

(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2011-501203

(P2011-501203A)

(43) 公表日 平成23年1月6日(2011.1.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 N	4 B O 2 4
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2010-531537 (P2010-531537)	(71) 出願人	500449363 マックス・ブランク・ゲゼルシャフト ツ ール フェルデルンク デル ヴィッセン シャフテン エー. ファウ. ドイツ連邦共和国 ミュンヘン 8053 9 ホフガンシュトラッセ 8
(86) (22) 出願日	平成20年10月31日 (2008.10.31)	(74) 代理人	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
(85) 翻訳文提出日	平成22年6月22日 (2010.6.22)	(72) 発明者	コントゥール ツォルタン ドイツ連邦共和国 14169 ベルリン スチュワードシュトラッセ 7
(86) 国際出願番号	PCT/EP2008/064820	(72) 発明者	レーラッハ ハンス ドイツ連邦共和国 14129 ベルリン テラッセンシュトラッセ 21
(87) 国際公開番号	W02009/056633		
(87) 国際公開日	平成21年5月7日 (2009.5.7)		
(31) 優先権主張番号	07119810.5		
(32) 優先日	平成19年10月31日 (2007.10.31)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍壊死因子アルファ (TNF) 治療に対する応答性の予想のためのバイオマーカー

(57) 【要約】

本発明は、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗腫瘍壊死因子アルファ (TNF) 又はTNF) 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、該患者の体液又は排泄物において1以上のバイオマーカータンパク質に対する(複数)の免疫グロブリンを検出すること、及び該(複数)の免疫グロブリンの検出に基づいて個体を二つのカテゴリーの1つに分類することを含み、個体は、非応答者又は応答者として分類される、方法に関する。本発明は、該1以上のバイオマーカータンパク質を含む診断キット、及び抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体の抗TNF治療に対する応答性を評価するためのこれらのキットの使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

抗 T N F 治療前に、抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

(a) 該患者の体液又は排泄物において、抗 T N F 治療前に抗 T N F 治療に対する応答性の指標となる 1 以上のバイオマーカータンパク質に対する (複数の) 免疫グロブリンを検出すること、

(b) 該 (複数の) 免疫グロブリンの検出に基づいて前記個体を応答者又は非応答者に分類すること、

を含む方法。

10

【請求項 2】

抗 T N F 治療前、治療中及び / 又は治療後に、抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

(c) 該患者の体液又は排泄物において、抗 T N F 治療前に抗 T N F 治療に対する応答性の指標となる少なくとも 2 つのバイオマーカータンパク質に対する (複数の) 免疫グロブリンを検出すること、

(d) 該 (複数の) 免疫グロブリンの検出に基づいて前記個体を応答者又は非応答者に分類すること、を含む、

前記少なくとも 2 つのバイオマーカータンパク質は、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4、FDFT1、PEC1、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L、PSME1、GPC1、EDC4、PRC1、NAT6、EEF1AL3、NP_612480.1、PLXNA2、ELMO2 及びNDUFS2を含む群から選択される、方法。

20

【請求項 3】

抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

該患者の体液又は排泄物において、1 以上のバイオマーカータンパク質に対する (複数の) 免疫グロブリンを検出することを含み、

バイオマーカータンパク質は、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4 及びFDFT1を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物であり、該 (複数の) 免疫グロブリンの少なくとも 1 つに対して陽性である個体は非応答者として分類される、方法。

30

【請求項 4】

バイオマーカータンパク質群が、PEC1、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L、PSME1、GPC1、EDC4、PRC1、NAT6、EEF1AL3、NP_612480.1、PLXNA2、ELMO2 及びNDUFS2を含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つの他の発現産物をさらに含む、請求項 1 ~ 3 に記載の抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 5】

前記 (複数の) 免疫グロブリンが I g A 及び / 又は I g G である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

40

【請求項 6】

前記体液及び / 又は排泄物が、血液、唾液、涙液、滑液、髄液、血漿、尿及び糞便を含む群から選択されてもよい、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 7】

前記個体は関節リウマチを罹患している、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 8】

抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗 T N F 治療を受けようとする、又

50

は、当該治療を受けている個体を診断するためのキットであって、

1 以上のバイオマーカータンパク質を含み、

バイオマーカータンパク質が、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物である、キット。

【請求項 9】

前記バイオマーカータンパク質群が、PEC1、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L、PSME1、GPC1、EDC4、PRC1、NAT6、EEF1AL3、NP_612480.1、PLXNA2、ELMO2及びNDUFS2を含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つの他の発現産物をさらに含む、請求項 7 に記載のキット。

【請求項 10】

抗 TNF 治療に対する応答性を評価するための、抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断するためのキットであって、

少なくとも 2 つのバイオマーカータンパク質を含み、

バイオマーカータンパク質が、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4、FDFT1、PEC1、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L、PSME1、GPC1、EDC4、PRC1、NAT6、EEF1AL3、NP_612480.1、PLXNA2、ELMO2及びNDUFS2を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物である、キット。

【請求項 11】

抗 TNF 治療に対する応答性を評価するための、抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

該患者の体液又は排泄物において、1 以上のバイオマーカータンパク質に対する（複数の）免疫グロブリンを検出することを含み、

バイオマーカータンパク質は、IRAK1及びC20orf149を含む群から選択される遺伝子の不正確な読み枠における発現産物から推定される人工ペプチドであり、

該（複数の）免疫グロブリンの少なくとも 1 つに対して陽性である個体は、応答者として分類される、方法。

【請求項 12】

前記バイオマーカータンパク質群が、PSCD2L及びPPIAを含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つの他の発現産物をさらに含む、請求項 11 に記載の抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 13】

前記（複数の）免疫グロブリンが Ig A 及び / 又は Ig G である、請求項 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 14】

前記体液及び / 又は排泄物が、血液、唾液、涙液、滑液、髄液、血漿、尿及び糞便を含む群から選択されてもよい、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 15】

前記個体は関節リウマチを罹患している、請求項 11 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法。

【請求項 16】

抗 TNF 治療に対する応答性を評価するための、抗 TNF 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断するためのキットであって、

1 以上のバイオマーカータンパク質を含み、

バイオマーカータンパク質が、IRAK1及びC20orf149を含む群から選択される遺伝子の不正確な読み枠における発現産物から推定される人工ペプチドである、キット。

【請求項 17】

前記バイオマーカータンパク質群が、PSCD2L及びPPIAを含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つのほかの発現産物をさらに含む、請求項 8 ~ 10 に記

10

20

30

40

50

載のキット。

【請求項 18】

抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体の抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、請求項 8 ~ 10、16 及び 17 のいずれか 1 項に記載のキットの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗腫瘍壊死因子アルファ (anti-tumour necrosis factor alpha) (T N F 又は T N F) 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体 (individual) を診断する方法であって、該患者の体液又は排泄物における 1 以上のバイオマーカータンパク質に対する (複数の) 免疫グロブリンを検出すること、及び、個体が非応答者又は応答者として分類される、該免疫グロブリンの検出に基づいて個体を二つの分類のうちの一つに分類すること、を含む方法に関する。本発明は、該 1 以上のバイオマーカータンパク質を含む診断キット、及び、抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体の抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、これらキットの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

リウマチ性疾患は、最も一般的な慢性炎症性疾患である。ドイツのみでも、百万人の患者が、関節リウマチ (R A)、脊椎関節症 (S p A)、及び全身性エリテマトーデス (S L E) のような全身性自己免疫疾患を含む、免疫介在性リウマチ性疾患を罹患しており、同時に、さらに五百万の人が、活動期には炎症過程でまた占められる主な変形性関節疾患である変形性関節症 (O A) を有している。関節リウマチは、激しい痛み、機能の損失、及び生活の質の重篤な障害に繋がる。個々の患者に対するこれらの有害な結果に加え、年間、ドイツにおいて、約 200 億ユーロの直接的及び間接的なコストに繋がる、著しい社会経済上の衝撃がある。人工統計上の発展は、明らかに、リウマチ性疾患は、次の 10 年で劇的に増加し、循環器疾患及び癌と同等の重要性を有するであろうことを示している。既に現在、リウマチ性疾患は、一般開業医の医院を訪れる患者の数を占め、休職及び時期尚早な病弱 (premature invalidity) の主な原因である。関節炎及び骨疾患の多大な影響の認識において、世界保健機関は、現在の 10 年は「骨及び関節疾患の 10 年」とであると発表した。

20

30

【0003】

関節リウマチための治療の範囲としては、メトトレキサート (Methotrexate ; MTX) 等の標準疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs ; DMARDs) 及び T N F 阻害剤 / 拮抗剤等の生物学的製剤に基づいたものが利用可能である。慢性的に上昇した T N F レベルは、関節リウマチにおける病原性成分として示されている。T N F 阻害剤は、溶解性及び細胞膜関連型の T N F に結合し、T N F の T N F - R I / I I 細胞表面受容体への結合を阻止することによって、T N F の炎症誘発効果を中和する生物学的製剤である。T N F a 阻害生物学的製剤は、例えば、治療抗体 (アダリムマブ (Adalimumab) (登録商標) 及びインフリキシマブ (Infliximab) (登録商標)) 及び溶解性受容体コンストラクト (エタネルセプト (Etanercept) (登録商標)) を含む。これらの生物学的製剤は、活動性関節リウマチを治療するために現在使用され、これらの全ては、当該疾患の兆候及び症状を効果的に緩和し、X 線写真上の関節障害の進行を阻止する。現在、ドイツにおける ~ 10 % の患者が、しかし、スカンジナビアの国々において最大 30 % が、T N F - 阻害剤を用いて治療されており、その数は継続的に増えている。抗 T N F - 抗体 (アダリムマブ (Adalimumab) (登録商標) ; ヒュミラ (Humira)) は、関節リウマチ治療の現行の使用における全ての生物学的製剤の 90 % を計上する。

40

【0004】

しかしながら、関節リウマチ患者の 70 % だけが抗 T N F を用いた治療から利益を受

50

けているが、30%（2006年ドイツにおける～10,000患者）が非応答者のままである。抗TNF治療は、ドイツにおいて、現在、～20,000ユーロの費用を要しており、したがって、不成功の治療のコストは、ドイツのみで年間200ミオ（Mio）ユーロを占めている。

【0005】

関節リウマチの次に、慢性的に上昇したTNFレベルは、多くのほかの疾患状態、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎等の主な自己免疫性状態における病原性成分として示されている。

【0006】

現在、治療の前に、抗TNF剤（例えば、TNF拮抗剤/阻害剤）を用いた治療の結果を予想できるバイオマーカーで利用可能なものは皆無である。治療中及び治療後におけるリウマチ因子の全てのアイソタイプレベルの減少のみが、当該治療の陽性反応及び結果に関係している（非特許文献1参照）。しかし、関節リウマチの患者の血清における高レベルのIgAリウマチ因子が、抗TNF抗体を用いた治療に対する臨床反応不良のリスクにおける患者のサブグループを識別するために示唆されている（非特許文献1、2、3を参照）。治療効果の予測因子として示唆されている抗CCP抗体の性状は、意見が分かれている（非特許文献1、3及び4を参照）。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】パン・ラー・ジェーエム、ネイチャー・クリニカル・プラクティス・リウマトロジー、2007年10月；3(10):544-5. PMID: 17726429 (van Laar JM. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Oct; 3(10):544-5. PMID: 17726429)

20

【非特許文献2】ボビオ - パラビシニ・エフラ、リウマチ性疾患論集、2007年3月；66(3):302-7. PMID: 17079248 (Bobbio-Pallavicini F. et al. Ann Rheum Dis. 2007 Mar; 66(3):302-7. PMID: 17079248)

【非特許文献3】ボビオ - パラビシニ・エフラ、ニューヨーク科学アカデミー論集、2007年8月；1109:287-95. PMID: 17785317 (Bobbio-Pallavicini F. et al. Ann N Y Acad Sci. 2007 Aug; 1109:287-95. PMID: 17785317)

【非特許文献4】ブラウン - モスコビシ・ワイラ、ジャーナル・オブ・リウマトロジー、2006年3月；33(3):497-500. PMID: 16511906 (Braun-Moscovici Y et al. J Rheumatol. 2006 Mar; 33(3):497-500. PMID: 16511906)

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

このように、当該技術分野において、治療前及び治療中に抗TNF治療の結果を予想することができるマーカーの必要性がある。抗TNF治療を受けようとする、又は受けている患者の層別化、及び抗TNF治療の応答者と非応答者とを区別することの必要性がある。

【課題を解決するための手段】

40

【0009】

本発明の主題は、抗TNF治療前、治療中及び/又は治療後に、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

a. 該患者の体液又は排泄物において、抗TNF治療前、治療中及び/又は治療後に抗TNF治療に対する応答性の指標となる1以上のバイオマーカータンパク質に対する（複数の）免疫グロブリンを検出すること、

b. 該免疫グロブリンの検出に基づいて個体を応答者又は非応答者に分類すること、を含む方法である。

【0010】

50

このように、本発明は、治療中及び/又は治療後に加えて、治療前に、抗TNF治療の結果を予測できるマーカーを初めて提供する。抗TNFアルファ治療は、TNF阻害剤、例えば、TNF拮抗剤の投与により行われてもよい。これらのマーカーは、IgAリウマチ因子に関連しない。本発明によるマーカーは、以下に詳細に説明されるように、応答者又は非応答者のいずれであっても指標となることができる。応答性は、治療前に評価されることが好ましい。

【0011】

本発明の主題は、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、

該患者の体液又は排泄物において、1以上のバイオマーカータンパク質に対する(複数の)免疫グロブリンを検出することを含み、バイオマーカータンパク質はRAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物であり、該(複数の)免疫グロブリンの少なくとも一つに対して陽性である個体は非応答者として分類される、方法である。

10

【0012】

上記に特定される方法の好ましい実施形態では、個体は、該(複数の)免疫グロブリンの検出に基づいて二つのカテゴリーのうちの一つに分類され、該(複数の)免疫グロブリンの少なくとも一つに対して陽性である個体は非応答者として分類され、該検出される(複数の)免疫グロブリンのいずれに対しても陰性である個体は応答者として分類される。

20

【0013】

本発明の方法の好ましい実施形態では、上記タンパク質マーカー群のバイオマーカータンパク質のうち少なくとも二つが検出され、バイオマーカータンパク質は、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1(タンパク質セット1=RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1)を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物である。本発明の他の好ましい実施形態では、遺伝子RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1によってコードされる少なくとも発現産物が検出される。別の好ましい実施形態では、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1遺伝子によってコードされる発現産物のみが検出される。他の好ましい実施形態では、遺伝子RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4及びFDFT1によってコードされる発現産物のそれぞれが

30

【0014】

本発明による、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法の他の好ましい実施形態では、バイオマーカータンパク質群は、PECI、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L、PSME1、GPC1、EDC4(タンパク質セット2)を含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つのほかの発現産物をさらに含み、全体の群1及び2(タンパク質セット1及び2)のタンパク質のうち少なくとも一つが検出される。本発明の好ましい実施形態では、タンパク質セット1からの少なくとも一つのタンパク質が検出され、さらに、タンパク質セット2の少なくとも一つが検出される。他の好ましい実施形態では、タンパク質セット1の少なくとも二つのタンパク質、及びさらにタンパク質セット2の少なくとも一つが検出される。他の好ましい実施形態では、タンパク質セット1及びタンパク質セット2が検出される。

40

【0015】

他の好ましい実施形態では、前述のマーカータンパク質の組合せに加えて、タンパク質セット3の一部が検出され、タンパク質セット3は、遺伝子PRC1、NAT6、EEF1AL3、NP__612480.1、PLXNA2、ELMO2及びNDUFS2によってコードされる発現産物を含む。

【0016】

本発明の別の好ましい実施形態では、抗TNF治療前、治療中及び/又は治療後に、

50

抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法ために、少なくとも二つのマーカータンパク質がタンパク質セット1、2及び3からのマーカーを含む群から選択される。これは、この実施形態では、少なくとも二つのマーカーが、RAB11B、PPP2R1A、KPNB1、COG4、FDFT1、PECI、CTNND2、NSMCE1、KTELC1、HS6ST1、ARMC6、TH1L1, PSME1、GPC1、EDC4、PRC1、NAT6、EEF1A3、NP_612480.1、PLXNA2、ELMO2及びNDUFS2を含む群から選択されることを意味する。

【0017】

他の好ましい実施形態では、少なくとも三つのマーカータンパク質が選択され、より好ましくは4つ又は5つのタンパク質マーカーである。

【0018】

本発明によれば、本発明のバイオマーカータンパク質は、上述の遺伝子によってコードされるタンパク質のペプチド、タンパク質断片、全長又はスプライスバリエーション又は合成的に修飾された誘導体又は翻訳後修飾型であってもよい。好ましくは、該タンパク質断片は、9個のアミノ酸より多い長さ、より好ましくは少なくとも12個又は12個のアミノ酸より多い長さを有する。タンパク質の修飾は、これらに限定されるものではないが、脱イミノ化、脱アミド化、及び/又はトランスグルタミネーションであってもよい。さらに、それらは、遺伝子内の不正確な読み枠に由来する発現産物である人工的なポリペプチドであることもできる。そのような遺伝子内の不正確な読み枠に由来する発現産物の一例が、図122に示され、それは、HS6SP1遺伝子の不正確な読み枠に由来するタンパク質配列である。もう一つの例が図121に示され、C20orf1149遺伝子の不正確な読み枠に由来するタンパク質配列である。さらにもう一つの例が図120に示され、それは、IRAK1遺伝子の不正確な読み枠由来のタンパク質配列である。

【0019】

このことは、本願との関連において、例えば、IRAK1が言及された場合、それは、IRAK1のペプチド、タンパク質断片、全長又はスプライスバリエーション又は合成的に修飾された誘導体及び/又は翻訳後修飾型、及び/又はIRAK1遺伝子の不正確な読み枠に由来するタンパク質配列に関する。

【0020】

バイオマーカータンパク質は、また、前記遺伝子によってコードされるタンパク質のペプチド、タンパク質断片、人工ポリペプチド、全長又はスプライスバリエーション、合成的に修飾された誘導体又は翻訳後修飾型等のそれらの変異体を包含し、これら変異体が、本質的に、本発明の課題であるバイオマーカータンパク質として各免疫グロブリンによって認識される同じ能力を呈することを特徴とする。

【0021】

特に、本発明によれば、各免疫グロブリンへの結合に関する配列が、配列番号59~122に定義されるバイオマーカータンパク質の結合に関する配列に対して、アミノ酸レベルで、少なくとも80%、好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の範囲の配列同一性を示すバイオマーカータンパク質のほか、同じ能力を呈するそれらのペプチド、タンパク質断片、全長又はスプライスバリエーション、合成的に修飾された誘導体又は翻訳後修飾型も包含される。

【0022】

本発明との関連において、遺伝子のDNA配列は、タンパク質コード配列(CDS)又は全てのそのスプライスバリエーションを表すために必要な遺伝子の全てのエクソン、及び5'非翻訳領域(UTR)及び3'UTRを表すエクソンを含むことによって定義される。

【0023】

本発明によれば、前述のバイオマーカータンパク質をコードする全てのDNA配列が包含される。

【0024】

10

20

30

40

50

特に、本発明によれば、さらに、結合領域に關与する領域をコードする配列に關する、配列番号 1 ~ 58 に定義される結合領域に關与する領域をコードする DNA 配列に対して、核酸レベルで少なくとも 80%、好ましくは少なくとも 90%、より好ましくは少なくとも 95% の範囲の配列同一性を示す DNA 配列及びそれらの断片であって、本発明によるバイオマーカーをコードする断片が包含される。

【0025】

バイオマーカータンパク質及び該バイオマーカータンパク質をコードする遺伝子の前述の定義は、本発明の一つ一つの実施形態、いずれの特定の方法、キット等に適用される。

【0026】

二つの配列間のパーセント同一性の決定は、カーリン及びアルチャル(1993)米国科学アカデミー紀要90: 5873-5877 (Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5877) の数学アルゴリズムを用いて達成される。このようなアルゴリズムは、アルチャルら(1990)、ジャーナル・オブ・モレキュラーバイオロジー、215: 403-410 (Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410) のブラストN (BLASTN) 及びブラストP (BLASTP) プログラムに導入されている。ブラスト (BLAST) ヌクレオチド検索は、核酸をコードする変異体ポリペプチドに相同であるヌクレオチド配列を獲得するために、ブラストNプログラム、スコア = 100、ワード長 = 12 を用いて行ってもよい。ブラスト (BLAST) タンパク質検索は、それぞれ、変異体ポリペプチドに相同であるアミノ酸配列を獲得するために、ブラストPプログラム、スコア = 50、ワード長 = 3 を用いて行われる。比較目的のためにギャップ付アラインメントを獲得するためには、アルチャルら(1997)核酸リサーチ25: 3389-3402 (Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402) に記載されるように、ギャップ付きブラスト (Gapped BLAST) が利用される。ブラスト及びギャップ付きブラストプログラムを利用する場合、各プログラムのデフォルト・パラメーターが使用される。

10

20

【0027】

検出されるべき(複数の)免疫グロブリンは、IgA、IgD、IgG及びIgMから選択されてもよい。好ましい実施形態では、検出されるべき(複数の)免疫グロブリンは、IgA又はIgGである。最も好ましい実施形態では、免疫グロブリンはIgAである。検出されるべき(複数の)免疫グロブリンは、IgAリウマチ因子に關係しない。

【0028】

他の好ましい実施形態では、抗TNF治療前、治療中及び/又は治療後に、抗TNF治療に対する応答性を評価するために、一部のバイオマーカータンパク質が使用されてもよい。

30

【0029】

各セットのタンパク質は、治療前の応答性を予測することができるだけでなく、治療中も予測可能である。このように、セットの一つ以上のタンパク質に基づいた診断アッセイは、事前に、治療の決定及び抗TNF治療応答者及び非応答者の識別について、臨床医を支援するだろう。

【0030】

評価されるべき、個体からの体液及び/又は排泄物は、血液、唾液、涙液、滑液、髄液、血漿、尿及び糞便を含む群から選択されてもよい。

40

【0031】

抗TNF治療を受けようとする、又は受けている個体は、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎関節症、関節リウマチ等の自己免疫性状態を罹患するものであってもよい。

本発明の方法は、特に、関節リウマチを罹患している個体に適している。

【0032】

本発明の主題は、さらに、一以上のバイオマーカータンパク質を含む、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は受けている個体を診断するためのキットであって、バイオマーカータンパク質はRAB11B、PPP2

50

R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物である、キットである。好ましい実施形態では、キットは、R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 を含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくともそれらのタンパク質を含む。

【 0 0 3 3 】

本発明のキットの好ましい実施形態では、タンパク質マーカー群のうち少なくとも二つのバイオマーカータンパク質が検出され、バイオマーカータンパク質は、R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 (タンパク質セット 1 = R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1) を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物である。本発明のキットの別の好ましい実施形態では、R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 遺伝子によってコードされる少なくとも一つの発現産物が検出される。別の実施形態では、R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 遺伝子によってコードされる発現産物のみが検出される。他の好ましい実施形態では、R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4 及び F D F T 1 遺伝子によってコードされる発現産物のそれぞれが唯一、検出される。

10

【 0 0 3 4 】

本発明による抗 T N F 治療を受けようとする、又は受けている個体を診断するためのキットの別の好ましい実施形態では、バイオマーカータンパク質群は、P E C I、C T N N D 2、N S M C E 1、K T E L C 1、H S 6 S T 1、A R M C 6、T H 1 L、P S M E 1、G P C 1、E D C 4 (タンパク質セット 2) を含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つのほかの発現産物をさらに含み、全体の群 1 及び 2 (タンパク質セット 1 及び 2) のタンパク質のうち少なくとも一つが検出される。本発明の好ましい実施形態では、タンパク質セット 1 からの少なくとも一つのタンパク質が検出され、さらに、タンパク質セット 2 の少なくとも一つが検出される。他の好ましい実施形態では、タンパク質セット 1 のタンパク質のうち少なくとも二つ、及びさらにタンパク質セット 2 の少なくとも一つが検出される。他の好ましい実施形態では、タンパク質セット 1 及びタンパク質セット 2 が検出される。

20

【 0 0 3 5 】

他の好ましい実施形態では、前述のマーカータンパク質の組合せに加えて、タンパク質セット 3 の一部が検出され、タンパク質セット 3 は、P R C 1、N A T 6、E E F 1 A L 3、N P _ 6 1 2 4 8 0 . 1、P L X N A 2、E L M O 2 及び N D U F S 2 遺伝子によってコードされる発現産物を含む。

30

【 0 0 3 6 】

当該キットの別の好ましい実施形態では、バイオマーカータンパク質群は、P E C I、C T N N D 2、N S M C E 1、K T E L C 1、H S 6 S T 1、A R M C 6、T H 1 L、P S M E 1、G P C 1、E D C 4、P R C 1、N A T 6、E E F 1 A L 3、N P _ 6 1 2 4 8 0 . 1、P L X N A 2、E L M O 2 及び N D U F S 2 遺伝子によってコードされる少なくとも一つの発現産物をさらに含む。

40

【 0 0 3 7 】

本発明の別の好ましい実施形態は、少なくとも二つのバイオマーカータンパク質を含む、抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、抗 T N F 治療を受けようとする、又は受けている個体を診断するためのキットであって、バイオマーカータンパク質は R A B 1 1 B、P P P 2 R 1 A、K P N B 1、C O G 4、F D F T 1、P E C I、C T N N D 2、N S M C E 1、K T E L C 1、H S 6 S T 1、A R M C 6、T H 1 L、P S M E 1、G P C 1、E D C 4、P R C 1、N A T 6、E E F 1 A L 3、N P _ 6 1 2 4 8 0 . 1、P L X N A 2、E L M O 2 及び N D U F S 2 を含む群から選択される遺伝子によってコードされる発現産物であるキットである。

【 0 0 3 8 】

上記に概略したように、本発明の主題は、マーカーが非応答者を識別するために検出さ

50

れ使用される方法である。本発明のさらなる実施形態は、これらの（複数の）マーカーの検出が応答者の指標となる、（複数の）マーカーの提供である。

【0039】

このように、本発明の主題は、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、該患者の体液又は排泄物において、1以上のバイオマーカータンパク質に対する（複数の）免疫グロブリンを検出することを含み、バイオマーカータンパク質はIRAK1及びC20orf149を含む群から選択される遺伝子の不正確な読み枠（reading frame）における発現産物から推定される人工ペプチドであり、該（複数の）免疫グロブリンの少なくとも一つに対して陽性である個体は応答者として分類される、方法である。

10

【0040】

上記に示した方法の好ましい態様では、個体は、該（複数の）免疫グロブリンの検出に基づいて二つのカテゴリーのうちの一つに分類され、該免疫グロブリンの少なくとも一つに対して陽性である個体は応答者として分類され、該検出される（複数の）免疫グロブリンのいずれに対しても陰性である個体は非応答者として分類される。

【0041】

本発明の抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法の好ましい態様では、バイオマーカータンパク質群は、PSCD2L及びPPIAを含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つの他の発現産物をさらに含む。

20

【0042】

別の好ましい実施形態では、バイオマーカー群の全ての要素が検出され、当該群は、遺伝子の不正確な読み枠における発現産物から推定される人工ペプチドも、IRAK1及びC20orf149、並びにPSCD2L及びPPIA遺伝子によってコードされる発現産物も含む。

【0043】

検出される（複数の）免疫グロブリンは、IgA、IgD、IgG及びIgMから選択されても良い。好ましい実施形態では、検出される（複数の）免疫グロブリンは、IgA又はIgGである。最も好ましい実施形態では、免疫グロブリンはIgGである。検出される（複数の）免疫グロブリンは、IgAリウマチ因子には関係していない。

30

【0044】

本発明の方法の主題は、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、該（複数の）免疫グロブリンがIgA及び/又はIgGである方法である。抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断する方法であって、該（複数の）免疫グロブリンの少なくとも一つに対して陽性である個体は応答者として分類される方法の下では、IgGが特に好ましい。

【0045】

各セットのタンパク質は、治療前の応答性を予測することができるだけでなく、治療中も予測可能である。このように、セットの一つ以上のタンパク質に基づいた診断アッセイは、事前に、治療の決定及び抗TNF治療応答者及び非応答者の識別について、臨床医を支援するだろう。

40

【0046】

評価されるべき、個体からの体液及び/又は排泄物は、血液、唾液、涙液、滑液、髄液、血漿、尿及び糞便を含む群から選択されてもよい。

【0047】

抗TNF治療を受けようとする、又は受けている個体は、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、脊椎関節症、関節リウマチ等の自己免疫性状態を罹患するものであってよい。

50

本発明の方法は、特に、関節リウマチを罹患している個体に適している。

【0048】

本発明の主題は、また、1以上のバイオマーカータンパク質を含む、抗TNF治療に対する応答性を評価するための、抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断するためのキットであって、バイオマーカータンパク質が、IRAK1及びC20orf149を含む群から選択される遺伝子の不正確な読み枠における発現産物から推定される人工ペプチドであるキットである。

【0049】

本発明の抗TNF治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体を診断するためのキットの好ましい実施形態では、バイオマーカータンパク質群は、PSCD2L及びPP1Aを含む群から選択される遺伝子によってコードされる少なくとも一つの他の発現産物をさらに含む。

10

【0050】

別の好ましい実施形態では、バイオマーカー群の全ての要素が検出され、当該群は、遺伝子の不正確な読み枠における発現産物から推定される人工ペプチドも、IRAK1及びC20orf149、並びにPSCD2L及びPP1A遺伝子によってコードされる発現産物も含む。

【0051】

本発明の別の実施形態では、本発明によるキット及び方法は、例えば、自己免疫疾患のための1以上の公知の診断マーカーをさらに含んでも良い。好ましい実施形態では、当該キットは、また、関節リウマチのための他の公知の診断マーカーを含んでも良い。

20

【0052】

上記タンパク質、タンパク質セット/キットは、当業者に知られる異なるアッセイの種類で実施されても良い。

【0053】

検出される免疫グロブリンは、血液、唾液、涙液、滑液、髄液、血漿、尿、糞便等の体液及び排泄物の中に存在するか、又はそれら体液及び排泄物から分離される。

【0054】

診断アッセイは、

- 酵素反応
- 発光
- 蛍光
- 放射性化学物質

30

に基づいたアッセイ方法に限定されないが、これらを含む、診断分野において適用されるいかなる種類でもあることができる。

【0055】

好ましい検出方法は、試験紙によるテスト、ラジオイムノアッセイ、化学発光免疫測定法、蛍光免疫測定法、免疫プロット分析、酵素免疫吸着測定法(ELISA)、ルミネックスによるビードアレイ(Luminex-based bead arrays)、及びタンパク質マイクロアレイ測定法(protein microarray assay)を含む。

40

【0056】

アッセイタイプは、さらに、マイクロタイタープレートに基づくもの、チップに基づくもの、ビーズに基づくものであることができ、バイオマーカータンパク質は、その表面に付着することもでき、あるいは溶液中に存在することもできる。

【0057】

アッセイは、均一系又は不均一系アッセイ、サンドウィッチアッセイ、競合及び非競合アッセイであることができる(免疫学的測定法ハンドブック、イーディ・デービッド・ワイルド、エルセビア社、オックスフォード;第3版(2005年5月)ISBN-13:978-0080445267;ハルツチグ・シーラ、カレント・オピニオン・ケミカルバイオロジー、2006年2月;10(1):4-10. PMID:16376134(The Immunoassay Handbook, Ed. David Wild, Elsevier LTD

50

, Oxford; 3rd ed. (May 2005), ISBN-13: 978-0080445267; Hultschig C et al., Curr Opin Chem Biol. 2006 Feb;10(1):4-10. PMID: 16376134))。

【 0 0 5 8 】

T N F 治療は、必要とされる個体への T N F 阻害剤の投与によって行われる。T N F 阻害剤は、溶解性かつ細胞膜関連型の T N F に結合する生物学的製剤であり、T N F の T N F - R I / I I 細胞表面受容体への結合を回避することにより、T N F の炎症誘発効果を中和する。T N F 阻害剤は、抗 T N F 抗体又は受容体分子であることができるし、他の種類であることもできる。本発明による T N F 阻害剤の本質的要素は、細胞上の T N F 受容体に T N F が結合する前に、T N F を捕捉する能力である。

【 0 0 5 9 】

本発明の主題は、また、抗 T N F 治療を受けようとする、又は、当該治療を受けている個体の抗 T N F 治療に対する応答性を評価するための、本発明による、バイオマーカータンパク質及び/又はタンパク質セット、並びにこれらのバイオマーカータンパク質及び/又はタンパク質セットを含むキットの使用である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 6 0 】

【 図 1 】 R A B 1 1 B 遺伝子 (表 1、No. 1) の D N A 配列である配列番号 1 を示す。

【 図 2 】 P P P 2 R 1 A 遺伝子 (表 1、No. 2) の D N A 配列である配列番号 2 を示す。

。

【 図 3 】 P P P 2 R 1 A 遺伝子 (表 1、No. 2) の D N A 配列である配列番号 3 を示す。

。

【 図 4 】 K P N B 1 遺伝子 (表 1、No. 3) の D N A 配列である配列番号 4 を示す。

【 図 5 】 C O G 4 遺伝子 (表 1、No. 4) の D N A 配列である配列番号 5 を示す。

【 図 6 】 C O G 4 遺伝子 (表 1、No. 4) の D N A 配列である配列番号 6 を示す。

【 図 7 】 C O G 4 遺伝子 (表 1、No. 4) の D N A 配列である配列番号 7 を示す。

【 図 8 】 C O G 4 遺伝子 (表 1、No. 4) の D N A 配列である配列番号 8 を示す。

【 図 9 】 F D F T 1 遺伝子 (表 1、No. 5) の D N A 配列である配列番号 9 を示す。

【 図 1 0 】 P E C I 遺伝子 (表 1、No. 6) の D N A 配列である配列番号 1 0 を示す。

【 図 1 1 】 P E C I 遺伝子 (表 1、No. 6) の D N A 配列である配列番号 1 1 を示す。

【 図 1 2 】 P E C I 遺伝子 (表 1、No. 6) の D N A 配列である配列番号 1 2 を示す。

【 図 1 3 】 P E C I 遺伝子 (表 1、No. 6) の D N A 配列である配列番号 1 3 を示す。

【 図 1 4 】 P E C I 遺伝子 (表 1、No. 6) の D N A 配列である配列番号 1 4 を示す。

。

【 図 1 5 】 C T N N D 2 遺伝子 (表 1、No. 7) の D N A 配列である配列番号 1 5 を示す。

。

【 図 1 6 - 1 】 C T N N D 2 遺伝子 (表 1、No. 7) の D N A 配列である配列番号 1 6 を示す。

【 図 1 6 - 2 】 C T N N D 2 遺伝子 (表 1、No. 7) の D N A 配列である配列番号 1 6 を示す。

。

【 図 1 7 】 N S M C E 1 遺伝子 (表 1、No. 8) の D N A 配列である配列番号 1 7 を示す。

。

【 図 1 8 】 N S M C E 1 遺伝子 (表 1、No. 8) の D N A 配列である配列番号 1 8 を示す。

。

【 図 1 9 】 N S M C E 1 遺伝子 (表 1、No. 8) の D N A 配列である配列番号 1 9 を示す。

。

【 図 2 0 】 K T E L C 1 遺伝子 (表 1、No. 9) の D N A 配列である配列番号 2 0 を示す。

。

【 図 2 1 】 H S 6 S T 1 遺伝子 (表 1、No. 1 0) の D N A 配列である配列番号 2 1 を示す。

。

【 図 2 2 】 A R M C 6 遺伝子 (表 1、No. 1 1) の D N A 配列である配列番号 2 2 を示す。

。

10

20

30

40

50

【図23】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のDNA配列である配列番号23を示す。

【図24】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のDNA配列である配列番号24を示す。

【図25】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のDNA配列である配列番号25を示す。

【図26】TH1L遺伝子(表1、No.12)のDNA配列である配列番号26を示す。

【図27】PSME1遺伝子(表1、No.13)のDNA配列である配列番号27を示す。

【図28】PSME1遺伝子(表1、No.13)のDNA配列である配列番号28を示す。

【図29】GPC1遺伝子(表1、No.14)のDNA配列である配列番号29を示す。

【図30-1】EDC4遺伝子(表1、No.15)のDNA配列である配列番号30を示す。

【図30-2】EDC4遺伝子(表1、No.15)のDNA配列である配列番号30を示す。

【図31-1】EDC4遺伝子(表1、No.15)のDNA配列である配列番号31を示す。

【図31-2】EDC4遺伝子(表1、No.15)のDNA配列である配列番号31を示す。

【図32】PRC1遺伝子(表1、No.16)のDNA配列である配列番号32を示す。

【図33】PRC1遺伝子(表1、No.16)のDNA配列である配列番号33を示す。

【図34】PRC1遺伝子(表1、No.16)のDNA配列である配列番号34を示す。

【図35】NAT6遺伝子(表1、No.17)のDNA配列である配列番号35を示す。

【図36】NAT6遺伝子(表1、No.17)のDNA配列である配列番号36を示す。

【図37】NAT6遺伝子(表1、No.17)のDNA配列である配列番号37を示す。

【図38】EEF1A L3遺伝子(表1、No.18)のDNA配列である配列番号38を示す。

【図39】NP_612480.1遺伝子(表1、No.19)のDNA配列である配列番号39を示す。

【図40-1】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のDNA配列である配列番号40を示す。

【図40-2】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のDNA配列である配列番号40を示す。

【図41-1】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のDNA配列である配列番号41を示す。

【図41-2】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のDNA配列である配列番号41を示す。

【図42】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のDNA配列である配列番号42を示す。

【図43】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のDNA配列である配列番号43を示す。

10

20

30

40

50

【図44】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のDNA配列である配列番号44を示す。

【図45】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のDNA配列である配列番号45を示す。

【図46】NDUFS2遺伝子(表1、No.22)のDNA配列である配列番号46を示す。

【図47】NDUFS2遺伝子(表1、No.22)のDNA配列である配列番号47を示す。

【図48】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のDNA配列である配列番号48を示す。

【図49】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のDNA配列である配列番号49を示す。

【図50】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のDNA配列である配列番号50を示す。

【図51】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のDNA配列である配列番号51を示す。

【図52】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のDNA配列である配列番号52を示す。

【図53】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のDNA配列である配列番号53を示す。

【図54】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のDNA配列である配列番号54を示す。

【図55】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のDNA配列である配列番号55を示す。

【図56】PCSD2L遺伝子(表1、No.25)のDNA配列である配列番号56を示す。

【図57】PCSD2L遺伝子(表1、No.25)のDNA配列である配列番号57を示す。

【図58】PPIA遺伝子(表1、No.26)のDNA配列である配列番号58を示す。

【図59】RAB11B遺伝子(表1、No.1)のタンパク質配列である配列番号59を示す。

【図60】PPP2R1A遺伝子(表1、No.2)のタンパク質配列である配列番号60を示す。

【図61】PPP2R1A遺伝子(表1、No.2)のタンパク質配列である配列番号61を示す。

【図62】KPNB1遺伝子(表1、No.3)のタンパク質配列である配列番号62を示す。

【図63】COG4遺伝子(表1、No.4)のタンパク質配列である配列番号64を示す。

【図64】COG4遺伝子(表1、No.4)のタンパク質配列である配列番号65を示す。

【図65】COG4遺伝子(表1、No.4)のタンパク質配列である配列番号66を示す。

【図66】COG4遺伝子(表1、No.4)のタンパク質配列である配列番号67を示す。

【図67】FDF1遺伝子(表1、No.5)のタンパク質配列である配列番号68を示す。

【図68】PECI遺伝子(表1、No.6)のタンパク質配列である配列番号69を示す。

10

20

30

40

50

【図69】PECI遺伝子(表1、No.6)のタンパク質配列である配列番号70を示す。

【図70】PECI遺伝子(表1、No.6)のタンパク質配列である配列番号71を示す。

【図71】PECI遺伝子(表1、No.6)のタンパク質配列である配列番号72を示す。

【図72】PECI遺伝子(表1、No.6)のタンパク質配列である配列番号73を示す。

【図73】CTNND2遺伝子(表1、No.7)のタンパク質配列である配列番号74を示す。

【図74】CTNND2遺伝子(表1、No.7)のタンパク質配列である配列番号75を示す。

【図75】NSMCE1遺伝子(表1、No.8)のタンパク質配列である配列番号76を示す。

【図76】NSMCE1遺伝子(表1、No.8)のタンパク質配列である配列番号77を示す。

【図77】NSMCE1遺伝子(表1、No.8)のタンパク質配列である配列番号78を示す。

【図78】KTELC1遺伝子(表1、No.9)のタンパク質配列である配列番号79を示す。

【図79】HS6ST1遺伝子(表1、No.10)のタンパク質配列である配列番号80を示す。

【図80】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のタンパク質配列である配列番号81を示す。

【図81】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のタンパク質配列である配列番号82を示す。

【図82】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のタンパク質配列である配列番号83を示す。

【図83】ARMC6遺伝子(表1、No.11)のタンパク質配列である配列番号84を示す。

【図84】TH1L遺伝子(表1、No.12)のタンパク質配列である配列番号85を示す。

【図85】PSME1遺伝子(表1、No.13)のタンパク質配列である配列番号86を示す。

【図86】PSME1遺伝子(表1、No.13)のタンパク質配列である配列番号87を示す。

【図87】GPC1遺伝子(表1、No.14)のタンパク質配列である配列番号88を示す。

【図88】EDC4遺伝子(表1、No.15)のタンパク質配列である配列番号89を示す。

【図89】EDC4遺伝子(表1、No.15)のタンパク質配列である配列番号90を示す。

【図90】PRC1遺伝子(表1、No.16)のタンパク質配列である配列番号91を示す。

【図91】PRC1遺伝子(表1、No.16)のタンパク質配列である配列番号92を示す。

【図92】PRC1遺伝子(表1、No.16)のタンパク質配列である配列番号93を示す。

【図93】NAT6遺伝子(表1、No.17)のタンパク質配列である配列番号94を示す。

10

20

30

40

50

【図94】NAT6遺伝子(表1、No.17)のタンパク質配列である配列番号95を示す。

【図95】NAT6遺伝子(表1、No.17)のタンパク質配列である配列番号96を示す。

【図96】EEF1A3遺伝子(表1、No.18)のタンパク質配列である配列番号97を示す。

【図97】NP_612480.1遺伝子(表1、No.19)のタンパク質配列である配列番号98を示す。

【図98】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のタンパク質配列である配列番号99を示す。

【図99】PLXNA2遺伝子(表1、No.20)のタンパク質配列である配列番号100を示す。

【図100】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のタンパク質配列である配列番号101を示す。

【図101】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のタンパク質配列である配列番号102を示す。

【図102】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のタンパク質配列である配列番号103を示す。

【図103】ELMO2遺伝子(表1、No.21)のタンパク質配列である配列番号104を示す。

【図104】NDUFS2遺伝子(表1、No.22)のタンパク質配列である配列番号105を示す。

【図105】NDUFS2遺伝子(表1、No.22)のタンパク質配列である配列番号106を示す。

【図106】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のタンパク質配列である配列番号107を示す。

【図107】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のタンパク質配列である配列番号108を示す。

【図108】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のタンパク質配列である配列番号109を示す。

【図109】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のタンパク質配列である配列番号110を示す。

【図110】IRAK1遺伝子(表1、No.23)のタンパク質配列である配列番号111を示す。

【図111】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のタンパク質配列である配列番号112を示す。

【図112】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のタンパク質配列である配列番号113を示す。

【図113】C2orf149遺伝子(表1、No.24)のタンパク質配列である配列番号114を示す。

【図114】PCSD2L遺伝子(表1、No.25)のタンパク質配列である配列番号115を示す。

【図115】PCSD2L遺伝子(表1、No.25)のタンパク質配列である配列番号116を示す。

【図116】PIA遺伝子(表1、No.26)のタンパク質配列である配列番号117を示す。

【図117】HS6ST1遺伝子(表1、No.10)の不正確な読み枠から推定されるタンパク質配列である配列番号118を示す。

【図118】IRAK1遺伝子(表1、No.23)の不正確な読み枠から推定されるタンパク質配列である配列番号119を示す。

10

20

30

40

50

【図119】C20orf149遺伝子(表1、No.24)の不正確な読み枠から推定されるタンパク質配列である配列番号120を示す。

【図120】C20orf149遺伝子(表1、No.24)の不正確な読み枠から推定されるタンパク質配列である配列番号121を示す。

【図121】HS6SP1遺伝子(表1、No.10)の不正確な読み枠から推定されるタンパク質配列である配列番号122を示す。

【実施例】

【0061】

本発明の主題であるタンパク質のセットは、タンパク質マイクロアレイにおいて血清スクリーニング実験を行うことによって発見された。該タンパク質マイクロアレイは、胎児脳cDNAライブラリーからクローン化されたヒト遺伝子断片を発現する、>38,000の個々のE. coli クローンからなる。これらの断片は、完全長タンパク質及びそれらの断片、並びに不正確な読み枠における翻訳産物から生じる人工ペプチドであり得る。スクリーニングのための技術は、マックスプランク分子遺伝学研究所(MPI for Molecular Genetics)で開発されたものであり、先行技術(ブソウ・ケーラ、核酸リサーチ1998年11月1; 26(21):5007-8. PMID: 9776767; ブソウ・ケーラ、ゲノミクス、2000年4月1; 65(1):1-8. PMID: 10777659 (Bussow K, et al. Nucleic Acids Res. 1998 Nov 1; 26(21):5007-8. PMID: 9776767; Bussow K, et al. Genomics 2000 Apr 1; 65(1):1-8. PMID: 10777659))を構成するものであり、それ以来、複数の科学出版物(例えば、ホルン・エスラ、プロテオミクス、2006年1月; 6(2):605-13. PMID: 16419013; ルーキング・エーラ、モレキュラー・アンド・セルラー・プロテオミクス、2005年9月; 4(9):1382-90. PMID: 15939964 (Horn S, et al. Proteomics. 2006 Jan; 6(2):605-13. PMID: 16419013; Lueking A, et al. Mol Cell Proteomics. 2005 Sep; 4(9):1382-90. PMID: 15939964))において応用されている。

10

20

【0062】

上記原論文に記載される方法に対する唯一の修正は、以下に記載の通り、患者の血清とのインキュベーション、及び、IgG、IgA、IgM及びIgD等の異なった免疫グロブリンアイソタイプに対する特定の二次抗体の使用である。

【0063】

患者血清は、ブロッキング・バッファー(3%粉乳/TBST)において1:40に希釈し、オービタルシェイカー上で、ゆっくりとした動きで、室温で一晩インキュベートした。インキュベーションの後、フィルターを、20分間を3回、TBSTにおいて洗浄し、次いで、ブロッキング・バッファーにおいて1:1000のアルカリフォスファターゼで標識した抗ヒトIgG又は抗ヒトIgA二次抗体(マウス)を用いて、1時間、室温で、二度目のインキュベーションを行った。マイクロアレイ(PVDFフィルター)上の陽性シグナルは、記載するとおり記録し、384ウェル・マイクロタイター・プレートに保存された元のE. coliクローンに関連付けた。マイクロアレイ上のシグナルに対応するE. coliクローンについて、挿入物の情報を得るためにシーケンスを行い、それによって、その遺伝子断片、翻訳産物を患者の血清によって確認した。これらの断片は、完全長タンパク質及びそれらの断片、並びに枠外翻訳産物(out-of frame-translation product)から生じた人工ペプチドであり得る。

30

40

【0064】

タンパク質マイクロアレイは、治療前及び治療後において、抗TNF治療(アダリムマブ(Adalimumab)(登録商標); ヒュミラ(Humira))の応答者及び非応答者の患者の血清のプールでスクリーニングした。応答者及び非応答者の患者を、28の関節を含む修正疾患活動性スコア(DAS28)を用いたヨーロッパリウマチ連盟基準(the European League Against Rheumatism criteria)に従い、1年後(又は脱落時)に評価した臨床反応に応じて分類した。DAS28スコア及びヨーロッパリウマチ連盟(EULAR)応答基準は、RAを罹患した患者において、疾患活動性及び治療反応を記録するために広く用いられている(パン・ゲステル・エーエムラ、関節炎及びリウマチ1996; 39:34-40. PMID

50

: (Van Gestel AM et al. Arthritis Rheum 1996; 39:34-40. PMID:))。

【 0 0 6 5 】

D A S 2 8 は、R A を罹患した患者のために、開発され、有効化され、疾患活動性に加えて、それは、また、妥当な精度で患者の満足度を反映している。この総合指数は、4つの項目、すなわち、腫脹関節数(swollen joint count; SJC)、圧痛関節数(tender joint count; TJC)、一般的健康 (general health;GH) の患者の評価の視覚的アナログ尺度 (visual analog scale;VAS)、及び赤血球沈降速度 (E S R ; 最初の 1 時間) を含み、これらは、米国リウマチ学会 (A C R) 応答基準の一部でもある。

【 0 0 6 6 】

< 使用した患者の血清の説明 >

各 3 人の患者を含む 2 つの R A 患者集団からの D A S 2 8 値を比較し、治療前及び治療後におけるこれら患者の血清を、タンパク質マイクロアレイをスクリーニングするために用いた。R A 集団 1 (R A 1) は治療応答患者からなり、R A 集団 2 (R A 2) は、治療非応答者である、同時期の間に見られた年齢及び性別がマッチした患者からなる。項目の重み付け、因子荷重、及び内部整合性は、因子分析、主成分分析、及びクロンバックのアルファ (Cronback's alpha) の計算によって評価した。治療前当初の応答者群における D A S 2 8 スコアの範囲は、平均値 4 , 8 3 で 4 . 4 ~ 6 であり、非応答者においては、平均値 6 , 2 で 4 , 1 ~ 8 , 6 であった。応答者は、治療の間、2 , 3 6 の平均的变化が伴ったのに対し、非応答者群では、D A S 2 8 における平均的变化は無かった。

【 0 0 6 7 】

表 1 (表 1 A 及び表 1 B からなる) は、発現産物が、抗 T N F 治療を受けている上記患者群の抗 T N F 抗体治療 (アダリムマブ (Adalimumab) ; ヒュミラ (Humira)) に対する応答性を予測することが判明した、バイオマーカータンパク質、及び不正確な読み枠における翻訳産物から生じる人工ペプチドを表す、遺伝子の概略リストを示す。

10

20

【表 1】

表 1 A: TNF 阻害剤治療非応答者の患者の免疫グロブリンによって検出されるバイオマーカーセットをコードする候補遺伝子のリスト

No.	重要度	フレーム オフセット (frame offset)	ENSEMBL 遺伝子識別子	HGNC 遺伝子 記号	遺伝子の説明及び別の識別子
1	1: 高	0	ENSG00000185236	RAB11B	Ras 関連タンパク質 Rab-11B (GTP 結合タンパク質 YPT3) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセシオン番号: Q15907]
2	1: 高	0	ENSG00000105568	PPP2R1A	セリン/トレオニン-タンパク質ホスファターゼ 2A 65kDa 調節サブユニット A アルファ・アイソフォーム (PP2A、 サブユニット A、PR65- α アルファ・アイソフォーム) (P P2A、サブユニット A、R1- α アルファ・アイソフォーム) (中型腫瘍抗原関連 61 kDa タンパク質 (Medium tumor antigen-associated 61 kDa protein)). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセシオン番号: P30153]
3	1: 高	0	ENSG00000108424	KPNB1	インポーチン・ペーター-1・サブユニット (カリオフェリン・ ペーター-1 サブユニット) (核因子 P97) (インポーチン 90) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセシオン番号: Q14974]
4	1: 高	0	ENSG00000103051	COG4	保存オリゴマーゴルジ複合体要素 4 (Conserved oligomeric Golgi complex component 4) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセシオン番号: Q9H9E3]
5	1: 高	0	ENSG00000079459	FDFT1	スクアレン合成酵素 (EC 2.5.1.21) (SQS) (SS) (ファルネシ ルニリン酸ファルネシル転移酵素) (FPP:FPP ファルネシル転 移酵素) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセシオン番号: P37268]

6	2: 中	0	ENSG00000198721	PECI	ペルオキシソーム 3,2-トランス-エノイル-CoA イソメラーゼ (Peroxisomal 3,2-trans-enoyl-CoA isomerase) (EC 5.3.3.8) (ドデセノイル-CoA イソメラーゼ (Dodecenoyl-CoA isomerase)) (デルタ (3), デルタ (2) - エノイル-CoA イソメラーゼ) (D3, D2 - エノイル-CoA イソメラーゼ) (DBI 関連タンパク質 1 (DBI-related protein 1)) (DRS-1) (肝細胞癌関連抗原 88 (Hepatocellular carcinoma-associated antigen 88)) (腎臓癌抗原 (Renal carcinoma antigen))
7	2: 中	0	ENSG00000169862	CTNND2	カテニン・デルター-2 (デルター-カテニン) (神経プロテオミクス関連 ARM 反復蛋白質 (Neural plakophilin-related ARM-repeat protein)) (NPRAP) (ニューロジャンギン (Neurojungin)) (GT24). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: Q9UQB3] 染色体 (chromosome)_NCBI36:5:11024952-11957110:-1
8	2: 中	0	ENSG00000169189	NSMCE1	非 SMC エレメント 1 ホモログ (non-SMC element 1 homolog) [出典: 参照配列_パプチド (RefSeq_peptide); アクセション番号: NP_659547] 染色体 (chromosome)_NCBI36:16:27143817-27187586:-1
9	2: 中	0	ENSG00000163389	KTELC1	KTEL モチーフ含有タンパク質 1 前駆体 (KTEL motif-containing protein 1 precursor) (キヤップ 10-様 46kDa タンパク質 (CAPI0-like 46 kDa protein)) (骨髄異形成症候群関連タンパク質 (Myelodysplastic syndromes relative protein)). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: Q8NBL1]
10	2: 中	-1	ENSG00000136720	HS6ST1	ヘパラン硫酸 6-0-スルホトランスフェラーゼ 1 (Heparan-sulfate 6-0-sulfotransferase 1) (EC 2.8.2.-) (HS6ST-1). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: 060243]

11	2: 中	0	ENSG00000105676	ARMC6	アルマジロ反復含有タンパク質6 (Armadillo repeat-containing protein 6) [出典: ユニプロット(Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: Q6NXE6] 染色体 (chromosome)_NCBI36:19:19005538-19029985:1
12	2: 中	0	ENSG00000101158	TH1L	負の伸張因子 C/D (Negative elongation factor C/D) (NELF-C/D) (TH1 様タンパク質 (TH1-like protein)) . [出典: ユニプロット(Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: Q8IXH7]
13	2: 中	0	ENSG00000092010	PSME1	プロテアソーム・アクチベーター複合体サブユニット1 (Proteasome activator complex subunit 1) (プロテアソーム・アクチベーター28-アルファ・サブユニット) (PA28 アルファ) (PA28a) (多触媒性プロテアーゼ・サブユニット1のアクチベーター (Activator of multicatalytic protease subunit 1)) (11S 調節因子複合体サブユニット・アルファ (11S regulator complex subunit alpha)) (REG-アルファ)) (インターフェロン・ガンマ・発現上昇 I-5111 タンパク質 (Interferon gamma up-regulated I-5111 protein)) (IGUP I-51
14	2: 中	0	ENSG00000063660	GPC1	グリピカン-1 前駆体 (Glypican-1 precursor) [出典: ユニプロット(Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: P35052]
15	2: 中	0	ENSG00000038358	EDC4	自己抗原 RCD8 (autoantigen RCD8) [出典: 参照配列_ペプチド (RefSeq_peptide); アクセション番号: NP_055144] 染色体 (chromosome)_NCBI36:16:66464500-66475906:1
16	3: 低	0	ENSG00000198901	PRC1	サイトキネシス1のタンパク質調節因子 (Protein regulator of cytokinesis 1) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: 043663] 染色体 (chromosome)_NCBI36:15:89310279-89338808:-1

17	3: 低	0	ENSG000000186792	NAT6	ヒアルロニダーゼ-3 前駆体 (EC 3.2.1.35) (Hyal-3) (ヒアルロニグルコサミニダーゼ-3) (LUCA-3). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: 043820] 染色体 (chromosome)_NCBI36:3:50300178-50311903:-1
18	3: 低	0	ENSG000000185637	EEF1A1L3	真核生物翻訳伸長因子1アルファ1 (Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1) (断片). [出典: ユニプロット (Uniprot) / SPTREMBL; アクセション番号: Q5JR01] 染色体 (chromosome)_NCBI36:9:134884631-134886374:1
19	3: 低	0	ENSG000000168005	NP_612480.1	染色体 (chromosome)_NCBI36:11:63337436-63351727:1
20	3: 低	0	ENSG000000076356	PLXNA2	プレキシン-A2 前駆体 (セマフォリン受容体 OCT). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: 075051] 染色体 (chromosome)_NCBI36:1:206262210-206484288:-1
21	3: 低	0	ENSG000000062598	ELM02	食食及び細胞運動性タンパク質2 (Engulfment and cell motility protein 2) (CED-12 ホモログ A) (hCED-12A). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: Q96JJ3] 染色体 (chromosome)_NCBI36:20:44428096-44468678:-1
22	3: 低	0	ENSG000000158864	NDUFS2	NADH-ユビキノン酸化還元酵素 49kDa サブユニット, ミトコンドリア前駆体 (NADH-ubiquinone oxidoreductase 49 kDa subunit, mitochondrial precursor) (EC 1.6.5.3) (EC 1.6.99.3) (複合体 I-49KD (Complex I-49KD)) (CI-49KD). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロット (SWISSPROT); アクセション番号: 075306]

【 表 2 】

表 1 B : T N F 阻 害 剤 治 療 応 答 者 の 患 者 の 免 疫 グ ロ ブ リ ン に よ っ て 検 出 さ れ る バ イ オ マ ー カ ー セ ッ ト を コ ー ド す る 候 補 遺 伝 子 の リ ス ト

No.	重 要 度	フ レ ー ム オ フ セ ッ ト (frame offset)	ENSEMBL 遺 伝 子 識 別 子	HGNC 遺 伝 子 記 号	遺 伝 子 の 説 明 及 び 別 の 識 別 子
23	1: 高	-1	ENSG00000184216	IRAK1	イ ン タ ー ロ イ キ ン - 1 受 容 体 関 連 キ ナ ー ゼ 1 (EC 2.7.11.1) (IRAK-1). [出 典 : ユ ニ プ ロ ッ ト (Uniprot) / ス イ ス プ ロ ッ ト (SWISSPROT); ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 : P51617]
24	1: 高	-1	ENSG00000125534	C20orf1 49	U P F 0 3 6 2 タ ン パ ク 質 C 2 0 o r f 1 4 9 (U P F 0 3 6 2 p r o t e i n C 2 0 o r f 1 4 9) [出 典 : ユ ニ プ ロ ッ ト (Uniprot) / ス イ ス プ ロ ッ ト (SWISSPROT); ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 : Q9H3Y8]
25	2: 中	0	ENSG00000105443	PSCD2L	サ イ ト ヘ シ ン - 2 (Cytohesin-2) (ARF ヌ ク レ オ チ ド 結 合 部 位 オ ー プ ナ ー (ARF n u c l e o t i d e - b i n d i n g s i t e o p e n e r)) (ARNO タ ン パ ク 質) (ARF 交 換 因 子). [出 典 : ユ ニ プ ロ ッ ト (Uniprot) / ス イ ス プ ロ ッ ト (SWISSPROT); ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 : Q99418] 染 色 体 (chromosome)_NCBI36:19:53664424-53674457:1
26	3: 低	0	ENSG00000198618	PPIA	ペ プ チ ジ ル - プ ロ リ ル シ ス ト ラ ン ス イ ソ マ ー ゼ A (Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A) (EC 5.2.1.8) (ピ ピ ラ ー ゼ A (PPIase A)) (ロ タ マ ー ゼ A (Rotamase A)) (シ ク ロ フ ァ イ リ ン A) (シ ク ロ ス ポ リ ン A 結 合 タ ン パ ク 質). [出 典 : ユ ニ プ ロ ッ ト (Uniprot) / ス イ ス プ ロ ッ ト (SWISSPROT); ア ク セ ッ シ ョ ン 番 号 : P62937] 染 色 体 (chromosome)_NCBI36:21:19151917-19152651:1

10

20

30

40

【 図 5 4 】

図 54

配列番号 54
C2Doc1149
>ENS00000125534|20|protein_coding|ENST00000370178|ENS00000359197
ATGGGAGACGGCGTCTATGACACCCAGACCTGACTCCGAGGAGGGGATGGAGCTGGAG
AACATCCGGCGCGGAGACGAGAGCTCTGCTGGAGATTCAAGCCCTCGGGGAGAGCTC
AGTGAACCCNAGGACGAGTGGAGGGCTTGGAGGCCATGAGGGCAGTAAAGACCTTTCGAA
CGGACCGGAGAGTGGCAHTGGCCAGGAGAGAGATTCAACATGGACCCCAAGAGGGGATC
GASITCTTGGTGGATGACATCCGAGAGACCCGAGGATCCCGCCCTTCTGCTG
TACAGGGCGGAGGGCTGACACAGACAGCCATCCAGGACACTTGGGGAGAGAGAGAG
CTACAGCTGGCAGTCTCCAGGCTTCTTGGAGTCTGACGACACTCAACTGCTG
GTGAGGCGCCAGGAGTCTTCAATGGAGCTTTCGCTCCCGGAGAGCCCGCAAAATTT
GACCCGATGATGAGGGCTTTCGCCAGCGACTGCTGCAACCTTGGGTTTTCGAG
TCCACAGACAGGTGCTATGCTGCTTCTTCCGCTCATCATGCTCAACACAGCTCCAC
AATCCCAATTCGCGGACAGCGGCTTGGAGGCTTGTGTCATGAACTCAACAGCTCCAC
AAGCAGGGCGGGGACTGCTGAGGAGCTGCTCAGGACCTTACAGACAGCATCCGAAAT
GAGCCCTTCAAGATTCTGAGGATGACGGGATGACCTGACCAACCTTCTTCAACCCG
GACCGGAGGGCTGCTCCTCAAGCTGGTAGGGCCGGGTGAGAGCTGGAAGCGGGCC
TGGTTTATCTCACAGACACTGCTTACTACTTGGAGTACACACAGGACAGAGAGCC
CGAGGATCTCCCTCGGAGATGACGAGTCCGAGAGGTTGACACCCCGGAAACCG
ACTGCTTGAATTTAATCCCGACACAGAGGGGAGTCTTCAALAGCTTCAAAACT
GAGCGACAGCCGCAETGGTGGAGGAGACACACTGCTCCGCTCCGCCCCACG
CAGSGAGAGAGAGAGAGTGGATCAAGTCCATCCAGGCGGCTTCAAGTGGAGCCCTTC
TATGAGTCTGGCAGCGAGAGAGAGCGGATTCAGTCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGCC
TGA

【 図 5 5 】

図 55

配列番号 55
C2Doc1149
>ENS00000125534|20|protein_coding|ENST00000370179|ENS00000359198
ATGGGAGACGGCGTCTATGACACCCAGACCTGACTCCGAGGAGGGGATGGAGCTGGAG
AACATCCGGCGCGGAGACGAGAGCTCTGCTGGAGATTCAAGCCCTCGGGGAGAGCTC
AGTGAACCCNAGGACGAGTGGAGGGCTTGGAGGCCATGAGGGCAGTAAAGACCTTTCGAA
CGGACCGGAGAGTGGCAHTGGCCAGGAGAGAGATTCAACATGGACCCCAAGAGGGGATC
GASITCTTGGTGGATGACATCCGAGAGACCCGAGGATCCCGCCCTTCTGCTG
TACAGGGCGGAGGGCTGACACAGACAGCCATCCAGGACACTTGGGGAGAGAGAGAG
CTACAGCTGGCAGTCTCCAGGCTTCTTGGAGTCTGACGACACTCAACTGCTG
GTGAGGCGCCAGGAGTCTTCAATGGAGCTTTCGCTCCCGGAGAGCCCGCAAAATTT
GACCCGATGATGAGGGCTTTCGCCAGCGACTGCTGCAACCTTGGGTTTTCGAG
TCCACAGACAGGTGCTATGCTGCTTCTTCCGCTCATCATGCTCAACACAGCTCCAC
AATCCCAATTCGCGGACAGCGGCTTGGAGGCTTGTGTCATGAACTCAACAGCTCCAC
AAGCAGGGCGGGGACTGCTGAGGAGCTGCTCAGGACCTTACAGACAGCATCCGAAAT
GAGCCCTTCAAGATTCTGAGGATGACGGGATGACCTGACCAACCTTCTTCAACCCG
GACCGGAGGGCTGCTCCTCAAGCTGGTAGGGCCGGGTGAGAGCTGGAAGCGGGCC
TGGTTTATCTCACAGACACTGCTTACTACTTGGAGTACACACAGGACAGAGAGCC
CGAGGATCTCCCTCGGAGATGACGAGTCCGAGAGGTTGACACCCCGGAAACCG
ACTGCTTGAATTTAATCCCGACACAGAGGGGAGTCTTCAALAGCTTCAAAACT
GAGCGACAGCCGCAETGGTGGAGGAGACACACTGCTCCGCTCCGCCCCACG
CAGSGAGAGAGAGAGAGTGGATCAAGTCCATCCAGGCGGCTTCAAGTGGAGCCCTTC
TATGAGTCTGGCAGCGAGAGAGAGCGGATTCAGTCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGCC
TGA

【 図 5 6 】

図 56

配列番号 56
P5C2L
>ENS00000105443|19|protein_coding|ENST00000325139|ENS00000314566
ATGGGAGACGGCGTCTATGACACCCAGACCTGACTCCGAGGAGGGGATGGAGCTGGAG
AACATCCGGCGCGGAGACGAGAGCTCTGCTGGAGATTCAAGCCCTCGGGGAGAGCTC
AGTGAACCCNAGGACGAGTGGAGGGCTTGGAGGCCATGAGGGCAGTAAAGACCTTTCGAA
CGGACCGGAGAGTGGCAHTGGCCAGGAGAGAGATTCAACATGGACCCCAAGAGGGGATC
GASITCTTGGTGGATGACATCCGAGAGACCCGAGGATCCCGCCCTTCTGCTG
TACAGGGCGGAGGGCTGACACAGACAGCCATCCAGGACACTTGGGGAGAGAGAGAG
CTACAGCTGGCAGTCTCCAGGCTTCTTGGAGTCTGACGACACTCAACTGCTG
GTGAGGCGCCAGGAGTCTTCAATGGAGCTTTCGCTCCCGGAGAGCCCGCAAAATTT
GACCCGATGATGAGGGCTTTCGCCAGCGACTGCTGCAACCTTGGGTTTTCGAG
TCCACAGACAGGTGCTATGCTGCTTCTTCCGCTCATCATGCTCAACACAGCTCCAC
AATCCCAATTCGCGGACAGCGGCTTGGAGGCTTGTGTCATGAACTCAACAGCTCCAC
AAGCAGGGCGGGGACTGCTGAGGAGCTGCTCAGGACCTTACAGACAGCATCCGAAAT
GAGCCCTTCAAGATTCTGAGGATGACGGGATGACCTGACCAACCTTCTTCAACCCG
GACCGGAGGGCTGCTCCTCAAGCTGGTAGGGCCGGGTGAGAGCTGGAAGCGGGCC
TGGTTTATCTCACAGACACTGCTTACTACTTGGAGTACACACAGGACAGAGAGCC
CGAGGATCTCCCTCGGAGATGACGAGTCCGAGAGGTTGACACCCCGGAAACCG
ACTGCTTGAATTTAATCCCGACACAGAGGGGAGTCTTCAALAGCTTCAAAACT
GAGCGACAGCCGCAETGGTGGAGGAGACACACTGCTCCGCTCCGCCCCACG
CAGSGAGAGAGAGAGAGTGGATCAAGTCCATCCAGGCGGCTTCAAGTGGAGCCCTTC
TATGAGTCTGGCAGCGAGAGAGAGCGGATTCAGTCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGCC
TGA

【 図 5 7 】

【 図 5 7 】

図 57

配列番号 57
P5C2L
>ENS00000105443|19|protein_coding|ENST0000031981|ENS00000375753
ATGGGAGACGGCGTCTATGACACCCAGACCTGACTCCGAGGAGGGGATGGAGCTGGAG
AACATCCGGCGCGGAGACGAGAGCTCTGCTGGAGATTCAAGCCCTCGGGGAGAGCTC
AGTGAACCCNAGGACGAGTGGAGGGCTTGGAGGCCATGAGGGCAGTAAAGACCTTTCGAA
CGGACCGGAGAGTGGCAHTGGCCAGGAGAGAGATTCAACATGGACCCCAAGAGGGGATC
GASITCTTGGTGGATGACATCCGAGAGACCCGAGGATCCCGCCCTTCTGCTG
TACAGGGCGGAGGGCTGACACAGACAGCCATCCAGGACACTTGGGGAGAGAGAGAG
CTACAGCTGGCAGTCTCCAGGCTTCTTGGAGTCTGACGACACTCAACTGCTG
GTGAGGCGCCAGGAGTCTTCAATGGAGCTTTCGCTCCCGGAGAGCCCGCAAAATTT
GACCCGATGATGAGGGCTTTCGCCAGCGACTGCTGCAACCTTGGGTTTTCGAG
TCCACAGACAGGTGCTATGCTGCTTCTTCCGCTCATCATGCTCAACACAGCTCCAC
AATCCCAATTCGCGGACAGCGGCTTGGAGGCTTGTGTCATGAACTCAACAGCTCCAC
AAGCAGGGCGGGGACTGCTGAGGAGCTGCTCAGGACCTTACAGACAGCATCCGAAAT
GAGCCCTTCAAGATTCTGAGGATGACGGGATGACCTGACCAACCTTCTTCAACCCG
GACCGGAGGGCTGCTCCTCAAGCTGGTAGGGCCGGGTGAGAGCTGGAAGCGGGCC
TGGTTTATCTCACAGACACTGCTTACTACTTGGAGTACACACAGGACAGAGAGCC
CGAGGATCTCCCTCGGAGATGACGAGTCCGAGAGGTTGACACCCCGGAAACCG
ACTGCTTGAATTTAATCCCGACACAGAGGGGAGTCTTCAALAGCTTCAAAACT
GAGCGACAGCCGCAETGGTGGAGGAGACACACTGCTCCGCTCCGCCCCACG
CAGSGAGAGAGAGAGAGTGGATCAAGTCCATCCAGGCGGCTTCAAGTGGAGCCCTTC
TATGAGTCTGGCAGCGAGAGAGAGCGGATTCAGTCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGCC
TGA

【 図 5 8 】

図 58

配列番号 58
PIIA
>ENS00000198618|21|protein_coding|ENST00000358455|ENS00000351238
ATGGTCAACCCACCGTCTTCTGACATTCGCTCAGCAGAGAGGATCCGCGCCGAGC
TCCCTTTSAGCTGTTGACAGACAGGCTCCACAGAGACAGAGAAATTTCTGGCTCGAGC
TCCAGAGAGAGAGATTTGGTTATAGGGTTCTGCTTTCACAGATATTTCCAGGGTTT
ATGCTGACAGGTTGGTGGATTCACAGGCTCTGAGGACTGGTGGAGTCCATCCAGG
GAGAAATTTGACAGAGAGACTTCCATCCAAAGCATAAGAGCTTGGCTTCTGCTG
GCAATGCTGACCAACCAAAATGGATCCAGCTTTTTCATCCACCGAACACTGAG
TGGTTGATGGCAGACTGTTGTTGGCAAGTGAAGAGAGGATGATTTGTTGGAG
GCCATGGAGGCTTTGGCTCCAGGAATGCCAAGCAGCAGAGAGATCACCATTGCTGAC
TGTGGCACTCGAATTA

【 図 5 9 】

図 59

配列番号 59
MSTRDEYDLKRVLLGDSVGVKSNLLSRFRTRNEFNLESKSTIGVEFATRSIQDQKTI
KAQIWDTAQERYRAITSAYRGAVALLVYDAKHLTYENRVRMLKELRDHADSNIIVM
LVGNKDLRLRAVPTDEARFAEKNLSEFETSLDSTNVEEAFKRLITELRYIYSQKQ
IADRAHDESPGNNVVISVPTTGGKFNKLCQQNL*

【 図 6 0 】

図 60

配列番号 60
MAAADGDDSLYPIAVLIDELRNEVDQLRNSIKKLSITLALAGVTRSELLPFLTDTIY
DEVDLIALALQGLFTTGGPEYVHCLPLPLSLAVSETVVDAKVESLRAISHEHS
PSDLAEHFLVLRKLAGGDFSTSTAGLFSVYCVPRVSAVAKELRQVYRNLCSDDTMM
VRRRAASKLGEPFAVLELDNVSKEIIPMGFNASDFDQDNLVLAVERAVNIAQLQPEZL
EALVMPFLQAASDKSRRVRYMADKFTLEQKAVGPEITKTDVLPFAQNLKQCEAEVRA
AASHVSEFCENLADCRENVITGQELPCTKRVVSDMGNVKSALASVIMGLSILKSN
TTEHLLPFLAQKIDCEPPLAIIENLDCVNEVIGTQLSGLLPLVLAASDKWRVR
LAIIEVMPFLAQKIDCEPPLAIIENLDCVNEVIGTQLSGLLPLVLAASDKWRVR
TTIPKVLMSGDPNVLRRMPTLFCINLVSEVCGDOTTXKRLPTVLRMGADPVANRFRV
AKSLQKTFLLDNSTLQSEVVKFLEKILQDQDQVIVYPAQEAFLVLSLA*

【 図 6 1 】

図 61

配列番号 61
MRTFSFASSTASRSCPFPWPLGLKGPVSVFCLSLQIPSMKRRSSWPQNSWZESLFWNE
AQSTCTACCLFVYCVFRVSSAVKADLRQVFNLCSDDTMVRRAAASKLGEPFAVLELDN
VKSEIIPMFSNLASDEQDSVRLLAVERAVNIAQLQPEZLEALVMPFLQAASDKSRRV
RYMADKFTLEQKAVGPEITKTDVLPFAQNLKQCEAEVRAAASHVSEFCENLADCREN
VIMSILPCTKRVVSDMGNVKSALASVIMGLSILKSNVLAASDKWRVRLAIIEVMPFL
AQKIDCEPPLAIIENLDCVNEVIGTQLSGLLPLVLAASDKWRVR
EKLNSLQMWLVVHVVYIAREALNSKLVKVEPKESMAHATIIIPKVLMSGDPNVLRRMPT
LFCINLVSEVCGDOTTXKRLPTVLRMGADPVANRFRVAKSLQKTFLLDNSTLQSEV
KPILEKLTQDQDQVIVYPAQEAFLVLSLA*

【 図 6 2 】

図 62

配列番号 62
MELTILEKTVSPDLELRAQKFLERRAVENLPTFVLSRVLANPNSQOVARVAVAGLQ
IKNSLTSKDFDIKAQYQDNLADANARREVMYVLYGCTETYPSSAGCQVAGIACG
IPVQWPELIPQLAVNVTMNSTEEMKESTLEAIGYICDDIPDQLQKSNELTALIAQ
MRKEEFSNNVKTAAATNLNSLEFTRKANDKESSEHRTMQVCEATCCPDRVRAVALQN
LVKINSLYQYMETVNGPALFAITTEAMKSDI DEVALQGLTEWNSVCEEMDLAIEASEA
AEQGRPEERTSKFYAKGALQYVLPILQTLKQDENDDDDDNPKAAGVCLMLLATCCE
DDIVEVFLQFKIETHXNPDVYRDAAMAFGCLLEGEPEPSLKLPLVTOAMPLEIEMKDP
SVVVDTAAMTVGRICLLPDAIINVDVLAFLQCLLIGLSAEPRVAVNSVWAFSSIAEA
AYEADVADDQEPATYCLSSSEFLVQKLETTDRPDGQNLNRSAYESLMEIWNKSA
KDCYPAVQKTLVIMERLQVLMQSHIQSSTRIQDNLQSLCATLQNVLRVGHQDA
LQISDVWASLLRMFQSGFVGLDLMVAVTILVVLGQLEWNSVCEEMDLAIEASEA
YAEYQVCLAAVGLVGLCLALQSNIIIPFCQVQGLLNLGNENHRSVFPKPLLSVFDI
ALAIQSEFAYLEVLVNTLQASQAGVRSYVWVYDNLWELBESCLEAYTGTGVSKEQDQ
ENWVDNMLVQVNEVFLSFDIAGDEHMDGVAAGAGLGLDCLAFKQVVKLVEAR
PMHELLTGGRRKTKARTLATWTKELRLKNQ*

【 図 6 3 】

図 64

配列番号 64
MSTRKADLDSPFKLSGVQVPSGEGVGGRCSEISAEILRSLELQLEAVYERLCGEEKVV
ERELELDLEQNTESKRVTLHRMGPNLQLEGDARQLAGMIFTCNLNENSVKVRQLD
LAKRNLQATQRADDLQKFCMDGQVTLARSEDYQAAHTRVYLCQKSVYELSRQK
EGSMIDANLKLQEAQRKLAIVAEKFAIATKEGDLPOVERFFKIFPLGLHLEGLKFKF
EYLKQVASKENLMLVLTGMSDRRAAVIPADTLTLLFEGIARIVETHQPIVETYPGR
GRVYTLKYLOVEDRQVYVDFKIKQRDYHQQFRVQNNLRNSTEKIERELDPL
TEVPLMARESELYRFLKRISSDFVGDMSAEVHQEQRKDLKLNCLLSCMTQBL
IGLVYMEVYMRBTNKAVALDVTYKQQLTSSMVDVYIVKCKIARLSSSIDCLCA
MINLATELESDFRDLQNLKMGFPATTFQDIQRGVTSAVNMHSSLQKQKFTKIGTES
TDEAKMSFLVTLNNSVCSENISLTKKTLSDCTKLFSGQGGEGAGQAFDCLDLAAN
SNKFRDLQLELTELNSYAIKQVQFWINSFVSHNIEBEFNDYANDFWQDFLNL
EQQMAEFKASLSPVYDLSLGLMTSLVAVLEKVLKSTFNRLGLQFDRKLSLAIYLT
TVTTWTIRKDFARLSQMATLNERVTEILDYWGPNGLTWRTPAEVRQVLAIRLDFR
SEDIKRLRL*

【 図 6 4 】

図 65

配列番号 65
MADLDSPFKLSGVQVPSGEGVGGRCSEISAEILRSLELQLEAVYERLCGEEKVVRELE
DLELDLEQNTESKRVTLHRMGPNLQLEGDARQLAGMIFTCNLNENSVKVRQLDLAKN
RLYQATQRADDLQKFCMDGQVTLARSEDYQAAHTRVYLCQKSVYELSRQKESGM
IDANLKLQEAQRKLAIVAEKFAIATKEGDLPOVERFFKIFPLGLHLEGLKFKFSEYLC
KQVASKENLMLVLTGMSDRRAAVIPADTLTLLFEGIARIVETHQPIVETYPGR
GRVYTLKYLOVEDRQVYVDFKIKQRDYHQQFRVQNNLRNSTEKIERELDPL
TEVPLMARESELYRFLKRISSDFVGDMSAEVHQEQRKDLKLNCLLSCMTQBLIGY
VYMEVYMRBTNKAVALDVTYKQQLTSSMVDVYIVKCKIARLSSSIDCLCA
MINLATELESDFRDLQNLKMGFPATTFQDIQRGVTSAVNMHSSLQKQKFTKIGTES
KMSFLVTINNVCSENIESTLTKKTLSDCTKLFSGQGGEGAGQAFDCLDLAAN
RDLQLELTELNSYAIKQVQFWINSFVSHNIEBEFNDYANDFWQDFLNL
EQQMAEFKASLSPVYDLSLGLMTSLVAVLEKVLKSTFNRLGLQFDRKLSLAIYLT
TVTTWTIRKDFARLSQMATLNERVTEILDYWGPNGLTWRTPAEVRQVLAIRLDFR
SEDIKRLRL*

【 図 6 5 】

図 66

配列番号 66
MADLDSPFKLSGVQVPSGEGVGGRCSEISAEILRSLELQLEAVYERLCGEEKVVRELE
DLELDLEQNTESKRVTLHRMGPNLQLEGDARQLAGMIFTCNLNENSVKVRQLDLAKN
RLYQATQRADDLQKFCMDGQVTLARSEDYQAAHTRVYLCQKSVYELSRQKESGM
IDANLKLQEAQRKLAIVAEKFAIATKEGDLPOVERFFKIFPLGLHLEGLKFKFSEYLC
KQVASKENLMLVLTGMSDRRAAVIPADTLTLLFEGIARIVETHQPIVETYPGR
GRVYTLKYLOVEDRQVYVDFKIKQRDYHQQFRVQNNLRNSTEKIERELDPL
TEVPLMARESELYRFLKRISSDFVGDMSAEVHQEQRKDLKLNCLLSCMTQBLIGY
VYMEVYMRBTNKAVALDVTYKQQLTSSMVDVYIVKCKIARLSSSIDCLCA
MINLATELESDFRDLQNLKMGFPATTFQDIQRGVTSAVNMHSSLQKQKFTKIGTES
KMSFLVTINNVCSENIESTLTKKTLSDCTKLFSGQGGEGAGQAFDCLDLAAN
RDLQLELTELNSYAIKQVQFWINSFVSHNIEBEFNDYANDFWQDFLNL
EQQMAEFKASLSPVYDLSLGLMTSLVAVLEKVLKSTFNRLGLQFDRKLSLAIYLT
TVTTWTIRKDFARLSQMATLNERVTEILDYWGPNGLTWRTPAEVRQVLAIRLDFR
SEDIKRLRL*

【 図 6 6 】

図 67

配列番号 67

MGRMADLDSPPKLSGVQFSEVGGGRCSHSIAZLRSLELQLEAVYERLOGEERKV
ERLQDLLEQNTIEESRVTIHRMSPNQLLEANLKLQEARQRLKAVAEKFAIRTHEG
DLQVWEFKFILLGLHEELKPKSEYLLCKQVPSKRENLAVYQFMSDRRAVIAED
TLILAEGLIARIVETHQPTVETTYVSGRGLYTLIKYLVQVDEQVQKVEYVFKTKGRDYHQQ
FRHYONLNRMSNTKTEIREFLELPILEVTLMNRSELYRLPLKRISSDFEVDGWSASE
EYQEHQKDLKDLINCLLSCTMQRLIGLYVMEYVREYVNAKVALDYTEGQQLTSSM
VDOVYIYKVKCIGRALSSSSIDLCAMINLATTELESDRFDVLCNKLKMGFFAITTFQDIQ
RGVTSAVNIMHSSLQGFDTKGLBESIDEAKMSPILVNNVEVCSENISLTKLTLSSDCT
KLFSQIGGEGQAQKFDSCLSDLAASVNRFDLLQEGLELNSPAIKPQVQFWINGSFV
SHNIEEBEENDEYANDPQQFTLNEEQMAEFKASLSPVYDSTGLMTSLVAVLEKV
VLKSTFNRLLGLQFDRKRLSLIAYLITVITWTIRDRFARLSQMATLNLERVETILDYWG
FNSGFLTWRLTAEVRQVLALIDFRSEDIKRLRL*

【 図 6 7 】

図 68

配列番号 68

MEFVKCLGHPFEYLVNFRIGGKRVMPKMDQDLSLSTKYKYNQTSRSFRAVIQA
LDGEMRNACVIFVLRALDITLDDMTISVKEKVPILLNHSFVLPQDRWFMSKEDRQ
VLEDFTTISLEFNLAEKQYTVIADICRMMGIGWAEFLDKHVTSEBQWIKYCRVAVLGV
IGLSLFSASEFEDPLVGEDTERANSMLQRTNIIIDVLEQDQSGRETFWQVWRSRV
KKSDFKFNEDLAVOCLNBLITNALHHIPDVIITLSRLRQSVFNFCALPQVMAATPL
RACYNWQVYKGAVKIRKQCAVTLMDATWPAVKIITQYHEIYRIPDSDFSSKTR
QIISTIRTONLENQCLISRSYSPYLSFVMLLALSQWLTPLSQVTEYVQTSB*

【 図 6 8 】

図 69

配列番号 69

MRSQKQFENSMNQVLLKDKPGNEVKLKYALYKQATEGFCNMPKPGVFDLINSKAKWA
WNLGSLPEARQNVYDLVSSLSFSLSSSQVFGTDRKSTGTFPLVTSDEGTLKIMF
NRPKKNAINTMYHEIMRALKAKSKDSDIITVLTGNGDYSSGNDLTNFTDIPGGVEE
KAKNNAVLLAEFGVCFIDFPKPLAVVNGPVGISVTLGLFDVAVSADRATFHTFESH
GQSPGEGCSYTFPKIMSFAKATEMLIFGKKTAGEACQGLVTEVFPDSTFQKRVWTR
LKAFAKLPFNALRISKKEVIRKREKRLHAVNAEENLVQGRWLSDECTNAVNVFLSRKSL*

【 図 6 9 】

図 70

配列番号 70

HYHEIMRALKAKSKDSDIITVLTGNGDYSSGNDLTNFTDIPGGVEEKAKNNAVLLREF
VGCITDFPKPLAVVNGPVGISVTLGLFDVAVSADRATFHTFESHGQSPGEGCSYTF
FKIMSFAKATEMLIFGKKTAGEACQGLVTEVFPDSTFQKRVWTRLKAFAKLPFNALRI
SKEVIRKREKRLHAVNAEENLVQGRWLSDECTNAVNVFLSRKSL*

【 図 7 3 】

図 74

配列番号 74

MFAKPPGAAPLGMPPVDPQSSASEKTSLSSEGLNNSNGDGETSTTSAILLASVKEQEL
QFERLTRELEAEQIVASQLERCKLSEFSGMSMSABEQFQWQSQDQKDI EDELTTG
LELVDSICIRSLQESGILDEQDYSTGERPILLSQALQMSKPEGSFYPSYSHNCTLAL
GETTPEQLPARGTQARATQGSFSCQTTSTRAGHLAGEPPAPPPPPPEPEFAPSLSGAFHL
PDAPPAAAAALYSSSTLPAFPRGGSPLAAPQGGSPKLLQGGGSAPEGATYAAPRGSSP
KQSPSRLAKSYSTSSPINYVSSAGLSPFVITPPTVQSTSSPIHQSSITGTYATLS
PTRKLVASEQYKSHSQELIYATATIQRQPSIAGSRAVS80GHGLPELRLALQSPHFI
DELYEDRVYKPPMRSLSQSGDPLPEARTGYTSTPAPSPQVDSVFLQRTGSSQHPQN
AAATFQASVAAQPSNVADPYRQYQCPSEVSPYSKSGPALPEPGLARSFSDISIQK
DREFGWRDPELPEVIMQLOHOFESVQSNAAATLQMLCPGDKIKASTIRQCGTQLLVLD
LDHRETEVHRSACGALRNLYVGRANDNDKIALKNCGGIPALVRLKRTDLEIRELVTVG
LWNLSSCDLKMPIQDALVLTNAVITPHSGWENSFLQDDKRTQLHSSQVLRNATGCLR
NVSSAGEARRRMRCDGLTDALLVYQALGSSSIDSKTVENCVLILRLNSYRLAETS
QGQHMGTDELQGLCGEANGDAE8SSCGWKKKKKKSQDQWQVGFPLDCAEPPKQIQL
LWBPSTVYKPLTLLSECSMPTLEGAAGALQNLAAAGS8KMSYVYIARAARKEGLPLLVLD
LIRDNDRVCAVATLAKNMLDVRKELLGKYAMRDLVHRLPGGNSNNTASKASDDTV
TAVCCTLHEVITKMNENAKLRDAGGIELVGLISKSKGDKHSPPVYKASQVLSNMQYR
DLASLYKQDQSGYHFVASSSTIERDRQRPYSSSTPISIPVYVSPNRSASAPASPREM
ISLKERKTYDCTGSNATYHGAKGHEHTRKDMTAQNTIGISTLYRNSYGAPEADIKHNQV
SAQPVQPEPSKNDYTYQFQNSTANVDESFEQVHHRPASEYTMHLGLKSTGNVDF
YGAARPYSELNVEYSHYSPASFD5W*

【 図 7 4 】

図 75

配列番号 75

MFAKPPGAAPLGMPPVDPQSSASEKTSLSSEGLNNSNGDGETSTTSAILLASVKEQEL
QFERLTRELEAEQIVASQLERCKLSEFSGMSMSABEQFQWQSQDQKDI EDELTTG
LELVDSICIRSLQESGILDEQDYSTGERPILLSQALQMSKPEGSFYPSYSHNCTLAL
GETTPEQLPARGTQARATQGSFSCQTTSTRAGHLAGEPPAPPPPPPEPEFAPSLSGAFHL
PDAPPAAAAALYSSSTLPAFPRGGSPLAAPQGGSPKLLQGGGSAPEGATYAAPRGSSP
KQSPSRLAKSYSTSSPINYVSSAGLSPFVITPPTVQSTSSPIHQSSITGTYATLS
PTRKLVASEQYKSHSQELIYATATIQRQPSIAGSRAVS80GHGLPELRLALQSPHFI
DELYEDRVYKPPMRSLSQSGDPLPEARTGYTSTPAPSPQVDSVFLQRTGSSQHPQN
AAATFQASVAAQPSNVADPYRQYQCPSEVSPYSKSGPALPEPGLARSFSDISIQK
DREFGWRDPELPEVIMQLOHOFESVQSNAAATLQMLCPGDKIKASTIRQCGTQLLVLD
LDHRETEVHRSACGALRNLYVGRANDNDKIALKNCGGIPALVRLKRTDLEIRELVTVG
LWNLSSCDLKMPIQDALVLTNAVITPHSGWENSFLQDDKRTQLHSSQVLRNATGCLR
NVSSAGEARRRMRCDGLTDALLVYQALGSSSIDSKTVENCVLILRLNSYRLAETS
QGQHMGTDELQGLCGEANGDAE8SSCGWKKKKKKSQDQWQVGFPLDCAEPPKQIQL
LWBPSTVYKPLTLLSECSMPTLEGAAGALQNLAAAGS8KMSYVYIARAARKEGLPLLVLD
LIRDNDRVCAVATLAKNMLDVRKELLGKYAMRDLVHRLPGGNSNNTASKASDDTV
TAVCCTLHEVITKMNENAKLRDAGGIELVGLISKSKGDKHSPPVYKASQVLSNMQYR
DLASLYKQDQSGYHFVASSSTIERDRQRPYSSSTPISIPVYVSPNRSASAPASPREM
ISLKERKTYDCTGSNATYHGAKGHEHTRKDMTAQNTIGISTLYRNSYGAPEADIKHNQV
SAQPVQPEPSKNDYTYQFQNSTANVDESFEQVHHRPASEYTMHLGLKSTGNVDF
YGAARPYSELNVEYSHYSPASFD5W*

【 図 7 0 】

図 71

配列番号 71

MWAVLAWRLARRSCFSSLQVTFSPVVLHMNRATAMRASQKDFENSMNQVLLKDKDPGNE
VKLIGVLYKQATEGFCNMPKPGVFDLINSKAKWAWNALGSLPEARQNVYDLVSSLSF
SLESSQVQVETDRKSTGTFPLVTVSDEGLTKLWFWKPKKNAINTMYHEIMRALKAKS
KDDSIITVLTGNGDYSSGNDLTNFTDIPGGVEEKAKNNAVLLAEFGVCFIDFPKPLI
VYVNGPVGISVTLGLFDVAVSADRATFHTFESHGQSPGEGCSYTFPKIMSFAKATEML
IFGKKTAGEACQGLVTEVFPDSTFQKRVWTRLKAFAKLPFNALRISKKEVIRKREKRL
HAVNAEENLVQGRWLSDECTNAVNVFLSRKSL*

【 図 7 1 】

図 72

配列番号 72

MNRATMARRSQKDFENSMNQVLLKDKDPGNEVKLKYALYKQATEGFCNMPKPGVFDLINSK
AKWADWALGSLPEARQNVYDLVSSLSFSESSSQVQVETDRKSTGTFPLVTVSDEGLTK
LWFWKPKKNAINTMYHEIMRALKAKSKDSDIITVLTGNGDYSSGNDLTNFTDIPGGVEE
KAKNNAVLLAEFGVCFIDFPKPLIYVNGPVGISVTLGLFDVAVSADRATFHTFESH
GQSPGEGCSYTFPKIMSFAKATEMLIFGKKTAGEACQGLVTEVFPDSTFQKRVWTR
LKAFAKLPFNALRISKKEVIRKREKRLHAVNAEENLVQGRWLSDECTNAVNVFLSR
KSKL*

【 図 7 2 】

図 73

配列番号 73

MFRPKPKKNAINTMYHEIMRALKAKSKDSDIITVLTGNGDYSSGNDLTNFTDIPGGVEE
EKAKNNAVLLAEFGVCFIDFPKPLIYVNGPVGISVTLGLFDVAVSADRATFHTFESH
GQSPGEGCSYTFPKIMSFAKATEMLIFGKKTAGEACQGLVTEVFPDSTFQKRVWTR
LKAFAKLPFNALRISKKEVIRKREKRLHAVNAEENLVQGRWLSDECTNAVNVFLSRK
SL*

【 図 7 5 】

図 76

配列番号 76

MQGSTRRMGVMTDVRHRLQLLMTGHVLEENVDVRRQLQTHCYKHORNAVTKLEDITNII
NSVLESLEYEIKRGVTRDDGRPIYALVNLATTSISKMATDFANELDLFRKALELIIUSE
TGFASSNTIINLVQDLGKMKRKEAEQVQLQFVQNKWLEKSGEFTLHGRAIILEMEQYI
RETPYPAVKICNICHSLLIQGSCCTCCIRNMLPVCARYFQSNAPBPCFHNDYMPHEIP
KVPDPKERSGVLSKNSKLSRQH*

【 図 7 6 】

図 77

配列番号 77

PYPLARNDALGLFVRSHMQGSTRMGVMTDVRHRLQLLMTGHVLEENVDVRRQLQTHCYKH
ORNAVTKLEDITNII NSVLESLEYEIKRGVTRDDGRPIYALVNLATTSISKMATDFAN
ELDLFRKALELII DSETLRPQTY*

【 図 7 7 】

図 78

配列番号 78

WHLATVSAABNDALGLFVRSHMQGSTRMGVMTDVRHRLQLLMTGHVLEENVDVRRQLQ
THCYKHORNAVTKLEDITNII NSVLESLEYEIKRGVTRDDGRPIYALVNLATTSISKMA
TDFANELDLFRKALELII DSETLRPQTY*

【 図 7 8 】

図 79

配列番号 79

HEWASSELALMLLLPLPSAQGPKQKSGSKKVVFDQINRSLNRYPCSSQNCSCYHGV
IEDDLTPRGGISRHMMAEVVRRKLGTHYQITKNMLYRNDQMEPBRCSGVHEPILLEVIG
RLDMEYINVDYQVQKWMPEPATVFFSFKTSEYDITVYAMTFWEGSPVAVPEYPTG
LGRWDLFREDLVSAQWPKKNSYAYFRGSTRSPRORPILLSKRNKLVDPREYIKNO
AWKSMKDTLQKPAKDVHLVDHCKYKYLFRFGVAASFRHFLCGLSFLVHGDWLEF
FYQLKPVVHYVPTKTLNNSVGLVYVYKQVANDDQAEIAREGQSTPNNLQMDITCYE
NLLSEYKSTLNSVTRRQYQIIPKMLRTKL*

【 図 7 9 】

図 80

配列番号 80

MRRRAGGRMVERASKEVLLVAG5VCFMLILYQYAGPLSLGAPGRAPDDLDLFTFP
DPHYKKYVFPVRELSRLFDKMGDDVILFHLIKQTGTFGRHLVQVRLVFCDCRP
GQKKTCTYRNRRETLFSTRFSTGNSOGLHADWTELINCVPGLDRDASALRTPRFKYI
ITLLRDPVRYLSEWRHVQRGATWHTSLHMDGRTPEELPFCYSGTDSGALTLQEFMD
CFWLANRQVRLADLSLWGINLSTPEKRNALLSARLNIRGMAFFGLTEFQRKT
QYLFERTENLKITRFGQYNSFRGGVEDEETIRRETESLNDLQNYDYAKDLFQORYQ
YKRLERREQRLRSREBELLHRAKEALPREDADEGAVFTDYM7H11EKW*

【 図 8 0 】

図 81

配列番号 81

MTSCRCVTSFSSSLWALPARRCQHTSPASQCKQKACRFLAQAQGYPIITPAKGLATA
GDGGLLQSLAALSVLTPDQDPLDAGGLQLVAVTQNADEADLTCSCIRCVRAHAKKH
EQNRQDLVKAQVLELLTGTATPHHGHTDVRBACWALRVMTFDDDIRVFPFGAHHAKMI
VQENKGLKVLLEATKAFIDNPGILSELCEGTLRSLAIRNEFCQEVVDLGGLSILVSLADCC
NDHQMRDQSGVQELVKQVLSLRAITAGNDVDDKAIVRAGGTESIIVAMTQHLTSPQVCEQ
SCAALCFALARPKDMSRIIVEGGGAVALQMKAHQKAGVQKQACMLIRNLVAHRRPSSRS
PSWTGLRHSSCRPDLPTVTVTRVPRPCQCTVWMSSEPCQAGATWRHDPRLSVLTL
GSCSDQMGVDPCCPLSPVSSVFTMRVSFWQALGRGSGEGGAL*

【 図 8 1 】

図 82

配列番号 82

MSEKRCVSSSSGASIGCTPTSTQAKMVKRIAGCTFDAAVRNIEEFAMGPEEVAKEAVE
QFESQVLDLSNIKTAFKVPSADGSEPTHDIQLMGLDQESVASSRQEVSAIYTRPCDQ
CQKQACRFLAQAQGYPIITPAKGLATAQDGLLQSLAALSVLTPDQDPLDAGGLQLVAVT
QNADEADLTCSCIRCVRAHAKKH EQNRQDLVKAQVLELLTGTATPHHGHTDVRBACWALRVMT
FDDDIRVFPFGAHHAKMI VQENKGLKVLLEATKAFIDNPGILSELCEGTLRSLAIRNEFCQEV
VDLGGLSILVSLADCCNDHQMRDQSGVQELVKQVLSLRAITAGNDVDDKAIVRAGGTESIIVAM
TQHLTSPQVCEQSCAALCFALARPKDMSRIIVEGGGAVALQMKAHQKAGVQKQACMLIRNLVAH
RRPSSRS PSWTGLRHSSCRPDLPTVTVTRVPRPCQCTVWMSSEPCQAGATWRHDPRLSVLTL
GSCSDQMGVDPCCPLSPVSSVFTMRVSFWQALGRGSGEGGAL*

【 図 8 2 】

図 83

配列番号 83

MVSKRIAQCTFDAAVRNIEEFAMGPEEVAKEAVEQFESQVLDLSNIKTAFKVPSADGSG
EPTHDILQMLSDLQESVASSRQEVSAIYTRPCDQCKQKACRFLAQAQGYPIITPAKGLATA
QDGLLQSLAALSVLTPDQDPLDAGGLQLVAVTQNADEADLTCSCIRCVRAHAKKH EQNRQDLV
KAQVLELLTGTATPHHGHTDVRBACWALRVMTFDDDIRVFPFGAHHAKMI VQENKGLKVLLEAT
KAFIDNPGILSELCEGTLRSLAIRNEFCQEVVDLGGLSILVSLADCCNDHQMRDQSGVQELVKQ
VLSLRAITAGNDVDDKAIVRAGGTESIIVAMTQHLTSPQVCEQSCAALCFALARPKDMSRIIVE
GGGAVALQMKAHQKAGVQKQACMLIRNLVAHRRPSSRS PSWTGLRHSSCRPDLPTVTVTRVPR
PCQCTVWMSSEPCQAGATWRHDPRLSVLTLGSCSDQMGVDPCCPLSPVSSVFTMRVSFWQALGR
GSGEGGAL*

【 図 8 3 】

図 84

配列番号 84

MVSKRIAQCTFDAAVRNIEEFAMGPEEVAKEAVEQFESQVLDLSNIKTAFKVPSADGSG
EPTHDILQMLSDLQESVASSRQEVSAIYTRPCDQCKQKACRFLAQAQGYPIITPAKGLATA
QDGLLQSLAALSVLTPDQDPLDAGGLQLVAVTQNADEADLTCSCIRCVRAHAKKH EQNRQDLV
KAQVLELLTGTATPHHGHTDVRBACWALRVMTFDDDIRVFPFGAHHAKMI VQENKGLKVLLEAT
KAFIDNPGILSELCEGTLRSLAIRNEFCQEVVDLGGLSILVSLADCCNDHQMRDQSGVQELVKQ
VLSLRAITAGNDVDDKAIVRAGGTESIIVAMTQHLTSPQVCEQSCAALCFALARPKDMSRIIVE
GGGAVALQMKAHQKAGVQKQACMLIRNLVAHRRPSSRS PSWTGLRHSSCRPDLPTVTVTRVPR
PCQCTVWMSSEPCQAGATWRHDPRLSVLTLGSCSDQMGVDPCCPLSPVSSVFTMRVSFWQALGR
GSGEGGAL*

【 図 8 8 】

図 89

配列番号 89

MASCASIDIEDATQHLRDLKDRPAGGSAESPRPSSAYMGLNGLVFPDPLCSGDSTS
ANKTGLATMPPINLQEKQVCLSGDSDSTCIGILAKEVEIVASSDSSISSKARGSNKVKI
QPVAKYDWEQYIYGNLJAVSNISFLAYAIRAANNGSAAVSVISVSEBTLKKGTCGSAV
DLAFHNSPQLCDBRANGLFWRALVWNGKIQEILVHTRQPEGTPLNHRFRRIWCFPF
IPEESDCCBESSFTVALLHEDRAEVDMLDMLRSSHSTWVVDVSIQIQGPTVVKGHSTCL
SEGLSPDSTVLTATASHDGYVKEWQIYIESQDEPCLHEWKPFDGRPLSCLLFCDNHKKQ
DPDVPFWRFLITGADQNRLEKMKCTVSMTCQITRFPDITFSSVSPSSLKVLCDLSAEY
LILSDVQRKVLVYVHLLQNEQEGHACFSSTISEFLTPVLSFGIQVVRCLRHRHTEVLEPA
EENSDLGADGTHGAGMRSAGVILKIFCVHTKALQDVQIRFQELNPDVVAFLPHTHTA
HEDFTFESRPELSSBGLSFAHCSQDRLRIVELPAPADPDLISSEBTKPKMTPDAMFT
PSALQQITASTFSSSSSSSSSSSSSSSSELTAVMSMSSTAVDFELTRPPEELTSPKIQ
LDGSLTMSSSGSLQASPRGLLPCLLPAPADKLPKPGQVPTATSALESQEVPELGLP
QASPRSTRSPVVISASSTALSQDPTPEIASALSRGFGSSAPGLDPSMSAASALHLS
PRFRPGLPELQGLDGGPGDGRHNTPSLLAALTEQASTPDSQVWPTAPDITRETCST
LAESPRLGQEKHSLAFHFRFPYHLLQQRDSQDASAEQSDHDEVASLASAGGFTKVP
APRLPAKDWKTKGSPRTSPKLRKSKDDGDAMGSRLEHQVQAEPPEDWVALIQQQRE
LAELRHSQELQLRQCTLEGLQSTVTHGVERALETRHEQDRLELALASGQORGGQIQ
EQLTQQLSQALESVAVAGRLERSIRDEIKKTVPPCVSRSEPMAGQLNSVATKLTAVESG
MKENISKLLSKNLTDAIARAANDTLOGPMAAAYREAFOSVLPFAFKSCOAFTQIINDS
FRLQTEYLIQQLSEHMKSRKAREQAEPEVLAQIGLVTSTLQSAEQMPPFAVFLRCS
TSCMNLWAACRES**

【 図 8 9 】

図 90

配列番号 90

MASCASIDIEDATQHLRDLKDRPAGGSAESPRPSSAYMGLNGLVFPDPLCSGDSTS
ANKTGLATMPPINLQEKQVCLSGDSDSTCIGILAKEVEIVASSDSSISSKARGSNKVKI
QPVAKYDWEQYIYGNLJAVSNISFLAYAIRAANNGSAAVSVISVSEBTLKKGTCGSAV
DLAFHNSPQLCDBRANGLFWRALVWNGKIQEILVHTRQPEGTPLNHRFRRIWCFPF
IPEESDCCBESSFTVALLHEDRAEVDMLDMLRSSHSTWVVDVSIQIQGPTVVKGHSTCL
SEGLSPDSTVLTATASHDGYVKEWQIYIESQDEPCLHEWKPFDGRPLSCLLFCDNHKKQ
DPDVPFWRFLITGADQNRLEKMKCTVSMTCQITRFPDITFSSVSPSSLKVLCDLSAEY
LILSDVQRKVLVYVHLLQNEQEGHACFSSTISEFLTPVLSFGIQVVRCLRHRHTEVLEPA
EENSDLGADGTHGAGMRSAGVILKIFCVHTKALQDVQIRFQELNPDVVAFLPHTHTA
HEDFTFESRPELSSBGLSFAHCSQDRLRIVELPAPADPDLISSEBTKPKMTPDAMFT
PSALQQITASTFSSSSSSSSSSSSSSSSELTAVMSMSSTAVDFELTRPPEELTSPKIQ
LDGSLTMSSSGSLQASPRGLLPCLLPAPADKLPKPGQVPTATSALESQEVPELGLP
QASPRSTRSPVVISASSTALSQDPTPEIASALSRGFGSSAPGLDPSMSAASALHLS
PRFRPGLPELQGLDGGPGDGRHNTPSLLAALTEQASTPDSQVWPTAPDITRETCST
LAESPRLGQEKHSLAFHFRFPYHLLQQRDSQDASAEQSDHDEVASLASAGGFTKVP
APRLPAKDWKTKGSPRTSPKLRKSKDDGDAMGSRLEHQVQAEPPEDWVALIQQQRE
LAELRHSQELQLRQCTLEGLQSTVTHGVERALETRHEQDRLELALASGQORGGQIQ
EQLTQQLSQALESVAVAGRLERSIRDEIKKTVPPCVSRSEPMAGQLNSVATKLTAVESG
MKENISKLLSKNLTDAIARAANDTLOGPMAAAYREAFOSVLPFAFKSCOAFTQIINDS
FRLQTEYLIQQLSEHMKSRKAREQAEPEVLAQIGLVTSTLQSAEQMPPFAVFLRCS
TSCMNLWAACRES**

【 図 8 4 】

図 85

配列番号 85

MKGVVCEATMDEYVCSAEHGDDEADGGQDSDSGSDEEVDQEGCLHKEFSTADYIMEF
SITFTLKRYPQAGGSENVQLLSSENYTAVAQVLLAEMLIQTEVEVQVEVSEWHLK
SLLIKHFDPKADSIETEEGETPMLBQMIANTHROLDYKLAERHPDCLMLNTVKLIS
DAGYCGEITSVSTACQQLLEVFSRVLRTSLATILDGGKEMLEKNEPEFAKVVCKNEHTVLP
AQAMHGVLAQEGQGSVARRIAQEVRFQAEKGDHDAQITLALGTAAVPRCAQALGML
SKGALNPADITVLFKMTSMDFEVLIRVAPFLDLMQSLFKPGARVNLQDHEKKIYIIL
AYAAVSVETWKKNRVSKDKELSTKAVETVHNLCCENKGASELVAELSTLYQCRFE
PVVAVGLWVWVSEPRYQLQDHTVHLLALDDEISTCQHLHFOVLQLLVLKLFTE
HQLOVMEQLEKRLLDORVHLLSRGYVLPVVSYIRKLEKLDLTDIISLIRYFVTEVLDV
IAPPYTSDFVQLLPLENDSTAGTKFEGEHPVTEFLAHCNSNFMVW*

【 図 8 5 】

図 86

配列番号 86

MAMRVCEAQAQVDFREDLCTTENLIGSYFPKIKSELOFLKEPALNEANLNLKAP
LDIYVPEVKEKEERKQKQSGKDRKDKKGEDEBKPCPCPVNCKEIRVILQRLKPE
IKDVIQILNVAVTVLQIQIPIEDGNNGFVAVQKVFEMTSLHTKLEGFQITQISKYFSE
RGDAVTKAAQKHVDVYRQLVHELEDEARYDIRLVMVEMRNAVRRQGGQGRGQRQLSQA
TSLTLCARS*

【 図 8 6 】

図 87

配列番号 87

MAMRVCEAQAQVDFREDLCTTENLIGSYFPKIKSELOFLKEPALNEANLNLKAP
LDIYVPEVKEKEERKQKQSGKDRKDKKGEDEBKPCPCPVNCKEIRVILQRLKPE
IKDVIQILNVAVTVLQIQIPIEDGNNGFVAVQKVFEMTSLHTKLEGFQITQISKYFSE
RGDAVTKAAQKHVDVYRQLVHELEDEARYDIRLVMVEMRNAVRRQGGQGRGQRQLSQA
TSLTLCARS*

【 図 8 7 】

図 88

配列番号 88

MEIRARGWLLCAAALVACARGOPASKRSRSGEVQIYGAQFSLSDVQFAEISGEHLR
ICPQGYTCTCTSEMENLANRSHAELETLALRDSRVLQAMLATQLRGFDHFLHLDHSEB
TLQATFFGAFGELITQNAARAFRLYSELRLYRANLHLEELABEWARLERFKQJHP
QLLQFDDYLDLQKQDEALRPFGEARELRAATRAVARSFVQSLGVSADVVRKVVQV
FLCEPCSRVAKLPTCMLGLVGRAPPCPYCRWLLKCLAKQDLDRERMLLDSMVIY
TDKFWGTSVSVSVIYVHTWLAERINALQDNDRDLAAKVIQSCGHWKVPNGPPEEKRR
RGLAPRERPPSGTLFKIYSEAKQVLRVQVQVSIILPOTICEKMLSTASDRGNGMA
GRVYLPVEMGDSLANIYNNPEVEVDITTKDPMYIQQOIMQLKTNLRLSRNCDWFDQD
ASDCSGSSGGDCLDLSRKRVRKSSSSRPTLTHALPGLSEGEQKTSAAASCPQPTF
LFLFLFLALTVAAPRWA*

【 図 9 0 】

図 91

配列番号 91

MRRSEVLAESIVCLOKALNHLREIWEIIGIPEQDRLQRTVEVVKHKEILLDMMIABEES
LKERLKSIVCQKELNTLCSLHVPEFPQEGEETTLQLEKDLRTQVELMRKQKREARQE
LKLQEQDQELCELCMPHYDLSASVPSLEELNQRQHVHTLRETKASRREFFVYSIKRQ
IILCEALDHTPDSFERDVCDEDAFCLELNTATLQKLLRQLEMQSKQNEAVYCEGLR
TCITRELDRLQIPEEREAIVATIMSGSKAKVRKALQLEVDRLBELRQMKMKVIEARVBE
LYVWQCFYSGQGRQAFPCADYTESLQJLHDAEIVRKNYEVVHKELFEGYQKWE
THRLFEERKNSPNTNRGNLKEEKQRAKQAMPELREKSELREKALREBESEKSA
FWYNGKMEYVACKEMHLEKERAQEROLKQKQETTEMLEYGSAPTSTKREGLAET
TQKARKLNTTMSNATANSIRIFGGTVYHSVSRLEPSSGKVAESTCSKGTFRG
RIGANKELSLNGSILSGYFGSAPLQRNFSINSVASTYSEPAKDPSELDSTVGLQREL
SKASDASTGSLNSTNIQS*

【 図 9 1 】

図 92

配列番号 92

TLRPFVAREFILLRGSYARGAATRSDIAGVCGWLLSGPGVGLDLSRLLGASAMRSEV
LAESIVCLOKALNHLREIWEIIGIPEQDRLQRTVEVVKHKEILLDMMIABEESLKRBLI
KXISVQKELNLFCSLHVPEFPQEGEETTLQLEKDLRTQVELMRKQKREARQE
LKLQEQDQELCELCMPHYDLSASVPSLEELNQRQHVHTLRETKASRREFFVYSIKRQ
IILCEALDHTPDSFERDVCDEDAFCLELNTATLQKLLRQLEMQSKQNEAVYCEGLR
TCITRELDRLQIPEEREAIVATIMSGSKAKVRKALQLEVDRLBELRQMKMKVIEARVBE
LYVWQCFYSGQGRQAFPCADYTESLQJLHDAEIVRKNYEVVHKELFEGYQKWE
THRLFEERKNSPNTNRGNLKEEKQRAKQAMPELREKSELREKALREBESEKSA
FWYNGKMEYVACKEMHLEKERAQEROLKQKQETTEMLEYGSAPTSTKREGLAET
TQKARKLNTTMSNATANSIRIFGGTVYHSVSRLEPSSGKVAESTCSKGTFRG
RIGANKELSLNGSILSGYFGSAPLQRNFSINSVASTYSEPAKDPSELDSTVGLQREL
SKASDASTGSLNSTNIQS*

【 図 9 2 】

図 93

配列番号 93

TLRPFVAREFILLRGSYARGAATRSDIAGVCGWLLSGPGVGLDLSRLLGASAMRSEV
LAESIVCLOKALNHLREIWEIIGIPEQDRLQRTVEVVKHKEILLDMMIABEESLKRBLI
KXISVQKELNLFCSLHVPEFPQEGEETTLQLEKDLRTQVELMRKQKREARQE
LKLQEQDQELCELCMPHYDLSASVPSLEELNQRQHVHTLRETKASRREFFVYSIKRQ
IILCEALDHTPDSFERDVCDEDAFCLELNTATLQKLLRQLEMQSKQNEAVYCEGLR
TCITRELDRLQIPEEREAIVATIMSGSKAKVRKALQLEVDRLBELRQMKMKVIEARVBE
LYVWQCFYSGQGRQAFPCADYTESLQJLHDAEIVRKNYEVVHKELFEGYQKWE
THRLFEERKNSPNTNRGNLKEEKQRAKQAMPELREKSELREKALREBESEKSA
FWYNGKMEYVACKEMHLEKERAQEROLKQKQETTEMLEYGSAPTSTKREGLAET
TQKARKLNTTMSNATANSIRIFGGTVYHSVSRLEPSSGKVAESTCSKGTFRG
RIGANKELSLNGSILSGYFGSAPLQRNFSINSVASTYSEPAKDPSELDSTVGLQREL
SKASDASTGSLNSTNIQS*

【 図 9 3 】

図 94

配列番号 94

MTQLGSPALVGLVCLGCGQPI.PQVPERPFSVLMVWVPSAHCERAFVHLPLNALGIAN
RGQRFHQNMZI.FYKQGLGLYPYFGRPTAHNGI.PQALPLDRHLALAAIQIHHSLRPFG
AGPAVLQWESWCLWAGNCRARRAQASAWAQQVFDLDFRQQLYKATGFEQARAL
MEDTLRVAQALRPHGLMGFYHYFACNCRHSHASNTYGCCHAATLARNLQHLWAASSA
L.FPSTLPLPRLPAHQAQFVRRHLEAEARVALVGHRLPLVLA.VRLTHRSRGRFLSQDD
LVQSIGVSAALGAAGVVLGDLSSLESSECEHMLHAYVNTL.GEYVIVNTRRAMACSHQR
CHKGRCARRDP.GQMEFLHWPFGSLDGNKSFSCCHYWGAGPTCQEPFRFPKPEAV*

【 図 9 4 】

図 95

配列番号 95

MTQLGSPALVGLVCLGCGQPI.PQVPERPFSVLMVWVPSAHCERAFVHLPLNALGIAN
RGQRFHQNMZI.FYKQGLGLYPYFGRPTAHNGI.PQALPLDRHLALAAIQIHHSLRPFG
AGPAVLQWESWCLWAGNCRARRAQASAWAQQVFDLDFRQQLYKATGFEQARAL
MEDTLRVAQALRPHGLMGFYHYFACNCRHSHASNTYGCCHAATLARNLQHLWAASSA
L.FPSTLPLPRLPAHQAQFVRRHLEAEARVALVGHRLPLVLA.VRLTHRSRGRFLSQDD
LVQSIGVSAALGAAGVVLGDLSSLESSECEHMLHAYVNTL.GEYVIVNTRRAMACSHQR
CHKGRCARRDP.GQMEFLHWPFGSLDGNKSFSCCHYWGAGPTCQEPFRFPKPEAV*

【 図 9 5 】

図 96

配列番号 96

MTQLGSPALVGLVCLGCGQPI.PQVPERPFSVLMVWVPSAHCERAFVHLPLNALGIAN
RGQRFHQNMZI.FYKQGLGLYPYFGRPTAHNGI.PQALPLDRHLALAAIQIHHSLRPFG
AGPAVLQWESWCLWAGNCRARRAQASAWAQQVFDLDFRQQLYKATGFEQARAL
MEDTLRVAQALRPHGLMGFYHYFACNCRHSHASNTYGCCHAATLARNLQHLWAASSA
L.FPSTLPLPRLPAHQAQFVRRHLEAEARVALVGHRLPLVLA.VRLTHRSRGRFLSQDD
LVQSIGVSAALGAAGVVLGDLSSLESSECEHMLHAYVNTL.GEYVIVNTRRAMACSHQR
CHKGRCARRDP.GQMEFLHWPFGSLDGNKSFSCCHYWGAGPTCQEPFRFPKPEAV*

【 図 9 6 】

図 97

配列番号 97

MGKERTHINIVVIGHVDSKSTTTGHLIKOGSIIKRTIEKFEKEAEMKGSFKYAVNL
DKLKAEREGTTIDISLWKFETSKYYTIIIDAPSHRDTIKNMI*GTSQADCAVLIWAAGV
GEFEAGISKNGQTRHALLAVTLGVKQILVGNKMDSTEPYSOKRYEEIVKRVSTYIKK
IGYNPDTVAFPVPSGWNQDMLEPFSANMFWKGVKVRKDNAGSAGTTLLEALDCILPPTR
PDKLELPLQDVIKIGGIVFVGRVBYGVLKRGVNTFRPVVVTTEVSVVHHEALS
FALFQDGVSVFVADKSDMADPRRERAGETQKIVILNHSQIISAGYILV
LDCHWANTACKNAELKCKIDRRSCKLBDGPKELMSDAAIVDMVPGKPKCVSFSDFYP
LGRFAVRDMRQTVAVVQIVKAVDKGAAGCKVTSAQAQKAK*

【 図 9 9 】

図 100

配列番号 100

MEQRAPFPALEVDSDRSVLLSVVWVLLAPPAAGFOFSTHSDRQWTFNHHTVHQSTG
AVIVGAINRVYKLGNTLQVAHRTFSDENKSCYPIIIVQPCSEVLTANNVKNLLID
ISEMRLACGSLIQGVCLRLRDLDDLVEPSSHAKKHLSVSNKNGTMYGVIVRSBEGDG
KLETFQVWESQDYFPLSRSRKLPEPSSAMLDYELASHFYSLLIKIPSDTLALVSHFD
IFYIYVGSAGGFVYFLVQPEPTEGVAINSAGDFYTSRIVRLCDDPKRMSYVLEPCC
TRAGVYRLLQAAYLAKPGNSLDAQMNTISODNLPVAFISFKGQOYHHPEDSALCATP
RAINLIKBERLQSCYQCGNGLSMLLKGQVCTKAPVITDNEFCGLDINQPLGSPVPE
GLTYTSDRMTSVASVYNGSVVYVGTGKGLKLRADGPEHGGVQYEMVSVLKDGS
PILROMAFSILQRYLVMSERQVTVPEVSCBQVTCGCELSGSDPHCGWALHNMCSRR
DKQOQWENRPAASISQCVSLAVHPSISVSEHSRLLSIVSDAPLAGIACAENLIT
VZEGVSGSQVICISCPKPKVPIPLDQDFGLGQLSSEKTKIFVSTEFKYNSAHQ
LCLSCVNSAFRCWCKRYNRLCTHPTTCSQBSGINSIEDPCQVPTSE.LIIVGSEVKPI
TLKARNLPPQSGRQYECVLIHQAIHVPALAFNSVSVQCNSSYQDGMDSNLAVD
FAVWNGEITIDNPQDLKVHLYKCAQRSECGCLKADRFECQSGCGERRCTLHQHCTS
PSSPILMSHNVKNSNPITTELLTVSGPPEGGRTVTHGVNLGLDSEIAHIVQVAGVY
CTLDPGTYTAKGYSVWADPSTSPVRLCTOCCPEKEMKSHQCPVAVSGLSKA
FIRPSESGTMTVITGHLVAGSSVAVLGNQTCFVGRMSDINCYSPSSNGLQPVYV
SVSDORAVDSNLQFEYIDDPVQRQIEPEKNSASGHTPTITGFMLDVIGQPRIRVKN
KESVNVKVVNTTFLCTLAPSLTDVYRPGLDVBERDEPFGVFNWQSLITVNDKPIFY
PNPTFLLSPTGVLDQKPGSPIILKGNKLCFASGAKLNYTVLIGETPCAVTSETQLL
CEPNLITGQHKVHVGMVYSPSVYSISDGLLTPALVSIAGGSLLLIIVILVLIAY
KRKSHENDLTLKRLQMDQMLNLSRVALECKEAFALQIPIENLTDLDRSGIPLYDVRTY
AMRVLPFGIEDHPLRELEVGQNGQHVKEKALFALQNLKNNKFLVLTFRLELQRSFSM
RDRGNVASLIMTGLQGRLEYAVDVLKQLLSDLIDNLEKNKNNLRLRTSVAEKMLIN
WFAFLHAKFKECAGEPFLMYCAIKQGMKEPDAITGEARVYSESDKLRQOIEYKTL
LACVNFNENSPESI.PVKVNLCDTIQVKNLADYKTVYFYSQFPAVMDLEWRGRI
ARVVLQDIEDITKLEGDWKLMTLMYQVSDRSVVALVPKQTSINPASASISRTSISR
YDSSFRYQSPOLSRAPMTIPDLSQVWVHLVKNHSDQDQGRGSSVSEITLFR
LLAKSETLQKFEVDLFEELFSTVHRSALPLAKYMEFDLDEGADRHSIHDVHTWKS
NCLPLRFVWVNIKNPQFVDTIHKGSTDACLSVUQPFMBCSETSEHRLGKDSPENKLY
AKDI.PSKSWERYADIKLPAISDQMNVALLEQSRHVPFNM.SALNEIYSVYSKY
SEELIGALEQDQARRQLAYIVKQDINAMSES*

【 図 1 0 0 】

図 101

配列番号 101

MEPFSIDIVKVAIEWPGANAQLEIDQKRPLASIIKEVCDGWSLNPFEYTYLRVADGPOLY
ITEQTSRDIKNGTILQALISPSRAARQIMERTQSSNMETRLDAMKELAKLSADVTFAFET
INMDGIIVLTRLVESGTKLSSHVEMIAFLTPALFELMDHIGVSNMVSITFIKQIAGYV
SQPMVDVSLQRLALLESVMVNSQSLYKTBETIVGQI.SHLQVNSQBIQYIYALIN
ALFLKPEQRQMANAFAGHRSIILNHNVRGNRPTKEMAHQIYVQIVL.FNMLEER
MMKMDPNDQQRDIIFELRRIADFAESDPSNAGSGCTEKRAKQYKDYKMI.GFNTNHP
AMDFTQTPGMALDNLMLYLAQVQDITYRIVLENSREDKIECPGRSAIELT.MMLCET
IQVSELPNENGRNDYHMFTHDRAEELFFGICQLNKTWRKMAZADPNKVVVVRQZ
ITRBLFSPNLDQKFKLRSLSYSSETLRLQSRMSQDQSPFVLELREKQPELLEL
IKQQLRALCEGSSFRKI.GNRHQBFRYKRLANUKVLYAGDLDQGEVTTSEIQEK
IPVADIKAVITKDCPHMKESKALKQNKVLELAFSILYDPDET.LNFIAPNKYCYTMDGL
GLSRLKGMSSSLTKSDLDTLLSMEKMLRLDLENIQIPEAPPPIKPEPSSYDFVHYG*

【 図 9 7 】

図 98

配列番号 98

MALKAEGALDCFEVTLKCEGEDEEEMVAVI.PRPEPLRVTOEQTTPRPPSFLGAG
SDGCEPQOVSWEQEFTLVGSSPFGSGSRLCMVCGABIRASDAPTARSHILEQHPHLLD
SPSEKSNLEAWSEGVALLQDVRAEQPSPFNDSQDAHPDPDPAARMAPLIVLWLLD
SDDNFSLPKSIRPAGLRLELPAVPAFTEPKNRKRQGRWKEPFGCEPVRKRGVMMKML
DDEPTEFSDSPTTFAAFLVFRHTFDGSEFAGFVLQPLFSHTLQGRPSKDSFKUREVAE
GGLERAESPEPRPPLAGYLLDLQVIVRAMEEFPVSLQLQWRSRIPGKRVGADSDTSDW
FTVLSSESSTVAGKPEKGNV*

【 図 9 8 】

図 99

配列番号 99

MSTRSRLTLAFLMSQRRAPFPALEVDSDRSVLLSVVWVLLAPPAAGFOFSTFSEEN
RDWTFNHHTVHQGTAVYVGAIRNVYKLTGNLTIQVAHRTFSDENKSCYPIIIVQPCSE
VLTANNVKNLLIDYSENRLACGSLIQGVCLRLRDLDDLVEPSSHAKKHLSVSNKNGT
MYGVIVRSBEGDGKLETFQVWESQDYFPLSRSRKLPEPSSAMLDYELASHFYSLLIKI
PSTDLALVSHFDIFYIYVGSAGGFVYFLVQPEPTEGVAINSAGDFYTSRIVRLCDDPK
RMSYVLEPCCTRAGVYRLLQAAYLAKPGNSLDAQMNTISODNLPVAFISFKGQOYHHP
EDSALCATPRAINLIKBERLQSCYQCGNGLSMLLKGQVCTKAPVITDNEFCGLDINQPL
GSPVPEGLTYTSDRMTSVASVYNGSVVYVGTGKGLKLRADGPEHGGVQYEMVSVLKDGS
PILROMAFSILQRYLVMSERQVTVPEVSCBQVTCGCELSGSDPHCGWALHNMCSRR
DKQOQWENRPAASISQCVSLAVHPSISVSEHSRLLSIVSDAPLAGIACAENLIT
VZEGVSGSQVICISCPKPKVPIPLDQDFGLGQLSSEKTKIFVSTEFKYNSAHQ
LCLSCVNSAFRCWCKRYNRLCTHPTTCSQBSGINSIEDPCQVPTSE.LIIVGSEVKPI
TLKARNLPPQSGRQYECVLIHQAIHVPALAFNSVSVQCNSSYQDGMDSNLAVD
FAVWNGEITIDNPQDLKVHLYKCAQRSECGCLKADRFECQSGCGERRCTLHQHCTS
PSSPILMSHNVKNSNPITTELLTVSGPPEGGRTVTHGVNLGLDSEIAHIVQVAGVY
CTLDPGTYTAKGYSVWADPSTSPVRLCTOCCPEKEMKSHQCPVAVSGLSKA
FIRPSESGTMTVITGHLVAGSSVAVLGNQTCFVGRMSDINCYSPSSNGLQPVYV
SVSDORAVDSNLQFEYIDDPVQRQIEPEKNSASGHTPTITGFMLDVIGQPRIRVKN
KESVNVKVVNTTFLCTLAPSLTDVYRPGLDVBERDEPFGVFNWQSLITVNDKPIFY
PNPTFLLSPTGVLDQKPGSPIILKGNKLCFASGAKLNYTVLIGETPCAVTSETQLL
CEPNLITGQHKVHVGMVYSPSVYSISDGLLTPALVSIAGGSLLLIIVILVLIAY
KRKSHENDLTLKRLQMDQMLNLSRVALECKEAFALQIPIENLTDLDRSGIPLYDVRTY
AMRVLPFGIEDHPLRELEVGQNGQHVKEKALFALQNLKNNKFLVLTFRLELQRSFSM
RDRGNVASLIMTGLQGRLEYAVDVLKQLLSDLIDNLEKNKNNLRLRTSVAEKMLIN
WFAFLHAKFKECAGEPFLMYCAIKQGMKEPDAITGEARVYSESDKLRQOIEYKTL
LACVNFNENSPESI.PVKVNLCDTIQVKNLADYKTVYFYSQFPAVMDLEWRGRI
ARVVLQDIEDITKLEGDWKLMTLMYQVSDRSVVALVPKQTSINPASASISRTSISR
YDSSFRYQSPOLSRAPMTIPDLSQVWVHLVKNHSDQDQGRGSSVSEITLFR
LLAKSETLQKFEVDLFEELFSTVHRSALPLAKYMEFDLDEGADRHSIHDVHTWKS
NCLPLRFVWVNIKNPQFVDTIHKGSTDACLSVUQPFMBCSETSEHRLGKDSPENKLY
AKDI.PSKSWERYADIKLPAISDQMNVALLEQSRHVPFNM.SALNEIYSVYSKY
SEELIGALEQDQARRQLAYIVKQDINAMSES*

【 図 1 0 1 】

図 102

配列番号 102

MEPFSIDIVKVAIEWPGANAQLEIDQKRPLASIIKEVCDGWSLNPFEYTYLRVADGPOLY
ITEQTSRDIKNGTILQALISPSRAARQIMERTQSSNMETRLDAMKELAKLSADVTFAFET
INMDGIIVLTRLVESGTKLSSHVEMIAFLTPALFELMDHIGVSNMVSITFIKQIAGYV
SQPMVDVSLQRLALLESVMVNSQSLYKTBETIVGQI.SHLQVNSQBIQYIYALIN
ALFLKPEQRQMANAFAGHRSIILNHNVRGNRPTKEMAHQIYVQIVL.FNMLEER
MMKMDPNDQQRDIIFELRRIADFAESDPSNAGSGCTEKRAKQYKDYKMI.GFNTNHP
AMDFTQTPGMALDNLMLYLAQVQDITYRIVLENSREDKIECPGRSAIELT.MMLCET
IQVSELPNENGRNDYHMFTHDRAEELFFGICQLNKTWRKMAZADPNKVVVVRQZ
ITRBLFSPNLDQKFKLRSLSYSSETLRLQSRMSQDQSPFVLELREKQPELLEL
IKQQLRALCEGSSFRKI.GNRHQBFRYKRLANUKVLYAGDLDQGEVTTSEIQEK
IPVADIKAVITKDCPHMKESKALKQNKVLELAFSILYDPDET.LNFIAPNKYCYTMDGL
GLSRLKGMSSSLTKSDLDTLLSMEKMLRLDLENIQIPEAPPPIKPEPSSYDFVHYG*

【 図 1 0 2 】

図 103

配列番号 103

MEPFSIDIVKVAIEWPGANAQLEIDQKRPLASIIKEVCDGWSLNPFEYTYLRVADGPOLY
ITEQTSRDIKNGTILQALISPSRAARQIMERTQSSNMETRLDAMKELAKLSADVTFAFET
INMDGIIVLTRLVESGTKLSSHVEMIAFLTPALFELMDHIGVSNMVSITFIKQIAGYV
SQPMVDVSLQRLALLESVMVNSQSLYKTBETIVGQI.SHLQVNSQBIQYIYALIN
ALFLKPEQRQMANAFAGHRSIILNHNVRGNRPTKEMAHQIYVQIVL.FNMLEER
MMKMDPNDQQRDIIFELRRIADFAESDPSNAGSGCTEKRAKQYKDYKMI.GFNTNHP
AMDFTQTPGMALDNLMLYLAQVQDITYRIVLENSREDKIECPGRSAIELT.MMLCET
IQVSELPNENGRNDYHMFTHDRAEELFFGICQLNKTWRKMAZADPNKVVVVRQZ
ITRBLFSPNLDQKFKLRSLSYSSETLRLQSRMSQDQSPFVLELREKQPELLEL
IKQQLRALCEGSSFRKI.GNRHQBFRYKRLANUKVLYAGDLDQGEVTTSEIQEK
IPVADIKAVITKDCPHMKESKALKQNKVLELAFSILYDPDET.LNFIAPNKYCYTMDGL
GLSRLKGMSSSLTKSDLDTLLSMEKMLRLDLENIQIPEAPPPIKPEPSSYDFVHYG*

【 図 1 0 3 】

図 104

配列番号 104

MERTQSSNMETRLDAMKELAKLSADVTFAFETINMDGIIVLTRLVESGTKLSSHVSEMLA
FTLAFLELMDHIGVSNMVSITFIKQIAGYV SQPMVDVSLQRLALLESVMVNSQSLYKTB
ETIVGQI.SHLQVNSQBIQYIYALIN ALFLKPEQRQMANAFAGHRSIILNHNVRGNRPT
KEMAHQIYVQIVL.FNMLEERMMKMDPNDQQRDIIFELRRIADFAESDPSNAGSGCTEK
RAKQYKDYKMI.GFNTNHPAMDFTQTPGMALDNLMLYLAQVQDITYRIVLENSREDKIE
CPGRSAIELT.MMLCETIQVSELPNENGRNDYHMFTHDRAEELFFGICQLNKTWRKMA
ZADPNKVVVVRQZITRBLFSPNLDQKFKLRSLSYSSETLRLQSRMSQDQSPFVLELRE
KQPELLELIKQQLRALCEGSSFRKI.GNRHQBFRYKRLANUKVLYAGDLDQGEVTTSEIQ
EKIPVADIKAVITKDCPHMKESKALKQNKVLELAFSILYDPDET.LNFIAPNKYCYTMD
GLGLSRLKGMSSSLTKSDLDTLLSMEKMLRLDLENIQIPEAPPPIKPEPSSYDFVHYG*

【 図 1 0 4 】

図 105

配列番号 105

MAALRALCGFRGVAQVLRPGAGVRLPTOPSRGVRQWQFDVWNAQQFGGAVNYPSKETAH
KCPFRANDVDPKDTIYKNTILAFSPQHFAHGVRLVLSGEMVRKCDPHIGLLHRGT
EKLEIKTYLQRLPYFORLDVYSMMCNQAYSLAVEKLLNIRPPRQWIRVLPGETFRL
LNHIMAVITHALDGMTEFFWLEEBERKMPFYSRVSGARHAAIYIRGGVHQDLPLGL
MDDIYQFSKNSLRDLLELELLNTRNWRNTDIDGVVTRAFALNYVSGVMLRGGSIQW
DIRKTOPYDQVEFDVPEVSGRGDCDYRLCVRBEMRQSLAIACLKMKMPPGELKVD
AKVSPKRAEMKTSMESLHHFKLTYEYQVPGATYTAARAPKGFVGLVSDGSSRPY
RCKIKAPGFAHLGADLKMCKHMLADVVAIIGTQDIVGVD*

【 図 1 0 5 】

図 106

配列番号 106

MAALRALCGFRGVAQVLRPGAGVRLPTOPSRGVRQWQFDVWNAQQFGGAVNYPSKETAH
KCPFRANDVDPKDTIYKNTILAFSPQHFAHGVRLVLSGEMVRKCDPHIGLLHRGT
EKLEIKTYLQRLPYFORLDVYSMMCNQAYSLAVEKLLNIRPPRQWIRVLPGETFRL
LNHIMAVITHALDGMTEFFWLEEBERKMPFYSRVSGARHAAIYIRPGVHQDLPLGL
MDDIYQFSKNSLRDLLELELLNTRNWRNTDIDGVVTRAFALNYVSGVMLRGGSIQW
DIRKTOPYDQVEFDVPEVSGRGDCDYRLCVRBEMRQSLAIACLKMKMPPGELKVD
AKVSPKRAEMKTSMESLHHFKLTYEYQVPGATYTAARAPKGFVGLVSDGSSRPY
RCKIKAPGFAHLGADLKMCKHMLADVVAIIGTQDIVGVD*

【 図 1 0 6 】

図 107

配列番号 107

MAGGPGGPEPAAFGAQHFLYEVFPWVMCRFYKVMDALEPADWCQFAALIVRDQTELRICE
RSGQRTASVLMWPNINRNARVADLVHLLTHLQLLRARDITAWHPPAELPSFGTAPRPS
IPAPAEAEAWSPRKLPSSASTFLSPAFCGSHSGPELGLVPSFASVWPPSPAPSTK
PGPESVSLQGARPPFCWPLCEISRGTNHFSEELKIGEGGCVYRVMRNTVYAVKR
LKENADLEWTVKQSFLEVEQLSRFRHFNIVDFAGYCAQNGFYCLVYGLFNGSLEDRL
HCQTQACFPILSWPQRDLILGTFARAIQFLHQDSPSLIHGDIKSNVLLDERLTKLDFG
LARFSRFGAGSSPSQSMVARTQVTRGTLAYLPEEYIKTRGLAVDTDFSGVVLLETLAG
QRAVKTHGARTKYLKDLVEEBEAEAGVALRSTQSTLQGLAADAWAAPITAMQYKXHLDP
RFGPCPELGLGQLACCLLHRRARPPMPTQENSIVSSTGRAHSGAA
SQAAEQLRGPNQVDESDESLGGLSALRSWHLTPSCPLDPAFLREAG
CPQGTAGESSWGSFGPRTAVEGLALGSSSSSEPPQIINPARQKMWQKALYEDG
ALDSLQLLSSSLPGLGLBQDRQGPESSEDFQS*

【 図 1 1 0 】

図 111

配列番号 111

MAGGPGGPEPAAFGAQHFLYEVFPWVMCRFYKVMDALEPADWCQFAALIVRDQTELRICE
RSGQRTASVLMWPNINRNARVADLVHLLTHLQLLRARDITAWHPPAELPSFGTAPRPS
IPAPAEAEAWSPRKLPSSASTFLSPAFCGSHSGPELGLVPSFASVWPPSPAPSTK
PGPESVSLQGARPPFCWPLCEISRGTNHFSEELKIGEGGCVYRVMRNTVYAVKR
LKENADLEWTVKQSFLEVEQLSRFRHFNIVDFAGYCAQNGFYCLVYGLFNGSLEDRL
HCQTQACFPILSWPQRDLILGTFARAIQFLHQDSPSLIHGDIKSNVLLDERLTKLDFG
LARFSRFGAGSSPSQSMVARTQVTRGTLAYLPEEYIKTRGLAVDTDFSGVVLLETLAG
QRAVKTHGARTKYLKDLVEEBEAEAGVALRSTQSTLQGLAADAWAAPITAMQYKXHLDP
RFGPCPELGLGQLACCLLHRRARPPMPTQENSIVSSTGRAHSGAA
SQAAEQLRGPNQVDESDESLGGLSALRSWHLTPSCPLDPAFLREAG
CPQGTAGESSWGSFGPRTAVEGLALGSSSSSEPPQIINPARQKMWQKALYEDG
ALDSLQLLSSSLPGLGLBQDRQGPESSEDFQS*

【 図 1 1 1 】

図 112

配列番号 112

MAAIPSSGSLVATHDYRRRLGSTSSNSCSSTCECPGEAIPHPGPKADPGHWWASFF
GKSTLPPPTL*
DAPRKQPGGOSTASAGPPS*

【 図 1 1 2 】

図 113

配列番号 113

MAAIPSSGSLVATHDYRRRLGSTSSNSCSSTCECPGEAIPHPGPKADPGHWWASFF
GKSTLPPPTL*

【 図 1 1 3 】

図 114

配列番号 114

MAAIPSSGSLVATHDYRRRLGSTSSNSCSSTCECPGEAIPHPGPKADPGHWWASFF
GKSTLPPMATVLESAHSEPPQASSMTACGLADAPRQPGGOSTASAGPPS*

【 図 1 1 4 】

図 115

配列番号 115

MEDGVYEPDLTPEERMELENIHRRKQELLVEIQRLREELSEAMSEVEGLEANEKSKTIQ
RNRKMMGRKKNMNDPKKGIQFLVENELLQNTPEIARFLYKGGELNKAIGDYLGERE
LNLAVLHAFVLDHEFTDLNLVQALRQLWFLRPEAQKIDRMEAFQRYCLCNPVQ
STDTCYVLSFVIMLNTSLHNPVNRDKPGLERFVAMNRGINEGGDLEEDLRLNLYDSIRN
EFPKIPEDDGNLTHFTFNPDREGWLLKLSRGRVTKWRWFILTONCLYFEYTTDKR
RGIIPLEMLSTAEVDDPKFMCDELTYPMNKGLIKRCKTEADGRVVEGNHVVYRISAPT
QEKDOWIKSIQAVSVDFTYEMLAARKKLISVKKQEQ*

【 図 1 0 7 】

図 108

配列番号 108

MAGGPGGPEPAAFGAQHFLYEVFPWVMCRFYKVMDALEPADWCQFAALIVRDQTELRICE
RSGQRTASVLMWPNINRNARVADLVHLLTHLQLLRARDITAWHPPAELPSFGTAPRPS
IPAPAEAEAWSPRKLPSSASTFLSPAFCGSHSGPELGLVPSFASVWPPSPAPSTK
PGPESVSLQGARPPFCWPLCEISRGTNHFSEELKIGEGGCVYRVMRNTVYAVKR
LKENADLEWTVKQSFLEVEQLSRFRHFNIVDFAGYCAQNGFYCLVYGLFNGSLEDRL
HCQTQACFPILSWPQRDLILGTFARAIQFLHQDSPSLIHGDIKSNVLLDERLTKLDFG
LARFSRFGAGSSPSQSMVARTQVTRGTLAYLPEEYIKTRGLAVDTDFSGVVLLETLAG
QRAVKTHGARTKYLKDLVEEBEAEAGVALRSTQSTLQGLAADAWAAPITAMQYKXHLDP
RFGPCPELGLGQLACCLLHRRARPPMPTQENSIVSSTGRAHSGAA
SQAAEQLRGPNQVDESDESLGGLSALRSWHLTPSCPLDPAFLREAG
CPQGTAGESSWGSFGPRTAVEGLALGSSSSSEPPQIINPARQKMWQKALYEDG
ALDSLQLLSSSLPGLGLBQDRQGPESSEDFQS*

【 図 1 0 8 】

図 109

配列番号 109

MAGGPGGPEPAAFGAQHFLYEVFPWVMCRFYKVMDALEPADWCQFAALIVRDQTELRICE
RSGQRTASVLMWPNINRNARVADLVHLLTHLQLLRARDITAWHPPAELPSFGTAPRPS
IPAPAEAEAWSPRKLPSSASTFLSPAFCGSHSGPELGLVPSFASVWPPSPAPSTK
PGPESVSLQGARPPFCWPLCEISRGTNHFSEELKIGEGGCVYRVMRNTVYAVKR
LKENADLEWTVKQSFLEVEQLSRFRHFNIVDFAGYCAQNGFYCLVYGLFNGSLEDRL
HCQTQACFPILSWPQRDLILGTFARAIQFLHQDSPSLIHGDIKSNVLLDERLTKLDFG
LARFSRFGAGSSPSQSMVARTQVTRGTLAYLPEEYIKTRGLAVDTDFSGVVLLETLAG
QRAVKTHGARTKYLKDLVEEBEAEAGVALRSTQSTLQGLAADAWAAPITAMQYKXHLDP
RFGPCPELGLGQLACCLLHRRARPPMPTQENSIVSSTGRAHSGAA
SQAAEQLRGPNQVDESDESLGGLSALRSWHLTPSCPLDPAFLREAG
CPQGTAGESSWGSFGPRTAVEGLALGSSSSSEPPQIINPARQKMWQKALYEDG
ALDSLQLLSSSLPGLGLBQDRQGPESSEDFQS*

【 図 1 0 9 】

図 110

配列番号 110

MAGGPGGPEPAAFGAQHFLYEVFPWVMCRFYKVMDALEPADWCQFAALIVRDQTELRICE
RSGQRTASVLMWPNINRNARVADLVHLLTHLQLLRARDITAWHPPAELPSFGTAPRPS
IPAPAEAEAWSPRKLPSSASTFLSPAFCGSHSGPELGLVPSFASVWPPSPAPSTK
PGPESVSLQGARPPFCWPLCEISRGTNHFSEELKIGEGGCVYRVMRNTVYAVKR
LKENADLEWTVKQSFLEVEQLSRFRHFNIVDFAGYCAQNGFYCLVYGLFNGSLEDRL
HCQTQACFPILSWPQRDLILGTFARAIQFLHQDSPSLIHGDIKSNVLLDERLTKLDFG
LARFSRFGAGSSPSQSMVARTQVTRGTLAYLPEEYIKTRGLAVDTDFSGVVLLETLAG
QRAVKTHGARTKYLKDLVEEBEAEAGVALRSTQSTLQGLAADAWAAPITAMQYKXHLDP
RFGPCPELGLGQLACCLLHRRARPPMPTQENSIVSSTGRAHSGAA
SQAAEQLRGPNQVDESDESLGGLSALRSWHLTPSCPLDPAFLREAG
CPQGTAGESSWGSFGPRTAVEGLALGSSSSSEPPQIINPARQKMWQKALYEDG
ALDSLQLLSSSLPGLGLBQDRQGPESSEDFQS*

【 図 1 1 5 】

図 116

配列番号 116

MEDGVYEPDLTPEERMELENIHRRKQELLVEIQRLREELSEAMSEVEGLEANEKSKTIQ
RNRKMMGRKKNMNDPKKGIQFLVENELLQNTPEIARFLYKGGELNKAIGDYLGERE
LNLAVLHAFVLDHEFTDLNLVQALRQLWFLRPEAQKIDRMEAFQRYCLCNPVQ
STDTCYVLSFVIMLNTSLHNPVNRDKPGLERFVAMNRGINEGGDLEEDLRLNLYDSIRN
EFPKIPEDDGNLTHFTFNPDREGWLLKLSRGRVTKWRWFILTONCLYFEYTTDKR
RGIIPLEMLSTAEVDDPKFMCDELTYPMNKGLIKRCKTEADGRVVEGNHVVYRISAPT
QEKDOWIKSIQAVSVDFTYEMLAARKKLISVKKQEQ*

【 図 1 1 6 】

図 117

配列番号 117

MVNTVFDDIADVDEPLGRVSEELFADKVPKTRAEFRALSTGKGFYKSGCFHRIIFGF
MCQGGDFTRHNGTGKSIYGEKFEDEFNLKHTPGILSSNAGPNTNSGPFCTAKTE
WLDGKHVVFGRVKGMMNIVZAMRFRFGSNGKTSKKTITADCGGLE*

【 図 1 1 7 】

図 118

配列番号 118

TAEBEASSEACAGPATRSFGWGPISHRDCCRKAENGTAESR*

【 図 1 1 8 】

図 119

配列番号 119

EAEIPDRGAAVQVSSPKKHCGLMLCSERLLLPGVRLPAQLRGGPSPFLDPLGTPSLL
ASATGHSYSGYSEFGNSVTSQGQPHFWRQDEFQPSG*

【 図 1 1 9 】

図 120

配列番号 120

LRGLAPPSPFVIVRGRGVAQIIPASLKHGGHPLQRLARGHPRLLPAPPGHFPQQ
LQQYRVRGSHSFPFSGFG*

【 図 1 2 0 】

図 121

配列番号 121

AFWPSAPVBA*TRDRAPRAGRPPDPTSQQAARWPSFAARSWPTTITGAWVPLPAT
APAAVESAPGKPFPTQVSPALTRVIGGASPSGSPSRSRRCWSQSTRLNPRPAA*

【 図 1 2 1 】

図 122

配列番号 122

WTCSRHPTPTTRRSSTSRASWSARCAST*

【 配列表 】

2011501203000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2008/064820
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/564 G01N33/68		
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) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRAUN-MOSCOVICI Y. ET AL.: "Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis" J. RHEUMATOL., vol. 33, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 497-500, XP009101907	1,5-7
Y	abstract page 497, column 2 page 498, column 1, paragraph 3 page 498, column 2, paragraph 1 page 499, column 2, paragraph 2 page 500, column 1, last paragraph ----- -/--	2,3, 11-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but 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 22 September 2009		Date of making of the international search report 03/11/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Giry, Murielle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064820

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HUEBER W. ET AL.: "Antigen microarray profiling of autoantibodies in rheumatoid arthritis" ARTHRITIS & RHEUMATISM, vol. 52, no. 9, September 2005 (2005-09), pages 2645-2655, XP009101906	1,5-7
Y	abstract page 2653, column 1, paragraph 2 page 1653, column 2, last paragraph	2,3, 11-15
X	KRENN V. ET AL.: "Array technology and proteomics in autoimmune diseases" PATHOL. RES. PRACTICE, vol. 200, no. 2, 30 April 2004 (2004-04-30), pages 95-103, XP004959028 page 100, column 2	1,5-10, 16-18
Y	abstract page 101, column 1, last paragraph - column 2, last paragraph figures 3,4	2,3, 11-15
X	SKRINER K. ET AL.: "Immunomics in inflammatory rheumatic diseases" ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES, vol. 65, no. suppl. 1, 1 April 2006 (2006-04-01), page A5, XP009101887 abstract	8-10,16, 17
X	WO 2007/085240 A (PROTAGEN AKTIENGESELLSCHAFT [DE]) 2 August 2007 (2007-08-02) abstract page 9, lines 1-7 page 12, lines 1-25 claim 11	8-10,16, 17
Y	WO 2005/014622 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 17 February 2005 (2005-02-17) abstract page 61, line 26 - page 62, line 8 tables 3,4 SEQ ID NOS: 98-102	2,3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064820

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WO 02/066045 A (GENETICS INSTITUTE, LLC. [US]) 29 August 2002 (2002-08-29) abstract page 2, line 24 - page 3, line 1 page 4, line 29 - page 5, line 6 page 39, lines 19-23 claims 12-21 SEQ ID NOs: 7 and 9 are 100% identical to SEQ ID NOs: 2 and 3 defining PP2R1A in the present application</p>	2,3
Y	<p>WO 2005/019258 A (GENENTECH, INC. [US]) 3 March 2005 (2005-03-03) abstract claims 8,17,18 PRO82739 is KPNB1, PRO81644 is FDFT1, PRO37476 is IRAK1</p>	2,3, 11-15
Y	<p>US 2003/224486 A1 (CARMAN J. [US] ET AL.) 4 December 2003 (2003-12-04) abstract paragraphs [0060], [0537], [0905], [0906], [0909] claims 1-20 figure 10E SEQ ID NOs:152 and 140</p>	2,3
Y	<p>US 2003/228690 A1 (BAKER B.F. [US] ET AL.) 11 December 2003 (2003-12-11) abstract paragraphs [0002] - [0005], [0010], [0013]</p>	11-15
A	<p>US 2006/121511 A1 (LEE H. [US] ET AL.) 8 June 2006 (2006-06-08) abstract Table 2 (p. 27) ; SEQ ID NO: 387 claims 1,5</p>	11-15
A	<p>HO P.P. ET AL.: "Tolerizing DNA vaccines for autoimmune arthritis" AUTOIMMUNITY, vol. 39, no. 8, December 2006 (2006-12), pages 675-682; XP009101894 abstract page 677, column 1, line 4 page 678, column 2 page 679, column 2, line 1 - line 6 page 681, column 1</p>	1-18
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/064820

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEQUERRÉ T. ET AL.: "Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis" ARTHRITIS RESEARCH AND THERAPY, vol. 8, no. 4, 3 July 2006 (2006-07-03), page R105, XP021020585 the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/064820**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008 /064820

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-10, 17,18 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against RAB11B identified by SEQ ID NOs: 1 and 59, and kit therefor.

2. claims: 1-10, 17,18 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against PPP2R1 identified by SEQ ID NOs: 2-3 and 60-61, and kit therefor.

3. claims: 1-10, 17,18 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against KPNB1 identified by SEQ ID NOs: 4 and 62, and kit therefor.

4. claims: 1-10, 17,18 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against COG4 identified by SEQ ID NOs: 5-8 and 64-67, and kit therefor.

5. claims: 1-10, 17,18 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against FDFT1 identified by SEQ ID NOs: 9 and 68, and kit therefor.

6. claims: 11-16 (all in part)

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against "an artificial peptide deduced from an expression product in an incorrect reading frame of IRAK1" identified by SEQ ID NOs: 48-52 and 107-111, and kit therefor.

7. claims: 11-16 (all in part)

International Application No. PCT/EP2008 /064820

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Method for predicting responsiveness to an anti-TNF α treatment of a patient comprising determining immunoglobulins against "an artificial peptide deduced from an expression product in an incorrect reading frame of C20orf149" identified by SEQ ID NOs: 53-55 and 112-114, and kit therefor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/064820

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007085240 A	02-08-2007	DE 102006003782 A1 EP 1984394 A1	02-08-2007 29-10-2008
WO 2005014622 A	17-02-2005	AT 442377 T AU 2004263303 A1 BR PI0412668 A CA 2532721 A1 CN 1845936 A JP 2007527226 T KR 20060033923 A MX PA06001326 A RU 2359974 C2 US 2008193457 A1	15-09-2009 17-02-2005 26-09-2006 17-02-2005 11-10-2006 27-09-2007 20-04-2006 04-05-2006 27-06-2009 14-08-2008
WO 02066045 A	29-08-2002	NONE	
WO 2005019258 A	03-03-2005	EP 1654278 A2 EP 2014675 A1 WO 2005016962 A2	10-05-2006 14-01-2009 24-02-2005
US 2003224486 A1	04-12-2003	US 2004086896 A1	06-05-2004
US 2003228690 A1	11-12-2003	AU 2003237469 A1 WO 03104458 A1	22-12-2003 18-12-2003
US 2006121511 A1	08-06-2006	CA 2589482 A1 EP 1844334 A2 JP 2008532481 T US 2008318228 A1 WO 2007046823 A2	26-04-2007 17-10-2007 21-08-2008 25-12-2008 26-04-2007

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 スクリナー カルル

ドイツ連邦共和国 1 0 5 5 7 ベルリン キルヒシュトラッセ 1 9

Fターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA11 HA11

专利名称(译)	用于预测对抗肿瘤坏死因子α (TNF) 治疗的反应性的生物标志物		
公开(公告)号	JP2011501203A	公开(公告)日	2011-01-06
申请号	JP2010531537	申请日	2008-10-31
[标]申请(专利权)人(译)	马普科技促进协会		
申请(专利权)人(译)	马克斯 - 普朗克 - GESELLSCHAFT 工具 Feruderunku 德尔维托里奥·森沙夫十大器结垢.		
[标]发明人	コントゥール ツォルタン レーラッハ ハンス スクリナー カルル		
发明人	コントゥール ツォルタン レーラッハ ハンス スクリナー カルル		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/574 C12N15/09		
CPC分类号	G01N33/573 G01N33/564 G01N33/68 G01N33/6854 G01N33/6863 G01N2333/47 G01N2333/4703 G01N2333/705 G01N2333/82 G01N2333/91171 G01N2333/91205 G01N2333/9121 G01N2333/916 G01N2333/99 G01N2800/10 G01N2800/102 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/53.N G01N33/574.A C12N15/00.ZNA.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/HA11		
优先权	2007119810 2007-10-31 EP		
其他公开文献	JP5740155B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种诊断将要接受或正在接受抗肿瘤坏死因子α (TNF±或 TNF) 治疗以评估对抗 TNF 治疗的反应性的个体的方法，该方法包括检测免疫球蛋白针对体液或所述患者的排泄物中的一种或多种生物标志物蛋白，并基于所述免疫球蛋白的检测将个体分类成两类中的一类，其中个体被分类为非应答者或应答者。。本发明涉及包含所述一种或多种生物标志物蛋白的诊断试剂盒，以及这些试剂盒用于评估对经受抗 TNF-α 治疗或正在进行抗 TNF-α 治疗的个体的抗-TNF 治疗的应答性的用途。

No.	重要度	フレームオフセット (frame offset)	ENSEMBL 遺伝子識別子	HGNC 遺伝子番号	遺伝子の説明及び別の識別子
1	高	0	ENS00000105206	R46113	Bas 関連タンパク質 Rad-11B (GTP 結合タンパク質 YPT13) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: Q15307] セリン/トレオニン-タンパク質キナーゼ 2A, 65kDa [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: P2A] サブユニット A, PR65-767A-777A-787A (P2A, サブユニット A, R1-787A-797A-807A) (中肉腫発症関連 6.1 kDa タンパク質 (Medium tumor antigen associated 6kDa protein)). [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: P20163]
2	高	0	ENS00000105208	PPP21A	インホーゼン・スチター-1, サブユニット (カリオフェリン-ベーター1 サブユニット) (遺伝子 P97) (インホーゼン-チ290) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: Q10471] 保存オリゴマー-ユビクイitin 複合体サブユニット 4 (Conserved oligomeric Golgi complex component 4) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: Q08082] スクアリン合流酵素 (EC 2.3.1.21) (SOS) (SS) (アタルネシタン) (アタルネシタン転移酵素) (PP2PP アタルネシタン転移酵素) [出典: ユニプロット (Uniprot) / スイスプロテオミクス (SWISSPROT); アクセス番号: P32266]
3	高	0	ENS0000010524	EP361	
4	高	0	ENS0000010561	C061	
5	高	0	ENS000001059	P0871	