VTPPTKQSL	0.010
341	LTPSSPTI	0.010
364	VTKIPEDIL	0.010
396	RFLKHGQNI	0.009
142	LMEKNSMDI	0.008
349	ISSYENLLR	0.008
34	SDFEDYPMR	0.008
319	SNDLEVEDR	0.008
43	ILYDLHSEV	0.008
39	YPMRLYDL	0.008
154	REYFQKYGY	0.007

【表 2 3】

表 XIV-V1-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア
323	EVEDRTSLV	0.006
165	RVKKNVHE	0.006
50	EVQTLKDDY	0.006
363	EVTKIPEDI	0.006
205	KCALKMDDF	0.006
217	TPKLEHFGI	0.006
95	SPQLSDFGL	0.006
270	IQQLEKSDA	0.006
230	MCLNEDYTM	0.006
383	ATPIAIKAV	0.005
389	KAVPPSKRF	0.005
200	VLKTPKCAL	0.004
148	NSMDIMKIR	0.004
382	LATPIAIKA	0.004
222	HFGISEYTM	0.004
272	QLEKSDAEY	0.004
28	ALDGEESDF	0.004
111	VLPNPPQAV	0.004
288	TFCTPGLKI	0.004
135	FIKATKVLN	0.004
388	IKAVPPSKR	0.004
17	TLDCETARL	0.004
374	LLSKYNSNL	0.004
348	TISSYENLL	0.004
181	NYKEEPVIV	0.004
302	SIALVSTNY	0.004
257	RLNDNVFAT	0.004
249	EEAIDTESR	0.004
292	PGLKIPSTK	0.003
71	KTDVKDDL	0.003
357	RTPTPEVT	0.003
117	QAVNLLDKA	0.003
327	RTSLVLNSD	0.003

表 XIV-V5-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 11 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア

表 XIV-V5-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 11 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア
2	VASSCISEK	0.200
5	SCISEKSPR	0.080
1	PVASSCISE	0.000
6	CISEKSPRS	0.000
9	EKSPRSPQL	0.000
8	SEKSPRSPQ	0.000
3	ASSCISEKS	0.000
4	SSCISEKSP	0.000
7	ISEKSPRSP	0.000

表 XIV-V6-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 13 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア
4	EEAIDAESR	0.004
5	EAIDAESRL	0.001
9	AESRLNDNV	0.001
1	NKSEEAIDA	0.000
2	KSEEAIDAE	0.000
8	DAESRLNDN	0.000
3	SEEAIDAES	0.000
7	IDAESRLND	0.000
6	AIDAESRLN	0.000

表 XIV-V10-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 21 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア
1	KIPEDILQK	2.400
10	FQWIYPTQK	1.200
13	IYPTQKLNK	0.800
15	PTQKLNKMR	0.010
6	ILQKFQWIY	0.008
14	YPTQKLNKM	0.002

2	IPEDILQKF	0.002
5	DILQKFQWI	0.002
7	LQKFQWIYP	0.001
9	KFQWIYPTQ	0.001
12	WIYPTQKLN	0.000
11	QWIYPTQKL	0.000
4	EDILQKFQW	0.000
8	QKFQWIYPT	0.000
3	PEDILQKFQ	0.000

表 XIV-V12-HLA-A1101-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 25 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。		
開始	配列	スコア
4	DGEESLLSK	0.012
1	RALDGEESL	0.009
2	ALDGEESLL	0.004
5	GEESLLSKY	0.002
8	LLSKYNSN	0.001
3	LDGEESLLS	0.000
7	ESLLSKYNS	0.000
6	EESLLSKYN	0.000

表 XV-V1-HLA-A1110-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。		
開始	配列	スコア
390	AVPPSKRFLK	6.000
305	LVSTNYPLSK	4.000
357	RTPTPEVTK	3.000
401	GQNIRDVSNK	1.800
159	KYGYSPRVKK	1.200
150	IMKIREYFQK	1.200
196	SLVKVLKTPK	0.600
200	VLKTPKCALK	0.400
190	TPPTKQSLVK	0.400
62	ELSNCFQK	0.360
386	IAKAVPPSK	0.300
291	TPGLKIPSTK	0.200
286	VPTFCTPGLK	0.200
82	PVASSCISGK	0.200
396	RFLKHGQNI	0.180

10

20

30

40

【表 2 4】

表 XV-V1-HLA-A11-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9 である。		
開始	配列	スコア
348	TISSYENLLR	0.160
46	DLHSEVQTLK	0.120
143	MEKNSMDIMK	0.120
199	KVLKTPKCAL	0.090
185	EPVIVTPPTK	0.090
387	AIKAVPPSKR	0.080
380	SNLATPIAIK	0.060
174	QEAINSDNYK	0.060
66	CENFQKTDVK	0.060
136	IKATKVLMEK	0.040
115	PPQAVNLLDK	0.040
156	YFQKYGYSPR	0.040
261	NVFATPSPII	0.040
232	LNEDYTMGLK	0.040
96	PQLSDFGLER	0.036
128	ENQEGIDFIK	0.036
238	MGLKNARNNK	0.030
110	QVLNPPQAV	0.030
117	QAVNLLDKAR	0.030
216	VTPKLEHFGI	0.030
235	DYTMGLKNAR	0.024
126	RELENQEGIDF	0.024
188	IVTPPTKQSL	0.020
193	TKQSLVKVLK	0.020
1	MDPIRSFCGK	0.020
210	MDDFEVCVTPK	0.020
118	AVNLLDKARL	0.020
285	LVPTFCTPGL	0.020
42	RILYDLHSEV	0.018
141	VLMEKNSMDI	0.016
16	STLDCETARL	0.015
145	KNSMDIMKIR	0.012
129	NOEGIDFIKA	0.012
219	KLEHFGISEY	0.012
132	GIDFIKATKV	0.012
368	PEDILQLLSK	0.012
366	KIPEDILQLL	0.012
295	KIPSTKNSIA	0.012
323	EVEDRTSLVL	0.012
248	SEEAITESR	0.012
102	GLERYIVSQV	0.012
377	KYNSNLATPI	0.012

表 XV-V1-HLA-A11-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9 である。		
開始	配列	スコア
264	ATPSPIIQQQL	0.010
280	YTNSPLVPTF	0.010
189	VTPPTKQSLV	0.010
27	RALDGEESDF	0.009
131	EGIDFIKATK	0.009
140	KVLMEKNSMD	0.009
109	SQVLNPPQA	0.009
271	QQLEKSDAEY	0.009
231	CLNEDYTMGL	0.008
18	LDCETARLQR	0.008
381	NLATPIAIKA	0.008
229	TMCLNEDYTM	0.008
51	VQTLKDDVNI	0.006
373	QLLSKYNSNL	0.006
69	FQKTDVKDDL	0.006
303	IALVSTNYPL	0.006
329	SLVLNSDTCF	0.006
124	KARLENQEGI	0.006
363	EVTKIPEDIL	0.006
71	KTDVKDDLS	0.006
157	FQKYGYSPRV	0.006
165	RVKKNVHEQ	0.006
158	QKYGYSPRVK	0.004
266	PSPIIQQLEK	0.004
269	IIQQLEKSDA	0.004
287	PTFCTPGLKI	0.004
85	SSCISGKSPR	0.004
39	YPMRILYDLH	0.004
374	LLSKYNSNLA	0.004
355	LLRTPTPEV	0.004
3	PIRSFCGKLR	0.004
296	IPSTKNSIAL	0.004
15	ASTLDCETAR	0.004
97	QLSDFGLERY	0.004
207	ALKMDDFEV	0.004
170	SVHEQEAINS	0.004
318	SSNDLEVEDR	0.004
142	LMEKNSMDIM	0.004
391	VPPSKRFLKH	0.004
340	NLTDPSSPTI	0.004
194	KQSLVKVLKT	0.004
105	RYIVSQVLPN	0.004

表 XV-V1-HLA-A11-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9 である。		
開始	配列	スコア
314	KTNSSSNDLE	0.003

表 XV-V5-HLA-A1101-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 11 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9 である。		
開始	配列	スコア
2	PVASSCISEK	0.200
5	SSCISEKSPR	0.004
9	SEKSPRSPQL	0.001
6	SCISEKSPRS	0.000
3	VASSCISEKS	0.000
1	PPVASSCISE	0.000
7	CISEKSPRSP	0.000
8	ISEKSPRSPQ	0.000
4	ASSCISEKSP	0.000
10	EKSPRSPQLS	0.000

表 XV-V6-HLA-A1101-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号 13 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9 である。		
開始	配列	スコア
4	SEEIDAESR	0.012
1	NNKSEEIDA	0.001
7	AIDAESRLND	0.001
9	DAESRLNDNV	0.001
10	AESRLNDNVF	0.001
5	EEIDAESRL	0.000
3	KSEEIDAES	0.000
8	IDAESRLNDN	0.000
2	NKSEEIDAES	0.000
6	EAIDAESRLN	0.000

表 XV-V10-HLA-A1101-10 マー-193P1E1B		
-----------------------------------	--	--

【0 6 9 3】

【表 25】

各ペプチドは、配列番号 21 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
13	WIYPTQKLNK	1.600
10	KFQWIYPTQK	0.600
1	TKIPEDILQK	0.060
15	YPTQKLNKMR	0.020
2	KIPEDILQKF	0.012
11	FQWIYPTQKL	0.012
14	IYPTQKLNKM	0.004
6	DILQKFQWIY	0.004
8	LQKFQWIYPT	0.001
7	ILQKFQWIYP	0.001
4	PEDILQKFQW	0.003
3	IPEDILQKFQ	0.003
5	EDILQKFQWI	0.000
9	QKFQWIYPTQ	0.000
12	QWIYPTQKLN	0.000

表 XV-V12-HLA-A1101-10 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 25 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、10 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+9である。

開始	配列	スコア
4	LDGEESLLSK	0.040
2	RALDGEESLL	0.009
9	SLLSKYNSNL	0.006
3	ALDGEESLLS	0.001
1	QRALDGEESL	0.000
6	GEESLLSKYN	0.000
5	DGEESLLSKY	0.000
7	EESLLSKYNS	0.000
8	ESLLSKYNSN	0.000

表 XVI-V1-HLA-A24-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。

開始	配列	スコア
212	DFECVTPKL	46.200
134	DFIKATKVL	30.000

表 XVI-V1-HLA-A24-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。

開始	配列	スコア
6	SFCGKL RSL	20.000
396	RFLKHGQNI	18.000
366	KIPEDILQL	14.400
314	KTNSSSNDL	14.400
367	IPEDILQLL	12.096
10	KLRSLASTL	9.600
35	DFEDYPMRI	9.000
189	VTPPTKQSL	8.640
39	YPMRIYDL	8.400
265	TPSPIIQQ	8.064
309	NYPLSXTNS	7.500
114	NPPQAVNLL	7.200
250	EAIDTESRL	7.200
389	KAVPPSKRF	7.200
390	AVPPSKRFL	7.200
232	LNEDYTMGL	7.200
161	GYSRVRKKN	6.600
95	SPQLSDFGL	6.000
119	VNLLDKARL	6.000
304	ALYSTNYPL	6.000
277	DAEYTN SPL	6.000
181	NYKEEPVIV	6.000
288	TFCTPGLKI	5.500
235	DYTMGLKNA	5.000
262	VFATPSPII	5.000
155	EYFQKYGYS	5.000
224	GISEYTMCL	4.800
46	DLHSEVQTL	4.800
21	ETARLQRAL	4.800
333	NSDTCFENL	4.800
348	TISSYENLL	4.800
149	DIMKIREYF	4.200
200	VLKTPKCAL	4.000
286	VPTFCTPGL	4.000
364	VTKIPEDIL	4.000
17	TLDGETARL	4.000
205	KCALKMDDF	4.000
374	LSKYNSNL	4.000
295	KIPSTKNSI	3.600
330	LVLNSDTCF	3.000
244	RNNKSEAI	3.000
281	TNSPLVPTF	2.880

表 XVI-V1-HLA-A24-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部であり；各開始位置は特定され、そのペプチド長は、9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終結位置は、開始位置+8である。

開始	配列	スコア
222	HFGISEYTM	2.500
215	CVTPKLEHF	2.400
255	ESRLNDNVF	2.400
145	KNSMDIMKI	2.200
28	ALDGEESDF	2.000
128	ENQEGIDFI	1.800
140	KVLMKNSM	1.800
202	KTPKCALKM	1.650
380	SNLATPIAI	1.500
105	RYIVSQVLP	1.500
142	LMEKNSMDI	1.500
169	NSVHEQEI	1.500
80	DPPVASSCI	1.500
52	QTLKDDVNI	1.500
377	KYNSNLATP	1.500
363	EVTKIPEDI	1.400
341	LTDPSSTPI	1.200
378	YNSNLATPI	1.200
180	DNYKEEPVI	1.000
217	TPKLEHFGI	1.000
159	KYGYSPRVK	1.000
261	NVFATPSP	1.000
337	CFENLTDPS	0.900
351	SYENLLRTP	0.900
55	KDDVNIPEL	0.880
230	MCLNEDYTM	0.750
38	DYPMRIYD	0.750
322	LEVEDRTSL	0.720
193	TKQSLVKVL	0.720
113	PNPPQAVNL	0.720
104	ERYIVSQVL	0.672
70	QKTDVKDDL	0.672
227	EYTMCLNED	0.660
347	PTISSYENL	0.600
33	ESDFEDYPM	0.500
44	LYDLHSEVQ	0.500
135	FIKATKVL	0.500
279	EYTN SPLVP	0.500
100	DFGLERYIV	0.500
90	GKSPRSPQL	0.480
3	PIRSFCGKL	0.440
324	VEDRTSLVL	0.400

【0694】

【表 26】

表 XVI-V1-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
297	PSTKNSIAL	0.400
36	FEDYPMRIL	0.400
152	KIREYFQKY	0.380
91	KSPRSPQLS	0.360
257	RLNDNVFAT	0.360
199	KVLKTPKCA	0.300
357	RTPTPEVT	0.300
12	RSLASTLDC	0.300
127	LENQEGIDF	0.300
168	KNSVHEQEA	0.264
209	KMDDFECVT	0.240
185	EPVIVTPPT	0.210
282	NSPLVPTFC	0.210
400	HGQNIRDVS	0.210

表 XVI-V5-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
9	EKSPRSPQL	0.480
3	ASSCISEKS	0.154
6	CISEKSPRS	0.120
7	ISEKSPRSP	0.015
5	SCISEKSPR	0.015
2	VASSCISEK	0.011
4	SSCISEKSP	0.010
8	SEKSPRSPQ	0.001
1	PVASSCISE	0.001

表 XVI-V6-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
5	EAIDAESRL	7.200

表 XVI-V6-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
8	DAESRLNDN	0.180
6	AIDAESRLN	0.100
2	KSEEAIDAE	0.036
3	SEEAIDAES	0.023
9	AESRLNDNV	0.012
1	NKSEEAIDA	0.012
7	IDAESRLND	0.001
4	EEAIDAESR	0.001

表 XVI-V10-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
11	QWIYPTQKL	7.920
2	IPEDILQKF	6.653
5	DILQKFQWI	2.160
13	IYPTQKLNK	0.750
14	YPTQKLNKM	0.660
9	KFQWIYPTQ	0.210
6	ILQKFQWIY	0.150
12	WIYPTQKLN	0.120
1	KIPEDILQK	0.036
4	EDILQKFQW	0.015
7	LQKFQWIYP	0.010
8	QKFQWIYPT	0.010
10	FQWIYPTQK	0.010
15	PTQKLNKMR	0.002
3	PEDILQKFQ	0.000

表 XVI-V12-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア

表 XVI-V12-HLA-A24-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
1	RALDGEESL	14.400
2	ALDGEESLL	4.000
8	SLLSKYNSN	0.180
7	ESLLSKYNS	0.150
5	GEESLLSKY	0.020
4	DGEESLLSK	0.018
6	EESLLSKYN	0.012
3	LDGEESLLS	0.012

表 XVII-V1-HLA-A24-10マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
38	DYPMRILYDL	420.000
377	KYNSNLATPI	180.000
35	DFEDYPMRIL	36.000
366	KIPEDILQLL	24.192
105	RYIVSQVLPN	15.000
389	KAVPPSKRFL	14.400
94	RSPQLSDFGL	12.000
199	KVLKTPKCAL	12.000
264	ATPSPIIQQ	10.080
351	SYENLLRTPT	9.000
309	NYPLSKTNSS	9.000
161	GYSRVRKNS	8.400
5	RSFCGKLRLS	8.000
231	CLNEDYTMGL	7.200
16	STLDCETARL	7.200
112	LPNPPQAVNL	7.200
323	EVEDRTSLVL	7.200
27	RALDGEESDF	7.200
2	DPIRSFCGKL	6.600
227	EYTMCLNEDY	6.000
181	NYKEEPVIVT	6.000
321	DLEVEDRTSL	6.000
118	AVNLLDKARL	6.000
373	QLLSKYNSNL	6.000
126	RLNQEGIDF	6.000

【表 27】

表 XVII-V1-HLA-A24-10マー - 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
285	LVPTFCPTGL	6.000
223	FGISEYTMCL	6.000
303	IALVSTNYPL	6.000
188	IVTPPTKQSL	5.760
332	LNSDTCFENL	5.760
69	FQKTDVKDDL	5.600
44	LYDLHSEVQT	5.000
279	EYTN SPLVPT	5.000
296	IPSTKNSIAL	4.000
363	EVTKIPEDIL	4.000
89	SGKSPRSPQL	4.000
346	SPTISSYENL	4.000
134	DFIKATKVL	3.750
280	YTNSPLVPTF	3.600
60	IPELSNCENF	3.000
214	ECVTPKLEHF	3.000
329	SLVLNSDTCF	3.000
124	KARLENQEGI	2.000
92	SPRSPQLSDF	2.000
168	KNSVHEQEAI	2.000
141	VLMEKNSMDI	1.800
260	DNVFATPSPI	1.500
379	NSNLATPIAI	1.500
216	VTPKLEHFGI	1.500
358	TPTPEVTKI	1.320
340	NLTDPSSPTI	1.200
98	LSDFGLERYI	1.200
159	KYGYSPRVKK	1.100
51	VQTLKDDVNI	1.000
261	NVFATPSPII	1.000
113	PNPPQAVNLL	0.864
337	CFENLTPSS	0.750
142	LMEKNSMDIM	0.750
211	DDFECVTPKL	0.739
9	GKLRLASTL	0.720
365	TKIPEDILQL	0.720
347	PTISSYENLL	0.720
45	YDLHSEVQTL	0.720
235	DYTMGLKNAR	0.720
103	LERIVSQVL	0.672
6	SFCGKLRLSLA	0.600
247	KSEEAITES	0.554

表 XVII-V1-HLA-A24-10マー - 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
54	LKDDVNIPEL	0.528
155	EYFQKYGYSP	0.500
222	HFGISEYTM	0.500
100	DFGLERYIVS	0.500
229	TMCLNEDYTM	0.500
276	SDAEYTN SPL	0.480
20	CETARLQRAL	0.480
192	PTKQSLVKVL	0.480
313	SKTNSSSNDL	0.480
148	MDIMKIREYF	0.420
133	IDFIKATKVL	0.400
249	EEAITESRL	0.400
42	RILYDLHSEV	0.396
219	KLEHFGISEY	0.330
295	KIPSTKNSIA	0.300
137	KATKVLMEKN	0.264
300	KNSIALVSTN	0.240
254	TESRLNDNVF	0.240
395	KRFLKHGQNI	0.240
327	RTSLVLNSDT	0.240
63	LSNCENFQKT	0.238
194	KQSLVKVLKT	0.220
294	LKIPSTKNSI	0.216
110	QVLNPPQAV	0.216
367	IPEDILQLLS	0.216
30	DGEESDFEDY	0.216
102	GLERYIVSQV	0.210
301	NSIALVSTNY	0.210
388	IKAVPPSKRF	0.200
271	QQLEKSDAEY	0.198
59	NIPELSNCEN	0.198
129	NQEGIDFIKA	0.198
120	NLLDKARLEN	0.198

表 XVII-V5-HLA-A24-10マー - 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア

表 XVII-V5-HLA-A24-10マー - 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
9	SEKSPRSPQL	0.400
3	VASSCISEKS	0.154
6	SCISEKSPRS	0.150
8	ISEKSPRSPQ	0.015
10	EKSPRSPQLS	0.014
7	CISEKSPRSP	0.012
4	ASSCISEKSP	0.010
5	SSCISEKSPR	0.010
1	PPVASSCISE	0.002
2	PVASSCISEK	0.001

表 XVII-V6-HLA-A24-10マー - 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
3	KSEEIDAES	0.554
5	EEIDAESRL	0.400
10	AESRLNDNVF	0.240
6	EAIDAESRLN	0.180
9	DAESRLNDNV	0.180
1	NNKSEEIDA	0.100
8	IDAESRLNDN	0.014
7	AIDAESRLND	0.010
4	SEEIDAESR	0.002
2	NKSEEIDAES	0.001

表 XVII-V10-HLA-A24- 10マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
14	IYPTQKLNKM	49.500
2	KIPEDILQKF	13.306
11	FQWIYPTQKL	5.280
5	EDILQKFQWI	0.216

【表 28】

表 XVII-V10-HLA-A24- 10マー・193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である;各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
10	KFQWIYPTQK	0.150
6	DILQKFQWIY	0.150
12	QWIYPTQKLN	0.150
8	LQKFQWIYPT	0.100
3	IPEDILQKFQ	0.022
7	ILQKFQWIYP	0.015
15	YPTQKLNKMR	0.012
13	WIYPTQKLNK	0.012
1	TKIPEDILQK	0.002
9	QKFQWIYPTQ	0.001
4	PEDILQKFQW	0.001

表 XVII-V12-HLA-A24- 10マー・193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である;各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
2	RALDGEESLL	14.400
9	SLLSKYNSNL	6.000
1	QRALDGEESL	0.400
5	DGEESLLSKY	0.238
8	ESLLSKYNSN	0.180
3	ALDGEESLLS	0.100
6	GEESLLSKYN	0.018
7	EESLLSKYNS	0.010
4	LDGEESLLSK	0.001

表 XVIII-V1-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である;各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
39	YPMRILYDL	240.000
265	TPSPIIQQ	80.000
114	NPPQAVNLL	80.000
95	SPQLSDFGL	80.000

表 XVIII-V1-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である;各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
286	VPTFCTPGL	80.000
390	AVPPSKRFL	60.000
10	KLRSLASTL	40.000
163	SPRVKKNVS	40.000
367	IPEDILQLL	24.000
304	ALVSTNYPL	12.000
250	EAIDTESRL	12.000
80	DPPVASSCI	8.000
217	TPKLEHFGI	8.000
200	VLKTPKCAL	6.000
364	VTKIPEDIL	6.000
140	KVLMKNSM	5.000
189	VTPPTKQSL	4.000
3	PIRSFCGKL	4.000
314	KTNSSNDL	4.000
374	LLSKYNSNL	4.000
224	GISEYTMCL	4.000
190	TPPTKQSLV	4.000
119	VNLLDKARL	4.000
366	KIPEDILQL	4.000
46	DLHSEVQTL	4.000
348	TISSYENLL	4.000
21	ETARLQRAL	4.000
277	DAEYTN SPL	3.600
92	SPRSPQLSD	3.000
283	SPLVPTFCT	3.000
185	EPVIVTPPT	2.000
261	NVFATPSPI	2.000
296	IPSTKNSIA	2.000
363	EVTKIPEDI	2.000
291	TPGLKIPST	2.000
232	LNEDYTMGL	1.200
17	TLDCEARL	1.200
333	NSDTCFENL	1.200
50	EVQTLKDDV	1.000
135	FIKATKVLM	1.000
230	MCLNEDYTM	1.000
202	KTPKCALKM	1.000
383	ATPIAIKAV	0.600
343	DPSSPTISS	0.600
112	LPNPPQAVN	0.600
322	LEVEDRTSL	0.600

表 XVIII-V1-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である;各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
110	QVLNPPQA	0.500
199	KVLKTPKCA	0.500
22	TARLQRALD	0.450
113	PNPPQAVNL	0.400
70	QKTDVKDDL	0.400
297	PSTKNSIAL	0.400
145	KNSMDIMKI	0.400
169	NSVHEQEAI	0.400
347	PTISSYENL	0.400
90	GKSPRSPQL	0.400
134	DFIKATKVL	0.400
310	YPLSKTNSS	0.400
346	SPTISSYEN	0.400
378	YNSNLATPI	0.400
6	SFCGKLRS	0.400
193	TKQSLVKVL	0.400
180	DNYKEEPVI	0.400
295	KIPSTKNSI	0.400
244	RNNKSEEAI	0.400
104	ERYIVSQVL	0.400
128	ENQEGIDFI	0.400
380	SNLATPIAI	0.400
52	QTLKDDVNI	0.400
323	EVEDRTSLV	0.300
117	QAVNLLDKA	0.300
15	ASTLDCETA	0.300
33	ESDFEDYPM	0.300
382	LATPIAIKA	0.300
242	NARNNKSEE	0.300
207	ALKMDDFEC	0.300
111	VLPNPPQAV	0.300
391	VPPSKRFLK	0.300
124	KARLENQEG	0.300
358	TPTPEVTK	0.300
14	LASTLDCET	0.300
384	TPIAIKAVP	0.200
360	TPPEVTKIP	0.200
2	DPIRSFCGK	0.200
298	STKNSIALV	0.200
152	KIREYFQKY	0.200
43	ILYDLHSEV	0.200
203	TPKCALKMD	0.200

【表 29】

表 XVIII-V1-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
316	NSSNDLEV	0.200
267	SPIIQLEK	0.200
103	LERYIVSQV	0.200
255	ESRLNDNVF	0.200
36	FEDYPMRIL	0.180
355	LLRTPPE	0.150
280	YTNSPLVPT	0.150
57	DVNIPELSN	0.150
340	NLTDPSSPT	0.150
7	FCGKLRLSLA	0.150
118	AVNLLDKAR	0.150
307	STNYPLSKT	0.150

表 XVIII-V5-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
9	EKSPRSPQL	0.400
3	ASSCISEKS	0.060
2	VASSCISEK	0.030
6	CISEKSPRS	0.020
5	SCISEKSPR	0.010
4	SSCISEKSP	0.010
1	PVASSCISE	0.005
7	ISEKSPRSP	0.003
8	SEKSPRSPQ	0.002

表 XVIII-V6-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
5	EAIDAESRL	12.000
9	AESRLNDNV	0.060
6	AIDAESRLN	0.018

表 XVIII-V6-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
8	DAESRLNDN	0.018
1	NKSEEAIDA	0.010
2	KSEEAIDAE	0.003
7	IDAESRLND	0.002
4	EEAIDAESR	0.001
3	SEEAIDAES	0.001

表 XVIII-V10-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
14	YPTQKLNKM	20.000
11	QWIYPTQKL	0.600
5	DILQKFQWI	0.400
2	IPEDILQKF	0.120
12	WIYPTQKLN	0.020
6	ILQKFQWIY	0.020
8	QKFQWIYPT	0.010
7	LQKFQWIYP	0.010
10	FQWIYPTQK	0.010
1	KIPEDILQK	0.010
4	EDILQKFQW	0.002
13	IYPTQKLNK	0.001
15	PTQKLNKMR	0.001
9	KFQWIYPTQ	0.001
3	PEDILQKFQ	0.000

表 XVIII-V12-HLA-B7-9マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
1	RALDGEESL	12.000
2	ALDGEESLL	3.600
7	ESLLSKYNS	0.020

8	SLLSKYNSN	0.020
4	DGEESLLSK	0.003
3	LDGEESLLS	0.002
6	EESLLSKYN	0.002
5	GEESLLSKY	0.001

表 XIX-V1-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である:各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
296	IPSTKNSIAL	80.000
2	DPIRSFCGKL	80.000
112	LPNPPQAVNL	80.000
346	SPTISSYENL	80.000
118	AVNLLDKARL	60.000
363	EVTKIPEOIL	30.000
199	KVLKTPKCAL	30.000
188	IVTPPTKQSL	20.000
285	LVPTFCTPGL	20.000
303	IALVSTNYPL	12.000
389	KAVPPSKRFL	12.000
264	ATPSPIIQL	12.000
124	KARLENQEGI	12.000
358	TPTPEVTKI	8.000
323	EVEDRTSLVL	6.000
231	CLNEDYTMGL	4.000
366	KIPEDILQLL	4.000
103	LERYIVSQVL	4.000
69	FQKTDVKDDL	4.000
92	SPRSPQLSDF	4.000
94	RSPQLSDFGL	4.000
5	RSFCGKLRLSL	4.000
223	FGISEYTMCL	4.000
332	LNSDTCFENL	4.000
16	STLDCETARL	4.000
89	SGKSPRSPQL	4.000
373	QLLSKYNSNL	4.000
261	NVFATPSPII	3.000
242	NARNNKSEEA	3.000
355	LLRTPTPPEV	2.000
163	SPRVKKNVSH	2.000
321	DLEVEDRTSL	1.800
110	QVLNPPQAV	1.500
141	VLMEKNSM DI	1.200
255	ESRLNDNVFA	1.000
229	TMCLNEDYTM	1.000

【表 30】

表 XIX-V1-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
207	ALKMDDFECV	0.600
382	LATPIAIKAV	0.600
39	YPMRILYDLH	0.600
57	DVNIPELSNC	0.500
197	LVKVLKTPKC	0.500
133	IDFIKATKVL	0.400
379	NSNLATPIAI	0.400
217	TPKLEHFGIS	0.400
191	PPTKQSLVKV	0.400
365	TKIPEDILQL	0.400
343	DPSSPTISSY	0.400
9	GKLRSLASTL	0.400
168	KNSVHEQEAI	0.400
276	SDAEYTN SPL	0.400
38	DYPMRILYDL	0.400
216	VTPKLEHFGI	0.400
211	DDFECVTPKL	0.400
45	YDLHSEVQTL	0.400
51	VQTLKDDVNI	0.400
20	CETARLQRAL	0.400
260	DNVFATPSPI	0.400
192	PTKQSLVKVL	0.400
313	SKTNSSSNDL	0.400
340	NLTDPSSPTI	0.400
267	SPIIQLEKS	0.400
113	PNPPQAVNLL	0.400
249	EEAIDTESRL	0.400
80	DPPVASSCIS	0.400
347	PTISSYENLL	0.400
310	YPLSKTNSSS	0.400
228	YTMCLNEDYT	0.300
14	LASTLDCETA	0.300
22	TARLQRALDG	0.300
142	LMEKNSMDIM	0.300
206	CALKMDDFEC	0.300
390	AVPPSKRFLK	0.225
283	SPLVPTFCTP	0.200
25	LQRALDGEES	0.200
291	TPGLKIPSTK	0.200
265	TPSPIQQL	0.200
185	EPVIVPTPTK	0.200
180	DNYKEEPVIV	0.200

表 XIX-V1-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
203	TPKCALKMDD	0.200
286	VPTFCTPGLK	0.200
403	NIRDVSNNKEN	0.200
391	VPPSKRFLKH	0.200
189	VTPPTKQSLV	0.200
114	NPPQAVNLLD	0.200
384	TPIAIKAVPP	0.200
42	RILYDLHSEV	0.200
95	SPQLSDFGLE	0.200
315	TNSSSNDLEV	0.200
190	TPPTKQSLVK	0.200
157	FQKYGYSPRV	0.200
360	TPPEVTKIPE	0.200
162	YSPRVKKNV	0.200
35	DFEDYPMRIL	0.180
277	DAEYTN SPLV	0.180
306	VSTNYPLSKT	0.150
339	ENLTDPSPT	0.150
282	NSPLVPTFCT	0.150
60	IPELSNCENF	0.120
243	ARNNKSEAI	0.120
367	IPEDILQLLS	0.120

表 XIX-V5-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
9	SEKSPRSPQL	0.400
3	VASSCISEKS	0.060
4	ASSCISEKSP	0.030
6	SCISEKSPRS	0.020
1	PPVASSCISE	0.020
5	SSCISEKSPR	0.010
7	CISEKSPRSP	0.010
8	ISEKSPRSPQ	0.007
2	PVASSCISEK	0.005
10	EKSPRSPQLS	0.002

表 XIX-V6-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
5	EEAIDAESRL	0.400
9	DAESRLNDNV	0.180
1	NNKSEEAI	0.100
6	EAI DAESRLN	0.060
7	AIDAESRLND	0.013
10	AESRLNDNVF	0.006
3	KSEEAI DAES	0.006
8	IDAESRLNDN	0.002
2	NKSEEAI DA	0.001
4	SEEAI DAESR	0.000

表 XIX-V10-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		
開始	サブ配列	スコア
11	FQWIYPTQKL	6.000
15	YPTQKLNMKR	0.200
14	IYPTQKLNMK	0.100
8	LQKFQWIYPT	0.100
3	IPEDILQKFQ	0.060
5	EDILQKFQWI	0.040
6	DILQKFQWIY	0.020
2	KIPEDILQKF	0.020
13	WIYPTQKLNK	0.010
7	ILQKFQWIYP	0.010
12	QWIYPTQKLN	0.002
9	QKFQWIYPTQ	0.001
10	KFQWIYPTQK	0.001
1	TKIPEDILQK	0.001
4	PEDILQKFQW	0.000

表 XIX-V12-HLA-B7-10マー・ 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。		

【表 3 1】

開始	サブ配列	スコア
2	RALDGEESLL	12.000
9	SLLSKYNSNL	4.000
1	QRALDGEESL	0.400
8	ESLLSKYNSN	0.020
3	ALDGEESLLS	0.018
5	DGEESLLSKY	0.006
7	EESLLSKYNS	0.002
4	LDGEESLLSK	0.001
6	GEESLLSKYN	0.001

表XX-V1-HLA-B3501-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
217	TPKLEHFGI	36.000
152	KIREYFQKY	24.000
39	YPMRILYDL	20.000
95	SPQLSDFGL	20.000
114	NPPQAVNLL	20.000
286	VPTFCTPGL	20.000
265	TPSPIHQQL	20.000
255	ESRLNDNVF	15.000
163	SPRVKKNSV	12.000
367	IPEDILQLL	12.000
80	DPPVASSCI	8.000
250	EAIDTESRL	6.000
366	KIPEDILQL	6.000
140	KVLMKNSM	6.000
135	FIKATKVLN	6.000
389	KAVPPSKRF	6.000
10	KLRSLASTL	6.000
33	ESDFEDYPM	4.500
202	KTPKCALKM	4.000
190	TPPTKQSLV	4.000
230	MCLNEDYTM	3.000
364	VTKIPEDIL	3.000
98	LSDFGLELY	3.000
200	VLKTPKCAL	3.000
169	NSVHEQEAI	3.000
302	SIALVSTNY	2.000
283	SPLVPTFCT	2.000
296	IPSTKNSIA	2.000
112	LPNPPQAVN	2.000
310	YPLSKTNSS	2.000
370	DILQLLSKY	2.000

表XX-V1-HLA-B3501-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
224	GISEYTMCL	2.000
185	EPVIVTPPT	2.000
228	YTMCLNEDY	2.000
314	KTNSSSNDL	2.000
346	SPTISSYEN	2.000
205	KCALKMDDF	2.000
291	TPGLKIPST	2.000
343	DPSSPTISS	2.000
312	LSKTNSSSN	1.500
46	DLHSEVQTL	1.500
119	VNLLDKARL	1.500
333	NSDTCFENL	1.500
375	LSKYNSNLA	1.500
145	KNSMDIMKI	1.200
5	RSFCGKLRS	1.000
215	CVTPKLEHF	1.000
390	AVPPSKRFL	1.000
304	ALVSTNYPL	1.000
189	VTPPTKQSL	1.000
350	SSYENLLRT	1.000
149	DIMKIREYF	1.000
374	LLSKYNSNL	1.000
316	NSSSNDLEV	1.000
330	LVLNSDTCF	1.000
344	PSSPTISSY	1.000
348	TISSYENLL	1.000
91	KSPRSPQLS	1.000
12	RSLASTLDC	1.000
281	TNSPLVPTF	1.000
21	ETARLQRAL	1.000
277	DAEYTN SPL	0.900
244	RNNKSEAI	0.800
128	ENQEGIDFI	0.800
295	KIPSTKNSI	0.800
15	ASTLDCETA	0.750
272	QLEKSDAEY	0.600
60	IPELSNCEN	0.600
143	MEKNSMDIM	0.600
180	DNYKEEPVI	0.600
52	QTLKDDVNI	0.600
298	STKNSIALV	0.600
92	SPRSPQLSD	0.600

表XX-V1-HLA-B3501-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
232	LNEDYTMGL	0.600
203	TPKCALKMD	0.600
379	NSNLATPIA	0.500
162	YSPRVKKNS	0.500
328	TSLVLNSDT	0.500
297	PSTKNSIAL	0.500
301	NSIALVSTN	0.500
282	NSPLVPTFC	0.500
195	QSLVKVLKT	0.500
84	ASSCISGKS	0.500
17	TLDCEARL	0.450
28	ALDGEESDF	0.450
207	ALKMDDFEC	0.450
275	KSDAEYTN	0.450
380	SNLATPIAI	0.400
261	NVFATPSPI	0.400
154	REYFQKYGY	0.400
363	EVTKIPEDI	0.400
360	TPPEVTKIP	0.400
43	ILYDLHSEV	0.400
378	YNSNLATPI	0.400
257	RLNDNVFAT	0.400
386	IAIKAVPPS	0.300
8	CGKLRLSLAS	0.300
117	QAVNLLDKA	0.300
14	LASTLDCET	0.300
3	PIRSFCGKL	0.300

表XX-V5-HLA-B3501-9マー- 193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である。各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして、各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。		
開始	サブ配列	スコア
3	ASSCISEKS	0.500
6	CISEKSPRS	0.200
9	EKSPRSPQL	0.100
4	SSCISEKSP	0.050
2	VASSCISEK	0.030
7	ISEKSPRSP	0.015

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 XX-V5-HLA-B3501-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
5	SCISEKSPR	0.015
8	SEKSPRSPQ	0.003
1	PVASSCISE	0.001

表 XX-V6-HLA-B3501-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
5	EAIDAESRL	6.000
8	DAESRLNDN	0.080
2	KSEEIDAIE	0.060
6	AIDAESRLN	0.045
1	NKSEEAIDA	0.030
9	AESRLNDNV	0.020
3	SEEIDAIES	0.003
7	IDAESRLND	0.002
4	EEIDAESR	0.002

表 XX-V10-HLA-B3501-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
14	YPTQKLNKM	40.000
2	IPEDILQKF	12.000
6	ILQKFQWIY	2.000
5	DILQKFQWI	0.400
11	QWIYPTQKL	0.100
12	WIYPTQKLN	0.100
1	KIPEDILQK	0.060
4	EDILQKFQW	0.050
7	LQKFQWIYP	0.030
10	FQWIYPTQK	0.010
8	QKFQWIYPT	0.010
9	KFQWIYPTQ	0.002

13	IYPTQKLNK	0.001
15	PTQKLNKMR	0.001
3	PEDILQKFQ	0.000

表 XX-V12-HLA-B3501-9 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。		
開始	部分配列	スコア
1	RALDGEESL	12.000
7	ESLLSKYNS	0.500
2	ALDGEESLL	0.450
8	SLLSKYNSN	0.100
5	GEESLLSKY	0.060
3	LDGEESLLS	0.030
6	EESLLSKYN	0.010
4	DGEESLLSK	0.006

表 XXI-V1-HLA-B3501-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
92	SPRSPQLSDF	60.000
343	DPSSPTISSY	40.000
346	SPTISSYENL	20.000
2	DPIRSFCGKL	20.000
298	IPSTKNSIAL	20.000
112	LPNPPQAVNL	20.000
27	RALDGEESDF	18.000
358	TPTPEVTKI	12.000
301	NSIALVSTNY	10.000
94	RSPQLSDFGL	10.000
5	RSFCGKLRLS	10.000
124	KARLENQEGI	7.200
389	KAVPPSKRFL	6.000
217	TPKLEHFGIS	6.000
60	IPELSNCENF	6.000
271	QQLEKSDAEY	4.000
366	KIPEDILQLL	4.000
97	QLSDFGLERY	4.000
303	IALVSTNYPL	3.000
89	SGKSPRSPQL	3.000
69	FQKTDVKDDL	3.000

表 XXI-V1-HLA-B3501-10 マー-193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
229	TMCLNEDYTM	3.000
16	STLDCETARL	3.000
255	ESRLNDNVFA	2.250
310	YPLSKTNSSS	2.000
199	KVLKTPKCAL	2.000
231	CLNEDYTMGL	2.000
332	LNSDTCFENL	2.000
379	NSNLATPIAI	2.000
80	DPPVASSCIS	2.000
267	SPIIQLEKS	2.000
30	DGEESDFEDY	1.800
375	LSKYNSNLAT	1.500
118	AVNLDKARL	1.500
168	KNSVHEQEAI	1.200
367	IPEDILQLLS	1.200
219	KLEHFGISEY	1.200
188	IVTPPTKQSL	1.000
280	YTNSPLVPTF	1.000
162	YSPRVKKNSV	1.000
329	SLVLNSDTCF	1.000
363	EVTKIPEDIL	1.000
264	ATPSPILQQL	1.000
223	FGISEYTMCL	1.000
373	QLLSKYNSNL	1.000
285	LVPTFCTPGL	1.000
214	ECVTPKLEHF	1.000
126	RLENQEGIDF	0.900
207	ALKMDDFECV	0.900
242	NARNNKSEEA	0.900
250	EAIDTESRLN	0.900
340	NLTDPSPTI	0.800
141	VLMEKNSMDI	0.800
216	VTPKLEHFGI	0.600
323	EVEDRTSLVL	0.600
147	SMDIMKIREY	0.600
382	LATPIAIKAV	0.600
32	EESDFEDYPM	0.600
157	FQKYGYSPRV	0.600
203	TPKCALKMDD	0.600
51	VQTLKDDVNI	0.600
142	LMEKNSMDIM	0.600
137	KATKVLMEKN	0.600

10

20

30

40

【表 3 3】

表 XXI-V1-HLA-B3501- 10 マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
403	NIRDVSNKEN	0.600
247	KSEEAITDES	0.600
98	LSDFGLERYI	0.600
173	EQEAINSDNY	0.600
355	LLRTPTPPEV	0.600
163	SPRVKKNVSH	0.600
306	VSTNYPLSKT	0.500
282	NSPLVPTFCT	0.500
345	SSPTISSYEN	0.500
169	NSVHEQEAIN	0.500
328	TSLVLNSDTC	0.500
349	ISSYENLLRT	0.500
63	LSNCFNFQKT	0.500
25	LQRALDGEES	0.450
245	NNKSEEAITD	0.450
14	LASTLDCETA	0.450
206	CALKMDDFEC	0.450
321	DLEVEDRTSL	0.450
260	DNVFATPSPI	0.400
261	NVFATPSPII	0.400
42	RILYDLHSEV	0.400
191	PPTKQSLVKV	0.400
360	TPPEVTKIPE	0.400
138	ATKVLMEKNS	0.300
298	STKNSIALVS	0.300
180	DNYKEEPIV	0.300
192	PTKQSLVKVL	0.300
170	SVHEQEAINS	0.300
197	LVKVLKTPKC	0.300
239	GLKNARNNKS	0.300
8	CGKLRSLAST	0.300
139	TKVLMEKNMS	0.300
103	LERYIVSQVL	0.300
178	NSDNYKEEPIV	0.300
83	VASSCISGKS	0.300
95	SPQLSDFGLE	0.300
293	GLKIPSTKNS	0.300

表 XXI-V5-HLA-B3501- 10 マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
9	SEKSPRSPQL	0.300
3	VASSCISEKS	0.300
6	SCISEKSPRS	0.100
5	SSCISEKSPR	0.075
4	ASSCISEKSP	0.050
7	CISEKSPRSP	0.020
1	PPVASSCISE	0.020
8	ISEKSPRSPQ	0.015
10	EKSPRSPQLS	0.010
2	PVASSCISEK	0.001

表 XXI-V6-HLA-B3501- 10 マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
6	EAIDAESRLN	0.900
3	KSEEIDAES	0.600
1	NNKSEEIDA	0.450
9	DAESRLNDNV	0.180
5	EEAIDAESRL	0.100
10	AESRLNDNVF	0.100
8	IDAESRLNDN	0.020
7	AIDAESRLND	0.003
2	NKSEEIDAES	0.002
4	SEEIDAESR	0.000

表 XXI-V10-HLA-B3501- 10 マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア

2	KIPEDILQKF	4.000
6	DILQKFQWIY	2.000
11	FQWIYPTQKL	1.000
8	LQKFQWIYPT	0.300
15	YPTQKLNMKR	0.200
14	IYPTQKLNMK	0.200
3	IPEDILQKFQ	0.120
5	EDILQKFQWI	0.040
7	ILQKFQWIYP	0.010
12	QWIYPTQKLN	0.010
13	WIYPTQKLNK	0.010
10	KFQWIYPTQK	0.002
4	PEDILQKFQW	0.002
1	TKIPEDILQK	0.002
9	QKFQWIYPTQ	0.001

表 XXI-V12-HLA-B3501- 10 マー -193P1E1B		
各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは10アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+9である。		
開始	部分配列	スコア
2	RALDGEESLL	18.000
5	DGEESLLSKY	1.200
9	SLLSKYNSNL	1.000
8	ESLLSKYNSN	0.500
1	QRALDGEESL	0.100
3	ALDGEESLLS	0.045
7	ESLLSKYNS	0.010
6	GEESLLSKYN	0.003
4	LDGEESLLSK	0.002

10

20

30

40

【0702】

【表 3 4】

表 XXII-XLIX:

表 XII-V1-HLA-A1-
9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
98	LSDFGLERY	31
31	GEESDFEDY	28
37	EDYPMRILY	26
272	QLEKSDAEY	26
48	HSEVQTLKD	24
228	YTMCLNEDY	24
344	PSSPTISSY	23
152	KIREYFQKY	21
78	LSDFPVASS	20
341	LTPSSPTI	20
182	YKEPVIVT	19
302	SIALVSTNY	19
71	KTDVKDDLS	18
121	LLDKARLEN	18
324	VEDRTSEVL	18
368	PEDILQLLS	18
19	DCETARLQR	17
54	LKDDVNIPE	17
154	REYFQKYGY	17
220	LEHFGISEY	17
333	NSDTCFENL	17
370	DILQLLSKY	17
147	SMDIMKIRE	16
183	KEEPIVITP	16
219	KLEHFGISE	16
225	ISEYTMCLN	16
253	DTESRLNDN	16
148	MDIMKIREY	15
171	VHEQEAINS	15
174	QEAINDONY	15
178	NSDNYKEEP	15
258	LNDNVFATP	15

表 XXII-V5-HLA-A1-
9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号11の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
7	ISEKSPRSP	14
3	ASSCISEKS	7
4	SSCISEKSP	6

表 XXII-V6-HLA-A1-
9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号13の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
2	KSEEAIDAE	14
6	AIDAESRLN	13
3	SEEAIDAES	12
8	DAESRLNDN	10
7	DAESRLND	7

表 XXII-V10-HLA-A1-
9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号21の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
6	ILQKFQWIY	16
2	IPEDILQKF	12
3	PEDILQKFQ	10
13	NYPTQKLNK	8
15	PTQKLNKMR	8

表 XXII-V12-HLA-A1-
9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号25の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
5	GEESLLSKY	27
4	DGEESLLSK	16
2	ALDGEESLL	15

表 XXIII-V1-HLA-
A0201-9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
----	-----------	-----

表 XXIII-V1-HLA-
A0201-9マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
43	ILYDLHSEV	27
366	KIPEDILQL	26
46	DLHSEVQTL	25
10	KLRSLASTL	24
17	TLDCETARL	24
224	GISEYIMCL	24
111	VLPNPPQAV	23
304	ALVSTNYPL	23
374	LLSKYNSNL	23
200	VLKTPKCAL	22
6	SFCGKLRLS	21
257	RLNDNVFAT	21
298	STKNSIALV	21
295	KIPSTKNSI	20
348	TISSYENLL	20
383	ATPIAJKAV	20
102	GLERYIVSQ	19
189	VTPPTKQSL	19
341	LTPSSPTI	19
381	NLATPIAIK	19
3	PIRSFCGKL	18
13	SLASTLDCE	18
39	YPMRILYDL	18
55	KDDVNIPEL	18
192	PTKQSLVKV	18
280	YTNSPLVPT	18
390	AVPPSKRFL	18
142	LMEKNSMDI	17
196	SLVKVLKTP	17
307	STNYPLSKT	17
314	KTNSSSNDL	17
359	PTPPEVTKI	17
42	RILYDLHSE	16
52	QTLKDDVNI	16
133	IDFIKATKV	16
163	SPRVKKNVS	16
232	LNEDYTMGL	16
265	TPSPIQQL	16
322	LEVEDRTSL	16
355	LLRTPITPE	16
356	LRTPTPEV	16
367	IPEDILQLL	16
370	DILQLLSKY	16
373	QLLSKYNSN	16
9	GKLRLAST	15
21	ETARLQAL	15
24	RLQRALDGE	15
53	TLKDDVNIP	15
97	QLSDFGLER	15

10

20

30

40

【表 3 5】

表 XXIII-V1-HLA-
A0201-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
103	LERYIVSQV	15
106	YIVSQVLPN	15
114	NPPQAVNLL	15
117	QAVNLLDKA	15
119	VNLLDKARL	15
121	LLDKARLEN	15
125	ARLENQEGI	15
141	VLMEKNMSMD	15
145	KNSMDIMKI	15
158	QKYGYSPRV	15
209	KMDDFECVT	15
340	NLTDPSPT	15
364	VTKIPEDIL	15
399	KHGQNJRDV	15
28	ALDGEESDF	14
77	DLSDPPVAS	14
90	GKSPRSPQL	14
99	SDFGLERYI	14
120	NLLDKARLE	14
135	FIKATKVLM	14
140	KVLMEKNMS	14
152	KIREYEQKY	14
166	AINSDNYKE	14
193	TKOSLYKVL	14
195	QSLVKVLT	14
208	LKMDDFECV	14
250	EAIDTESRL	14
278	AEYTNSPLV	14
329	SLVLNSDTC	14
331	VLNSDTCFE	14
350	SSYENLLRT	14
14	LASTLDCET	13
78	LSDPPVASS	13
95	SPQLSDFGL	13
110	QVLPNPPQA	13
128	ENQEGJDFI	13
179	SDNYKEEPV	13
181	NYKEEPPV	13
207	ALKMDDFEC	13
212	DFECVTPKL	13
219	KLEHFGISE	13
231	CLNEDYTMG	13
261	NVFATPSPI	13
262	VFATPSPII	13
268	PIIQLEKS	13
272	QLEKSDAEY	13
286	VPTFCTPGL	13
293	GLKIPSTKN	13
300	KNSIALVST	13
316	NSSNDLEV	13
323	EVEDRTSLV	13
347	PTISSYENL	13

表 XXIII-V1-HLA-
A0201-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
380	SNLATPIAI	13
382	LATPIAIIKA	13
386	IAIKAVPPS	13
397	FLKHGQNIR	13
50	EVQTLKDDV	12
59	NIPELSNCE	12
75	KDDLSDPPV	12
87	CISGKSPRS	12
132	GIDFIKATK	12
134	DFIKATKVL	12
182	YKEEPPVIVT	12
187	VIVTPPTKQ	12
202	KTPKCALKM	12
229	TMCLNEDYT	12
236	YTMGLKNAR	12
269	IIQOLEKSD	12
276	SDAEYTNSP	12
288	TFCTPGLKI	12
291	TPGLKJPST	12
302	SIALVSTNY	12
324	VEDRTSLVL	12
354	NLLRTPPTP	12
371	ILQLLSKYN	12
387	AIKAVPPSK	12
403	NIRDVS_NKE	12

表 XXIII-V5-HLA-
A0201-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号11の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
6	CISEKSPRS	12
2	VASSCISEK	11
9	EKSPRSPQL	10
1	PVASSCISE	5

表 XXIII-V6-HLA-
A0201-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号13の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
5	EAIDAESRL	14
9	AESRLNDNV	13
6	AIDAESRLN	10
2	KSEEAIDAE	7
7	IDAESRLND	7
8	DAESRLNDN	7
1	NKSEEAIDA	6

表 XXIII-V10-HLA-
A0201-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号21の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
5	DILQKEQWI	18
1	KIPEDILQK	16
11	QWIYPTQKL	16
6	ILQKFQWIY	13
14	YPTQKL_NKM	13
8	QKFQWIYPT	10
12	WIYPTQKL_N	10
2	IPEDILQKF	8

表 XXIII-V12-HLA-
A0201-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号25の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
2	ALDGEESLL	24
1	RALDGEESL	21
8	SLLSKYNSN	18

表 XXIV-V1-HLA-
A0203-9 マー-
193P1E1B

位置 123456789 スコア
結果は見出されず

表 XXIV-V5-HLA-
A0203-9 マー-
193P1E1B

位置 123456789 スコア
結果は見出されず

表 XXIV-V6-HLA-
A0203-9 マー-
193P1E1B

位置 123456789 スコア
結果は見出されず

10

20

30

40

【表 3 6】

表 XXIV-V10-HLA-A3-
A0203-9 マー-
193P1E1B
位置 123456789 スコア
結果は見出されず

表 XXIV-V12-HLA-A3-
A0203-9 マー-
193P1E1B
位置 123456789 スコア
結果は見出されず

表 XXV-V1-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B
各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
186 PVIVTPPTK 28
387 AIKAVPPSK 28
10 KLRLASTL 26
132 GIDFIKATK 25
381 NLATPIAIK 24
97 QLSDFGLER 23
239 GLKNARNNK 23
28 ALDGEESDF 22
197 LVKVLKTPK 22
110 QVLPNPPQA 21
152 KIREYFQKY 21
272 QLEKSDAEY 21
358 TPTPEVTK 21
402 QNIRDVSNK 21
43 ILYDLHSEV 20
292 PGLKIPSTK 20
102 GLERYIVSQ 19
118 AVNLLDKAR 19
151 MKIREYFQK 19
160 YGYSPRVKK 19
165 RVKKNVHE 19
194 KQSLVKVLK 19
302 SIALVSTNY 19
369 EDILQLLSK 19
370 DILQLLSKY 19
159 KYGYSPRVK 18
188 IVTPPTKQS 18
215 CVTPKLEHF 18
219 KLEHFGISE 18
267 SPIIQQLEK 18
330 LVLNSDTCF 18
366 KIPEDILQL 18
385 PIAIKAVPP 18
24 RLQRALDGE 17
77 DLSPPPVAS 17
120 NLLDKARLE 17
140 KVLMEKNSM 17
191 PPTKQSLVK 17
201 LKTPKCALK 17

表 XXV-V1-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
284 PLVPTFCTP 17
306 VSTNYPLSK 17
354 NLLRTPTTP 17
373 QLLSKYNSN 17
397 FLKHGQNIR 17
2 DPIRSFCGK 16
42 RILYDLHSE 16
57 DVNIPELSN 16
126 RLENQEGID 16
141 VLMEKNSMD 16
196 SLVKVLKTP 16
199 KVLKTPKCA 16
257 RLNDNVFAT 16
261 NVFATPSPI 16
323 EVEDRTSLV 16
329 SLVLSNDDTC 16
390 AVPPSKRFL 16
67 ENFQKTDVK 15
73 DVKDDLSDP 15
135 FIKATKVLK 15
137 KATKVLMEK 15
170 SVHEQEAIN 15
183 KEEPVIVTP 15
311 PLSKTNSSS 15
37 EDYPMRILY 14
46 DLHSEVQTL 14
116 PQAVNLLDK 14
121 LLDKARLEN 14
154 REYFQKYGY 14
175 EAINSDNYK 14
207 ALKMDDFEC 14
321 DLEVEDRTS 14
340 NLTDPPSSPT 14
344 PSSPTISSY 14
17 TLDCEARL 13
23 ARLQRALDG 13
47 LHSEVQTLK 13
63 LSNCFENFOK 13
79 SDPPVASSC 13
82 PVASSCISG 13
83 VASSCISGK 13
86 SCISGKSPR 13
107 IVSQVLPNP 13
111 VLPNPPQAV 13
149 DIMKIREYF 13
231 CLNEDYTMG 13
293 GLKIPSTKN 13
295 KIPSTKNSI 13
304 ALVSTNYPL 13
355 LLRTPTTPE 13
371 ILQLLSKYN 13
374 LLSKYNSNL 13

表 XXV-V1-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
403 NIRDVSNKE 13

表 XXV-V5-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 11 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
1 PVASSCISE 13
2 VASSCISEK 13
5 SCISEKSPR 11
6 CISEKSPRS 10
9 EKSPRSPQL 8
8 SEKSPRSPQ 6

表 XXV-V6-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 13 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
6 AIDAESRLN 13
4 EEIDAESR 11
7 IDAESRLND 8
5 EAIDAESRL 7
3 SEEIDAES 6
9 AESRLNDNV 6

表 XXV-V10-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 21 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置 123456789 スコア
1 KIPEDILQK 28
6 ILQKFQWYI 18
10 FQWYPTQK 16

10

20

30

40

【表 3 7】

12 WIYPTQKLN 15
13 IYPTQKLNK 15

**表 XXV-V12-HLA-A3-
9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

2 ALDGEESLL 18
4 DGEESLLSK 16
8 SLLSKYNSN 16
1 RALDGEESL 11
5 GEESLLSKY 9

**表 XXVI-V1-HLA-A26-
9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

370 DILQLLSKY 29
21 ETARLQRAL 28
215 CVTPKLEHF 25
73 DVKDDLSDP 24
250 EADTESRL 24
363 EVTKIPEDI 23
37 EDYPMRILY 22
46 DLHSEVQTL 22
149 DIMKIREYF 22
323 EVEDRTSLV 22
50 EVQTLKDDV 21
253 DTESRLNDN 21
347 PTISSYENL 21
57 DVNIPELSN 20
131 EGIDFIKAT 20
134 DFIKATKVL 20
366 KIPEDILQL 20
369 EDILQLLSK 20
148 MDIMKIREY 19
228 YTMCLNEDY 19
255 ESRLNDNVF 19
390 AVPPSKRFL 19
104 ERYIVSQVL 18
189 VTPPTKQSL 18
211 DDFECVTPK 18
330 LVLNSDTCF 18
335 DTCFENLTD 18
152 KIREYFQKY 17
212 DFECVTPKL 17
265 TPSPHQQQL 17
277 DAETYNSPL 17
314 KTNSSSNDL 17

**表 XXVI-V1-HLA-A26-
9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

344 PSSPTISSY 17
128 ENQEGIDFI 16
155 EYFQKYGYS 16
184 EEPVIVTPP 16
221 EHFGEISEY 16
281 TNSPLVPTF 16
326 DRTSLVLNS 16
364 VTKIPEDIL 16
3 PIRSFQGL 15
6 SFCGLRSL 15
67 ENFQKTDVK 15
186 PVIVTPPTK 15
193 TKQSLVKVL 15
214 ECVTPKLEH 15
220 LEHFGISEY 15
227 EYTMCLNED 15
261 NVFATPSPI 15
264 ATPSPIQQ 15
302 SIALVSTNY 15
307 STNYPLSKT 15
322 LEVEDRTSL 15
367 IPEDILQLL 15
39 YPMRILYDL 14
56 DDNIPELS 14
93 PRSPQLSDF 14
98 LSDFGLERY 14
106 YIVSQVLPN 14
107 IVSQVLPNP 14
175 EAINSDNYK 14
185 EPVIVTPPT 14
224 GISEYTMCL 14
325 EDRTSLVLN 14
348 TISSYENLL 14
359 PTPPEVTIKI 14

**表 XXVI-V5-HLA-A26-
9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

9 EKSPRSPQL 20
1 PVASSCISE 13

**表 XXVI-V6-HLA-A26-
9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

5 EADAESRL 24
8 DAESRLNDN 13
4 EEADAESR 11

**表 XXVI-V10-HLA-
A26-9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

2 IPEDILQKF 16
4 EDILQKFQW 15
5 DILQKFQWI 13
11 QWIYPTQKL 13
1 KIPEDILQK 12
6 ILQKFQWIY 10
15 PTQKLNKMR 10
8 QKFQWIYPT 8
14 YPTQKLNKM 7

**表 XXVI-V12-HLA-
A26-9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

5 GEESLLSKY 18
4 DGEESLLSK 16
6 EESLLSKYN 11
1 RALDGEESL 10
7 ESLLSKYNS 10
2 ALDGEESLL 9

**表 XXVII-V1-HLA-
B0702-9 マー-193P1E1B**

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置 123456789 スコア

265 TPSPHQQQL 23

【表 38】

表 XXVII-V1-HLA-
B0702-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
286	VPTFCTPGL	22
39	YPMRILYDL	21
114	NPPQAVNLL	21
367	IPEDILQLL	21
95	SPQLSDFGL	20
185	EPVIVTPPT	20
283	SPLVPTFCT	20
296	IPSTKNSIA	19
163	SPRVKKNSV	18
291	TPGLKIPST	18
92	SPRSPQLSD	17
80	DPPVASSCI	16
112	LPNPPQAVN	16
190	TPPTKQSLV	16
217	TPKLEHFGI	16
343	DPSSPTISS	16
358	TPTPEVTK	16
392	PPSKRFLKH	16
36	FEDYPMRIL	14
90	GKSPRSPQL	14
191	PPTKQSLVK	14
200	VLKTPKCAL	14
324	VEDRTSLVL	14
390	AVPPSKRFL	14
10	KLRSLASTL	13
17	TLDCEARL	13
21	ETARLQRAL	13
55	KDDVNIPEL	13
113	PNPPQAVNL	13
115	PPQAVNLLD	13
134	DFIKATKVL	13
224	GISEYTMCL	13
304	ALVSTNYPL	13
364	VTKIPEDIL	13
366	KIPEDILQL	13
374	LLSKYNSNL	13
384	TPAIKAVP	13
3	PIRSFCGKL	12
6	SFCGKLRS	12
104	ERYIVSQVL	12
193	TKQSLVKVL	12
212	DFECVTPKL	12
267	SPIQQLEK	12
280	YTNSPLVPT	12
288	TFCTPGLKI	12
297	PSTKNSIAL	12
322	LEVEDRTSL	12
333	NSDTCFENL	12
348	TISSYENLL	12
2	DPIRSFCGK	11
28	ALDGEESDF	11
46	DLHSEVQTL	11

表 XXVII-V1-HLA-
B0702-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
60	IPELSNCEN	11
81	PPVASSCIS	11
119	VNLLDKARL	11
182	YKEEPVIVT	11
189	VTPPTKQSL	11
232	LNEDYTMGL	11
250	EAIDTESRL	11
262	VFATPSPII	11
277	DAEYTN SPL	11
281	TNSPLVPTF	11
300	KNSIALVST	11
310	YPLSKTNSS	11
314	KTNSSSNDL	11
357	RTPTPEVET	11
360	TPPEVTKIP	11
361	PPEVTKIPE	11
389	KAVPPSKRF	11
391	VPPSKRFLK	11

表 XXVII-V5-HLA-
B0702-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 11 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
9	EKSPRSPQL	15

表 XXVII-V6-HLA-
B0702-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 13 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
5	EAIDAESRL	11
9	AESRLNDNV	10
1	NKSEEIDA	8
7	IDAESRLND	5

表 XXVII-V10-HLA-
B0702-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 21 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
2	IPEDILQKF	17
14	YPTQKLNKM	16
11	QWIYPTQKL	14

表 XXVII-V12-HLA-
B0702-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 25 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
2	ALDGEESLL	15
1	RALDGEESL	11

表 XXVIII-V1-HLA-
B08-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号 3 の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは 9 アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
200	VLKTPKCAL	28
163	SPRVKKNSV	25
217	TPKLEHFGI	23
6	SFCGKLRS	22
10	KLRSLASTL	22
364	VTKIPEDIL	21
3	PIRSFCGKL	20
8	CGKLRS LAS	20
141	VLMKNSMD	20
90	GKSPRSPQL	19
95	SPQLSDFGL	19
150	IMKIREYFQ	19
122	LDKARLENQ	18
291	TPGLKIPST	18
296	IPSTKNSIA	18
46	DLHSEVQTL	17
53	TLKDDVNIP	17
114	NPPQAVNLL	17
203	TPKCALKMD	17
205	KCALKMDDF	17
207	ALKMDDFEC	17
224	GISEYTMCL	17
239	GLKNARNNK	17
265	TPSPIQQQL	17

【表 39】

表 XXVIII-V1-HLA-

B08-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

286

VPTFCTPGL

17

293

GLKIPSTKN

17

304

ALVSTNYPL

17

366

KIPEDILQL

17

367

IPEDILQLL

17

374

LLSKYNSNL

17

391

VPPSKRFLK

17

397

FLKHGQNI

17

17

TLDCEARL

16

39

YPMRILYDL

16

120

NLLDKARLE

16

135

FIKATKVLM

16

190

TPPTKQSLV

16

215

CVTPKLEHF

16

250

EAIDTESRL

16

277

DAEYTN SPL

16

310

YPLSKTNSS

16

373

QLLSKYNSN

16

255

ESRLNDNVF

15

385

PIAKAVPP

15

87

CISGKSPRS

14

92

SPRSPQLSD

14

348

TISSYENLL

14

387

AIKAVPPSK

14

392

PPSKRFLKH

14

21

ETARLQRAL

13

55

KDDVNIPEL

13

69

FQKTDVKDD

13

80

DPPVASSCI

13

124

KARLENQEG

13

166

VKKNVHEQ

13

179

SDNYKEEPV

13

181

NYKEEPVIV

13

271

QQLEKSDAE

13

298

STKNSIALV

13

XXVIII-V5-HLA-

B08-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

9

EKSPRSPQL

20

6

CISEKSPRS

16

8

SEKSPRSPQ

12

表 XXVIII-V6-HLA-

B08-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

5

EAIDAESRL

16

8

DAESRLNDN

12

表 XXVIII-V10-HLA-

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

5

DILQKFQWI

20

14

YPTQKLNKM

16

2

IPEDILQKF

13

11

QWIYPTQKL

11

7

LQKFQWIYP

10

表 XXVIII-V12-HLA-

B08-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

8

SLLSKYNSN

18

2

ALDGEESLL

16

1

RALDGEESL

14

表 XXIX-V1-HLA-

B1510-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

21

ETARLQRAL

15

55

KDDVNIPEL

15

90

GKSPRSPQL

15

265

TPSPILQQL

15

390

AVPPSKRFL

15

399

KHGQNI RDV

15

36

FEDYPMRIL

14

表 XXIX-V1-HLA-

B1510-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置

123456789

スコア

113

PNPPQAVNL

14

193

TKQSLVKVL

14

250

EAIDTESRL

14

367

IPEDILQLL

14

6

SFCGKLRS

13

17

TLDCEARL

13

104

ERYIVSQVL

13

119

VNLDDKARL

13

134

DFIKATKVL

13

189

VTPPTKQSL

13

200

VLKTPKCAL

13

224

GISEYTMCL

13

281

TNSPLVPTF

13

297

PSTKNSIAL

13

46

DLHSEVQTL

12

47

LHSEVQTLK

12

70

QKTDVKDDL

12

114

NPPQAVNLL

12

171

VHEQEAINS

12

212

DFECVTPKL

12

221

EHFGISEYT

12

232

LNEDYTMGL

12

322

LEVEDRTSL

12

324

VEDRTSLVL

12

348

TISSYENLL

12

366

KIPEDILQL

12

374

LLSKYNSNL

12

10

KLRSLASTL

11

39

YPMRILYDL

11

277

DAEYTN SPL

11

286

VPTFCTPGL

11

364

VTIPEDIL

11

389

KAVPPSKRF

11

3

PIRSFCGKL

10

95

SPQLSDFGL

10

255

ESRLNDNVF

10

304

ALVSTNYPL

10

314

KTNSSSNDL

10

333

NSDTCFENL

10

347

PTISSYENL

10

93

PRSPQLSDF

9

135

FIKATKVLM

9

149

DIMKIREYF

8

205

KCALKMDDF

8

215

CVTPKLEHF

8

28

ALDGEESDF

7

33

ESDFEDYPM

7

61

PELSNCENF

7

77

DLSDPPVAS

7

127

LENQEGIDF

7

140

KVLMKNSM

7

143

MEKNSMDIM

7

【表 4 0】

表 XXIX-V1-HLA-
B1510-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
182	YKEEPVIVT	7
183	KEEPVIVTP	7
202	KTPKCALKM	7
222	HFGISEYTM	7
230	MCLNEDYTM	7
358	TPTPEVTK	7

表 XXIX-V5-HLA-
B1510-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 11 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
	9 EKSPRSPQL	15
	7 ISEKSPRSP	7

表 XXIX-V6-HLA-
B1510-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 13 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
	5 EAIDAESRL	14

表 XXIX-V10-HLA-

各ペプチドは、配列番号 21 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
	11 QWIYPTQKL	11
	2 IPEDILQKF	10
	14 YPTQKLNKM	8

表 XXIX-V12-HLA-
B1510-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 25 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
	1 RALDGEESL	12
	2 ALDGEESLL	11

表 XXX-V1-HLA-
B2705-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
104	ERYIVSQVL	25
164	PRVKKNSVH	25
93	PRSPQLSDF	23
125	ARLENQEGI	22
4	IRSF CGKLR	21
137	KATKVLMEK	18
366	KIPEDILQL	18
389	KAVPPSKRF	18
395	KRFLKHGQN	18
23	ARLQRALDG	17
55	KDDVNIPEL	17
67	ENFQKTDVK	17
90	GKSPRSPQL	17
119	VNLLDKARL	17
132	GIDFIKATK	17
211	DDFECVTPK	17
292	PGLKIPSTK	17
370	DILQLLSKY	17
10	KLRSLASTL	16
47	LHSEVQTLK	16
86	SCISGKSPR	16
140	KVLMKNSM	16
154	REYFQKYGY	16
160	YGYSRPRVK	16
194	KQSLVKVLK	16
202	KTPKCALKM	16
239	GLKNARNNK	16
265	TPSPIIQLK	16
267	SPIIQLLEK	16
330	LVLNSDTCF	16
369	EDILQLLSK	16
374	LLSKYNSNL	16
396	RFLKHGQNI	16
402	QNRDVSNNK	16
6	SFCGKLRSL	15
28	ALDGEESDF	15
34	SDFEDYPMR	15

表 XXX-V1-HLA-
B2705-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号 3 の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは 9 アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置 + 8 である。

位置	123456789	スコア
41	MRILYDLHS	15
113	PNPPQAVNL	15
134	DFIKATKVL	15
148	MDIMKIREY	15
175	EAINSDNYK	15
191	PPTKQSLVK	15
220	LEHFGISEY	15
224	GISEYTMCL	15
236	YTMGLKNAR	15
250	EADTESRL	15
281	TNSPLVPTF	15
302	SIALVSTNY	15
314	KTNSSSNL	15
322	LEVEDRTSL	15
326	DRTSLVLNS	15
347	PTISSYENL	15
381	NLATPIAIK	15
388	IKAVPPSKR	15
397	FLKHGQNI	15
11	LRSLASTLD	14
16	STLDCETAR	14
17	TLDCEARL	14
52	QTLKDDVNI	14
61	PELSNCENF	14
83	VASSCHSGK	14
114	NPPQAVNLL	14
118	AVNLLDKAR	14
127	LENQEGIDF	14
129	NQEGIDFIK	14
145	KNSMDIMKI	14
151	MKIREYFQK	14
159	KYGYSPRVK	14
186	PVIVTPPTK	14
197	LVKVLKTPK	14
205	KCALKMDDF	14
212	DFECVTPKL	14
230	MCLNEDYTM	14
243	ARNNKSEEA	14
255	ESRLNDNVF	14
256	SRLNDNVFA	14
272	QLEKSDAEY	14
297	PSTKNSIAL	14
304	ALVSTNYPL	14
344	PSSPTISSY	14
349	ISSYENLLR	14
358	TPTPEVTK	14
387	AIKAVPPSK	14
390	AVPPSKRFL	14
404	IRDVSNNKEN	14
2	DPIRSFCGK	13
5	RSFCGKLRS	13
21	ETARLQRAL	13

10

20

30

40

【表 4 1】

表 XXX-V1-HLA-
B2705-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
39	YPMRILYDL	13
46	DLHSEVQTL	13
63	LSNCENFQK	13
95	SPQLSDFGL	13
98	LSDFGLERY	13
149	DIMKIREYF	13
152	KIREYFQKY	13
153	IREYFQKYG	13
157	FQKYGYSPR	13
180	DNYKEEPVI	13
189	VTPPTKQSL	13
193	TKQSLVKVL	13
201	LKTPKCALK	13
214	ECVTPKLEH	13
215	CVTPKLEHF	13
244	RNNKSEEI	13
287	PTFCTPGLK	13
319	SNDLEVEDR	13
324	VEDRTSLVL	13
356	LRTPTPPEV	13
359	PTPPEVTKI	13
367	IPEDILQLL	13
392	PPSKRFLKH	13
3	PIRSFCGKL	12
19	DCETARLQR	12
26	QRALDGEES	12
37	EDYPMRILY	12
70	QKTDVKDDL	12
97	QLSDFGLER	12
99	SDFGLERYI	12
116	PQAVNLLDK	12
128	ENQEGIDFI	12
144	EKNMDIMK	12
200	VLKTPKCAL	12
277	DAEYTN SPL	12
306	VSTNYPLSK	12
333	NSDTCFENL	12

表 XXX-V5-B2705-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
2	VASSCISEK	15
5	SCISEKSPR	15
9	EKSPRSPQL	14

表 XXX-V6-B2705-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
5	EAIDAESRL	15
4	EEAIDAESR	12

表 XXX-V10-B2705-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
1	KIPEDILQK	18
2	IPEDILQKF	15
11	QWIYPTQKL	15
13	IYPTQKLNK	15
14	YPTQKLNKM	15
6	ILQKFQWIY	14
15	PTQKLNKMR	14
10	FQWIYPTQK	13
5	DILQKFQWI	11
8	QKFQWIYPT	9

表 XXX-V12-B2705-
9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
1	RALDGEESL	19
5	GEESLLSKY	16
2	ALDGEESLL	15
4	DGEESLLSK	15

表 XXXI-V1-HLA-
B2709-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
104	ERYIVSQVL	22
125	ARLENQEGI	21
356	LRTPTPPEV	21
93	PRSPQLSDF	19
90	GKSPRSPQL	16
23	ARLQRALDG	15
326	DRTSLVLNS	15
366	KIPEDILQL	15
395	KRFLKHGQN	15
396	RFLKHGQNI	15
10	KLRSLASTL	14
113	PNPPQAVNL	14
119	VNLLDKARL	14
256	SRLNDNVFA	14
304	ALVSTNYPL	14
52	QTLKDDVNI	13
55	KDDVNIPEL	13
224	GISEYTMCL	13
265	TPSPIIQL	13
314	KTNSSSNDL	13
347	PTISSYENL	13
389	KAVPPSKRF	13
39	YPMRILYDL	12
41	MRILYDLHS	12
46	DLHSEVQTL	12
61	PELSNCENF	12
133	IDFIKATKV	12
140	KVLMKNSM	12
158	KQYGYSPRV	12
193	TKQSLVKVL	12
202	KTPKCALKM	12
244	RNNKSEEI	12
250	EAIDTESRL	12
278	AEYTN SPLV	12
286	VPTFCTPGL	12
322	LEVEDRTSL	12
367	IPEDILQLL	12
390	AVPPSKRFL	12
3	PIRSFCGKL	11
4	IRSFCEGKLR	11
17	TLDCEARL	11
26	QRALDGEES	11
43	ILYDLHSEV	11
70	QKTDVKDDL	11
75	KDDLSDPPV	11
103	LERYIVSQV	11
114	NPPQAVNLL	11
134	DFIKATKVL	11
145	KNSMDIMKI	11
153	IREYFQKYG	11
164	PRVKKNSVH	11
180	DNYKEEPVI	11
189	VTPPTKQSL	11
212	DFECVTPKL	11
230	MCLNEDYTM	11
243	ARNNKSEEA	11
281	TNSPLVPTF	11
295	KIPSTKNSI	11
297	PSTKNSIAL	11
324	VEDRTSLVL	11

10

20

30

40

【表 4 2】

表 XXXI-V1-HLA-
B2709-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
333	NSDTCFENL	11
348	TISSYENLL	11
374	LLSKYNSNL	11
404	IRDVSNKEN	11
6	SFCGKLRLSL	10
11	LRLSLASTLD	10
21	ETARLQRAL	10
36	FEDYPMRIL	10
95	SPQLSDFGL	10
99	SDFGLERYI	10
200	VLKTPKCAL	10
205	KCALKMDDF	10
215	CVTPKLEHF	10
232	LNEDYTMGL	10
261	NVFATPSPI	10
277	DAEYTN SPL	10
316	NSSNDLEV	10
330	LVLNSDTCF	10
341	LTDPSPTI	10
359	PTPPEVTKI	10
363	EVTKIPEDI	10
364	VTKIPEDIL	10
380	SNLATPIAI	10
399	KHGQNRDV	10

表 XXXI-V5-HLA-
B2709-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
9	EKSPRSPQL	13

表 XXXI-V6-HLA-
B2709-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
5	EAIDAESRL	12

9 AESRLNDNV 10

表 XXXI-V10-HLA-
B2709-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
11	QWIYPTQKL	11
2	IPEDILQKF	10
5	DILQKFQWI	10
14	YPTQKL NKM	9
1	KIPEDILQK	5

表 XXXI-V12-HLA-
B2709-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
1	RALDGEESL	16
2	ALDGEESLL	11

表 XXXII-V1-HLA-
B4402-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
324	VEDRTSLVL	24
220	LEHFGISEY	23
36	FEDYPMRIL	22
61	PELSNCENF	22
31	GEESDFEDY	21
127	LENQEGIDF	21
174	QEAINSDNY	21
322	LEVEDRTSL	21
154	REYFQKYGY	20
183	KEEPVIVTP	19
265	TPSPIIQQ	19
37	EDYPMRILY	18
390	AVPPSKRFL	18
134	DFIKATKVL	17
148	MDIMKIREY	17
344	PSSPTISSY	17
366	KIPEDILQL	17
21	ETARLQRAL	16
55	KDDVNIPEL	16

表 XXXII-V1-HLA-
B4402-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は特定されており、ペプチドの長さは9アミノ酸であり、そして各ペプチドについての終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
90	GKSPRSPQL	16
113	PNPPQAVNL	16
250	EAIDTESRL	16
255	ESRLNDNVF	16
278	AEYTN SPLV	16
281	TNSPLVPTF	16
389	KAVPPSKRF	16
28	ALDGEESDF	15
93	PRSPQLSDF	15
114	NPPQAVNLL	15
184	EEPVIIVTP	15
6	SFCGKLRLSL	14
32	EESDFEDYP	14
39	YPMRILYDL	14
49	SEVQTLKDD	14
145	KNSMDIMKI	14
172	HEQEAINSD	14
189	VTPPTKQSL	14
193	TKQSLVKVL	14
213	FECVTPKLE	14
215	CVTPKLEHF	14
297	PSTKNSIAL	14
333	NSDTCFENL	14
359	PTPPEVTKI	14
362	PEVTKIPED	14
367	IPEDILQLL	14
380	SNLATPIAI	14
10	KLRLSLASTL	13
99	SDFGLERYI	13
103	LERYIVSQV	13
104	ERYIVSQVL	13
125	ARLENQEGI	13
128	ENQEGIDFI	13
130	QEGIDFIKA	13
131	EGIDFIKAT	13
149	DIMKIREYF	13
152	KIREYFQKY	13
200	VLKTPKCAL	13
226	SEYTMCLNE	13
233	NEDYTMGLK	13
249	EEAIDTESR	13
304	ALVSTNYPL	13
341	LTDPSPTI	13
347	PTISSYENL	13
348	TISSYENLL	13
368	PEDILQLLS	13
370	DILQLLSKY	13
17	TLDCETARL	12
20	CETARLQRA	12
46	DLHSEVQTL	12
95	SPQLSDFGL	12
98	LSDFGLERY	12

10

20

30

40

【表 4 3】

表XXXII-V1-HLA-
B4402-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
119	VNLLDKARL	12
205	KCALKMDDF	12
212	DFECVTPKL	12
224	GISEYTMCL	12
232	LNEDYTMGL	12
248	SEEAITES	12
254	TESRLNDNV	12
261	NVFATPSPI	12
302	SIALVSTNY	12
314	KTNSSSNDL	12
330	LVLNSDTCF	12
352	YENLLRTPT	12
363	EVTKIPEDI	12
3	PIRSFCGKL	11
70	QKTDVKDDL	11
143	MEKNSMDIM	11
169	NSVHEQEI	11
228	YTMCLNEDY	11
273	LEKSDAEYT	11
286	VPTFCTPGL	11
288	TFCTPGLKI	11
295	KIPSTKNSI	11
338	FENLTDPS	11
374	LLSKYNSNL	11
378	YNSNLATPI	11
383	ATPIAKAV	11

表XXXII-V5-HLA-
B4402-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号11の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
9	EKSPRSPQL	18
8	SEKSPRSPQ	12

表XXXII-V6-HLA-
B4402-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号13の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
5	EIDAESRL	16
9	AESRLNDNV	15
4	EEIDAESR	13
3	SEEIDAES	12

表XXXII-V10-HLA-
B4402-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号21の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
4	EDILQKFQW	17
11	QWIYPTQKL	15
2	IPEDILQKF	14
3	PEDILQKFQ	13
5	DILQKFQWI	10
6	ILQKFQWIY	10

表XXXII-V12-HLA-
B4402-9 マー-
193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号25の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
5	GEESLLSKY	22
2	ALDGEESLL	16
6	EESLLSKYN	16
1	RALDGEESL	12

表XXXIII-V1-HLA-
B5101-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
80	DPPVASSCI	25
180	DNYKEEPVI	22
190	TPPTKQSLV	22
277	DAEYTN SPL	22
114	NPPQAVNLL	21
217	TPKLEHFGI	21
163	SPRVKNSV	20
367	IPEDILQLL	20
39	YPMRILYDL	19
250	EAIDTESRL	19

表XXXIII-V1-HLA-
B5101-9 マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列
番号3の一部である
；各開始位置は特定
されており、ペプチ
ドの長さは9アミノ
酸であり、そして各
ペプチドについての
終止位置は、開始位
置+8である。

位置	123456789	スコア
35	DFEDYPMRI	18
265	TPSPHQQQL	18
95	SPQLSDFGL	17
286	VPTFCTPGL	17
360	TPPEVTKIP	17
2	PIRSFCGK	16
133	IDFIKATKV	16
303	IALVSTNYP	16
310	YPLSKTNSS	16
359	PTPPEVTKI	16
380	SNLATPIAI	16
382	LATPIAIKA	16
43	ILYDLHSEV	15
101	FGLERYIVS	15
104	ERYIVSQVL	15
112	LPNPPQAVN	15
115	PPQAVNLLD	15
134	DFIKATKVL	15
158	QKYGYSPRV	15
160	YGYSPRVKK	15
191	PPTKQSLVK	15
261	NVFATPSPI	15
288	TFCTPGLKI	15
296	IPSTKNSIA	15
341	LTDPSSPTI	15
343	DPSSPTISS	15
384	TPIAKAVP	15
386	IAIKAVPPS	15
392	PPSKRFLKH	15
46	DLHSEVQTL	14
52	QTLKDDVNI	14
60	IPELSNCEN	14
125	ARLENQEGI	14
137	KATKVLMEK	14
206	CALKMDDFE	14
212	DFECVTPKL	14
263	FATPSPIIQ	14
358	TPTPPEVTK	14
378	YNSNLATPI	14
14	LASTLDCET	13
27	RALDGEESD	13
30	DGEESDFED	13
99	SDFGLERYI	13
117	QAVNLLDKA	13
128	ENQEGIDFI	13
142	LMEKNSMDI	13
145	KNSMDIMKI	13
181	NYKEEPVIV	13
192	PTKQSLVKV	13
193	TKQSLVKVL	13
203	TPKALKMD	13
278	AEYTN SPLV	13

10

20

30

40

【表 4 4】

表 XXXIII-V1-HLA-
B5101-9マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、9アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
291	TPGLKIPST	13
295	KIPSTKNSI	13
391	VPPSKRFLK	13
396	RFLKHGQNI	13
81	PPVASSCIS	12
83	VASSCISGK	12
100	DFGLERYIV	12
103	LERYIVSQV	12
175	EAINSDNYK	12
185	EPVIVTPPT	12
208	LKMDDFEGV	12
238	MGLKNARNN	12
244	RNNKSEEA	12
262	VFATPSPII	12
283	SPLVPTFCT	12
292	PGLKIPSTK	12
324	VEDRTSLVL	12
356	LRTPTPEV	12
361	PPEVTKIPE	12
363	EVTKIPEDI	12
389	KAVPPSKRF	12

表 XXXIII-V5-HLA-

B5101-9マー -

193P1E1B

各ペプチドは、配列番号1の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、9アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
2	VASSCISEK	12
7	ISEKSPRSP	6
9	EKSPRSPQL	6

表 XXXIII-V6-HLA-

B5101-9マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、9アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
5	EAIDAESRL	18
8	DAESRLNDN	16
9	AESRLNDNV	9

表 XXXIII-V10-HLA-

B5101-9マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、9アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
5	DILQKFQWI	18
14	YPTQKLNKM	17
2	IPEDILQKF	16
11	QWIYPTQKL	8

表 XXXIII-V12-HLA-

B5101-9マー -

193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、9アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+8である。

位置	123456789	スコア
1	RALDGEESL	19
4	DGEESLLSK	15

表 XXXIV-V1-HLA-A1-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
36	FEDYPMRILY	33
30	DGEESDFEDY	28
147	SMDIMKIREY	27
219	KLEHFGISEY	26
153	IREYFQKYGY	25
173	EQEAINSDNY	25
71	KTDVKKDQLSD	22
129	NQEGIDFIKA	20
151	MKIREYFQKY	20
225	ISEYTMCLNE	20
341	LTPSSPTIS	20
233	NEDYTMGLKN	19
301	NSIALVSTNY	19
78	LSDPVASSC	18
251	AJDTESRLND	18
367	IPEDILQLLS	18
253	DTESRLNDNV	17
323	EVEDRTSLVL	17
369	EDILQLLSKY	17
97	QLSDFGLERY	16
126	RLENQEGIDF	16

表 XXXIV-V1-HLA-A1-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
227	EYTMCLNEDY	16
333	NSDTCFENLT	16
368	PEDILQLLSK	16

表 XXXIV-V5-HLA-A1-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
8	ISEKSPRSPQ	15

表 XXXIV-V6-HLA-A1-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
7	AIDAESRLND	18
3	KSEEAIDAES	14
4	SEEAIDAESR	12
9	DAESRLNDNV	11

表 XXXIV-V10-HLA-

A1-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
6	DILQKFQWIY	15
1	TKIPEDILQK	10
3	IPEDILQKFQ	10
4	PEDILQKFQW	10
13	WIYPTQKLNK	10

表 XXXIV-V12-HLA-

A1-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；

【表 4 5】

各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
5 DGEESLLSKY 27
3 ALDGEESLLS 21

表 XXXV-V1-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
355 LLRTPPTPEV 25
366 KIPEDILQLL 25
102 GLERYIVSQV 24
231 CLNEDYTMGL 24
141 VLMEKNSMDI 22
373 QLSKYNSNL 22
16 STLDGETARL 21
42 RILYDLHSEV 21
207 ALKMDDFECV 21
340 NLTDPSPTI 21
382 LATPIAKAV 21
13 SLASTDCET 20
45 YDLHSEVQTL 20
54 LKDDVNIPEL 20
132 GIDFIKATKV 20
264 ATPSPHQQ 20
321 DLEVEDRTSL 20
110 QVLNPPQAV 19
118 AVNLLDKARL 19
188 IVPPTKQSL 19
303 IALVSTNYPL 19
365 TKIPEDILQL 19
77 DLSPPVASS 18
199 KVLKTPKCAL 18
285 LVPTFTPG 18
381 NLATPIAKA 18
398 LKHGQNIIRDV 18
5 RSFCGKLRS 17
112 LPNPPQAVNL 17
189 VTPPTKQSLV 17
290 CTPGLKIPST 17
294 LKIPSTKNSI 17
374 LLSKYNSNLA 17
389 KAVPPSKRFL 17
99 SDFGLERYIV 16
120 NLLDKARLEN 16
121 LLDKARLENQ 16
147 SMDIMKIREY 16
219 KLEHFGISEY 16
257 RLNDNVFATP 16
276 SDAEYTN SPL 16
9 GKLRSLASTL 15
97 QLSDFGLERY 15
106 YIVSQVLPNP 15

表 XXXV-V1-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
127 LENQEGIDFI 15
162 YSPRVKKNV 15
211 DDFECVTPKL 15
229 TMCLNEDYTM 15
358 TPTPEVTKI 15
28 ALDGEESDFE 14
38 DYPMRILYDL 14
43 ILYDLHSEVQ 14
113 PNPPQAVNLL 14
124 KARLENQEGI 14
191 PPTKQSLVKV 14
209 KMDDFECVTP 14
216 VTPKLEHFGI 14
261 NVFATPSPII 14
269 ILQLLEKSDA 14
280 YTN SPLVPTF 14
322 LEVEDRTSLV 14
331 VLNSDTCFEN 14
347 PTISSYENLL 14
2 DPIRSFCGKL 13
34 SDFEDYPMRI 13
74 VKDDLSDPPV 13
101 FGLERYIVSQ 13
111 VLPNPPQAVN 13
135 FIKATKVLME 13
142 LMEKNSMDIM 13
192 PTKQSLVKVL 13
223 FGISEYTMCL 13
239 GLKNARNNKS 13
256 SRLNDNVFAT 13
272 QLEKSDAEYT 13
287 PTFCTPGLKI 13
295 KIPSTKNSIA 13
296 IPSTKNSIAL 13
299 TKNSIALVST 13
302 SIALVSTNYPL 13
304 ALVSTNYPLS 13
315 TNSSSNDLEV 13
332 LNSDTCFENL 13
354 NLLRTPPTPE 13
371 ILQLLSKYNS 13
14 LASTLDCEA 12
24 RLQRALDGEE 12
49 SEVQTLKDDV 12
59 NIPELSNCGEN 12
79 SDPPVASSCI 12
87 CISGKSPRSP 12
89 SGKSPRSPQL 12
133 IDFIKATKVL 12
144 EKNSMDIMKI 12
176 AINSNDNYKEE 12
180 DNYKEEPVIV 12
194 KQSLVKVLKT 12

表 XXXV-V1-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
196 SLVKVLKTPK 12
200 VLKTPKCALK 12
243 ARNNKSEEA 12
253 DTESRLNDNV 12
277 DAEYTN SPLV 12
297 PSTKNSIALV 12
313 SKTNSSSNDL 12
323 EVEDRTSLVL 12
329 SLVLNSDTCF 12
385 PLIAKAVPPS 12

表 XXXV-V5-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
7 CISEKSPRSP 12
9 SEKSPRSPQL 12
2 PVASSCISEK 9
3 VASSCISEKS 7
6 SCISEKSPRS 5

表 XXXV-V6-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア
9 DAESRLNDNV 12
7 AIDAESRLND 11
8 IDAESRLNDN 11
5 EEIDAESRL 9
2 NKSEEAIDAE 7
3 KSEEAIDAES 6

表 XXXV-V10-HLA-A0201-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、

【表 4 6】

そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
2	KIPEDILQKF	17
11	FQWIYPTQKL	14
14	IYPTQKLNM	13
7	ILQKFQWIYP	12
13	WIYPTQKLNM	12

表 XXXV-V12-HLA-

A0201-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
9	SLLSKYNSNL	24
2	RALDGEESLL	17
3	ALDGEESLLS	15
1	QALDGEESL	14
4	LDGEESLLSK	11

表 XXXVI-V1-HLA-

A0203-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
6	SECGKLRLSLA	10
14	LASTLDCETA	10
19	DCETARLQRA	10
75	KDDLSDPPVA	10
109	SQVLPNPPQA	10
116	PQAVNLLDKA	10
129	NQEGIDFIKA	10
167	KKNSVHEQEA	10
198	VKVLKTPKCA	10
234	EDYTMGLKNA	10
242	NARNNKSEEA	10
255	ESRLNDNVFA	10
269	IQQLEKSDA	10
295	KIPSTKNSIA	10
374	LISKYNSNLA	10
378	YNSNLATPIA	10
381	NLATPIAIA	10
7	FCGKLRLSLAS	9
15	ASTLDCETAR	9
20	CETARLQRAL	9
76	DDLSDPPVAS	9
110	QVLPNPPQAV	9
117	QAVNLLDKAR	9
130	QEGIDFIKAT	9
168	KNSVHEQEA	9
199	KVLKTPKCAL	9
235	DYTMGLKNAR	9

表 XXXVI-V1-HLA-

A0203-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
243	ARNNKSEEA	9
256	SRLNDNVFAT	9
270	IQQLEKSDAE	9
296	IPSTKNSIAL	9
375	LSKYNSNLAT	9
379	NSNLATPIAI	9
382	LATPIAKAV	9
8	CGKLRLSLAST	8
16	STLDCETARL	8
21	ETARLQRALD	8
77	DLSDPPVASS	8
111	VLPNPPQAVN	8
118	AVNLLDKARL	8
131	EGIDFIKATK	8
169	NSVHEQEAIA	8
200	VLKTTPKCAL	8
236	YTMGLKNARN	8
244	RNNKSEEAID	8
257	RLNDNVFATP	8
271	QQLEKSDAEY	8
297	PSTKNSIALV	8
376	SKYNSNLATP	8
380	SNLATPIAIK	8
383	ATPIAIKAVP	8

表 XXXVI-V5-HLA-

A0203-10マー -

193P1E1B

位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XXXVI-V6-HLA-

A0203-10マー -

193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
1	NNKSEEAIDA	10
2	NKSEEAIDAE	9
3	KSEEAIDAES	8

表 XXXVI-V10-HLA-

A0203-10マー -

193P1E1B

位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XXXVI-V12-HLA-

A0203-10マー -

193P1E1B

位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XXXVII-V1-HLA-A3-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
390	AVPPSKRFLK	27
305	LVSTNYPLSK	26
62	ELSNCFNFQK	24
82	PVASSCISGK	24
200	VLKTPKCAL	24
158	QKYGYSPRVK	23
126	RLNQEGIDF	22
196	SLVKVLKTPK	22
219	KLHFGISEY	22
257	RLNDNVFATP	22
357	RTPTPPEVTK	22
387	AIKAVPPSKR	22
43	ILYDLHSEVQ	21
46	DLHSEVQTLK	21
131	EGIDFIKATK	21
97	QLSDFGLERY	19
102	GLERYIVSQV	19
110	QVLPNPPQAV	19
140	KVLMKNSMD	19
291	TPGLKIPSTK	19
3	PIRSFCGKLRL	18
24	RLQALDGE	18
111	VLPNPPQAVN	18
159	KYGYSPRVKK	18
323	EVEDRTSLVL	18
380	SNLATPIAIK	18
386	IAIKAVPPSK	18
10	KLRLSLASTLD	17
42	RLYDLHSEV	17
118	AVNLLDKARL	17
120	NLLDKARLEN	17
150	IMKIREYFQK	17
188	ITPPTKQSL	17
190	TPPTKQSLVK	17
329	SLVLSNDCF	17
373	QLLSKYNSNL	17
77	DLSDPPVASS	16
185	EPVIVTPPTK	16
199	KVLKTPKCAL	16
368	PEDILQLLSK	16
9	GKLRLSLASTL	15
28	ALDGEESDFE	15
115	PPQAVNLLDK	15
135	FIKATKVLME	15
152	KIREYFQKYG	15
163	SPRVKKNSVH	15
165	RVKKNSVHEQ	15

10

20

30

40

【表 47】

表 XXXVII-V1-HLA-A3-
10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
170	SVHEQEAINS	15
186	PVIVTPPTKQ	15
251	AIDTESRLND	15
272	QLEKSDAEYT	15
278	AEYTN SPLVP	15
311	PLSKTNSSSN	15
340	NLTDPSSPTI	15
348	TISSYENLLR	15
354	NLLRTPPTPE	15
27	RALDGEESDF	14
50	EVQTLKDDVN	14
57	DVNIPELSNC	14
66	CENFQKTDVK	14
136	IKATKVLMEK	14
174	QEAINSDNYK	14
193	TKQSLVKVLK	14
207	ALKMDDFECV	14
266	PSPIIQLEK	14
271	QLEKSDAEY	14
284	PLVPTFCTPG	14
295	KIPSTKNSIA	14
321	DLEVEDRTSL	14
355	LLRTPPTPEV	14
381	NLATPIAIKA	14
401	GQNI RDVSNK	14
17	TLDCETARLQ	13
87	CISGKSPRSP	13
107	IVSQVLNPP	13
143	MEKNSMDIMK	13
215	CVIPKLEHFG	13
238	MGLKNARNNK	13
268	PIIQLEKSD	13
269	IIQLEKSDA	13
298	STKNSIALVS	13
304	ALVSTNYPLS	13
330	LVLNSDTCFE	13
369	EDILQLLSKY	13
371	ILQLLSKYNS	13
376	SKYNSNLATP	13

表 XXXVII-V5-HLA-

A3-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
2	PVASSCISEK	24
7	CISEKSPRSP	12

表 XXXVII-V6-HLA-A3-

10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
7	AIDAESRLND	17
10	AESRLNDNVF	14
4	SEEAIDAESR	12
3	KSEEAIDAES	

表 XXXVII-V10-HLA-

A3-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
13	WYPTQKLNK	28
1	TKIPEDILQK	22
10	KFQWIYPTQK	18
2	KIPEDILQKF	16
6	DILQKFQWIY	16

表 XXXVII-V12-HLA-

A3-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
3	ALDGEESLLS	18
4	LDGEESLLSK	16
9	SLLSKYNSNL	16
2	RALDGEESLL	10
5	DGEESLLSKY	10

表 XXXVIII-V1-HLA-

A26-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
323	EVEDRTSLVL	30
369	EDILQLLSKY	30
363	EVTKIPEDIL	29
214	ECVTPKLEHF	26

表 XXXVIII-V1-HLA-

A26-10マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
343	DPSSPTISSY	25
57	DVNIPELSNC	23
211	DDFECVTPKL	23
2	DPIRSFCGKL	22
264	ATPSPIIQL	22
280	YTNSPLVPTF	22
188	IVTPPTKQSL	21
227	EYTMCLNEDY	21
347	PTISSYENLL	21
30	DGEESDFEDY	20
38	DYPMRILYDL	20
50	EVQTLKDDVN	20
173	EQEAINSDNY	20
192	PTKQSLVKVL	20
335	DTCFENLTDP	20
365	TKIPEDILQL	20
73	DVKDDLSDPP	19
199	KVLKTPKCAL	19
249	EEAIDTESRL	19
16	STLDCETARL	18
21	ETARLQRALD	18
118	AVNLLDKARL	18
285	LVPTFCTPGL	18
366	KIPEDILQLL	18
5	RSFCGKLRLS	17
35	DFEDYPMRIL	17
253	DTESRLNDNV	17
321	DLEVEDRTSL	17
37	EDYPMRILYD	16
82	PVASSCISGK	16
131	EGIDFIKATK	16
144	EKNSMDIMKI	16
155	EYFQKYGYSP	16
67	ENFQKTDVKD	15
92	SPRSPQLSDF	15
97	QLSDFGLERY	15
147	SMDIMKIREY	15
151	MKIREYFQKY	15
175	EAINSDNYKE	15
185	EPVIVTPPTK	15
186	PVIVTPPTKQ	15
219	KLEHFGISEY	15
221	EHFGISEYTM	15
250	EAIDTESRLN	15
279	EYTN SPLVPT	15
287	PTFCTPGLKI	15
325	EDRTSLVLNS	15
326	DRTSLVLNSD	15
56	DDVNIPELSN	14
77	DLSDDPPVASS	14
165	RVKKNSVHEQ	14
170	SVHEQEAINS	14
234	EDYTMGLKNA	14

10

20

30

40

【表 48】

表 XXXVIII-V1-HLA-

A26-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

261 NVFATPSPIL 14
301 NSIALVSTNY 14

表 XXXVIII-V5-HLA-

A26-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

2 PVASSCISEK 16
9 SEKSPRSPQL 11
10 EKSPRSPQLS 11
7 CISEKSPRSP 7

表 XXXVIII-V6-HLA-

A26-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

5 EEADAESRL 19
6 EAIDAESRLN 15
9 DAESRLNDNV 9

表 XXXVIII-V10-HLA-

A26-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

6 DILQKFQWIY 22
2 KIPEDILQKF 19
5 EDILQKFQWI 14
1 TKIPEDILQK 12

表 XXXVIII-V12-HLA-

A26-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部である；

各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

5 DGEESLLSKY 26

表 XXXIX-V1-HLA-

B0702-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

296 IPSTKNSIAL 24
112 LPNPPQAVNL 23
2 DPIRSFCGKL 20
346 SPTISSYENL 20
191 PPTKQSLVKV 19
358 TPTPEVTKI 19
92 SPRSPQLSDF 18
60 IPELSNCENF 17
323 EVEDRTSLVL 14
384 TPIAIKAVPP 14
103 LERYIVSQVL 13
115 PPQAVNLLDK 13
118 AVNLLDKARL 13
133 IDFIKATKVL 13
163 SPRVKKNSVH 13
190 TPPTKQSLVK 13
199 KVLKTPKCAL 13
265 TPSPILQQL 13
332 LNSDTCFENL 13
365 TKIPEDILQL 13
367 IPEDILQLLS 13
389 KAVPPSKRFL 13
391 VPPSKRFLKH 13
392 PPSKRFLKHG 13
16 STLDCEARL 12
20 CETARLQRAL 12
54 LKDDVNIPEL 12
113 PNPPQAVNLL 12
114 NPPQAVNLLD 12
185 EPVIVTPPTK 12
188 IVPPTKQSL 12
192 PTKQSLVKVL 12
194 KQSLVKVLKT 12
211 DDFECVTPKL 12
249 EEADTESRL 12
255 ESRLNDNVFA 12
264 ATPSPILQQL 12
276 SDAEYTN SPL 12
285 LVPTFCTPGL 12
303 IALVSTNYPL 12
321 DLEVEDRTSL 12
343 DPSSPTISSY 12
363 EVTKIPEDIL 12
5 RSFCGKLRLS 11

表 XXXIX-V1-HLA-

B0702-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

39 YPMRILYDLH 11
45 YDLHSEVQTL 11
81 PPVASSCISG 11
89 SGKSPRSPQL 11
94 RSPQLSDFGL 11
95 SPQLSDFGLE 11
217 TPKLEHFGIS 11
223 FGISEYTMCL 11
231 CLNEDYTMGL 11
283 SPLVPTFCTP 11
291 TPGLKIPSTK 11
349 ISSYENLLRT 11
360 TPPEVTKIPE 11
361 PPEVTKIPED 11
366 KIPEDILQLL 11

表 XXXIX-V5-HLA-

B0702-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

1 PPVASSCISE 11
9 SEKSPRSPQL 11

表 XXXIX-V6-HLA-

B0702-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

位置 1234567890 スコア

5 EEADAESRL 12
10 AESRLNDNVF 11
7 AIDAESRLND 7
1 NNKSEEIDA 6
9 DAESRLNDNV 6

表 XXXIX-V10-HLA-

B0702-10 マー -193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部である；各開始位置は指定されており、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終止位置は、開始位置+9である。

【表 49】

位置 1234567890	スコア
3 IPEDILQKFQ	12
11 FQWIYPTQKL	11
15 YPTQKLNKMR	10
5 EDILQKFQWI	8
2 KIPEDILQKF	7
8 LQKFQWIYPT	7
14 IYPTQKLNKM	7

表 XXXIX-V12-HLA-
B0702-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号
25の一部である；各開
始位置は指定されており
、ペプチドの長さは、1
0 アミノ酸であり、そし
て各ペプチドの終止位置
は、開始位置+9である

位置 1234567890	スコア
1 QRALDGEESL	11
2 RALDGEESLL	11
9 SLLSKYNSNL	10
3 ALDGEESLLS	7

表 XL-V1-HLA-B08-
10 マー -193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XL-V5-HLA-B08-
10 マー -193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XL-V6-HLA-B08-
10 マー -193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XL-V10-HLA-
B08-10 マー -193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XL-V12-HLA-
B08-10 マー -193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLI-V1-HLA-
B1510-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLI-V5-HLA-
B1510-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLI-V6-HLA-
B1510-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLI-V10-HLA-
B1510-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLI-V12-HLA-
B1510-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLII-V1-HLA-
B2705-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLII-V5-HLA-
B2705-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLII-V6-HLA-
B2705-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLII-V10-HLA-
B2705-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLII-V12-HLA-
B2705-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIII-V1-HLA-
B2709-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIII-V5-HLA-
B2709-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIII-V6-HLA-
B2709-10 マー -

193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIII-V10-HLA-
B2709-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIII-V12-HLA-
B2709-10 マー -
193P1E1B
位置 1234567890 スコア
結果は見出されない。

表 XLIV-V1-HLA-
B4402-10 マー -193P1E1B
各ペプチドは、配列番号3
の一部である；各開始位置
は指定されており、ペプチ
ドの長さは、10 アミノ酸
であり、そして各ペプチド
の終止位置は、開始位置+
9である。

位置 1234567890	スコア
36 FEDYPMRILY	24
254 TESRLNDNVF	24
20 CETARLQRAL	23
249 EEAITDESRL	22
103 LERYIVSQVL	21
127 LENQEGIDFI	21
365 TKIPEDILQL	21
362 PEVTKIPEDI	20
264 ATPSPIQQQL	18
369 EDILQLLSKY	18
113 PNPPQAVNLL	17
130 QEGIDFIKAT	17
278 AEYTN SPLVP	17
133 IDFIKATKVL	16
147 SMDIMKIREY	16
151 MKIREYFQKY	16
2 DPIRSFCGKL	15
54 LKDDVNIPEL	15
112 LPNPPQAVNL	15
183 KEEPVIVTPP	15
294 LKIPSTKNSI	15
296 IPSTKNSIAL	15
323 EVEDRTSLVL	15
324 VEDRTSLVLN	15
347 PTISSYENLL	15
389 KAVPPSKRFL	15
5 RSFCGKLRLSL	14
9 GKLRSLASTL	14
16 STLDCEARL	14
32 EESDFEDYPM	14
118 AVNLDDKARL	14
144 EKNSMDIMKI	14
148 MDIMKIREYF	14
184 EEPVIVTPPT	14
192 PTKQSLVKVL	14
199 KVLKTPKCAL	14

10

20

30

40

【表 50】

表XLIV-V1-HLA-B44
02-10マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
211	DDFECVTPKL	14
214	ECVTPKLEHF	14
219	KLEHFGISEY	14
223	FGISEYTMCL	14
226	SEYTMCLNED	14
233	NEDYTMGLKN	14
243	ARNNKSEEA	14
301	NSIALVSTNY	14
343	DPSSPTISSY	14
366	KIPEDILQLL	14
379	NSNLATPIAI	14
45	YDLHSEVQTL	13
79	SDPPVASSCI	13
97	QLSDFGLERY	13
188	IVTPPTKQSL	13
285	LVPTFCTPGL	13
313	SKTNSSSNDL	13
332	LNSDTCFENL	13
352	YENLLRTPTP	13
358	TPTPEVTKI	13
368	PEDILQLLSK	13
27	RALDGEESDF	12
34	SDFEDYPMRI	12
35	DFEDYPMRIL	12
38	DYPMRILYDL	12
61	PELSNCFENQ	12
66	CENFQKTDVK	12
89	SGKSPRSPQL	12
92	SPRSPQLSDF	12
126	RLENQEGIDF	12
143	MEKNSMDIMK	12
168	KNSVHEQEA	12
173	EQEAINSDNY	12
227	EYTMCLNEDY	12
248	SEEAIDTESR	12
280	YTN SPLVPTF	12
287	PTFCTPGLKI	12
322	LEVEDRTSLV	12
329	SLVLNSDTCF	12
338	FENLTDPSST	12
363	EVTKIPEDIL	12
388	IKAVPPSKRF	12
395	KRFLKHGQNI	12
30	DGEESDFEDY	11
49	SEVQTLKDDV	11
60	IPELSNCFEN	11
69	FQKTDVKDDL	11
94	RSPQLSDFGL	11
174	QEAINSDNYK	11
213	FECVTPKLEH	11
231	CLNEDYTMGL	11
261	NVFATPSPII	11
271	QQLEKSDAEY	11

表XLIV-V1-HLA-B440
2-10マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
273	LEKSDAEYTN	11
276	SDAEYTN SPL	11
303	IALVSTNYPL	11
321	DLEVEDRTSL	11
340	NLTDPSSTPI	11
346	SPTISSYENL	11
373	QLLSKYNSNL	11

表XLIV-V5-HLA-B44
02-10マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
9	SEKSPRSPQL	22

表XLIV-V6-HLA-B44
02-10マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
10	AESRLNDNVF	27
5	EEAIDAESRL	22
4	SEEAIDAESR	12

表XLIV-V10-HLA-B
4402-10マ---193P1
E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
4	PEDILQKFQW	22
5	EDILQKFQWI	15
2	KIPEDILQKF	14
11	FQWIYPTQKL	12
1	TKIPEDILQK	11
6	DILQKFQWIY	11

表XLIV-V12-HLA-B44
02-10マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、10アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+9である。

位置	1234567890	スコア
7	EESLLSKYNS	14
2	RALDGEESLL	13
5	DGEESLLSKY	12
6	GEESLLSKYN	12
9	SLLSKYNSNL	12
1	QALDGEESL	11
3	ALDGEESLLS	7

表XLV-V1-HLA-B510
1-10マ---193P1E1B

位置 123456789012345 スコア
結果は見出されなかった。

表XLV-V5-HLA-B5101
-10マ---193P1E1B

位置 123456789012345 スコア
結果は見出されなかった。

表XLV-V6-HLA-B5101
-10マ---193P1E1B

位置 123456789012345 スコア
結果は見出されなかった。

表XLV-V10-HLA-B5101
-10マ---193P1E1B

位置 123456789012345 スコア
結果は見出されなかった。

表XLV-V12-HLA-B5101
-10マ---193P1E1B

位置 123456789012345 スコア
結果は見出されなかった。

表XLVI-V1-HLA-DRB1-01
01-15マ---193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
130	QEGIDFIKATKVLME	33
124	KARLENQEGIDFIKA	31
188	KNSVHEQEAINSDNY	31
38	DYPMRILYDLHSEVQ	29
300	KNSIALVSTNYPLSK	29
105	RYIVSQVLPNPPQAV	28
375	LSKYNSNLATPIAIK	28
291	TPGLKIPSTKNSIAL	27
23	ARLQALDGEESDFE	26
116	PQAVNLLDKARLENQ	26
153	IREFYQKYGYSPRVK	26

【0719】

10

20

30

40

【表 5 1】

表XLIVI-V1-HLA-DRB1-01
01-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
335	DTCFENLTDPSPTI	26
8	CGKLRSLASTLDCET	25
229	TMCLNEDYTMGLKNA	25
267	SPIIQLEKSDAEYT	25
307	STNYPLSKTNSSSND	25
361	PPEVTKIPEDILQLL	25
369	EDILQLLSKYNSNLA	25
379	NSNLATPIAKAVPP	25
5	RSFCGKLRSLASTLD	24
185	EPVIVTPPTKQSLVK	24
195	QSLVKVLKTPKCALK	24
283	SPLVPTCTPGLKIP	24
350	SSYENLLRTPPTPEV	24
353	ENLLRTPPTPEVTIK	24
372	LQLLSKYNSNLATPI	24
71	KTDVKKDLSDPPVAS	23
82	PVASSCISGKSPRSP	23
85	SSCISGKSPRSPQLS	23
104	ERYIVSQVLNPPQA	23
210	MDDFECVTPKLEHFG	23
256	SRLNDNVFATPSPII	23
338	FENLTDPSPTISSY	23
368	PEDILQLLSKYNSNL	23
41	MRILYDLHSEVQTLK	22
101	FGLERYIVSQVLNPN	22
108	VSQVLNPPQAVNLL	22
139	TKVLMEKNSMDIMKI	22
259	NDNVFATPSPIIQQL	22
321	DLEVEDRTSLVLNSD	22
376	SKYNSNLATPIAKA	22
382	LATPIAKAVPPSKR	22
385	PIAKAVPPSKRFLK	22
214	ECVTPKLEHFGISEY	21
77	DLSDPPVASSCISGK	20
132	GIDFIKATKVLMEKN	20
286	VPTFCTPGLKIPSTK	20
1	MDPIRSFCGKLRLSLA	19
33	ESDFEDYPMRILYDL	19
36	FEDYPMRILYDLHSE	19
98	LSDFGLERYIVSQVL	19
159	KYGYSPRVKKNVHE	19
327	RTSLVLNSDTCFENL	19
349	ISSYENLLRTPPTPE	19
383	ATPIAKAVPPSKRF	19
4	IRSFCEGKLRLSLASTL	18
92	SPRSPQLSDFGLERY	18
131	EGIDFIKATKVLMEK	18
136	IKATKVLMEKNSMDI	18
140	KVLMEKNSMDIMKIR	18
145	KNSMDIMKIREYFQK	18
189	VTPPTKQSLVKVLKT	18
194	KQSLVKVLKTPKCAL	18
197	LKVLKTPKCALKMD	18
199	KVLKTPKCALKMDDF	18

表XLIVI-V1-HLA-DRB1-01
01-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
205	KCALKMDDFECVTPK	18
227	EYTMCLNEDYTMGLK	18
235	DYTMGLKNARNNKSE	18
237	TMGLKNARNNKSEEA	18
265	TPSPIIQLEKSDAE	18
270	IQLEKSDAEYTNPS	18
15	ASTLDCETARLQAL	17
20	CETARLQALDGEES	17
97	QLSDFGLERYIVSQV	17
102	GLERYIVSQVLNPP	17
110	QVLNPPQAVNLLDK	17
137	KATKVLMEKNSMDIM	17
178	NSDNYKEEPVIVTPP	17
186	PVIVTPPTKQSLVKV	17
196	SLVKVLKTPKCALKM	17
207	ALKMDDFECVTPKLE	17
255	ESRLNDNVFATPSPI	17
285	LVPTFCTPGLKIPST	17
296	IPSTKNSIALVSTNY	17
302	SIALVSTNYPLSKTN	17
306	VSTNYPLSKTNSSSN	17
319	SNDLEVEDRTSLVLN	17
393	PSKRFLKHGQNIROV	17
7	FCGKLRLASTLDCE	16
12	RSLASTLDCETARLQ	16
40	PMRILYDLHSEVQTL	16
48	HSEVQTLKDDVNIPE	16
57	DVNIPELSNCFENQK	16
72	TDVKDDLSDPPVASS	16
75	KDDLSDPPVASSCIS	16
100	DFGLERYIVSQVLNPN	16
107	IVSQVLNPPQAVNLL	16
142	LMEKNSMDIMKIREY	16
147	SMDIMKIREYFQKYG	16
183	KEEPVIVTPPTKQSL	16
184	EEPVIVTPPTKQSLV	16
202	KTPKCALKMDDFECV	16
232	LNEDYTMGLKNARNN	16
240	LKNARNNKSEEAIDT	16
252	IDTESRLNDNVFATP	16
258	LNDNVFATPSPIIQQ	16
260	DNVFATPSPIIQLE	16
290	CTPGLKIPSTKNSIA	16
293	GLKIPSTKNSIALVS	16
309	NYPLSKTNSSSNDLE	16
318	SSNDLEVEDRTSLVL	16
336	TCFENLTDPSPTIS	16
351	SYENLLRTPPTPEVT	16
364	VTKIPEDILQLLSKY	16
371	ILQLLSKYNSNLATP	16
377	KYNSNLATPIAKAV	16
380	SNLATPIAKAVPPS	16

表XLIVI-V5-HLA-DRB1-01
01-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
10	SSCISEKSPRSPQLS	23
2	DLSDPPVASSCISEK	20
6	PPVASSCISEKSPRS	15
7	PVASSCISEKSPRSP	15
12	CISEKSPRSPQLSDF	15
3	LSDPPVASSCISEKS	14
9	ASSCISEKSPRSPQL	14
13	ISEKSPRSPQLSDFG	14

表XLIVI-V6-HLA-DRB1-01
01-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
4	ARNNKSEEAIDAESR	18
1	LKNARNNKSEEAIDA	16
13	IDAESRLNDNVFATP	16
7	NKSEEAIDAESRLND	14
8	KSEEAIDAESRLNDN	11
14	DAESRLNDNVFATPS	11
2	KNARNNKSEEAIDAE	9
6	NNKSEEAIDAESRLN	8
9	SEEAIDAESRLNDNV	8
10	EEDAIDAESRLNDNV	8
12	AIDAESRLNDNVFAT	8

表XLIVI-V10-HLA-DRB1-0
101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
2	PPEVTKIPEDILQKF	25
13	LQKFQWIYPTQKLNK	23
10	EDILQKFQWIYPTQK	18
14	QKFQWIYPTQKLNM	18
5	VTKIPEDILQKFQWI	17
1	TPPEVTKIPEDILQK	15
8	IPEDILQKFQWIYPT	15

表XLIVI-V12-HLA-DRB1-
0101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

【表 5 2】

位置	123456789012345	スコア
	3 ARLQRALDGEESLLS	26
	13 ESLLSKYNSNLATPI	24
	6 QRALDGEESLLSKYN	23
	10 DGEESLLSKYNSNLA	17
	12 EESLLSKYNSNLATP	16
	9 LDGEESLLSKYNSNL	15

表XLIVII-V1-HLA-DRB1-0301-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	364 VTKIPEDILQLLSKY	31
	229 TMCLNEDYTMGLKNA	29
	197 LKVLKTPKCALKMD	28
	371 ILQLLSKYNSNLATP	28
	51 VQTLKDDVNIPELSN	27
	186 PVIVTPPTKQSLVKV	27
	116 PQAVNLLDKARLENQ	26
	361 PPEVTIKIPEDILQLL	26
	67 ENFQKTDVKDDLSDP	25
	247 KSEEAITESRLNDN	24
	319 SNLLEVEDRTSLVLN	24
	40 PMRILYDLHSEVQTL	23
	71 KTDVKKDLSPPVAS	22
	205 KCALKMDDFECVTPK	22
	174 QEAINSDNYKEEPI	21
	327 RTSLVLNSDTCFENL	21
	329 SLVLNSDTCFENLTD	21
	138 ATKVLMKNSMDIMK	20
	346 SPTISSYENLLRTP	20
	13 SLASTLDCETARLQR	19
	95 SPQLSDFGLERYIVS	19
	118 AVNLLDKARLENQEG	19
	124 KARLENQEGIDFIKA	19
	145 KNSMDIMKIREYFQK	19
	213 FECVTPKLEHFGISE	19
	217 TPKLEHFGISEYTM	19
	237 TMGLKNARNNKSEEA	19
	249 EEAITESRLNDNVF	19
	321 DLEVEDRTSLVLNSD	19
	369 EDILQLLSKYNSNLA	19
	388 IKAVPPSKRFLKHGQ	19
	24 RLQRALDGEESDFED	18
	44 LYDLHSEVQTLKDDV	18
	57 DVNIPELSNCFNQK	18
	109 SQVLPNPPQAVNLLD	18
	150 IMKIREYFQKYGYS	18
	194 KQSLVKVLKTPKCAL	18
	266 PSPIIQLEKSDAEY	18
	271 QQLEKSDAEYTN SPL	18
	283 SPLVPTFTCTPGLKIP	18
	293 GLKIPSTKNSIALVS	18
	315 TNSSSNDLEVEDRTS	18
	345 SSPTISSYENLLRTP	18
	394 SKRFLKHGQNIRDVS	18
	18 LDCETARLQRALDGE	17
	25 LQRALDGEESDFEDY	17

表XLIVII-V1-HLA-DRB1-0301-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	29 LDGEESDFEDYPMRI	17
	33 ESDFEDYPMRILYDL	17
	60 IPELSNCFNQKTDV	17
	132 GIDFIKATKVLMEKN	17
	225 ISEYTMCLNEDYTMG	17
	267 SPIIQLEKSDAEYT	17
	387 AIKAVPPSKRFLKHG	17
	395 KRFLKHGQNIRDVS	17
	4 IRSFCGKLRSLASTL	16
	74 VKDDLSDPPVASSCI	16
	108 VSQVLPNPPQAVNLL	16
	146 NSMDIMKIREYFQKY	16
	147 SMDIMKIREYFQKYG	16
	206 CALKMDDFECVTPKL	16
	301 NSIALVSTNYPLSKT	16
	34 SDFEDYPMRILYDLH	15
	117 QAVNLLDKARLENQ	15
	274 EKSDAEYTN SPLVPT	15

表XLIVII-V5-HLA-DRB1-0301-15マー

各ペプチドは、配列番号11の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	10 SSCISEKSPRSPQLS	12
	5 DPPVASSCISEKSPR	11
	12 CISEKSPRSPQLSDF	10
	15 EKSPRSPQLSDFGLE	10
	14 SEKSPRSPQLSDFGL	8
	7 PVASSCISEKSPRSP	7
	8 VASSCISEKSPRSPQ	7
	11 SCISEKSPRSPQLSD	7

表XLIVII-V1-HLA-DRB1-0301-15マー

各ペプチドは、配列番号13の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	8 KSEEIDAESRLNDN	24
	10 EEIDAESRLNDNVF	19
	15 AESRLNDNVFATPSP	13

表XLIVII-V10-HLA-DRB1-0301-15マー

各ペプチドは、配列番号21の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	5 VTKIPEDILQKFQWI	31
	2 PPEVTIKIPEDILQKF	26
	9 PEDILQKFQWIYPTQ	26

表XLIVII-V12-HLA-DRB1-0301-15マー

各ペプチドは、配列番号25の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	12 EESLLSKYNSNLATP	28
	4 RLQRALDGEESLLSK	28
	5 LQRALDGEESLLSKY	18
	6 QRALDGEESLLSKYN	13

表XLIVIII-V1-HLA-DR1-0401-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
	349 ISSYENLLRTPPTPE	28
	40 PMRILYDLHSEVQTL	26
	41 MRILYDLHSEVQTLK	26
	44 LYDLHSEVQTLKDDV	26
	57 DVNIPELSNCFNQK	26
	229 TMCLNEDYTMGLKNA	26
	237 TMGLKNARNNKSEEA	26
	283 SPLVPTFTCTPGLKIP	26
	319 SNLLEVEDRTSLVLN	26
	368 PEDILQLLSKYNSNL	26
	98 LSDFGLERYIVSQVL	22
	132 GIDFIKATKVLMEKN	22
	157 FQKYGYSPRVKKNV	22
	179 SDNYKEEPIVTPPT	22
	307 STNYPLSKTNSSSND	22
	335 DTCFENLTDPSPTI	22
	8 CGKLRSLASTLDCET	20
	15 ASTLDCETARLQRAL	20
	26 QRALDGEESDFEDYP	20
	38 DYPMRILYDLHSEVQ	20
	48 HSEVQTLKDDVNIPE	20
	51 VQTLKDDVNIPELSN	20
	60 IPELSNCFNQKTDV	20
	71 KTDVKKDLSPPVAS	20
	109 SQVLPNPPQAVNLLD	20
	116 PQAVNLLDKARLENQ	20
	119 VNLLDKARLENQEGI	20
	130 QEGIDFIKATKVLME	20
	138 ATKVLMKNSMDIMK	20
	147 SMDIMKIREYFQKYG	20

【表 5 3】

表XL VIII-V1-HLA-DR1-04
01-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
185	EPVIVTPPTKQSLVK	20
194	KQSLVKVLKTPKCAL	20
195	QSLVKVLKTPKCAL	20
205	KCALMDDFECVTPK	20
249	EEAIDTESRLNDNVF	20
259	NDNVFATPSPIIQL	20
267	SPIIQLLEKSDAET	20
291	TPGLKIPSTKNSIAL	20
293	GLKIPSTKNSIALVS	20
300	KNSIALVSTNYPLSK	20
309	NYPLSKTNSSSNDLE	20
329	SLVNSDTCFENLTD	20
338	FENLTDPSSTISSY	20
361	PPEVTKIPEDILQLL	20
364	VTKIPEDILQLLSKY	20
369	EDILQLLSKYNSNLA	20
372	LQLLSKYNSNLA	20
388	IKAVPPSKRFLKKGQ	20
5	RSFGGKLRLSLASTLD	18
77	DLSDPPVASSCISGK	18
78	LSDDPPVASSCISGK	18
97	QLSDFGLERYIVSQV	18
101	FGLERYIVSQVLPNP	18
106	YIVSQVLPNPQAVN	18
122	LDKARLENQEGIDFI	18
170	SVHGEQAINSDNYKE	18
182	YKEEPVIVTPPTKQS	18
214	ECVTPKLEHFGISEY	18
221	EHFGISEYTMCLNED	18
234	EDYTMGLKNARNNKS	18
264	ATPSPIIQLLEKSDA	18
280	YTNSPLVPTFCTPGL	18
290	CTPGLKIPSTKNSIA	18
320	NDLEVEDRTSLVLNS	18
325	EDRTSLVLNSDTCFE	18
337	CFENLTDPSSTISS	18
343	DPSSPTISSYENLLR	18
365	TKIPEDILQLLSKYN	18
376	SKYNSNLA	18
392	PPSKRFLKHGQNIIRD	18
4	IRSFCKGLRLSLASTL	17
33	ESDFEDYPMRILYDL	16
42	RILYDLHSEVQTLKD	16
103	LERIVSQVLPNPQ	16
210	MDDFECVTPKLEHFG	16
225	ISEYTMCLNEDYTMG	16
260	DNVATPSPIIQLLE	16
277	DAEYTNPLVPTFCT	16
375	LSKYNSNLA	16
394	SKRFLKHGQNIIRDVS	16
118	AVNLLDKARLENQEG	15
139	TKVLMKNSMDIMKI	15
321	DLEVEDRTSLVLNSD	15
371	ILQLLSKYNSNLA	15

表XL VIII-V1-HLA-DR1-04
01-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
1	MDPIRSFCGKLRLSLA	14
11	LRSLASTLDGETARL	14
22	TARLQALDGEESDF	14
75	KDDLSDPPVASSCIS	14
80	DPPVASSCISGKSPR	14
95	SPQLSDFGLERYIVS	14
100	DFGLERYIVSQVLPN	14
105	RYIVSQVLPNPQAV	14
108	VSQVLPNPQAVNLL	14
140	KVLMKNSMDIMKIR	14
150	IMKIREYFQKYGYSP	14
163	SPRVKKNVHEQEAI	14
168	KNSVHEQEAINSDNY	14
174	QEAINSDNYKEEPVI	14
184	EEPVIPTPTKQSLV	14
186	PVIVTPPTKQSLVKV	14
197	LVKVLKTPKCALKMD	14
198	VKVLKTPKCALKMD	14
207	ALKMDDFECVTPKLE	14
217	TPKLEHFGISEYTM	14
222	HFGISEYTMCLNEDY	14
227	EYTMCLNEDYTMGLK	14
270	IQLEKSDAEYTN	14
302	SIALVSTNYPLSKTN	14
303	IALVSTNYPLSKTNS	14
328	TSLVNSDTCFENLT	14
346	SPTISSYENLLRPT	14
352	YENLLRPTTPPEVT	14
353	ENLLRPTTPPEVT	14
379	NSNLA	14
385	PIAKAVPPSKRFLK	14
395	KRFLKHGQNIIRDVS	14

表XL VIII-V5-HLA-DR1-04
01-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
2	DLSDPPVASSCISEK	18
3	LSDDPPVASSCISEKS	18
9	ASSCISEKSPRSPQL	18
5	DPPVASSCISEKSPR	14
6	PPVASSCISEKSPRS	12
11	SCISEKSPRSPQLSD	12
12	CISEKSPRSPQLSDF	12

表XL VIII-V6-HLA-DR1-04
01-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
10	EEAIDAESRLNDNVF	20
9	SEEAIDAESRLNDNV	18
1	LKNARNNKSEEAIDA	12
4	ARNNKSEEAIDAESR	12
6	NNKSEEAIDAESRLN	12
8	KSEEAIDAESRLNDN	12
14	DAESRLNDNVFATPS	12
15	AESRLNDNVFATPSP	12

表XL VIII-V10-HLA-DR1-0
401-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
13	LQKFQWIYPTQKLNK	22
15	KFQWIYPTQKLNKMR	22
2	PPEVTKIPEDILQKF	20
6	TKIPEDILQKFQWI	18
5	VTKIPEDILQKFQWI	14
10	EDILQKFQWIYPTQK	14
4	EVTKIPEDILQKFQW	12
14	QKFQWIYPTQKLNKM	12

表XL VIII-V12-HLA-DR1-0
401-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
6	QALDGEESLLSKYN	26
13	ESLLSKYNSNLA	20
9	LDGEESLLSKYNSN	18
12	EESLLSKYNSNLA	15
2	TARLQALDGEESLL	14
3	ARLQALDGEESLLS	12
4	RLQALDGEESLLSK	12
7	RALDGEESLLSKYNS	12
10	DGEESLLSKYNSNLA	12
14	SLLSKYNSNLA	12

表XL IX-V1-HLA-DRB1-1
101-15マ-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり、各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり、そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
159	KYGYSPRVKKNVHE	26
267	SPIIQLLEKSDAET	26

【表 5 4】

表XL IX-V1-HLA-DRB1-
1101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
369	EDILQLLSKYNSNLA	26
4	IRSFCEGLRLSLASTL	25
349	ISSYENLLRTPTPE	24
116	PQAVNLLDKARLENQ	22
335	DTCFENLTDPSPTI	22
194	KQSLVKVLKTPKCAL	20
233	NEDYTMGLKNARNNK	20
308	VSTNYPLSKTNSSSN	20
132	GIDFIKATKVLMEKN	19
157	FQKYGYSPRVKKNV	19
38	DYPMRILYDLHSEVQ	18
105	RYIVSQVLPNPPQAV	18
300	KNSIALVSTNYPLSK	18
98	LSDFGLERYIVSQVL	17
153	IREYFQKYGYSPRVK	17
191	PPTKQSLVKVLKTPK	17
210	MDDFECVTPKLEHFG	17
286	VPTFCTPGLKIPSTK	17
2	DPIRSFCGLRLSLAS	16
97	QLSDFGLERYIVSQV	16
144	EKNSMDIMKIREYFQ	16
186	PVIVTPPTKQSLVKV	16
287	PTFCTPGLKIPSTKN	16
307	STNYPLSKTNSSSND	16
19	DCETARLQRALDGE	15
68	NFQKTDVKDDLSDPP	15
319	SNDLEVEDRTSLVLN	15
361	PPEVTKIPEDILQLL	15
381	NLATPIAIKAVPPSK	15
388	IKAVPPSKRFLKHGQ	15
397	FLKHGQNIIRDVSNE	15
40	PMRILYDLHSEVQTL	14
104	ERYIVSQVLPNPPQA	14
118	AVNLLDKARLENQEG	14
137	KATKVLMEKNSMDIM	14
180	GYSPRVKKNVHSEV	14
175	EAINSDNYKEEPVIV	14
195	QSLVKVLKTPKCALK	14
197	LKVLKTPKCALKMD	14
213	FECVTPKLEHFGISE	14
214	ECVTPKLEHFGISEY	14
249	EEAIDTESRLNDNVF	14
255	ESRLNDNVFATPSP	14
358	TPTPPEVTKIPEDIL	14
392	PPSKRFLKHGQNIIRD	14
8	CGKLRLSLASTLDCET	13
41	MRILYDLHSEVQTLK	13
48	HSEVQTLKDDVNIPE	13
85	SSCISGKSPRSPQLS	13
102	GLERYIVSQVLPNPP	13
127	LENQEGIDFIKATKV	13
130	QEGIDFIKATKVLME	13
136	IKATKVLMEKNSMDI	13

表XL IX-V1-HLA-DRB1-
101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号3の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
145	KNSMDIMKIREYFQK	13
237	TMGLKNARNNKSEEA	13
293	GLKIPSTKNSIALVS	13
302	SIALVSTNYPLSKTN	13
318	SSNDLEVEDRTSLVL	13
365	TKIPEDILQLLSKYN	13
372	LQLLSKYNSNLATPI	13
376	SKYNSNLATPIAIIKA	13
379	NSNLATPIAIKAVPP	13
385	PIAIKAVPPSKRFLK	13
5	RSFCGKLRSLASTLD	12
12	RSLASTLDCETARLQ	12
23	ARLQRALDGEESDFE	12
33	ESDFEDYPMRILYDL	12
57	DVNIPELSNCFENFQK	12
71	KTDVKKDDLSDPPVAS	12
75	KDDLSDPPVASSCIS	12
82	PVASSCISGKSPRSP	12
121	LLDKARLENQEGIDF	12
147	SMDIMKIREYFQKYG	12
150	IMKIREYFQKYGYSP	12
165	RVKKNVHSEQAINS	12
168	KNSVHSEQAINSNDY	12
181	NYKEEPVIVTPPTKQ	12
185	EPVIVTPPTKQSLVK	12
207	ALKMDDFECVTPKLE	12
225	ISEYTMCLNEDYTMG	12
232	LNEDYTMGLKNARNN	12
256	SRLNDNVFATPSP	12
277	DAEYTNPLVPTFCT	12
282	NSPLVPTFCTPGLKI	12
291	TPGLKIPSTKNSIAL	12
350	SSYENLLRTPTPEV	12
368	PEDILQLLSKYNSNL	12
382	LATPIAIKAVPPSKR	12
383	ATPIAIKAVPPSKRF	12

表XL IX-V5-HLA-DRB1-
1101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
10	SSCISEKSPRSPQLS	13
7	PVASSCISEKSPRSP	12
3	LSDPPVASSCISEKS	8
8	VASSCISEKSPRSPQ	8
9	ASSCISEKSPRSPQL	8
11	SCISEKSPRSPQLSD	8
6	PPVASSCISEKSPRS	7

表XL IX-V5-HLA-DRB1-
1101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号11の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
13	ISEKSPRSPQLSDFG	7
2	DLSDPPVASSCISEK	6
5	DPPVASSCISEKSPR	6

表XL IX-V6-HLA-DRB1-
101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号13の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
10	EEAIDAESRLNDNVF	14
13	IDAESRLNDNVFATP	7
1	LKNARNNKSEEAIDA	6
4	ARNNKSEEAIDAESR	6
6	NNKSEEAIDAESRLN	6
7	NKSEEAIDAESRLND	6
14	DAESRLNDNVFATPS	6

表XL IX-V10-HLA-DRB1-
1101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号21の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
13	LQKFQWIYPTQKLNK	16
2	PPEVTKIPEDILQKF	15
7	KIPEDILQKFQWIYP	14
10	EDILQKFQWIYPTQK	12
15	KFQWIYPTQKLNMKR	11
5	VTKIPEDILQKFQWI	7
9	PEDILQKFQWIYPTQ	7

表XL IX-V12-HLA-DRB1-
1101-15マー-193P1E1B

各ペプチドは、配列番号25の一部であり;各開始位置は、特定され、ペプチドの長さは、15アミノ酸であり;そして各ペプチドの終結位置は、開始位置+14である。

位置	123456789012345	スコア
10	DGEESLLSKYNSNLA	20
6	QRALDGEESLLSKYN	13
13	ESLLSKYNSNLATPI	13
3	ARLQRALDGEESLLS	12

【表 5 5】

表 L: 193P1E1B の特徴

改変体 1, 5, 6	バイオインフォマテイク プログラム	URL	結果
ORF	ORF Finder	http://www.ncbi.nlm.gov/gorf	805-2043
タンパク質長	n/a	n/a	412 アミノ酸
膜貫通領域	TM Pred	http://www.ch.embnet.org/	No TM
	HMMTop	http://www.enzim.hu/hmmtop/	No TM
	Sosui	http://www.genome.ad.jp/SOSui/	No TM, 可溶性
	TMHMM	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM	No TM
シグナルペプチド	Signal P	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/	シグナルを示さない
pI	pI/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	pI 5.03
分子量	pI/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	46.2 kDa
局在化	PSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	ミトコンドリア 48%
	PSORT II	http://psort.nibb.ac.jp/	核 60.9%
	iPSORT	http://psort.nibb.ac.jp	シグナルモチーフなし
モチーフ	Pfam	http://www.sanger.ac.uk/Pfam/	モチーフなし
	Prints	http://www.biochem.ucl.ac.uk/	ロドプシン
	Blocks	http://www.blocks.fhcrc.org/	モチーフなし
	Prosite	http://www.genome.ad.jp/	モチーフなし
改変体 9	バイオインフォマテイク プログラム	URL	結果
ORF	ORF Finder	http://www.ncbi.nlm.gov/gorf	989-1981
タンパク質長	n/a	n/a	330 アミノ酸
膜貫通領域	TM Pred	http://www.ch.embnet.org/	No TM
	HMMTop	http://www.enzim.hu/hmmtop/	No TM
	Sosui	http://www.genome.ad.jp/SOSui/	No TM, 可溶性
	TMHMM	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM	No TM
シグナルペプチド	Signal P	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/	シグナルを示さない
pI	pI/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	pI 5.17
分子量	pI/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	16.5 kDa
局在化	PSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	細胞質 45%
	PSORT II	http://psort.nibb.ac.jp/	核 60.9%
	iPSORT	http://psort.nibb.ac.jp	シグナルモチーフなし
モチーフ	Pfam	http://www.sanger.ac.uk/Pfam/	モチーフなし
	Prints	http://www.biochem.ucl.ac.uk/	モチーフなし
	Blocks	http://www.blocks.fhcrc.org/	モチーフなし
	Prosite	http://www.genome.ad.jp/	モチーフなし
改変体 10	バイオインフォマテイク プログラム	URL	結果
ORF	ORF Finder	http://www.ncbi.nlm.gov/gorf	805-1971
タンパク質長	n/a	n/a	388 アミノ酸
膜貫通領域	TM Pred	http://www.ch.embnet.org/	No TM
	HMMTop	http://www.enzim.hu/hmmtop/	No TM
	Sosui	http://www.genome.ad.jp/SOSui/	No TM, 可溶性
	TMHMM	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM	No TM

【表 5 6】

シグナルペプチド	Signal P	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/	シグナルを示さず
pl	pl/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	pl 4.8
分子量	pl/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	34.5 kDa
局在化	PSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	ミトコンドリア 48%
	PSORT II	http://psort.nibb.ac.jp/	核 60.9%
	iPSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	シグナルモチーフなし
モチーフ	Pfam	http://www.sanger.ac.uk/Pfam/	モチーフなし
	Prints	http://www.biochem.ucl.ac.uk/	モチーフなし
	Blocks	http://www.blocks.fhcrc.org/	モチーフなし
	Prosite	http://www.genome.ad.jp/	モチーフなし
改変体 12	バイオインフォマティクス プログラム	URL	結果
ORF	ORF Finder	http://www.ncbi.nlm.gov/gorf	805-1026
タンパク質長	n/a	n/a	73 アミノ酸
膜貫通領域	TM Pred	http://www.ch.embnet.org/	No TM
	HMMTop	http://www.enzim.hu/hmmtop/	No TM
	Sosui	http://www.genome.ad.jp/SOSui/	No TM, 可溶性
	TMHMM	http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM	No TM
シグナルペプチド	Signal P	http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/	シグナルを示さず
pl	pl/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	pl 9.4
分子量	pl/MW tool	http://www.expasy.ch/tools/	8.1 kDa
局在化	PSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	ミトコンドリア 48%
	PSORT II	http://psort.nibb.ac.jp/	核 60.9%
	iPSORT	http://psort.nibb.ac.jp/	シグナルモチーフなし
モチーフ	Pfam	http://www.sanger.ac.uk/Pfam/	モチーフなし
	Prints	http://www.biochem.ucl.ac.uk/	モチーフなし
	Blocks	http://www.blocks.fhcrc.org/	モチーフなし
	Prosite	http://www.genome.ad.jp/	モチーフなし

表 LI. 転写物改変体 193P1E1B v.9 のヌクレオチド配列 (配列番号 93)

```

1  tatcatctgt gactgaggaa atccctatct tcctatcaga ctaatgaaac cacaggacag
61  caattagact tttaagtatt ggggggttta gagctctaga tattcgatat gcagactact
121 catgtcttgt tgttttaata aagactgggc caaaggctca ttttcacaca agctacagtt
181 tttcagttcc aggaccaggt aaagatgggc agctccgtga tccataaaat ccaaggggtga
241 cgactcagga ttaggaccat ttcttggtga cattgagatg gtcgagctgg tccgcaatga
301 atctatcgcg ggggaacttg gaagtggcgg ccgcctttat ggccctcgaag gccctccctcc
361 tgcgcacccg gccgtggcgg cgctcctgct cccgggtcat gtaggggcatg ctcagccagt
421 aatgggtctc cgctcgatc tccaggcgcc ggatcatggt ctgcttggcg cgcaacgaca
481 cgaaccgcgg ccgcgggtgc ttcccgatcc actgacggcc gggaatgcgg ccgcgccaga
541 ggagcgcagt caggaaacatg gtgcctgccg cgctgctcaa gactctgcgt ctccgcggcc
601 gccagcagac gccgtggcgt aagcgcaccc gtctcgcggg gtctccgggg gccctcggcg
661 gagacttcgg ctctcgcgag agaggactgc gccctgcgcag agccgaggac gcgctccggcg
721 ccgagattca aactagtggc gggaggctgt gagctgagcg gtgggggtctg cgtacgcctg
781 gagtccctcc ccgctgtgct cagcatggac cctatccgga gcttctgcgg gaagctgcgg
841 tctctggcca gcacgctgga ctgcgagacg gcccggtgct agcagagcgt ggacggagag
901 gaaagcggat gatgttaata ttcttcttga taaagcaaga ttggaaaatc aagaaggcat
961 tgatttcata aaggcaacaa aagtaactaat ggaaaaaaat tcaatggata ttatgaaaaat
1021 aagagagtat ttccagaagt atggatatag tccactgtgc aagaaaaatt cagtaacaga
1081 gcaagaagcc attaatctcg acccagagtt gtctaattgt gaaaaatttc agaagactga
1141 tgtgaaagat gatctgtctg atcctcctgt tgcaagcagt tgtatttctg ggaagtctcc
1201 acgtagtcca caactttcag attttggact tgagcggtag atcgatccc aagttctacc
1261 aaaccctcca caggcagtga acaactataa ggaagagccc gtaattgtaa cccacactac

```

【表 5 7】

```

1321 caaacaatca ctagtaaaag tactaaaaac tccaaaatgt gcaactaaaaa tggatgattt
1381 tgagtgtgta actcctaaat tagaacactt tggatatctt gaataatacta tgtgttttaa
1441 tgaagattac acaatgggac ttaaaaatgc gaggaataat aaaagtgagg aggccataga
1501 tacagaatcc aggtccaatg ataattgttt tgccactccc agcccatca tccagcagtt
1561 ggaaaaaagt gatgccgaat ataccaactc tcctttggta cctacattct gtactcctgg
1621 tttgaaaatt ccatctacaa agaacagcat agctttggta tccacaaaatt acccattatc
1681 aaaaacaaat agttcatcaa atgatttgga agttgaagat cgtacttcgt tgggttttaa
1741 ttcagacaca tgctttgaga atttaacaga tccctcttca cctacgattt ctctctatga
1801 gaatctgctc agaacacctc cacctccaga agtaactaaa attccagaag atattctoca
1861 gcttttatca aaatacaact caaacctagc tactccaata gcaattaaag cagtgcacc
1921 cagtaaaagg ttccttaaac atggacagaa catccgagat gtcagcaaca aagaaaactg
1981 aaattccagt ggatctatcc aacacagaaa ctgaacaaaa tgagatgaaa gccgagctgg
2041 accgatttta acattcacat tgccctgcct ctgtccctt taaacggtg acccatttta
2101 aagacaaaaca tgaacattaa catcataata tgctttttat gaagtttcaa taaggtttaa
2161 ccttagctct gttgacatgt agccagtc ttcactcttt aaggactatt agtgttcat
2221 tgatactaaa ttaccagct taatcaacag aatggtttta gtagtaccag gaagtaggac
2281 aagtaatttc aaaaatataa aggtgtttgc tactcagatg aggcgcctcc tgacctctg
2341 gccagagaga cattgctgcc agccagctct gccttcccat catctccttt caggaccgtc
2401 ccacaccttt tacttgctca gtgctgtctg aagatgcagt tgctgtttgc aaacaacagg
2461 aacaccagtt aaactaatta ggaaacagag ggagatttcc aggcctgggt aactatatac
2521 tgtgaccatt ggcggttgag accggtcttc aaccagtga accccgaact ctgctgtcag
2581 ggtgtggact tcggtgctct tccaagtttt cacctggggg ggggagctaa cccctatgt
2641 tcacgccttc tattccatt ggcgctgaac tcttaaggct actctggtcg cttgtgacct
2701 cgtaaccctg atgtaccctt ctaaaagggt aggggc

```

表 LII. 193P1E1B v.1 (配列番号 94) と 193P1E1B v.9 (配列番号 95) とのヌクレオチド配列アライメント

スコア = 1744 ビット(907) 期待値 = 0.01 同一性 = 907/907 (100%) 鎖 = +/+

```

V.1: 1  tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
      |||
V.9: 1  tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60

V.1: 61  caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
      |||
V.9: 61  caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120

V.1: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
      |||
V.9: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180

V.1: 181 tttcagttccaggaccaggtaaatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
      |||
V.9: 181 tttcagttccaggaccaggtaaatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240

V.1: 241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300
      |||
V.9: 241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300

V.1: 301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360
      |||
V.9: 301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360

V.1: 361 tgccgaccgcgccgtggccgcgctcctgctccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420
      |||
V.9: 361 tgccgaccgcgccgtggccgcgctcctgctccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420

```

【0 7 2 6】

【表 5 8】

V.1:	421	aatggtttctccgctcgatctccaggcggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca	480
V.9:	421	aatggtttctccgctcgatctccaggcggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca	480
V.1:	481	cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcgaga	540
V.9:	481	cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcgaga	540
V.1:	541	ggagcgcagtcaggaaacatggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcgcc	600
V.9:	541	ggagcgcagtcaggaaacatggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcgcc	600
V.1:	601	gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgcaccgcgtctcgcggggtctccggggcctcggcga	660
V.9:	601	gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgcaccgcgtctcgcggggtctccggggcctcggcga	660
V.1:	661	gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg	720
V.9:	661	gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg	720
V.1:	721	ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg	780
V.9:	721	ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg	780
V.1:	781	gagtccttccccgcgtgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg	840
V.9:	781	gagtccttccccgcgtgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg	840
V.1:	841	tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag	900
V.9:	841	tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag	900
V.1:	901	gaaagcg	907
V.9:	901	gaaagcg	907

10

20

30

スコア = 3519 ビット (1830), 期待値 = 0.0 同一性 = 1830/1830 (100%) 鎖 = +/+

V.1:	969	ggatgatgttaatatcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattgattt	1028
V.9:	907	ggatgatgttaatatcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattgattt	966
V.1:	1029	cataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataagaga	1088
V.9:	967	cataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataagaga	1026
V.1:	1089	gtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagcaaga	1148
V.9:	1027	gtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagcaaga	1086

40

【0 7 2 7】

【表 5 9】

V.1: 1149	agccattaactctgacccagagttgtctaatgtgaaaattttcagaagactgatgtgaa	1208
V.9: 1087	agccattaactctgacccagagttgtctaatgtgaaaattttcagaagactgatgtgaa	1146
V.1: 1209	agatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacgtag	1268
V.9: 1147	agatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacgtag	1206
V.1: 1269	tccacaactttcagattttggacttgagcgggtacatcgtatcccaagttctaccaaacc	1328
V.9: 1207	tccacaactttcagattttggacttgagcgggtacatcgtatcccaagttctaccaaacc	1266
V.1: 1329	tccacaggcagtgaaactataaggaagagcccgtaatgttaacccacctaccaaaca	1388
V.9: 1267	tccacaggcagtgaaactataaggaagagcccgtaatgttaacccacctaccaaaca	1326
V.1: 1389	atcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttgagtg	1448
V.9: 1327	atcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttgagtg	1386
V.1: 1449	tgtaactcctaaattagaacactttgggtatctctgaatatactatgtgtttaatgaaga	1508
V.9: 1387	tgtaactcctaaattagaacactttgggtatctctgaatatactatgtgtttaatgaaga	1446
V.1: 1509	ttacacaatgggacttaaaaatgaggaataataaaagtgaggaggccatagatacaga	1568
V.9: 1447	ttacacaatgggacttaaaaatgaggaataataaaagtgaggaggccatagatacaga	1506
V.1: 1569	atccaggctcaatgataatgtttttgcccactcccagcccatcatccagcagttggaaaa	1628
V.9: 1507	atccaggctcaatgataatgtttttgcccactcccagcccatcatccagcagttggaaaa	1566
V.1: 1629	aagtgatgccgaatataccaactctcctttgggtacctacattctgtactcctggtttgaa	1688
V.9: 1567	aagtgatgccgaatataccaactctcctttgggtacctacattctgtactcctggtttgaa	1626
V.1: 1689	aattccatctacaaagaacagcatagctttgggtatccacaaattacccattatcaaaaac	1748
V.9: 1627	aattccatctacaaagaacagcatagctttgggtatccacaaattacccattatcaaaaac	1686
V.1: 1749	aaatagttcatcaaatgattttggaagttgaagatcgtaacttcgttggttttaattcaga	1808
V.9: 1687	aaatagttcatcaaatgattttggaagttgaagatcgtaacttcgttggttttaattcaga	1746
V.1: 1809	cacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctaagatttcttcttatgagaatct	1868
V.9: 1747	cacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctaagatttcttcttatgagaatct	1806
V.1: 1869	gctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccagctttt	1928
V.9: 1807	gctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccagctttt	1866

10

20

30

40

【表 6 0】

V.1:	1929	atcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccacccagtaa	1988
V.9:	1867	atcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccacccagtaa	1926
V.1:	1989	aagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactgaaattc	2048
V.9:	1927	aagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactgaaattc	1986
V.1:	2049	cagtggatctatccaacacagaaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctggaccgat	2108
V.9:	1987	cagtggatctatccaacacagaaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctggaccgat	2046
V.1:	2109	tttaacattcacattgccctgcctctgtccccctttaaacggttgacccattttaaagaca	2168
V.9:	2047	tttaacattcacattgccctgcctctgtccccctttaaacggttgacccattttaaagaca	2106
V.1:	2169	aacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaaccttag	2228
V.9:	2107	aacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaaccttag	2166
V.1:	2229	tcttggtgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcattgatac	2288
V.9:	2167	tcttggtgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcattgatac	2226
V.1:	2289	taaattaccagcttaatacaacagaatgggtttaagtagtaccaggaagtaggacaagtaa	2348
V.9:	2227	taaattaccagcttaatacaacagaatgggtttaagtagtaccaggaagtaggacaagtaa	2286
V.1:	2349	tttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctggccaga	2408
V.9:	2287	tttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctggccaga	2346
V.1:	2409	gagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtcccacac	2468
V.9:	2347	gagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtcccacac	2406
V.1:	2469	cttttacttgctcagtgtgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacaggaacacc	2528
V.9:	2407	cttttacttgctcagtgtgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacaggaacacc	2466
V.1:	2529	agttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatactgtgac	2588
V.9:	2467	agttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatactgtgac	2526
V.1:	2589	cattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtcaggggtgtg	2648
V.9:	2527	cattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtcaggggtgtg	2586
V.1:	2649	gacttcggtgctcttccaagttttcacctggggggggagctaacccttatgttcacgc	2708

【 0 7 2 9 】

10

20

30

40

【表 6 1】

```

|||||
V.9: 2587 gacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaaccacctatgttcacgc 2646

V.1: 2709 cttctattccattggcgctgaactcttaaggtcactctggtcgcttgtgaccccgtaac 2768
|||||
V.9: 2647 cttctattccattggcgctgaactcttaaggtcactctggtcgcttgtgaccccgtaac 2706

V.1: 2769 cctgatgtaccctctaaaaggtagggggc 2798
|||||
V.9: 2707 cctgatgtaccctctaaaaggtagggggc 2736

```

10

表 LIII. 193P1E1B v.9 によってコードされるタンパク質のペプチド配列 (配列番号96)

MEKNSMDIMK IREYFQKYGY SPRVKKNSVH EQEAINSDPE LSNCEMFQKT DVKDDLSDPP	60
VASSCISGKS PRSPQLSDFG LERYIVSQVL PNPPQAVNNY KEEPVIIVTPP TKQSLVKVLK	120
TPKCALKMDD FECVTPKLEH FGISEYTMCL NEDYTMGLKN ARNNKSEEAIDTESRLNDNV	180
FATPSPIIQ LEKSDAEYTN SPLVPTFCTP GLKIPSTKNS IALVSTNYPL SKTNSSSNDL	240
EVEDRTSLVL NSDTCFENLT DPSSPTISSY ENLLRTPPTP EVTKIPEDIL QLSKYNSNL	300
ATPIAIKAVP PSKRFLKHGQ NIRDVSNKEN	330

表 LIV. 193P1E1B v.1 (配列番号97) および 193P1E1B v.9 (配列番号98) のアミノ酸配列アライメント

スコア = 665ビット (1716); 期待値 = 0.0 同一性 = 330/330 (100%), ポジティブ = 330/330 (100%)

20

```

V.1: 83 MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCEMFQKT DVKDDLSDPP 142
MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCEMFQKT DVKDDLSDPP
V.9: 1 MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCEMFQKT DVKDDLSDPP 60

V.1: 143 VASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVL PNPPQAVNNYKEEPVIIVTPPTKQSLVKVLK 202
VASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVL PNPPQAVNNYKEEPVIIVTPPTKQSLVKVLK
V.9: 61 VASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVL PNPPQAVNNYKEEPVIIVTPPTKQSLVKVLK 120

V.1: 203 TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV 262
TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV
V.9: 121 TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV 180

V.1: 263 FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL 322
FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL
V.9: 181 FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL 240

V.1: 323 EVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLSKYNSNL 382
EVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLSKYNSNL
V.9: 241 EVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLSKYNSNL 300

V.1: 383 ATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN 412
ATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN
V.9: 301 ATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN 330

```

30

表 LV. 転写改変体 193P1E1B v.10 のヌクレオチド配列 (配列番号99)

```

1 tatcatctgt gactgaggaa atccctatct tccatcaga ctaatgaaac cacaggacag
61 caattagact tttaagtatt ggggggttta gagctctaga tattcgatat gcagactact
121 catgtttgtt tgttttaata aagactgggc caaaggctca ttttcacaca agctacagtt
181 tttcagttcc aggaccaggt aaagatgggc agctccgtga tccataaaat ccaagggtga
241 cgactcagga ttaggaccat ttcttggtga cattgagatg gtcgagctgg tccgcaatga
301 atctatcgcg ggggaacttg gaagtggcgg ccgcctttat ggccctgaag gcctccctcc
361 tgcgcaccgc ggcgtggccg cgctcctgct cccgggtcat gtagggcatg ctcagccagt
421 aatggttctc cgctcgatc tccaggcggc ggatcatgtt ctgcttggcg cgcaacgaca
481 cgaaccggcg ccgccgtgct tcccgatcc actgacggcc ggggaatggcg ccgcgccaga
541 ggagcgcagt cagggaacatg gtgcctgccg cgctgctcaa gactctgcgt ctccgcggcc

```

40

【表 6 2】

```

601 gccagcagac gccgtggcgt aagcgcaccc gtctcgcggg gtctccgggg gcctcggcga
661 gagacttcgg ctctcgcgag agaggactgc gcctcgcgag agccgaggac gcgtccggcg
721 ccgagattca aactagtggc gggaggctgt gagctgagcg gtgggggtctg cgtacgcctg
781 gagtccttcc ccgctgtgct cagcatggac cctatccgga gcttctgctg gaagctgcgg
841 tctctggcca gcacgctgga ctgcgagacg gcccggtgc agcgagcgct ggacggagag
901 gaaagcgact ttgaagatta tccaatgaga attttatatg accttcattc agaagttcag
961 actctaaagg atgatgttaa tattcttctt gataaagcaa gattggaaaa tcaagaaggc
1021 attgatttca taaaggcaac aaaagtacta atggaaaaaa attcaatgga tattatgaaa
1081 ataagagagt atttccagaa gtatggatat agtcacagtg tcaagaaaaa ttcagtacac
1141 gagcaagaag ccattaactc tgaccagag ttgtctaatt gtgaaaattt tcagaagact
1201 gatgtgaaaag atgatctgtc tgatcctcct gttgcaagca gttgtatttc tgggaagtct
1261 ccacgtagtc cacaacttct agattttgga cttgagcggg acatcgtatc ccaagttcta
1321 ccaaacccctc cacaggcagt gaacaactat aaggaagagc ccgtaattgt aacccacct
1381 accaaacaat cactagttaa agtactaaaa actccaaaat gtgcactaaa aatggatgat
1441 tttgagtgtg taactcctaa attagaacac tttggatbct ctgaatatac tatgtgttta
1501 aatgaagatt acacaatggg acttaaaaaa gcgaggaata ataaaagtga ggagccata
1561 gatacagaat ccaggctcaa tgataatgtt tttgccactc ccagccccat catccagcag
1621 ttggaaaaaa gtgatgcga atataccaac tctcctttgg tactacatt ctgtactcct
1681 ggtttgaaaa ttccatctac aaagaacagc atagctttgg tatccacaaa ttaccatta
1741 tcaaaaacaa atagttcatc aaatgatttg gaagtgaag atcgtacttc gttggtttta
1801 aattcagaca catgctttga gaatttaaca gatccctctt cacctacgat ttcttcttat
1861 gagaatctgc tcagaacacc tacacctcca gaagtaacta aaattccaga agatattctc
1921 cagaaattcc agtggatcta tccaacacag aaactgaaca aaatgagatg aaagccgagc
1981 tggaccgatt ttaacattca cattgccctg cctctgtccc cctttaaacy ttgaccatt
2041 ttaaaagcaa acatgaacat taacatcata atatgctttt tatgaagttt caataaggtt
2101 taaccttagt cttgttgaca tgtagcccag tcattcactc ttaaggact attagtgtt
2161 cattgatact aaattaccca gcttaataca cagaatgggt taagtagtac caggaagtag
2221 gacaagtaat ttcaaaaata taaagggtgt tggctactcag atgaggccgc cctgacctt
2281 ctggccagag agacattgct gccagccagc tctgccttcc catcatctcc tttcaggacc
2341 gtcccaacc ttttacttgc tcagtgtgt ctgaagatgc agttgtgtt tgcaaacac
2401 aggaacacca gttaaactaa ttaggaaaca gaggagatt tccaggcctg ggtaactata
2461 tactgtgacc attggcggtt gagaccggtc ttcaaccagt ggaacccga actctgctgt
2521 cagggtgtgg acttcgggtc tcttccaagt tttcacctgg gggggggagc taaccccta
2581 tgttcacgcc ttctattccc attggcgctg aactcttaag gtcactctgg tcgcttgtga
2641 cccgtaacc ctgatgtacc cctctaaaag gtgagggggc

```

10

20

表 LVI. 193P1E1B v.1 (配列番号100) および 193P1E1B v.10 (配列番号101)のヌクレオチド配列アライメント

スコア = 3698 ビット (1923), 期待値 = 0.0 同一性 = 1923/1923 (100%) 鎖 = プラス/プラス

30

```

V.1 : 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttcctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
|||||
V.10: 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttcctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
|||||

```

```

V.1 : 61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
|||||
V.10: 61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
|||||

```

```

V.1 : 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
|||||
V.10: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
|||||

```

40

```

V.1 : 181 tttcagttccaggaccaggtaaatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
|||||
V.10: 181 tttcagttccaggaccaggtaaatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
|||||

```

```

V.1 : 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300
|||||

```

【表 6 3】

V.10: 241	cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga	300
V.1 : 301	atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc	360
V.10: 301	atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc	360
V.1 : 361	tgcgcaccgcggcggtggccgcgctcctgctcccgggtcatgtagggcatgctcagccagt	420
V.10: 361	tgcgcaccgcggcggtggccgcgctcctgctcccgggtcatgtagggcatgctcagccagt	420
V.1 : 421	aatgggttctccgcctcgatctccaggcgccggatcatgtttctgcttggcgcgcaacgaca	480
V.10: 421	aatgggttctccgcctcgatctccaggcgccggatcatgtttctgcttggcgcgcaacgaca	480
V.1 : 481	cgaaccgcggccgcgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcgaga	540
V.10: 481	cgaaccgcggccgcgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcgaga	540
V.1 : 541	ggagcgcagtcaggaacatgggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc	600
V.10: 541	ggagcgcagtcaggaacatgggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc	600
V.1 : 601	gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgcacccgtctcgcggggtctccggggcctcggcga	660
V.10: 601	gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgcacccgtctcgcggggtctccggggcctcggcga	660
V.1 : 661	gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgccctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg	720
V.10: 661	gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgccctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg	720
V.1 : 721	ccgagattcaaactagtggcgaggagctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg	780
V.10: 721	ccgagattcaaactagtggcgaggagctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg	780
V.1 : 781	gagtccttccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg	840
V.10: 781	gagtccttccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg	840
V.1 : 841	tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag	900
V.10: 841	tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag	900
V.1 : 901	gaaagcgactttgaagattatccaatgagaattttatatgaccttcattcagaagttcag	960
V.10: 901	gaaagcgactttgaagattatccaatgagaattttatatgaccttcattcagaagttcag	960
V.1: 961	actctaaggatgatgttaattattcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggc	1020
V.10:961	actctaaggatgatgttaattattcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggc	1020

10

20

30

40

【表 6 4】

V.1: 1021	attgatttcataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaa	1080	
V.10:1021	attgatttcataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaa	1080	
V.1: 1081	ataagagagtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacac	1140	
V.10:1081	ataagagagtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacac	1140	
V.1: 1141	gagcaagaagccattaactctgaccagagttgtctaatgtgaaaaatttcagaagact	1200	
V.10:1141	gagcaagaagccattaactctgaccagagttgtctaatgtgaaaaatttcagaagact	1200	
V.1: 1201	gatgtgaaagatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtct	1260	
V.10:1201	gatgtgaaagatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtct	1260	
V.1: 1261	ccacgtagtcacaaactttcagattttggacttgagcggtagcatcgatcccaagttcta	1320	
V.10:1261	ccacgtagtcacaaactttcagattttggacttgagcggtagcatcgatcccaagttcta	1320	
V.1: 1321	ccaaaccctccacaggcagtgacaactataaggaagagcccgtaattgtaacccacct	1380	
V.10:1321	ccaaaccctccacaggcagtgacaactataaggaagagcccgtaattgtaacccacct	1380	
V.1: 1381	accaaacaatcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgat	1440	
V.10:1381	accaaacaatcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgat	1440	
V.1: 1441	tttgagtgtgtaactcctaaattagaacactttgggtatctctgaatatactatgtgttta	1500	
V.10:1441	tttgagtgtgtaactcctaaattagaacactttgggtatctctgaatatactatgtgttta	1500	
V.1: 1501	aatgaagattacacaatgggacttaaaaatgcgaggaataataaaaagtgaggaggccata	1560	
V.10:1501	aatgaagattacacaatgggacttaaaaatgcgaggaataataaaaagtgaggaggccata	1560	
V.1: 1561	gatacagaatccagggtcaatgataatgtttttgccactcccagccccatcatccagcag	1620	
V.10:1561	gatacagaatccagggtcaatgataatgtttttgccactcccagccccatcatccagcag	1620	
V.1: 1621	ttggaaaaaagtgatgccgaatataccaactctcctttgggtacctacattctgtactcct	1680	
V.10:1621	ttggaaaaaagtgatgccgaatataccaactctcctttgggtacctacattctgtactcct	1680	
V.1: 1681	ggtttgaaaattccatctacaaagaacagcatagctttgggtatccacaaattaccatta	1740	
V.10:1681	ggtttgaaaattccatctacaaagaacagcatagctttgggtatccacaaattaccatta	1740	
V.1: 1741	tcaaaaacaaatagttcatcaaatgatttgggaagttgaagatcgacttcggttggtttta	1800	
V.10:1741	tcaaaaacaaatagttcatcaaatgatttgggaagttgaagatcgacttcggttggtttta	1800	

10

20

30

40

【表 6 5】

V.1: 1801	aattcagacacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgattttcttcttat	1860
V.10:1801	aattcagacacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgattttcttcttat	1860
V.1: 1861	gagaatctgctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctc	1920
V.10:1861	gagaatctgctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctc	1920
V.1: 1921	cag	1923
V.10:1921	cag	1923
スコア= 1456ビット(757), 期待値 = 0.0 同一性 = 757/757 (100%) 鎖 = プラス/プラス		
V.1: 2042	gaaattccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctg	2101
V.10:1923	gaaattccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctg	1982
V.1: 2102	gaccgatttttaacattcacattgccttgcctctgtccccctttaaacgttgaccattttt	2161
V.10:1983	gaccgatttttaacattcacattgccttgcctctgtccccctttaaacgttgaccattttt	2042
V.1: 2162	aaagacaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggttta	2221
V.10:2043	aaagacaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggttta	2102
V.1: 2222	accttagtcttgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttca	2281
V.10:2103	accttagtcttgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttca	2162
V.1: 2282	ttgatactaaattacccagcttaataacagaaatgggttaagtagtaggaggaagtagga	2341
V.10:2163	ttgatactaaattacccagcttaataacagaaatgggttaagtagtaggaggaagtagga	2222
V.1: 2342	caagtaattttcaaaaatataaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttct	2401
V.10:2223	caagtaattttcaaaaatataaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttct	2282
V.1: 2402	ggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgt	2461
V.10:2283	ggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgt	2342
V.1: 2462	cccacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacag	2521
V.10:2343	cccacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacag	2402
V.1: 2522	gaacaccagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatata	2581
V.10:2403	gaacaccagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatata	2462

10

20

30

40

【表 6 6】

V.1: 2582 ctgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaacccgaactctgctgtca 2641
 |||||
 V.10:2463 ctgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaacccgaactctgctgtca 2522

V.1: 2642 ggggtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaacccccctatg 2701
 |||||
 V.10:2523 ggggtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaacccccctatg 2582

V.1: 2702 ttcacgccttctattcccattggcgctgaactcttaaggtcactctggtcgcttgtgacc 2761
 |||||
 V.10:2583 ttcacgccttctattcccattggcgctgaactcttaaggtcactctggtcgcttgtgacc 2642

V.1: 2762 ccgtaaccctgatgtaccctctaaaaggtgaggggc 2798
 |||||
 V.10:2643 ccgtaaccctgatgtaccctctaaaaggtgaggggc 2679

10

表 LVII. 193P1E1B v.10 によってコードされるタンパク質のペプチド配列 (配列番号102)

MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQRALD GEESDFEDYP MRILYDLHSE VQTLKDDVNI	60
LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY GYSPRVKNS VHEQEAINSD	120
PELNCENFQ KTDVKDDLSD PPVASSCISG KSPRSPQLSD FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN	180
NYKEEPVIVT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL EHFGESEYTM CLNEDYTMGL	240
KNARNNKSEE AIDTESRLND NVFATPSPII QQLEKSDAEY TNSPLVPTFC TPGLKIPSTK	300
NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN LTDPSPTIS SYENLLRTPT	360
PPEVTKIPED ILQKFQWIYP TQKLNKMR	388

20

表 LVIII. 193P1E1B v.1 (配列番号103) および 193P1E1B v.10 (配列番号104) のアミノ酸配列アライメント

スコア = 749ビット(1935), 期待値 = 0.0 同一性 = 373/373 (100%), ポジティブ = 373/373 (100%)

V.1 : 1	MDPIRSFCGKLRSLASTLDCETARLQRALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI	60
V.10: 1	MDPIRSFCGKLRSLASTLDCETARLQRALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI	60
V.1 : 61	LLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHEQEAINSD	120
V.10: 61	LLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHEQEAINSD	120
V.1 : 121	PELNCENFQKTDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN	180
V.10: 121	PELNCENFQKTDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN	180
V.1 : 181	NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL	240
V.10: 181	NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL	240
V.1 : 241	KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQQLEKSDAEYTNSPLVPTFCTPGLKIPSTK	300
V.10: 241	KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQQLEKSDAEYTNSPLVPTFCTPGLKIPSTK	300
V.1 : 301	NSIALVSTNYPLSKTNSSSNLDLEVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT	360
V.10: 301	NSIALVSTNYPLSKTNSSSNLDLEVEDRTSLVLNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT	360
V.1 : 361	PPEVTKIPEDILQ	373
V.10: 361	PPEVTKIPEDILQ	373

30

40

表 LIX. 転写改変体 193P1E1B v.11 のヌクレオチド配列 (配列番号105)

【表 6 7】

```

1  tatcatctgt gactgaggaa atccctatct tcctatcaga ctaatgaac cacaggacag
61  caattagact tttaagtatt ggggggttta gagctctaga tattcgatat gcagactact
121 catgtttgtt tgttttaata aagactggtc caaaggctca ttttcacaca agctacagtt
181 tttcagttcc aggccagggt aaagatggtc agctccgtga tccataaaat ccaaggggtga
241 cgactcagga ttaggaccat ttcttgggtga cattgagatg gtcgagctgg tccgcaatga
301 atctatgcgg ggggaacttg gaagtggcgg ccgcttttat ggctcgaag gcctccctcc
361 tgcgcacgcg ggcgtggcgg cgctcctgct ccggggtcat gtagggcatg ctccagccagt
421 aatgggtctc cgctcgaatc tccaggcgcc ggatcatglt ctgcttgccg cgcaacgaca
481 cgaaccggcg ccgctgggtg ttcccgatcc actgacggcc gggaatggcg ccgcgccaga
541 ggagcgcagt caggaaacatg gtgcctgccc cgctgctcaa gactctgctt ctccgcgccg
601 gccagcgagc ccgctggcgt aagcgccccc gtctcggcgg gtctccgggg gcctcggcga
661 gagacttcgg ctctcgcgag agaggactgc gcctcggcag agccgaggac gcgtccggcg
721 cagagattca aactagtggc gggaggctgt gagctgagcg gtggggtctg cgtacgcctg
781 cgaaccttcc ccgctgtgct cagcatggac cctatccgga gctctcggcg gaagctgcgg
841 tctctggcca gcaagctgga ctgcgagacg gcccgctgca agcgagcgct ggacgggagag
901 gaaagcggag gatgttaata ttcttcttga taaagcaaga ttggaaaatc aagaaggcat
961 tgatttcata aaggcaacaa aagtactaat ggaaaaaat tcaatggata ttatgaaaat
1021 aagagagtat ttccagaagt atggatatag tccagctgtc aaaaaaatt cagtacacga
1081 gcaagaagcc acttaactctg acccagaglt gtctaattgt gaaaatttcc agaagactga
1141 tgtgaaagat gatctgtctg atccctctgt tgcgaagcag tgattttctg ggaagtctcc
1201 acgtagtcca caacttccag attttggact tgagcggtag atcgatccc aagtcttacc
1261 aaacccctcca caggcagtg acaactataa ggaagagccc gtaattgtaa cccacacctc
1321 caaacaatca ctagttaaag tactaaaaac tccaaaatgt gcactaaaaa tggatgattt
1381 tgagtctgtg actcctgact tagaacactt tggatatctc gaataactaa tgggttttaa
1441 tgaagattac acaatgggac ttaaaaatgc gaggaataat aaaagtggag aggccataga
1501 tacaagaatc aggcctcaatg ataattgttt tgcactccc agcccatca tccagcagtt
1561 ggaaaaaagt gatgccgaat ataccaactc tcccttggta cctacattct gactcctgg
1621 tttgaaaatt ccatctacaa agaacagcat agctttggta tccaaaaatt acccattatc
1681 aaaaacaaat attctatcaa atgatttggg agttgaagat cgtactctgt tgggttttaa
1741 ttcagacaca tgccttgaga atttaacaga tccctcttca cctacgattt ctcttatga
1801 gaattctgct agaacacctc cactccaga agtaactaaa attccagaag atattctcca
1861 gaaattccag tggatctatc caacacagaa actgaacaaa atgagatgaa agccgagctg
1921 gaccgatttt aacattcaca ttgcccctgc tctgtccccc tttaaacgtt gaccattttt
1981 aaagacaaac atgaacatta acatcataat atgcttttta tgaagtttca ataaggttta
2041 accctagttt tgttgacatg tagccacgct attcactctt taaggactat tagtgttca
2101 ttgatactaa attaccagc ttaatcaaca gaatggttta agtagtacca ggaagtagga
2161 caagtaattt caaaaatata aagggtgttg ctactcagat gaggccgccc ctgacctctt
2221 ggcagagag acattgtctc cagccagctc tgccttccca tcatctcctt tccaggacgt
2281 cccacacctt ttacttctc agtgctgtct gaagatgcag ttgctgtttg caaacaacag
2341 gaacaccagt taaactaatt aggaacacga gggagatttc caggcctggg taactatata
2401 ctgtgacctt tggcgggtga gaccggctct caaccagtgg aaccccgac tctgtgtca
2461 ggggtgtggc ttcgggtgct tccaaagttt tccctgggg gggggagcta acccctatg
2521 ttcacgctct ctattcccat tggcgctgaa ctcttaaggt cactctggct gcttgtgacc
2581 ccgtaaccct gatgtacccc tctaaaaggt gagggg

```

10

20

表LX. 193P1E1B v.1(配列番号106)および193P1E1B v.11(配列番号107)のヌクレオチド配列アライメント

スコア=1744ビット(907)、期待値=0.0同一性=907/907(100%)、鎖=プラス鎖/プラス鎖

```

V.1 : 1  tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
|||
V.11: 1  tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60

V.1 : 61  caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
|||
V.11: 61  caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact 120

V.1 : 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
|||

```

30

【0 7 3 6】

【表 6 8】

V.11: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180

V.1 : 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
 |||||

V.11: 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240

V.1 : 241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctgggtccgcaatga 300
 |||||

V.11: 241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctgggtccgcaatga 300

V.1 : 301 atctatgcgggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360
 |||||

V.11: 301 atctatgcgggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360

V.1 : 361 tgcgcacgcggcggtggcgcgctcctgctcccggtcatgtaggcatgctcagccagt 420
 |||||

V.11: 361 tgcgcacgcggcggtggcgcgctcctgctcccggtcatgtaggcatgctcagccagt 420

V.1 : 421 aatggttctccgctcgatctccaggcggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480
 |||||

V.11: 421 aatggttctccgctcgatctccaggcggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480

V.1 : 481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540
 |||||

V.11: 481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540

V.1 : 541 ggagcgcagtcaggaaacatggtgcctgccgcgtgctcaagactctgcgtctccgccc 600
 |||||

V.11: 541 ggagcgcagtcaggaaacatggtgcctgccgcgtgctcaagactctgcgtctccgccc 600

V.1 : 601 gccagcagacgcggtggcgttaagcgcacccgtctcgccgggtctccggggcctcggcga 660
 |||||

V.11: 601 gccagcagacgcggtggcgttaagcgcacccgtctcgccgggtctccggggcctcggcga 660

V.1 : 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggaagcgtccggcg 720
 |||||

V.11: 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggaagcgtccggcg 720

V.1 : 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780
 |||||

V.11: 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780

V.1 : 781 gagtccctccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840
 |||||

V.11: 781 gagtccctccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840

V.1 : 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccgctgcagcagcgctggacggagag 900
 |||||

V.11: 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccgctgcagcagcgctggacggagag 900

10

20

30

【0 7 3 7】

【表 6 9】

V.1 : 901 gaaagcg 907
 |||||
 V.11: 901 gaaagcg 907

スコア=1836ビット(955)、期待値=0.0同一性=955/955(100%)、鎖=プラス鎖/プラス鎖

V.1: 969 ggatgatgtaatatctctcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattgatt 1028
 |||||
 V.11:907 ggatgatgtaatatctctcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattgatt 966

V.1: 1029 cataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataagaga 1088
 |||||
 V.11:967 cataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataagaga 1026

V.1: 1089 gtatttcacagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagcaaga 1148
 |||||
 V.11:1027 gtatttcacagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagcaaga 1086

V.1: 1149 agcatttaactctgacccagagttgtctaattgtgaaaattttcagaagactgatgtgaa 1208
 |||||
 V.11:1087 agcatttaactctgacccagagttgtctaattgtgaaaattttcagaagactgatgtgaa 1146

V.1: 1209 agatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacgtag 1268
 |||||
 V.11:1147 agatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacgtag 1206

V.1: 1269 tccacaactttcagattttggacttgagcggtagatcccaagttctaccaaacc 1328
 |||||
 V.11:1207 tccacaactttcagattttggacttgagcggtagatcccaagttctaccaaacc 1266

V.1: 1329 tccacaggcagtgaaacactataaggaagagcccgtaattgtaacccacctaccaaaca 1388
 |||||
 V.11:1267 tccacaggcagtgaaacactataaggaagagcccgtaattgtaacccacctaccaaaca 1326

V.1: 1389 atcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttgagt 1448
 |||||
 V.11:1327 atcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttgagt 1386

V.1: 1449 tgtaactcctaattagaacactttggtatctctgaatatactatgtgtttaaatgaaga 1508
 |||||
 V.11:1387 tgtaactcctaattagaacactttggtatctctgaatatactatgtgtttaaatgaaga 1446

V.1: 1509 ttacacaaatgggacttaaaaatgaggaataataaaagtgaggaggccatagatacaga 1568
 |||||
 V.11:1447 ttacacaaatgggacttaaaaatgaggaataataaaagtgaggaggccatagatacaga 1506

V.1: 1569 atccaggctcaatgataatgtttttgccactcccagcccatcatccagcagttggaaa 1628
 |||||
 V.11:1507 atccaggctcaatgataatgtttttgccactcccagcccatcatccagcagttggaaa 1566

10

20

30

【0 7 3 8】

【表 70】

V.1: 1629 aagtgatgcgaatataccaactctcctttggtacctacattctgtactcctgggttgaa 1688
 |||||
 V.11:1567 aagtgatgcgaatataccaactctcctttggtacctacattctgtactcctgggttgaa 1626
 |||||

V.1: 1689 aattccatctacaaagaacagcatagctttggtatccacaaattaccattatcaaaaac 1748
 |||||
 V.11:1627 aattccatctacaaagaacagcatagctttggtatccacaaattaccattatcaaaaac 1686
 |||||

V.1: 1749 aaatagttcatcaaatgatttgaagttgaagatcgacttcggtgttttaattcaga 1808
 |||||
 V.11:1687 aaatagttcatcaaatgatttgaagttgaagatcgacttcggtgttttaattcaga 1746
 |||||

V.1: 1809 cacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgatttcttcttatgagaatct 1868
 |||||
 V.11:1747 cacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgatttcttcttatgagaatct 1806
 |||||

V.1: 1869 gctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccag 1923
 |||||
 V.11:1807 gctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccag 1861
 |||||

スコア=1456ビット(757)、期待値=0.0同一性=757/757(100%)、鎖=プラス鎖/プラス鎖

V.1: 2042 gaaattccagtgagatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctg 2101
 |||||
 V.11:1861 gaaattccagtgagatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctg 1920
 |||||

V.1: 2102 gaccgatgttttaacattcacattgccctgcctctgtcccccctttaaagttgacccatttt 2161
 |||||
 V.11:1921 gaccgatgttttaacattcacattgccctgcctctgtcccccctttaaagttgacccatttt 1980
 |||||

V.1: 2162 aaagacaaacatgaacatttaacatcataatgatgtttttatgaagtttcaataagggttta 2221
 |||||
 V.11:1981 aaagacaaacatgaacatttaacatcataatgatgtttttatgaagtttcaataagggttta 2040
 |||||

V.1:2222 accttagtcttgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttca 2281
 |||||
 V.11:2041 accttagtcttgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttca 2100
 |||||

V.1: 2282 ttgatactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtagga 2341
 |||||
 V.11:2101 ttgatactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtagga 2160
 |||||

V.1: 2342 caagtaatttcaaaaatataaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttct 2401
 |||||
 V.11:2161 caagtaatttcaaaaatataaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttct 2220
 |||||

V.1: 2402 ggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgt 2461
 |||||
 V.11:2221 ggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgt 2280
 |||||

10

20

30

【0739】

【表 7 1】

```

V.1: 2462 cccacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacag 2521
      |||
V.11:2281 cccacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacag 2340
      |||

V.1: 2522 gaacacacagtttaactaattaggaacacagaggagatttccaggcctgggtaactatata 2581
      |||
V.11:2341 gaacacacagtttaactaattaggaacacagaggagatttccaggcctgggtaactatata 2400
      |||

V.1: 2582 ctgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtca 2641
      |||
V.11:2401 ctgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtca 2460
      |||

V.1: 2642 ggggtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaaccacctatg 2701
      |||
V.11:2461 ggggtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaaccacctatg 2520
      |||

V.1: 2702 ttcacgccttctattccattggcgctgaactcttaaggctcactctggctgctgtgacc 2761
      |||
V.11:2521 ttcacgccttctattccattggcgctgaactcttaaggctcactctggctgctgtgacc 2580
      |||

V.1: 2762 ccgtaaccctgatgtaccctctaaaaggtgaggggc 2798
      |||
V.11:2581 ccgtaaccctgatgtaccctctaaaaggtgaggggc 2617
      |||

```

表LXI. 193P1E1B v.11 (配列番号108)によりコードされるタンパク質のペプチド配列

```

MEKNSMDIMK IREYFQKYGY SPRVKKNSVH EOBAINSDPE LSNCFNFKT DVKDDLSDPP 60
VASSCISGKS PRSPQLSDPG LERYIVSQVL PNPPQAVNNY KEEPVIVTPP TKQSLVKVLK 120
TPKCALKMDD FECVTPKLEH FGISEYTMCL NEDYTMGLKN ARNNKSEAI DTESRLNDNV 180
FATPSPIIQ LEKSDAEYTN SPLVPTFCTP GLKIPSTKNS TALVSTNYPL SKTNSSSNDL 240
EVEDRTSLVL NSDTCFENLT DPSSPTISSY ENLLRTPTPP EVTKIPEDIL QKFQWIYPTQ 300
KLNKMR 306

```

表LXII. 193P1E1B v.1 (配列番号109)および193P1E1B v.11 (配列番号110)のアミノ酸配列アライメント
スコア=589ビット(1518)、期待値=e-167同一性=291/291(100%)、ポジティブ=291/291(100%)

```

V.1 : 83 MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNSVHEQBAINSDPELSNCFNFKTDVKDDLSDPP 142
      MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNSVHEQBAINSDPELSNCFNFKTDVKDDLSDPP
V.11: 1 MEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKKNSVHEQBAINSDPELSNCFNFKTDVKDDLSDPP 60

V.1 : 143 VASSCISGKSPRSPQLSDPGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLK 202
      VASSCISGKSPRSPQLSDPGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLK
V.11: 61 VASSCISGKSPRSPQLSDPGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLK 120

V.1 : 203 TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV 262
      TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV
V.11: 121 TPKCALKMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNV 180

V.1 : 263 FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL 322
      FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL
V.11: 181 FATPSPIIQLEKSDAEYTN SPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDL 240

V.1 : 323 EVEDRTSLVLNSDTCFENLTPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQ 373
      EVEDRTSLVLNSDTCFENLTPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQ
V.11: 241 EVEDRTSLVLNSDTCFENLTPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQ 291

```

【0740】

【表 7 2】

表 LXIII. 転写改変体 193P1E1B v.12 のヌクレオチド配列 (配列番号111)

```

1 tatcatctgt gactgaggaa atccctatct tcctatcaga ctaaatgaaac cacaggacag
61 caattagact tttaagtatt ggggggttta gagctctaga tattcgatat gcagactact
121 catgtttgtt tgttttaata aagactgggtc caaagggtca ttttcacaca agctacagtt
181 tttcagttcc aggaccaggt aaagatgggtc agctccgtga tccataaaat ccaagggtga
241 cgactcagga ttaggaccat ttcttgggtga cattgagatg gtcgagctgg tccgcaatga
301 atctatgcgg ggggaacttg gaagtggcgg ccgcctttat ggctcgaag gcctccctcc
361 tgcgcaccgc ggcgtggcgg cgctcctgct cccgggtcat gtagggcatg ctcagccagt
421 aatggtttct cgctcgcgtc tccaggcggc ggatcatggt ctgcttggcg cgcaacgaca
481 cgaaccggcg ccgcgggtgc ttcccgatcc actgacggcc ggggaatgcgg ccgcgccaga
541 ggagcgcagt caggaacatg gtgcctgccg cgctgctcaa gactctgcgt ctccggggcc
601 gccagcagac gcgtggcgtt aagcgcaccc gtctcggcgg gtctcggcgg gcctcggcga
661 gagacttogg ctctcgcgag agaggactgc gcctgcgcag agccgaggac gcgtccggcg
721 ccgagattca aactagtggc gggaggtgtg gagctgagcg gtgggggtctg cgtacgcctg
781 gagtcttccc cgctgtgtgt cagcatggac cctatccgga gcttctgcgg gaagctgcgg
841 tctctggcca gcacgctgga ctgcgagacg gcccggtgc agcgagcgt ggacggagag
901 gaaagccttt tatcaaaaata caactcaaac ctagctactc caatagcaat taaagcagtg
961 ccaccagta aaaggttctt taaacatgga cagaacatcc gagatgtcag caacaaagaa
1021 aactgaaatt ccagtggatc tatccaacac agaaactgaa caaaatgaga tgaagccga
1081 gctggaccga ttttaacatt cacattgccc tgctctgtct cccctttaa cgttgacca
1141 ttttaaagac aaacatgaac attaacatca taatatgctt tttatgaagt ttcaataagg
1201 ttttaacctta gtcttgggtga catgtagccc agtcattcac tctttaagga ctattagtgt
1261 ttcattgata ctaaattacc cagcttaatc aacagaatgg tttatgagt accaggaagt
1321 aggacaagta atttcaaaaa tataaagggtg tttgctactc agatgaggcc gccctgacc
1381 ttctggccag agagacattg ctgccagcca gctctgcctt cccatcatct cctttcagga
1441 ccgtcccaca ccttttactt gctcagtgtt gtctgaagat gcagttgtct tttgcaaaaa
1501 acaggaacac cagttaaact aattaggaac cagagggaga ttccaggcc tgggtaacta
1561 tatactgtga ccattggcgg ttgagaccgg tcttcaacca gtggaacccc gaactctgct
1621 gtcagggtgt ggaactcggg gctcttccaa gttttcacct ggggggggga gctaaccccc
1681 tatgtttcacg ccttctattc ccattggcgc tgaactctta aggtcactct ggtcgcttgt
1741 gaccccgtaa ccctgatgta cccctctaaa aggtgagggg c

```

10

20

表 LXIV. 193P1E1B v.1 (配列番号112)と193P1E1B v.12 (配列番号113)のヌクレオチド配列整列

Score = 1742 bits (906), Expect = 0.0Identities = 906/906 (100%) Strand = Plus / Plus

```

V.1 : 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttcctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
|||||
V.12: 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttcctatcagactaatgaaaccacaggacag 60

V.1 : 61 caattagacttttaagtattgggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
|||||
V.12: 61 caattagacttttaagtattgggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120

V.1 : 121 catgtttgtttgttttaataaaagactgggtccaaagggtcattttcacacaagctacagtt 180
|||||
V.12: 121 catgtttgtttgttttaataaaagactgggtccaaagggtcattttcacacaagctacagtt 180

V.1 : 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
|||||
V.12: 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240

V.1 : 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300
|||||
V.12: 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300

```

30

40

【表 7 3】

V.1 : 301 atctatgcgggggaacttgaagtggcgccgctttatggcctcgaaggcctccctcc 360
 |||||
 V.12: 301 atctatgcgggggaacttgaagtggcgccgctttatggcctcgaaggcctccctcc 360

V.1 : 361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctcccggtcatgtagggcatgctcagccagt 420
 |||||
 V.12: 361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctcccggtcatgtagggcatgctcagccagt 420

V.1 : 421 aatggttctccgcctcgatctccaggcgccgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480
 |||||
 V.12: 421 aatggttctccgcctcgatctccaggcgccgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480

V.1 : 481 cgaaccgcggccgcgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540
 |||||
 V.12: 481 cgaaccgcggccgcgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540

V.1 : 541 ggagcgcagtcaggaacatggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc 600
 |||||
 V.12: 541 ggagcgcagtcaggaacatggtgcctgccgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc 600

V.1 : 601 gccagcagacgccgtggcgtaagcgcacccgtctcgcggggtctccggggcctcggcga 660
 |||||
 V.12: 601 gccagcagacgccgtggcgtaagcgcacccgtctcgcggggtctccggggcctcggcga 660

V.1 : 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720
 |||||
 V.12: 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720

V.1 : 721 ccgagattcaaaactagtggcgggaggctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg 780
 |||||
 V.12: 721 ccgagattcaaaactagtggcgggaggctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg 780

V.1 : 781 gagtccttccccgctgtgctcagcatggacctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840
 |||||
 V.12: 781 gagtccttccccgctgtgctcagcatggacctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840

V.1 : 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag 900
 |||||
 V.12: 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag 900

V.1 : 901 gaaagc 906
 |||||
 V.12: 901 gaaagc 906

Score = 1683 bits (875), Expect = 0.0Identities = 875/875 (100%) Strand =
 Plus / Plus

V.1: 1924 cttttatcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccaccc 1983
 |||||
 V.12: 907 cttttatcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccaccc 966

10

20

30

40

【表 7 4】

V.1: 1984	agtaaaagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactga	2043
V.12:967	agtaaaagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactga	1026
V.1: 2044	aattccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctgga	2103
V.12:1027	aattccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctgga	1086
V.1: 2104	ccgatttttaacattcacattgccctgcctctgtccccctttaaacggttgacccattttta	2163
V.12:1087	ccgatttttaacattcacattgccctgcctctgtccccctttaaacggttgacccattttta	1146
V.1: 2164	agacaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaac	2223
V.12:1147	agacaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaac	1206
V.1: 2224	cttagtcttggtgacatgtagcccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcatt	2283
V.12:1207	cttagtcttggtgacatgtagcccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcatt	1266
V.1: 2284	gatactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtaggaca	2343
V.12:1267	gatactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtaggaca	1326
V.1: 2344	agtaattttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctgg	2403
V.12:1327	agtaattttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctgg	1386
V.1: 2404	ccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtcc	2463
V.12:1387	ccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtcc	1446
V.1: 2464	cacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacagga	2523
V.12:1447	cacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaacagga	1506
V.1: 2524	acaccagttaaactaattaggaaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatact	2583
V.12:1507	acaccagttaaactaattaggaaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatact	1566
V.1: 2584	gtgaccattggcggttgagaccgggtcttcaaccagtggaaacccgaactctgctgtcagg	2643
V.12:1567	gtgaccattggcggttgagaccgggtcttcaaccagtggaaacccgaactctgctgtcagg	1626
V.1: 2644	gtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaaccccctatggt	2703
V.12:1627	gtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctgggggggggagctaaccccctatggt	1686
V.1: 2704	cacgccttctattccattggcgctgaactcttaagggtcactctggtcgcttgtgacccc	2763
V.12:1687	cacgccttctattccattggcgctgaactcttaagggtcactctggtcgcttgtgacccc	1746

10

20

30

40

【表 7 5】

V.1: 2764 gtaaccctgatgtaccctctctaaaaggtgaggggc 2798
 |||||
 V.12:1747 gtaaccctgatgtaccctctctaaaaggtgaggggc 1781

表 LXV. 193P1E1B v.12 によってコードされるタンパク質のペプチド配列 (配列番号114)
 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQRLD GEESLLSKYN SNLATPIAIK AVPPSKRFLK 60
 HGQNIRDVSN KEN 73

表 LXVI. 193P1E1B v.1 (配列番号115) と 193P1E1B v.12 (配列番号116) のアミノ酸配列整列

Score = 72.0 bits (175), Expect = 2e-12 Identities = 35/39 (89%), Positives = 35/39 (89%)

V.1 : 1 MDPIRSFCGKLRSLASTLDCETARLQRLDGEESDFEDY 39
 MDPIRSFCGKLRSLASTLDCETARLQRLDGEES Y
 V.12: 1 MDPIRSFCGKLRSLASTLDCETARLQRLDGEESLLSKY 39

Score = 80.9 bits (198), Expect = 4e-15 Identities = 39/39 (100%), Positives = 39/39 (100%)

V.1 : 374 LLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN 412
 LLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN
 V.12: 35 LLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKHGQNIRDVSNKEN 73

表 LXVII. 転写変体 193P1E1B v.13 のヌクレオチド配列 (配列番号117)

```

1: tatcatctgt gactgaggaa atccctatct tcctatcaga ctaatgaaac cacaggacag
61 caattagact tttaagtatt ggggggttta gagctctaga tattcgatat gcagactact
121 catgtttgtt tgttttaata aagactgggc caaaggctca ttttcacaca agctacagtt
181 tttcagttcc aggaccaggt aaagatgggc agctccgtga tccataaaat ccaagggtga
241 cgactcagga ttaggaccat ttcttggga cattgagatg gtcgagctgg tccgcaatga
301 atctatgagg ggggaacttg gaagtggcgg ccgcctttat ggctcgaag gcctccctcc
361 tgcgcaccgc ggcgtggcgg cgctcctgct ccggggtcat gtaggcatg ctcagccagt
421 aatggtttct cgctcgatc tccaggcggc ggatcatggt ctgcttggcg cgcaacgaca
481 cgaaccggcg ccgcgggtgc ttcccgatcc actgacggcc ggggaatgagg ccgcgccaga
541 ggagcgcagt caggaacatg gtgcctgccc cgctgctcaa gactctgctg ctccggggcc
601 gccagcagac gccgtggcgt aagcgcaccc gtctcgcggg gtctccgggg gcctcggcga
661 gagacttcgg ctctcgcgag agaggactgc gcctgcgag agccgaggac gcgtccggcg
721 ccgagattca aactagtggc gggaggetgt gagctgagcg gtggggtctg cgtacgctg
781 gagtcttccc ccgtgtgct cagcatggac cctatccgga gcttctgagg gaagctgagg
841 tctctggcca gcacgtgga ctgcgagacg gcccggtgc agcgagcgt ggacggagag
901 gaaagcggtg cgtgaggcgg gggccagggg cagcactttg aagattatcc aatgagaatt
961 ttatatgacc ttcattcaga agttcagact cttaaaggatg atgttaatat tcttcttgat
1021 aaagcaagat tggaaaatca agaagcatt gatttcataa aggcaacaaa agtactaatg
1081 gaaaaaaatt caatggatat tatgaaaata agagagtatt tccagaagta tggatatagt
1141 ccacgtgtca agaaaaattc agtacacgag caagaagcca ttaactctga ccagagttg
1201 tctaattgtg aaaattttca gaagactgat gtgaaagatg atctgtctga tctctctgtt
1261 gcaagcagtt gtatttcttg gaagtctcca cgtagtccac aactttcaga ttttgactt
1321 gagcgttaca tcgtatccca agttctacca aacctccac aggcagtga caactataag
1381 gaagagcccg taattgtaac cccacctacc aaacaatcac tagtaaaagt actaaaaact
1441 ccaaaatgtg cactaaaaat ggatgatttt gagtgtgtaa ctcttaatt agaacacttt
1501 ggtatctctg aatatactat gtgttttaaa gaagattaca caatgggact taaaaatgag
1561 aggaataata aaagtgagga ggccatagat acagaatcca ggctcaatga taatgttttt
1621 gccactcccc gccccatcat ccagcagttg gaaaaaagtg atgccgaata taccactct
1681 cctttggtac ctacattctg tactctggt ttgaaaattc catctacaaa gaacagcata
1741 gctttggtat ccacaaatta ccattatca aaaacaaata gttcatcaaa tgatttgga
1801 gttgaagatc gtacttcgtt ggttttaaat tcagacacat gctttgagaa ttaacagat
1861 ccctcttcac ctacgatttc ttcttatgag aatctgctca gaacacctac acctccagaa

```

【表 7 6】

```

1921 gtaactaaaa tcccagaaga tattctccag cttttatcaa aatacaactc aaacctagct
1981 actccaatag caattaagc agtgccaccc agtaaaaggt tccttaaca tggacagaac
2041 atccgagatg tcagcaacaa agaaaactga aattccagtg gatctatcca acacagaaac
2101 tgaacaaaat gagatgaaag ccgagctgga ccgattttta cattcacatt gccctgcctc
2161 tgtcccccctt taaacgttga cccattttta agacaaacat gaacattaac atcataatat
2221 gcttttttatg aagtttcaat aaggtttaac cttagtcttg ttgacatgta gccagctcat
2281 tcactcttta aggactatta gtgtttcatt gatactaaat taccagctt aatcaacaga
2341 atggtttaag tagtaccagg aagtaggaca agtaatttca aaaatataaa ggtgtttgct
2401 actcagatga ggcgcgccct gaccttcttg ccagagagac attgctgcca gccagctctg
2461 ccttcccctc atctcctttc aggaccgtcc cacacctttt acttgctcag tgcgtctga
2521 agatgcagtt gctgtttgca aacaacagga acaccagtta aactaattag gaaacagagg
2581 gagatttcca ggctgggta actatatact gtgaccattg gcggttgaga ccggtcttca
2641 accagtggaa ccccgaaact tgcgttcagg gtgtggactt cggtgctctt ccaagtttct
2701 acctgggggg gggagctaac cccctatgtt caccgcttct attcccattg gcgtgaact
2761 cttaaggtca ctctggtgcg ttgtgacccc gtaaccctga tgtaccctc taaaaggtga
2821 ggggc

```

10

Table LXVIII. 193P1E1B v.1 (配列番号118)と193P1E1B v.13 (配列番号119)のヌクレオチド配列整列

Score = 1744 bits (907), Expect = 0.0 Identities = 907/907 (100%) Strand = Plus / Plus

```

V.1 : 1   tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
      |||
V.13: 1   tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60

V.1 : 61  caattagacttttaagatttggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
      |||
V.13: 61  caattagacttttaagatttggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120

V.1 : 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
      |||
V.13: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180

V.1 : 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
      |||
V.13: 181 tttcagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240

V.1 : 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300
      |||
V.13: 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300

V.1 : 301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgctttatggcctcgaaggcctccctcc 360
      |||
V.13: 301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgctttatggcctcgaaggcctccctcc 360

V.1 : 361 tgcgaccgcggcggtggcgcgctcctgctccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420
      |||
V.13: 361 tgcgaccgcggcggtggcgcgctcctgctccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420

V.1 : 421 aatgggttctccgctcgatctccaggcggcggtatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480
      |||

```

20

30

40

【表 7 7】

V.13: 421 aatggtttctccgctcgatctccaggcggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480

V.1 : 481 cgaaccgcggccgcccgtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540
|||||

V.13: 481 cgaaccgcggccgcccgtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggccgcgcaga 540

V.1 : 541 ggagcgcagtcaggaacatgggtgcctgcccgcgtgctcaagactctgcgtctccgccc 600
|||||

V.13: 541 ggagcgcagtcaggaacatgggtgcctgcccgcgtgctcaagactctgcgtctccgccc 600

V.1 : 601 gccagcagacgcggtggcgtaagcgcacccgtctcgccgggtctccgggggctccggca 660
|||||

V.13: 601 gccagcagacgcggtggcgtaagcgcacccgtctcgccgggtctccgggggctccggca 660

V.1 : 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcccctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720
|||||

V.13: 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcccctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720

V.1 : 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780
|||||

V.13: 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780

V.1 : 781 gagtccctccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840
|||||

V.13: 781 gagtccctccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840

V.1 : 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag 900
|||||

V.13: 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgtggacggagag 900

V.1 : 901 gaaagcg 907
|||||

V.13: 901 gaaagcg 907

スコア = 3640 ビット (1893), 期待値 = 0.0 同一性 = 1893 / 1893 (100%)
鎖 = + / +

V.1 : 906 cgactttgaagattatccaatgagaattttatatgaccttcattcagaagttcagactct 965
|||||

V.13: 933 cgactttgaagattatccaatgagaattttatatgaccttcattcagaagttcagactct 992

V.1: 966 aaaggatgatgttaatatcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattga 1025
|||||

V.13: 993 aaaggatgatgttaatatcttcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcattga 1052

V.1: 1026 tttcataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataag 1085
|||||

V.13: 1053 tttcataaaggcaacaaaagtactaatggaaaaaattcaatggatattatgaaaataag 1112

V.1: 1086 agagtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagca 1145
|||||

10

20

30

40

【表 7 8】

V.13:1113 agagtatttccagaagtatggatatagtcacgtgtcaagaaaaattcagtacacgagca 1172

V.1: 1146 agaagccattaactctgacccagagttgtctaattgtgaaaaatttccagaagactgatgt 1205
 |||||

V.13:1173 agaagccattaactctgacccagagttgtctaattgtgaaaaatttccagaagactgatgt 1232

V.1: 1206 gaaagatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacg 1265
 |||||

V.13:1233 gaaagatgatctgtctgatcctcctgttgcaagcagttgtatttctgggaagtctccacg 1292

V.1: 1266 tagtccacaactttcagattttggacttgagcggtagatcgtagtcccaagttctaccaa 1325
 |||||

V.13:1293 tagtccacaactttcagattttggacttgagcggtagatcgtagtcccaagttctaccaa 1352

V.1: 1326 ccctccacaggcagtgacaactataaggaagagcccgtaattgtaacccacctaacc 1385
 |||||

V.13:1353 ccctccacaggcagtgacaactataaggaagagcccgtaattgtaacccacctaacc 1412

V.1: 1386 acaatcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttga 1445
 |||||

V.13:1413 acaatcactagtaaaagtactaaaaactccaaaatgtgcactaaaaatggatgattttga 1472

V.1: 1446 gtgtgtaactcctaaattagaacactttggtagtctctgaatatactatgtgtttaaatga 1505
 |||||

V.13:1473 gtgtgtaactcctaaattagaacactttggtagtctctgaatatactatgtgtttaaatga 1532

V.1: 1506 agattacacaatgggacttaaaaatgaggaataataaaaagtgaggaggccatagatac 1565
 |||||

V.13:1533 agattacacaatgggacttaaaaatgaggaataataaaaagtgaggaggccatagatac 1592

V.1: 1566 agaatccagggtcaatgataatgtttttgccactcccagcccatcatccagcagttgga 1625
 |||||

V.13:1593 agaatccagggtcaatgataatgtttttgccactcccagcccatcatccagcagttgga 1652

V.1: 1626 aaaaagtgtatgccgaatataccaactctcctttggtagctacattctgtactcctggttt 1685
 |||||

V.13:1653 aaaaagtgtatgccgaatataccaactctcctttggtagctacattctgtactcctggttt 1712

V.1: 1686 gaaaattccatctacaaagaacagcatagcttttggtatccacaaattaccattatcaaa 1745
 |||||

V.13:1713 gaaaattccatctacaaagaacagcatagcttttggtatccacaaattaccattatcaaa 1772

V.1: 1746 aacaaatagttcatcaaatgatttggaagttgaagatcgtagtctcggtgttttaaatc 1805
 |||||

V.13:1773 aacaaatagttcatcaaatgatttggaagttgaagatcgtagtctcggtgttttaaatc 1832

V.1: 1806 agacacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgatttcttcttatgagaa 1865
 |||||

V.13:1833 agacacatgctttgagaatttaacagatccctcttcacctacgatttcttcttatgagaa 1892

10

20

30

40

【表 7 9】

V.1: 1866	tctgctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccagct	1925
V.13:1893	tctgctcagaacacctacacctccagaagtaactaaaattccagaagatattctccagct	1952
V.1: 1926	tttatcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccaccag	1985
V.13:1953	tttatcaaaatacaactcaaacctagctactccaatagcaattaaagcagtgccaccag	2012
V.1: 1986	taaaagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactgaaa	2045
V.13:2013	taaaagggttccttaaacatggacagaaacatccgagatgtcagcaacaaagaaaactgaaa	2072
V.1: 2046	ttccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctggacc	2105
V.13:2073	ttccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctggacc	2132
V.1: 2106	gatttttaacattcacattgccttgcctctgtcccccctttaaacggtgaccatttttaaag	2165
V.13:2133	gatttttaacattcacattgccttgcctctgtcccccctttaaacggtgaccatttttaaag	2192
V.1: 2166	acaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaacct	2225
V.13:2193	acaaacatgaacattaacatcataatatgctttttatgaagtttcaataagggtttaacct	2252
V.1: 2226	tagtcttggtgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcattga	2285
V.13:2253	tagtcttggtgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcattga	2312
V.1: 2286	tactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtaggacaag	2345
V.13:2313	tactaaattaccagcttaatacaacagaatgggttaagtagtaccaggaagtaggacaag	2372
V.1: 2346	taattttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctggcc	2405
V.13:2373	taattttcaaaaatataaaagggtgtttgctactcagatgaggccgcccctgaccttctggcc	2432
V.1: 2406	agagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtccca	2465
V.13:2433	agagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccgtccca	2492
V.1: 2466	caccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaaacaacaggaac	2525
V.13:2493	caccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaaacaacaggaac	2552
V.1: 2526	accagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatactgt	2585
V.13:2553	accagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatatactgt	2612
V.1: 2586	gaccattggcgggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtcaggg	2645
V.13:2613	gaccattggcgggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtcaggg	2672

10

20

30

40

【表 80】

V.1: 2646 gtggacttcggtgctcttccaagttttcacctggggggggagctaaccacctatgttca 2705
 ||
 V.13: 2673 gtggacttcggtgctcttccaagttttcacctggggggggagctaaccacctatgttca 2732

V.1: 2706 cgccttctattccattggcgctgaactcttaaggctcactctggctcgcttgtgaccccg 2765
 ||
 V.13: 2733 cgccttctattccattggcgctgaactcttaaggctcactctggctcgcttgtgaccccg 2792

V.1 : 2766 aaccctgatgtacccctctaaaagggtgaggggc 2798
 ||||||||||||||||||||||||||||
 V.13: 2793 aaccctgatgtacccctctaaaagggtgaggggc 2825

10

スコア = 1744 ビット (907), 期待値 = 0. 0 同一性 = 907 / 907 (100%)
 鎖 = + / +

V.1 : 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60
 ||
 V.13: 1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccctatcagactaatgaaaccacaggacag 60

V.1 : 61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120
 ||
 V.13: 61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact 120

20

V.1 : 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180
 ||
 V.13: 121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt 180

V.1 : 181 ttccagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240
 ||
 V.13: 181 ttccagttccaggaccaggtaaagatgggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga 240

V.1 : 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300
 ||
 V.13: 241 cgactcaggattaggaccatttcttgggtgacattgagatgggtcgagctgggtccgcaatga 300

30

V.1 : 301 atctatgccccgggaacttgggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360
 ||
 V.13: 301 atctatgccccgggaacttgggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc 360

V.1 : 361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctcccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420
 ||
 V.13: 361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctcccgggtcatgtagggcatgctcagccagt 420

V.1 : 421 aatggttctccgcctcgatctccaggcggcggtatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480
 ||
 V.13: 421 aatggttctccgcctcgatctccaggcggcggtatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca 480

40

V.1 : 481 cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggcggggaatgcggcgcgccaga 540
 ||
 V.13: 481 cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggcggggaatgcggcgcgccaga 540

【0749】

【表 8 1】

V.1 : 541 ggagcgcagtcaggaacatggtgcctgcgcgcgtgctcaagactctgcgtctccgcggcc 600
 |||||
 V.13: 541 ggagcgcagtcaggaacatggtgcctgcgcgcgtgctcaagactctgcgtctccgcggcc 600

V.1 : 601 gccagcagacgccgtggcgtaagcgcacccgtctcgcgggggtctccgggggcctcggcga 660
 |||||
 V.13: 601 gccagcagacgccgtggcgtaagcgcacccgtctcgcgggggtctccgggggcctcggcga 660

V.1 : 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720
 |||||
 V.13: 661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgcctgcgcagagccgaggacgcgtccggcg 720

V.1 : 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780
 |||||
 V.13: 721 ccgagattcaaaactagtggcgagggtgtgagctgagcgggtgggtctgcgtacgcctg 780

V.1 : 781 gagtccttccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840
 |||||
 V.13: 781 gagtccttccccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctgcgggaagctgcgg 840

V.1 : 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgctggacggagag 900
 |||||
 V.13: 841 tctctggccagcacgctggactgcgagacggcccggtgcagcgagcgctggacggagag 900

V.1 : 901 gaaagcg 907
 |||||
 V.13: 901 gaaagcg 907

10

20

表 LXIX: 193P1E1B v.13 によってコードされるタンパク質のペプチド配列 (配列番号120)

MRILYDLHSE	VQTLKDDVNI	LLDKARLENQ	EGIDFIKATK	VLMEKNSMDI	MKIREYFOKY	60
GYSRVVKNS	VHQEAINSD	PELNCENFQ	KTDVKDDLSD	PFVASSCISG	KSPRSPQLSD	120
FGLERYIVEQ	VLPNPPQAVN	NYKEEPVIVT	PPTKQSLVKV	LKTPKCALKM	DDFECVTPKL	180
EHFGISEYTM	CLNEDYTMGL	KNARNNKSEE	AIDTESRLND	NVFATPSPII	QQLBKSDAEY	240
TNSPLVPTFC	TPGLKIPSTK	NSIALVSTNY	PLSKTNSSSN	DLEVEDRTSL	VLNSDTCFEN	300
LTDPSSTPIS	SYENLLRTPT	PPEVTKIPED	ILQLLSKYNS	NLATPIAIIA	VPPSKRFLKH	360
GQNIROVSNK	EN					372

30

【0750】

【表 8 2】

表 L X X . 1 9 3 P 1 E 1 B v . 1 のアミノ酸配列 (配列番号 1 2 1) および 1 9 3 P 1 E 1 B v . 1 3 のアミノ酸配列 (配列番号 1 2 2)

スコア = 745 ビット (1923), 期待値 = 0. 0 同一性 = 372/372 (100%), ポジティブ = 372/372 (100%)

V.1 : 41 MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNMDIMKIREYFQKY 100
MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNMDIMKIREYFQKY
V.13: 1 MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNMDIMKIREYFQKY 60

V.1 : 101 GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD 160
GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD
V.13: 61 GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD 120

V.1 : 161 FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL 220
FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL
V.13: 121 FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL 180

V.1 : 221 EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY 280
EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY
V.13: 181 EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY 240

V.1 : 281 TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN 340
TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN
V.13: 241 TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN 300

V.1 : 341 LTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH 400
LTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH
V.13: 301 LTDPSSPTISSYENLLRTPPTPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH 360

V.1 : 401 GQNIRDVSNKEN 412
GQNIRDVSNKEN
V.13: 361 GQNIRDVSNKEN 372

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0751】

【図 1】図 1 は、227ヌクレオチドの 193P1E1B SSH 配列である。

【図 2 A-1】図 2 A は、193P1E1B 改変体 1 (「193P1E1B v. 1」または「193P1E1B 改変体 1」とも呼ばれる) の cDNA 配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸 805~2043 にまたがる。

【図 2 A-2】図 2 A は、193P1E1B 改変体 1 (「193P1E1B v. 1」または「193P1E1B 改変体 1」とも呼ばれる) の cDNA 配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸 805~2043 にまたがる。

【図 2 B-1】図 2 B は、193P1E1B 改変体 2 (「193P1E1B v. 2」とも呼ばれる) の cDNA 配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸 805~2043 にまたがる。

【図 2 B-2】図 2 B は、193P1E1B 改変体 2 (「193P1E1B v. 2」とも呼ばれる) の cDNA 配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸 805~2043 にまたがる。

【図 2 B-3】図 2 B は、193P1E1B 改変体 2 (「193P1E1B v. 2」と

も呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2C-1】図2Cは、193P1E1B改変体3(「193P1E1B v. 3」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2C-2】図2Cは、193P1E1B改変体3(「193P1E1B v. 3」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。 10

【図2C-3】図2Cは、193P1E1B改変体3(「193P1E1B v. 3」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2D-1】図2Dは、193P1E1B改変体4(「193P1E1B v. 4」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2D-2】図2Dは、193P1E1B改変体4(「193P1E1B v. 4」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。 20

【図2E-1】図2Eは、193P1E1B改変体5(「193P1E1B v. 5」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2E-2】図2Eは、193P1E1B改変体5(「193P1E1B v. 5」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。 30

【図2F-1】図2Fは、193P1E1B改変体6(「193P1E1B v. 6」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2F-2】図2Fは、193P1E1B改変体6(「193P1E1B v. 6」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2F-3】図2Fは、193P1E1B改変体6(「193P1E1B v. 6」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。 40

【図2G-1】図2Gは、193P1E1B改変体7(「193P1E1B v. 7」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2G-2】図2Gは、193P1E1B改変体7(「193P1E1B v. 7」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805 50

～2043にまたがる。

【図2G-3】図2Gは、193P1E1B改変体7（「193P1E1B v. 7」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2H-1】図2Hは、193P1E1B改変体8（「193P1E1B v. 8」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。

【図2H-2】図2Hは、193P1E1B改変体8（「193P1E1B v. 8」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～2043にまたがる。 10

【図2I-1】図2Iは、193P1E1B改変体9（「193P1E1B v. 9」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸989～1981にまたがる。

【図2I-2】図2Iは、193P1E1B改変体9（「193P1E1B v. 9」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸989～1981にまたがる。 20

【図2J-1】図2Jは、193P1E1B改変体10（「193P1E1B v. 10」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1971にまたがる。

【図2J-2】図2Jは、193P1E1B改変体10（「193P1E1B v. 10」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1971にまたがる。

【図2J-3】図2Jは、193P1E1B改変体10（「193P1E1B v. 10」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1971にまたがる。 30

【図2K-1】図2Kは、193P1E1B改変体11（「193P1E1B v. 11」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸989～1909にまたがる。

【図2K-2】図2Kは、193P1E1B改変体11（「193P1E1B v. 11」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸989～1909にまたがる。 40

【図2L-1】図2Lは、193P1E1B改変体12（「193P1E1B v. 12」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1026にまたがる。

【図2L-2】図2Lは、193P1E1B改変体12（「193P1E1B v. 12」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1026にまたがる。

【図2M-1】図2Mは、193P1E1B改変体13（「193P1E1B v. 13」とも呼ばれる）のcDNA配列およびアミノ酸配列を示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸805～1026にまたがる。 50

」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列をに示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸952～2070にまたがる。

【図2M-2】図2Mは、193P1E1B改変体13(「193P1E1B v. 13」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列をに示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸952～2070にまたがる。

【図2M-3】図2Mは、193P1E1B改変体13(「193P1E1B v. 13」とも呼ばれる)のcDNA配列およびアミノ酸配列をに示す。開始メチオニンに対するコドンに下線を付す。このオープンリーディングフレームは、停止コドンを含め、核酸952～2070にまたがる。

【図3A】図3Aは、193P1E1B V. 1のアミノ酸配列が図3Aに示される；これは412アミノ酸を有する。

【図3B】図3Bは、193P1E1B V. 5のアミノ酸配列が図3Bに示される；これは412アミノ酸を有する。

【図3C】図3Cは、193P1E1B V. 6のアミノ酸配列が図3Cに示される；これは412アミノ酸を有する。

【図3D】図3Dは、193P1E1B V. 9のアミノ酸配列が図3Dに示される；これは330アミノ酸を有する。

【図3E】図3Eは、193P1E1B V. 10のアミノ酸配列が図3Eに示される；これは388アミノ酸を有する。

【図3F】図3Fは、193P1E1B V. 11のアミノ酸配列が図3Fに示される；これは308アミノ酸を有する。

【図3G】図3Gは、193P1E1B V. 12のアミノ酸配列が図3Gに示される；これは73アミノ酸を有する。

【図3H】図3Hは、193P1E1B V. 13のアミノ酸配列が図3Hに示される；これは372アミノ酸を有する。本明細書中で使用される場合、193P1E1Bに対する言及は、その全ての改変体を含み、これは、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、図2、図3、図10、および図11に示される改変体を含む。

【図4-1】図4Aは、193P1E1B v. 1とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Bは、193P1E1B v. 5とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Cは、193P1E1B v. 11とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Dは、193P1E1B v. 12とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Eは、193P1E1B v. 1とE. coliアルギニンリプレッサーとのアライメントを示す。図4Fは、193P1E1B v. 1とヒトアデノシンデアミナーゼとのアライメントを示す。図4Gは、193P1E1Bタンパク質改変体のClustalアライメントを示す。

【図4-2】図4Aは、193P1E1B v. 1とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Bは、193P1E1B v. 5とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Cは、193P1E1B v. 11とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Dは、193P1E1B v. 12とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Eは、193P1E1B v. 1とE. coliアルギニンリプレッサーとのアライメントを示す。図4Fは、193P1E1B v. 1とヒトアデノシンデアミナーゼとのアライメントを示す。図4Gは、193P1E1Bタンパク質改変体のClustalアライメントを示す。

【図4-3】図4Aは、193P1E1B v. 1とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Bは、193P1E1B v. 5とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Cは、193P1E1B v. 11とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Dは、193P1E1B v. 12とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Eは、193P1E1B v. 1とE. coliアルギニンリプレ

10

20

30

40

50

ッサーとのアライメントを示す。図4Fは、193P1E1B v. 1とヒトアデノシンデアミナーゼとのアライメントを示す。図4Gは、193P1E1Bタンパク質改変体のClustalアライメントを示す。

【図4-4】図4Aは、193P1E1B v. 1とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Bは、193P1E1B v. 5とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Cは、193P1E1B v. 11とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Dは、193P1E1B v. 12とgi 2178775とのアライメントを示す。図4Eは、193P1E1B v. 1とE. coliアルギニンリプレッサーとのアライメントを示す。図4Fは、193P1E1B v. 1とヒトアデノシンデアミナーゼとのアライメントを示す。図4Gは、193P1E1Bタンパク質改変体のClustalアライメントを示す。 10

【図5】図5は、ExPasy分子生物学サーバを通したワールドワイドウェブ(.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl)に位置するProtScaleウェブサイト上でアクセスされるHoppおよびWoodsの方法(Hopp T. P., Woods K. R., 1981. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 78:3824-3828)を用いてコンピューターアルゴリズム配列分析によって決定した、193P1E1Bの親水性アミノ酸プロフィールを示す。

【図6】図6は、ExPasy分子生物学サーバを通してワールドワイドウェブ(.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl)に位置するProtScaleウェブサイト上でアクセスされるKyteおよびDoolittleの方法(Kyte J., Doolittle R. F., 1982. J. Mol. Biol. 157:105-132)を用いたコンピューターアルゴリズム配列分析によって決定した、193P1E1Bのヒドロパシーアミノ酸プロフィールを示す。 20

【図7】図7は、ExPasy分子生物学サーバを通してワールドワイドウェブ(.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl)に位置するProtScaleウェブサイト上でアクセスされるJaninの方法(Janin J., 1979 Nature 277:491-492)を用いてコンピューターアルゴリズム配列分析によって決定した、193P1E1Bの接触可能残基アミノ酸%のプロフィールを示す。

【図8】図8は、ExPasy分子生物学サーバを通してワールドワイドウェブ(.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl)に位置するProtScaleウェブサイト上でアクセスされるBhaskaranおよびPonnuswamyの方法(Bhaskaran R., およびPonnuswamy P. K., 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255)を用いてコンピューターアルゴリズム配列分析によって決定した、193P1E1Bの平均可焼性アミノ酸プロフィールを示す。 30

【図9】図9は、ExPasy分子生物学サーバを通してワールドワイドウェブ(.expasy.ch/cgi-bin/protscale.pl)に位置するProtScaleウェブサイト上でアクセスされるDeleageおよびRouxの方法(Deleage, G., Roux B. 1987 Protein Engineering 1:289-294)を用いてコンピューターアルゴリズム配列分析によって決定した、193P1E1Bのβ-ターンアミノ酸プロフィールを示す。 40

【図10-1】図10は、193P1E1BのSNP改変体の模式的アライメントを示す。改変体193P1E1B v. 2~v. 8は、単一ヌクレオチド差異を含む改変体である。これらのSNP改変体は別個に示されるが、これらはまた、任意の組み合わせで、そしてその塩基対を含む任意の転写物改変体において、存在し得る。数は、193P1E1B v. 1の数と対応する。黒四角は、193P1E1B v. 1と同じ配列を示す。SNPは、この四角の上に示される。

【図10-2】図10は、193P1E1BのSNP改変体の模式的アライメントを示す。改変体193P1E1B v. 2~v. 8は、単一ヌクレオチド差異を含む改変体であ 50

る。これらのSNP変体は別個に示されるが、これらはまた、任意の組み合わせで、そしてその塩基対を含む任意の転写物変体において、存在し得る。数は、193P1E1B v. 1の数と対応する。黒四角は、193P1E1B v. 1と同じ配列を示す。SNPは、この四角の上に示される。

【図11】図11は、193P1E1Bのタンパク質変体の模式的アライメントを示す。タンパク質変体は、ヌクレオチド変体に対応する。図10におけるヌクレオチド変体193P1E1B v. 2、v. 3、v. 4、v. 7、およびv. 8は、193P1E1B v. 1と同じタンパク質をコードする。ヌクレオチド変体193P1E1B v. 9～193P1E1B v. 13は、v. 1のスプライス変体である。単一アミノ酸差異は、四角の上に示された。黒四角は、193P1E1B v. 1と同じ配列を示す。四角の下の数字は、193P1E1B v. 1におけるアミノ酸位置に対応する。 10

【図12】図12は、意図的に削除した。

【図13】図13は、193P1E1B（配列番号123）の二次構造予測を示す。193P1E1Bタンパク質の二次構造は、ExPasy分子生物学サーバ（<http://www.expasy.ch/tools/>）からアクセスした、HNN-Hierarchical Neural Network法（Guernieur, 1997, http://pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa__automat.pl?page=npsa_nn.html）を用いてから推定した。この方法は、αヘリックス、伸長鎖、およびランダムコイルの存在および位置を、タンパク質一次配列から予測する。所定の二次構造状態でのこのタンパク質の割合は、以下の通りである：h：αヘリックス 29.13%；c：ランダムコイル 60.92%；e. 伸長ストランド 9.95%。 20

【図14A】図14Aは、RT-PCRによる193P1E1Bの発現を示す。この模式図は、193P1E1Bの3つの変体の配列上でのPCRプライマーセットAおよびセットBの位置を示す。

【図14B】図14Bは、RT-PCRによる193P1E1Bの発現を示す。第1鎖cDNAを、生体プール1（VP1；肝臓、肺、および腎臓）、生体プール2（VP2、膵臓、結腸、および胃）、前立腺異種移植片プール（LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAPC-9ADおよびLAPC-9AI）、正常胸腺、前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、膵臓癌プール、および2人の別個の患者由来のリンパ節転移前立腺癌から調製した。正規化を、アクチンおよびGAPDHに対するプライマーを使用するPCRによって、実施した。193P1E1Bに対するプライマーセットAを使用する半定量PCRを、30増幅サイクルにて実施した。193P1E1Bの強力な発現が、前立腺癌異種移植片プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移プール、膵臓癌プール、および2つのリンパ節転移前立腺癌において、観察された。低発現が、前立腺癌プールにおいて観察されたが、VP1およびVP2に置いて発現は検出されなかった。 30

【図14C】図14Cは、RT-PCRによる193P1E1Bの発現を示す。第1鎖cDNAを、生体プール1（VP1；肝臓、肺、および腎臓）、生体プール2（VP2、膵臓、結腸、および胃）、前立腺異種移植片プール（LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAPC-9ADおよびLAPC-9AI）、正常胸腺、前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、膵臓癌プール、および2人の別個の患者由来のリンパ節転移前立腺癌から調製した。正規化を、アクチンおよびGAPDHに対するプライマーを使用するPCRによって、実施した。193P1E1Bに対するプライマーセットBを使用する半定量PCRを、30増幅サイクルにて実施した。193P1E1Bの強力な発現が、前立腺癌異種移植片プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移プール、膵臓癌プール、および2つのリンパ節転移前立腺癌において、観察された。低発現が、前立腺癌プールにおいて観察されたが、VP1およびVP2に置いて発現 50

は検出されなかった。図14Cは、193P1E1B v. 1～v. 8をコードする転写物が、193P1E1B v. 9をコードする転写物よりも高いレベルで発現されることを示す。しかし、両方の転写物は、試験したすべての組織において同様の比率で発現される。

【図15】正常ヒト組織における193P1E1B発現。2 μ gのmRNA／レーンでの2つの多組織ノーザンブロットを、193P1E1B配列を用いてプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、精巣および胸腺において約3.5kbおよび約2kbの2つの193P1E1B転写産物の発現を示す。

【図16】前立腺癌異種移植片における193P1E1Bの発現。RNAを、正常前立腺、および前立腺癌異種移植片(LAPC-4AD、LAPC-4AI、LAPC-9AD、およびLAPC-9AI)から抽出した。10 μ gの全RNA／レーンでのノーザンブロットを、193P1E1B配列を用いてプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、4つ全ての前立腺癌における193P1E1B発現を示すが、正常前立腺における193P1E1B発現は示さない。

【図17】患者癌試料における193P1E1Bの発現。RNAを、膀胱癌、結腸癌、卵巣癌および転移癌の各々に関する3人の患者のプール、ならびに正常前立腺(NP)、正常膀胱(NB)、正常腎臓(NK)、正常結腸(NC)から抽出した。10 μ gの全RNA／レーンでのノーザンブロットを、193P1E1B配列を用いてプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、膀胱癌プール、結腸癌プール、卵巣癌プールおよび転移癌プールにおける193P1E1B発現を示すが、試験された任意の正常組織における193P1E1B発現は示さない。

【図18】膀胱癌患者試料における193P1E1Bの発現。RNAを、膀胱癌細胞株(CL)、正常膀胱(N)、膀胱腫瘍(T)および膀胱患者より単離された、適合性正常隣接組織(NAT)から抽出した。10 μ gの全RNA／レーンでのノーザンブロットを、193P1E1B配列を用いてプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、2つの膀胱癌細胞株および試験された3つの患者膀胱腫瘍において193P1E1B発現を示すが、正常膀胱組織においては193P1E1B発現を示さない。

【図19】癌転移患者試料における193P1E1Bの発現。RNAを、以下の癌転移組織(肺に転移した結腸癌、リンパ節に転移した肺癌、皮膚に転移した肺癌、リンパ節に転移した乳癌)、ならびに正常膀胱(NB)、正常肺(NL)、正常乳房(NBr)、および正常卵巣(NO)から抽出した。10 μ gの総RNA／レーンを使用したノーザンブロットを、193P1E1B配列でプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、4つの異なる癌転移サンプルにおける193P1E1Bの発現を示すが、正常組織における発現は示さない。

【図20】膵臓癌患者試料、卵巣癌患者試料および精巣癌患者試料における193P1E1Bの発現。RNAを、癌患者から単離された膵臓癌(P1)、卵巣癌(P2、P3)、および精巣癌(P4、P5)、ならびに正常膵臓(NPa)から抽出した。10 μ gの総RNA／レーンを使用したノーザンブロットを、193P1E1B配列でプローブした。キロベース(kb)単位でのサイズ標準は、片側に示される。結果は、膵臓癌、卵巣癌および精巣癌における193P1E1Bの発現を示すが、正常膵臓における発現は示さない。

【図21】患者癌試料と対比した正常試料における193P1E1Bの発現。第1鎖cDNAを、正常組織(胃、脳、心臓、肝臓、脾臓、骨格筋、精巣前立腺、膀胱、腎臓、結腸、肺および膵臓)のパネルおよび患者癌プール(前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、膵臓癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、LAPC前立腺異種移植片プール(XP))のパネル、ならびに2人の異なる患者に由来する、リンパ節に転移した前立腺癌(PMLN2)より調製した。正規化を、アクチンに対するプライマーを用いるPCRにより実施した。図14に記載されるようなプライマーセットAを用いる、半定量的PCRを、26サイクルおよび30サイクルの増幅

10

20

30

40

50

で実施した。サンプルをアガロースゲル上で泳動し、そしてPCR産物をAlphaimagerソフトウェアを用いて定量した。相対的な比較を、アクチンプライマーを用いて得られたシグナルに対する正規化により計算した。結果は、試験された正常組織の中で、正常精巣にける制限された193P1E1Bの発現を示す。193P1E1Bの発現は、膀胱、結腸、肺、脾臓、卵巣、乳房の癌において強くアップレギュレートされ、そして前立腺癌および腎臓癌においてはより少ない程度であった。

【図22】患者癌試料と対比した正常試料における193P1E1Bの発現。第1鎖cDNAを、正常組織（胃、脳、心臓、肝臓、脾臓、骨格筋、精巣前立腺、膀胱、腎臓、結腸、肺および脾臓）のパネルおよび患者癌プール（前立腺癌プール、膀胱癌プール、腎臓癌プール、結腸癌プール、肺癌プール、脾臓癌プール、卵巣癌プール、乳癌プール、転移癌プール、LAPC前立腺異種移植片プール（XP））のパネル、ならびに2人の異なる患者に由来する、リンパ節に転移した前立腺癌（PMLN2）より調製した。正規化を、アクチンに対するプライマーを用いるPCRにより実施した。図14に記載されるようなプライマーセットAを用いる、半定量的PCRを、26サイクルおよび30サイクルの増幅で実施した。サンプルをアガロースゲル上で泳動し、そしてPCR産物をAlphaimagerソフトウェアを用いて定量した。相対的な比較を、アクチンプライマーを用いて得られたシグナルに対する正規化により計算した。結果は、試験された正常組織の中で、正常精巣にける制限された193P1E1Bの発現を示す。193P1E1Bの発現は、膀胱、結腸、肺、脾臓、卵巣、乳房の癌において強くアップレギュレートされ、そして前立腺癌および腎臓癌においてはより少ない程度であった。

10

20

【図1】

Figure 1: 227ヌクレオチドの193P1E1B SSH配列 (配列番号1)

```
1 GATCCACTGG AATTTCAGTT TTCTTTGTTG CTGACATCTC GGATGTTCTG TCCATGTTTA
61 GGGAACTTTT TACTGGGTGG CACTGCITTA ATTGCTATTG GAGTAGCTAG GTTTGAGTTG
121 TATTTTGATA GAAGCTGGAG AATATCTTCT GGAATTTTAG TTAATTCTGG AGGGGGNAGG
181 TTCTGAGCAG ATTCTCATAA GAAGAAATCG TAGGTGAAG AGGGATC
```

【図2A-1】

Figure 2:

Figure 2A. 193P1E1B v.1 のcDNA (配列番号2) およびアミノ酸配列 (配列番号3)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸805-2043に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttctcatcagactaatgaaccacagagacag
61 caattagacttttaagtatttgggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 tttcagttccaggaccaggttaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaaggtga
241 cgactcaggattagaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtcgcaatga
301 atctatcggggggaacttggagtggtggcgccgcttttatggcctcgaaggctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctctctgctcccggtcatgtaggcatgtcagccagt
421 aatggttctcgcctcagatctccaggcggtgacatgttctgcttggtcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccactgaacggcggaatggcgccgcccaga
541 ggagcgagtcaggaaacatggtgctgcccgcgtgctcaagactctgcttcccgccgc
601 gccagcagacgcggtggcgtaagcgacccgctctcggggtctccggggcgctcgggga
661 gagacttcggtctcgagagagagactgctgctgcccagagccgagggacgctccggcg
721 ccgagattcaactagtggcgggagctgtgagctgagcggtgggtctcgtaagcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 ggtccctcccgctgtgctcagcATGACCCCTATCCGAGCTTCTGCGGAGCTCGCG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGGCCAGCAGCTGACTGCGAGACGCGCCGCTGCGAGCAGCGCTGGACGAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAAATTTTATATGACCTTCAATCAGAATTCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAAGGATGATGTTAATATCTTCTTGATAAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGGC
73 I D F I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTTCAAAAGGCAACAAAGTACTAATGGAATAAATTCATGGATATATGAAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCCAGAGATATGATATAGTCCAGTGTCAAGAAATAATTCAGTACAC
113 E Q R A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGGTTGTCTAATTTGTGAATAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAAGATGATCTGTGATCTCTGTTGCAAGCAGTGTATTTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D P G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACACTTTTCAGATTTTGGACTTGGAGCGTACATTCGTATCCCAAGTCTTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAACCCCTCCACAGGCGAGTGAACACTATAAGGAAGAGCCCGTAATTTGTAACCCACCT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACAATCACTAGTAAAGTACTAAAGTCTCAAAATCCAAATGTGCACTAAATGGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCAATATAGAAACACTTTGTAATCTGTAATATCTATGTTTGA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S E A I
```

【図 2 A - 2】

```
1501 AATGAAGATTACACATGGGACTTAAAAATCGAGGAATAATAAAGTGAGGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V P A T P S P I I Q Q
1561 GATACRGARTCCAGGCTCAATGATAATGTTTTCCTACTCCAGCCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAAAAAGTGATGCGGAATATACCAACTCTCCTTTGGTACCTACATTCGTACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GOTTGAAAAATTCATCTACAAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAAATTAACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAAATAGTTTCATCAATGATTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTT
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAATTTAACAGATCCCTCTTACCTACGATTTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAGTAACATAAAATCCAGAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACCTAAACCTAGCTACTCCAATAGCAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCCCTTAAACATGAGACAGAACATCCGAGATGTCAGCAACAAAGAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtggaatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagct
2101 ggacogatttttaacattcaacattgocctgctctgtccccctttaaacogttgacccattt
2161 taaagacaaacatgaacattcaacatcataatgctttttatgaagtttcaataagggtt
2221 aaccttagtcttgttgacatgttagccagtcattcactctttaaggactattagtgttc
2281 attgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggtttaagtagtaccaggaagtagg
2341 acaagtaatttcaaaaataaaagggtttagtactcagatgagcgccgocctgaccttc
2401 tggccagagagacattgtgtgcagccagctctgoccttcccatcatctcctttcaggaccg
2461 tccccacaccttttactgtcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaaacaca
2521 ggaacacocagttaaactaattaggaaacagagggagatgttccagcgctgggttaactat
2581 actgtgaccattggcgggtgagacgggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgtgtc
2641 aggggtgtggaacttcggtgctcttccaaagtttcacctggggggggagctaacccctat
2701 gttcacgccttctattccattggcgctgaaactcttaaggctcactctgtgtgtgtgac
2761 ccgtaaaccttgatgtaccctctctaaaggtagggggc
```

【図 2 B - 2】

```
421 aatgggttctcgcctcagatctccaggcggggatcatgttctgttggcgcgcaacgaca
481 cgaacccggcgccggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgoggccgcccaga
541 ggaagcgagtcaggaacatggctgctgccgctgctcaagactctgctctccggggc
601 gcaagcagagccgctggcgtaagcgccacccgctctcgcggggtctccgggggctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgagagccgaggaagcgctccggcg
721 ccgagattcaaaactagtggcgggagcgctgtgagctgagcgggtggggtctgctacgctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtacctcccgctgtgtcagcATGACCCCTATCCGAGGCTTCTCGGGAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGGCCAGCAGCTGGATCTGCGAGACGGCCGGCTGCAGCAGCGCTGCAGCAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAAATGAGAATTTTATATGACCTTCAITCAGAAGTTCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAAGGATGATGTTAATATTTCTCTTGTATGAAGCAAGATTGGAATCAAGAAGGC
73 I D F I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTTCATAAGGCCAACAAAGTACTAATGAAAAAAATTCATGATATATGAAA
93 I R E Y F G K Y G I S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGATATTCCAGAAATGATGATATGTCACGCTGTCAGAAAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAGCCATTACTCTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAGATGATCTGTCTGATCCCTCTGTTGCAAGCAGTTGTATTTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCCAACTTTCAGATTTTGAGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTTCTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAACCCCTCCACAGGCACTGAACAACCTATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCACCT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAACAACTCACTAGTAAAGTACTTAAAACTCCAAATGTGCACTAAAAATGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCTAANTTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATATATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACACATGGGACTTAAAAATCGAGGAATAATAAAGTGAGGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V P A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTCCTACTCCAGCCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAAAAAGTGATGCGGAATATACCAACTCTCCTTTGGTACCTACATTCGTACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTAAAAATTCATCTACAAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAAATTAACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAAATAGTTTCATCAATGATTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTT
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAATTTAACAGATCCCTCTTACCTACGATTTCTCTTAT
```

【図 2 B - 1】

Figure 2B. 193P1E1B v.2 の cDNA (配列番号 4) およびアミノ酸配列 (配列番号 5)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctattcttctcatcagaactaatgaaaccacagggcag
61 caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatgacagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaagatggtgcagctcogtgcataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtagacttgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatcggggggaacttggaagtgccggcgccgcttatggcctcgaaggcctccotcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgogctcctgtccocgggtcatgtagggcatgtcagccagt
```

【図 2 B - 3】

```
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAGTAACATAAAATCCAGAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACCTAAACCTAGCTACTCCAATAGCAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCCCTTAAACATGAGACAGAACATCCGAGATGTCAGCAACAAAGAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtggaatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagct
2101 ggacogatttttaacattcacattgocctgocctgtccccctttaaacogttgacccattt
2161 taaagacaaacatgaacattcaacatcataatgctttttatgaagtttcaataagggtt
2221 aaccttagtcttgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgttc
2281 attgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggtttaagtagtaccaggaagtagg
2341 acaagtaatttcaaaaataaaagggtttagtactcagatgagggcgccctgaccttc
2401 tggccagagagacattgtgtgcagccagctctgoccttcccatcatctcctttcaggaccg
2461 tccccacaccttttactgtcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaaacaca
2521 ggaacacocagttaaactaattaggaaacagagggagatgttccagggctgggttaactat
2581 actgtgaccattggcgggtgagacgggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgtgtc
2641 aggggtgtggaacttcggtgctcttccaaagtttcacctggggggggagctaacccctat
2701 gttcacgccttctattccattggcgctgaaactcttaaggctcactctgtgtgtgtgac
2761 ccgtaaaccttgatgtaccctctctaaaggtagggggc
```

【図 2 C - 1】

Figure 2C. 193P1E1B v.3 の cDNA (配列番号 6) およびアミノ酸配列 (配列番号 7)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttccatcagactaatgaaaccaggacag
61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggtaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggacatttcttggtagacattgagatggtcgagctgggtccgaatga
301 atctatgcggggggaacttggaaagtgggcgccgctttatggcctcgaagcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggccgcgctcctgctcccggtcatgtaggccatgctcagccagt
421 aatgggttctccgctcgatctccaggcgggcgatcatgttctgctggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccactgaaggcgggaatgcggcgcgccaga
541 ggagcgcgagtcaggaaactgggtgctgcgcgctgctcaagactctgcgtctcccgggcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgcaaccgctctcgcggggtctccggggcctcggoga
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgcagagccgagcgcgctcggcg
721 ccgagattcaaaactagtggcgaggcgctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtccctcccggtgtgtctcagcagtggagccctATGGACCTATCCGAGCTTCTGCGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGCCAGCAGCTGGACTGCGAGACGCCGGCTGCGAGAGCCCTGGACGGAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
```

【図 2 C - 2】

```
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAATTTTATATGACCTTCATTGAGAAGTTCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAAGGATGATGTTAATATTCTTCTTGATAAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGGC
73 I D F I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTCATAAAGSCAACAAAGTACTAATGGAAAAAATTCATGGATATTATGAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCAGAGATATGGATATAGTCCACGTGTCAAGAAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAAGATGATCTGTCTGATCTCTCGTTCGACGAGTGTGATTTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGGACTTGGCGGTACATCGTATCCCAAGTTCTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAACCCCTCCACAGGCAGTGAACAACATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTACCCACCT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACAATCACTAGTAAAGTACTAAATAATCCAAAATGTGCACATAAAATGGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACTCTAAATAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACATATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACACAATGGGACTAAAAATGCGAGGAATAATAAAGTGAGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTCCCACTCCAGCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAAAAAAGTATGCCGAATATACCAACTCTCCTTTGGTACCTACATTCCTGACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAAAATTCATCTACAAAGAACAGCAGTACTTTGGTATCCACAAAATACCCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAAATAGTTTCACTAAATGATTGTGAAGTTGAAGATCGTACTCTGTTGGTTTA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAATTAAACAGATCCCTCTTACCTACGATTTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACCTACACCTCCAGAAGTAACTAAAATCCCAAGATATTTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATCAACTCAAACTAGCTACTCTCAATAGCAATTAAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCTTTAAACATGGACAGAACATCCGAGATGTCAGCAACAAAGAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtggtatctatccaacagaaactgaacaaaatgagatgaagccgagct
2101 ggacgcatTTtaacattcaattgcctgcctgctgcctcctttaaactgacgacattt
2161 taaagacaaactgaaacattcaatcataatgcttttatgaagtTtcaataaggttt
2221 aaccttagtcttggtagacatgtagccagtcattcaactctttaaggactattgagtgttc
```

【図 2 C - 3】

```
2281 attgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggtttaagtagtaccaggaagtagg
2341 acaagtaatttcaaaaataaaagggtgttgctactcagatgagggcgccctgaccttc
2401 tggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccg
2461 tcccaacaccttttacttgctcagtgctgtcgaagatgcagttgctgtttgcaacaaca
2521 ggaacaccagtttaactaattagggaacagagggagatttccaggcctgggttaactatat
2581 actgtgaacattggcggttgagacggctcttcaaacagtgyaaccccgaaactctgctgtc
2641 aggggtggagctcgggtgctcttccaagtttccacotgggggggggagotaaocccctat
2701 gttcaagccttctattccattggcgctgaactcttaaggtcaactcgtgctgctgtgac
2761 ccgtaaacctgatgtaccctctaaaggtgagggggc
```

【図 2 D - 1】

Figure 2D. 193P1E1B v.4 の cDNA (配列番号 8) およびアミノ酸配列 (配列番号 9)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttccatcagactaatgaaaccaggacag
61 caattagacttttaagtattggggggttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggtaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggacatttcttggtagacattgagatggtcgagctggtccgaatga
301 atctatgcggggggaacttggaaagtgggcgccgctttatgctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggccgcgctcctgctcccggtcatgtaggccatgctcagccagt
421 aatgggttctccgctcgatctccaggcgccggtcatgttctgcttggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccactgaacggcgccggaatgcggcgcgccaga
541 ggagcgcgatccaggaacatgggtgctgcgcgctgctcaagactctgcttcccgcgcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgcaaccgctctcgggggtctccggggcctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagagactgcgctcgcagagccgaagacgcgtccggcg
721 ccgagattcaaaactagtggcgaggcgctgtgagctgagcgggtggggtctgcgtacgcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtccctcccggtgtgtctcagaATGGACCTATCCGAGCTTCTGCGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGCCAGCAGCTGGACTGCGAGACGCCCGGCTGCGAGAGCCCTGGACGGAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAATTTTATATGACCTTCATTGAGAAGTTCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAAGGATGATGTTAATATTCTTCTTGATAAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGGC
73 I D F I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTCATAAAGSCAACAAAGTACTAATGGAAAAAATTCATGGATATTATGAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCAGAGATATGGATATAGTCCACGTGTCAAGAAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCRTTAACCTTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAAATTTTCAGAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAAGATGATCTGTCTGATCTCTCTGTTGCAAGCAGTGTGATTTCTGAGAAGTCT
```

【図 2 D - 2】

```
153 P R S P Q L S D F G L R R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTTGAGATTTGGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTCTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAACCCCTCCACAGCGAGTGAACAACCTATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCACCT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACAATCACTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCACTAAAAATGAGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACTATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACAAATGGGACTTAAAAATGCGAGGAATAATAAAGTGAGGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTGGCCACTCCAGCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAATAAAGTGATGCGGAATATACCAACTCTCTTTGGTACTACATCTGTACTCTCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAAAAATTCACATCTCAAGAAGACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATATACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAATAGTTCATCAATGATTGGAAGTGAAGATCGTACTTCGTTGTTTAA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTCAGACACATGCTTTGAGAATTAACAGATCCCTCTTCACTACGATTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGACTCAATAAATTCAGAAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACTCAACCTAGCTACTCCAATGACAAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCTTTAAACATGACAGAACATCCGAGATGTGACGAACAAAGAAAC
413 *
```

【図 2 E - 2】

```
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTGGCCACTCCAGCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAATAAAGTGATGCGGAATATACCAACTCTCTTTGGTACTACATCTGTACTCTCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAAAAATTCACATCTCAAGAAGACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATTAACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAATAGTTCATCAATGATTGGAAGTGAAGATCGTACTTCGTTGTTTAA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTCAGACACATGCTTTGAGAATTAACAGATCCCTCTTCACTACGATTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAGTAACATAAATTCAGAAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACTCAACCTAGCTACTCCAATGACAAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCTTTAAACATGACAGAACATCCGAGATGTGACGAACAAAGAAAC
413 *
```

```
2041 TGAaattccagtggaattctatccaacacagaactgaacaaaatgagatgaagccogagct
2101 ggacogattttaacattccacattgcccctgcccctttaaagcgttgacacattt
2161 taaagacaacatgaacattaaatcataatagctttttatgaagtttcaataaggttt
2221 aaccttagctctgttgacatgtagcccagtcattcaactctttaaggactattagtgcttc
2281 attgatacctaattaccogacttaatacacaagaatggtttaagtagtaccaggaagtagg
2341 acaagtaatttcaaaaataaaaggtgttggctactcagatgagggcgcgcctgaaccttc
2401 tggccagagagacattgtgcccagcagctgctgcccctccatcatctcctttcaggacog
2461 tcccacaccttttactgtcagtgctgtcgaagatgagtgctgttggcaaaacaca
2521 ggaacaccagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggttaactat
2581 actgtgaccattggcggttgagacgggttccaacagtggaacccogaaactctgtgtc
2641 aggggtgtggaacttcggtgctctccaagttttcaactggggggggagctaaacccctat
2701 gttcagccttctattcccatggcgctgaactcttaaggtcaactctggtgctgtgtgac
2761 cccgtaacctgatgtaccctctataaaggtgaggggc
```

【図 2 E - 1】

Figure 2E. 193P1E1B v.5 の cDNA (配列番号 10) およびアミノ酸配列 (配列番号 11)、開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccatcagactaatgaaccacaggacag
61 caattagacttttaagattggggggttttagagctctagatattcgatgacagactact
121 catgttctgttctttaaataaagactggtccaaaggctcattttcaacacagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaaatggtcagctccgtgacatcaataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgctttaggcctcgaaggcctccctcc
361 tgccacccgcggtggcgccgctcctgctcccggtcatgtaggcgatgctcagccagt
421 aatggttctccgctcagatctccaggcgggatcatgttctgcttgggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggccggtgcttcccgatccactgacgcgcgggaatgcggcgccgcaga
541 ggagcgcagtcaggaaacatggtgctgcccgcgtgctcgaagactctgctctccgcgcc
601 gccagcagaagcgtggcgtaagcgcatcgtctcgcggggtctccgggggctcggcga
661 gagactctggctctcgcgagagagagactgcccctgcgcagacccgaggacgctccggcg
721 ccgagattcaaacatagtgccggagggctgagctgagcggtggggtctgcgtacgcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtccctcccgctgtgctcagcATGACCCCTATCCGAGCTCTTGCGGGAAGCTGCGG
1381 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G R
841 TCTCTGGCCAGCACGCTGAGCTGCGAGACGCGCCGCTGCGAGCGCTGAGCGAGAG
3381 B S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATATTCGAATGAGAATTTATATGACCTTCATTCAGAAGTTCAG
5381 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAGAGATGATGTTAATATTCTTCTTGATAAAGCAGAGATGGAATAATCAAGAAGGC
7381 I D F I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTCATAAAGGCAACAAAGTACTAATGAAAAAAATTCATGATGATTTATGAAA
9381 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCCAGAAGATGGAATATAGTCCAGCTGTCAAGAAAAATTCAGTACAC
11381 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGATGTCTTCTTATGTAATTTTCAAGAGACT
13381 D V K D D L S D P P V A S T T G C S O K S
1201 GATGTGAAGATGATCTGTCTGATCTCTCTGTGTCAGCAGTGTATGTTTGGGAAGTCT
15381 P R S P Q L S D F G L R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTTGAGATTTGGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTCTA
17381 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAACCCCTCCACAGCGAGTGAACAACCTATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCACCT
19381 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACAATCACTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCACTAAAAATGAGATGAT
21381 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACTATGTGTTTA
23381 N E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACAAATGGGACTTAAAAATGCGAGGAATAATAAAGTGAGGAGGCCATA
```

【図 2 F - 1】

Figure 2F. 193P1E1B v.6 の cDNA (配列番号 12) およびアミノ酸配列 (配列番号 13)、開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccatcagactaatgaaccacaggacag
61 caattagacttttaagattggggggttttagagctctagatattcgatgacagactact
121 catgttctgttctttaaataaagactggtccaaaggctcattttcaacacagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaaatggtcagctccgtgacatcaataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgctttaggcctcgaaggcctccctcc
361 tgccacccgcggtggcgccgctcctgctcccggtcatgtaggcgatgctcagccagt
421 aatggttctccgctcagatctccaggcggcgatcatgttctgcttgggcgcgcaacgaca
```

【図 2 F - 2】

```

481 cgaaccggcgccgggtgcttcccgatccactgacggcggggaatgcgccgcgcgaca
541 ggagcgcagtcaggaaacatggtgctgcgcgctgctcaagactctgcttccgcggcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgcaaccgctctcgccgggtctccgggggctcgccga
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgcagagccgagcgcgctcgccga
721 ccgagattcaactagtggcgggaggtgctgagctgagcgggtgggtctgctacgctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtcccttcccgcgtgtgctcagcATGGACCCCTATCCGAGCTTCTGCGGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGGCCAGCAGCTGGACTGGGAGACGGCCCGCTGCGAGCGCTGGACGAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAATTTTATATGACCTTCATTGAGAAGITCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAGAGGATGATGTTTAATATTTCTTGTATAAGCAAGATTGGAAAATCAAGAAGGC
73 I D P I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTTCATAAAGGCAACAAAGTACTAATGGA AAAATTCATGGATATTATGAAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCCAGAAGTATGATATAGTCCACGTGTCAAGAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAGATGATCTGTCTGATCCTCCTGTTCAGCAGTGTGTATTTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAAACCTCCACAGGCGAGTGAAACAACTATAAGGAAGAGCCGTAATTGTAAACCCACT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACATCACTAGTAAAGTACTAAAACCTCCAAAATGTGCACTAAAATGAGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACATATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S R E A I
1501 AATGAAGATTACCAATGGGACTTAAAAATCGAGGAATAATAAAAGTAGAGAGCCATA
253 D A E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATGCAGAAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTTGCCACTCCAGCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAAAAAGTGATGCCGAATAACCAACTCTCTTTGGTACCTACATTCGTACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAAAATTCATCTACAAAGAACAGATAGCTTTGGTATCCCAAAATTAACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAAATAGTTCATCAATGATTTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTTTTA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAAATTTAAGAGATCCCTCTTCACCTACGATTTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L

```

【図 2 G - 1】

Figure 2G. 193P1E1B v.7 の cDNA (配列番号 14) およびアミノ酸配列 (配列番号 15)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```

1 tatcatctgtgaactgaggaaatccctatcttccatcagactaatgaaaccacaggacag
61 caattagacttttaagtattgggggggttagagctctagatattcgatatcgagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 tttcagttccaggaccaggtaagatggttcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtagactgagatggtcgagctggctcgcaatga
301 atctatcggggggaacttggaaagtggcgccgcgcttattggcctgaaggcctccctcc
361 tgcgcacccggcggtggcgcgctctctgctccgggtcatgtagggtcatgctcagccagt
421 aatggttctccgctcgatctccagcgccggcgatcatgttctgcttggcgcgcaacgaca
481 ogaaccggcgccgcggtgctcccgatccactgacggccgggaatgcggcgogocgaca
541 ggagcgcagtcaggaaacatggtgctgcgcgctgctcaagactctgctctccggcgcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgcacccgtctcgcggggtctccgggggctccggcgca
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgcagacggaggacgctccggcg
721 ccgagattcaaacatgtagggggaggctgtgagctgagcgggtggggtctgctacgctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtcccttcccgcgtgtgctcagcATGGACCCCTATCCGAGCTTCTGCGGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGGCCAGCAGCTGGACTGGGAGACGGCCCGCTGCGAGCGCTGGACGAGAG
33 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAATTTTATATGACCTTCATTGAGAAGTTCAG

```

【図 2 F - 3】

```

1861 GAGAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCGAGATTAACAAAATCCAGAAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACCTCAACCTAGCTACTTCCAATAGCAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAAGGTTCCCTTAACATGGACAGAACATCCGAGATGTGACGCAACAAGAAAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtggaatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagct
2101 ggacccgattttaacattcacattgcctgctctgtccccctttaaacgttgaccattt
2161 taagacaaacatgaacattaacatcataatgctttttatgaagtttcaataaggttt
2221 aaccttagtcttggtagatgtagccagctcattcactctttaaggactatttagtgttc
2281 attgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggttttaagtagtaccaggaaagtagg
2341 acaagtaatttcaaaaataaaaggtgtttgtactcagatgaggcgccctgaccttc
2401 tggccagagagacattgctgccagccagctctgccttcccatcatctctcttcaggacgg
2461 tcccaacaccttttactgtctcagtgctgtctgaagatgagtgctgtgtgtgtgcaaacaca
2521 ggaacaccagtttaactaattaggaaacagaggagatttccagcgctgggtaactatat
2581 actgtgaccattggcggttgagaccgggtcttcaaccagtggaaccccgacactctgtgtc
2641 aggggtgtggacttcggtgctcttccaaagtttccacctgggggggggagctaacccctat
2701 gttcacgctctctattcccatggcgctgaactttaaggtcactctggtcgtgtgtgac
2761 ccogtaacctgatgtacctctctaaaaggtgaggggc

```

【図 2 G - 2】

```

53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAGGATGATGTTAATATTCTTCTGATAAAGCAAGATTGGA AAAATCAAGAGGC
73 I D P I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTTCATAAAGGCAACAAAGTACTAATGGA AAAATTCATGGATATTATGAAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCCAGAAGTATGATATAGTCCACGTGTCAAGAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAGATGATCTGTCTGATCCTCCTGTTCAGCAGTGTGTATTTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAAACCTCCACAGGCGAGTGAAACAACTATAAGGAAGAGCCGTAATTGTAAACCCACT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACATCACTAGTAAAGTACTAAAACCTCCAAAATGTGCACTAAAATGAGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGAGTGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACATATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S R E A I
1501 AATGAAGATTACCAATGGGACTTAAAAATCGAGGAATAATAAAAGTAGAGAGCCATA
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTTGCCACTCCAGCCCATCATCCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAAAAAGTGATGCCGAATAACCAACTCTCTTTGGTACCTACATTCGTACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAAAATTCATCTACAAAGAACAGATAGCTTTGGTATCCCAAAATTAACCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAAATAGTTCATCAATGATTTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTTTTA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAAATTTAAGAGATCCCTCTTCACCTACGATTTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAAACACCTACACCTCCGAGATTAACAAAATCCAGAAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACCTCAACCTAGCTACTTCCAATAGCAATTAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAAGGTTCCCTTAACATGGACAGAACATCCGAGATGTGACGCAACAAGAAAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtggaatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagct
2101 ggacccgattttaacattcacattgcctgctctgtccccctttaaacgttgaccattt
2161 taagacaaacatgaacattaacatcataatgctttttatgaagtttcaataaggttt
2221 aaccttagtcttggtagatgtagccagctcattcactctttaaggtatttagtgttc
2281 attgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggttttaagtagtaccaggaaagtagg

```

【図 2 G - 3】

```
2341 acaagtaatttcaaaataaagggtgttggctactcagatgaggcgccocctgacottc
2401 tggccagagagacatttgcgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccg
2461 tcccacacotttttactgtcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaaca
2521 ggaacaccagttaaactaattaggaacacagaggagatttccaggcctgggtactatat
2581 actgtgaccattggcgggttgagacgggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgtctgc
2641 aggggtgtggacttcgggtctcttccaagttttccactggggggggagctaacccoccat
2701 gttcacgccttctattcccatggcgctgaactcttaaggtcactctggctgtgtgac
2761 ccgtaaccctgatgtaccocctctaaaagggtgaggggc
```

【図 2 H - 1】

Figure 2H. 193P1E1B v.8 の cDNA (配列番号 16) およびアミノ酸配列 (配列番号 17)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-2043 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccatcagactaatgaaccacaggacag
61 caattagacttttaagtattggggggtttagagctctcagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggctccaaaggctcattttccacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaagatggctcagctccgtgatccataaaatccagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtagattgagatggctcagctgggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctccgggtcatgtaggcaatgctcagccagt
421 aatggttctccgcctcgatctccaggcgccggatcatgttctgtctggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggcgccggaatgcggcgccgcaga
541 ggagcgcagtcaggaaacatgggtgctgctgcgcgctgctcaagactctgctctccggccc
601 gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgacccgctctcggggggtctccgggggctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgcgagacggagacgcgctccggcg
721 ccgagattcaaaactagtgccgggaggctgtgagctgagcgggtgggtctcgctacgcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtccttcccgctgtgctcagcATGGACCTTATCGGAGCTTCTGCGGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGCGCAGCACTGAGACTGCGAGAGAGCGCGCTGCGAGCGAGCTGGAGCGAGAG
13 E S D F E D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAATGAGAATTTTATGACCTTCATCAGAAGTTCAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAGAGATGATGTTAATATTTCTTTGATAAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGGC
73 I D F I K A T K V L M E K N S N D I M K
1021 ATTGATTTCATAAAGGCAACAAAGTACTAATGAAAAAATTCATGGATATTATGAAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGATTTTCAGAAAGTATGATATAGTCCAGCTGCAAGAAAAATTCAGTACAC
113 E Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTCTTAATTTGAAAAATTTTCAAGAGCT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAGATGATCTGTCTGATCCTCTCTGTTGCAAGCAGTTGTATTCTGAGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
```

【図 2 H - 2】

```
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGGACTTGGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTTCTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAAACCTCCACAGGCGAGTGAACAATATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCCACT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACAATCACTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCAATAAAATGGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGATGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGATATATATATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACACAATGGAGCTATAAAATGCGAGGAATAATAAAATGAGGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATATGTTTTTGGCACTCCGAGCGCCCATCTCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGAAAAAAGTATGCCGAATATACCAACTCTCCTTTGGTACCTACATTCTGTACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GGTTTGAATAATTCATCTACAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATAATCCCATTA
313 S K T N S S C N D L L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAATAGTTCTTAACATGGAAGTTGAAGATGCTACTCTGTTGGTGTATA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAATTTAAGCACTCCCTCTTACCTACGATTCTCTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAATCTGCTCAGAACCTTACACTCCAGAAAGTAACTAAATTCAGAAAGATATTCTC
373 Q L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P
1921 CAGCTTTTATCAAAATACAACTCAAAGCTAGCTTCCAAATAGCAATTAAAGCAGTGCCA
393 P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N
1981 CCCAGTAAAGGTTCTTAAACATGGAAGAACATCCGAGATGTGAGCAACAAAGAAAC
413 *
2041 TGAaattccagtgatctatccaacacagaactgaacaaaatgagatgaagcccgagct
2101 ggaaccgattttaactcaccagtcgctgctctgctccccccttaaacgcttgacccattt
2161 taaagacaaacatgaacatataacatcataatagctttttatgaagtttcaataagggtt
2221 aacotttagtctgttgacatgtagcccaagtcattcaactotttaaggaactattagtgctt
2281 attgatactaaattccagcgttaatacaagaatgggtttaagtagtaccaggaagttagg
2341 acaagtaatttcaaaataaagggtgttggctactcagatgaggctgcccctgacottc
2401 tggccagagagacatttgcgccagccagctctgccttcccatcatctcctttcaggaccg
2461 tcccacacotttttactgtcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaacaaca
2521 ggaacaccagttaaactaattaggaacacagaggagatttccaggcctgggtactatat
2581 actgtgaccattggcggttgagaccggctctcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtc
2641 aggggtgtggacttcgggtctcttccaagttttccactggggggggagctaacccoccat
2701 gttcacgccttctattcccatggcgctgaactcttaaggtcactctggctgtgtgtgac
2761 ccgtaaccctgatgtaccocctctaaaagggtgaggggc
```

【図 2 I - 1】

Figure 2I. 193P1E1B v.9 の cDNA (配列番号 18) およびアミノ酸配列 (配列番号 19)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 989-1981 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaaatccctatcttccatcagactaatgaaccacaggacag
61 caattagacttttaagtattggggggtttagagctctcagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggctccaaaggctcattttccacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaagatggctcagctccgtgatccataaaatccagggtga
241 cgactcaggattaggaccatttcttggtagattgagatggctcagctgggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctccgggtcatgtaggcaatgctcagccagt
421 aatggttctccgcctcgatctccaggcgccggatcatgttctgtctggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccgggtgcttcccgatccactgacggccgggaatgcggcgccgcaga
541 ggagcgcagtcaggaaacatgggtgctgctgcgcgctgctcaagactctgctctccggccc
601 gccagcagacgcgcgtggcgtaagcgaccccgctctcgggggtctccgggggctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagaggactgcgctgcgcgagacggagagcgcgtccggcg
721 ccgagattcaaaactagtgccgggaggctgtgagctgagcgggtgggtctcgctacgcctg
781 gagtccttcccgctgtgctcagcatgagacccatccggagctctcgggggaagctcggg
841 tctctggcgcagcagctggagctgcgagacggccgggtgcagcggcgctggagcggagag
901 gaaagcggatgatgttaattctctctgtgataaagcaagatttggaataatcaagaagcat
1 M E K N S N D I M K I
961 tgatttcataaaggcaacaaagtactaATGGAAGAAATTCATGGATATTATGAAAAAT
12 R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1021 AAGAGAGTATTTCCAGAGTATGATATAGTCCAGCTGCAAGAAAAATTCAGTACACGA
32 Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T D
1081 GCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTGTTCTTAATTTGAAAAATTTTCAAGAGACTGA
52 V K D D L S D P P V A S S C I S E K S P
1141 TGTGAAGATGATCTGTCTGATCCTCTCTGTTGCAAGCAGTTGTATTCTGAGAAGTCTCC
72 R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L P
1201 ACCTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGGACTTGGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTTCTACC
92 N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P T
1261 AAACCTCCACAGGCGAGTGAACAATATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCCACTAC
112 K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D F
1321 CAAACATCACTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCACTAAAAATGGATGATT
132 E C V T P K L E H F G I S E Y L M C L N
1381 TGAAGTGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGATATATATATGTGTTTAA
152 E D Y T N G L K N A R N N K S E E A I D
1441 TGAAGATTACACAATGGAGCTTAAAAATGCGAGGAATAATAAAATGAGGAGGCCATAGA
172 T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q L
1501 TACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTGTGCACTCCGAGCCCATCATCCAGAGT
192 E K S D A E Y T N S P L V P T F C T G T
1561 GGAATAAGTGTAGTCCGAATATACCAACTCTCCTTTGGTACCTACATCTGTACTCTCTG
212 L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L S
1621 TTTGAAAAATTCATCTACAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATTAACCATTAAC
232 K T N S S S N D L E V E D R T S L V L N
```

【図 2 I - 2】

```
1681 AAAACAAATAGTTCATCAAATGATTTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTTTAAA
252 S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y E
1741 TTCAGACACATGCTTTGAGAAATTAACAGATCCCTCTTCACCTACGATTTCTTCTTATGA
272 N L L R T P T P P E V T K I P E D I L Q
1801 GAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAAGTAACAAAATCCAGAAGATATTCTCCA
292 L L S K Y N S N L A T P I A I K A V P P
1861 GCTTTTATCAAAATACAACCTCAAACTAGCTACTCCAATAGCAATTAAAGCAGTGCCACC
312 S K R F L K H G Q N I R D V S N K E N *
1921 CAGTAAAGGTTCCCTTAAACATGACAGAACATCCGAGATGTCAGCAACAAAGAAACATG
1981 Aaattccagtggtatctatccaacacagaaactgaacaaaatgagatgaaagccgagctgg
2041 accgattttaacattcacattgcccctgctctgtccccctttaaacggttgaccatttta
2101 aagacaaacatgaacattaacatcataatgatgctttttatgaagtttcaataagggttta
2161 ccttagtctgtttgacatgtgagccagtcattcactctttaaggactattagtgtttcat
2221 tgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggtttaagtagtaccaggaagtaggac
2281 aagtaatttcaaaaataaaagggttttgctactcagatgagcgccctgacctctctg
2341 gccagagagacattgtcgacgacagctctgctctcccatcatctcctttcaggaccgtc
2401 ccacaccttttactgttcagtgctgtctgaagatgcagtgctgtgtttgcaaacacagg
2461 aacaccagttaaactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggttaactataac
2521 tgtgaccattggcggttgagacoggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgtcag
2581 ggtgtggacttcggtgctcttccaagtttcaacctggggggggagctaacccctatgt
2641 tcacgcctcttattccattggcgtgaactcttaaggtcactctgctgctgtgtgacc
2701 cgtaacctgatgtaccctctataaagggtgaggggc
```

【図 2 J - 1】

Figure 2J. 193P1E1B v.10 の cDNA (配列番号 20) およびアミノ酸配列 (配列番号 21)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-1971 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttctcatcagactaatgaaccacaggacag
61 caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatgacagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactgggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 tttcagttccaggaccaggtaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaaggtga
241 cgactcaggattaggaccattttctggtagattgagatggctcagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttgaagtggcgccgctttatggcctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcacccggcggtggccgctcctgctccgggtcatgtagggcacgtcagccaggt
421 aatggtttctccgctcgatctccaggcggtgatcatgtctctgttggcgccacgcaga
481 cgaaccggcgccggcggtgcttcccgatccactgacggccgggaatggcgccgcccaga
541 ggagcgagtcaggaaacatggtgctgcccggctgctcagactctgctctccggcgcc
601 gccagcagacgcggtggcgtaagcgcacccgctctcgcggggtctccggggcctcggcga
661 gagacttgggtctctcgagagagagactgcccctggcgagagccgaggaagcggtccggcg
721 ccgagattcaaaactagtggcgaggctgtgagctgagcggtgggtctgctgctacgctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtcttccccgctgtgctcagCATGGACCTATCCGGAGCTTCTCGGGAAGCTGCGG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
```

【図 2 J - 2】

```
841 TCTCTGGCCACGCTGGAATCGGAGCGGCGCCGCTGCGAGCGGCGCTGGACGGAGAG
33 E S D F R D Y P M R I L Y D L H S E V Q
901 GAAAGCGACTTTGAAGATTATCCAAAGAGAATTTATATGACCTTCATTGAGAAGTTGAG
53 T L K D D V N I L L D K A R L E N Q E G
961 ACTCTAAGAGTGAATGTTAATATCTCTTGGATAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGGC
73 I D P I K A T K V L M E K N S M D I M K
1021 ATTGATTTTCATAAGGCAACAAAGTACTAATGGAATAAAATTCAAATGGATATTATGAAA
93 I R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H
1081 ATAAGAGAGTATTTCAGAAGTATGGATATAGTCCACGTGTCAAGAAAAATTCAGTACAC
113 E Q R A I N S D P E L S N C E N F Q K T
1141 GAGCAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTGTCTAATTGTGAAAATTTTCAGAAGACT
133 D V K D D L S D P P V A S S C I S E K S
1201 GATGTGAAGAGTGAATGCTGTCTGATCTCTCTGTGCAAGCAGTTGTATTTCTGGAAGTCT
153 P R S P Q L S D F G L E R Y I V S Q V L
1261 CCACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGGACTTGAGCGGTACATCGTATCCCAAGTTCTA
173 P N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P
1321 CCAAAACCTCCACAGCGAGTGAACAACTATAAGGAAGAGCCCGTAATTGTAAACCCACCT
193 T K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D
1381 ACCAAACATCCTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCACTAAAAATGGATGAT
213 F E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L
1441 TTTGATGTGTAACCTCAAAATAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACTATGTGTTTA
233 N E D Y T M G L K N A R N N N K S E E A I
1501 AATGAAGATTACAAATGGGACTTAAGAAATGCGAGGAATAATAAAGTGAGGAGGCCATA
253 D T E S R L N D N V F A T P S P I I Q Q
1561 GATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTTGCCACTCCGAGCCCCATCACCAGCAG
273 L E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P
1621 TTGGAATAAAGTGATGCCGAATATACCACTCTCCTTTGGTACTACATCTGIACTCCT
293 G L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L
1681 GSTTTGAAAATTCATCTACAAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATTAACCCATTA
313 S K T N S S S N D L E V E D R T S L V L
1741 TCAAAAACAATAGTTCATCAATGATTTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTTAA
333 N S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y
1801 AATTGAGACACATGCTTTGAGAAATTAACAGATCCCTCTTCACTACGATTTCTTCTTAT
353 E N L L R T P T P P E V T K I P E D I L
1861 GAGAAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAAGTAACATAAAATCCAGAAGATATTCTC
373 Q K F Q W I Y P T Q K L N K M R *
1921 CAGAAATCCAGTGGATCTATCCACACAGAACTGAACAAAATGAGATGaaagccgagc
1981 tggaccgattttaacattcacattgcccctgctctgtccccctttaaacggtgaaccatt
2041 ttaagacaaacatgaacattaacatcataatgatgctttttatgaagtttcaataagggtt
2101 taaccttagtctgttgacatgtagccagtcattcactctttaaggactattagtgttt
2161 cattgatactaaattaccagcttaatacaacagaatgggtttaagtagtaccaggaagtag
2221 gacaagtaatttcaaaaataaaagggtgttgctactcagatgagggcgccctgacctt
```

【図 2 J - 3】

```
2281 ctggccagagagacattgctgccagccagctctgcttcccatcatctcctttaggacc
2341 gtcccacaccttttacttgctcagtgctgtctgaagatgcagttgctgtttgcaaacac
2401 aggaacaccagttaaactaattaggaacacagagggagatttccagggctgggttaactata
2461 tactgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaaccccgaaactctgctgt
2521 cagggtgtggacttcggtgctcttccaagtttccactggggggggggagctaaccccta
2581 tgttcaagccttctattcccatggcgctgaactcttaaggtcactctggctgctgtgta
2641 ccccgtaacctgatgtacccctctataaagggtgaggggc
```

【図 2 K - 1】

Figure 2K. 193P1E1B v.11 の cDNA (配列番号 22) およびアミノ酸配列 (配列番号 23)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 969-1909 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttccatcagactaatgaaaccacagacag
61 caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggtaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggatttaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctogaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggccgcgctcctgcctcccggtcatgtaggcgcatgctcagccagt
421 aatggttctccgctcgatctccaggcgggcggaatgttctgcttggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccaactgaocggcggaatgcggcgccgcgaca
541 ggagcgcgactcaggaaacatggtgcctgcgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgacccgctctcgcgggtctccggggcctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagagagctgcgctgcgcagagccgaggacgcgctccggcg
721 ccagatattcaactagtggcgaggctgtgagctgagcggtggggtctgcgtacgcctg
781 gagtccctcccgctgtgctcagcatggaacctatccggagcttctgcgggaagctgcgg
841 tctctggccagacgctggactgcgagacggccgctgcgagcgagctggacggagag
901 gaaagcggatgatgttaattctcttgataaagcaagattggaaaatcaagaaggcat
1 M E K N ' S M D I M K I
961 tgatttcataaaggcaacaaagtactaATGGAAGAAATTCATGGATATTATGAAAT
12 R E Y F Q K Y G Y S P R V K K N S V H E
1021 AAGAGAGTATTTCAGAGATATGATATGATCCAGCTGTCAGGAAATTCAGTACACGA
32 Q E A I N S D P E L S N C E N F Q K T D
1081 GCAGAGAAGCATTATACCTGACCCAGAGTGTCTCTAATGTGAAATTTTCAAGAAGCTGA
52 V K D D L S D P P V A S S C I S G K S P
1141 TGTGAAAGATGATCTGTCTGATCTCTCTGTCAGGAGCTGTGATTTCTGGGAAGCTTCC
72 R S P Q L S D F L R R Y I V S Q V L P
1201 ACGTAGTCCACAACCTTCAGATTTTGGACTTGAAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTTACC
92 N P P Q A V N N Y K E E P V I V T P P T
1261 AAACCCCTCCACGGCAGTGAAACAATATAAGGAAGACCCCGTAATGTGAACCCACCTAC
112 K Q S L V K V L K T P K C A L K M D D F
1321 CAAACAATACACTAGTAAAGTACTAAAACTCCAAAATGTGCACTAAAAATGGATGATT
132 E C V T P K L E H F G I S E Y T M C L N
```

【図 2 L - 1】

Figure 2L. 193P1E1B v.12 の cDNA (配列番号 24) およびアミノ酸配列 (配列番号 25)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 805-1026 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttccatcagactaatgaaaccacagacag
61 caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggatttaggaccatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctcccggtcatgtaggcgcatgctcagccagt
421 aatggttctccgctcgatctccaggcgcggaatcatgtctctgcttggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccggtgcttcccgatccaactgaocggcggaatgcggcgccgcgaca
```

【図 2 L - 2】

```
541 ggagcgcgactcaggaaacatggtgcctgcgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgccaccgctctcgcggggtctccggggcctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagagactgctcctgcgcagagccgaggaacgcgtccggcg
721 ccagatattcaactagtggcgaggctgtgagctgagcggtggggtctgcgtacgcctg
1 M D P I R S F C G K L R
781 gagtccctcccgctgtgctcagcATGACCCCTATCCGAGCTTCTGCGGGAAGCTGCG
13 S L A S T L D C E T A R L Q R A L D G E
841 TCTCTGCGCAGCAGCTGGACTGCGAGCAGCGCCGCTGCGAGCGCTGGACGAGAG
93 E S L L S K Y N S N L A T P I A I K A V
901 GAAAGCCTTTTATCAAAATACAACTCAAACCTAGCTACTCCAATAGCAATTAAAGCAGTG
53 P P S K R F L K H G Q N I R D V S N K E
961 CCACCCAGTAAAGGTTCTCTTAAACATGGAACAGAACATCCGAGATGTCAGCAACAAAGAA
73 N *
1021 AACTGAaattccagtggaatctatocaaacacagaagaactgaacaaaatgagatgaaagcga
1081 gctggaccgattttaacattccattbgcctgcctctgctcccccctttaacgttgaccga
1141 ttttaagacaacaaatgaacattcaactcataatattgctttttatgaagtttcaataagg
1201 tttaacctagtctgttgacatgtagcccagctcaactcctttaaggactattagtg
1261 ttcatgtataactaattaccagcttaataccacagaatgggttaagtagtaccagggaagt
1321 aggcagaagtaatttcaaaaataaagggttttgcctactcagatgaggcgccgctgacc
1381 ttctggccagagagacattgctgcccagcagctcctcctccatcatctccttccaggga
1441 cgtccacacacottttacttgctcagtgctgtctgaagatgcaagtgtctgttgcgaaca
1501 acaggaaacacagataaactaattaggaaacagaggagatttccaggcctgggtaacta
1561 tatactgtgaccattggcggttgagacgggtcttcaaccagtggaaacccgaactctgct
1621 gtcagggtgtggacttcggtgctcttccaagttttcacctggggggggagctaaccccc
1681 tatgttcaagcctctattccattggcgctgaactcttaaggtcaactctggtcgctgtg
1741 gaccocgttaacctgatgtaccctctcaaaaggtagggggc
```

【図 2 K - 2】

```
1381 TGAGTGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTTGGTATCTCTGAATATACTATGTGTTAAA
152 E D Y T M G L K N A R N N K S E E A I D
1441 TGAAGATTACACAATGGGACTTAAATAATGCGAGGAATAATAAAGTGGAGGCGCATAGA
172 T E S R L N D N V F A T P S P I Q Q L
1501 TACAGAAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTTTGCCACTCCCGACCCCATCATCCAGCAGTT
192 E K S D A E Y T N S P L V P T F C T P G
1561 GGAAAAAAGTGATGCCGAATATACCAACTCTCTTTGGTACTACATCTCTGTACTCTGG
212 L K I P S T K N S I A L V S T N Y P L S
1621 TTTGAAATTTCCATCTACAAAGAACAGCATAGCTTTGGTATCCACAATTAACCATTTATC
232 K T N S S N D L E V E D R T S L V L N
1681 AAAAACAAATAGTTCATCAAAATGATTGGAAGTTGAAGATCGTACTTCGTTGGTTTTAAA
252 S D T C F E N L T D P S S P T I S S Y E
1741 TTGAGACACATGCTTTGAGAATTTAACAGATCCCTCTTCACCTACGATTTCTCTTATGA
272 N L L R T P T P P E V T K I P E D I L Q
1801 GAATCTGCTCAGAACACCTACACCTCCAGAGTAACATAAATTCAGGAAGATATTCTCCA
292 K P Q W I Y P T Q K L N K M R *
1861 GAAATTCAGTGGATCTATCCACACAGAAACTGAACAAAATGAGATGAaagcgcagctg
1921 gaccgattttaacattccattgcctctgcctctgctcccccctttaacgctgaccatttt
1981 aaagacaacatgaacattcaactcataatgcttttatgaagtttcaataagggttta
2041 acottagctctgttgacatgtagccagctcattcactctttaaggactattagtggttca
2101 ttgatactaaattaccagcttaatacaacagaatggtttaagtagtaccagggaagtagga
2161 caagtaatttcaaaaataaagggtgttgctactcagatgaggcgccgcgcgacctct
2221 ggccagagagacattgctgcagccagctctgctccctccatcatctccttccaggacct
2281 cccacacottttacttgctcagtgctgctgaagatgcagtgctgttgcgcaaacacag
2341 gaacaccaggttaacactaattaggaacagagggagatttccaggcctgggtaactatata
2401 ctgtgaccattggcggttgagaccggtcttcaaccagtggaacccgaactctgctgtca
2461 ggggtgtggaacttcgggtgctcttccaagtttcaactggggggggagctaacccctatg
2521 ttcaagcctcttatccattggcgctgaactcttaaggtcaactctggtcgtgctgtgaoc
2581 ccgtaaccctgatgtaccctctcaaaaggtagggggc
```

【図 2 M - 1】

Figure 2M. 193P1E1B v.13 の cDNA (配列番号 26) およびアミノ酸配列 (配列番号 27)。開始メチオニンに下線を付す。オープンリーディングフレームは、終止コドンを含んで、核酸 952-2070 に延びる。

```
1 tatcatctgtgactgaggaatccctatcttccatcagactaatgaaaccacagacag
61 caattagacttttaagtattggggggttttagagctctagatattcgatatgcagactact
121 catgtttgtttgttttaataaagactggtccaaaggctcattttcacacaagctacagtt
181 ttccagttccaggaccaggttaaagatggtcagctccgtgatccataaaatccaagggtga
241 cgactcaggatttaggaacatttcttggtgacattgagatggtcgagctggtccgcaatga
301 atctatgcggggggaacttggaagtggcgccgcctttatggcctcgaaggcctccctcc
361 tgcgcaccgcggcggtggcgcgctcctgctccgggtcattgtagggcatgctcagccagt
421 aatgggtctccgctcgatctccaggcgccggtcatgttctgcttggcgcgcaacgaca
481 cgaaccgcggcgccgctgcttccagatccaactgaocggcggaatgcggcgccgcgaca
541 ggagcgcgactcaggaaacatggtgcctgcgcgctgctcaagactctgcgtctccgcggcc
601 gccagcagacgcgctggcgtaagcgcaacccgctccgggggtctccggggcctcggcga
661 gagacttcggctctcgcgagagagactgcgctgcgcagagccgaggaacgcgtccggcg
```

【図 2 M-2】

721 ccgagattcaaaactggtggcgggagcgtgtgagctgagcgtggggtctgogtaecgctg
781 gagtctctcccgctgtgctcagcatggaccctatccggagcttctcgoggaagctgcgg
841 tctctggccagcagcgtggagctcgagacggccggcgtgcacgagcgtcgagcgagag
1 M R I
901 gaaagcgggtgogtgaggcggcgccaggcgacgatttgaagattatccaATGAGAATT
4 L Y D L H S E V Q T L K D D V N I L L D
961 TTATATGACCTTCATTCCAGAATTTCAGACTCTAAAGGATGATGTTAATATTCTCTTGAT
24 K A R L E N Q E G I D F I K A T K V L M
1021 AAAGCAAGATTGGAATAATCAAGAAGCATTGATTTTCATAAAGCAACAAAGTACTAATG
44 E K N S M D I M K I R E Y F Q K Y G Y S
1081 GAAAAAATTCATATGATATTAATGAAAATAAGAGATTAITTCAGAGTATGATATAGT
64 P R V K K N S V H E Q E A I N S D P E L
1141 CCACGTGTCAAGAAAAATTCAGTACACGAGCAAGAAGCCATTAACTCTGACCCAGAGTTG
84 S N C E N F Q K T D V K D D L S D P P V
1201 TCTAATTGGAATAATTTTCAGAGACTGATGTGAAGAATGATCTGTCTGATCTCTCTGT
104 A S S C I S G K S P R S P Q L S D F G L
1261 GCAAGCAGTTGTATTTCTGGGAAGTCTCCACGTAGTCCACAACTTTCAGATTTTGACCT
124 E R Y I V S Q V L P N P P Q A V H N Y K
1321 GAGCGGTACATCGTATCCCAAGTCTTACCAACCCCTCCACAGCAGTGAACAACATAAG
144 E E P V I V T E P P T K Q S L V K V L K T
1381 GAAGAGCCCGTAATTGTAACCCACACTACCAACAATCACTAGTAAAGTACTAAAACT
164 P K C A L K M D D F E C V T P K L E H F
1441 CCAAAATGTGCACTAAAAATGATGATTTGAGTGTGTAACCTCTAAATTAGAACACTTT
184 G I S E Y T M C L N E D Y T M G L K N A
1501 GGTATCTCTGAATATACTATGTGTTTAAATGAAGATTACACAATGGGACTTAAAAATGCG
204 R N N K S E E A I D T E S R L N D N V F
1561 AGGAATAAATAAAGTGAGGAGGCCATAGATACAGAATCCAGGCTCAATGATAATGTTTT
224 A T P S P I I Q L E K S D A E Y T N S
1621 GCCACTCCCAGCCCATCATCCAGCAGTTGGAATAAAGTGATGCCGAATATACCAACTCT
244 P L V P T F C T P G L K I P S T K N S I
1681 CCTTGGTACCTACATCTGTACTCTCGTGTGTAATAATTCATCTCAAGAAGACAGATA
264 A L V S T N Y P L S K T N S S S N D L E
1741 GCTTTGGTATCCACAATATACCATTATCAAAAACAATAGTTCAATCAATGATTGGAA
284 V E D R T S L V L N S D T C F E N L T D
1801 GTTGAAGATCGTACTTCGTGGTGTAAATTCAGACACATGCTTTGAGAATTTAACAGAT
304 P S S P T I S S Y E N L L R T P T P P E
1861 CCCTCTCACTACAGATTTCTCTTATAGAATCTCTCAGAACACCTCAGCTCCAGAA
324 V T K I P E D I L Q L L S K Y N S N L A
1921 GTAACATAAATTCGAAGATATTTCTCAGCTTTTATCAAAATACACTCAAACTAGCT
344 T P I A I K A V P P S K R F L K H G Q N
1981 ACTCCAATAGCAATTAAAGCAGTGCCACCCAGTAAAGAGTTCCTTAAACATGGACAGAAC
364 I R D V S N K E N *

【図 3 C】

Figure 3C. 193P1E1B v.6 のアミノ酸配列 (配列番号 30). 193P1E1B v.6 タンパク質は、412 アミノ酸を有する。

1 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQALD GRESDFDYYP MRILYDLHSE VQTLKDDVNI
61 LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY GYSPRVKKNS VHEQAINSD
121 PELSNCFNQ KTDVKDDLSD PPVASSCISG KSPRSPQLSD FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN
181 NYKEEPIVIT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL EHPGISEYTM CLNEDYTMGL
241 KNARNNKSEE AIDTESRLND NVFATPSPII QLEKSDAERY TNSPLVPTFC TPGCLKIPSTK
301 NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN LTDPSSPTIS SYENLLRTPT
361 PPEVTKIPED ILQLLSKYNS NLATPIAIA VPPSKRFLKH QGNIRDVSNK EN

【図 3 D】

Figure 3D. 193P1E1B v.9 のアミノ酸配列 (配列番号 31). 193P1E1B v.9 タンパク質は、330 アミノ酸を有する。

1 MEKNSMDIMK IREYFQKYGY SPRVKNSVH EQAINSDPE LSNCFNQKT DVKDDLSDFP
61 VASSCISGKS PRSPQLSDFG LERYIVSQVL PNPPQAVNNY KEEPIVITPP TKQSLVKVLK
121 TPKCALKMDD FECVTPKLEH FGISEYTMCL NEDYTMGLKN ARNNKSEAI DTESRLNDV
181 FATPSPIIQ LEKSDAERYN SPLVPTFCTP GLKIPSTKNS IALVSTNYPL SKTNSSSNDL
241 EVEDRTSLVL NSDTCFENIT DPSSPTISSY ENLLRTPTTP EVTIKIPEDIL QLSKYNSNL
301 ATPAIKAVP PSKRFLKHGQ NIRDVSNKEN

【図 3 E】

Figure 3E. 193P1E1B v.10 のアミノ酸配列 (配列番号 32). 193P1E1B v.10 タンパク質は、388 アミノ酸を有する。

1 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQALD GRESDFDYYP MRILYDLHSE VQTLKDDVNI
61 LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY GYSPRVKKNS VHEQAINSD
121 PELSNCFNQ KTDVKDDLSD PPVASSCISE KSPRSPQLSD FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN
181 NYKEEPIVIT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL EHPGISEYTM CLNEDYTMGL
241 KNARNNKSEE AIDTESRLND NVFATPSPII QLEKSDAERY TNSPLVPTFC TPGCLKIPSTK
301 NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN LTDPSSPTIS SYENLLRTPT
361 PPEVTKIPED ILQKQWIYP TQKLNMKR

【図 3 F】

Figure 3F. 193P1E1B v.11 のアミノ酸配列 (配列番号 33). 193P1E1B v.11 タンパク質は、306 アミノ酸を有する。

1 MEKNSMDIMK IREYFQKYGY SPRVKNSVH EQAINSDPE LSNCFNQKT DVKDDLSDFP
61 VASSCISGKS PRSPQLSDFG LERYIVSQVL PNPPQAVNNY KEEPIVITPP TKQSLVKVLK
121 TPKCALKMDD FECVTPKLEH FGISEYTMCL NEDYTMGLKN ARNNKSEAI DTESRLNDV
181 FATPSPIIQ LEKSDAERYN SPLVPTFCTP GLKIPSTKNS IALVSTNYPL SKTNSSSNDL
241 EVEDRTSLVL NSDTCFENIT DPSSPTISSY ENLLRTPTTP EVTIKIPEDIL QKQWIYPTQ
301 KLNKMR

【図 2 M-3】

2041 ATCCGAGATGTGACCAACAAAGAAAATCGAaattccagtggtatctatccaacacagaaac
2101 tgaacaaaatgagatgaaagccgagctggaacgattttaacattcaacattgcccctgcctc
2161 tgtccccctttaaacggttgaccattttaaagacaacaatgaacattaaacataataat
2221 gctttttatgaagtttcaataaagtttaaccttagtctctgttgacatgtagccagtcac
2281 tcaactctttaaggactatttagtggtttcattgtatctaataattaccagcttaatoaacaga
2341 atgggtttaagtagtagcaggagtaggacagaatatttcaaaaaataaagggtttgtct
2401 actcagatgaggccgcccctgacottctggtgcagagagacattgctgccagccagctctg
2461 ccttcccatcatctcctttcoaggaacgtccacacactttactgtctcagtgctgtctga
2521 agatgcagttgtgtgtttgcaaacacaggaacacacaggttaaacataataggaacagagg
2581 gagatttccaggcctgggtaactatatactgtgaccattggcggttgagaccggtcttcoa
2641 accagtggaaacccgaactctgctgtcagggtgtggaactcggtgctcttccaagtttcc
2701 acctgggggggggagctaaccctcatgttcacgcctcttatcccatggcgctgaaact
2761 cttaaggtcaactctggtgctgttgaccccgtaaccctcatgtaccctcttaaaaggtga
2821 ggggc

【図 3 A】

Figure 3A. 193P1E1B v.1 のアミノ酸配列 (配列番号 28). 193P1E1B v.1 タンパク質は、412 アミノ酸を有する。

1 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQALD GRESDFDYYP MRILYDLHSE VQTLKDDVNI
61 LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY GYSPRVKKNS VHEQAINSD
121 PELSNCFNQ KTDVKDDLSD PPVASSCISG KSPRSPQLSD FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN
181 NYKEEPIVIT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL EHPGISEYTM CLNEDYTMGL
241 KNARNNKSEE AIDTESRLND NVFATPSPII QLEKSDAERY TNSPLVPTFC TPGCLKIPSTK
301 NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN LTDPSSPTIS SYENLLRTPT
361 PPEVTKIPED ILQLLSKYNS NLATPIAIA VPPSKRFLKH QGNIRDVSNK EN

【図 3 B】

Figure 3B. 193P1E1B v.5 のアミノ酸配列 (配列番号 29). 193P1E1B v.5 タンパク質は、412 アミノ酸を有する。

1 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQALD GRESDFDYYP MRILYDLHSE VQTLKDDVNI
61 LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY GYSPRVKKNS VHEQAINSD
121 PELSNCFNQ KTDVKDDLSD PPVASSCISE KSPRSPQLSD FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN
181 NYKEEPIVIT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL EHPGISEYTM CLNEDYTMGL
241 KNARNNKSEE AIDTESRLND NVFATPSPII QLEKSDAERY TNSPLVPTFC TPGCLKIPSTK
301 NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN LTDPSSPTIS SYENLLRTPT
361 PPEVTKIPED ILQLLSKYNS NLATPIAIA VPPSKRFLKH QGNIRDVSNK EN

【図 3 G】

Figure 3G. 193P1E1B v.12 のアミノ酸配列 (配列番号 34). 193P1E1B v.12 タンパク質は、73 アミノ酸を有する。

1 MDPIRSFCGK LRSLASTLDC ETARLQALD GRELLSKYN SNLATPIAIK AVPPSKRFLK
61 HQGNIRDVSN KEN

【図 3 H】

Figure 3H. 193P1E1B v.13 のアミノ酸配列 (配列番号 35). 193P1E1B v.13 タンパク質は、372 アミノ酸を有する。

1 MRILYDLHSE VQTLKDDVNI LLDKARLENQ EGIDFIKATK VLMEKNSMDI MKIREYFQKY
61 GYSPRVKKNS VHEQAINSD PELSNCFNQ KTDVKDDLSD PPVASSCISG KSPRSPQLSD
121 FGLERYIVSQ VLPNPPQAVN NYKEEPIVIT PPTKQSLVKV LKTPKCALKM DDFECVTPKL
181 EHPGISEYTM CLNEDYTMGL KNARNNKSER AIDTESRLND NVFATPSPII QLEKSDAERY
241 TNSPLVPTFC TPGCLKIPSTK NSIALVSTNY PLSKTNSSSN DLEVEDRTSL VLNSDTCFEN
301 LTDPSSPTIS SYENLLRTPT PPEVTKIPED ILQLLSKYNS NLATPIAIA VPPSKRFLKH
361 QGNIRDVSNK EN

【図 4 - 1】

Figure 4:

Figures 4A-D: 193P1E1B 改変体の、ヒト未命名タンパク質 q1 2148775 とのアラインメント

4A) 193P1E1B v.1 (配列番号 36) と gi 2178775 (配列番号 37) とのアラインメント

同一性 = 372/373 (99%), ポジティブ = 372/373 (99%)

```
Query: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60
MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
Sbjct: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60

Query: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120
LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
Sbjct: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120

Query: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180
PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
Sbjct: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180

Query: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240
NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
Sbjct: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240

Query: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300
KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
Sbjct: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300

Query: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360
NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
Sbjct: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360

Query: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
PPEVTIKIPEDILQ
Sbjct: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
```

4B) 193P1E1B v.5 (配列番号 38) と gi 2178775 (配列番号 38) とのアラインメント

同一性 = 372/373 (100%), ポジティブ = 372/373 (100%)

```
Query: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60
MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
Sbjct: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60

Query: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120
LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
Sbjct: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120

Query: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180
PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
Sbjct: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180

Query: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240
NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
Sbjct: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240

Query: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300
KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
Sbjct: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300

Query: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360
NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
Sbjct: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360

Query: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
PPEVTIKIPEDILQ
Sbjct: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
```

【図 4 - 3】

Figure 4G: 193P1E1B タンパク質改変体 (配列番号 3, 11, 13, 19, 21, 23, 25, および 27) の Clustal アラインメント
改変体 v.1, v.5 および v.6 は、各々 1 アミノ酸だけ互いに異なり、対応する SNP 位置は、赤で示される。

```
v.1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.5 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.6 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.9 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.10 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.11 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.12 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
v.13 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI

v.1 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.5 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.6 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.9 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.10 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.11 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.12 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
v.13 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS

v.1 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.5 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.6 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.9 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.10 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.11 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.12 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
v.13 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN

v.1 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.5 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.6 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.9 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.10 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.11 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.12 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
v.13 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL

v.1 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.5 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.6 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.9 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.10 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.11 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.12 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
v.13 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK

v.1 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.5 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.6 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.9 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.10 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.11 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.12 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
v.13 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT

v.1 PPEVTIKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN
v.5 PPEVTIKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN
v.6 PPEVTIKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN
```

【図 4 - 2】

Sbjct: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373

4C) 193P1E1B v.11 (配列番号 40) と gi 2178775 (SEQ ID NO. 41) とのアラインメント

同一性 = 389/388 (100%), ポジティブ = 388/388 (100%)

```
Query: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60
MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
Sbjct: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60

Query: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120
LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
Sbjct: 61 LLDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 120

Query: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180
PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
Sbjct: 121 PELSNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 180

Query: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240
NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL
Sbjct: 181 NYKEEPVIVTPPTKQSLVKVLTPTKCALMDDFECVTPKLEHFGISEYTMCLNEDYTMGL 240

Query: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300
KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK
Sbjct: 241 KNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQLEKSDAEYTNPLVPTCTPGKIPSTK 300

Query: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360
NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT
Sbjct: 301 NSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVNSDTCFENLTDPSPTISSYENLLRTPT 360

Query: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
PPEVTIKIPEDILQ
Sbjct: 361 PPEVTIKIPEDILQ 373
```

4D) 193P1E1B v.12 (配列番号 42) と gi 2178775 (配列番号 43) とのアラインメント

同一性 = 35/39 (89%), ポジティブ = 35/39 (89%)

```
Query: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60
MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
Sbjct: 1 MDPIRSFCQKRLSLASTLDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 60
```

Figure 4E: 193P1E1B v.1 (配列番号 44) と E coli アルギニンリプレッサー (配列番号 45) とのアラインメント

同一性 = 15/49 (30%), ポジティブ = 28/49 (57%), ギャップ = 2/49 (4%)

```
Query: 58 VNILDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 104
VNILDKARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
Sbjct: 111 IGVILDIRIRIHNFHGLIAGDDOTILILSKNEDALSVNNYQQYLYHP 159

Query: 18 LDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI 63
LDCETARLQALDGEESDFEDYPMRILYDLHSEVQTLKDDVNI
Sbjct: 123 VILCLSSHPQ-----ELSLYQDQRILKFLRLGEGKATTAHDSGSLGTPKKIRIRVRL 176

Query: 64 KARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS 123
KARLENQSGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKYGYSPRVKNSVHQEQAINS
Sbjct: 177 -----YSLAKKKIKQASGTPFLMKIAVSTQAMQHSGVVRPDGHSQASNSDFSL 227

Query: 124 SNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN 146
SNCFNFKTDVKKDLSDDPPVASSCISGKSPRSQPSQDFGLERYIVSQVLPNPPQAVN
Sbjct: 228 EP-EDRNSTSVSDELLEPIAVS 249
```

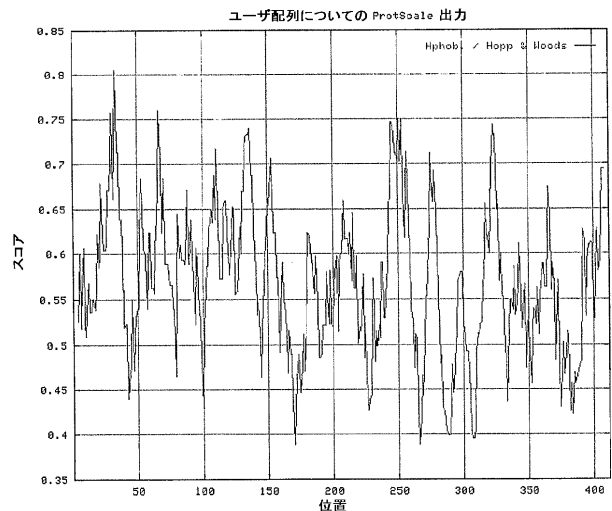
【図 4 - 4】

v.9 PPEVTIKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN
v.10 PPEVTIKIPEDILQKF-----QWIVPTQKLNKMR-----
v.11 PPEVTIKIPEDILQKF-----QWIVPTQKLNKMR-----
v.12 -----LLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN
v.13 PPEVTIKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAKAVPPSKRFLKHGQNIIRDVSNKEN

【図 5】

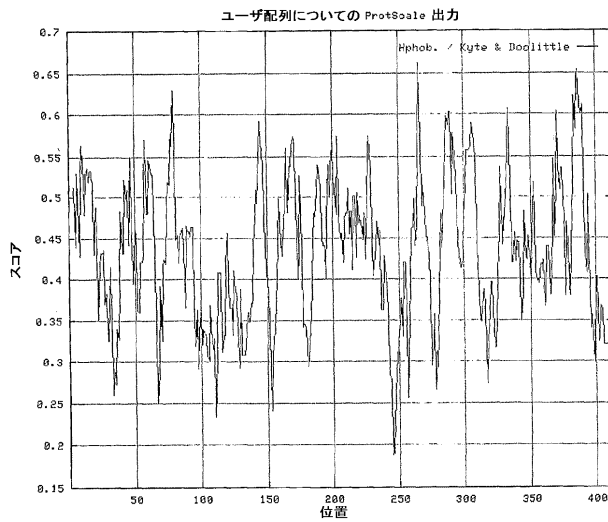
Figure 5: 193P1E1B 親水性 プロファイル

(Hopp T.P., Woods K.R., 1981.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78:3824-3828)



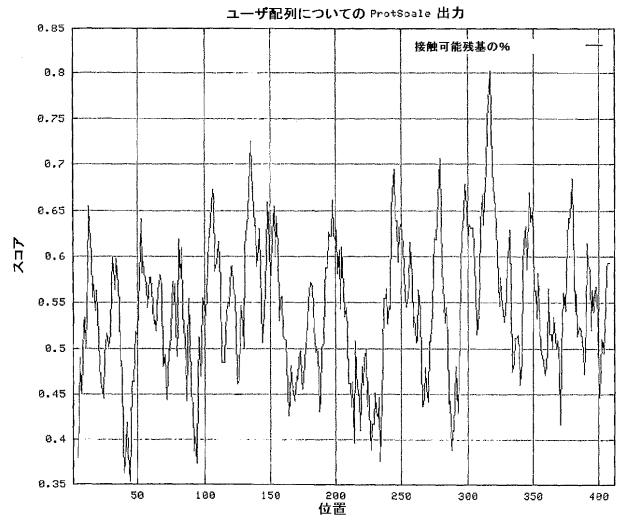
【図 6】

Figure 6: 193P1E1B ヒドロパシープロファイル
(Kyte J., Doolittle R.F., 1982. J. Mol. Biol. 157:105-132)



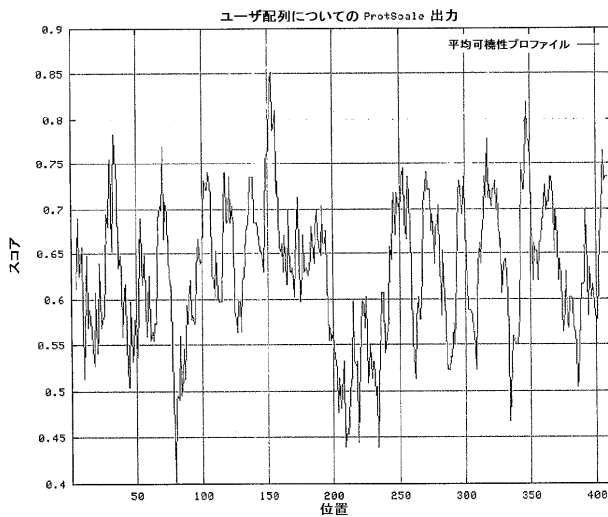
【図 7】

Figure 7: 193P1E1B 接触可能残基の%のプロファイル
(Janin J., 1979. Nature 277:491-492)



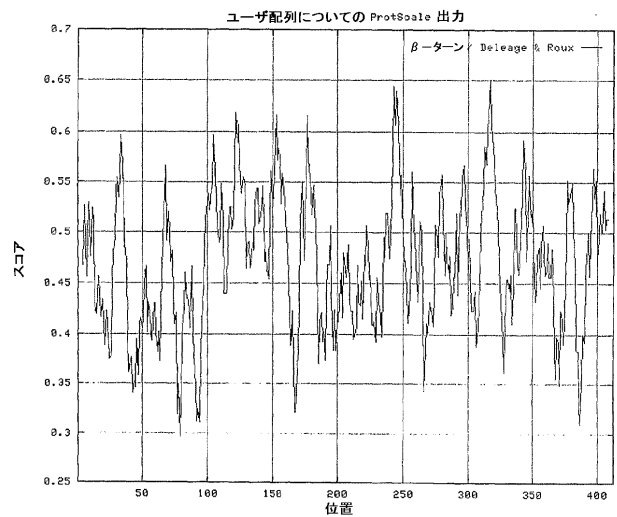
【図 8】

Figure 8: 193P1E1B 平均可溶性プロファイル
(Bhaskaran R., Ponnuswamy P.K., 1988. Int. J. Pept. Protein Res. 32:242-255)



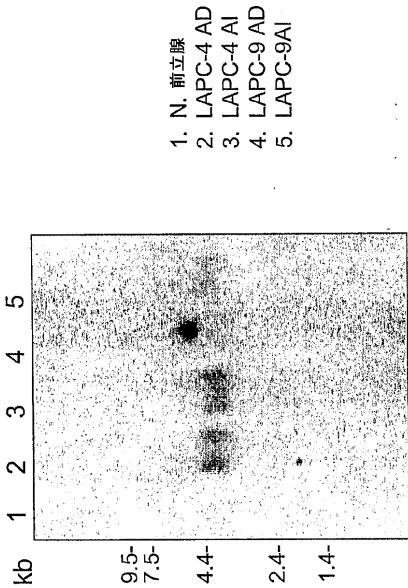
【図 9】

Figure 9: 193P1E1B β -ターンプロファイル
(Deleage G., Roux B. 1987. Protein Engineering 1:289-294)



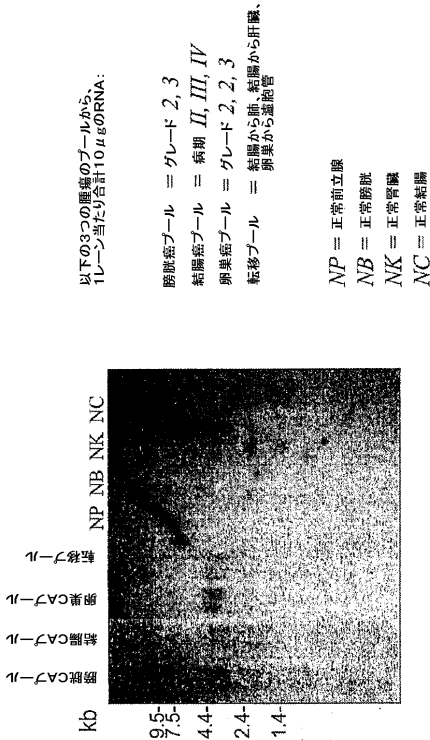
【 図 1 6 】

Figure 16 前立腺癌異種移植片における
193P1E1Bの発現



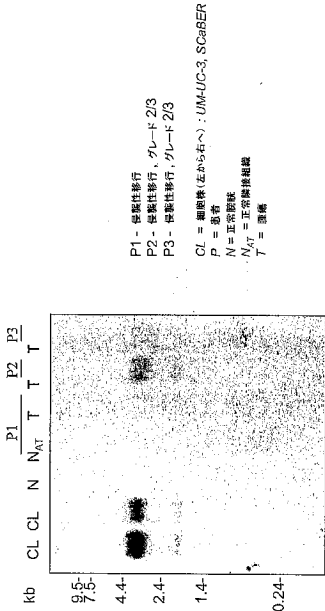
【 図 1 7 】

Figure 17 ヒト患者の癌試料における193P1E1Bの発現



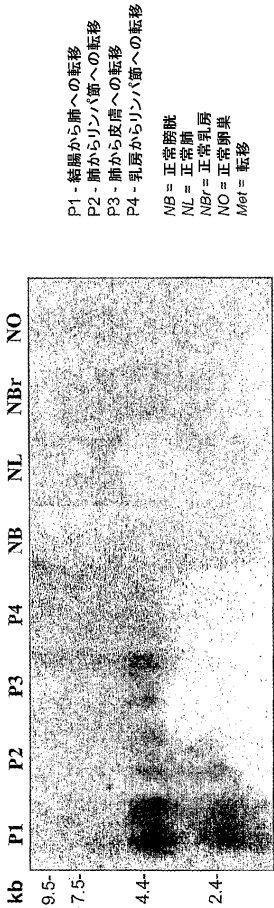
【 図 1 8 】

Figure 18 膀胱癌患者の試料における193P1E1Bの発現



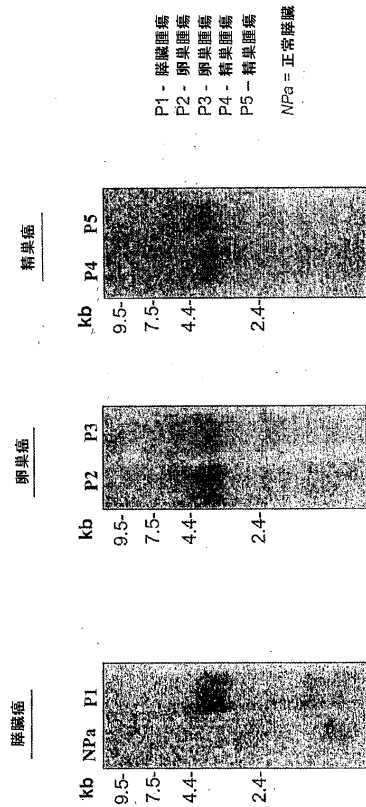
【 図 1 9 】

Figure 19 癌転移患者の試料における193P1E1Bの発現



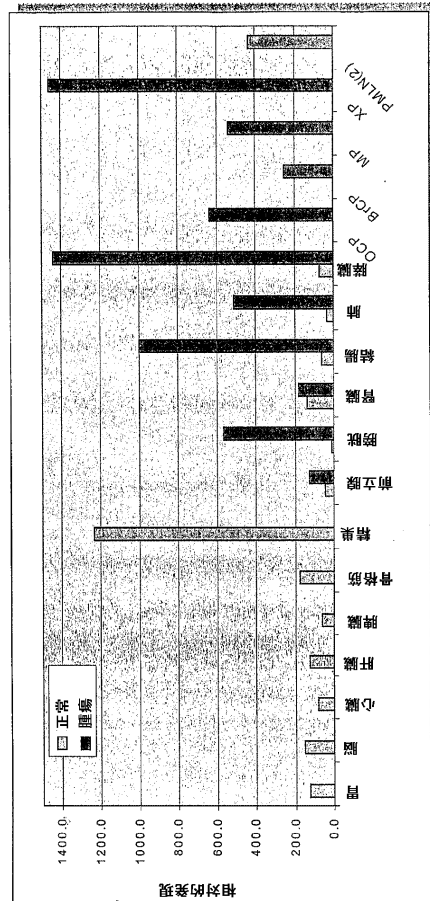
【 図 2 0 】

Figure 20 脾臓癌、卵巣癌および精巣癌の患者の試料における193P1E1B の発現



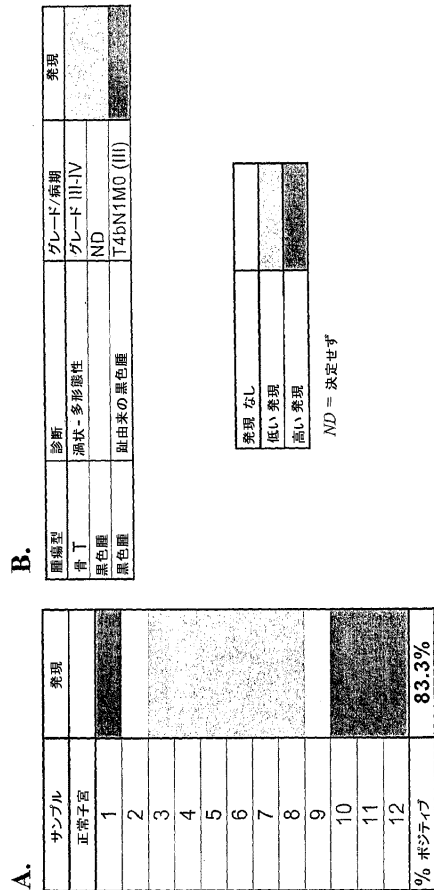
【 図 2 1 】

Figure 21 正常対患者の癌試料における193P1E1B の発現



【 図 2 2 】

Figure 22 子宮癌、黒色腫および骨癌患者の検体における193P1E1B 発現



【手続補正書】

【提出日】平成16年9月22日(2004.9.22)

【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】

組成物であって、以下：

a) 図2のタンパク質の状態を調節する物質、またはb) 図2のタンパク質によって調節され、それによって図2のタンパク質を発現する細胞の状態が調節される分子を含む、組成物。

【請求項2】

生理学的に受容可能なキャリアをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

ヒト単位用量形態で請求項1に記載の組成物を含む、薬学的組成物。

【請求項4】

前記物質が、図2のタンパク質に関するタンパク質に特異的に結合する抗体またはそのフラグメントを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

モノクローナルである、請求項4に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項6】

ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体である、請求項4に記載の抗体。

【請求項7】

請求項4に記載の抗体を産生する、非ヒトトランスジェニック動物。

【請求項8】

請求項5に記載のモノクローナル抗体を産生する、ハイブリドーマ。

【請求項9】

図2のタンパク質を発現する細胞に細胞傷害性薬剤または診断剤を送達する方法であって、該方法は：

請求項4に記載の抗体またはそのフラグメントに結合体化した該細胞傷害性薬剤または該診断剤を提供する工程；および

該細胞を抗体－薬剤結合体またはフラグメント－薬剤結合体に曝露する工程を包含する、方法。

【請求項10】

前記物質が、抗体またはそのフラグメントをコードするポリヌクレオチドを含み、該抗体またはそのフラグメントのいずれかが、図2のタンパク質に特異的に結合する、請求項1に記載の組成物。

【請求項11】

図2に示されるアミノ酸配列全体に対して少なくとも90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%相同である、請求項1に記載のタンパク質。

【請求項12】

前記物質が、図2のタンパク質に関するタンパク質を含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

請求項1に記載の組成物であって、前記物質が以下：

a) 図2のタンパク質のうちの8個、9個、10個または11個連続したアミノ酸のペプチド；

b) 表V I I I～表X X Iに記載のペプチド；

c) 表 X X I I ~ 表 X L V に記載のペプチド ; または

d) 表 X L V I ~ 表 X L I X に記載のペプチド

を含む、組成物。

【請求項 1 4】

前記物質が、図 2 のタンパク質のアミノ酸配列由来の C T L ポリペプチドまたはそのアナログを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の組成物であって、ただし、エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 1 6】

前記物質が、表 V I I I ~ 表 X X I に記載される C T L ポリペプチドを含む、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の組成物であって、ただし、前記ポリペプチドは、図 2 のタンパク質のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 1 8】

前記物質が、図 2 のアミノ酸配列由来の抗体ポリペプチドエピトープを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の組成物であって、ただし、前記エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 2 0】

前記抗体エピトープが、前記ペプチドの末端まで任意の整数で増える、図 2 のうちの少なくとも 5 アミノ酸のペプチド領域を含み、ここで該エピトープが、以下：

a) 図 5 の親水性プロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

b) 図 6 のヒドロパシープロファイルにおいて 0.5 よりも小さい値を有するアミノ酸位置；

c) 図 7 の接触可能残基の % のプロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

d) 図 8 の平均可焼性プロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

e) 図 9 の β -ターンプロファイルにおいて 0.5 よりも大きい値を有するアミノ酸位置；

f) a) ~ e) のうちの少なくとも 2 つの組み合わせ；

g) a) ~ e) のうちの少なくとも 3 つの組み合わせ；

h) a) ~ e) のうちの少なくとも 4 つの組み合わせ；または

i) a) ~ e) のうちの少なくとも 5 つの組み合わせ；

から選択されるアミノ酸位置を含む、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の組成物であって、ただし、前記エピトープは、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、組成物。

【請求項 2 2】

請求項 1 1 に記載のタンパク質をコードする、ポリヌクレオチド。

【請求項 2 3】

図 2 に記載の核酸分子を含む、請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 2 4】

請求項 2 2 に記載のポリヌクレオチドであって、ただし、前記コードされたタンパク質は、図 2 のアミノ酸配列全体ではない、ポリヌクレオチド。

【請求項 2 5】

前記物質が、図 2 の核酸配列のコード配列を含むポリヌクレオチドを含む、請求項 1 に記

載の組成物。

【請求項 26】

請求項 11 に記載の少なくとも 2 つのタンパク質をコードする、請求項 22 に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 27】

請求項 22 に記載のポリヌクレオチドに対して完全に相補的であるポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 28】

請求項 22 に記載のポリヌクレオチドに対して完全に相補的であるポリヌクレオチドを含む、組成物。

【請求項 29】

前記物質が、a) 193P1E1B コード配列を有するポリヌクレオチドを切断するリボザイム、または b) 該リボザイムをコードする核酸分子；および生理学的に受容可能なキャリアを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記物質がヒト T 細胞を含み、該 T 細胞が、特定の HLA 分子の状況において 193P1E1B ペプチド部分配列を特異的に認識する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 31】

図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 に記載の組成物を含み、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節するための組成物であって、該組成物は、抗体またはそのフラグメントを含み、該抗体またはフラグメントのいずれかが、193P1E1B 関連タンパク質に特異的に結合し、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 33】

請求項 31 に記載の、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節するための組成物であって、該組成物は、193P1E1B 関連タンパク質を含み、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 34】

請求項 31 に記載の、193P1E1B を発現する癌細胞を調節するための組成物であって、該組成物は、193P1E1B 関連タンパク質のコード配列を含むポリヌクレオチドまたは 193P1E1B 関連タンパク質のコード配列に対して相補的なポリヌクレオチドを含むポリヌクレオチドを含み、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 35】

図 2 のタンパク質を発現する癌細胞を調節する、請求項 33 に記載の組成物であって、該組成物は、図 2 のタンパク質をコードするポリヌクレオチドを切断するリボザイムを含み、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 36】

図 2 のタンパク質および特定の HLA 分子を発現する癌細胞を調節する、請求項 31 に記載の組成物であって、該組成物は、ヒト T 細胞を含み、該 T 細胞が図 2 のタンパク質のペプチド部分配列を特異的に認識する一方で、該部分配列が特定の HLA 分子の状況にあり、それによって、増殖または生存が阻害される、組成物。

【請求項 37】

請求項 31 に記載の組成物であって、該組成物は、単鎖モノクローナル抗体をコードするヌクレオチドを送達するベクターを含み、それにより、該コードされた単鎖抗体が、図 2 のタンパク質を発現する癌細胞内で細胞内発現される、組成物。

【請求項 38】

図 2 のタンパク質に対する哺乳動物免疫応答を生じる組成物であって、該組成物は、以下：

- a) 193P1E1B 関連タンパク質および／または
- b) 該タンパク質をコードするヌクレオチド配列

の一部分を含み、それにより、該タンパク質に対する免疫応答が生じる、組成物。

【請求項 39】

請求項 38 に記載の免疫応答を生じる組成物であって、該組成物は：

少なくとも 1 つの T 細胞エピトープまたは少なくとも 1 つの B 細胞エピトープを含む、193P1E1B 関連タンパク質を含み；ここで、

該エピトープは、哺乳動物免疫系の T 細胞または B 細胞とそれぞれ接触され、それによって該 T 細胞または B 細胞が活性化される、組成物。

【請求項 40】

前記免疫系細胞が B 細胞であり、それによって、誘導された B 細胞が、前記 193P1E1B 関連タンパク質に特異的に結合する抗体を生成する、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記免疫系細胞が細胞傷害性 T 細胞 (CTL) である T 細胞であり、それによって、活性化された CTL が、前記 193P1E1B 関連タンパク質を発現する自己細胞を殺傷する、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記免疫系細胞が、ヘルパー T 細胞 (HTL) である T 細胞であり、それによって前記活性化 HTL が、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の細胞傷害活性または B 細胞の抗体産生活性を促進するサイトカインを分泌する、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 43】

請求項 39 に記載の組成物であって、前記 193P1E1B 関連タンパク質が、図 2 に示されるアミノ酸配列全体に対して少なくとも 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 相同である、組成物。

【請求項 44】

サンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質または 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドの存在を検出するための方法であって、該方法は：

該サンプルを、193P1E1B 関連タンパク質または 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドとそれぞれ特異的に結合する請求項 1 に記載の物質と接触させる工程；および

該物質と該 193P1E1B 関連タンパク質との複合体、または該物質と該 193P1E1B 関連ポリヌクレオチドとの複合体が存在するか否かを、それぞれ決定する工程、を包含する、方法。

【請求項 45】

サンプル中の 193P1E1B 関連タンパク質の存在を検出するための請求項 44 に記載の方法であって、該方法は：

該サンプルを、抗体またはそのフラグメントと接触させる工程であって、該抗体またはそのフラグメントのいずれかが該 193P1E1B 関連タンパク質と特異的に結合する、工程；および

該抗体またはそのフラグメントと該 193P1E1B 関連タンパク質との複合体が存在するか否かを決定する工程、を包含する、方法。

【請求項 46】

前記サンプルが、癌を有しているかまたは癌を有する疑いのある患者由来である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

サンプル中の図 2 のタンパク質の mRNA の存在を検出するための請求項 44 に記載の方法であって、該方法は：

少なくとも 1 つのプライマーを用いた逆転写によって該サンプルから cDNA を生成する工程；

193P1E1B ポリヌクレオチドをセンスプライマーおよびアンチセンスプライマー

として使用してこのように生成された cDNA を増幅させる工程であって、該センスプライマーおよび該アンチセンスプライマーとして使用された該 193P1E1B ポリヌクレオチドが、193P1E1B cDNA を増幅させるために役立つ、工程；ならびに

該増幅された 193P1E1B cDNA の存在を検出する工程、
を包含する、方法。

【請求項 48】

癌を有しているかまたは癌を有する疑いのある患者由来の生物学的サンプルにおいて 1 つ以上の 193P1E1B 遺伝子産物をモニタリングするための請求項 44 に記載の方法であって、該方法は：

個体由来の組織サンプル中の細胞によって発現される 1 つ以上の 193P1E1B 遺伝子産物の状態を決定する工程；

このように決定された状態を、対応する正常なサンプルにおける 1 つ以上の 193P1E1B 遺伝子産物の状態と比較する工程；および

該正常なサンプルに対する該サンプル中の 193P1E1B の変更されたレベルまたは 1 つ以上の異常な遺伝子産物の存在を同定する工程、
を包含する、方法。

【請求項 49】

193P1E1B mRNA または 193P1E1B タンパク質の 1 つ以上の上昇した遺伝子産物が存在するか否かを決定する工程をさらに包含し、それによって前記正常な組織サンプルと比較した前記試験サンプル中の 1 つ以上の上昇した遺伝子産物の存在が、癌の存在または状態を示す、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

前記試験サンプルが、表 I に記載の組織のものであり、そして前記癌が、表 I に記載の組織中で生じる、請求項 49 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0750

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0750】

【表 8 2】

表 L X X . 1 9 3 P 1 E 1 B v . 1 のアミノ酸配列 (配列番号 1 2 1) および 1 9 3 P 1 E 1 B v . 1 3 のアミノ酸配列 (配列番号 1 2 2)

スコア = 745 ビット (1923), 期待値 = 0. 0 同一性 = 372/372 (100%), ポジティブ = 372/372 (100%)

V.1 : 41 MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKY 100
MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKY
V.13: 1 MRILYDLHSEVQTLKDDVNILLDKARLENQEGIDFIKATKVLMEKNSMDIMKIREYFQKY 60

V.1 : 101 GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD 160
GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD
V.13: 61 GYSPRVKKNVHEQEAINSDPELSNCENFQKIDVKDDLSDPPVASSCISGKSPRSPQLSD 120

V.1 : 161 FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL 220
FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL
V.13: 121 FGLERYIVSQVLPNPPQAVNNYKEEPIVITPPTKQSLVKVLKTPKCALKMDDFECVTPKL 180

V.1 : 221 EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY 280
EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY
V.13: 181 EHFGISEYTMCLNEDYTMGLKNARNNKSEEAIDTESRLNDNVFATPSPIIQOLEKSDAEY 240

V.1 : 281 TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN 340
TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN
V.13: 241 TNSPLVPTFCTPGLKIPSTKNSIALVSTNYPLSKTNSSSNDLEVEDRTSLVLNSDTCFEN 300

V.1 : 341 LTDPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH 400
LTDPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH
V.13: 301 LTDPSSPTISSYENLLRTPTPPEVTKIPEDILQLLSKYNSNLATPIAIKAVPPSKRFLKH 360

V.1 : 401 GQNIRDVSNKEN 412
GQNIRDVSNKEN
V.13: 361 GQNIRDVSNKEN 372

以下の微生物を寄託した：

順に、ATCC# 説明 寄託日 寄託者

PTA-3815 E. Coli w/プラスミド p191P1E1B-V. 1 10/
25/2001 Pia Challita-Eid

PTA-3816 E. Coli w/プラスミド p191P1E1B-V. 2 10/
25/2001 Pia Challita-Eid

PTA-3817 E. Coli w/プラスミド p191P1E1B-V. 3 10/
25/2001 Pia Challita-Eid。

寄託機関の住所：

American Type Culture Collection (ATCC)
P. O. Box 1549, Manassas, VA 20108。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/39274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A01K 39/395, 48/00, 38/00; C07N 15/11, C07K 14/00, 16/00; G01N 33/574

US CL : 424/130.1, 178.1; 514/44, 2; 530/350, 300; 435/7/1; 436/501, 518

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/130.1, 178.1; 514/44, 2; 530/350, 300; 435/7/1; 436/501, 518

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHIBAT ET AL., RIKEN integrated sequence analysis (RISA) system-384-format sequencing pipeline with 384 multicapillary sequencer, Genome Res. 2000 Nov;10(11):1757-71, Genome Res. Nov 2000, Vol. 10, issue 11, pages 1757-71	1-50
A	OTA ET AL., Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs, Nat Genet. January 2004, Vol. 36 No. 1, pages 40-5.	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2004 (19.09.2004)

Date of mailing of the international search report

06 OCT 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Halese Ball-Harris

Telephone No. 571-272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/39274

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
sequence databases, west (US PT, PG PUB, DWPI), Dialog (155, S).
SEQ ID NOs 2-11, 193PE1B

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 48/00	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 K 16/32	C 0 7 K 16/32	Z N A
C 1 2 N 5/10	C 1 2 Q 1/68	A
C 1 2 Q 1/68	G 0 1 N 33/50	P
G 0 1 N 33/50	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 33/53	C 1 2 N 5/00	B
	A 6 1 K 37/02	

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

(72)発明者 チャリッターエイド, ピア エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 4 3 6, エンチノ, モリソン ストリート 1 5 7 4
5

(72)発明者 ファリス, マリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 7 7, ロス アンジェルス, アルマデン コート
2 5 3 8

(72)発明者 ヒューバート, レネ エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 2 6, ロス アンジェルス, ノース オクシデンタ
ル ブールバード 1 6 4 4

(72)発明者 ゲ, ワンマオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 2 3 0, カルバー シティ, ホロー コーナー ロー
ド 4 8 3 8, アpartment ナンバー 3 1 4

(72)発明者 ジャコボビッツ, アヤ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 2 1 0, ビバリー ヒルズ, ハットン ドライブ 3
1 3 5

F ターム(参考) 2G045 AA35 BB50 BB51 CB01 DA13 FB02 FB05
4B024 AA12 BA45 BA61 CA02 CA04 CA11 DA02 DA05 DA06 DA12
EA02 EA04 GA01 GA11 HA08 HA11 HA12 HA15
4B063 QA01 QA18 QQ02 QQ08 QQ42 QQ53 QR08 QR32 QR42 QR50
QR55 QR62 QR72 QR77 QS03 QS25 QS28 QS33 QS34 QS36
QS39 QX01
4B065 AA90X AA93Y AB01 AB02 BA02 BA08 CA24 CA25 CA44
4C084 AA02 AA03 AA06 AA13 AA17 BA44 DC50 NA14 ZB211 ZB212
ZB261 ZB262 ZB271
4C085 AA03 AA13 AA14 AA16 AA19 AA21 BB01 BB11 CC02 CC03
DD61 EE01 EE03
4H045 AA10 AA11 AA30 BA09 CA40 CA41 DA75 DA76 EA20 EA51
FA74

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2005516593A5	公开(公告)日	2005-12-22
申请号	JP2003551277	申请日	2002-12-06
[标]申请(专利权)人(译)	艾更斯司股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	Agensys公司		
[标]发明人	ライタノアーサービー チャリッタエイドピアエム ファリスマリー ヒューバートレネエス ゲワンマオ ジャコボビッツアヤ		
发明人	ライタノ, アーサー ビー. チャリッタ-エイド, ピア エム. ファリス, マリー ヒューバート, レネ エス. ゲ, ワンマオ ジャコボビッツ, アヤ		
IPC分类号	A01K67/027 A61K38/00 A61K39/395 A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00 C07K16/30 C07K16/32 C12N5/10 C12N15/09 C12Q1/68 C12Q1/6886 G01N33/50 G01N33/53		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00 C07K16/30 C07K2317/34 C12Q1/6886 C12Q2600/136 C12Q2600/158 Y02A50/466		
FI分类号	C12N15/00.A A01K67/027 A61K39/395.E A61K39/395.T A61K45/00 A61K48/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 A61P43/00.105 C07K16/32.ZNA C12Q1/68.A G01N33/50.P G01N33/53.D C12N5/00.B A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA35 2G045/BB50 2G045/BB51 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/FB02 2G045/FB05 4B024/AA12 4B024/BA45 4B024/BA61 4B024/CA02 4B024/CA04 4B024/CA11 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA06 4B024/DA12 4B024/EA02 4B024/EA04 4B024/GA01 4B024/GA11 4B024/HA08 4B024/HA11 4B024/HA12 4B024/HA15 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR42 4B063/QR50 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS03 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QS39 4B063/QX01 4B065/AA90X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/BA02 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA06 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA44 4C084/DC50 4C084/NA14 4C084/ZB211 4C084/ZB212 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA19 4C085/AA21 4C085/BB01 4C085/BB11 4C085/CC02 4C085/CC03 4C085/DD61 4C085/EE01 4C085/EE03 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA09 4H045/CA40 4H045/CA41 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA51 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	10/013312 2001-12-07 US		
其他公开文献	JP2005516593A		
摘要(译)			

描述了新基因0193P1E1B (也称为193P1E1B) 及其编码的蛋白质及其变体。在这里，193P1E1B在正常成人组织中显示组织特异性表达，并在表I中列出的癌症中异常表达。因此，193P1E1B为癌症提供诊断，预防，预防和/或治疗靶点。193P1E1B基因或其片段或其编码蛋白或变体或其片段可用于引发体液或细胞免疫应答;与193P1E1B反应的抗体或T细胞可用于主动免疫或被动免疫。