

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公開特許公報 ( A )

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 52374

(P2003 - 52374A)

(43)公開日 平成15年2月25日(2003.2.25)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	C 0 7 K 14/47	2 G 0 4 5
C 0 7 K 14/47		16/18	4 B 0 2 4
16/18		C 1 2 Q 1/02	4 B 0 6 3
C 1 2 N 5/06		G 0 1 N 33/15	Z 4 B 0 6 4
C 1 2 Q 1/02		33/50	Z 4 B 0 6 5
審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 26数) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2001 - 243668(P2001 - 243668)

(22)出願日 平成13年8月10日(2001.8.10)

(71)出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(72)発明者 渡会 浩志

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会

社医薬探索研究所内

(72)発明者 山口 泰範

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会

社医薬探索研究所内

(74)代理人 100091096

弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規樹状細胞膜分子及びそれをコードするDNA

(57)【要約】

【課題】 ヒト樹状細胞の成熟により発現される新規のヒト樹状細胞膜分子を提供する。

【解決手段】 新規のヒト樹状細胞膜分子またはその変異体、該膜分子またはその変異体をコードするDNA、該膜分子もしくはその変異体またはそれらの断片と特異的に免疫結合する抗体、ならびに、該抗体を用いて樹状細胞を分離または検出する方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 配列番号 1、3、5、7 または 9 に示されるアミノ酸配列を有するヒト樹状細胞膜分子、あるいは該アミノ酸配列において 1 個もしくは複数のアミノ酸残基の欠失、置換、挿入および/または付加を含み、かつ、該アミノ酸配列と 80% 以上の相同性を有する、免疫応答を制御し得るその変異体。

【請求項 2】 請求項 1 に記載のヒト樹状細胞膜分子またはその変異体をコードする DNA。

【請求項 3】 配列番号 2、4、6、8 または 10 に示される塩基配列を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の DNA。

【請求項 4】 請求項 1 に記載のヒト樹状細胞膜分子もしくはその変異体またはそれらの断片と特異的に免疫結合する抗体。

【請求項 5】 免疫学的に未成熟樹状細胞を認識せず、成熟樹状細胞を認識することを特徴とする、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 6】 前記ヒト樹状細胞膜分子の細胞外領域を認識することを特徴とする、請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 7】 ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体であることを特徴とする、請求項 4 ~ 6 のいずれかに記載の抗体。

【請求項 8】 請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の抗体を用いてヒトまたは他の動物由来の樹状細胞を分離する方法。

【請求項 9】 成熟樹状細胞を分離することを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】 請求項 4 ~ 7 のいずれかに記載の抗体を用いて樹状細胞を検出する方法。

【請求項 11】 成熟樹状細胞を検出することを特徴とする、請求項 10 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒト樹状細胞(Dendritic Cell; 以下DCともいう)、特に成熟DCに発現する膜分子、該膜分子をコードするDNA、該膜分子に対する抗体、ならびに該抗体を用いたDC分離法およびDC検出法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】自己免疫疾患の発症には 遺伝的背景、組織炎症反応のため遊離された本来免疫系にさらされることのなかった自己抗原の曝露や、ウイルス・細菌などの炎症反応から派生する局所環境、すなわち活性化されたT細胞の認識ペプチドの相同性によるいわゆる交差反応性T細胞の活性化などからくる局所環境の変化、さらには 細胞膜上での副刺激分子(costimulatory molecule)の異常発現によるトレランスの破綻が起り誘導された自己反応性T細胞の存在、などからなる要素が関わっていると想定される。

【0003】正常組織の刺激を受けていない抗原提示細胞(APC)は、自己抗原を提示していたとしても副刺激分子の発現が制御されているため、T細胞はアナジーに陥っており活性化されず自己寛容が維持されている。しかし、免疫異常状態においては過剰あるいは継続する副刺激分子の発現異常により自己反応性T細胞の活性化が生じた結果、自己免疫疾患が生じるのではないかという可能性が示唆されている。特にT細胞側に発現するCD28ファミリーに属する分子CD28/CD152(CTLA-4)とAPC側に発現するB7ファミリーに属する分子CD80(B7-1)/CD86(B7-2)間で生じるシグナルはT細胞活性化のコントロールに重要かつユニークな働きをしており、このシグナルを調節することによる免疫治療がマウス実験モデルにおいて試行され、実際ヒトに対する治験も行なわれ始めている。

【0004】CD28/CD152とCD80/CD86間で生じるシグナルとは全く別にCD40とCD154(CD40L)間の副刺激が必須であることが明らかにされている。腫瘍壊死因子レセプター(TNFR)スーパーファミリーに属するCD40はAPCに恒常的に発現している。APCからのTCRを介した刺激を受けたT細胞は活性化依存的にCD154(TNFファミリーに属する)を発現する。CD40を介した刺激を受けたAPCは活性化・成熟化し、CD80/CD86の発現が高まることが知られている。

【0005】樹状細胞(DC)は、生体内では骨髄に存在するCD34陽性細胞を前駆細胞として分化・成熟し、APCとして、免疫応答の誘導、維持、拡大、調節において重要な役割を担っていることが知られている。1990年代に入って、DCを前駆細胞からサイトカインで分化・誘導できるように、大量のDCを扱えるようになって分子・細胞・生体レベルにおいてDCの免疫応答における役割の重要性が明らかになってくると共に、免疫制御の標的として注目されるようになった。

【0006】これまでの生物学的研究成果から、ヒト単球(Monocyte; Moともいう)をGM-CSF及びIL-4存在下で培養することによりDC(monocyte-derived DC; mo-DCともいう)を誘導することが可能であることが明らかとなっている[J. Leucocyte Biol., 59巻、208-218頁(1996年)]。このin vitro分化誘導系は人工的な部分があるものの、実際にDCとしての機能を有することが明らかとなってきた。DCの重要な機能は、抗原の細胞内への取り込み作用(食作用)及びその抗原の情報をT細胞に伝えてT細胞を刺激活性化することである。また、DCは分化の段階によって未成熟DC(Immature DC)と成熟DC(Mature DC)の二つに分別することができる。未成熟DC内に取りこまれた抗原は細胞内でプロセッシングを受け、抗原由来のペプチドとしてDC表面のMHCクラスII分子上に提示される。CD4陽性の抗原特異的ヘルパーT細胞は、抗原受容体で抗原由来のペプチドとMHCクラスII分子の複合体を認識し、副刺激分子からの刺激なども加わり、感

作、活性化される。このステップでは抗原提示細胞の活性化にはCD40刺激が特に重要である。TCR刺激を受けたT細胞はCD154 (CD40リガンド) を発現し、CD154によるDC上のCD40を介した刺激ならびにDCの成熟化の促進、IL-12を始めとしたサイトカインの産生が見られる。

【0007】また、DCによりMHCクラスI分子を介してCD8陽性の細胞傷害性T細胞 (CTL) も刺激、活性化される。食作用は未成熟 mo-DCで強く、成熟 mo-DCでは弱くなる。T細胞への抗原提示能は、それに関与するCD40、CD80、CD86、MHCクラスI分子、MHCクラスII分子の発現の程度と一致して、未成熟 mo-DCでは弱く、成熟 mo-DCになると強くなる。

【0008】ところで、抗原取込能から抗原提示能という機能変化に伴って細胞表面上に提示される膜分子の変化が起こることは想像に難くないが、この成熟化 (maturation) の過程でどのような事象が起こっているかを考えた場合に、細胞膜表面上に新たに発現した分子の発現はすべてmRNAの発現から起こるとは限らないという事実が存在する。例えば未熟な (Immature) 段階から発現が見られるHLA-DRが成熟化に伴ってmRNA及びタンパク質の発現量の変化をほとんど伴わずに細胞内から細胞膜表面上に移動 (translocation) するということが知られている。また、実際のmRNAの発現量とタンパク質の発現量を比較した場合にほとんど相関がない場合や、mRNAは発現しているのにタンパク質として翻訳されていない場合も存在する [Biochem. Biophys. Res. Commun., 231巻、1-6頁 (1997年)]。これまで遺伝子側からは増幅可能なこと、大量に解析することが可能なこと、ハンドリングが容易なこと、数々の手法が編み出せることなどから精力的に解析がなされてきたが、実際に発現しているタンパク質の変化を追うことができれば、そのような変化は細胞内の事象をよりよく反映しており現実に近いものということができるといえるのも事実である。

【0009】DCに関しては、上述の知見に加えて、DCにいくつかのサブセットが存在することも明らかになっているが、そのようなサブセットは未成熟、成熟で機能が異なることが知られている。しかしサブセット間でのそのような機能の違いが何に起因するのか、その答えは得られていない。少なくとも細胞内シグナリングに関与すると考えられる膜分子、特にDCの成熟化に伴って発現する膜分子、の解明が待たれるところである。

【0010】このように複数存在するDCサブセットによる他の免疫担当細胞の増殖 (proliferation)、生存 (survival)、分化 (differentiation) には様々な膜分子が関与していることが知られている。このうち腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor; TNF) およびそのレセプター (TNFR) のスーパーファミリーは、炎症、アポトーシス、自己免疫、器官形成に関わる分子群として有名である。TNFスーパーファミリーに属する分子 (TNFSFP) およびTNFRスーパーファミリーに属する分子 (TNFRSF

P) は何れも対称な三量体を形成することが知られている [Microscopy Res. Tech., 50巻、184-195頁 (2000年)]。TNFSFPはII型蛋白質でコンパクトなゼリーロール鎖 (jellyroll beta strand) 構造を有し、SFに属する分子はアミノ酸一致で25~30%のホモロジーを有する。一方、TNFRSFはI型蛋白質でジスルフィド結合により構造が維持される、システインに富むドメイン (cysteine-rich domains; CRDs) を有することを特徴とする。TNFRSFは通常1~5個のCRDを有し、一番アミノ末端側のCRDは、システイン残基の位置からCRD1a、CRD1b、CRD1c、CRD1dに大別される。TNFRSFのうち膜蛋白質については細胞内に伝達されるシグナルはTRAFs (TNF-receptor associated factors) 分子を介するもの [Exp. Cell Res., 254巻、14-24頁 (2000年)] とデスドメイン (Death Domain; DD) 分子を介するもの [Cell., 103巻、273-282頁 (2000年)] に大別される。TNFRSFのうちDDを介するもの (Fas、TNFR1、DRなど) は細胞内の60アミノ酸にわたって6つの保存されたアルファヘリックスを有し、個々のTNFR特有のデスレセプター (Death Receptors; DRs) と呼ばれる分子 (Fas FADD (Fas-associated DD protein)、TNFR1 TRADD (TNFR-associated DD protein) など) を介してシグナルを伝える。これらDD蛋白質は、カスパーゼ (caspase) と呼ばれるシステインプロテアーゼを活性化し、細胞死を誘導する [Curr. Opin. Immunol., 11巻、277-285頁 (1999年)]。TRAF分子についてはTRAF1からTRAF6までが知られており、各TNFRSFにより結合し得るTRAFが異なることが知られており、この結合は各TNFRSFの細胞内ドメインの配列依存的に決まっている。例えば、CD40 TRAF2,3,5,6、OX40 (CD134) TRAF1,2,3,5、4-1BB (CD137) TRAF1,2,3、RANK TRAF1,2,3,5,6である。TRAF2,5,6は転写因子NF-kappaB [J. Biol. Chem., 103巻、2042-2045頁 (1997年)] 及びc-Jun N-末端キナーゼ (JNK) [Cell., 87巻、565-576頁 (1996年)] を活性化することが知られている。さらにTRAF6は細胞外シグナル調節キナーゼ (extracellular signal-regulated kinase; ERK) も活性化することが知られている [J. Exp. Med., 187巻、237-244頁 (1998年)]。

【0011】免疫系においては、適応免疫 (adaptive immunity) や抗原直接免疫 (antigen-direct immunity) においてTNF/TNFRが中心的な役割を担っていることが知られている。例えば、LT (lymphotoxin) あるいはLTレセプターのノックアウトマウスの解析では、リンパ節 (LN)、パイエル板といった二次リンパ組織の発達が見られず、液性免疫が成立しないことが知られている [Annu. Rev. Immunol., 17巻、399-433頁 (1999年)]。また、RANK (receptor activator of nuclear factor kappaB) あるいはRANKリガンド (RANKL) の場合には、パイエル板や脾臓の構造には影響が見られないものの、末梢や腸間膜のLNは完全に消失している [J. Exp. Med., 19

2巻、1467-1478頁(2000年)]。このようにLT<sub>1</sub> /LT<sub>2</sub> レセプターとRANK/RANKLは類似の機能を有するようみられる分子ではあるが、お互い相補的ではない。これは前者が血球系細胞・ストローマ細胞いずれにも発現が見られるのに対して、後者は主にCD4陽性の前駆細胞に発現が局在している。このことはCD4陽性の前駆細胞がLNに移動(migration)する際にはオートクリン的に生存/分化シグナルとしてRANK/RANKLを用いるのに対して、LT<sub>1</sub> /LT<sub>2</sub> レセプターはLNの成熟化に関与していることが示唆されている[J. Exp. Med., 192 10 巻、1467-1478頁(2000年)]。

【0012】一方急性免疫応答(acute immune response)においてもTNF/TNFRSFが重要な役割を担っていることが知られている。特に重要なのがCD40/CD154の相互作用である。T細胞依存的な抗原応答と胚中心(germinal center: GC)形成にはB細胞とAPCへのCD40を介した刺激が必須である。CD40あるいはCD154の欠損したマウスではCD4陽性のヘルパーT細胞の感作(priming)、ろ胞(Follicular) DCの分化、GC形成、クラススイッチ(IgGへのクラススイッチがうまく行かないために高IgM 20 症候群となる)等に異常をきたす[Annu. Rev. Immunol., 16巻、111-135頁(1998年)]。また、LT<sub>1</sub>、LT<sub>2</sub>、TNF、TNFR1の欠損したマウスではろ胞とGC形成に激しい異常をきたす[Annu. Rev. Immunol., 17巻、399-433頁(1999年)]。また、活性化DCに発現するBlyS(B lymphocyte stimulator)はB細胞上のTACI(transmembrane activator and CAML interactor)、BCMA(B cell maturation molecule)と相互作用し、その生存を促進する。BlySトランスジェニックマウスではB細胞数が増え、自己免疫疾患症状を呈する。TACIをブロックすると 30 正常マウスにおける抗体産生抑制、GC形成の抑制、自己免疫を起こしがちなマウス(autoimmune-prone mice)における自己抗体形成、致死性の免疫複合体誘導性腎炎が解消される[Science, 285巻、260-263頁(1999年)]。

【0013】T細胞の活性化はまたTNF/TNFRSFにより制御されている。RANKLは初期の胸腺細胞分化(thymocyte development)に重要であるが、他のTNF/TNFRSFは胸腺細胞分化、CD4/CD8系列コミットメント(lineage commitment)、Th1/Th2分化への関与は薄い。しかしdraining LNにおけるDCによる本来のT細胞活性化には、TNF/TNFRSFが重要な役割を果たしている。例えば、TNFR1やFasは生理条件化においてT細胞活性化の副刺激として関与していることが知られている[Nat. Immunol., 1 巻、469-474頁(2000年)]し、T細胞上に発現するCD134(OX40)、CD27、CD137(4-1BB)といったTNFSFもDCあるいはB細胞上に発現するそれぞれのリガンド(OX40L、CD70、4-1BBL)を介してCD4陽性あるいはCD8陽性のT細胞の生存あるいは増殖の制御がおこなわれている。これらTNF/TNFRSFの大半は活性化T細胞に発現が見られるが、そ 50

れぞれの分子の免疫機能における役割の差異の解明が待たれるところである。

【0014】細胞外にEGF(epidermal growth factor)様ドメインを有する膜蛋白質の一群も存在する。この構造は細胞相互作用、レセプター-リガンド相互作用、血液凝固等に関与する。EGF様ドメインは約50アミノ酸で構成され、3つのジスルフィド結合を形成する6つのシステイン残基を有する。またEGF様ドメインはCa<sup>2+</sup>-結合コンセンサス配列((D/N)X(D/N)(E/Q)Xm(D/N\*)Xn(Y/F): m, nは自然数、\*はb-ヒドロキシ化の可能性あり)を有する。病態との関連ではEGF様ドメインを有するフィブリン-1、LDLレセプター、第IX因子、プロテインSでの天然の突然変異によりそれぞれMarfan症候群[Hum. Mol. Genet., 4巻、1799-1809頁(1995年)]、家族性高コレステロール血症[Hum. Mutat., 1巻、445-466頁(1992年)]、B型血友病(hemophilia B)[Nucleic. Acids. Res., 24巻、103-118頁(1996年)]、プロテインS欠損症[Blood, 85巻、130-138頁(1995年)]に陥ることが知られている。

【0015】一方、膜分子の多くを占めるイムノグロブリンスーパーファミリー(IgSF)には、いくつかのサブセットが存在する。そのうちCD2ファミリー(CD2F)、B7ファミリー(B7F)はDCと他の免疫担当細胞との相互作用並びに活性化、分化、サイトカイン産生等に重要な役割を担っていることが明らかになっている。前述のように、生体内に存在する強力なAPCであるDCは活性化刺激に伴い成熟化すると、B7Fに属するCD80/CD86を高発現することが知られている。自己免疫疾患との関わりについては、例えば慢性関節リウマチの関節液や乾癬の病巣部組織内、アレルギー性接触性皮膚炎の皮膚組織に存在するDCはCD80/CD86が異常発現になっていることが知られている。

【0016】CD28は、ナイーブT細胞の活性化を強力に増強させる特徴を有する。このCD28によるシグナルの存在によりIL-2の産生及びIL-2レセプターの発現が増強され、増殖反応が亢進し、結果的にT細胞の様々なエフェクター機能が増強されることになる。CD28シグナルはIL-2だけでなくIL-4、IL-5、IL-13、IFN-g、TNF-a、GM-CSFなど様々なサイトカイン産生も増強させる。またCD40リガンドのようなT細胞活性化抗原やIL-8、RANTESなどのケモカイン発現にも関与している。CD80あるいはCD86のCD28への結合がCD4陽性T細胞のTh1あるいはTh2への分化誘導に関与していることを示す多くの報告がある。しかし、CD80はTh1、CD86はTh2といったような一面的なものではなく、ナイーブCD4陽性T細胞の分化方向の決定は、CD28およびCD152シグナル以外にも抗原あるいはAPCそのものから規定されてくる様々な因子によって影響を受けると考えられる。しかしながら、CD28シグナルが特にナイーブT細胞のTh2分化・活性化において他の分子の機能によって代償されない重要な役割を担っていること

が、CD28ノックアウトマウスにおけるTh2サイトカイン依存性の免疫グロブリンであるIgG1、IgG2bの選択的産生障害 [ Science、261巻、609-612頁 (1993年) ] や

DO11-10TCRトランスジェニックマウスCD4陽性T細胞とCD80/CD86ダブルノックアウトマウス由来APCによる抗原刺激によるTh2分化の選択的阻害 [ J. Immunol.、161巻、2762-2771頁 (1998年) ] などの結果から裏付けられている。また、CD28シグナルのもうひとつの重要な役割として、bcl-xLのようなサバイバル因子の発現を増強させ、抗原刺激を受けた後のT細胞のアポトーシスを抑制することが挙げられる。

【0017】CD28が恒常的にT細胞に発現しているにもかかわらず、組織細胞においてCD80/CD86の発現が制御されているために、たとえ自己抗原に反応するT細胞が存在しても過剰な免疫反応が起こらないような仕組みになっている。このトランス誘導システムが破綻した場合には、自己免疫疾患やアレルギー疾患等の様々な疾患が引き起こされる可能性を秘めている。膵島細胞にCD80あるいはCD86を強制発現させただけでは膵臓への炎症性リンパ球浸潤は認められるが、自己免疫性糖尿病であるインスリン依存性糖尿病(IDDM)の発症には至らず、主要組織適合抗原複合体(MHC)クラスII分子、TNF-、あるいは自己抗原としてのウイルスタンパク質をCD80とともに発現させてはじめて細胞の破綻を伴うIDDMを発症させることができる。このことはCD28-CD80/CD86シグナルに加え、T細胞レセプター(TCR)シグナルの強化を促すような環境下に置かれてはじめて自己免疫疾患が発症する可能性が示唆されている。

【0018】いくつかのヒト臓器特異的自己免疫疾患においてCD80/CD86の発現がDCやマクロファージのようなプロフェッショナルAPCにおける発現が報告されている。このように正常組織のAPCにおいては制御下にあるCD80/CD86が、疾患局所においては異常発現している例が数多く見つかってきており、自己免疫疾患との関連が示唆されている。

【0019】現在、自己免疫疾患の治療は副作用の多い非特異的な免疫抑制剤が中心である。副刺激(costimulation)阻害では、抗原特異的な抑制及び投与終了後における持続効果があり、投与期間短縮による副作用の軽減や感染症防御免疫反応の維持が期待できる。免疫系細胞の相互作用や機能が明らかになっていくのにしたがってより効果的な治療が行なわれることが期待される。

【0020】さらに活性化T細胞に発現がみられるCD28ファミリーの分子としてICOS(inducible T cell co-stimulator)やPD-1が見つかってきている。ICOSに関する最近の知見としては、ICOS KOマウスの解析結果報告が挙げられる [ Nature、409巻、97-109頁 (2001年) ]。ICOSはIgのイソタイプクラススイッチに重要な役割を担っていること、ICOS<sup>-/-</sup>ではGC形成の数並びに大きさが著しく減少しており、T細胞領域でのB細胞の活性化が

ほとんど起こらず、GCを形成するためのFDCネットワークへの移行が起こっていないこと等が明らかとなっている。またICOS刺激の最大の特徴はTh2分化を誘導することである。

【0021】PD-1についてはそのリガンドであるPD-L1 [ J. Exp. Med.、192巻、1027-1034頁 (2000年) ]、PD-L2 [ Nat. Immunol.、2巻、261-268頁 (2001年) ] が相次いで報告されている。PD-L1が心臓、胎盤に発現が見られるのに対して、PD-L2は心臓、胎盤、膵臓、肺、肝臓で発現が見られる。血球系では、MoのIFN-刺激、B細胞の抗Ig刺激でPD-L1、PD-L2とも発現が上昇する。PD-L1/L2とPD-1の相互作用はTCRを介した反応を阻害すること、PD-L1/L2とPD-1はB7/CD28シグナル存在下でもT細胞増殖、サイトカイン産生ともに阻害できることが明らかとなっている。

【0022】次にCD2Fはリンパ球活性化および/または接着に関わる分子として知られている。CD2Fに属する分子としてはCD2(LFA-2)、CD48、CD58(LFA-3)、CD84、CD150(SLAM)、CD229(Ly-9)、CD244(2B4)等が知られている。CD2Fに属する分子の細胞外ドメインはCD229を除いてIgV-IgC2の2つのIgドメインから構成される(CD229はIgV-IgC2-IgV-IgC2)。CD84、CD150、CD229、CD244は細胞内にチロシンベースモチーフ(tyrosine based motif)(TxYxxV/I/A)を有し、この配列に結合しシグナルを伝えるSAP/SH2D1A(SLAM-associated protein/SH2 domain containing gene 1A)による調節がうまくいかなるとX染色体連鎖性リンパ球増殖症候群(X-linked lymphoproliferative syndrome)様の表現型を呈する [ Nature、395巻、462-469頁 (1998年) ]。CD2Fに属する分子のこれまで明らかにされているリガンドもまたCD2Fに属することが知られている。ヒトではCD2はCD58、CD48はCD244、CD150はCD150である(CD84、CD229のリガンドはオーファンである)。

【0023】CD2はT細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞に発現しており、T細胞においては、APCとの初期における一時的な相互作用に重要な接着分子である [ Nature、339巻、312-314頁 (1989年) ]。MHCと抗原の複合体によりTCRを介して活性化されると、SH3ドメインを有するアダプター分子CD2APがCD2の細胞内末端(cytoplasmic tail)に結合し、免疫シナプス(immunological synapse)を形成する [ Cell、94巻、667-677頁 (1998年) ]。一方同じ結合ドメインを有するCD2BP1が結合するとCD2を介した接着がダウンレギュレーションされることが知られている [ EMBO J.、17巻、7320-7336頁 (1998年) ]。CD2のリガンドであるCD58は血球系、非血球系双方に広範に発現が見られる。

【0024】CD244とCD150を介したシグナルはチロシンベースモチーフに結合するSAPあるいはSHP2(SH2ドメイン含有タンパク質チロシンホスファターゼ2)により競争的に伝えられる。CD244はNK細胞、CD8陽性T細胞、

陽性T細胞に発現が見られる。標的となるCD48陽性の白血球にNK細胞上のCD244が結合すると標的細胞は細胞溶解を起こす。CD8陽性細胞ではCD244が結合してもCTLは誘導されないが、CD8陽性CD244陽性細胞はMHC非拘束性の細胞傷害能を有する [ Immunology、96巻、491-497頁 (1999年) ]。CD150は活性化T細胞、B細胞に発現する。T細胞ではCD150の結合により副刺激が入り、IFN-産生が見られる。B細胞では増殖並びにIg産生が見られる。

【0025】CD84とCD229は細胞内に2つのチロシンベースモチーフを有するが、上記のようにオーファンでありその機能は明らかではない。CD84はB細胞、胸腺細胞、記憶(memory)T細胞、単球、血小板で、CD229は胸腺細胞、T細胞、B細胞、骨髄のリンパ球様細胞で発現が見られる。

【0026】CD48とCD58はGPI アンカーを有し、細胞内ドメインをもたない。また、CD84、CD150、CD244にはスプライシング変異体が存在し、細胞内のチロシンベースモチーフがそれぞれ2個あるいは0個、3個あるいは1個、4個あるいは1個となる。CD150については分泌型のものも存在する。

【0027】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、DCの機能発現に重要となるDCの成熟化に着目し、DCの成熟化によって発現量が上昇する膜分子の同定を中心とした探索研究を、プロテオミクス(Proteomics)によるDCの成熟化により発現が調節される膜分子の網羅的同定を基に実施してきた。プロテオミクスとは、タンパク質について、遺伝子のゲノミクス(Genomics)に対応した言葉であり、タンパク質の大規模研究を行うものである。タンパク質の発現量、翻訳後の修飾や相互作用などの性質を研究し、例えば正常細胞とがん細胞において発現タンパク質レベルで何が起きているか、細胞内ネットワークやプロセスなどの全体的な生物学的情報を得るものである。DCに特異的に存在する膜分子が同定されるならば、該膜分子に対する抗体の作製や、医療分野での該抗体の利用が可能となるだろう。

【0028】本発明の目的は、強力なAPCである成熟DC上に発現している本分子を標的としてDCの機能制御による自己免疫疾患等を制御することである。また、該分子は成熟DCなどのAPCに発現し、他の免疫担当細胞の活性化(activation)や制御(regulation)に関わる分子と予想されることから、該分子を特異的に認識する抗体を使用して成熟DC等のAPCを分離する方法、および検出する方法を提供することである。

【0029】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、DCの成熟化により発現が調節される膜分子を探索研究した結果、未成熟DCと成熟DCとの間で、成熟DC特異的に発現がみられる膜分子を同定し、この分子がDCの成熟化に

伴い、そのタンパク質レベルでの発現が顕著に上昇することを今回見出した。1つはTNFRSFに属すると考えられるもの(A)、1つはEGF様ドメインを有すると考えられるもの(B)、3つはIgSFに属すると考えられるもの(C、D、E)である。IgSFに属すると考えられる3分子は、2分子がB7F(C、D)に、1分子がCD2F(E)に属すると考えられる。

【0030】最近の研究成果から1)DCは不均一な細胞集団でありいくつかのサブセットが存在すること [ Stem Cells、15巻、409-419頁 (1997年) ]、2)DCサブセットはT細胞活性化において異なる機能(アポトーシス誘導、T細胞のTh1、Th2への分化誘導など)をもつこと [ Science、283巻、1183-1186頁 (1999年) ]、3)DCを介して免疫応答を制御することが可能であること(DC療法、DC特異的な薬剤、抗体、サイトカインなど)、が明らかになってきた。

【0031】ヒトDCサブセットとしては大別して、ミエロイド系DCとリンパ球系DCとがある。ミエロイド系DCには2つの分化経路が存在することが示されており [ J. Exp. Med.、184巻、695-706頁 (1996年) ]、CD34陽性の造血幹細胞をGM-CSFとTNF-で培養する系ではCD14陽性CD1a陰性およびCD14陰性CD1a陽性の前駆細胞が出現し、前者からは真皮(dermal)DC、後者からは表皮ランゲルハンス細胞に分化することが知られている。本発明者らが用いたmo-DCは生体内では前者由来のDCと類似しており、ミエロイド系DCに属すると考えられている。一方、ヒトリンパ球系DCは、形質細胞様のCD4陽性T細胞がIL-3存在下で未熟なDC(CD11c陰性、CD14陰性)へと分化し、IL-3とCD40リガンドの刺激によりDCとして機能的に成熟することが知られている [ J. Exp. Med.、185巻、1101-1111頁 (1997年) ]。また、mo-DCはCD40リガンドあるいはエンドトキシンによる刺激によりナイーブT細胞をTh1に分化・誘導する機能を有する所謂DC1に分化するという報告がある [ Science、283巻、1183-1186頁 (1999年) ]。このように本発明者らが用いたmo-DCは少なくともDC1に分化し得る一群であることがわかる。また、末梢血には少なくとも2つのDCサブセットが存在しており、系統マーカー(CD3、CD19、CD56、CD14)陰性、HLA-DR陽性、CD11c陽性と系統マーカー(CD3、CD19、CD56、CD14)陰性、HLA-DR陽性、CD11c陰性、CD123強陽性の表現型を示す。それらDCは成熟後、前者はDC1、後者はナイーブT細胞をTh2に分化・誘導する機能を有する所謂DC2であることが知られている [ Blood、95巻、2484-2490頁 (2000年) ]。

【0032】このように、本膜分子はmo-DCの成熟化に伴い発現が顕著に上昇していることなどの知見から、T細胞活性化に関連する分子であることが考えられ、免疫応答を制御するための標的分子としても期待される。一方、抗原をパルスした自己の末梢血DCを用いた癌ワクチンのパイロットスタディも行なわれており [ Nature Me

d.、2巻、52-58頁（1996年）]、本膜分子の成熟DCでの発現の特異性を利用して、特異的抗体を用いてパルス後のDCの成熟化を確認することができる。また、その際の成熟DCと未成熟DCとの分離、成熟DCの検出などに有用である。

【0033】上記の知見に基き本発明を要約すると以下のようになる。

(1) 配列番号1、3、5、7または9に示されるアミノ酸配列を有するヒト樹状細胞膜分子、あるいは該アミノ酸配列において1個もしくは複数のアミノ酸残基の欠失、置換、挿入および/または付加を含み、かつ、該アミノ酸配列と80%以上の相同性を有する、免疫応答を制御し得るその変異体。

(2) 前記相同性が95%以上であることを特徴とする、上記(1)に記載のヒト樹状細胞膜分子またはその変異体。

【0034】(3) 上記(1)または(2)に記載のヒト樹状細胞膜分子またはその変異体をコードするDNA。

(4) 配列番号2、4、6、8または10に示される塩基配列を有するか、あるいは該塩基配列と95%以上の相同性を有することを特徴とする、上記(3)に記載のDNA。

(5) 上記(1)または(2)に記載のヒト樹状細胞膜分子もしくはその変異体またはそれらの断片と特異的に免疫結合する抗体。

【0035】(6) 免疫学的に未成熟樹状細胞を認識せず、成熟樹状細胞を認識することを特徴とする、上記(5)に記載の抗体。

(7) 前記ヒト樹状細胞膜分子の細胞外領域を認識することを特徴とする、上記(5)に記載の抗体。

(8) ポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体であることを特徴とする、上記(5)～(7)のいずれかに記載の抗体。

【0036】(9) 上記(5)～(8)のいずれかに記載の抗体を用いてヒトまたは他の動物由来の樹状細胞を分離する方法。

(10) 成熟樹状細胞を分離することを特徴とする、上記(9)に記載の方法。

(11) 上記(5)～(8)のいずれかに記載の抗体を用いて樹状細胞を検出する方法。

(12) 成熟樹状細胞を検出することを特徴とする、上記(11)に記載の方法。

【0037】本明細書中で使用する本発明の抗体に関する「特異的に免疫結合する」という用語は、本発明の抗体が本膜分子のみが有するエピトープと免疫学的に交差反応することを意味する。このようなエピトープは、例えば本発明の膜分子のアミノ酸配列と他のタンパク質のアミノ酸配列とを整列比較することによって、本質的に異なる配列部分（連続する少なくとも5アミノ酸、好ましくは少なくとも8アミノ酸、さらに好ましくは少なく

とも15アミノ酸）を選択することによって決定できる。

【0038】本明細書中で使用する「相同性」という用語は、2つ以上のアミノ酸配列または塩基配列間での配列の同一性または類似性を意味し、配列は例えば対角線図形法や頻度分布法などを含む慣用的方法で比較する。本明細書中で使用する「免疫応答を制御し得る」という用語は、本発明の天然型膜分子と同じかまたは実質的に同じT細胞活性化能を有していてもよいし、あるいは、T細胞の活性化を抑制もしくは阻害する能力を有していてもよいことを意味する。

【0039】

【発明の実施の形態】以下に本発明をさらに詳細に説明する。

#### 新規膜分子及びそれをコードするDNA

上述したように、本発明は、本膜分子がDCにおいて成熟化に伴って成熟DC特異的に発現がみられるという知見に基いている。

【0040】本発明のヒト樹状細胞膜分子は、ヒト単球から分離したmo-DCをリポポリサッカライドで刺激し、その可否に基いて成熟DCを得たのち、細胞膜を調製し、その可溶性タンパク質についてコンカナバリンAセファロースクロマトグラフィー、小麦胚アグルチニンセファロースクロマトグラフィー、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動などの手法を用いて膜タンパク質を分画し、LC/MS(特にThermoquest社製LCQ)による微量分析にかけて同定された(後述の実施例1～5参照)。さらにLC/MS法で同定された複数の部分アミノ酸配列に基くプライマーを合成し、成熟DC由来cDNAライブラリーを鋳型にしてポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を行い本発明の膜分子の遺伝子断片を増幅し取得し、この遺伝子断片をプローブとしてコロニーハイブリダイゼーションにより本発明の膜分子の遺伝子を含むクローンを選抜し、その塩基配列(配列番号2、4、6、8、10)およびアミノ酸配列(配列番号1、3、5、7、9)を決定した(後述の実施例6参照)。

【0041】本発明の膜分子(A)～(E)は、ハイドロパシープロット解析[J. Exp. Med.、157巻、105-132頁、1982年]、シグナル配列予測解析[Protein Eng.、10巻、1-6頁、1997年]の結果、いずれもシグナル配列を有するI型膜蛋白質であることが示唆された。

#### 【0042】膜分子(A)

本膜分子は430アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図1)から、27アミノ酸残基のシグナル配列、136アミノ酸残基の細胞外領域、23アミノ酸残基の膜貫通領域、244アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域はシステイン(Cys)に富んでおり、3つのCRDを有すると予想され、潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が1ヶ所

(149位)存在する。細胞外領域についてはOX40とアミノ酸一致で29%のホモロジーを有するが、CRD1についてはそのシステイン残基の位置からCRD1cである。細胞内領域には潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が3ヶ所(232位、257位、299位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が2ヶ所(257位、299位)、潜在的なチロシンキナーゼリン酸化部位が1ヶ所(413位)存在する。また356-360位はTRAF1/TRAF2/TRAF3に結合能を有する配列(PXQXT/S)である。

#### 【0043】膜分子(B)

開始メチオニンまでクローニングできていないが、これまで同定されている範囲では部分長619アミノ酸残基からなり、195アミノ酸残基の細胞外領域、19残基の膜貫通領域、405残基の細胞内領域から構成されていると考えられる(図2)。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域はシステイン残基に富んでおり、EGF様ドメインに特徴的なCXCX<sub>5</sub>GX<sub>2</sub>CやCXCX<sub>2</sub>(G/P)(F/Y/W)(X<sub>4</sub>/X<sub>8</sub>)Cに当てはまる配列を有することから、少なくとも5つのEGF様ドメインを有すると予想され、潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が3ヶ所(63位、118位、156位)存在する。細胞内ドメインには、潜在的なcAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位が3ヶ所(450位、591位、601位)、潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が9ヶ所(226位、249位、295位、361位、448位、455位、466位、473位、589位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が10ヶ所(226位、249位、285位、301位、305位、348位、359位、366位、453位、515位)、ATP/GTP-結合部位モチーフが1ヶ所(524位)存在する。本分子は、アセチルLDLレセプターとアミノ酸一致で、同定された細胞外ドメイン(部分長)について39%のホモロジーを有することから、EGF様ドメインを有することが予想される。

#### 【0044】膜分子(C)

本膜分子は468アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図3)から、21アミノ酸残基のシグナル配列、384アミノ酸残基の細胞外領域、21アミノ酸残基の膜貫通領域、43アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域には潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が存在しないが、ジスルフィド結合形成に関与する6つのシステイン残基の位置からIgV-IgC2-IgC2という3つのIgドメインからなることが予想され、潜在的なIgおよびMHCに特徴的な配列(major histocompatibility complex proteins signature)(380位)を有することからIgSFに属すると予想される。細胞内には潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が1ヶ所(461位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が1ヶ所(447位)存在する。細胞外領域全体にわたってはCD155(ポリオウイルスレセプター)

に最もホモロジーが高いが(アミノ酸一致で27%)、B7ファミリー構成員においてCD28ファミリーとの結合に重要であるとの報告があるIgVドメインについてB7-H3と29%のホモロジーを有する。

#### 【0045】膜分子(D)

本膜分子は282アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図4)から、22アミノ酸残基のシグナル配列、237アミノ酸残基の細胞外領域、17アミノ酸残基の膜貫通領域、6アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、4つのシステイン残基の位置からIgV-IgC2という2つのIgドメインからなることが予想され、またこの細胞外領域のIgV-IgC2という単位で最もホモロジーの高い分子はB7-H3(B7-homologue3)でアミノ酸一致で31%であった。潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位は7ヶ所(112位、160位、190位、196位、205位、216位、220位)存在する。

#### 【0046】膜分子(E)

本膜分子は331アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図5)から、21アミノ酸残基のシグナル配列、205アミノ酸残基の細胞外領域、22アミノ酸残基の膜貫通領域、83アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外ドメインには潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位は7ヶ所(58位、87位、137位、144位、161位、178位、203位)存在する。細胞内領域には、潜在的なcAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位が1ヶ所(251位)、潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が4ヶ所(259位、267位、290位、298位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が3ヶ所(290位、298位、325位)存在する。本分子は、CD2Fに属するCD84とアミノ酸一致で、同定された細胞外ドメインについて29%のホモロジーを有すること、Igドメインの形成に必要なシステイン残基の位置が保存されていることから、IgV-IgC2という2つのIgドメインからなることが予想され、CD2Fに属する分子であると考えられる。

【0047】本発明の膜分子群は、遺伝子クローニングおよびDNA組換え技術を利用することによって、大量合成が可能である。そのための一般的な技術として、例えばSambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)やAusubelら、Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience, N.Y. (1989)に記載されるような標準技術を使用できる。

【0048】上記標準技術によりヒト成熟DCからmRNAを取り出しcDNAライブラリーを作製する。配列番号11~15に記載された配列に基き合成した特異的プローブを用いて該ライブラリーをスクリーニングし目的のcDNAを得る

ことができる。あるいは、配列番号11~15の配列に基づいて目的分子の成熟配列を含む配列を増幅するためのセンスおよびアンチセンスプライマーを合成し、該cDNAライブラリーを鋳型にしてPCRを行い、目的のcDNAを増幅することができる。PCRは自動サーマルサイクラー(automated thermal cycler)を用いて実施するのがよく、その反応は、耐熱性ポリメラーゼ(Taqなど)、鋳型DNAおよびプライマーの存在下、DNAの変性(例えば94℃, 15~30秒)、プライマーのアニーリング(例えば55℃, 30秒~1分)、および4種類の基質(dNTP)の共存下での伸長反応(例えば72℃, 30秒~10分)を1サイクルとして約25~40サイクル実施し、さらに70~75℃で5~15分加熱することによって行うことができる。プライマーのサイズは通常少なくとも15ヌクレオチドである。

【0049】本発明の膜分子をコードするcDNAは、適当な転写/翻訳調節配列を含む発現ベクター(例えばプラスミド、ファージ、コスミド、ウイルスなど)に組み込まれて、適当な宿主細胞(真核または原核細胞)の形質転換またはトランスフェクションまたは形質導入に使用することができる。

【0050】転写/翻訳調節配列には、使用する宿主/ベクター系に応じて選択されたプロモーターおよびエンハンサーを含めることができる。プロモーターとして、細菌系では例えばP<sub>L</sub>, P<sub>R</sub>, Ptrp, Placなど、酵母系では例えばPH05, GAP, ADH, AOX1プロモーターなど、動物細胞ではSV40初期プロモーター、レトロウイルスプロモーター、ヒートショックプロモーターなどを挙げることができる。

【0051】宿主細胞にはエシェリヒア属、バチルス属、シュドモナス属などの原核細胞、サッカロマイセス属、ピチア属などの酵母類、ヒト胎児腎臓細胞、ヒト白血病細胞、アフリカミドリザル腎臓細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)などの動物細胞が挙げられる。その他、昆虫細胞や植物細胞も使用可能である。

【0052】発現ベクターは、宿主に応じて種々のものが市販または寄託されており、あるいは文献等の刊行物に記載されており、それらを使用できる。例えば細菌用としてpQE(キアゲン社)、pBluescript II SK+(ストラタジーン社)、pET(ノバジェン社)などである。ベクターによって宿主細胞を形質転換またはトランスフェクションする方法として、例えばカルシウムイオンを用いる方法、エレクトロポレーション法、プロトプラスト法、マイクロインジェクション法などが挙げられる。

【0053】形質転換またはトランスフェクトされた宿主細胞は適当な培養培地中で培養されて目的遺伝子を発現させ、産生した本発明の膜分子を培地中から、または宿主細胞中から回収する。細胞から回収する場合には、培養終了後、細胞を遠心分離等により分離し、水性緩衝液に懸濁し、音波処理、フレンチプレス、ダイノミルなどにより細胞を破碎し、無細胞抽出液を得る。膜分子の

単離精製は、タンパク質の精製に用いられる一般的な方法、例えばゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー、HPLC、電気泳動法、脱塩法、有機溶媒沈殿法などを任意に組合わせて行うことができる。

#### 【0054】変異体

本発明はまた、配列番号1、3、5、7および9に示されるアミノ酸配列を有するヒト樹状細胞膜分子に加えて、該アミノ酸配列において1個もしくは複数(好ましくは1個もしくは数個)のアミノ酸残基の欠失、置換、挿入および/または付加を含み、かつ、該アミノ酸配列と80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、最も好ましくは98%以上の相同性を有する、T細胞の活性化を制御するその変異体も提供する。

【0055】変異体は天然型膜分子の機能の全部または一部を有することができる。生体内では侵入したある種の外因性抗原に対し抗体の産生が起こるが、このとき抗原提示細胞とT細胞、B細胞が関与する。抗原提示細胞は抗原を細胞内に取り込み、これを小さくして抗原の性質を読み取る。抗原が自己以外の成分である場合には、抗体産生のためにT細胞にシグナルを伝達しT細胞を活性化する。本発明の変異体は抗体産生過程のT細胞を活性化するために使用することができる。このような変異体の実際の応用例としては、変異体をコードする遺伝子を適当な発現ベクター(例えばアデノウイルスベクター)に組み込んだのち、相同組換えにより対象のDC内のゲノムに遺伝子導入し、該遺伝子を発現させてDC膜中に該膜分子変異体をもつDCを得ることが考えられる。

【0056】或いは逆に、本変異体をT細胞の活性化を阻害もしくは抑制するために用いることも可能である。この場合、変異体は天然のDC膜上の膜分子と拮抗可能であるべきであり、例えばそのような変異体としてはT細胞の活性化に必須のドメインに欠陥を有しているものが挙げられる。

【0057】天然型膜分子と高い相同性(80%以上)を有しかつT細胞の活性化を制御する能力を有している限り、いかなる変異体も本発明の範囲内である。このような変異体は例えば、部位特異的突然変異法、PCR法などを用いて天然型膜分子に対し所望の改変(欠失、置換、挿入および/または付加)を導入することによって製造する(上記のSambrookら、およびAusubelら参照)。そのような改変として、例えば保存的アミノ酸間の置換、例えば酸性アミノ酸(アスパラギン酸とグルタミン酸)間、塩基性アミノ酸(リシンとアルギニン)間、疎水性アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリンなど)間の置換が挙げられる。

【0058】本発明の変異体を天然源等から得る場合には、塩基配列に基づいてプローブを作製し、中度または高度のストリンジент条件化でのハイブリダイゼーション

ンの後、高ストリンジェント条件下で洗浄することによって目的の変異体をコードする遺伝子を取り出し、これを適当なベクターに組み込み、発現させることによって目的の変異体を得ることができる。高ストリンジェント条件の例は、0.5M NaHPO<sub>4</sub>, 7% SDS, 1mM EDTA, 65 でのハイブリダイゼーション、その後の0.1×SSC/0.1% SDS, 68 での洗浄である(上記のAusubelら参照)。ハイブリダイゼーション条件は温度およびイオン強度を適宜選択することによって決定できるが、通常、温度が高いほど、またイオン強度が低いほどストリンジェンシーが高まる。したがって当業者は適するハイブリダイゼーション条件を選択可能である。本発明には、塩基配列と80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、最も好ましくは98%の相同性を有する、上記変異体をコードするDNAも包含される。

#### 【0059】抗体

TNFRSF、B7F、CD2Fに属する膜分子、EGF様ドメインを有する膜分子は主に活性化に伴い発現が上昇し、前記記載のようにファミリーの性質から推測して成熟DC、活性化マクロファージ、活性化単球、活性化B細胞等にも本膜分子の発現が見られることが予想される。この知見を利用することにより活性化抗原提示細胞(APC)を特異的に認識する本膜分子に対する抗体を得ることができる。

【0060】上記の特性を有するいずれの抗体も本発明に包含されるが、目的の抗体を得るための抗原エピトープは、本膜分子群のアミノ酸配列において抗原性の高い領域、表在性がある領域、二次構造をとらない可能性のある領域、他のタンパク質(特に各膜分子が属するファミリーの他のタンパク質)とホモロジーがないか又は低い領域から選択されうる。ここで抗原性の高い領域は、Parkerらの方法[Biochemistry, 25巻、5425-5432頁(1986年)]によって推定可能である。表在性がある領域は、例えばハイドロパシーインデックスを計算しプロットすることによって推定可能である。二次構造をとらない可能性のある領域は、例えば、ChouとFasmanの方法[Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol., 47巻 45-148頁(1978年)]によって推定可能である。さらに、特に各膜分子が属する他のタンパク質とホモロジーがないか又は低い領域は、各膜分子のアミノ酸配列と他のタンパク質のアミノ酸配列との相同性比較によって推定可能である。

【0061】上記の手法で推定された本膜分子の部分アミノ酸配列を基に、ペプチド合成法を利用することによって該アミノ酸配列からなるペプチドを合成することができる。目的のペプチドは、例えば、R.B. Merrifield[Science, 232巻、341-347頁(1986年)]によって開発された固相ペプチド合成に基いた市販のペプチド合成機を使用して合成し、保護基を脱離後、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー等を単独もしくは組合わせた方法によ

り精製する。得られた精製ペプチドはキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)やアルブミンなどのキャリアタンパク質と結合し免疫原として使用することができる。

【0062】さらに、遺伝子組換え本膜分子を免疫原として本膜分子に対するポリクローナル抗体あるいはモノクローナル抗体を公知の手法により作製することもできる。この場合、本膜分子、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、または他のタンパク質に関して用いられる「組換え」という用語は、これらのタンパク質が宿主細胞内で組換えDNAによって生産されたものであることを意味する。宿主細胞としては、原核生物(例えば大腸菌のような細菌)及び真核生物(例えば酵母、CHO細胞、昆虫細胞等)のいずれも使用され得る。

【0063】本発明の「抗体」はペプチド抗体、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体いずれでもよい。

「抗体」は、マウスまたは他の適した宿主動物を免疫に用いられたタンパク質に特異的に結合するであろう抗体を産生するか、産生するであろうリンパ球を引き出すために、皮下、腹腔内、または筋肉内の経路によって、抗原あるいは抗原発現細胞により免疫化することによって得られる。さらに宿主動物としてはヒト抗体遺伝子のレパトリーを有するトランスジェニック動物に抗原または抗原発現細胞を投与し、所望のヒト抗体を取得してもよい[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97巻、722-727頁(2000年)、国際公開W096/33735、W097/07671、W097/13852、W098/37757参照]。そのかわりに、リンパ球をin vitroで免疫化してもよい。宿主動物から得られた血清から、抗原に結合する画分を集め、精製することにより、ポリクローナル抗体を取得することができる。また、ハイブリドーマ細胞を形成するために、ポリエチレングリコールのような適当な融合試薬を用いて、リンパ球を骨髄腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体を作製することができる(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 59-103頁, Academic press, 1986年)。例えば本発明のモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法[Nature, 256巻、495頁(1975年)]を用いても、組換えDNA法(Cabillyら、米国特許第4816567号)を用いても作製することができる。

【0064】抗原タンパク質は本膜分子のタンパク質の全てまたは部分配列をコードするDNAを、大腸菌や酵母、昆虫細胞、動物細胞などで発現させることにより調製することができる。遺伝子組換え本膜分子は、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー等を単独もしくは組合わせた方法により精製し、この精製標品を免疫原として用いる。また、本発明の抗体は、無傷の抗体であってもよいし、あるいは(Fab')<sub>2</sub>やFabなどの抗体断片であってもよい。

【0065】また、定常領域をヒトの定常領域に置き換

えたキメラ抗体（例えばマウス-ヒトキメラ抗体；Cabillyら、米国特許4816567及びMorrisonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻、6851頁（1984年））、定常領域および超可変領域（または、Complementary-determining region；CDR）を除く全ての可変領域をヒトの配列に置き換えたヒト化抗体（Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、89巻、4285頁、1992年及びCarterら、BioTechnology、10巻、163頁、1992年）も本発明の抗体に含まれる。また、このようにして得られた本発明の抗体に対する抗体、すなわち抗イディオタイプ抗体もまた本発明

【0066】このようにして得られた本膜分子に対する各種抗体は、その特徴を生かすことができる様々な用途に使用可能である。本膜分子が成熟DCに特異的に発現が見られる分子であることを利用して、本抗体を蛍光性物質（ローダミン、フルオレサミンなど）で標識し、周知のFACSを用いて目的のDCを検出・分離したり、*in vitro*での分化を確認することができる。さらに、本膜分子はDCの成熟化に伴って発現量が顕著に上昇するタンパク質であることから、本抗体を用いてFACSにより未成熟DCと成熟DCを分離することもできる。本膜分子の検出に関しては、FACSでの検出にとどまるものではない。例えばウェスタンブロットングにおいて本抗体を1次抗体として作用させることにより検出可能であることが予想されるし、タンパク質レベルでの発現確認を行うことができる。また本抗体を固相（ポリスチレンビーズ、マイクロタイターウエル表面、ラテックスビーズなど）に結合して不均一系で、あるいは均一系で、免疫学的反応を行って相同な膜分子を検出、定量（蛍光抗体法、ELISA、ラジオイムノアッセイなどの方法使用）することができる。この場合、免疫学的反応は競合反応であってもよいし非競合反応であってもよい。また2つ以上の抗体（モノクローンまたはポリクローン）を用いるサンドイッチ法による反応も使用できる。上記における検出、定量のためには、当業界で公知のいずれの免疫学的手法も用いることができる。

【0067】その他、本膜分子の機能を評価する用途にも使用可能である。成熟DCは強力なAPCであり、MHCクラスII分子を介したCD4陽性のT細胞を刺激活性化及びMHCクラスI分子を介したCD8陽性細胞障害性T細胞を刺激活性化することが知られている。これら機能を制御し得るか否かを確認するために、アロジェニックMLR（Mixed Lymphocyte Reaction）での機能を抑制しうるか否かの確認、抗原特異的にCTLを誘導した場合にその機能を抑制しうるか否かの確認、さらにDCの抗原提示に関わる分子か否かの確認等の*in vitro*でのアッセイにも使用可能である。

【0068】本発明の抗体はさらに、*in vivo*で免疫応答を制御するために使用することもできる。本膜分子群は、前述したとおり、副刺激に関与する分子であると予

想され、T細胞活性化に関わる膜分子であると予想される。このため、本発明の抗体が本膜分子群とT細胞上のリガンドとの結合を阻害する抗体であればT細胞活性化を抑制することが期待される。このように本膜分子群の機能制御可能な抗体を作用させることでDCの機能さらにはT細胞の機能を制御することによる免疫応答を制御し得ることが期待される。さらには本膜分子および本膜分子のリガンドの可溶化型分子（すなわち、細胞外領域に相当する分子）およびこれら分子に対する抗体にも免疫応答を制御する活性が期待される。

【0069】本発明の抗体類または本膜分子の可溶化型分子を用いて本膜分子のリガンドを取得することも可能である。可溶化型本膜分子リガンドは直接本膜分子に作用し、DC上の本膜分子を介したシグナルを制御し得る。また、本膜分子のリガンドと本膜分子の相互作用をモジュレートできる低分子物質や本膜分子のリガンド及び本膜分子に関わる細胞内シグナル経路をモジュレートする低分子物質もシグナルの制御に有用である。

【0070】本発明の抗体類または本膜分子の可溶化型分子、本膜分子のリガンドの可溶化型分子、上記低分子を治療に用いる場合には、例えば癌、自己免疫疾患、臓器移植、感染症、アレルギーなどの疾患の治療に適用可能である。投与方法および投与剤型は特に制限されないが、静脈、動脈内投与、筋内投与、経口投与、座剤投与などであり、薬学的に許容可能な賦形剤や希釈剤と組合わせて経口用または非経口用に処方することができるが、好ましくは非経口投与である。投与は1日あたり1回かまたは数回に分けて行い、投与量は患者の重篤度、年齢、性別、体重などの条件に応じて決定され、副作用を併発しない範囲である。

【0071】

【実施例】以下に本発明の実施例を記載するが、本発明はこれらの実施例によって限定されないものとする。

#### 実施例1 DCの細胞膜の調製

細胞膜タンパク質の場合、元々発現量が低いこと、またハンドリングが難しいことが挙げられる。これを解決する手段の一つとして、より純度の高い細胞膜を取得する方法を確立することが必要である。細胞膜表面をコートし、これを均一に破碎することで、比重の重くなった細胞膜を密度勾配遠心により取得する方法で純度の高いDC細胞膜を調製した[J. Biol. Chem.、258巻、10062-10072頁（1983年）]。

【0072】ターゲットとしている膜分子の発現量の少なさとハンドリングの難しさから、大量のヒトDCを集めるためにアフレーシス産物（単核球画分）から単球を分離してmo-DCを大量調製した。LPS（リボポリサッカライド）刺激あり、なしを同数の細胞で実施し、同数（ $5 \times 10^6$ 細胞）の未成熟DCと成熟DCを得た。

【0073】実施例2 タンパク質の高感度検出と *in gel* digestion

Mannら [Anal. Chem., 68巻、850-858頁 (1996年)] の手法に従って銀染色によりタンパク質を検出した。酵素消化法についてはトリプシンを用いた in gel digestion 法 [Anal. Chem., 224巻、451-455頁 (1995年)] により行い、以下で使用する分析サンプルとした。

#### 【0074】実施例3 膜タンパク質の分画

実施例1で得られた細胞膜より界面活性剤を用いて細胞膜タンパク質を可溶化した後、コンカナバリンA(ConA)セファロースにアプライし、界面活性剤含有緩衝液にて洗浄した。これら素通り画分をConA FTと称した。吸着画分はメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドと界面活性剤を含有した緩衝液で溶出した (ConA EL)。ConA FTは小麦胚アグルチニンセファロース(WGA)に再度アプライし、界面活性剤含有緩衝液にて洗浄した。これら素通り画分をWGA FTと称した。吸着画分はN-アセチルグルコサミンと界面活性剤を含有した緩衝液で溶出した (WGA EL)。ConA EL、WGA EL、WGA FTを分子同定サンプルとした。これら画分をSDS-PAGEにて展開した後、実施例2の手法によりタンパク質を検出し、短冊状に切ったゲルをゲル内消化 (in gel digestion) して分析サンプルとした。

#### 【0075】実施例4 LC/MSによる微量分析

LC/MS(Thermoquest社製LCQ)を用いて、実施例3で得たサンプルを分析した。95%溶液A (0.1%ギ酸) および5%溶液B (0.08%ギ酸、80%アセトニトリル) で平衡化したPepMap逆相カラム (内径0.075mm x 長さ150mm) (LCパッキング社製) にかけて、180ナノリットル/分の流速で、5分洗浄後、67.5分かけて溶液Bの比率を50%まで直線的に上げるにより順次溶出しMSに導入した。MSに導入されたサンプルは次の繰り返しサイクルでデータ取得を行い、その配列情報を得ることとした。1. Full MS Scan :  $m/z=0 \sim 2000$  のレンジでの親イオンの分子量の観測。2. Zoom MS Scan : Full MS Scanで同定された親イオンの価数の観測。3. MS/MS Scan : Zoom MS Scanで測定された分子にHeガスをあてた場合に生じる娘イオンの観測。理論的なb,yシリーズとどれだけの本数がどれだけの強度でマッチングするかをスコア化してランクをつける同定法 (SEQUESTアルゴリズム) により同定した [J. Am. Soc. Mass Spectrom., 5巻、976-989頁 (1994年)]。

#### 【0076】実施例5 本膜分子の同定

実施例4の手法により同定された分子のうち、成熟DCのみから本膜分子群が同定された。同定対象となったフラグメントは $m/z=751.9$  (2価イオン)、 $m/z=1295.7$  (1価イオン)、 $m/z=1176.1$  (2価イオン)、 $m/z=1487.2$  (2価イオン)、 $m/z=1121.6$  (1価イオン) の5つであり、その親イオンの質量並びにMS/MSのパターンはそれぞれ本膜分子群の部分アミノ酸配列RGVEVAAGASSGGETR (分子 (A) 由来・16残基) (配列番号11)、GPCPAGFYGLGCR (分子 (B) 由来・13残基) (配列番号12)、TAAWFMANV

QVSGGGPSISLVMK (分子 (C) 由来・23残基) (配列番号13)、HSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIK (分子 (D) 由来・29残基) (配列番号14)、SPEIHVTNPK (分子 (E) 由来・10残基) (配列番号15) に非常に良く帰属された。これら部分配列のnon-redundant DNA databaseに対するホモロジーサーチの結果、これら部分配列を有する塩基配列は他に存在しないことが明らかとなった。

#### 【0077】実施例6 本膜分子の遺伝子クローニング

実施例5で帰属された各分子の部分アミノ酸配列をヒトゲノムデータベースよりORF(open reading frame)を予測したデータベース(Ensembl Genscan)に対してサーチを実施したところ、それぞれ(A)AP000763.00001、(B)AC005500.00001、(C)AC006064.00001、(D)AL080312.00001、(E)AC012471.00021に記載している遺伝子であることが判明した。Ensembl Genscanはデータベースとしては優れているものの、5'側、3'側はredundancyが大きく誤った配列が含まれている例が多々ある。そこで、実施例5で明らかとなった部分アミノ酸配列近辺に対応するプライマーを設計し、ベクタープライマーとのnested PCRにより部分長取得を試みた。得られた遺伝子断片により目的の塩基配列を含んだものを選抜した。この遺伝子断片をプローブとしてコロニーハイブリダイゼーションにより本膜分子群の遺伝子を含むクローンを選抜し、塩基配列を決定した。推定ORF構造を配列番号2、4、6、8、10に、推定されるアミノ酸配列を配列番号1、3、5、7、9に示す。

#### 【0078】本膜分子群の推定アミノ酸配列の一次構造

についてKyteとDoolittleの方法 (J. Exp. Med., 157巻、105-132頁、1982年) に従い、ハイドロパシープロット解析を行なった (図1~図5)。その結果、本膜分子群 (A) ~ (E) はN末端にシグナル配列を有するI型の細胞膜貫通タンパク質であることが明らかとなった。

【0079】(A) 本膜分子は430アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果 (図1) から、27アミノ酸残基のシグナル配列、136アミノ酸残基の細胞外領域、23アミノ酸残基の膜貫通領域、244アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域はシステイン残基に富んでおり、3つのCRDを有すると予想され、潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が1ヶ所 (149位) 存在する。細胞外領域についてはOX40(CD134)とアミノ酸一致で29%のホモロジーを有するが、CRD1についてはそのシステイン残基の位置からCRD1cである。細胞内領域は他のTNFRSF分子には他に例を見ないほど長い。DDは有さず、潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が3ヶ所 (232位、257位、299位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が2ヶ所 (257位、299位)、潜在的なチロシンキナーゼリン酸化部位が1ヶ所 (413位) 存在する。また356~360位はTRAF1/TRAF2/TRAF3に結合能を有する配列(PXQXT/S)である。

【0080】(B) 開始メチオニンまでクローニングできていないが、これまで同定されている範囲では部分長619アミノ酸残基からなり、195アミノ酸残基の細胞外領域、19残基の膜貫通領域、405残基の細胞内領域から構成されていると考えられる(図2)。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域はシステイン残基に富んでおり、EGF様ドメインに特徴的なCX<sub>2</sub>GX<sub>2</sub>CやCXCX<sub>2</sub>(G/P)(F/Y/W)(X<sub>4</sub>/X<sub>8</sub>)Cに当てはまる配列を有することから、少なくとも5つのEGF様ドメインを有すると予想され、潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が3ヶ所(63位、118位、156位)存在する。細胞内ドメインには、潜在的なcAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位が3ヶ所(450位、591位、601位)、潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が9ヶ所(226位、249位、295位、361位、448位、455位、466位、473位、589位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が10ヶ所(226位、249位、285位、301位、305位、348位、359位、366位、453位、515位)、ATP/GTP-結合部位モチーフが1ヶ所(524位)存在する。本分子はアセチルLDLレセプターとアミノ酸一致で、同定された細胞外ドメイン(部分長)において39%のホモロジーを有することからもEGF様ドメインを有することが予想される。

【0081】(C) 本膜分子は468アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図3)から、21アミノ酸残基のシグナル配列、384アミノ酸残基の細胞外領域、21アミノ酸残基の膜貫通領域、43アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外領域には潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位が存在しないが、ジスルフィド結合形成に関与する6つのシステイン残基の位置からIgV-IgC2-IgC2という3つのIgドメインからなることが予想され、潜在的なIgおよびMHCに特徴的な配列(major histocompatibility complex proteins signature)(380位)を有することからもIgSFに属すると予想される。細胞内には潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が1ヶ所(461位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が1ヶ所(447位)存在する。細胞外領域全体にわたってはCD155(ポリオウイルスレセプター)に最もホモロジーが高いが(アミノ酸一致で27%)、B7ファミリー構成員においてCD28ファミリーとの結合に重要であるとの報告があるIgVドメインについてB7-H3と29%のホモロジーを有する。

【0082】(D) 本膜分子は282アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図4)から、22アミノ酸残基のシグナル配列、237アミノ酸残基の細胞外領域、17アミノ酸残基の膜貫通領域、6アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、4つのシステイン残基の位置からIgV-IgC2という2つのIgド

メインからなることが予想され、またこの細胞外領域のIgV-IgC2という単位で最もホモロジーの高い分子はB7-H3(B7-homologue3)でアミノ酸一致で31%であった。潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位は7ヶ所(112位、160位、190位、196位、205位、216位、220位)存在する。

【0083】(E) 本膜分子は331アミノ酸残基からなり、ハイドロパシープロット解析の結果(図5)から、21アミノ酸残基のシグナル配列、205アミノ酸残基の細胞外領域、22アミノ酸残基の膜貫通領域、83アミノ酸残基の細胞内領域から構成されていると考えられる。さらにホモロジー検索並びにモチーフ検索の結果から、細胞外ドメインには潜在的なアスパラギン結合型糖鎖付加部位は7ヶ所(58位、87位、137位、144位、161位、178位、203位)存在する。細胞内領域には、潜在的なcAMP-およびcGMP-依存性プロテインキナーゼリン酸化部位が1ヶ所(251位)、潜在的なプロテインキナーゼCリン酸化部位が4ヶ所(259位、267位、290位、298位)、潜在的なカゼインキナーゼIIリン酸化部位が3ヶ所(290位、298位、325位)存在する。本分子はCD2Fに属するCD84とアミノ酸一致で、同定された細胞外ドメインにおいて29%のホモロジーを有すること、Igドメインの形成に必要なシステイン残基の位置が保存されていることから、IgV-IgC2という2つのIgドメインからなることが予想され、CD2Fに属する分子であると考えられる。

#### 【0084】実施例7 本膜分子に対するペプチド抗体の設計とペプチド抗体作製

上記の本膜分子に対する特異的ペプチド抗体を作製するために本膜分子の推定アミノ酸配列から設計を行なう。まず、Parkerの法則(前述)に従い抗原性の高い部分を選択し、これらの中からChouとFasmanの方法(前述)に基づき表在性がある部分、二次構造を取らない可能性のある部分、さらに糖鎖付加が予想されない部分、システイン残基を含まない部分について、シングルペプチドを合成する。この配列のC末端にさらにシステイン残基を加えたシングルペプチドを合成する。このシングルペプチドを精製し、約0.2mg/mlの濃度で約1mg/mlのキーホールリンペットヘモシアニン(KLH)に対してシステイン残基を介してコンジュゲートする。このKLH-結合ペプチド(約100μg)を免疫原として数回繰り返しウサギに免疫し、ペプチド抗体を作製する。

#### 【0085】

【発明の効果】本発明により、DCを他の血球系細胞から選択的に高い純度で分離することができるのみならず、成熟DCと未成熟DCとの分離も可能とすることから、DC療法への該細胞の供給を可能とする。分離されたDCは、抗原をパルスしたのち、再び患者に戻すことにより癌ワクチンとして利用するなどの用途が期待される。また、本膜分子に対する抗体、あるいは本膜分子の可溶性型分子を用いてDCと他の免疫担当細胞との相互作用を阻害する

ことで免疫応答を制御し得ることも期待される。

【配列表】

【0086】

SEQUENCE LISTING

<110> Kirin Beer Kabushiki Kais  
ha

<120> New dendritic cell membrane molecules and DNA encoding  
the same

<130> P01-0582

<140>

<141>

<160> 15

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 429

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Lys Pro Ser Leu Leu Cys Arg Pro Leu  
Ser Cys Phe Leu Met Leu  
1 5 10 15

Leu Pro Trp Pro Leu Ala Thr Leu Thr Ser  
Thr Thr Leu Trp Gln Cys  
20 25 30

Pro Pro Gly Glu Glu Pro Asp Leu Asp Pro  
Gly Gln Gly Thr Leu Cys  
35 40 45

Arg Pro Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Ala  
Ala Trp Gly Ser Ser Pro  
50 55 60

Cys Gln Pro His Ala Arg Cys Ser Leu Trp  
Arg Arg Leu Glu Ala Gln  
65 70 75 80

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

Trp Phe Gly Pro Trp Gly Val Pro Arg Val  
Pro Cys Gln Pro Cys Ser  
100 105 110

Trp Ala Pro Leu Gly Thr His Gly Cys Asp  
Glu Trp Gly Arg Arg Ala  
115 120 125

Arg Arg Gly Val Glu Val Ala Ala Gly Ala  
Ser Ser Gly Gly Glu Thr  
130 135 140

Arg Gln Pro Gly Asn Gly Thr Arg Ala Gly  
Gly Pro Glu Glu Thr Ala  
145 150 155 1

60  
Ala Gln Tyr Ala Val Ile Ala Ile Val Pro

260                      265                      270  
 Arg Ile Cys Pro His Arg His His Leu His  
 Thr Val Gln Gly Leu Ala  
 275                      280                      285  
 Ser Leu Ser Gly Pro Cys Cys Ser Arg Cys  
 Ser Gln Lys Lys Trp Pro  
 290                      295                      300  
 Glu Val Leu Leu Ser Pro Glu Ala Val Ala  
 Ala Thr Thr Pro Val Pro  
 305                      310                      315                      3  
 20  
  
 Ser Leu Leu Pro Asn Pro Thr Arg Val Pro  
 Lys Ala Gly Ala Lys Ala  
 325                      330                      335  
 Gly Arg Gln Gly Glu Ile Thr Ile Leu Ser  
 Val Gly Arg Phe Arg Val  
 340                      345                      350  
 Ala Arg Ile Pro Glu Gln Arg Thr Ser Ser  
 Met Val Ser Glu Val Lys  
 355                      360                      365  
 Thr Ile Thr Glu Ala Gly Pro Ser Trp Gly  
 Asp Leu Pro Asp Ser Pro  
 370                      375                      380  
 Gln Pro Gly Leu Pro Pro Glu Gln Gln Ala  
 Leu Leu Gly Ser Gly Gly  
 385                      390                      395                      4  
 00  
 Ser Arg Thr Lys Trp Leu Lys Pro Pro Ala  
 Glu Asn Lys Ala Glu Glu  
 405                      410                      415  
 Asn Arg Tyr Val Val Arg Leu Ser Glu Ser  
 Asn Leu Val  
 420                      425

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 1293

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

atgaagccaa gtctgctgtg cggcccctg tcct  
gcttcc ttatgctgct gccctggcct 60

ctcgccaccc tgacatcaac aaccctttgg cagt  
gcccac ctggggagga gcccgacctg 120

gacccagggc agggcacatt atgcaggccc tgcc  
ccccag gcaccttctc agctgcatgg 180

ggctccagcc catgccagcc ccatgcccgt tgca  
gccttt ggaggaggct ggaggcccag 240

gtgggcatgg caactcgaga tacactctgt ggag  
actgct ggcctgggtg gtttggcct 300

tggggggttc cccgcgttcc atgtcaacca tggt  
cctggg cacctctggg tactcatggc 360

tgtgatgagt gggggcggcg ggcccagcgt ggcg  
tggagg tggcagcagg ggccagcagc 420

<211> 619  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 Cys His Pro Val Asp Gly Thr Cys Ala Cys  
 Glu Pro Gly Tyr Arg Gly  
           1                  5                  10                  15  
 Lys Tyr Cys Arg Glu Ala Arg Gly Pro Cys  
 Pro Ala Gly Phe Tyr Gly  
                           20                  25                  30  
 Leu Gly Cys Arg Arg Arg Cys Gly Gln Cys  
 Lys Gly Gln Gln Pro Cys  
                           35                  40                  45  
 Thr Val Ala Glu Gly Arg Cys Leu Thr Cys  
 Glu Pro Gly Trp Asn Gly  
                           50                  55                  60  
 Thr Lys Cys Asp Gln Pro Cys Ala Thr Gly  
 Phe Tyr Gly Glu Gly Cys  
           65                  70                  75                  80  
  
 Ser His Arg Cys Pro Pro Cys Arg Asp Gly  
 His Ala Cys Asn His Val  
                           85                  90                  95  
 Thr Gly Lys Cys Thr Arg Cys Asn Ala Gly  
 Trp Ile Gly Asp Arg Cys  
                           100                  105                  110  
 Glu Thr Lys Cys Ser Asn Gly Thr Tyr Gly  
 Glu Asp Cys Ala Phe Val  
                           115                  120                  125  
 Cys Ala Asp Cys Gly Ser Gly His Cys Asp  
 Phe Gln Ser Gly Arg Cys  
           130                  135                  140  
 Leu Cys Ser Pro Gly Val His Gly Pro His  
 Cys Asn Val Thr Cys Pro  
   145                  150                  155                  1  
 60  
  
 Pro Gly Leu His Gly Ala Asp Cys Ala Gln  
 Ala Cys Ser Cys His Glu  
                           165                  170                  175  
 Asp Thr Cys Asp Pro Val Thr Gly Ala Cys  
 His Leu Glu Thr Asn Gln  
                           180                  185                  190  
 Arg Lys Gly Val Met Gly Ala Gly Ala Leu  
 Leu Val Leu Leu Val Cys  
                           195                  200                  205  
 Leu Leu Leu Ser Leu Leu Gly Cys Cys Cys  
 Ala Cys Arg Gly Lys Asp  
           210                  215                  220  
 Pro Thr Arg Arg Glu Leu Ser Leu Gly Arg  
 Lys Lys Ala Pro His Arg  
   225                  230                  235                  2  
 40

355	360	365	
Glu Gly Pro Gly Gly Ala Leu Tyr Ala Arg			
Val Ala Arg Arg Glu Ala			
370	375	380	
Arg Pro Ala Arg Ala Arg Gly Glu Ile Gly			
Gly Leu Ser Leu Ser Pro			
385	390	395	4
00			
Ser Pro Glu Arg Arg Lys Pro Pro Pro Pro			
Asp Pro Ala Thr Lys Pro			
405	410	415	
Lys Val Ser Trp Ile His Gly Lys His Ser			
Ala Ala Ala Ala Gly Arg			
420	425	430	
Ala Pro Ser Pro Pro Pro Pro Gly Ser Glu			
Ala Ala Pro Ser Pro Ser			
435	440	445	
Lys Arg Lys Arg Thr Pro Ser Asp Lys Ser			
Ala His Thr Val Glu His			
450	455	460	
Gly Ser Pro Arg Thr Arg Asp Pro Thr Pro			
Arg Pro Pro Gly Leu Pro			
465	470	475	4
80			
Glu Glu Ala Thr Ala Leu Ala Ala Pro Ser			
Pro Pro Arg Ala Arg Ala			
485	490	495	
Arg Gly Arg Gly Pro Gly Leu Leu Glu Pro			
Thr Asp Ala Gly Gly Pro			
500	505	510	
Pro Arg Ser Ala Pro Glu Ala Ala Ser Met			
Leu Ala Ala Glu Leu Arg			
515	520	525	
Gly Lys Thr Arg Ser Leu Gly Arg Ala Glu			
Val Ala Leu Gly Ala Gln			
530	535	540	
Gly Pro Arg Glu Lys Pro Ala Pro Pro Gln			
Lys Ala Lys Arg Ser Val			
545	550	555	5
60			
Pro Pro Ala Ser Pro Ala Arg Ala Pro Pro			
Ala Thr Glu Thr Pro Gly			
565	570	575	
Pro Glu Lys Ala Ala Thr Asp Leu Pro Ala			
Pro Glu Thr Pro Arg Lys			
580	585	590	
Lys Thr Pro Ile Gln Lys Pro Pro Arg Lys			
Lys Ser Arg Glu Ala Ala			
595	600	605	
Gly Glu Leu Gly Arg Ala Gly Ala Pro Thr			
Leu			
610	615		

gcgctgctcg tcctgctcgt ctgcctgctg ctct  
 cgctgc tcggctgctg ctgcgcttgc 660  
 cgcggaagg accctacgcg ccgggagctt tcgc  
 ttggga ggaagaaggc gccgcaccga 720  
 ctatgcgggc gcttcagtcg catcagcatg aagc  
 tgcccc ggatcccgt ccggaggcag 780  
 aaactacca aagtcgtagt ggcccaccac gacc  
 tggata acacactcaa ctgcagcttc 840  
 ctggagccac cctcagggt ggagcagccc tcac  
 catcct ggtcctctcg ggcctccttc 900  
 tcctcgtttg acaccactga tgaaggcctt gtgt  
 actgtg taccctatga ggaggacca 960  
 gcggagagcc gggaccccga agtcccact gtcc  
 ctgccg aggcgcccgc gccgtcccct 1020  
 gtgcccttga ccacgccagc ctccgccgag gagg  
 cgatac ccctccccgc gtcctccgac 1080  
 agcgagcggc cggcgtccag cgtggagggg cccg  
 gagggg ctctgtacgc gcgctggcc 1140  
 cgacgcgagg cccggcccgc ccggcccgg ggcg  
 agattg gggcctgtc gctgtcgcca 1200  
 tcgcccgagc gcaggaaacc gccgccact gacc  
 ccgcca ccaagcctaa ggtgtcctgg 1260  
 atccacggca agcacagcgc cgtgcagct ggcc  
 gtgcgc cctcaccacc gccgccaggc 1320  
 tccgaggccg cgcccagccc cagcaagagg aaac  
 ggacgc ccagcgaaa atcggcgcat 1380  
 acggtcgaac acggcagccc ccggaccgc gacc  
 caacgc cgcgcccccc cgggctgccc 1440  
 gaggaggcga cagccctcgc tgcgccctcg ccgc  
 ccaggg cccgagcgcg gggcccgcgc 1500  
 cccggcctct tggagccac ggacgccggc ggtc  
 ccccgc gaagcgcgcc cgaggctgcc 1560  
 tccatgttgg ccgctgagct gcgcgcaag actc  
 gcagcc tggccgcgc cgaggtggcc 1620  
 ctgggcgcgc agggccccag ggaaaagccg gcgc  
 cccac agaaagcaa gcgctccgtg 1680  
 ccgccagcct cggcccccgc cgcgccccca gcga  
 ccgaaa ccccggggcc tgagaaggcg 1740  
 gcgaccgact tgcccgcgcc tgagaccccc cgga  
 agaaga cccccatcca gaagccgccc 1800  
 cgcaagaaga gccgggaggc ggcgggcgag ctgg  
 gcaggg cgggcgcacc caccctgtag 1860  
 <210> 5  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 Met Gly Thr Gln Glu Gly Trp Cys Leu Leu  
 Leu Cys Leu Ala Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Ala Ala Glu Thr Lys Pro His Pro Ala  
 Glu Gly Gln Trp Arg Ala  
 20 25 30

	180	185	190	
Val Met Thr Gln Thr Gln Ser Leu Ser Phe				
Leu Leu Gly Ser Ser Ala				
	195	200	205	
Ser Leu Asp Cys Gly Phe Ser Met Ala Pro				
Gly Leu Asp Leu Ile Ser				
	210	215	220	
Val Glu Trp Arg Leu Gln His Lys Gly Arg				
Gly Gln Leu Val Tyr Ser				
225	230	235	2	
40				
Trp Thr Ala Gly Gln Gly Gln Ala Val Arg				
Lys Gly Ala Thr Leu Glu				
	245	250	255	
Pro Ala Gln Leu Gly Met Ala Arg Asp Ala				
Ser Leu Thr Leu Pro Gly				
	260	265	270	
Leu Thr Ile Gln Asp Glu Gly Thr Tyr Ile				
Cys Gln Ile Thr Thr Ser				
	275	280	285	
Leu Tyr Arg Ala Gln Gln Ile Ile Gln Leu				
Asn Ile Gln Ala Ser Pro				
	290	295	300	
Lys Val Arg Leu Ser Leu Ala Asn Glu Ala				
Leu Leu Pro Thr Leu Ile				
305	310	315	3	
20				
Cys Asp Ile Ala Gly Tyr Tyr Pro Leu Asp				
Val Val Val Thr Trp Thr				
	325	330	335	
Arg Glu Glu Leu Gly Gly Ser Pro Ala Gln				
Val Ser Gly Ala Ser Phe				
	340	345	350	
Ser Ser Leu Arg Gln Ser Val Ala Gly Thr				
Tyr Ser Ile Ser Ser Ser				
	355	360	365	
Leu Thr Ala Glu Pro Gly Ser Ala Gly Ala				
Thr Tyr Thr Cys Gln Val				
	370	375	380	
Thr His Ile Ser Leu Glu Glu Pro Leu Gly				
Ala Ser Thr Gln Val Val				
385	390	395	4	
00				
Pro Pro Glu Arg Arg Thr Ala Leu Gly Val				
Ile Phe Ala Ser Ser Leu				
	405	410	415	
Phe Leu Leu Ala Leu Met Phe Leu Gly Leu				
Gln Arg Arg Gln Ala Pro				
	420	425	430	
Thr Gly Leu Gly Leu Leu Gln Ala Glu Arg				
Trp Glu Thr Thr Ser Cys				
	435	440	445	

tggttcatgg ccaacgtgca ggtctctgga gggg  
 gaccta gcatctcctt ggtgatgaag 480  
 actcccaggg tgcgaagaa tgagggtgctc tggc  
 acccaa cgctgaactt gccactgagc 540  
 ccccagggga ctgtgcgaac tgacgtggag ttcc  
 aggtga tgacacagac ccaatccctg 600  
 agcttcctgc tggggtcctc agcctccttg gact  
 gtggct tctccatggc accgggcttg 660  
 gacctcatca gtgtggagtg gcgactgcag caca  
 agggca ggggtcagtt ggtgtacagc 720  
 tggaccgcag ggcaggggca ggctgtgcgg aagg  
 gcgcta ccctggagcc tgcacaactg 780  
 ggcatggcca gggatgcctc cctcacctg cccg  
 gcctca ctatacagga cgaggggacc 840  
 tacatttggc agatcaccac ctctctgtac cgag  
 ctacgc agatcatcca gctcaacatc 900  
 caagcttccc ctaaagtacg actgagcttg gcaa  
 acgaag ctctgctgcc caccctcatc 960  
 tgcgacattg ctggctatta ccctctggat gtgg  
 tggatga cgtggaccg agaggagctg 1020  
 ggtgatccc cagcccaagt ctctggtgcc tcct  
 tctcca gcctcaggca aagcgtggca 1080  
 ggcacctaca gcatctcctc ctctctcacc gcag  
 aacctg gctctgcagg tgccacttac 1140  
 acctgccagg tcacacacat ctctctggag gagc  
 cccttg gggccagcac ccaggttgtc 1200  
 ccaccagagc ggagaacagc ctggggagtc atct  
 ttgcca gcagtctctt ccttcttga 1260  
 ctgatgttcc tggggcttca gagacggcaa gcac  
 ctacag gacttgggct gcttcaggct 1320  
 gaacgctggg agaccacttc ctgtgctgac acac  
 agagct cccatctcca tgaagaccgc 1380  
 acagcgcgtg taagccagcc cagctga

1407

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 282

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp

Ser Ile Ile Ser Ile Ile

1

5

10

15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile

Ile Gly Phe Gly Ile Ser

20

25

30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val

Ala Ser Ala Gly Asn Ile

35

40

45

Gly Glu Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe

Glu Pro Asp Ile Lys Leu

50

55

60

Ser Asp Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr  
 Ile Asn Asn Thr Tyr Ser  
 210 215 220  
 Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala  
 Thr Gly Asp Ile Lys Val  
 225 230 235 240  
 Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His  
 Leu Gln Leu Leu Asn Ser  
 245 250 255  
 Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe  
 Ala Ile Ser Trp Ala Leu  
 260 265 270  
 Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys

275 280  
 <210> 8  
 <211> 849  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8  
 atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agca  
 taatta gcatcatcat tattctggct 60  
 ggagcaattg cactcatcat tggctttggt attt  
 cagggga gacactccat cacagtcaact 120  
 actgtcgcct cagctgggaa cattggggag gatg  
 gaatcc tgagctgcac ttttgaacct 180  
 gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggc  
 tgaagg aagtggtttt aggcttggtc 240  
 catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcgg  
 agcagg atgaaatgtt cagaggccgg 300  
 acagcagtgt ttgctgatca agtgatagtt ggca  
 atgcct ctttgcggct gaaaaacgtg 360  
 caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tata  
 tcatca cttctaaagg caaggggaat 420  
 gctaaccttg agtataaac tggagccttc agca  
 tgccgg aagtgaatgt ggactataat 480  
 gccagctcag agaccttgcg gtgtgaggct cccc  
 gatggt tccccagcc cacagtggtc 540  
 tgggcatccc aagttgacca gggagccaac ttct  
 cggaag tctccaatac cagctttgag 600  
 ctgaactctg agaatgtgac catgaaggtt gtgt  
 ctgtgc tctacaatgt tacgatcaac 660  
 aacacatact cctgtatgat tgaaaatgac attg  
 ccaaag caacagggga tatcaaagtg 720  
 acagaatcgg agatcaaaag gcggagtcac ctac  
 agctgc taaactcaaa ggctttctctg 780  
 tgtgtctctt ctttctttgc catcagctgg gcac  
 ttctgc ctctcagccc ttacctgatg 840  
 ctaaaataa

849

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 331

115                      120                      125  
 Gln Leu Arg Asn Ile Gln Val Thr Asn His  
 Ser Gln Leu Phe Gln Asn  
 130                      135                      140  
 Met Thr Cys Glu Leu His Leu Thr Cys Ser  
 Val Glu Asp Ala Asp Asp  
 145                      150                      155                      1  
 60  
  
 Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly  
 Asn Thr Leu Ser Ser Gln  
 165                      170                      175  
 Pro Asn Leu Thr Val Ser Trp Asp Pro Arg  
 Ile Ser Ser Glu Gln Asp  
 180                      185                      190  
 Tyr Thr Cys Ile Ala Glu Asn Ala Val Ser  
 Asn Leu Ser Phe Ser Val  
 195                      200                      205  
 Ser Ala Gln Lys Leu Cys Glu Asp Val Lys  
 Ile Gln Tyr Thr Asp Thr  
 210                      215                      220  
 Lys Met Ile Leu Phe Met Val Ser Gly Ile  
 Cys Ile Val Phe Gly Phe  
 225                      230                      235                      2  
 40  
 Ile Ile Leu Leu Leu Leu Val Leu Arg Lys  
 Arg Arg Asp Ser Leu Ser  
 245                      250                      255  
 Leu Ser Thr Gln Arg Thr Gln Gly Pro Glu  
 Ser Ala Arg Asn Leu Glu  
 260                      265                      270  
 Tyr Val Ser Val Ser Pro Thr Asn Asn Thr  
 Val Tyr Ala Ser Val Thr  
 275                      280                      285  
 His Ser Asn Arg Glu Thr Glu Ile Trp Thr  
 Pro Arg Glu Asn Asp Thr  
 290                      295                      300  
 Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser  
 Lys Glu Ser Lys Pro Thr  
 305                      310                      315                      3  
 20  
  
 Phe Ser Arg Ala Thr Ala Leu Asp Asn Val  
 Val  
 325                      330

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 996

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 10

atgttggtggc tgttccaatc gctcctgttt gtct

tctgct ttggcccagg gaatgtagtt 60

tcacaaagca gcttaacccc attgatggtg aacg

ttttccaggg caactgccct tgacaatgic gtgt  
aa 996

<210> 11  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 11  
Arg Gly Val Glu Val Ala Ala Gly Ala Ser  
Ser Gly Gly Glu Thr Arg  
1 5 10 15  
<210> 12  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 12  
Gly Pro Cys Pro Ala Gly Phe Tyr Gly Leu  
Gly Cys Arg  
1 5 10  
<210> 13  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 13  
Thr Ala Ala Trp Phe Met Ala Asn Val Gln  
Val Ser Gly Gly Gly Pro  
1 5 10 15  
  
Ser Ile Ser Leu Val Met Lys  
20  
<210> 14  
<211> 29  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
<400> 14  
His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser  
Ala Gly Asn Ile Gly Glu  
1 5 10 15  
Asp Gly Ile Leu Ser Cys Thr Phe Glu Pro  
Asp Ile Lys  
20 25  
<210> 15 27 28

【図面の簡単な説明】211> 10

【図1】本膜分子（A）の推定アミノ酸配列の一次構造についてKyteとDoolittleの方法（J. Exp. Med., 157:105-132, 1982）に従って行ったハイドロパシープロットを示す。

【図2】本膜分子（B）の推定アミノ酸配列の一次構造についてKyteとDoolittleの方法（J. Exp. Med., 157:1

05-132, 1982）に従って行ったハイドロパシープロットを示す。

【図3】本膜分子（C）の推定アミノ酸配列の一次構造についてKyteとDoolittleの方法（J. Exp. Med., 157:105-132, 1982）に従って行ったハイドロパシープロットを示す。

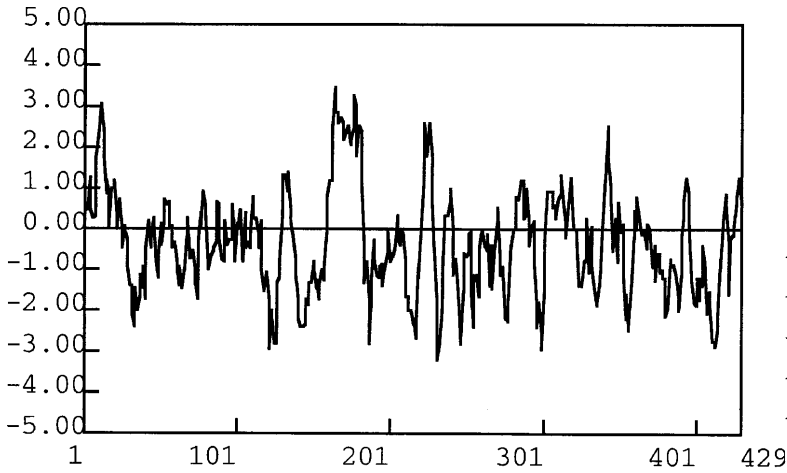
【図4】本膜分子（D）の推定アミノ酸配列の一次構造

についてKyteとDoolittleの方法 (J. Exp. Med., 157:105-132, 1982) に従って行ったハイドロパシープロットを示す。

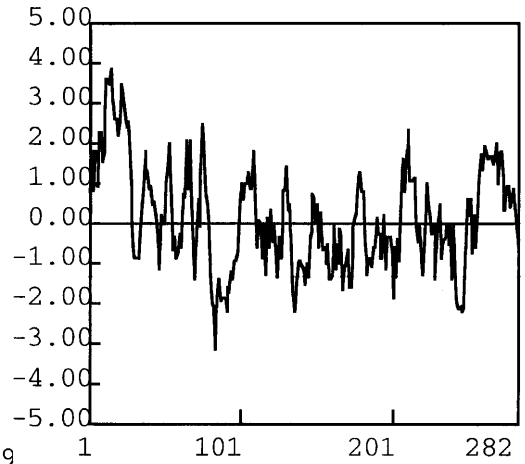
\*についてKyteとDoolittleの方法 (J. Exp. Med., 157:105-132, 1982) に従って行ったハイドロパシープロットを示す。

【図5】本膜分子 ( E ) の推定アミノ酸配列の一次構造\*

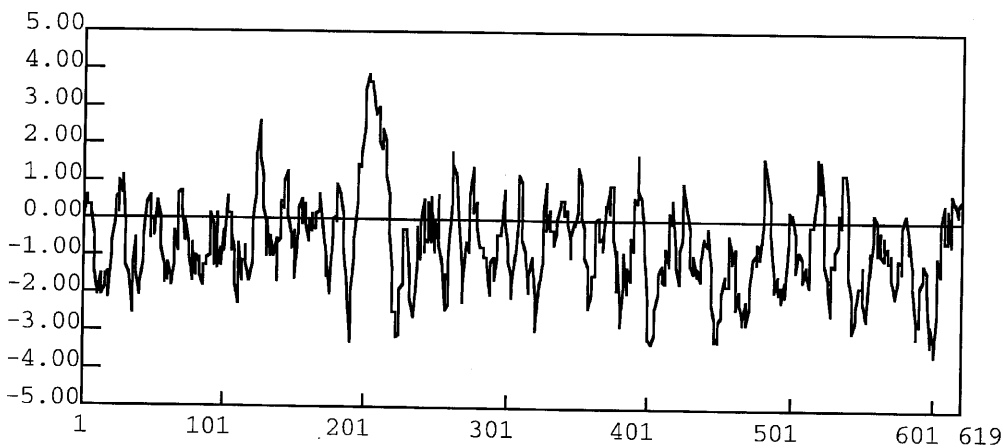
【図1】



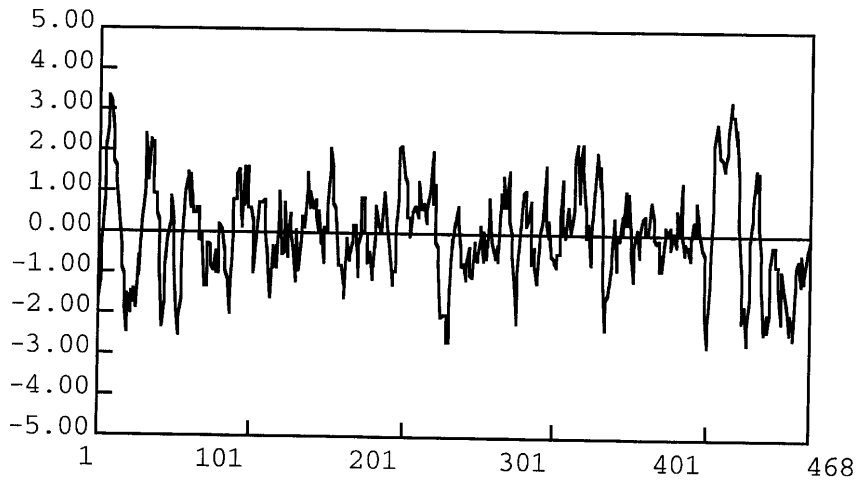
【図4】



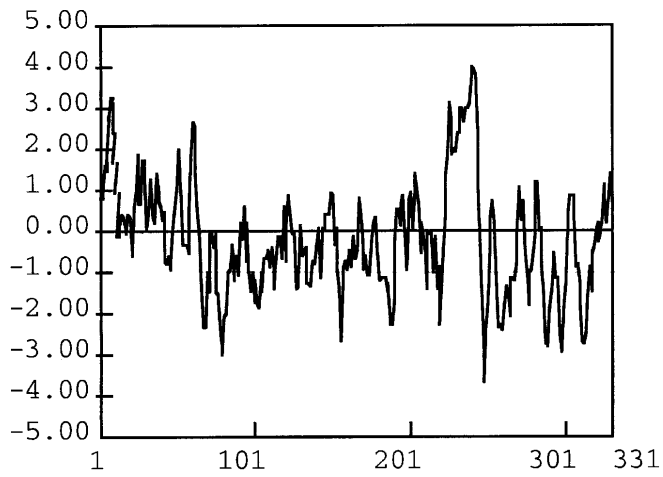
【図2】



【図3】



【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード(参考)
G 0 1 N	33/15	G 0 1 N	D 4 H 0 4 5
	33/50		M
	33/53		
		33/566	
	33/566	C 1 2 P	21/08
// C 1 2 P	21/08	C 1 2 N	15/00
			5/00
			Z N A A
			E

Fターム(参考) 2G045 AA24 AA40 BA11 BB50 DA13  
DA36 FB02 FB03  
4B024 AA01 AA11 BA31 BA80 CA03  
HA15  
4B063 QA01 QQ08 QR48 QR55 QS33  
4B064 AG27 CA10 CA19 CC01 CC24  
DA01 DA13  
4B065 AA94X BA25 BA30 CA44  
CA46  
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40  
DA75 DA76 DA86 EA20 EA50  
FA71 FA72 FA74

专利名称(译)	新型树突细胞膜分子和编码它的DNA		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003052374A</a>	公开(公告)日	2003-02-25
申请号	JP2001243668	申请日	2001-08-10
[标]申请(专利权)人(译)	麒麟麦酒株式会社		
申请(专利权)人(译)	麒麟麦酒株式会社		
[标]发明人	渡会浩志 山口泰範		
发明人	渡会 浩志 山口 泰範		
IPC分类号	G01N33/50 C07K14/47 C07K16/18 C12N5/07 C12N5/0783 C12N5/0784 C12N5/09 C12N15/09 C12P21/08 C12Q1/02 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 C12N5/06		
FI分类号	C07K14/47 C07K16/18 C12Q1/02 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12P21/08 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.E C12N15/00.A C12N15/00.AZN.A C12N5/00.202.L C12N5/00.202.M C12N5/00.202.U C12N5/0783 C12N5/0784 C12N5/09		
F-TERM分类号	2G045/AA24 2G045/AA40 2G045/BA11 2G045/BB50 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA31 4B024/BA80 4B024/CA03 4B024/HA15 4B063/QA01 4B063/QQ08 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QS33 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC01 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA94X 4B065/BA25 4B065/BA30 4B065/CA44 4B065/CA46 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA71 4H045/FA72 4H045/FA74		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

解决的问题：提供通过人树突状细胞成熟表达的新型人树突状细胞膜分子。新型人树突状细胞膜分子或其变体，编码该膜分子或其变体的DNA，与该膜分子或其变体或其片段特异性免疫结合的抗体，以及一种使用抗体分离或检测树突状细胞的方法。

【图2】

