(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2003－525633
(P2003－525633A)

(43)公表日 平成15年9月2日(2003.9.2)

(51)Int.Cl[7]	識別記号	ＦＩ		テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ 15/09	ZNA	Ａ６１Ｋ 39/395	Ｄ	２Ｇ０４５
Ａ６１Ｋ 38/00			Ｎ	４Ｂ０２４
39/395		48/00		４Ｂ０６３
		Ａ６１Ｐ 1/00		４Ｂ０６４
48/00		3/00		４Ｂ０６５

審査請求　未請求　予備審査請求（全244数）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2001－565900(P2001－565900)

(86)(22)出願日　平成13年3月5日(2001.3.5)
(85)翻訳文提出日　平成14年9月2日(2002.9.2)
(86)国際出願番号　PCT/US01/07116
(87)国際公開番号　WO01/066746
(87)国際公開日　平成13年9月13日(2001.9.13)
(31)優先権主張番号　60/186,606
(32)優先日　平成12年3月3日(2000.3.3)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　60/187,247
(32)優先日　平成12年3月6日(2000.3.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　キュラジェン　コーポレイション
アメリカ合衆国　コネチカット州　06511　ニュー　ヘイブン　ロング　ウォーフ　ドライブ　555
(72)発明者　パディガル，　ムラリドハラ
アメリカ合衆国　ニューヨーク　10561，ブロンクス，　ラインランダー　アベニュー　1579，　アパートメント　6イー
(72)発明者　バーゲス，　キャサリン　イー．
アメリカ合衆国　コネチカット　06109，ウェザーズフィールド，　キャリッジ　ヒル　ドライブ　90
(74)代理人　弁理士　大塩　竹志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｇタンパク質結合レセプター関連ポリペプチド

(57)【要約】
Ｇタンパク質結合レセプター関連ポリペプチドをコードする核酸配列が、本明細書中で開示される。これらの核酸配列によってコードされるポリペプチド、およびこのポリペプチドに免疫特異的に結合する抗体、ならびにこれらのポリペプチド、ポリヌクレオチドまたは抗体のフラグメントの誘導体、改変体、変異体もまた、開示される。本発明はさらに、これらの新規なヒト核酸およびタンパク質のいずれか１つに関与する障害を診断、処置、および予防するための、治療方法、診断方法、および研究方法を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項１】　単離されたポリペプチドであって、以下：

（ａ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の成熟形態；

（ｂ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の成熟形態の改変体であって、ここで、該改変体中の１以上のアミノ酸残基が、該成熟形態のアミノ酸配列と異なり、ただし、該改変体は、該成熟形態のアミノ酸配列と、そのアミノ酸残基のうちの１５％以下において異なる、改変体；

（ｃ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列；ならびに

（ｄ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の改変体であって、ここで、該改変体中の１以上のアミノ酸残基が、該成熟形態のアミノ酸配列と異なり、ただし、該改変体は、該アミノ酸配列と、そのアミノ酸残基のうちの１５％以下において異なる、改変体；

からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項２】　請求項１に記載のポリペプチドであって、該ポリペプチドが、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の天然に存在する対立遺伝子改変体のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項３】　請求項２に記載のポリペプチドであって、ここで、前記対立遺伝子改変体が、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０からなる群から選択される核酸配列と単一ヌクレオチドで異なる核酸配列の翻訳であるアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項４】　前記改変体のアミノ酸配列が、保存的アミノ酸置換含む、請

求項１に記載のポリペプチド。

【請求項５】　単離された核酸分子であって、以下：

（ａ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群から選択されるアミノ酸配列の成熟形態；

（ｂ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の成熟形態の改変体であって、ここで、該改変体の１以上のアミノ酸残基が、該成熟形態のアミノ酸配列と異なり、ただし、該改変体は、該成熟形態のアミノ酸配列と、そのアミノ酸残基のうちの１５％以下において異なる、改変体；

（ｃ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列；

（ｄ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列の改変体であって、ここで、該改変体の１以上のアミノ酸残基が、該成熟形態のアミノ酸配列と異なり、ただし、該改変体は、該アミノ酸配列と、そのアミノ酸残基のうちの１５％以下において異なる、改変体；

（ｅ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドまたは該ポリペプチドの改変体の、少なくとも一部をコードする核酸フラグメントであって、ここで、該改変体の１以上のアミノ酸残基が、該成熟形態のアミノ酸配列と異なり、ただし、該改変体は、該アミノ酸配列と、そのアミノ酸残基のうちの１５％以下において異なる、核酸フラグメント；ならびに

（ｆ）　（ａ）、（ｂ）、（ｃ）、（ｄ）または（ｅ）の相補体を含む、核酸分子、

からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする核酸配列を含む、核酸分子。

【請求項６】　請求項５に記載の核酸分子であって、ここで、該核酸分子が天然に存在する対立遺伝子核酸改変体のヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

【請求項７】　請求項５に記載の核酸分子であって、ここで、該核酸分子が、天然に存在するポリペプチド改変体のアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、核酸分子。

【請求項８】　請求項５に記載の核酸分子であって、ここで、該核酸分子が、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０からなる群から選択される核酸配列と単一ヌクレオチドで異なる、核酸分子。

【請求項９】　請求項５に記載の核酸分子であって、ここで、該核酸分子が以下：

（ａ）配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０からなる群より選択されるヌクレオチド配列；

（ｂ）配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０からなる群より選択されるヌクレオチド配列と１つ以上のヌクレオチドで異なる、ヌクレオチド配列であって、ただし、そのヌクレオチドの２０％以下が、該ヌクレオチド配列と異なる、ヌクレオチド配列；

（ｃ）（ａ）の核酸フラグメント；ならびに

（ｄ）（ｂ）の核酸フラグメント；

からなる群より選択されるヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

【請求項１０】　請求項５に記載の核酸分子であって、ここで、該核酸分子が、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０からなる群より選択されるヌクレオチド配列または該ヌクレオチド配列の相補鎖にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする、核酸分子。

【請求項１１】　請求項５に記載の核酸分子であって、該核酸分子は、以下：

（ａ）第１ヌクレオチド配列であって、前記アミノ酸配列をコードするコード配列と１以上のヌクレオチド配列で異なるコード配列を含み、ただし、該第１ヌ

クレオチド配列中のコード配列におけるヌクレオチドの２０％以下が、該コード配列と異なる、第１ヌクレオチド配列；

（ｂ）該第１ポリヌクレオチドの相補体である、単離された第２ポリヌクレオチド；ならびに

（ｃ）（ａ）または（ｂ）の核酸フラグメント；

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、核酸分子。

【請求項１２】　請求項１１に記載の核酸分子を含む、ベクター。

【請求項１３】　前記核酸分子に作動可能に連結されたプロモーターをさらに含む、請求項１２に記載のベクター。

【請求項１４】　請求項１２に記載のベクターを含む、細胞。

【請求項１５】　請求項１に記載のポリペプチドに免疫特異的に結合する、抗体。

【請求項１６】　前記抗体がモノクローナル抗体である、請求項１５に記載の抗体。

【請求項１７】　前記抗体がヒト化抗体である、請求項１５に記載の抗体。

【請求項１８】　サンプル中の請求項１に記載のポリペプチドの存在または量を決定するための方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該サンプルを準備する工程；

（ｂ）該サンプルを、該ポリペプチドに免疫特異的に結合する抗体と接触させる工程；および

（ｃ）該ポリペプチドに結合した抗体の存在または量を決定して、それによって該サンプル中のポリペプチドの存在または量を決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項１９】　サンプル中の請求項５に記載の核酸分子の存在または量を決定するための方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該サンプルを提供する工程；

（ｂ）該サンプルを、該核酸分子に結合するプローブと接触させる工程；および

（ｃ）該核酸分子に結合した該プローブの存在または量を決定して、それによ

って該サンプル中の該核酸分子の存在または量を決定する工程、
を包含する、方法。

【請求項２０】　請求項１９に記載の方法であって、前記核酸分子の存在または量が、細胞型または組織型についてのマーカーとして使用される、方法。

【請求項２１】　前記細胞型または組織型が癌性である、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】　請求項１に記載のポリペプチドに結合する因子を同定する方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該ポリペプチドを該因子と接触させる工程；および

（ｂ）該因子が該ポリペプチドに結合するか否かを決定する工程；
を包含する、方法。

【請求項２３】　前記因子が、細胞レセプターまたは下流エフェクターである、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】　請求項１のポリペプチドの発現または活性を調節する因子を同定するための方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該ポリペプチドを発現する細胞を準備する工程；

（ｂ）該因子と該細胞を接触させる工程；および

（ｃ）該因子が、該ポリペプチドの発現または活性を調節するか否かを決定する工程、

を包含し、それによって、該ペプチドの発現または活性における変化が、該ポリペプチドの発現または活性を調節する因子を示す、方法。

【請求項２５】　請求項１に記載のポリペプチドの活性を調節するための方法であって、該方法は、請求項１に記載のポリペプチドを発現する細胞サンプルを、該ポリペプチドの活性を調節するのに十分な量で、該ポリペプチドに結合する化合物とを接触させる工程を包含する、方法。

【請求項２６】　ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防する方法であって、該方法は、そのような処置または予防が所望される被験体に、該被験体における該ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防するに十分な量で、請求項１に記載のポリペプチドを投与する工程を包含する、方法。

【請求項２７】　前記障害が、細胞シグナルのプロセシングおよび代謝経路の調節に関連する、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】　前記被験体がヒトである、請求項２６に記載の方法。

【請求項２９】　ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防する方法であって、該方法は、そのような処置または予防が所望される被験体に、該被験体における該ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防するに十分な量で、請求項５に記載の核酸を投与する工程を包含する、方法。

【請求項３０】　前記障害が、細胞シグナルのプロセシングおよび代謝経路の調節に関連する、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】　前記被験体がヒトである、請求項２９に記載の方法。

【請求項３２】　ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防する方法であって、該方法は、そのような処置または予防が所望される被験体に、該被験体における該ＮＯＶＸ関連障害を処置または予防するに十分な量で、請求項１５に記載の抗体を投与する工程を包含する、方法。

【請求項３３】　前記障害が糖尿病である、請求項３２に記載の方法。

【請求項３４】　前記障害が、細胞シグナルのプロセシングおよび代謝経路の調節に関連する、請求項３２に記載の方法。

【請求項３５】　前記被験体がヒトである、請求項３２に記載の方法。

【請求項３６】　請求項１に記載のポリペプチドおよび薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項３７】　請求項５に記載の核酸分子および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項３８】　請求項１５に記載の抗体および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項３９】　請求項３６に記載の薬学的組成物を１つ以上の容器に含む、キット。

【請求項４０】　請求項３７に記載の薬学的組成物を１つ以上の容器に含む、キット。

【請求項４１】　請求項３８に記載の薬学的組成物を１つ以上の容器に含む

、キット。

【請求項４２】　第１の哺乳動物被験体における請求項１に記載のポリペプチドの変化したレベルと関連する疾患の存在または該疾患に対する素因を決定するための方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該第１の哺乳動物被験体由来のサンプル中の該ポリペプチドの発現レベルを測定する工程；および

（ｂ）工程（ａ）のサンプル中の該ポリペプチドの量を、該疾患を有さないことが既知であるかまたは該疾患にかかりにくいことが既知の、第２の哺乳動物被験体由来のコントロールサンプル中に存在する該ポリペプチドの量と比較する工程、

を包含し、ここで、該コントロールサンプルと比較した場合の該第１の被験体における該ポリペプチドの発現レベルにおける変化が、該疾患の存在または該疾患に対する素因を示す、方法。

【請求項４３】　前記素因が癌に対するものである、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】　第１の哺乳動物被験体における請求項５に記載の核酸分子の変化したレベルと関連する疾患の存在または該疾患に対する素因を決定するための方法であって、該方法は、以下：

（ａ）該第１の哺乳動物被験体由来のサンプル中の該核酸の量を測定する工程；および

（ｂ）工程（ａ）のサンプル中の該核酸の量を、該疾患を有さないことが既知であるかまたは該疾患にかかりにくいことが既知の、第２の哺乳動物被験体由来のコントロールサンプル中に存在する該核酸の量と比較する工程、

を包含し、ここで、該コントロールサンプルと比較した場合の該第１の被験体における該核酸のレベルにおける変化が、該疾患の存在または該疾患に対する素因を示す、方法。

【請求項４５】前記素因が癌に対するものである、請求項４４に記載の方法。

【請求項４６】　哺乳動物において病理学的状態を処置する方法であって、

該方法は、該病理状態を緩和するに十分な量でポリペプチドを該哺乳動物に投与する工程を包含し、ここで、該ポリペプチドが、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のうちの少なくとも１つのアミノ酸配列を含むポリペプチドまたはそれらの生物学的に活性なフラグメントと、少なくとも９５％同一なアミノ酸配列を有するポリペプチドである、方法。

【請求項４７】　哺乳動物において病理学的状態を処置する方法であって、該方法は、該病理学的状態を緩和するに十分な量で請求項１５に記載の抗体を該哺乳動物に投与する工程を包含する、方法。

【請求項４８】　配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群から選択される嗅覚レセプターポリペプチド、またはそのフラグメントもしくは改変体と相互作用する候補物質をスクリーニングするための方法であって、該方法は、以下の工程：

ａ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１の配列からなる群から選択されるポリペプチド、あるいはそのペプチドフラグメントまたは改変体を提供する工程；

ｂ）候補物質を得る工程；

ｃ）該ポリペプチドを、該候補物質と接触させる工程；ならびに

ｄ）もし存在するならば、該ポリペプチドと該候補物質との間で形成した複合体を検出する工程、

を包含する、方法。

【請求項４９】　配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群から選択される嗅覚レセプターポリペプチドと相互作用するリガンド分子をスクリーニングするための方法であって、該方法は、以下の工程：

ａ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のアミノ酸配列を含むポリペプチドからなる群から選択されるポリペプチドをコードする核酸を含む組換え真核生物宿主細胞を提供する工程；

ｂ）該組換え真核生物宿主細胞の膜抽出物を調製する工程；

ｃ）工程ｂ）で調製した膜抽出物を、選択したリガンド分子と接触させる工程；ならびに

ｄ）セカンドメッセンジャー代謝産物の産生レベルを検出する工程、

を包含する、方法。

【請求項５０】　配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１からなる群から選択される嗅覚レセプターポリペプチドと相互作用するリガンド分子をスクリーニングするための方法であって、該方法は、以下：

ａ）配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のアミノ酸配列を含むポリペプチドからなる群から選択されるポリペプチドをコードする核酸を含むアデノウイルスを提供する工程；

ｂ）嗅覚上皮に該アデノウイルスを感染させる工程；

ｃ）工程ｂ）の嗅覚上皮を、選択したリガンド分子と接触させる工程；ならびに

ｄ）もし存在するならば、該リガンド分子に対する応答の増加を検出する工程、

を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（発明の背景）

本発明は、一般に、核酸およびポリペプチドに関する。より詳細には、本発明は、新規なＧタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）ポリペプチドをコードする核酸、ならびにこれらの核酸およびポリペプチドを産生するためのベクター、宿主細胞、抗体および組換え方法に関する。

【０００２】

（発明の要旨）

本発明は、新規ポリペプチドをコードする核酸配列の発見に一部基づく。これらの新規核酸およびポリペプチドは、本明細書中でＮＯＶＸ、あるいはＮＯＶ１、ＮＯＶ２、ＮＯＶ３、ＮＯＶ４、ＮＯＶ５、ＮＯＶ６、ＮＯＶ７、ＮＯＶ８、ＮＯＶ９およびＮＯＶ１０核酸およびポリペプチドと呼ばれる。これらの核酸およびポリペプチド、ならびにそれらの誘導体、ホモログ、アナログおよびフラグメントは、本明細書中以降、まとめて、「ＮＯＶＸ」核酸またはポリペプチド配列と称する。

【０００３】

１つの局面において、本発明は、ＮＯＶＸポリペプチドをコードする単離されたＮＯＶＸ核酸分子を提供し、これは、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に開示される核酸に対して同一性を有する核酸配列を含む。いくつかの実施形態において、このＮＯＶＸ核酸分子は、ＮＯＶＸ核酸配列のタンパク質コード配列を含む核酸分子に相補的な核酸配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする。本発明はまた、ＮＯＶＸポリペプチド、あるいはそのフラグメント、ホモログ、アナログまたは誘導体をコードする、単離された核酸を包含する。例えば、この核酸は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のアミノ酸配列を含むポリペプチドに対して少なくとも８０％同一であるポリペプチドをコードし得る。この核酸は、例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２

４、２６、２８、および３０のいずれかの核酸配列を含む、ゲノムＤＮＡフラグメントまたはｃＤＮＡ分子であり得る。

【０００４】

オリゴヌクレオチド（例えば、ＮＯＶＸ核酸（例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０）の少なくとも６個連続するヌクレオチドを含むオリゴヌクレオチドまたはそのオリゴヌクレオチドの相補体）もまた、本発明に含まれる。

【０００５】

実質的に精製されたＮＯＶＸポリペプチド（配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１）もまた、本発明に含まれる。特定の実施形態において、このＮＯＶＸポリペプチドは、ヒトＮＯＶＸポリペプチドのアミノ酸配列に実質的に同一であるアミノ酸配列を含む。

【０００６】

本発明はまた、ＮＯＶＸポリペプチド、あるいはそれらのフラグメント、ホモログ、アナログまたは誘導体に免疫選択的に結合する抗体を特徴とする。

【０００７】

別の局面において、本発明は、治療有効量または予防有効量の治療剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物を包含する。この治療剤は、例えば、ＮＯＶＸ核酸、ＮＯＶＸポリペプチド、またはＮＯＶＸポリペプチドに特異的な抗体であり得る。さらなる局面において、本発明は、１以上の容器に、この薬学的組成物の治療有効量または予防有効量を含む。

【０００８】

さらなる局面において、本発明は、ポリペプチドを産生する方法を包含し、この方法は、ＮＯＶＸ核酸を含む細胞を、このＤＮＡによってコードされるＮＯＶＸポリペプチドの発現を可能にする条件下で培養することによる。所望の場合、次いで、このＮＯＶＸポリペプチドを回収し得る。

【０００９】

別の局面において、本発明は、サンプル中のＮＯＶＸポリペプチドの存在を検

出する方法を包含する。この方法において、サンプルを、このポリペプチドに選択的に結合する化合物と、このポリペプチドとこの化合物との間での複合体の形成を可能にする条件下で接触させる。この複合体は、存在するならば、検出され、それによって、このサンプル中のＮＯＶＸポリペプチドを同定する。

【００１０】

本発明はまた、ＮＯＶＸの発現に基づいて特定の細胞型または組織型を同定するための方法を包含する。

【００１１】

サンプル中のＮＯＶＸ核酸分子の存在を検出する方法もまた本発明に包含され、この方法は、このサンプルに、ＮＯＶＸ核酸プローブまたはプライマーを接触させ、そしてこの核酸プローブまたはプライマーが、このサンプル中のＮＯＶＸ核酸分子に結合したか否かを検出するによる。

【００１２】

さらなる局面において、本発明は、ＮＯＶＸポリペプチドの活性を調節するための方法を提供し、この方法は、このＮＯＶＸポリペプチドを含む細胞サンプルに、このＮＯＶＸポリペプチドに結合する化合物を、このポリペプチドの活性を調節するに十分な量で接触させることによる。この化合物は、例えば、本明細書中にさらに記載されるような、低分子（例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣物、糖質、脂質または他の有機分子（炭素含有）または無機分子）であり得る。

【００１３】

例えば、以下を含む障害または症候群を処置または予防するための医薬の製造における治療剤の使用もまた、本発明の範囲内にある：糖尿病、肥満に関連する代謝障害、代謝症候群Ｘ、食欲不振、るいそう障害（慢性疾患、代謝障害、糖尿病、肥満、感染性疾患、食欲不振、癌関連悪液質、癌、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害および造血障害に関連する）、または細胞シグナル伝達プロセシングおよび代謝経路調節に関連する他の障害。治療剤は、例えば、ＮＯＶＸ核酸、ＮＯＶＸポリペプチド、またはＮＯＶＸ特異的抗体、あるいはそれらの生物学的に活性な誘導体またはフラグメントであり得る。

【００１４】

例えば、本発明の組成物は、以下に罹患している患者の処置に対する効力を有する：発生疾患、ＭＨＣＩＩおよびＩＩＩ疾患（免疫疾患）、味覚および嗅覚の検出能の障害、バーキットリンパ腫、皮質神経性（ｃｏｒｔｉｃｏｎｅｕｒｏｇｅｎｉｃ）疾患、シグナル伝達経路障害、網膜疾患（光受容性に関連する疾患を含む）、細胞増殖速度障害；細胞形状障害、摂食障害；摂食の制御；過食に起因する潜在的肥満；飢餓（食欲の損失）に起因する潜在的障害、非インスリン依存性糖尿病（ＮＩＤＤＭ１）、細菌、真菌、原生生物およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振、過食症、ぜん息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、残尿、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症；オールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、ぜん息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神学的および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（ＤＲＰＬＡ）、低リン酸血症性くる病、常染色体優性（２）先端脳梁（Ａｃｒｏｃａｌｌｏｓａｌ）症候群およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）を含む）ならびに／または他の病態および障害など。

【００１５】

ポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を産生するための免疫原として、およびワクチンとして使用され得る。これらはまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＮＯＶＸをコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＮＯＶＸは、それを必要とする被験体に投与された場合に有用であり得る。非限定的な例として、本発明の組成物は、細菌、真菌、原生生物およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振、過食症、ぜん息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、残尿、骨粗しょう症、クローン病、多発性硬化症、に罹患している患者の処置；お

よび、オールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、ぜん息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神学的および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群））、ならびに／または他の病態および障害の処置に対する効力を有する。

【００１６】

本発明はさらに、例えば、以下を含む障害または症候群のモジュレーターについてスクリーニングするための方法を包含する：糖尿病、肥満に関連する代謝障害、代謝症候群X、食欲不振、るいそう障害（慢性疾患、代謝障害、糖尿病、肥満、感染性疾患、食欲不振、癌関連悪液質、癌、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害および造血障害に関連する）、または細胞シグナル伝達プロセシングおよび代謝経路調節に関連する他の障害。この方法は、試験化合物にＮＯＶＸポリペプチドを接触させる工程、およびこの試験化合物がこのＮＯＶＸポリペプチドに結合するか否かを決定する工程を包含する。ＮＯＶＸポリペプチドへの試験化合物の結合は、この試験化合物が、前述の障害または症候群に対する活性あるいは前述の障害または症候群に対する潜在性または素因のモジュレーターであることを示す。

【００１７】

また、本発明の範囲には、以下を含む障害もしくは症候群の活性のモジュレーター、または以下を含む障害もしくは症候群の潜伏もしくは素因のモジュレーターについてスクリーニングする方法が含まれる：例えば、糖尿病、肥満に関連する代謝障害、代謝症候群Ｘ（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　Ｘ）、食欲不振、慢性疾患に関連するるいそう障害、代謝障害、糖尿病、肥満、感染性疾患、食欲不振、癌に関連した悪液質、癌、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン障害、免疫障害、および造血障害、または細胞のシグナルプロセシングおよび代謝経路調節に関連した他の障害。このスクリーニング方法は、上述の障害または症候群についての危険性の増大した試験動物に対して、試験化合物を投与することによる。この試験動物は、ＮＯＶＸ核酸によってコードされる組換えポリペプチドを発現する。次いで、ＮＯＶＸポリペプチドの発現または活性を

、この試験動物において測定し、同様に、コントロール動物（これは、ＮＯＶＸポリペプチドを組換え的に発現し、かつ上記の障害または症候群についての危険性が増大していない）におけるこのタンパク質の発現または活性を測定する。次いで、試験動物およびコントロール動物の両方におけるＮＯＶＸポリペプチドの発現を比較する。コントロール動物と比較した、試験動物におけるＮＯＶＸポリペプチドの活性の変化は、この試験化合物が、これらの障害または症候群の潜伏のモジュレーターであることを示す。

【００１８】

なお別の局面では、本発明は、被験体（例えば、ヒト被験体）におけるＮＯＶＸポリペプチド、ＮＯＶＸ核酸またはその両方のレベルの改変に関連した疾患の存在または素因を決定する方法を含む。この方法は、この被験体由来の試験サンプル中におけるＮＯＶＸポリペプチドの量を測定する工程、およびコントロールサンプル中において存在するＮＯＶＸポリペプチドの量に対して、この試験サンプル中におけるこのポリペプチドの量を比較する工程、を包含する。コントロールサンプルと比較した場合の試験サンプルにおけるＮＯＶＸポリペプチドレベルの変化は、この被験体における疾患の存在または素因を示す。好ましくは、この素因としては、以下の素因が挙げられる：例えば、糖尿病、肥満に関連する代謝障害、代謝症候群Ｘ、食欲不振、慢性疾患に関連するるいそう障害、代謝障害、糖尿病、肥満、感染性疾患、食欲不振、癌に関連した悪液質、癌、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン障害、免疫障害、および造血障害。また、本発明の新規ポリペプチドの発現レベルは、種々の癌についてスクリーニングするための方法および癌の病期を決定するための方法において使用され得る。

【００１９】

さらなる局面では、本発明は、病理学的状態を緩和または予防するのに十分な量で、被験体（例えば、ヒト被験体）にＮＯＶＸポリペプチド、ＮＯＶＸ核酸、またはＮＯＶＸ特異的抗体を投与することによって、哺乳動物における障害に関連した病理学的状態を処置または予防する方法を包含する。好ましい実施形態では、この障害としては、以下が挙げられる：例えば、糖尿病、肥満に関連する代謝障害、代謝症候群Ｘ、食欲不振、慢性疾患に関連するるいそう障害、代謝障害

、糖尿病、肥満、感染性疾患、食欲不振、癌に関連した悪液質、癌、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン障害、免疫障害、および造血障害。

【００２０】

なお別の局面では、本発明は、当該分野において一般的に使用される多数の技術のうちのいずれか１つによって、本発明の細胞性レセプターおよび下流のエフェクターを同定する方法において使用され得る。これらの技術としては、ツーハイブリッドシステム、アフィニティ精製、抗体または他の特異的な相互作用分子を用いる共沈が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２１】

別の局面において、本発明は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９または３１の嗅覚レセプターポリペプチドあるいはそれらのフラグメントと相互作用する候補物をスクリーニングする方法に関する。この局面において、この方法は、嗅覚レセプターポリペプチドを提供する工程；候補物を得る工程；このポリペプチドとこの候補物を接触させる工程：および存在する場合には形成された複合体を検出する工程を包含する。

【００２２】

さらなる局面において、本発明は、本発明に従った嗅覚レセプターポリペプチドと相互作用するリガンド分子をスクリーニングする方法に関する。この局面において、この方法は、このポリペプチドをコードする核酸分子を含む組換え真核生物宿主細胞を提供する工程；この組換え真核生物宿主細胞の膜抽出物を調製する工程；この膜抽出物を選択されたリガンド分子に接触させる工程；および二次メッセンジャー代謝産物の産生レベル（ｏｌｅｖｅｌ）を検出する工程を包含する。

【００２３】

なおさらなる局面において、リガンド分子をスクリーニングする方法は、嗅覚レセプターポリペプチドをコードする核酸を含むアデノウイルスを提供する工程；嗅覚上皮にこのアデノウイルスを感染させる工程；嗅覚上皮を選択されたリガンド分子と接触させる工程；そして存在する場合には、このリガンド分子に対する応答の増大を検出する工程を包含する。

【００２４】

他に規定されない限り、本明細書中において使用されるすべての専門用語および科学技術用語は、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中に記載された方法および材料と類似または等価な方法および材料が、本発明の実施または試験において使用され得るが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書中で引用されたすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献が、それらの全体において、本明細書中において参考として援用される。矛盾する場合には、定義を含む本明細書中が支配する。さらに、材料、方法および実施例は、例示のみであり、限定しているとは意図されない。

【００２５】

本発明の他の特徴および利点が、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【００２６】

（発明の詳細な説明）

本発明は、一部、新規ポリペプチドをコードする新規核酸配列の発見に基づく。これらの新規核酸およびそれらがコードするポリペプチドを、個々に、ＮＯＶ１、ＮＯＶ２、ＮＯＶ３、ＮＯＶ４、ＮＯＶ５、ＮＯＶ６、ＮＯＶ７、ＮＯＶ８、ＮＯＶ９およびＮＯＶ１０という。これらの核酸およびこれらがコードするポリペプチドを、本明細書中では集合的に、「ＮＯＶＸ」と称する。

【００２７】

本発明の新規ＮＯＶＸ核酸としては、表１Ａ、１Ｃ、１Ｅ、２Ａ、２Ｃ、２Ｅ、２Ｇ、３Ａ、４Ａ、４Ｃ、５Ａ、６Ａ、７Ａ、８Ａ、９Ａおよび１０Ａにおいて包括的に提供される配列の核酸、それらのフラグメント、誘導体、アナログまたはホモログが挙げられる。本発明の新規ＮＯＶＸタンパク質としては、表１Ｂ、１Ｄ、１Ｆ、２Ｂ、２Ｄ、１Ｆ、２Ｈ、３Ｂ、４Ｂ、５Ｂ、６Ｂ、７Ｂ、８Ｂ、９Ｂ、および１０Ｂにおいて包括的に提供される配列のタンパク質フラグメントが挙げられる。個々のＮＯＶＸ核酸およびタンパク質を、以下に記載する。細胞のシグナル伝達または代謝経路調節に関連した障害の処置または予防において

、これらの核酸およびペプチドを使用する方法は、本発明の範囲内である。

【００２８】

Ｇタンパク質共役型レセプタータンパク質（ＧＰＣＲ）は、多数の種における、Ｇタンパク質共役型レセプターの大きなファミリーとして同定されている。これらのレセプターは、多くの神経伝達物質レセプターおよびホルモンレセプターと、７回膜貫通ドメイン構造を共有し、そして種々のシグナルの認識およびＧタンパク質媒介性の伝達の根底をなすようである。ヒトＧＰＣＲは、一般的に、イントロンを含まず、そして高い配列可変性を示す４つの異なる遺伝子サブファミリーに属する。これらの遺伝子は、嗅覚上皮において優位に発現される。例えば、Ｂｅｎ－Ａｒｉｅら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．１９９４　３：２２９－２３５；およびＯｎｌｉｎｅ　Ｍｅｎｄｅｌｉａｎ　Ｉｎｈｅｒｉｔａｎｃｅ　ｉｎ　Ｍａｎ（ＯＭＩＭ）エントリー番号１６４３４２（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｅｎｔｒｅｚ／ｄｉｓｐｏｍｉｍ．ｃｇｉ）を参照のこと。

嗅覚レセプター（ＯＲ）遺伝子ファミリーは、最大のＧＰＣＲ多重遺伝子ファミリーの１つを構成し、そしてヒトゲノムにおける多くの染色体部位の中に分散されている。Ｒｏｕｑｕｉｅｒら、Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．７（９）：１３３７－４５（１９９８）；Ｍａｌｎｉｃら、Ｃｅｌｌ　９６：７１３－２３（１９９９）を参照のこと。嗅覚レセプターは、推定１０００までのメンバーと共にＧタンパク質共役型レセプターの中でも最大のファミリーを構成する。Ｖａｎｄｅｒｈａｅｇｈｅｎら、Ｇｅｎｏｍｉｃｓ　３９（３）：２３９－４６（１９９７）；Ｘｉｅら、Ｍａｍｍ．Ｇｅｎｏｍｅ　１１（１２）：１０７０－７８（２０００）；Ｉｓｓｅｌ－Ｔａｒｖｅｒら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９３（２０）：１０８９７－９０２（１９９６）を参照のこと。嗅覚レセプターによる臭気物質の認識は、臭気の識別における最初の段階である。Ｋｒａｕｔｗｕｒｓｔら、Ｃｅｌｌ　９５（７）：９１７－２６（１９９８）；Ｂｕｃｋら、Ｃｅｌｌ　６５（１）：１７５－８７（１９９１）を参照のこと。多くのＯＲは、いくつかの特徴的な配列モチーフを共有し、そして推定リガンド結合部位に対応する中心可変領域を有する。Ｉｓｓｅｌ－Ｔａｒｖｅｒら、Ｐ

ｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：１０８９７－９０２（１９９６）を参照のこと。

【００２９】

ＧＰＣＲに関連した７回膜貫通タンパク質の他の例は、化学受容体である。Ｔｈｏｍａｓら、Ｇｅｎｅ １７８（１－２）：１－５（１９９６）を参照のこと。化学受容体は、味覚組織、嗅覚組織、および雄性生殖組織において同定されている。同上；Ｗａｌｅｎｓｋｙら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７３（１６）：９３７８－８７（１９９８）；Ｐａｒｍｅｎｔｉｅｒら、Ｎａｔｕｒｅ ３５５（６３５９）：４５３－５５（１９９２）；Ａｓａｉら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２２１（２）：２４０－４７（１９９６）を参照のこと。

【００３０】

（ＮＯＶ１）

ＮＯＶ１は、以下に開示される、３つの新規Ｇタンパク質共役型レセプター（「ＧＰＣＲ」）タンパク質のファミリーを含む。開示されたタンパク質を、ＮＯＶ１ａ、ＮＯＶ１ｂおよびＮＯＶ１ｃと命名し、各々は、嗅覚レセプターに関連する。

【００３１】

（ＮＯＶ１ａ）

新規ＮＯＶ１ａ核酸を、ＧＰＣＲプローブまたはホモログについてＣｕｒａＧｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用し、ＧｅｎＢａｎｋによって利用可能にされたＧｅｎｏｍｉｃ Ｄａｉｌｙ Ｆｉｌｅｓに対して行ったＴｂｌａｓｔＮによって染色体６上に同定した。この核酸をさらに、プログラムＧｅｎＳｃａｎ™によってエキソンの選択を含んで予測した。これらをさらに、ＢＬＡＳＴ調査を使用する類似の手段によって調節した。次いで、これらの配列を、明らかな不一致について手動で補正し、それによって全長のタンパク質をコードする配列を得た。

【００３２】

開示された９９３ヌクレオチドのＮＯＶ１ａ核酸（ＣｕｒａＧｅｎ登録番号ｄ

ｊ４０８ｂ２０＿Ｂと称する）を、表１Ａに示す。開示されたＮＯＶ１ａのオープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）は、表１Ａにおいて太字で示された、ヌクレオチド１５～１７のＡＴＧ開始コドンで始まる。コードされたポリペプチドを、本明細書中ではＮＯＶ１ａポリペプチドという。開示されたＮＯＶ１ａのＯＲＦは、ヌクレオチド９５４～９５６のＴＡＡコドンで終結する。表１Ａに示されるように、開始コドンに対して５’側の推定非翻訳領域および停止コドンに対して３’側の推定非翻訳領域に下線を付す。そして開始コドンおよび停止コドンは太字である。

【００３３】

【表１】

表　1A. NOV1a ヌクレオチド配列（配列番号１）

TTGAAACATTAATCATGAATTGGGTAAATGACAGCATCATACAGGAGTTTATT
CTGCTGGGTTTCTCAGATCGACCTTGGCTGGAGTTTCCACTCCTTGTGGTCTTCTTGA
TTTCTTACACTGTGACCATCTTTGGCAATCTGACCATTATTCTAGTGTCACGCCTGGA
CACCAAACTTCATACCCCCATGTATTTTTTTCTTACCAATCTATCACTCCTGGATCTT
TGTTACACCACATGTACAGTCCCACAAATGCTAGTAAATTTATGCAGCATCAGGAAAG
TAATCAGTTATCGTGGCTGTGTAGCCCAGCTTTTCATATTTCTGGCCTTGGGGGCTAC
TGAATATCTTCTCCTGGCCGTCATGTCCTTTGATAGGTTTGTAGCTATTTGTCGGCCT
CTCCATTACTCAGTTATCATGCACCAGAGACTCTGCCTCCAGTTGGCAGCTGCATCCT
GGGTTACTGGTTTTAGTAACTCAGTGTGGTTGTCTACCCTGACTCTCCAGCTGCCACT
CTGTGACCCCTATGTGATAGATCACTTTCTCTGTGAAGTCCCTGCACTGCTCAAGTTA
TCTTGTGTTGAGACAACAGCAAATGAGGCTGAACTATTCCTTGTCAGTGAGCTCTTCC
ATCTAATACCCCTGACACTCATCCTTATATCATATGCTTTTATTGTCCGAGCAGTATT
GAGGATACAGTCTGCTGAAGGTCGACAAAAAGCATTTGGGACATGTGGTTCCCATCTA
ATTGTGGTGTCTCTTTTTTATAGTACAGCCGTCTCTGTGTACCTGCAACCACCTTCGC
CCAGCTCCAAGGACCAAGGAAAGATGGTTTCTCTCTTCTATGGAATCATTGCACCCAT
GCTGAATCCCCTTATATATACACTTAGGAACAAGGAGGTAAAGGAAGGCTTTAAAAGG
TTGGTTGCAAGAGTCTTCTTAATCAAGAAATAAGAAATATGCAAATGATAAGCTTTGC
TAAAGACAAAAT

開示された、コードされるＮＯＶ１ａタンパク質は、３１３アミノ酸残基を有し、ＮＯＶ１ａタンパク質といわれる。このＮＯＶ１ａタンパク質を、シグナルペプチドの予測および細胞の局在について分析した。ＳｉｇｎａｌＰの結果では、ＮＯＶ１ａが、配列番号２の３８位と３９位との間で（すなわち、アミノ酸配列ＴＶＴ－ＩＦにおけるスラッシュで）切断されると予測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ１ａが、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜（信頼度０．６０００）、ゴルジ体（信頼度０．４００

）、小胞体（膜）（信頼度０．３０００）およびミクロボディー（ペルオキシソーム）（信頼度０．３０００）におそらく局在することを予測している。開示されたＮＯＶ１ａポリペプチド配列は、一文字のアミノ酸コードを使用して、表１Ｂに示される。

【００３４】

【表２】

表　1B. コードされたNOV1a タンパク質配列（配列番号２）

MNWVNDSIIQEFILLGFSDRPWLEFPLLVVFLISYTVTIFGNLTIILVSRL
DTKLHTPMYFFLTNLSLLDLCYTTCTVPQMLVNLCSIRKVISYRGCVAQLFIFL
ALGATEYLLLAVMSFDRFVAICRPLHYSVIMHQRLCLQLAAASWVTGFSNSV
WLSTLTLQLPLCDPYVIDHFLCEVPALLKLSCVETTANEAELFLVSELFHLIPLT
LILISYAFIVRAVLRIQSAEGRQKAFGTCGSHLIVVSLFYSTAVSVYLQPPSPSSK
DQGKMVSLFYGIIAPMLNPLIYTLRNKEVKEGFKRLVARVFLIKK

（ＮＯＶ１ｂ）

以前に同定された標的配列、登録番号ｄｊ４０８ｂ２０＿Ｂ（ＮＯＶ１ａ）を、この配列を確認するためにエキソン結合プロセスに供した。ＰＣＲプライマーを、順方向のプライマーについては利用可能な最も上流の配列で開始し、そして逆方向のプライマーについては利用可能な最も下流の配列において開始することによって設計した。各場合において、独特であるかまたは高度に選択性であるかのいずれかの適切な配列に遭遇するまで、または逆方向プライマーの場合、終止コドンに到達するまで、それぞれの末端からコード配列まで内向きに走査して、この配列を試験した。次いで、このような適切な配列を、広範なｃＤＮＡ種を含むライブラリに基づいて、ＰＣＲ増幅において順方向プライマーおよび逆方向プライマーとして使用した。得られた単位複製配列を、ゲル精製し、クローン化し、そして以下の反復配列を提供する高い重複性に配列決定した。これを、ＮＯＶ１ｂと称する（登録番号ｄｊ４０８ｂ２０Ｂ－１）。ｄｊ４０８ｂ２０Ｂ－１の配列の３６５位には、１つのヌクレオチド変化が存在する。

【００３５】

９４３ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ１ｂ核酸を、表１Ｃに示す。オープンリーディングフレームを、ヌクレオチド２～４位のＡＴＧ開始コドンで開始し、

ヌクレオチド９３８～９４０位のＡＡＡコドンで終了すると同定した。表１Ｃにおいて、開始コドンから上流の推定非翻訳領域および終止コドンから下流の推定非翻訳領域に下線を付し、そして開始コドンおよび終止コドンは太字である。ＮＯＶ１ｂは、Ｋｏｚａｃ配列を含む。

【００３６】

【表３】

表1C. NOV1b 核酸配列（配列番号3）

TATGAATTGGGTAAATGACAGCATCATACAGGAGTTTATTCTGCTGGGTTTCTCAGATCGACCTTGGCTGGAG
TTTCCACTCCTTGTGGTCTTCTTGATTTCTTACACTGTGACCATCTTTGGCAATCTGACCATTATTCTAGTGT
CACGCCTGGACACCAAACTTCATACCCCCATGTATTTTTTCTTACCAATCTATCACTCCTGGATCTTTGTTA
CACCACATGTACAGTCCCACAAATGCTAGTAAATTTATGCAGCATCAGGAAAGTAATCAGTTATCGTGGCTGT
GTAGCCCAGCTTTTCATATTTCTGGCCTTGGGGGCTACTGAATATCTTCTCCTGGCCGTCATGTCCTTTGATT
GGTTTGTAGCTATTTGTCGGCCTCTCCATTACTCAGTTATCATGCACCAGAGACTCTGCCTCCAGTTGGCAGC
TGCATCCTGGGTTACTGGTTTTAGTAACTCAGTGTGGTTGTCTACCCTGACTCTCCAGCTGCCACTCTGTGAC
CCCTATGTGATAGATCACTTTCTCTGTGAAGTCCCTGCACTGCTCAAGTTATCTTGTGTTGAGACAACAGCAA
ATGAGGCTGAACTATTCCTTGTCAGTGAGCTCTTCCATCTAATACCCCTGACACTCATCCTTATATCATATGC
TTTTATTGTCCGAGCAGTATTGAGGATACAGTCTGCTGAAGGTCGACAAAAAGCATTTGGGACATGTGGTTCC
CATCTAATTGTGGTGTCTCTTTTTTATAGTACAGCCGTCTCTGTGTACCTGCAACCACCTTCGCCCAGCTCCA
AGGACCAAGGAAAGATGGTTTCTCTCTTCTATGGAATCATTGCACCCATGCTGAATCCCCTTATATATACACT
TAGGAACAAGGAGGTAAAGGAAGGCTTTAAAAGGTTGGTTGCAAGAGTCTTCTTAATCAAGAAATAA

開示された、コードされるＮＯＶ１ｂタンパク質は、３１３アミノ酸残基（配列番号４）を有し、ＮＯＶ１ｂタンパク質と呼ばれる。ＮＯＶ１ｂタンパク質を、シグナルペプチドの予測および細胞の局在化について分析した。Ｓｉｇｎａｌ Ｐの結果では、ＮＯＶ１ｂが、配列番号４の３８位と３９位との間（すなわち、アミノ酸配列ＴＶＴ－ＩＦにおけるスラッシュ）において切断されると予測している。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ１ｂが、シグナルペプチドを含み、かつ形質膜に局在化される可能性がある（信頼度０．６０００）ことを予測している。開示されたＮＯＶ１ｂポリペプチド配列は、一文字アミノ酸コードを使用して、表１Ｄに示される。

【００３７】

【表４】

表10. コードされるNOV1aタンパク質配列（配列番号４）

MNWVNDSIIQEFILLGFSDRPWLEFPLLVVFLISYTVTIFGNLTIILVSRLDTKLHTPMYFFLTNLSLLD
LCYTTCTVPQMLVNLCSIRKVISYRGCVAQLFIFLALGATEYLLLAVMSFDWFVAICRPLHYSVIMHQRLCLQLAAA
SWVTGFSNSVWLSTLTLQLPLCDPYVIDHFLCEVPALLKLSCVETTANEAELFLVSELFHLIPLTLILISYAFIVRA
VLRIQSAEGRQKAFGTCGSHLIVVSLFYSTAVSVYLQPPSPSSKDQGKMVSLFYGIIAPMLNPLIYTLRNKEVKEGF
KRLVARVFLIKK

開示されたＮＯＶ１ｂタンパク質は、開示されるＮＯＶ１ｂタンパク質と１位のみ異なる。１２２位において、ＮＯＶ１ａはＰを有するが、ＮＯＶ１ｂは、Ｗを有する。

【００３８】

（ＮＯＶ１ｃ）

本発明において、以前同定された標的配列（受付番号ｄｊ４０８ｂ２０＿Ｂ（ＮＯＶ１ａ））は、エキソン結合プロセスに供して、配列と一致した。ＰＣＲプライマーを、順方向プライマーについて利用可能な最も上流の配列で、そして逆方向プライマーについて利用可能な最も下流の配列で開始することによって設計した。それぞれの場合において、独特であるかまたは高く選択的であるかのいずれかである適切な配列に遭遇したか、逆方向プライマーの場合において、停止コドンに達するまで、それぞれの末端からコード配列に向かって内側に、ウォーキングしてこの配列を試験した。プライマーを、本発明のＤＮＡ／タンパク質配列の全長または部分（１つ以上のエキソン）についてのインシリコ（ｉｎ　ｓｉｌｉｃｏ）予測に基づいて、あるいは密接に関連するヒト配列または他の種由来の配列に対する推定されるエキソンの翻訳された相同性によって設計した。

【００３９】

次いで、これらのプライマーを、以下のヒトｃＤＮＡプールに基づいたＰＣＲ増幅において使用した：副腎、骨髄、脳－扁桃、脳－小脳、脳－海馬、脳－黒質、脳－視床、脳－全体、胎児脳、胎児腎臓、胎児肝臓、胎児肺、心臓、腎臓、リンパ腫－ラージ、乳腺、膵臓、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、骨格筋、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、甲状腺、気管、子宮。通常、生じるアンプリコンをゲル精製し、クローニングし、高い重複性に配列決定した。全てのクローンから生じる配列を、それら自身で、ＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎのデータベ

ース中の他のフラグメントと、そして公開ＥＳＴとアセンブルさせた。フラグメントおよびＥＳＴを、アセンブリの別の成分とのこれらの同一性の程度が５０ｂｐを越えて少なくとも９５％である場合、アセンブリのための成分としてインキュベートした。さらに、配列の痕跡を、手動で評価し、適切な場合、補正のために編集した。これらの手順は、以下に報告される配列を提供し、これは、ＮＯＶ１ｃ（受付番号ＣＧ５０３６９－０１）と呼ばれる。これは、以前同定されたＮＯＶ１ｂの配列（受付番号ｄｊ４０８ｂ２０＿Ｂ）とは、以下：２７０位（Ｇｌｎ＞Ａｒｇ）および２９５位（Ｌｙｓ＞Ａｒｇ）において２つのアミノ酸変更を有することにおいて異なる。

【００４０】

９５６ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ１ｃ核酸を、表１Ｅに示す。開示されたＮＯＶ１ｃのオープンリーディングフレームは、ヌクレオチド７～９のＡＴＧ開始コドンで始まり、そしてヌクレオチド９４６～９４８のＴＡＡコドンで終結することが同定された。開始コドンに対して５’側および停止コドンに対して３’側の推定非翻訳領域に表１Ｅにおいて下線を付す。そして開始コドンおよび停止コドンは太字体である。

【００４１】

【表５】

表1E. NOV1c核酸配列（配列番号5）

TTAATCATGAATTGGGTAAATGACAGCATCATACAGGAGTTTATTCTGCTGGGTTTCTCA
GATCGACCTTGGCTGGAGTTTCCACTCCTTGTGGTCTTCTTGATTTCTTACACTGTGACC
ATCTTTGGCAATCTGACCATTATTCTAGTGTCACGCCTGGACACCAAACTTCATACCCCC
ATGTATTTTTTTCTTACCAATCTATCACTCCTGGATCTTTGTTACACCACATGTACAGTC
CCACAAATGCTAGTAAATTTATGCAGCATCAGGAAAGTAATCAGTTATCGTGGCTGTGTA
GCCCAGCTTTTCATATTTCTGGCCTTGGGGGCTACTGAATATCTTCTCCTGGCCGTCATG
TCCTTTGATAGGTTTGTAGCTATTTGTCGGCCTCTCCATTACTCAGTTATCATGCACCAG
AGACTCTGCCTCCAGTTGGCAGCTGCATCCTGGGTTACTGGTTTTAGTAACTCAGTGTGG
TTGTCTACCCTGACTCTCCAGCTGCCACTCTGTGACCCCTATGTGATAGATCACTTTCTC
TGTGAAGTCCCTGCACTGCTCAAGTTATCTTGTGTTGAGACAACAGCAAATGAGGCTGAA
CTATTCCTTGTCAGTGAGCTCTTCCATCTAATACCCCTGACACTCATCCTTATATCATAT
GCTTTTATTGTCCGAGCAGTATTGAGGATACAGTCTGCTGAAGGTCGACAAAAAGCATTT
GGGACATGTGGTTCCCATCTAATTGTGGTGTCTCTTTTTTATAGTACAGCCGTCTCTGTG
TACCTGCAACCACCTTCGCCCAGCTCCAAGGACCGAGGAAAGATGGTTTCTCTCTTCTAT
GGAATCATTGCACCCATGCTGAATCCCCTTATATATACACTTAGGAACAGGGAGGTAAAG
GAAGGCTTTAAAAGGTTGGTTGCAAGAGTCTTCTTAATCAAGAAATAAGAAATATA

３１３のアミノ酸残基を有する、開示されたＮＯＶ１ｃアミノ酸残基（配列番号６）を、表１Ｆにおいて一文字コードを用いて示す。ＰＳＯＲＴプログラムを使用する分析は、ＮＯ１ｃタンパク質が、０．６０００の確実性を有する原形質膜中に局在化すると予測する。このタンパク質はまた、大部分の切断部位が、残基３８と３９（すなわち、ＴＶＴ－ＩＦにおいて斜線で示した）との間にある単一ペプチドを有することもまた予測される。

【００４２】

【表６】

表1F コードされるNOV1cタンパク質配列（配列番号6）

MNWVNDSIIQEFILLGFSDRPWLEFPLLVVFLISYTVTIFGNLTIILVSRLDTKLHTPMY
FFLTNLSLLDLCYTTCTVPQMLVNLCSIRKVISYRGCVAQLFIFLALGATEYLLLAVMSF
DRFVAICRPLHYSVIMHQRLCLQLAAASWVTGFSNSVWLSTLTLQLPLCDPYVIDHFLCE
VPALLKLSCVETTANEAELFLVSELFHLIPLTLILISYAFIVRAVLRIQSAEGRQKAFGT
CGSHLIVVSLFYSTAVSVYLQPPSPSSKDRGKMVSLFYGIIAPMLNPLIYTLRNREVKEG
FKRLVARVFLIKK

開示されるＮＯＶ１ｃ配列を、本発明の全長ＤＮＡ配列、またはその配列の一

部を網羅するｃＤＮＡフラグメントを実験室でのクローニングによっておよび／または公的なヒト配列のデータベースからの本発明の全長ＤＮＡ配列、またはその配列の一部のインシリコ予測によって誘導した。研究室クローニングを、以下に要約される方法の１つ以上を使用して実行した：

ＳｅｑＣａｌｌｉｎｇ™技術：ｃＤＮＡを、種々のヒトサンプルより誘導する。このサンプルは、複数の組織型、正常および疾患状態、生理的状態、および異なるドナー由来の発生学的状態を表す。サンプルを、組織全体、初代細胞または組織培養初代細胞または細胞株として得た。細胞および細胞株を、遺伝子発現を調節する生物学的薬剤（例えば、増殖因子、ケモカイン、またはステロイド）で処理し得た。次いで、誘導されたｃＤＮＡを、ＣｕｒａＧｅｎが権利を有するＳｅａＣａｌｌｉｎｇ技術を使用して配列決定した。配列の追跡（ｔｒａｃｅ）を、手動で評価し、そして適切な場合、訂正のために編集した。すべてのサンプルからの配列の追跡を一緒に集めて、ときどき公的なヒト配列を含め、バイオインフォマティックプログラムを使用して各アセンブリについてコンセンサス配列を産生する。各アセンブリをＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎのデータベースに含める。配列を、アセンブリについての成分として含め、このとき、別の成分との同一性の程度は、５０ｂｐにわたって少なくとも９５％であった。各アセンブリは遺伝子またはその部分を表し、そして改変体（例えば、単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）、挿入、欠失、および他の配列改変体を形成するスプライシング）の情報を含む。

【００４３】

エキソン連結：以下のプライマーを使用してポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によってクローニングした：ＧＡＡＴＴＧＧＧＴＡＡＡＴＧＡＣＡＧＣＡＴＣ（配列番号３２）およびＴＴＡＧＣＡＡＡＧＣＴＴＡＴＣＡＴＴＴＧＣ（配列番号３３）。これらのプライマーを使用して、以下の組織に由来する発現したヒト配列を含むプールからｃＤＮＡを増幅した：副腎、骨髄、脳－扁桃、脳－小脳、脳－海馬、脳－黒質、脳－視床、脳－全体、胎児脳、胎児腎臓、胎児肝臓、胎児肺、心臓、腎臓、リンパ腫－ラージ、乳腺、膵臓、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、骨格筋、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、甲状腺、気管、および子宮。

【００４４】

プライマーを、本発明のＤＮＡ／タンパク質配列の全長または部分（１つ以上のエキソン）についてのインシリコ予測に基づいて、あるいは密接に関連するヒト配列または他の種由来の配列に対する推定されるエキソンの翻訳された相同性によって設計した。通常、複数のクローンを配列決定してこの配列を駆動し、次いでこれを、ＳｅｑＣａｌｌｉｎｇプロセスと同様に構築した。さらに、配列トレースを、手動で評価し、そして適切な場合、補正について編集した。

【００４５】

物理的クローン：エキソン結合によって駆動されたＰＣＲ産物を、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製のｐＣＲ２．１ベクターにクローン化した。細菌性クローンｄｊ４０８Ｂ２０＿Ｂ．６９８００８．Ｂ１１は、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ製のＰＣＲ２．１へクローン化されたオープンリーディングフレーム全体を網羅する挿入物を有する。

【００４６】

変異体の配列はまた、この適用に含まれる。変異体の配列は単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）を含む。いくつかの例において、ＳＮＰは、「ｃＳＮＰ」と称されて、ｃＤＮＡとして始まるＳＮＰを含むヌクレオチド配列を意味する。ＳＮＰはいくつかの方法において生じる。例えば、ＳＮＰは、多形部位における別のヌクレオチドと１つのヌクレオチドとの置換に起因し得る。このような置換は、移転位かまたは塩基転換かのいずれかにであり得る。ＳＮＰはまた、参照対立遺伝子に関連して、ヌクレオチドの欠損、またヌクレオチドの挿入から生じる。この場合、多形部位は、別の対立遺伝子において特定に関してギャップを生じる１つの対立遺伝子である部位である。遺伝子内に存在するＳＮＰは、ＳＮＰの位置における遺伝子によってコードされるアミノ酸の変更を生じる。しかし、遺伝子内のＳＮＰは、遺伝的コードに重複性の結果として同じアミノ酸をコードするＳＮＰを含むコドンである場合、サイレントである。遺伝子に領域の外に存在するかまたは遺伝子内にあるイントロンにあるＳＮＰは、発現パターンの変更されたせ制御を生じ得る（例えば、時間的な発現における変化、生理学的な応答制御、細胞型発現制御、発現の強度、転写メッセージの安定性）。

【００４７】

本明細書中に開示されるＮＯＶ１ｃは、少なくとも以下の組織において発現される：網膜色素上皮の先端の微絨毛、動脈（大動脈）、基底前脳、脳、バーキットリンパ腫細胞株、脳梁、心（房および室）、尾状核、ＣＮＳおよび末梢組織、小脳、大脳皮質、結腸、皮質神経細胞、内皮（冠状動脈および臍静脈）細胞、口蓋上皮、眼、新生児眼、前頭皮質、胎児造血細胞、心臓、海馬、視床下部、白血球、肝臓、胎児肝臓、肺、肺リンパ腫細胞株、胎児リンパ様組織、成人リンパ様組織、ＭＨＣＩＩおよびＩＩＩを発現する組織、神経組織、髄質、視床下核、卵巣、膵臓、下垂体、胎盤、橋、前立腺、被殻、血清、骨格筋、小腸、平滑筋（大動脈中の冠状動脈）、脊髄、脾臓、胃、舌の味覚レセプター細胞、精巣、視床、および胸腺組織。この情報は、ＳｅｑＣａｌｌｉｎｇ供給源、公のＥＳＴ供給源、文献供給源、および／またはＲＡＣＥ供給源を含むがこれらに限定されない、本発明に含まれる配列の組織供給源を決定することによって引き出される。

【００４８】

以下の位置において、ＧＰＣＲ４ａ３ヌクレオチド配列の１つ以上のコンセンサス位置（Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．）が、ＳＮＰとして同定されている。「深さ」は、ＳＮＰの領域をカバーするクローンの数を示す。推定対立遺伝子頻度（Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．）は、ＳＮＰを含む全てのクローンの画分である。示される場合、ダッシュ（「－」）は、塩基が存在しないことを意味する。記号「＞」は、「に変更される」を意味する。

Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：４２　深さ：４３　変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０７０
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：５９　深さ：４３　変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０４７
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：６０　深さ：４３　変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０７０
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：１３６　深さ：４１　変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：１３７　深さ：４１　変化：Ｔ＞Ｃ、

Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：１４２ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０７３
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：１９４ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０９８
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：２４４ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：２７６ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３００ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３０５ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３１５ 深さ：４１ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０４９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３７４ 深さ：４９ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０６１
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３８４ 深さ：５１ 変化：Ａ＞Ｇ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０３９
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：３９０ 深さ：５５ 変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０３６
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：４０５ 深さ：５６ 変化：Ａ＞Ｇ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０３６
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：５０８ 深さ：６０ 変化：Ｇ＞Ａ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０５０
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：５１０ 深さ：６０ 変化：Ａ＞Ｇ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０５０
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：５１８ 深さ：５９ 変化：Ｃ＞Ｔ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ Ａｌｌｅｌｅ Ｆｒｅｑ．：０．０３４

Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：６８１　深さ：３９　変化：Ｔ＞Ｃ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０５１
Ｃｏｎｓ．Ｐｏｓ．：７９５　深さ：４０　変化：Ｇ＞Ａ、
Ｐｕｔａｔｉｖｅ　Ａｌｌｅｌｅ　Ｆｒｅｑ．：０．０５０

ＮＯＶ１ｃは、ＧＰＣＲファミリーの重要な構造および／または病理学的機能特性を有し得る。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断および治療適用において、ならびにリサーチツールとして有用である。これらは、特異的もしくは選択的な、核酸もしくはタンパク質診断および／または予後標識として役立ち、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価され、そして以下のような潜在的な治療適用に役立つ：（ｉ）タンパク質治療、（ｉｉ）小分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療学的抗体、診断的抗体、薬物標識／細胞障害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、（ｖ）インビトロおよびインビボにおいて組織再生を促進する組成物、ならびに（ｖｉ）生物学的防御剤。

【００４９】

本発明のＮＯＶ１核酸およびタンパク質は、以下に記載した様々な疾患および障害ならびに／または他の病理に関連する潜在的な診断的適用または治療学的適用のおいて有用である。例えば、本発明の組成物は以下に罹患する患者の処置に対して効力を有する：発生疾患、ＭＨＣＩＩおよびＩＩＩ疾患（免疫疾患）、味覚および嗅覚の検知能力障害、バーキットリンパ腫、コルチコニューロジェニック疾患（ｃｏｒｔｉｃｏｎｅｕｒｏｇｅｎｉｃ　ｄｉｓｅａｓｅ）、シグナル伝達経路障害、光受容に関連するレチナールを含むレチナールの疾患、細胞増殖速度障害、細胞形態傷害、摂食障害、過食に起因する潜在的肥満、飢餓に起因する潜在的な障害（食欲不振）、非インスリン依存性糖尿病メリタス（ｍｅｌｌｉｔｕｓ）（ＮＩＤＤＭ１）、細菌感染、真菌感染、原生動物感染、およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２に起因する感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌）、拒食症、過食症、ぜん息、アレルギー、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿道停滞、骨粗しょう症、クローン病、多発性硬化症、オールブライト遺伝性骨形成異常、狭心症、心筋梗塞

、潰瘍、良性前立腺肥大、精神病性障害および神経性障害（不安、精神分裂病、うつ病（ｍａｎｉａｃ　ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、せん妄、痴呆、および重篤な精神的遅延を含む）、脊髄小脳変性症（ｄｅｎｔａｔｏｒｕｂｒｏ－ｐａｌｌｉｄｏｌｕｙｓｉａｎ　ａｔｒｏｐｈｙ）（ＤＲＰＬＡ）、低リン酸塩血性くる病（ｈｙｐｏｐｈｏｓｐｈａｔｅｍｉｃ　ｒｉｃｋｅｔ）、常染色体優性（ａｕｔｏｓｏｍａｌ　ｄｏｍｉｎａｎｔ）（２）ａｃｒｏｃａｌｌｏｓａｌ症候群およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群ならびに／またはこのような他の病理および障害）。このポリペプチドは、免疫原として使用し得、本発明に特異的な抗体を産生し、そしてワクチンとして使用し得る。これらはまた、潜在的なアゴニスト化合物およびアンタゴニスト化合物をスクリーニングするために使用し得る。例えば、ＯＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において使用し得、そしてＯＲ様タンパク質はこれらを必要とする患者に投与する場合に有用であり得る。非限定的な例として、本発明の化合物は、以下に苦しむ患者の処置：細菌感染、真菌感染、原生動物感染、およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２に起因する感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌）、拒食症、過食症、ぜん息、アレルギー、過食症、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿道停滞、骨粗しょう症、クローン病、多発性硬化症、ならびに以下：オールブライト遺伝性骨形成異常、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、良性前立腺肥大、精神病性障害および神経性障害（不安、精神分裂病、うつ病（ｍａｎｉａｃ　ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、せん妄、痴呆、および重篤な精神的遅延を含む）、およびａｃｒｏｃａｌｌｏｓａｌ症候群およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群ならびに／またはこのような他の病理および障害）の処置に対して効力を有する。本発明のＯＲ様タンパク質をコードするこの新規の核酸、および本発明のＯＲ様タンパク質、またはこれらのフラグメントはさらに診断的適用において有用であり、ここでこの核酸またはタンパク質の存在および量が評価される。

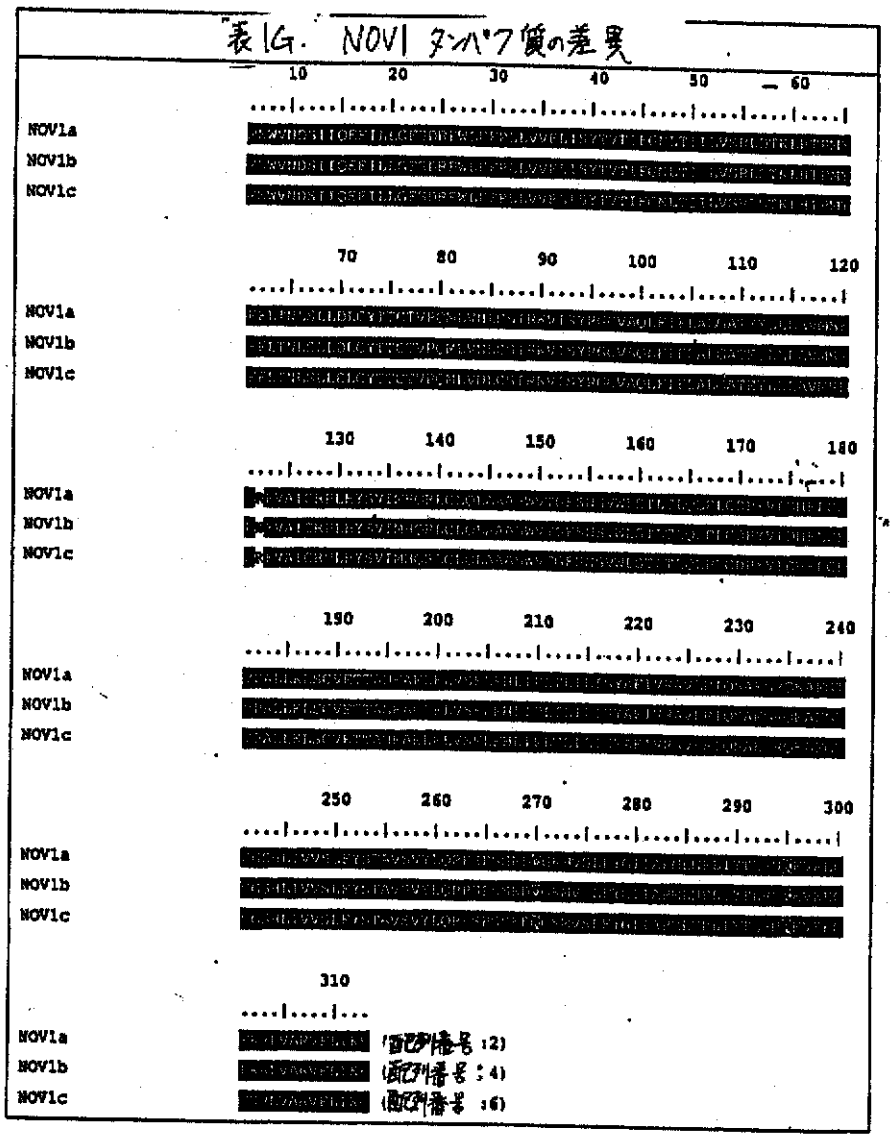
【００５０】

３つのＮＯＶ１タンパク質におけるアミノ酸の差異は、表１Ｇで示される。こ

の３つのタンパク質における差異は、いくつかの別個の領域に局在しているようである。従って、これらのタンパク質は、嗅覚レセプターまたはケモカインレセプターのような類似の機能（以下参照）を有している。

【００５１】

【表７】



本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴアライメントにおいて、「Ｅ値（Ｅ－ｖａｌｕｅ）」または「期待（Ｅｘｐｅｃｔ）」値は、そのアライメントがサーチしたデータベースにおいてＢＬＡＳＴの問合せ配列に対するこれらの類似度をただ偶然に達成する確率の数値表示である。本明細書中で記載された全てのＢＬＡＳＴ解析は、ＮＯＶ１アミノ酸配列を使用して実行した。上記のように、Ｎ

ＯＶ１ａ、ＮＯＶ１ｂ、およびＮＯＶ１ｃのアミノ酸の差異は、別個のアミノ酸（例えば、１２２、２７０、および２９５の位置）に限定されていた。

【００５２】

ＢＬＡＳＴＸサーチは、公開されているタンパク質データベースに対して実行した。本発明のタンパク質のアミノ酸配列の全長は、３３３アミノ酸のｄＪ４０８Ｂ２０．２（Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ由来の新規の７回膜貫通嗅覚レセプタータンパク質）に対して、３１３残基のうち３１３残基が同一（１００％）であり、３１３残基のうち３１３残基（１００％）が陽性であることが見出された（ｅｍｂ｜ＣＡＣ１４１５８．１（ＡＬ１３３２６７），Ｅ＝ｅ－１７７）。開示されたＮＯＶ１ａタンパク質（配列番号２）はまた、嗅覚レセプタータンパク質と十分な同一性を有している。例えば、開示されたＮＯＶ１ａは、３５７アミノ酸のＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ嗅覚レセプター（ｅｍｂ｜ＣＡＣ２０５１３．１（ＡＪ３０２５９３）タンパク質（Ｅｘｐｅｃｔ＝ｅ－１４３））に対して２５４／３１０（８１％）アミノ酸が同一であって、そして３１０アミノ酸のＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ嗅覚レセプター（ｅｍｂ｜ＣＡＢ１１４２７．１（Ｚ９８７４４））に２５３／３１０（８１％）のアミノ酸が同一である（Ｅｘｐｅｃｔ＝ｅ－１４２）。開示されたタンパク質はまた、表１Ｈに開示された嗅覚タンパク質と類似である。

【００５３】

【表８】

表1H. NOV1についてのBLASTの結果

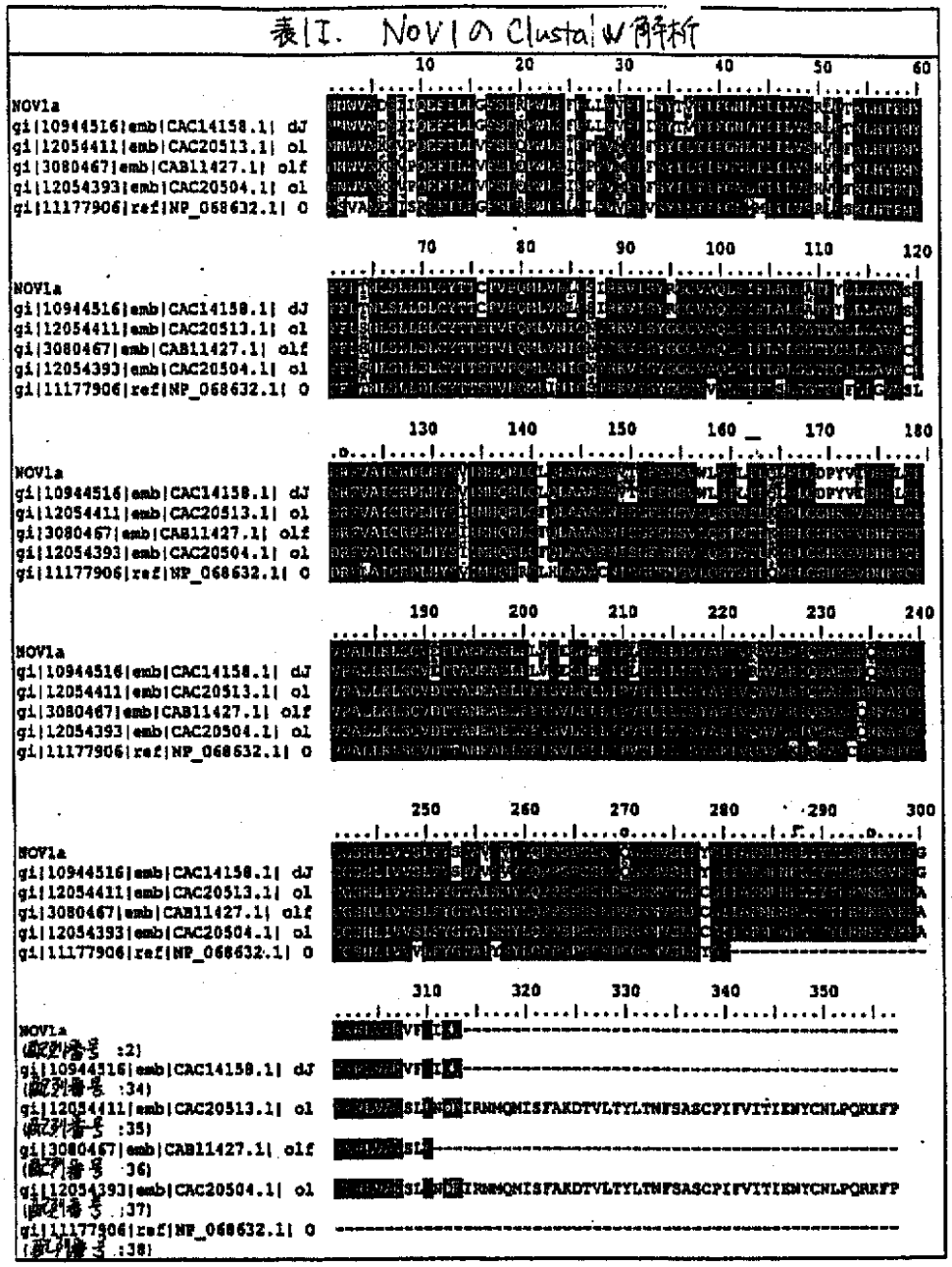
遺伝子インデックス/識別子	タンパク質/生物	長さ (aa)	同一性 (%)	陽性 (%)	期待値
Emb|CAC14158.1 (AL133267)	DJ408B20.2 (novel 7 transmembrane receptor (olfactory family) (hS6M1-32) *Homo sapien*	313	313/313 (100%)	313/313 (100%)	e-177
Emb|CAC20513.1 (AJ302593)	Olfactory receptor *Homo sapien*	357	354/310 (81%)	278/310 (88%)	e-143
Emb|CAB11427.1 (Z98744)	Olfactory receptor *Homo sapien*	310	253/310 (81%)	278/310 (89%)	e-142
Emb|CAC20504.1 (AJ302584)	Olfactory receptor *Homo sapien*	357	253/310 (81%)	278/310 (89%)	e-142
Ref|NP_0686321.1|	OL1 receptor *Rattus norvegicus*	313	245/313 (78%)	274/313 (87%)	e-138

本発明の開示されたタンパク質と関連するＯＲタンパク質配列（ＢＬＡＳＴＸ解析により決定した）のＣｌｕｓｔａｌ Ｗの解析は、ＮＯＶ１ａが１行目である表ＩＩに与えられる。

【００５４】

【表９】

表I. NOV1のClustalW解析



ＮＯＶ１タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアライメントは、本明細書中の他の全ＣｌｕｓｔａｌＷ解析と同様に黒い縁取り文字のアミノ酸残基が保存配列の領域（例えば、構造的または機能的特性が保存することが必要とされる領域）を示す一方、非反転表示のアミノ酸残基はそれ程保存おらずそしてタンパク質の構造または機能を改変することなく広範囲に潜在的に変異し得る。ＮＯＶ１ａ、ＮＯＶ１ｂ、またはＮＯＶ１ｃとして具体的に言及されなければ、ＮＯＶ１に対するいずれの言及も全ての変異体を包含することを前提とする。本明細書中の任意のＮ

ＯＶＸ変異体配列間の残基の差異は、「１つ」の変異体における残基と「１つ」の変異体に関するこの残基位置を示すように記載される。個々のＮＯＶ変異体間において差異のある全ての以下の配列アライメントにおけるＮＯＶ残基は、全てのアライメントにおいて変異体の残基の上に記号（Ｏ）を用いてマークされる。例えば、表ＩＩの１行目に示されるタンパク質はＮＯＶ１ａについての配列が示されて、ＮＯＶ１ｂおよびＮＯＶ１ｃとは違う位置が記号（Ｏ）によってマークされる（例えば、位置１２２、２７０、および２９５）。

【００５５】

ＮＯＶ１での同定可能なドメインの存在は、他のＮＯＶＸタンパク質と同様に、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、Ｐｒｏｄｏｍ、およびＰｒｉｎｔｓのようなソフトウェアアルゴリズムを使用したサーチ、次ぐＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）使用するドメインマッチ（または番号）の組合せによるＩｎｔｅｒｐｒｏ番号の決定によって決定した。例えば、ＮＯＶ１ａの対するＤＯＭＡＩＮの結果はＣｏｎｓｅｒｖｅｄ　Ｄｏｍａｉｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から、Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｓｐｅｓｉｆｉｃ　ＢＬＡＳＴ解析を使用して収集された。このＢＬＡＳＴ解析ソフトウェアは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍのコレクションにおいて見出されたドメインをサンプリングする。全ての継続的なＤＯＭＡＩＮ配列アライメントに対して、完全に保存された単一残基は黒い網掛けによって示され、そして「強い」半保存残基はグレーの網掛けによって示される。保存された残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれかである：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

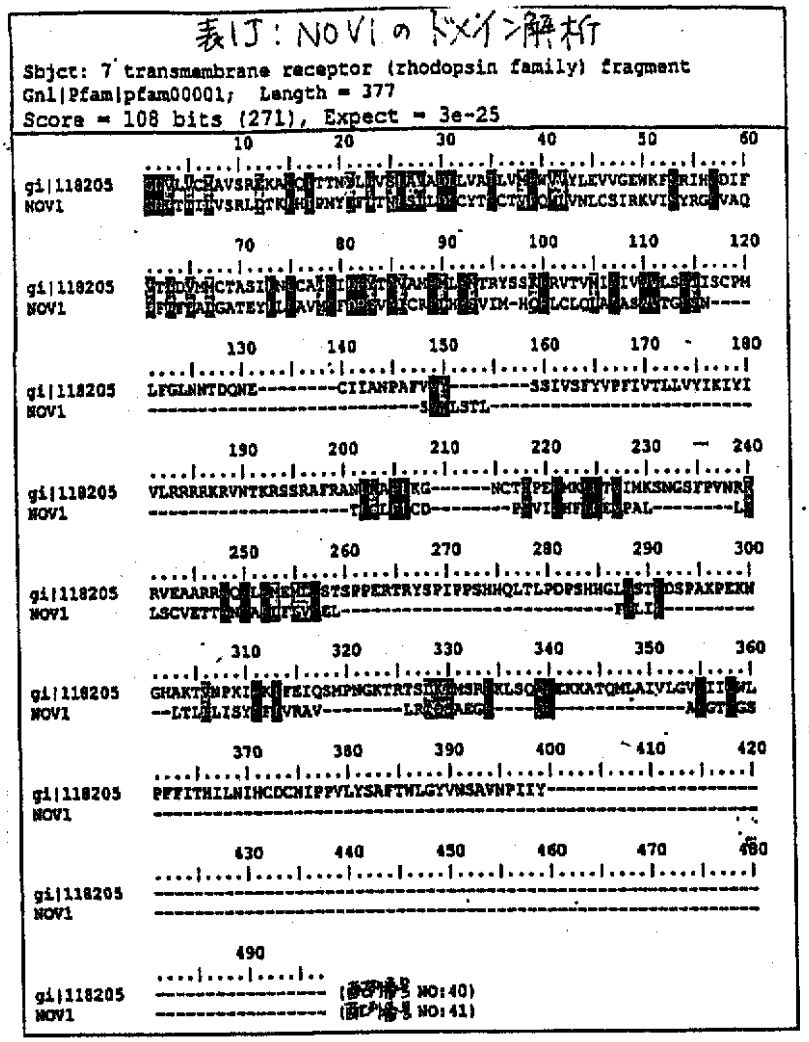
【００５６】

アミノ酸残基４１～２４３からの領域（配列番号２）は、ほぼおそらく「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含み、ここでこれはＰｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の１～１８７残基と並置される。これはＮＯＶ配列が、このドメインを含むことが知られているタンパク質および３７７アミノ酸の７ｔｍ自体の特性に関し

て類似の特性を有している。ＮＯＶ１はまた、ＴＭ７タンパク質の別の領域対して同一性を有している。２２３～２９０のアミノ酸残基の領域（配列番号２）はＴＭ７の３０９～３７７のアミノ酸残基と並置される（Ｅ＝０．００３）。表１ＪはＮＯＶ１およびＴＭ７タンパク質のドメイン解析の結果を示している。

【００５７】

【表１０】



７回膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーはＢｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドパミンレセプター（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：遺伝子座Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ、登録Ｐ２０２８８；遺伝子インデックス　１１８２０５）である。Ｄ２レセプターファミリーは、不可欠な膜タンパク質であり、Ｇタンパク質結合レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性は、アデニルシクラーゼ

を阻害するＧタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら　Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５～２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、代表的なＴＭ７ドメインと考えられ、表１Ｋに示される。

【００５８】

【表１１】

表1K:TM7(配番39)についてのアミノ酸配列

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

７回膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質を含んでいる（例えば、セロトニンレセプター、ドパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン（ａｎｄｒｅｎｅｒｇｉｃ）レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）、など）。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ識別子（Ｉｄ）／遺伝子インデックスとしては、例えば、以下を含む：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【００５９】

ＮＯＶ１　ＲＮＡに対する発現情報は、以下を含むがこれらに限定されない組

織供給源を使用して誘導される：専有データベース供給源、公開ＥＳＴ供給源、文献情報源、および／またはＲＡＣＥ供給源。

【００６０】

ＮＯＶ１の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の症状および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、その必要性において被験体に投与される場合、有用であり得る。ＮＯＶ１タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このＮＯＶ１核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の症状に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例によって、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して言及される。

【００６１】

さらに、ＮＯＶ１に対するタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ１がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質

は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特定のまたは選択的核酸またはタンパク質診断および／または予防マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的、診断的、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビトロおよびインビボで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【００６２】

これらの物質は、さらに治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ１物質の免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【００６３】

（ＮＯＶ２）

ＮＯＶ２は、以下に開示される４つの新規なＧタンパク質結合レセプター（「ＧＰＣＲ」）タンパク質のファミリーを含む。この開示されたタンパク質は、ＮＯＶ２ａ、ＮＯＶ２ｂ、ＮＯＶ２ｃおよびＮＯＶ２ｄと命名され、そしてこれらのタンパク質は、嗅覚レセプターと各々関連する。

【００６４】

（ＮＯＶ２ａ）

開示された９６０のヌクレオチドのＮＯＶ２ａ核酸を、表２Ａに示す（ＣｕｒａＧｅｎ受託番号６－Ｌ－１９－Ｄに示される）。開示されたＮＯＶ２ａオープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）は、表２Ａの太字で示される、ヌクレオチド１４～１６のＡＴＧ開始コドンで始まる。コードされたポリペプチドは、ＮＯＶ２ａポリペプチドとして本明細書中で参照される。この開示されたＮＯＶ２ａ　ＯＲＦは、ヌクレオチド９５５～９５７のＴＡＧコドンで終わる。表２Ａに示すように、開始コドンに対する推定非翻訳領域の５’側および終止コドンに対する推定非翻訳領域の３’側は、下線であり、そして開始コドンおよび終止コド

ンは太字である。

【００６５】

【表１２】

表2A、NOV2aヌクレオチド配列（配列番号7）

CCAACAAGTATCATGATGGCATCTGAAAGAAATCAAAGCAGCACACCCACTTTTATTCTCTTGGGTTTT
T

CAGAATACCCAGAAATCCAGGTTCCACTCTTTCTGGTTTTCTTGTTCGTCTACACAGTCACTGTAGTGG
G

GAACTTGGGCATGATAATAATCATCAGACTCAATTCAAAACTCCATACAATCATGTACTTTTTCCTTAG
T

CACTTGTCCTTGACAGACTTCTGTTTTTCCACTGTAGTTACACCTAAACTGTTGGAGAACTTGGTTGTG
G

AATACAGAACCATCTCTTTCTCTGGTTGCATCATGCAATTTTGTTTTGCTTGCATTTTTGGAGTGACAG
A

AACTTTCATGTTAGCAGCGATGGCTTATGACCGTTTTGTGGCAGTTTGTAAACCCTTGCTGTATACCAC
T

ATTATGTCTCAGAAGCTCTGTGCTCTTCTGGTGGCTGGGTCCTATACATGGGGGATAGTGTGCTCCCTG
A

TACTCACATATTTTCTTCTTGACTTATCGTTTTGTGAATCTACCTTCATAAATAATTTTATCTGTGACC
A

CTCTGTAATTGTTTCTGCCTCCTACTCAGACCCCTATATCAGCCAGAGGCTATGCTTTATTATTGCCAT
A

TTCAATGAGGTGAGCAGCCTAATTATCATTCTGACATCATATATGCTTATTTTCACTACCATTATGAAG
A

TGCGATCTGCAAGTGGGCGCCAGAAAACTTTCTCCACCTGTGCCTCCCACCTGACAGCCATCACTATCT
T

CCATGGAACTATCCTTTTCCTTTACTGTGTTCCTAATCCTAAAACTTCTAGCCTCATAGTTACAGTGGC
T

TCTGTGTTTTACACAGTGGCGATTCCAATGCTGAACCCATTGATCTACAGCCTTAGGAACAAAGATATC
A

ATAACATGTTTGAAAAATTAGTTGTCACCAAATTGATTTACCACTGAATA

ＮＯＶ２ａについてのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）が、ヌクレオチド１４～９５５から同定された。配列番号７によってコードされる開示されたＮＯＶ２ａポリペプチド（配列番号８）は、３１４アミノ酸残基であり、そして表２Ｂに一文字表記を使用して提供される。ＮＯＶ２ａタンパク質は、シグナルペプチド予測および細胞局在化について分析された。ＳｉｇｎａｌＰｅｐの結果は、ＮＯＶ２ａが配列番号８の位置４３と位置４４との間で（すなわち、アミノ酸配列ＶＶＧ－ＮＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。

ＰｓｏｒおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ２ａが、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであるか（０．６０００の確実度）、またはより低い確実性を有するＧｏｌｇｉ体であり得ることを予測する。

【００６６】

【表１３】

表2B．コードされたNOV2aタンパク質配列（配列番号8）

MMASERNQSSTPTFILLGFSEYPEIQVPLFLVFLFVYTVTVVGNLGMIIIIRLNSKLHTIMYFFLSHLS
L
TDFCFSTVVTPKLLENLVVEYRTISFSGCIMQFCFACIFGVTETFMLAAMAYDRFVAVCKPLLYTTIMS
Q
KLCALLVAGSYTWGIVCSLILTYFLLDLSFCESTFINNFICDHSVIVSASYSDPYISQRLCFIIAIFNE
V
SSLIIIILTSYMLIFTTIMKMRSASGRQKTFSTCASHLTAITIFHGTILFLYCVPNPKTSSLIVTVASVF
Y
TVAIPMLNPLIYSLRNKDINNMFEKLVVTKLIYH

新規の核酸が、ＴｂｌａｓｔＮによって、ＧＰＣＲプローブおよびホモログに関するＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用し、そしてＧｅｎＢａｎｋによって利用可能にされるＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅｓに対して実行されて、染色体１１上に同定された。この核酸をさらに、エキソンの選択を含むプログラムＧｅｎＳｃａｎ™によって予測した。これらを、ＢＬＡＳＴ検索を使用する類似性によって、さらに改変した。次いで、これらの配列を、明らかな不一致に関して手動で補正し、これによって、全長タンパク質をコードする配列を得た。

【００６７】

（ＮＯＶ２ｂ）

上記でＮＯＶ２ａ（受託番号６＿Ｌ＿１９＿Ｄ）として同定された標的配列を、この配列を確認するためにエキソン結合プロセスに供した。ＰＣＲプライマーは、順方向プライマーについて使用可能な最も上流の配列、および逆方向プライマーについて利用可能な最も下流の配列において開始することによって設計された。各場合において、独特であるかまたは高度に選択性であるかのいずれかの適

切な配列に遭遇するまで、または逆方向プライマーの場合、終止コドンに到達するまで、それぞれの末端からコード配列まで内向きに走査して、この配列を試験した。次いで、このような適切な配列を、広範なｃＤＮＡライブラリに基づいて、ＰＣＲ増幅において順方向プライマーおよび逆方向プライマーとして使用した。得られた単位複製配列を、ゲル精製し、クローン化し、そして高重複性になるまで配列決定して、ＮＯＶ２ｂ（受託番号６＿Ｌ＿１９＿Ｄ＿ｄａ１）と示される、以下に報告される配列を提供した。この得られたヌクレオチド配列は、ヌクレオチドの３４４および９００でのＮＯＶ２ａのヌクレオチド配列とは異なる。

【００６８】

開示された９５４のヌクレオチドのＮＯＶ２ａ核酸を、表２Ｃに示す。開示されたＮＯＶ２ｂオープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）は、表２Ｃの太字で示される、ヌクレオチド７～９のＡＴＧ開始コドンで始まる。コードされたポリペプチドは、ＮＯＶ２ｂポリペプチドとして本明細書中で参照される。この開示されたＮＯＶ２ｂ　ＯＲＦは、ヌクレオチド９４９～９５１のＴＧＡコドンで終わる。表２Ｃに示すように、開始コドンに対する推定非翻訳領域の５’側および終止コドンに対する推定非翻訳領域の３’側は、下線であり、そして開始コドンおよび終止コドンは太字である。

【００６９】

【表１４】

表2C、NOV2bヌクレオチド配列（配列番号9）

AGTATCATGATGGCATCTGAAAGAAATCAAAGCAGCACACCCACTTTTATTCTCTTGGGTTTTTCAGAAT
ACCCAGAAATCCAGGTTCCACTCTTTCTGGTTTTCTTGTTCGTCTACACAGTCACTGTAGTGGGGAACTT
GGGCATGATAATAATCATCAGACTCAATTCAAAACTCCATACAATCATGTACTTTTTCCTTAGTCACTTG
TCCTTGACAGACTTCTGTTTTTCCACTGTAGTTACACCTAAACTGTTGGAGAACTTGGTTGTGGAATACA
GAACCATCTCTTTCTCTGGTTGCATCATGCAATTTTGTTTTGCTTGCATTTTTGGAGTGACAGGAACTTT
CATGTTAGCAGCGATGGCTTATGACCGTTTTGTGGCAGTTTGTAAACCCTTGCTGTATACCACTATTATG
TCTCAGAAGCTCTGTGCTCTTCTGGTGGCTGGGTCCTATACATGGGGGATAGTGTGCTCCCTGATACTCA
CATATTTTCTTCTTGACTTATCGTTTTGTGAATCTACCTTCATAAATAATTTTATCTGTGACCACTCTGT
AATTGTTTCTGCCTCCTACTCAGACCCCTATATCAGCCAGAGGCTATGCTTTATTATTGCCATATTCAAT
GAGGTGAGCAGCCTAATTATCATTCTGACATCATATATGCTTATTTTCACTACCATTATGAAGATGCGAT
CTGCAAGTGGGCGCCAGAAAACTTTCTCCACCTGTGCCTCCCACCTGACAGCCATCACTATCTTCCATGG
AACTATCCTTTTCCTTTACTGTGTTCCTAATCCTAAAACTTCTAGCCTCATAGTTACAGTGGCTTCTGTG
TTTTACACAGTGGCGATTCCAATGCTGAACCCATTGATCTACAGCCTTAGGAACAAAGACATCAATAACA
TGTTTGAAAAATTAGTTGTCACCAAATTGATTTACCACTGAATA

ＮＯＶ２ｂについてのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）が、ヌクレオチド７～９４９から同定された。配列番号９によってコードされる開示されたＮＯＶ２ｂポリペプチド（配列番号１０）は、３１４アミノ酸残基であり、そして表２Ｄに一文字表記を使用して提供される。ＮＯＶ２ｂタンパク質は、シグナルペプチド予測および細胞局在化について分析された。ＳｉｇｎａｌＰｅｐの結果は、ＮＯＶ２ｂが配列番号１０の位置４３と位置４４との間で（すなわち、アミノ酸配列ＶＶＧ－ＮＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ２ｂが、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであるかことを予測する（０．６０００の確実度）。

【００７０】

【表１５】

表2D、コードされたNOV2bタンパク質配列（配列番号10）

MMASERNQSSTPTFILLGFSEYPEIQVPLFLVFLFVYTVTVVGNLGMIIIIRLNSKLHTIMYFFLSHLSL
TDFCFSTVVTPKLLENLVVEYRTISFSGCIMQFCFACIFGVTGTFMLAAMAYDRFVAVCKPLLYTTIMSQ
KLCALLVAGSYTWGIVCSLILTYFLLDLSFCESTFINNFICDHSVIVSASYSDPYISQRLCFIIAIFNEV
SSLIIILTSYMLIFTTIMKMRSASGRQKTFSTCASHLTAITIFHGTILFLYCVPNPKTSSLIVTVASVFY
TVAIPMLNPLIYSLRNKDINNMFEKLVVTKLIYH

（ＮＯＶ２ｃ）

上記でＮＯＶ２ａ（受託番号６＿Ｌ＿１９＿Ｄ）として同定された標的配列を、この配列を確認するためにエキソン結合プロセスに供した。ＰＣＲプライマーは、順方向プライマーについて使用可能な最も上流の配列、および逆方向プライマーについて利用可能な最も下流の配列において開始することによって設計された。各場合において、独特であるかまたは高度に選択性であるかのいずれかの適切な配列に遭遇するまで、または逆方向プライマーの場合、終止コドンに到達するまで、それぞれの末端からコード配列まで内向きに走査して、この配列を試験した。このようなプライマーを、全長ｃＤＮＡに関するインシリコ予測、ＤＮＡの一部（１つ以上のエキソン）もしくは標的配列のタンパク質配列に基づいてか、または密接に関連したヒト配列もしくは他の種由来の配列に対する推定エキソンの翻訳相同性によって設計した。

【００７１】

次いで、これらのプライマーを、以下のヒトｃＤＮＡのプールに基づくＰＣＲ増幅において用いた：副腎、骨髄、脳－扁桃、脳－小脳、脳－海馬、脳－黒質、脳－視床、脳－全体、胎児脳、胎児腎臓、胎児肝臓、胎児肺、心臓、腎臓、リンパ腫－Ｒａｊｉ、乳腺、膵臓、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、骨格筋、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、甲状腺、気管、子宮。通常は、得られた単位複製配列を、ゲル精製し、クローン化し、そして高重複性になるまで配列決定した。全てのクローンから得られた配列を、互いに、ＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎのデータベースにおける他のフラグメントと、および公共のＥＳＴと構成した。構成の別の成分とのフラグメントおよびＥＳＴの同一性の程度が５０ｂｐにわたって少なくとも９５％である場合には、これらのフラグメントおよびＥＳＴを

、構成のための成分として含めた。さらに、配列の残りを手動で評価し、そして適切である場合には、補正のために編集した。これらの手順は、ＮＯＶ２ｃおよびＮＯＶ２ｄと示される、以下に報告する配列を提供した。ＮＯＶ２ｃおよびＮＯＶ２ｄは、ｂｐ：３４４，３８６，９００（ＮＯＶ２ｄ；６＿Ｌ＿１９＿Ｄ＿ｄａ１）および３４４，３８６（ＮＯＶ２ｃ；６＿Ｌ＿１９＿Ｄ＿ｄａ２）の上記で同定された配列（ＮＯＶ２ａ）とは異なる。

【００７２】

開示された９５４のヌクレオチドのＮＯＶ２ｃ核酸を、表２Ｅに示す。開示されたＮＯＶ２ｃオープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）は、表２Ｅの太字で示される、ヌクレオチド７～９のＡＴＧ開始コドンで始まる。コードされたポリペプチドは、ＮＯＶ２ｃポリペプチドとして本明細書中で参照される。この開示されたＮＯＶ２ｃ　ＯＲＦは、ヌクレオチド９４９～９５１のＴＧＡコドンで終わる。表２Ｅに示すように、開始コドンに対する推定非翻訳領域の５’側および終止コドンに対する推定非翻訳領域の３’側は、下線であり、そして開始コドンおよび終止コドンは太字である。

【００７３】

【表１６】

表２Ｅ、ＮＯＶ２ｃ　ヌクレオチド配列（配列番号１１）

AGTATCATGATGGCATCTGAAAGAAATCAAAGCAGCACACCCACTTTTATTCTCTTGGGTTTTTCAGAAT
ACCCAGAAATCCAGGTTCCACTCTTTCTGGTTTTCTTGTTCGTCTACACAGTCACTGTAGTGGGGAACTT
GGGCATGATAATAATCATCAGACTCAATTCAAAACTCCATACAATCATGTACTTTTTCCTTAGTCACTTG
TCCTTGACAGACTTCTGTTTTTCCACTGTAGTTACACCTAAACTGTTGGAGAACTTGGTTGTGGAATACA
GAACCATCTCTTTCTCTGGTTGCATCATGCAATTTTGTTTTGCTTGCATTTTTGGAGTGACAGGAACTTT
CATGTTAGCAGCGATGGCTTATGACCGTTTTGTGGTAGTTTGTAAACCCTTGCTGTATACCACTATTATG
TCTCAGAAGCTCTGTGCTCTTCTGGTGGCTGGGTCCTATACATGGGGGATAGTGTGCTCCCTGATACTCA
CATATTTTCTTCTTGACTTATCGTTTTGTGAATCTACCTTCATAAATAATTTTATCTGTGACCACTCTGT
AATTGTTTCTGCCTCCTACTCAGACCCCTATATCAGCCAGAGGCTATGCTTTATTATTGCCATATTCAAT
GAGGTGAGCAGCCTAATTATCATTCTGACATCATATATGCTTATTTTCACTACCATTATGAAGATGCGAT
CTGCAAGTGGGCGCCAGAAAACTTTCTCCACCTGTGCCTCCCACCTGACAGCCATCACTATCTTCCATGG
AACTATCCTTTTCCTTTACTGTGTTCCTAATCCTAAAACTTCTAGCCTCATAGTTACAGTGGCTTCTGTG
TTTTACACAGTGGCGATTCCAATGCTGAACCCATTGATCTACAGCCTTAGGAACAAAGACATCAATAACA
TGTTTGAAAAATTAGTTGTCACCAAATTGATTTACCACTGAATA

ＮＯＶ２ｃについてのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）が、ヌクレオチド７～９４９に同定された。配列番号１１によってコードされる開示されたＮＯＶ２ｃポリペプチド（配列番号１２）は、３１４アミノ酸残基であり、そして

表２Ｆに一文字表記を使用して提供される。ＮＯＶ２ｃタンパク質を、シグナルペプチド予測および細胞局在化について分析した。ＳｉｇｎａｌＰｅｐの結果は、ＮＯＶ２ｃが配列番号１２の４３位と４４位との間で（すなわち、アミノ酸配列ＶＶＧ－ＮＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ２ｂが、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであることを予測する（０．６０００の確実度）。

【００７４】

【表１７】

表２Ｆ．コードされたＮＯＶ２ｃタンパク質配列

MMASERNQSSTPTFILLGFSEYPEIQVPLFLVFLFVYTVTVVGNLGMIIIIRLNSKLHTIMYFFLSHLSL
TDFCFSTVVTPKLLENLVVEYRTISFSGCIMQFCFACIFGVTGTFMLAAMAYDRFVVVCKPLLYTTIMSQ
KLCALLVAGSYTWGIVCSLILTYFLLDLSFCESTFINNFICDHSVIVSASYSDPYISQRLCFIIAIFNEV
SSLIIILTSYMLIFTTIMKMRSASGRQKTFSTCASHLTAITIFHGTILFLYCVPNPKTSSLIVTVASVFY
TVAIPMLNPLIYSLRNKDINNMFEKLVVTKLIYK

開示されたＮＯＶ２ｃについての可能性のあるＳＮＰとしては、以下を含む：

【００７５】

【数１８】

345: A->G(2)
126549454(i), phred 49
126728467(i), phred 40
387: C->T(2)
128360465(i), phred 45
128360641(i), phred 33
489: T->C(2)
126549471(i), phred 29
126597292(i), phred 28
901: C->T(2)
128791738(i), phred 41
128791725(i), phred 28
345: A->G(2)
126549454(i), phred 49
126728467(i), phred 40
387: C->T(2)
128360465(i), phred 45
128360641(i), phred 33
489: T->C(2)
126549471(i), phred 29
126597292(i), phred 28
901: C->T(2)
128791738(i), phred 41
128791725(i), phred 28

（ＮＯＶ２ｄ）

９５４ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ２ｄ核酸を、表２Ｇに示す。開示されたＮＯＶ２ｄのオープンリーディングフレーム（「ＯＲＦ」）は、表２Ｇにおいてボールドで示された、ヌクレオチド７～９のＡＴＧ開始コドンで始まる。コードされるポリペプチドは、本明細書中では、ＮＯＶ２ｄポリペプチドとして代替的にいわれる。開示されたＮＯＶ２ｄのＯＲＦは、ヌクレオチド９４９～９５１のＴＧＡコドンで終結する。表２Ｇに示されるように、開始コドンに対して５’側および停止コドンに対して３’側の推定非翻訳領域に下線を付す。そして開始コドンおよび停止コドンは太字である。ＮＯＶ２ｄの核酸配列は、３８６位においてＮＯＶ２ｂと異なり、これは、ＮＯＶ２ｂにおいてＣであり、ＮＯＶ２ｄにおいてＴである。

【００７６】

【表１９】

表２Ｇ．ＮＯＶ２ｄ　ヌクレオチド配列（配列番号１３）

AGTATCATGATGGCATCTGAAAGAAATCAAAGCAGCACACCCACTTTTATTCTCTTGGGTTTTTCAGAATACCCAGAAAT
CCAGGTTCCACTCTTTCTGGTTTTCTTGTTCGTCTACACAGTCACTGTAGTGGGGAACTTGGGCATGATAATAATCATCA
GACTCAATTCAAAACTCCATACAATCATGTACTTTTTCCTTAGTCACTTGTCCTTGACAGACTTCTGTTTTTCCACTGTA
GTTACACCTAAACTGTTGGAGAACTTGGTTGTGGAATACAGAACCATCTCTTTCTCTGGTTGCATCATGCAATTTTGTTT
TGCTTGCATTTTTGGAGTGACAGGAACTTTCATGTTAGCAGCGATGGCTTATGACCGTTTTGTGGTAGTTTGTAAACCCT
TGCTGTATACCACTATTATGTCTCAGAAGCTCTGTGCTCTTCTGGTGGCTGGGTCCTATACATGGGGGATAGTGTGCTCC
CTGATACTCACATATTTTCTTCTTGACTTATCGTTTTGTGAATCTACCTTCATAAATAATTTTATCTGTGACCACTCTGT
AATTGTTTCTGCCTCCTACTCAGACCCCTATATCAGCCAGAGGCTATGCTTTATTATTGCCATATTCAATGAGGTGAGCA
GCCTAATTATCATTCTGACATCATATATGCTTATTTTCACTACCATTATGAAGATGCGATCTGCAAGTGGGCGCCAGAAA
ACTTTCTCCACCTGTGCCTCCCACCTGACAGCCATCACTATCTTCCATGGAACTATCCTTTTCCTTTACTGTGTTCCTAA
TCCTAAAACTTCTAGCCTCATAGTTACAGTGGCTTCTGTGTTTTACACAGTGGCGATTCCAATGCTGAACCCATTGATCT
ACAGCCTTAGGAACAAAGACATCAATAACATGTTTGAAAAATTAGTTGTCACCAAATTGATTTACCACTGAATA

ＮＯＶ２ｄについてのオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）が、ヌクレオチド７～９４９に同定された。配列番号１３によってコードされる開示されたＮＯＶ２ｄポリペプチド（配列番号１４）は、３１１アミノ酸残基であり、そして表２Ｈに一文字表記を使用して提供される。ＮＯＶ２ｄタンパク質は、シグナルペプチド予測および細胞局在化について分析された。ＳｉｇｎａｌＰｅｐの結果は、ＮＯＶ２ｄが配列番号１４の４３位と４４位との間で（すなわち、アミノ酸配列ＶＶＧ－ＮＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ２ｂが、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであることを予測する（０．６０００の確実度）。

【００７７】

【表２０】

表２Ｈ．コードされたＮＯＶ２ｄタンパク質配列（配列番号１４）

MMASERNQSSTPTFILLGFSEYPEIQVPLFLVFLFVYTVTVVGNLGMIIIIRLNSKLHTIMYFFLSHLSLTDFCFST
VVTPKLLENLVVEYRTISFSGCIMQFCFACIFGVTGTFMLAAMAYDRFVVVCKPLLYTTIMSQKLCALLVAGSYTWG
IVCSLILTYFLLDLSFCESTFINNFICDHSVIVSASYSDFYISQRLCFIIAIFNEVSSLIIILTSYMLIFTTIMKMR
SASGRQKTFSTCASHLTAITIFHGTILFLYCVPNPKTSSLIVTVASVFYTVAIPMLNPLIYSLRNKDINNMFEKLVV
TKLIYH

開示されたＮＯＶ２ｄについての可能性のあるＳＮＰとしては、以下を含む：

【００７８】

【表２１】

62: A->G(2)
125509355(i), phred 37
125585624(i), phred 51
221: T->C(3)
125509328(i), phred 45
125531417(i), phred 37
125585593(i), phred 39

本発明のＮＯＶ２の核酸およびタンパク質はまた、細菌感染、真菌感染、原生動物感染およびウイルス感染のような感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（限定しないが、新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含む）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症の処置；ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）を含む）ならびに／あるいは他の病理学および障害の処置に使用されるおける潜在的治療的適用において有用である。このポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を産生するための免疫源として、およびワクチンとして使用され得る。これらはまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子療法において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、必要な被験体に投与される場合、有用であり得る。非制限的な例として、本発明の組成物は、細菌感染、真菌感染、原生動物感染およびウイルス感染のような感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（限定しないが、新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含む）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症を罹患する患者の処置；ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ

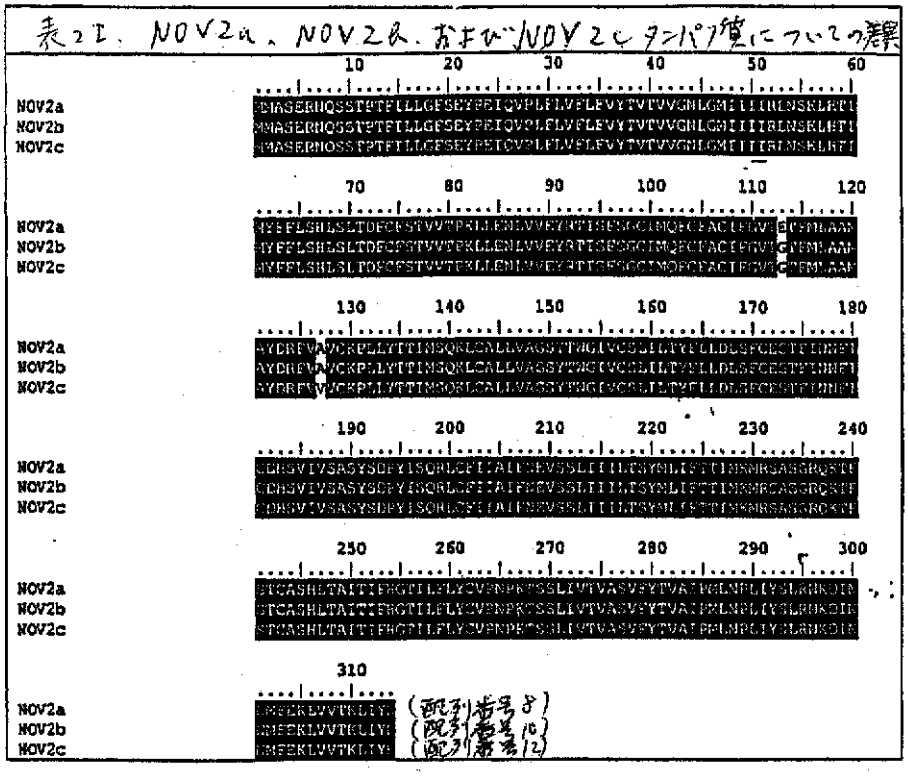
・ツレット症候群）を含む）ならびに／あるいは他の病理学および障害に罹患する患者の処置について効力を有する。本発明のＧＰＣＲタンパク質、およびＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規な核酸またはそのフラグメントは、さらに診断的適用において有用であり得、ここで、この核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの物質はさらに、治療的方法および診断的方法における使用のために本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の生成において有用である。

【００７９】

３つのＮＯＶ２タンパク質間のアミノ酸相違を、表２Ｉに示す。この３つのタンパク質間の相違は、少しの異なる領域に局在化するようである。従って、これらのタンパク質は、類似の機能性（例えば、嗅覚またはケモカインレセプター（以下を参照のこと）としての役目を果たす）を有し得る。

【００８０】

【表２２】



本明細書中における全てのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値」また

は「期待値」の値は、確率の数値表示であり、整列された配列は、検索されたデータベース内で、単なる偶然にＢＬＡＳＴ照会配列に対してそれらの類似性を達し得る。本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ分析を、ＮＯＶ２ａアミノ酸配列を使用して行なった。上記のように、ＮＯＶ２ａ、ＮＯＶ２ｂ、ＮＯＶ２ｃ、およびＮＯＶ２ｄの核酸配列の間の差異は、分散したヌクレオチド（例えば、３４４位、３８６位および９００位）に制限される。

【００８１】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して行った。本発明のタンパク質のアミノ配列は、Ｈｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎｓ嗅覚レセプタータンパク質（ｇｉ｜３８３１５９８｜ｇｂＡＡＣ７００１５．１｜（ＡＦ０６５８６０），Ｅ＝２ｅ－６９）の２１６アミノ酸残基に対して、２１４アミノ酸残基のうち１５９が同一なアミノ酸（７４％）、および２１４残基のうち１８１がポジティブな残基（８４％）を有することを見出した。開示されたタンパク質は、表２Ｊに開示された嗅覚レセプタータンパク質と類似している。

【００８２】

【表２３】

表２Ｊ．ＮＯＶ２についてのＢＬＡＳＴ結果

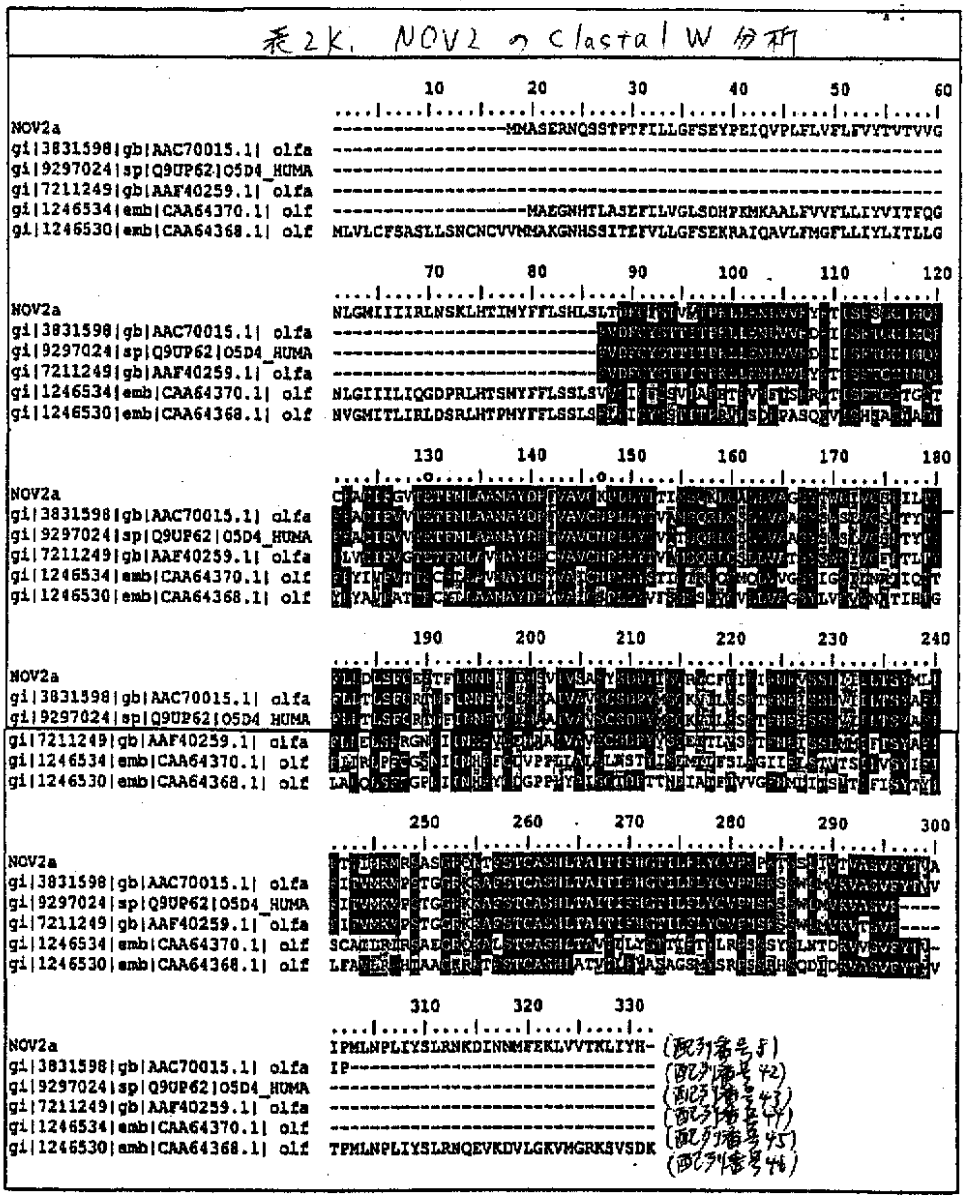
Gene Index/ Identifier	Protein/ Organism	Length (aa)	Identity (%)	Positives (%)	Expect
Gi|3831598|gb| AAC70015.1 (AF065860)	Olfactory receptor *Homo sapien*	216	159/214 (74%)	181/214 (84%)	2e-69
Gi|9297024|sp| Q9UP62|O5D4_HUMAN	HUMAN OLFACTORY RECEPTOR 5D4 (OLFACTORY RECEPTOR 11-8C) (OR11-8C)	216	158/214 (73%)	180/214 (83%)	7e-69
Gi|7211249|gb| AAF40259.1 (AF127840)	Olfactory receptor *Hylobates lar*	216	153/214 (71%)	175/214 (81%)	3e-66
Gi|1246534|emb| CAA64370.1| (X94744)	Olfactory receptor 4 *Gallus gallus*	312	143/304 (47%)	200/304 (65%)	3e-61
Gi|1246530|emb| CAA64368.1 (X94742)	Olfactory receptor 2 *Gallus gallus*	332	138/312 (44%)	198/312 (63%)	5e-60

本発明の開示されたタンパク質をＯＲタンパク質配列と比較するＣｌｕｓｔａｌＷ分析（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定されるように）を、表２Ｋに与え、Ｎ

ＯＶ２ａを１行目に示す。

【００８３】

【表２４】



ＮＯＶ２タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷ整列、ならびに本明細書中に開示される全ての他のＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒い輪郭のアミノ酸残基は、保存された配列の領域（すなわち、構造的または機能的な特性を保存することが必要とされ得る領域）を示すが、強調表示されていないアミノ酸残基は、より保存されておらず、タンパク質の構造または機能を変更することなく潜在的により広範に変異され得る。ＮＯＶ２ａ、ＮＯＶ２ｂ、ＮＯＶ２ｃまたはＮＯＶ２ｄとして

具体的にはいわれないが、ＮＯＶ２に対する任意の言及は、全ての改変体を含むとみなされる。本明細書中において任意のＮＯＶＸ改変体配列間の残基の差異は、「ａ」改変体における残基および「ａ」改変体に関する残基位置を示すために書かれる。個々のＮＯＶ改変体間で異なる全ての以下の配列のアライメントにおけるＮＯＶ残基は、本明細書中にける全ての整列中の改変体残基の上に（ｏ）シンボルでマークされる。例えば、表２Ｋの１行目に示されるタンパク質は、ＮＯＶ２ａについての配列を示し、そしてＮＯＶ２、ＮＯＶ２ｃおよびＮＯＶ２ｄが異なる位置は、（ｏ）シンボルでマークされる（例えば、１３０位および１４７位）。

【００８４】

ＮＯＶ２、ならびに全ての他のＮＯＶＸタンパク質における同定可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使用する検索によって決定し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏ番号をＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用するドメイン適合（または数）に横線を引くことによって決定した。例えば、ＮＯＶ２ａについてのＤＯＭＡＩＮの結果は、Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢＬＡＳＴ分析を用して、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ Ｄｏｍａｉｎ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアサンプルは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍ収集において見出されたドメインをサンプリングする。全ての連続したＤＯＭＡＩＮ配列整列において、完全に保存された単一の残基が、黒い影によって示され、そして「強い」半保存残基が灰色の影によって示される。この保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

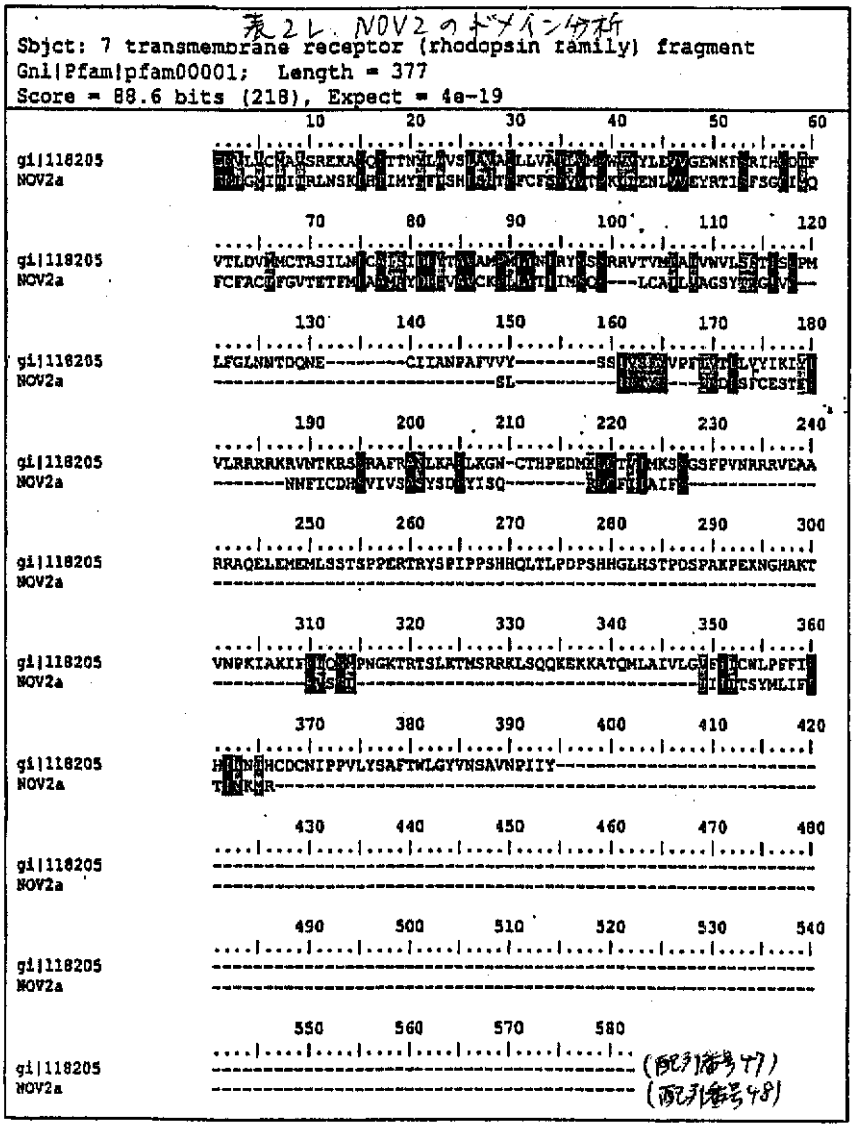
【００８５】

アミノ酸残基４３～２３１（配列番号８）の領域は、最もおそらく（Ｅ＝２ｅ$^{-19}$）、「７膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含み、これは、本明細書中でＰｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１ ｅｎｔ

ｒｙ（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１７０と整列されている。このことは、ＮＯＶ２配列が、このドメインを含むことが知られている他のタンパク質の特性、ならびに３７７個のアミノ酸の７ｔｍドメイン自体の特性に類似する特性を有することを示す。表２は、ＮＯＶ２タンパク質およびＴＭ７タンパク質の結果を示す。

【００８６】

【表２５】



７回膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドパミンレセプターである（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：ｌｏｃｕｓ　Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ、登録番号Ｐ２０２８８；遺伝子インデックス１１８２０５

）。このＤ２レセプターは、不可欠な膜タンパク質であり、Ｇタンパク質結合レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性は、Ｇタンパク質によって媒介され、これは、アデニリルシクラーゼを阻害する。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、典型的なＴＭ７ドメインであると考えられ、表２Ｍに示す。

【００８７】

【表２６】

表 2M. TM7に関するアミノ酸配列

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

７回膜貫通レセプターファミリーは、多数の異なるタンパク質を含み、これには、例えば、セロトニンレセプター、ドパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作用性レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などが挙げられる。いくつかのタンパク質およびタンパク質データベースＩｄ／遺伝子インデックスとしては、例えば、ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；ならびに嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４

００６７２、５４８４１７）が挙げられる。

【００８８】

嗅覚レセプターに対するこのＮＯＶ２の相同性は、内因性小分子リガンドがこの遺伝子を調節し、故に、この内因性リガンドに構造的に類似する薬物がＮＯＶ２の生物学的効果を調節するためのアゴニストおよびアンタゴニストとして作用し得ることを示唆する。

【００８９】

ＮＯＶ２の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶ関連または嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の病状および／または障害に関与する潜在的な治療適用に有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療に有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、それを必要とする被験体に投与される場合、有用で有り得る。ＮＯＶ２をコードする新規核酸またはそのフラグメントはさらに、診断適用においても有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの材料はさらに、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規物質に免疫特異的に結合する抗体の産生に有用である。ＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載の種々の疾患および障害ならびに／または他の病状に関与する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置に効果を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化、高血圧、先天性心臓欠陥、大動脈弁狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室性（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、副大動脈弁狭窄症（ｓｕｂａｏｒｔｉｃ　ｓｔｅｎｏｓｉｓ）、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節性硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎皮質過形成症、生殖能力、血友病、過剰凝固、特発性血小板減少紫斑病、免疫不全、移植片対宿主病、気管支喘息、ならびに他の疾患、障害および状態など。非限定の例として、本発明の組成物は、新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびＡｌｂｒｉｇｈｔ　Ｈｅｒｅｄｉｔａｒｙ骨ジストロフィー（Ｏｓｔｏｅｏｄｙｓｔｒｏｐｈｙ）を患う患者の処置に効果を有する。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害を、本明細書

を通じて言及する。

【００９０】

さらに、ＮＯＶ２のタンパク質類似性の情報、発現パターン、およびマップの位置は、ＮＯＶ２がＮＯＶファミリーに特徴的な重要な構造および／または生理学的機能を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用ならびに研究ツールとして有用である。これらとしては、特異的または選択的な核酸またはタンパク質の診断マーカーおよび／または予後マーカーとしてはたらくこと（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用が挙げられる：（ｉ）タンパク質治療薬、（ｉｉ）小分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療、診断、薬物標的化／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療において有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子除去）、ならびに（ｖ）インビトロおよびインビボにおける組成物促進組織再生、（ｖｉ）生物学的な防御の武器。

【００９１】

これらの材料はさらに、治療方法または診断方法における使用のための、新規ＮＯＶ２物質に免疫特異的に結合する抗体の産生において有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節に記載されるように、疎水性チャートからの推定によって当該分野で公知の方法に従って作製され得る。

【００９２】

（ＮＯＶ３）

本発明のさらなるＮＯＶ様タンパク質（本明細書中においてＮＯＶ３と呼ぶ）は、嗅覚レセプター（ＯＲ）様タンパク質である。新規核酸は、ＧｅｎＢａｎｋから利用可能なＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅに対して実行される、ＧＰＣＲプローブまたはホモログに関するＣｕｒａＧｅｎ社配列ファイルを用いたＴｂｌａｓｔＮによって第１１染色体上に同定された。この核酸はさらに、プログラムＧｅｎＳｃａｎ™によって推定された（エキソンの選択を含む）。これらはさらに、ＢＬＡＳＴ検索を用いて類似性によって改変された。この配列を次いで、明らかな不一致に関して手動で訂正し、これによって全長タンパク質をコードする配列を得た。

【００９３】

新規嗅覚レセプター様タンパク質をコードする９５７ヌクレオチドの新規核酸（６－Ｌ－１９－Ｅ、配列番号１５）を、表３Ａに示す。ヌクレオチド１３～１５のＡＴＧ開始コドンで始まり、ヌクレオチド９５５～９５７のＴＡＡコドンで終わるオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を同定した。開始コドンの上流および終止コドンの下流の推定非翻訳領域は、表３Ａの下線であり、その開始コドンおよび終止コドンは太字である。

【００９４】

【表２７】

表　3A. NOV3 ヌクレオチド配列（配列番号15）

CTAACAACAACCATGTCATTAGCTGAAGGAAATCAGAGTTCTGGAGCCGTATTTACGCTCTTGGGCTTC
T

CAGAATATGCAGACCTCCAGGTTCCTCTGTTCCTGGTCTTCCTGACCATCTACACAATCACTGTATTGG
G

AAACCTGGGCATGATCATGATCATCAGGATCAACCCCAAACTCCACACCCGCATGTACTTTTTCCTCAG
C

CACTTGTCCTTTGTTGATTTCTGTTATTCCACCACAGTTACACCCAAACTGCTGGAGAACTTGGTTGTG
G

AAGACAGAACCATCTCCTTCACAGGATGCATCATGCAATTCTTCCTGGCGTGTATATGTGCAGTGGCAG
A

AACATTCATGCTGGCAGTGATGGCCTATGATAGATACGTGGCAGTGTGTAACCCTTTGCTCTACACAGT
T

GTCAGGTCCCAGAAACTCTGTGCATCATTAGTGGCAGGGCCCTACACATGGGGTATAATCTCTTCTCTG
A

CACTCACCTATTTCCTCTTGTCATTATCCTTCTGTGGGTCTAACATCATCAATAATTTTGTCTGTGAGC
A

CTCTGTCATCATCTCTGTCTCCTGCTCTGACCCCTACATCAGCCAAATGCTTTGTTTTGTCATTGCAAT
A

TTCAATGAGGTGAGCAGCTTGGGAGTCATCCTCACTACCTATATTTTCATCTTTATTGCTGTCATAAAA
A

TGCCTTCTGCTGTTGGGCACCAAAAAGCTTTCTCTACCTGTGCTTCCCACCTGACTGCCATCACTATTT
T

CCACGGGACTGTCCTGTTCCTTTATTGTGTACCCAACTCCAAAAACTCATGGCTCATAGTCAAAGTAGG
T

TCTGTGTTTTATACAGTCATCATCCCCACGTTGAACCCTTTAACCTACAGCCTCAGGAACAAAGACGTG
A

AAGAGAGTGTTCGAAAGTTAATGAATCACTCAATACAATTTTGTTAAAGA

配列番号１５によってコードされる開示されたＮＯＶ３ポリペプチド（配列番号１６）は、３１４アミノ酸残基であり、表３Ｂに１文字コードを用いて示される。この開示されたＮＯＶ３タンパク質は、シグナルペプチド推定および細胞局在に関して分析された。ＳｉｇｎａｌＰの結果は、ＮＯＶ３が配列番号１６の４３位と４４位との間（すなわち、アミノ酸配列ＶＬＧ－ＮＬのスラッシュ）で切断されることを推定する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロファイルはまた、ＮＯＶ３がシグナルペプチドを含み、おそらく小胞体（膜）または原形質膜に局在することを、比較可能な高い確実性で推定する。

【００９５】

【表２８】

表 3B. コードされるNOV3タンパク質配列（配列番号16）

MSLAEGNQSSGAVFTLLGFSEYADLQVPLFLVFLTIYTITVLGNLGMIMIIRINPKLHTRMYFFLSHLS
F
VDFCYSTTVTPKLLENLVVEDRTISFTGCIMQFFLACICAVAETFMLAVMAYDRYVAVCNPLLYTVVRS
Q
KLCASLVAGPYTWGIISSLTLTYFLLSLSFCGSNIINNFVCEHSVIISVSCSDPYISQMLCFVIAIFNE
V
SSLGVILTTYIPIFIAVIKMPSAVGHQKAFSTCASHLTAITIFHGTVLFLYCVPNSKNSWLIVKVGSVF
Y
TVIIPTLNPLTYSLRNKDVKESVRKLMNHSIQFC

本発明のＮＯＶ３核酸およびタンパク質は、以下の処置における使用に関与する潜在的な治療適用に有用である：感染（例えば、細菌、真菌、原生動物およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引起される感染））、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿閉、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症；ならびにＡｌｂｒｉｇｈｔＨｅｒｅｄｉｔａｒｙ骨ジストロフィーの処置、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大症、ならびに精神病の障害および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・トゥーレット症候群）を含む）ならびに／または他の病状および障害。ポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を産生するための免疫源ならびにワクチンとして使用され得る。これらはまた

、潜在的なアゴニスト化合物およびアンタゴニスト化合物をスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療に有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、それを必要とする被験体に投与される場合有用で有り得る。非限定の例として、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置に効果を有する：細菌、真菌、原生動物およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引起される感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿閉、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症；ならびにＡｌｂｒｉｇｈｔ　Ｈｅｒｅｄｉｔａｒｙ骨ジストロフィーの処置、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大症、ならびに精神病の障害および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・トゥーレット症候群）を含む）ならびに／または他の病状および障害。ＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規核酸および本発明のＧＰＣＲタンパク質またはこれらのフラグメントはさらに、診断適用にも有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの材料はさらに、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規物質に免疫特異的に結合する抗体の産生に有用である。

【００９６】

本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ整列において、「Ｅ値」または「期待」値は、整列された配列が検索したデータベース内で偶然だけでＢＬＡＳＴ問い合わせ（ｑｕｅｒｙ）配列に対してその類似性を達し得た可能性の数値指標である。本明細書中に記載する全てのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ３アミノ酸配列を用いて実行した。

【００９７】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して実行した。本発明のタンパク質のアミノ酸配列は、２１６アミノ酸のＨｏｍｏ　ｓａｐｉｅｎヒト嗅覚レセプター５Ｄ４（嗅覚レセプター１１－８Ｃ（ＯＲ１１－８Ｃ）（ｇｉ｜９２９７０２４｜ｓｐ｜Ｑ９ＵＰ６２｜Ｏ５Ｄ４、Ｅ＝７ｅ－７３）と、２１

６アミノ酸残基のうち１５３残基（７０％）が同一であり、２１６残基のうち１７５残基（８０％）が陽性であることが見出されされた。開示したタンパク質はまた、表３Ｃに開示される嗅覚タンパク質にも類似する。

【００９８】

【表２９】

表3C. NOV3についてのBLASTの結果

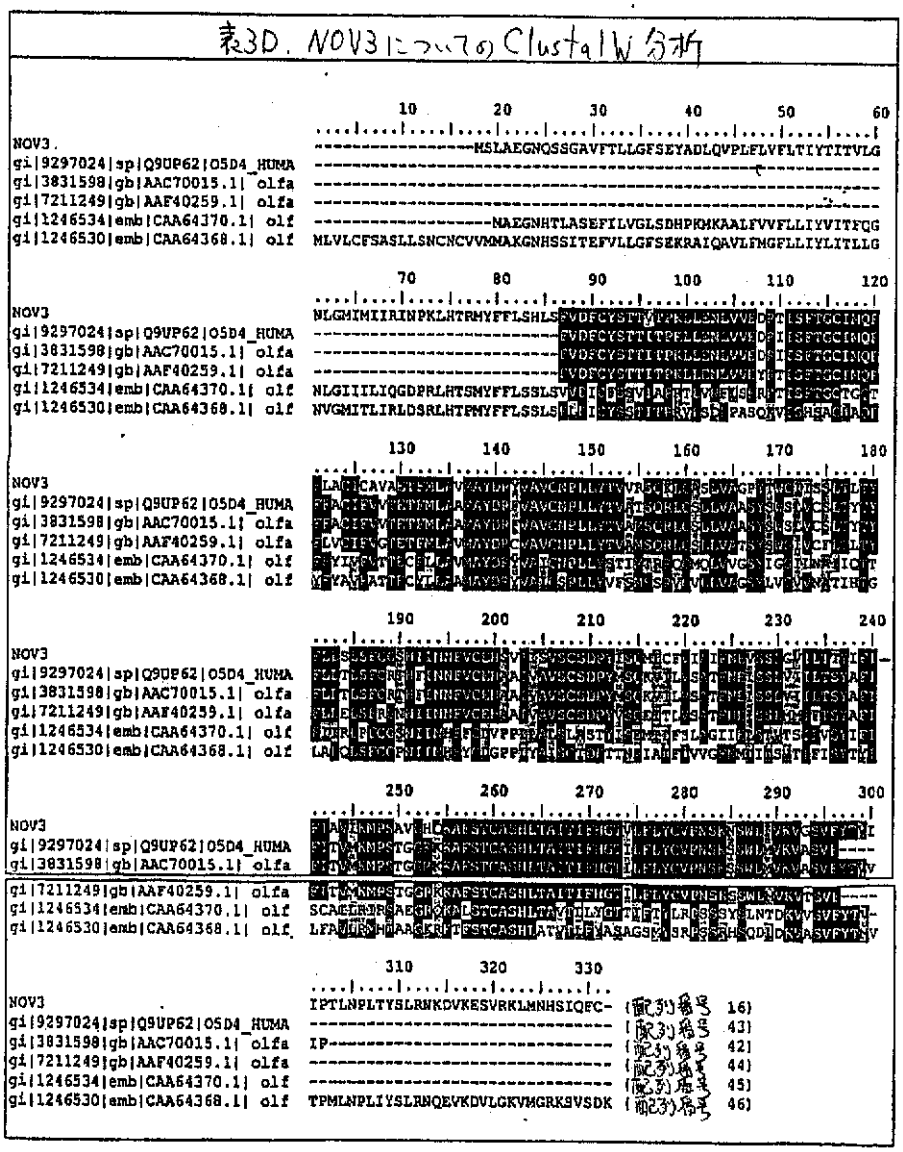
遺伝子インデックス識別番号	タンパク質／生物体	長さ (aa)	同一性 (%)	陽性 (%)	期待値
Gi|9297024|sp|Q9UP62|O5D4	HUMAN OLFACTORY RECEPTOR 5D4 (OLFACTORY RECEPTOR 11-8C) (OR11-8C)	216	153/216 (70%)	175/216 (80%)	7e-73
Gi|3831598|gb|AAC70015.1|(AF065860)	Olfactory receptor *Homo sapien*	216	153/216 (70%)	175/216 (80%)	8e-73
Gi|7211249|gb|AAF40259.1|(AF127840)	Olfactory receptor *Hylobates lar*	216	155/216 (71%)	174/216 (79%)	5e-72
Gi|1246534|emb|CAA64370.1	Olfactory receptor 4 *Gallus gallus*	312	148/305 (48%)	208/305 (67%)	2e-70
Gi|1246530|emb|CAA64368.1|(X94742)	Olfactory receptor 2 *Gallus gallus*	332	139/305 (45%)	203/305 (65%).	6e-69

関連するＯＲタンパク質配列（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定される）と本発明の開示されるタンパク質とを比較するＣｌｕｓｔａｌW分析を、表３Ｄに示し、そしてＮＯＶ３は１行目に示される。

【００９９】

【表３０】

表3D. NOV3についてのClustalW分析



ＮＯＶ３タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアライメント、ならびに本明細書中に記載される他のＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒で輪郭を描かれているアミノ酸残基は、保存配列領域（すなわち、構造的特性または機能的特性を保存するために必要とされ得る領域）を示す。それに対して、強調されていないアミノ酸残基は、ほとんど保存されず、そしてタンパク質の構造または機能を変えることなく、非常に広範な範囲まで潜在的に変異され得る。

【０１００】

ＮＯＶ３、ならびに全ての他のＮＯＶＸタンパク質における同定可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使

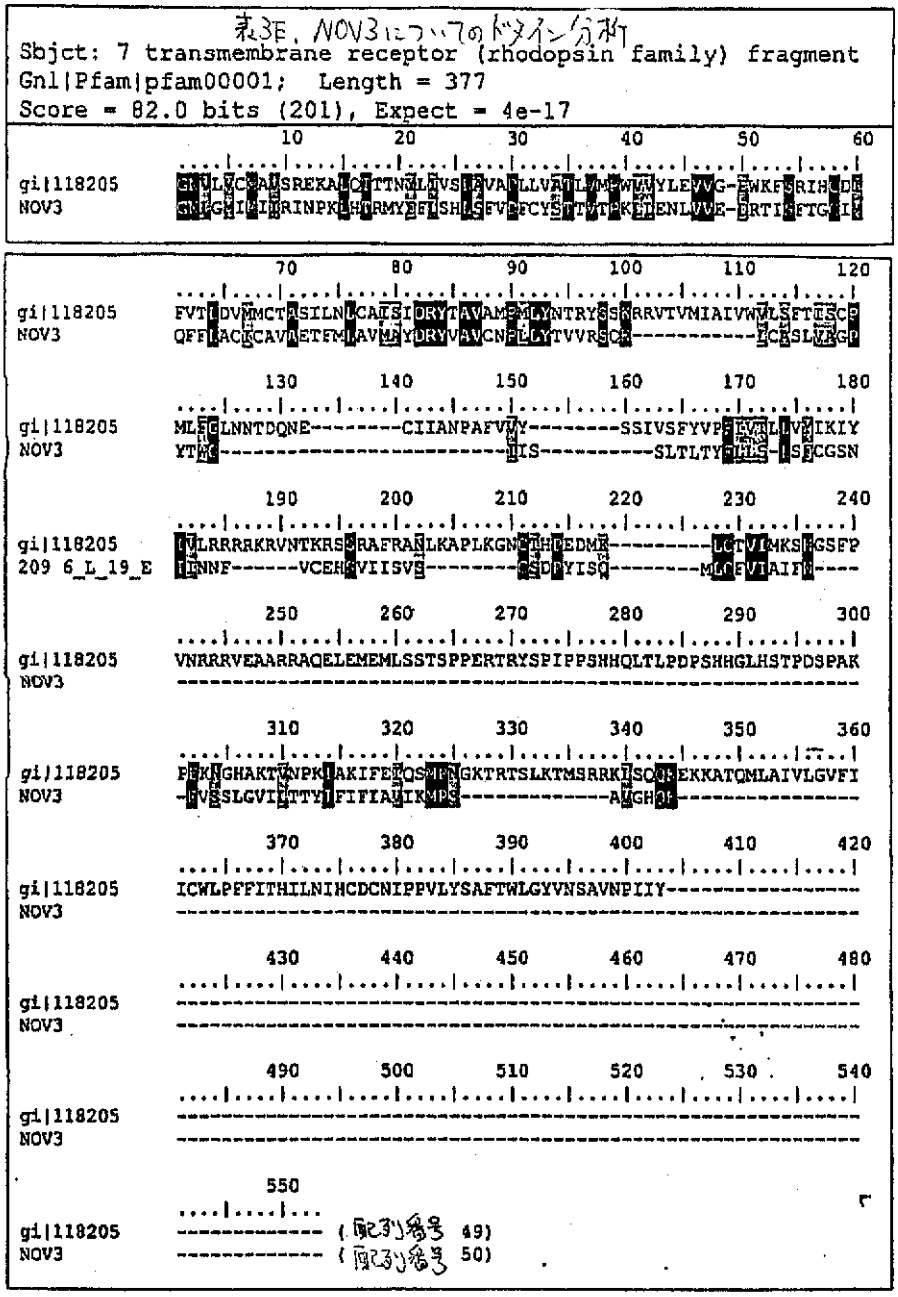
用する検索によって決定し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏ数を、Ｉｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：www．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用するドメインの一致（または数）を交差することによって決定した。例えば、ＮＯＶ３についてのＤＯＭＡＩＮ結果を、Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＢＬＡＳＴ分析を用いてＣｏｎｓｅｒｖｅｄ　Ｄｏｍａｉｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウエアは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍ収集において見出されたドメインをサンプリングする。全ての連続したＤＯＭＡＩＮ配列アライメントについて、完全に保存された単一の残基が、黒い影によって示され、そして「強い」半保存残基が灰色の影によって示される。保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１０１】

アミノ酸残基４３～２３８（配列番号１５）の領域は、最もおそらくは（Ｅ＝４ｅ$^{-17}$）、「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含み、これは、本明細書中でＰｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１７７と整列されている。これは、ＮＯＶ３配列が、このドメインを含むことが既知の他のタンパク質の特性、ならびに３７７個のアミノ酸の７ｔｍドメイン自体の特性に類似する特性を有することを示す。表３は、ＮＯＶ３およびＴＭ７タンパク質の結果を示す。

【０１０２】

【表３１】



この７回膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：ｌｏｃｕｓ　Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ，ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｐ２０２８８；ｇｅｎｅ　ｉｎｄｅｘ　１１８２０５）由来のＤ２ドパミンレセプターである。このＤ２レセプターは、内在性膜タンパク質であり、そしてＧタンパク質結合レセプターのＦａｍｉｌｙ　１に属する。このＤ２レセプターの活性は、アデニリルシクラーゼを阻害するＧタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。ここ

の４４４個のアミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、表３Ｆに示される代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１０３】

【表３２】

表3F, TM7についてのアミノ酸配列　(配列番号 39).

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７回膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質（例えば、セロトニンレセプター、ドパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作動性レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などを含む）を含む。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／ｇｅｎｅ　ｉｎｄｅｘｅｓは、例えば、以下を含む：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１０４】

ＮＯＶ３の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の病理および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用で

ある。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、その必要がある被験体に投与される場合、有用であり得る。NOV３タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このNOVＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の病理に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例として、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書をの全体に言及される。

【０１０５】

さらに、ＮＯＶ３についてのタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ３がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特異的または選択的な核酸またはタンパク質の診断および／または予防マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的

（治療的、診断的、薬物標的化／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビボおよびインビトロで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【０１０６】

これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ３物質に免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【０１０７】

（ＮＯＶ４）

ＮＯＶ４は、以下に開示される２つの核酸のファミリーを含む。この開示される核酸は、ＮＯＶ様タンパク質をコードする。

【０１０８】

（ＮＯＶ４ａ）

新規な核酸が、ＧＰＣＲプローブもしくはホモログに関するＣｕｒａＧｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを用いたＴｂｌａｓｔＮによって、ＧｅｎＢａｎｋによって利用可能なＧｅｎｏｍｉｃ Ｄａｉｌｙ Ｆｉｌｅに対して実行され、第１１染色体上に同定された。この核酸はさらに、プログラムＧｅｎＳｃａｎ™によって推測された（エキソンの選択を含む）。これらはさらに、ＢＬＡＳＴ検索を用いて類似性によって改変された。次いでこの配列は、明らかな不一致が手動で訂正され、それによって、全長タンパク質をコードする配列を得た。

【０１０９】

新規な嗅覚レセプター様タンパク質をコードする９６８ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ４ａ核酸（９５－ｈ－６－Ａ、配列番号１７）を、表４Ａに示す。ヌクレオチド８～１０のＡＴＧ開始コドンで開始し、ヌクレオチド９５６～９５８のＴＡＡコドンで終わるオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を同定した。開始コドンの上流および終止コドンの下流である推定非翻訳領域は、表４Ａの下線であり、そして開始コドンおよび終止コドンは太字である。

【０１１０】

【表３３】

表4A. NOV4a ヌクレオチド配列　（配列番号 17）.

GGGAAACATGCAAAACCAAAGCTTTGTAACTGAGTTTGTCCTCCTGGGACTTTCACAGAATCCAAATGTT

CAGGAAATAGTATTTGTTGTATTTTTGTTTGTCTACATTGCAACTGTTGGGGGCAACATGCTAATTGTAG

TAACCATTCTCAGCAGCCCTGCTCTTCTGGTGTCTCCTATGTACTTCTTCTTGGGCTTCCTGTCCTTCCT

GGATGCGTGCTTCTCATCTGTCATCACCCCAAAGATGATTGTAGACTCCCTCTATGTGACAAAAACCATC

TCTTTTGAAGGCTGCATGATGCAGCTCTTTGCTGAACACTTCTTTGCTGGGGTGGAGGTGATTGTCCTCA

CAGCCATGGCCTATGATCGTTATGTGGCCATTTGCAAGCCCTTGCATTACTCTTCTATCATGAACAGGAG

GCTCTGTGGCATTCTGATGGGGGTAGCCTGGACAGGGGGCCTCTTGCATTCCATGATACAAATTCTTTTT

ACTTTCCAGCTTCCCTTTTGTGGCCCCAATGTCATCAATCACTTTATGTGTGACTTGTACCCGTTACTGG

AGCTTGCCTGCACTGATACTCACATCTTTGGCCTCATGGTGGTCATCAACAGTGGGTTTATCTGCATCAT

AAACTTCTCCTTGTTGCTTGTCTCCTATGCTGTCATCTTGCTCTCTCTGAGAACACACAGTTCTGAAGGG

CGCTGGAAAGCTCTCTCCACCTGTGGATCTCACATTGCTGTTGTGATTTTGTTCTTTGTCCCATGCATAT

TTGTATATACACGACCTCCATCTGCTTTTTCCCTTGACAAAATGGCGGCAATATTTTATATCATCTTAAA

TCCCTTGCTCAATCCTTTGATTTACACTTTCAGGAATAAGGAAGTAAAACAGGCCATGAGGAGAATATGG

AACAGACTGATGGTGGTTTCTGATGAGAAAGAAAATATTAAACTTTAAAAAATCCAAA

配列番号１７によってコードされる開示されたＮＯＶ４ａポリペプチド（配列番号１８）は、３１６アミノ酸残基であり、表４Ｂに一文字コードを用いて表される。開示されたＮＯＶ４ａタンパク質を、シグナルペプチド推測および細胞局在に関して分析した。ＳｉｇｎａｌＰ結果は、ＮＯＶ４ａが配列番号１８の３９位と４０位との間（すなわち、アミノ酸配列ＶＧＧ－ＮＭ中のスラッシュ）で切断されることを推測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ４ａがシグナルペプチドを含み、おそらく原形質膜に局在することを推測する（０．６０００の確実性）。

【０１１１】

【表３４】

表4B、コードされたNOV4タンパク質配列 (配列番号 18).

MQNQSFVTEFVLLGLSQNPNVQEIVFVVFLFVYIATVGGNMLIVVTILSSPALLVSPMYFFLGFLSFLD
A
CFSSVITPKMIVDSLYVTKTISFEGCMMQLFAEHFFAGVEVIVLTAMAYDRYVAICKPLHYSSIMNRRL
C
GILMGVAWTGGLLHSMIQILFTFQLPFCGPNVINHFMCDLYPLLELACTDTHIFGLMVVINSGFICIIN
F
SLLLVSYAVILLSLRTHSSEGRWKALSTCGSHIAVVILFFVPCIFVYTRPPSAFSLDKMAAIFYIILNP
L
LNPLIYTFRNKEVKQAMRRIWNRLMVVSDEKENIKL

（ＮＯＶ４ｂ）

ＮＯＶ４ｂとして以前に同定された標的配列（登録番号９５－ｈ－６－Ａ）を、この配列を確認するためにエキソン連結プロセスに供した。ＰＣＲプライマーを、順方向プライマーについて利用可能な最も上流の配列で、そして逆方向プライマーについて利用可能な最も下流の配列で開始することによって設計した。それぞれの場合において、独特であるかまたは高く選択的であるかのいずれかである適切な配列に遭遇したか、逆方向プライマーの場合において、停止コドンに達するまで、それぞれの末端からコード配列に向かって内側に、ウォーキングしてこの配列を試験した。このような適切な配列を、次いで、広範な範囲のｃＤＮＡライブラリーに基づくＰＣＲ同腹の正方向よおび逆方向プライマーとして使用した。得られたアンプリコンを、ゲル生成し、クリーニングし、そして以下に報告された配列を提供する高い重複性に対して配列決定され、これは、ＮＯＶ４ｂ（登録番号９５－ｈ－６－Ａ）と表される。アミノ酸配列において変化がない塩基２７４で２つのクローンの間の１つのヌクレオチドの差異が存在する。

【０１１２】

新規な嗅覚レセプター様タンパク質をコードする９６８ヌクレオチド（配列番号１９）の開示されたＮＯＶ４ｂ核酸を表４Ｃに示す。（ＯＲＦ）オープンリーデングフレームは、ヌクレオチド８～１０においてＡＴＧ開始コドンで始まり、ヌクレオチド９５６～９５８におけるＴＡＡコドンで終わる。開始コドンから上流および終止コドンから下流の推定非転写領域を表４Ｃにおいて下線を引いて示し、そして開始コドンおよび終止コドンを、太文字で示す。

【０１１３】

【表３５】

表4C. NOV4b ヌクレオチド配列（配列番号17）

GGGAAACATGCAAAACCAAAGCTTTGTAACTGAGTTTGTCCTCCTGGGACTTTCACAGAATCCAAATGTTCAGGAAATAG
TATTTGTTGTATTTTTGTTTGTCTACATTGCAACTGTTGGGGGCAACATGCTAATTGTAGTAACCATTCTCAGCAGCCCT
GCTCTTCTGGTGTCTCCTATGTACTTCTTCTTGGGCTTCCTGTCCTTCCTGGATGCGTGCTTCTCATCTGTCATCACCCC
AAAGATGATTGTAGACTCCCTCTATGTGACAAAGACCATCTCTTTTGAAGGCTGCATGATGCAGCTCTTTGCTGAACACT
TCTTTGCTGGGGTGGAGGTGATTGTCCTCACAGCCATGGCCTATGATCGTTATGTGGCCATTTGCAAGCCCTTGCATTAC
TCTTCTATCATGAACAGGAGGCTCTGTGGCATTCTGATGGGGGTAGCCTGGACAGGGGGCCTCTTGCATTCCATGATACA
AATTCTTTTTACTTTCCAGCTTCCCTTTTGTGGCCCCAATGTCATCAATCACTTTATGTGTGACTTGTACCCGTTACTGG
AGCTTGCCTGCACTGATACTCACATCTTTGGCCTCATGGTGGTCATCAACAGTGGGTTTATCTGCATCATAAACTTCTCC
TTGTTGCTTGTCTCCTATGCTGTCATCTTGCTCTCTCTGAGAACACACAGTTCTGAAGGGCGCTGGAAAGCTCTCTCCAC
CTGTGGATCTCACATTGCTGTTGTGATTTTGTTCTTTGTCCCATGCATATTTGTATATACACGACCTCCATCTGCTTTTT
CCCTTGACAAAATGGCGGCAATATTTTATATCATCTTAAATCCCTTGCTCAATCCTTTGATTTACACTTTCAGGAATAAG
GAAGTAAAACAGGCCATGAGGAGAATATGGAACAGACTGATGGTGGTTTCTGATGAGAAAGAAAATATTAAACTTTAAAA
AATCCAAA

開示されたＮＯＶ４ｂポリペプチドは、開示されたＮＯＶ４ｂポリペプチド（配列番号１８）と同一である。このポリペプチドは、３６８アミノ酸残基を有し、そして表４Ｂに一文字表記を使用して表される。開示されたＮＯＶ４ｂタンパク質は、１つのペプチド予測、および細胞位置について分析される。Ｓｉｇｎａｌ Ｐの結果は、ＮＯＶ４が、配列番号１８の位置３９と４０の間で、すなわち、アミノ酸配列ＶＧＧ－ＮＭにおけるスラッシュで切断されることを予測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ４が、単一ペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであることを予測する（確度＝０．６０００）。

【０１１４】

本発明のＮＯＶ４核酸およびタンパク質は、以下の処置における使用に関連する潜在的な治療適用において有用である：細菌感染、真菌感染、原虫感染、およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌が挙げられるがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症；ならび

に以下の処置：オールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的な障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞を含む）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（ＤＲＰＬＡ）、低リン酸塩性佝僂病、常染色体優性四肢脳梁（ａｃｒｏｃａｌｌｏｓａｌ）症候群およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理および障害。ポリペプチドを免疫原として使用して、本発明に特異的な抗体を産生し得る。そしてワクチンとして使用し得る。これらはまた、潜在的なアゴニスト化合物およびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために、使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、投与の必要がある被験体に投与される場合に、有用であり得る。非限定的な例として、本発明の組成物は、細菌感染、真菌感染、原虫感染、およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌が挙げられるがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症；ならびに以下の処置：オールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的な障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞を含む）、およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理および障害を罹患する患者の処置のために、効力を有する。ＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規核酸、および本発明のＧＰＣＲ様タンパク質またはそのフラグメントは、さらに、診断適用において有用であり得、ここで、この核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法において使用するための本発明の新規な基質に免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。

【０１１５】

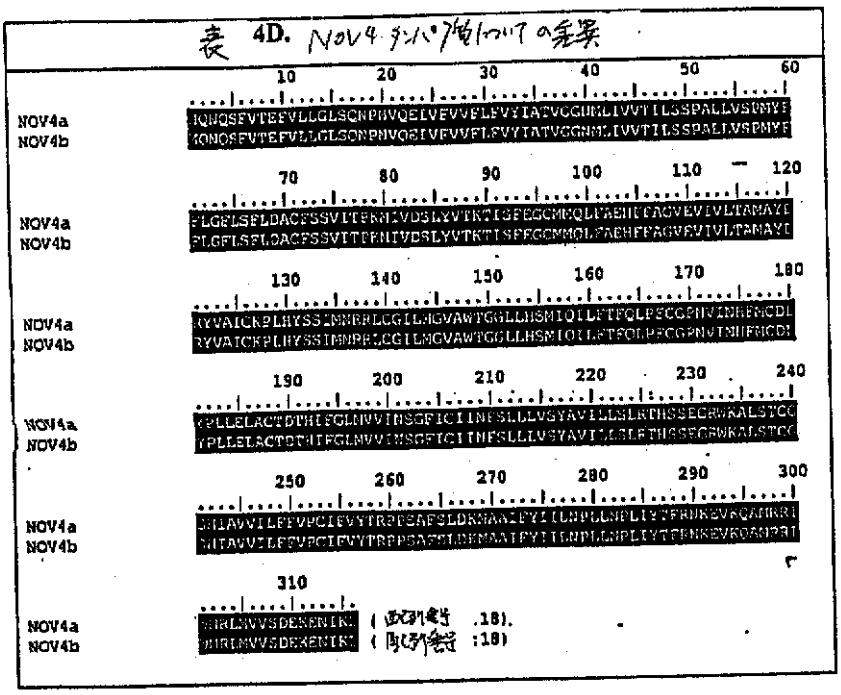
２つのＮＯＶ４の間のアミノ酸の差異が、表４Ｄに示される。従って、これら

のタンパク質は、類似の機能（嗅覚またはケモカインレセプターとして機能すること）を有し得る（以下を参照のこと）。

【０１１６】

【表３６】

表 4D. NOV4 タンパク質についての差異

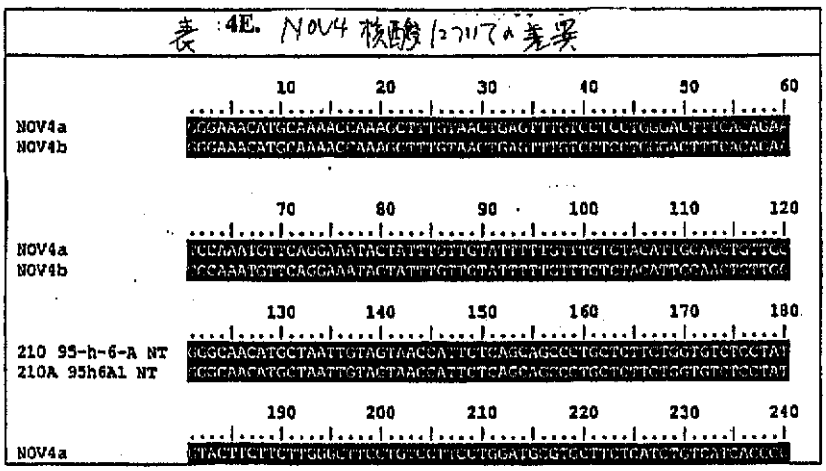


２つのＮＯＶ４の間のアミノ酸の差異が、表４Ｅに示される。これらの核酸の差異は、いくつかの別個の領域に局在化されているようである。

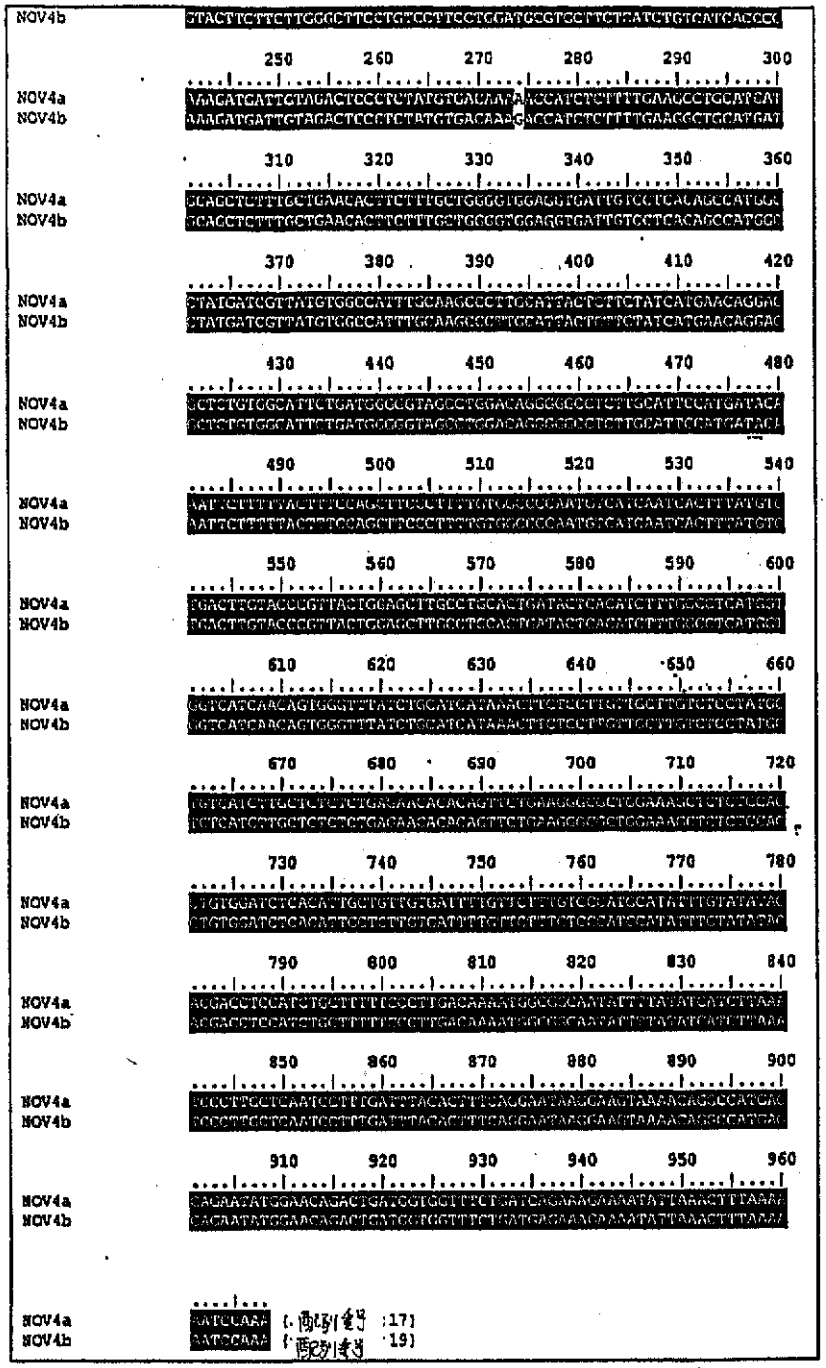
【０１１７】

【表３７】

表 4E. NOV4 核酸についての差異



〔表4E 〕の続き



本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ整列において、「Ｅ値」または「期待」値は、整列されたH離悦が、検索されたデータベース内で、偶然ＢＬＡＳＴ問い合わせ配列に対するそれらの類似性を達成し得る確率の数的表示である。本明細書中に記載の全てのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ４ａアミノ酸配列を使用して実施した。上記のように、ＮＯＶ４ａとＮＯＶ４ｂのアミノ酸配列との間の差異

が存在しない。

【０１１８】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公的なタンパク質データベースに対して実施した。本発明のＮＯＶ４タンパク質のアミノ酸配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の３０８アミノ酸の臭気物質レセプター１６、嗅覚受容器タンパク質（ｇｉ｜１１４９６２４９｜ｒｅｆ｜ＮＰ＿０６７３４３．１、Ｅ＝１ｅ－９３）と、３０１アミノ酸残基のうち１８７アミノ酸残基（６２％）での同一性、３０１残基のうち２２８残基（７０％）での陽性および３０１残基のうち１残基でのギャップを有することが見出された。開示されたＮＯＶ４タンパク質（配列番号１８）はまた、多数の嗅覚受容器タンパク質と良好な同一性を有する。開示されたタンパク質はまた、表４Ｆに開示された嗅覚タンパク質と類似する。

【０１１９】

【表３８】

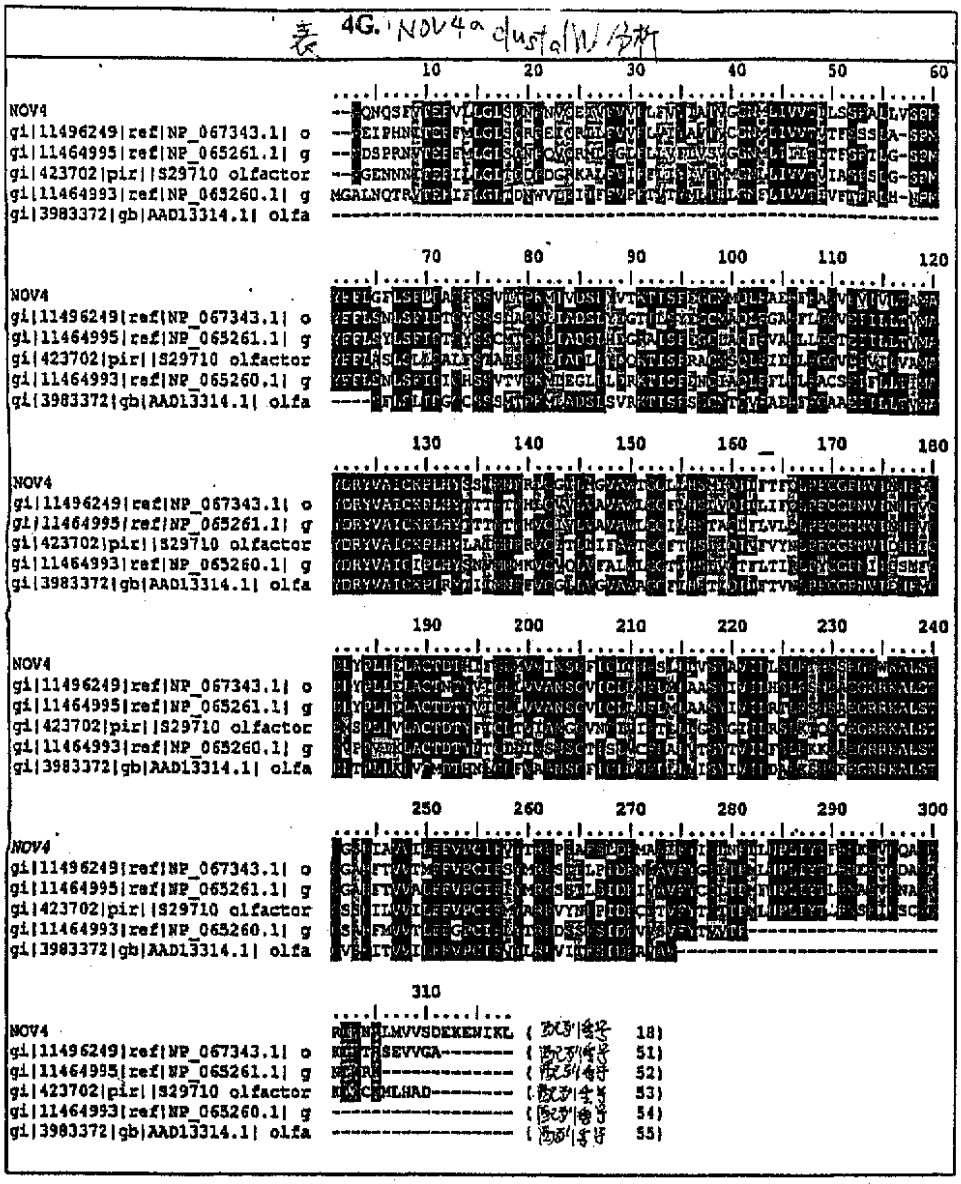
表 4F. NOV4について の BLAST の結果

受託番号/識別子	タンパク質/生物	長さ(アミノ酸)	同一性(%)	ポジティブ(%)	期待値	ギャップ
Gi|11496249|ref|NP_067343.1|	嗅覚レセプター16 *Mus musculus*	308	187/301 (62%)	228/301 (75%)	1e-93	1/301
Gi|11464995|ref|NP_065261.1|; Gi|6178010|dbj|BAA86127.1 (AB030896)	嗅覚レセプター-A16 (マウス由来の遺伝子 *Mus musculus*) 嗅覚レセプター-A16 *Mus musculus*	302	182/303 (60%)	227/303 (74%)	3e-91	1/303
Gi|423702|pir||S29710	嗅覚レセプター OR18 ラット	307	177/305 (58%)	226/305 (74%)	2 e-85	1/305
Gi|11463993|ref|NP_065260.1| Gi|6178006|dbj|BAA86125.1 (AB030894)	嗅覚レセプター-MOR83 (マウス由来の遺伝子 *Mus musculus*) 嗅覚レセプター MOR83 *Mus musculus*	308	157/301 (52%)	210/301 (69%)	1e-72	1/301
Gi|3983372|gb|AAD13314.1 (AF102522)	嗅覚レセプター-C3 *Mus musculus*	220	146/211 (69%)	169/211 (79%)	6e-71	---

本発明の開示されたタンパク質を、関連のＯＲタンパク質配列（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定されるような）と比較するＣｌｕｓｔａｌ Ｗ分析を、表４Ｇに示す（ＮＯＶ４を、１行目に示す）。

【０１２０】

【表３９】



ＮＯＶ４タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアラインメントならびに本明細書中に記載された他のすべてのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒色に輪郭を描かれたアミノ酸残基は、保存配列の領域（すなわち、構造的特性または機能的特性を保存するために必要とされ得る領域）を示し、一方、印付けられていないアミノ酸残基は保存性が低く、そしてタンパク質の構造も機能も改変することなく、潜在的に、より高い程度で変異され得る。ＮＯＶ４ａまたはＮＯＶ４ｂとして詳細に指定されない限り、ＮＯＶ４に対するあらゆる参照は、すべての改変体を含むことを仮定される。

【０１２１】

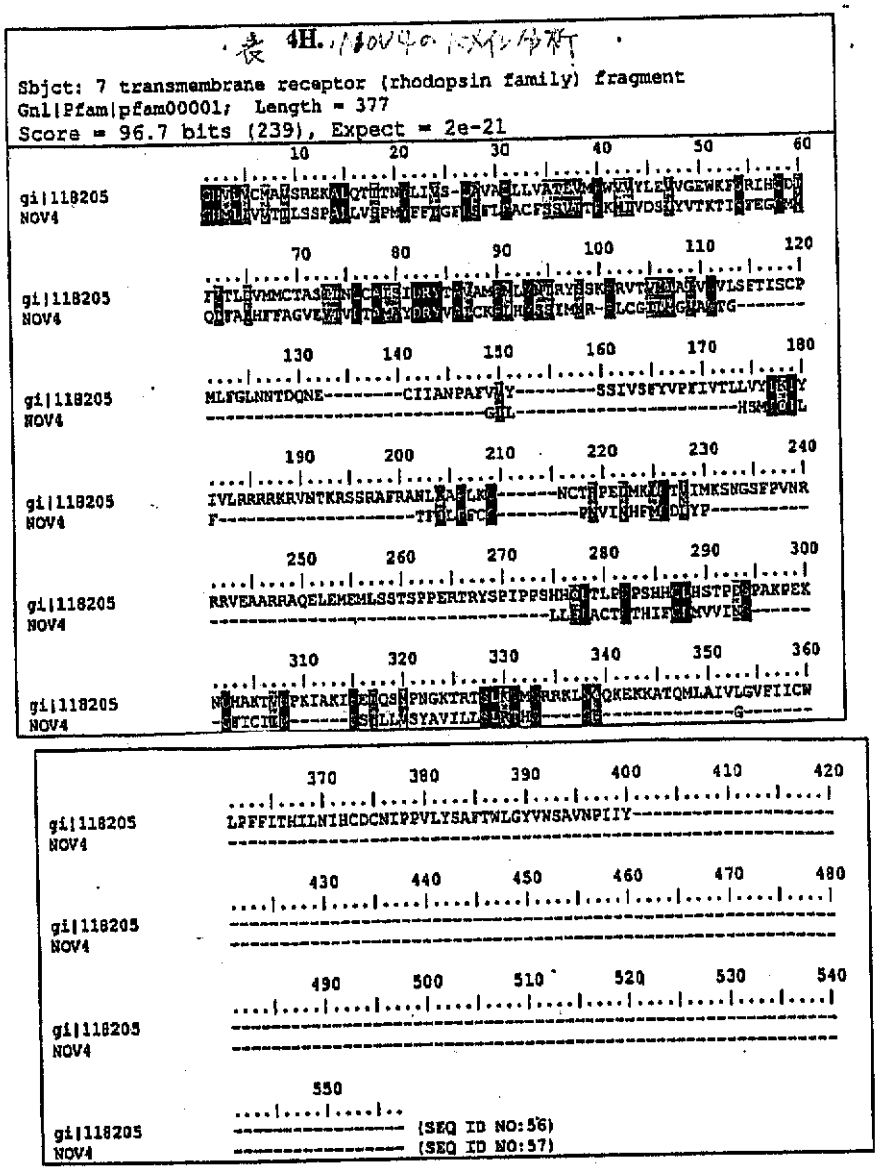
ＮＯＶ４および他のすべてのＮＯＶＸタンパク質における同一性証明可能な（ｉｄｅｎｔｉｆｉａｂｌｅ）ドメインの存在は、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓのようなソフトウェアアルゴリズムを使用して検索し、次いで、Ｉｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用して、ドメインマッチ（すなわち、数）を掛け合わせる（ｃｒｏｓｓ）ことによってＩｎｔｅｒｐｒｏ数を決定することによって決定された。ＤＯＭＡＩＮの結果（例えば、ＮＯＶ４ａについて）を、Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＢＬＡＳＴ分析を使用して、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ　Ｄｏｍａｉｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアサンプルドメインが、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍコレクションにおいて見出された。すべての連続性ＤＯＭＡＩＮ配列アラインメントについて、完全に保存された単一残基を、黒色の陰影を付けることによって示し、そして「強く」半保存された残基を、灰色の陰影を付けることによって示す。「強い」保存されたアミノ酸残基の群は、以下のアミノ酸群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１２２】

アミノ酸残基３９～２３１の領域（配列番号１８）は、「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含む可能性が最も高く（Ｅ＝２ｅ$^{-21}$）、このドメインは本明細書中で、Ｐｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１７３と整列された。これは、ＮＯＶ４配列が、このドメインを含むことが既知である他のタンパク質の配列および３７７アミノ酸の７ｔｍドメイン自体に対して類似である特性を有することを示す。表４Ｈは、ＮＯＶ４およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０１２３】

【表４０】



７回膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドーパミンレセプター（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ座、登録番号Ｐ２０２８８：遺伝子索引１１８２０５）である。Ｄ２レセプターは、必須の膜タンパク質であり、Ｇタンパク質共役型レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性はＧタンパク質によって媒介され、この活性は、アデニリルシクラーゼを阻害する。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸のタンパク質の残基５１～４２７は、表４Ｉに示される代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１２４】

【表４１】

表：41. TM7ドメインのアミノ酸配列（配列番号37）

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７回膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質を含み、これには例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アンドロゲンレセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質共役型レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚受容器（ＯＲ）などが挙げられる。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／遺伝子索引としては、例えば以下が挙げられる：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質共役型レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚受容器（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚受容器様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１２５】

ＮＯＶ４の核酸およびタンパク質は、種々のＧＰＣＲまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の症状および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、その必要性において被験体に投与される場合、有用であり得る。

ＮＯＶ４タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の症状に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例によって、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して言及される。

【０１２６】

さらに、ＮＯＶ４に対するタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ４がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特定のまたは選択的核酸またはタンパク質診断および／または予防マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的、診断的、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビボおよびインビトロで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【０１２７】

これらの物質は、さらに治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ４物質の免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【０１２８】

（ＮＯＶ５）

新規の核酸が、ＴｂｌａｓｔＮによって、ＧＰＣＲプローブおよびホモログに関するＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用し、そしてＧｅｎＢａｎｋによって利用可能にされるＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅｓに対して実行されて、同定された。この核酸をさらに、エキソンの選択を含むプログラムＧｅｎＳｃａｎ™によってさらに予測した。これらを、ＢＬＡＳＴ検索を使用する類似性によって、さらに改変した。次いで、これらの配列を、明らかな不一致に関して手動で補正し、これによって、全長タンパク質をコードする配列を得た。

【０１２９】

新規のＮＯＶ５嗅覚レセプター様タンパク質をコードする開示される９４６ヌクレオチドの核酸（９５－ｈ－６－Ｂ、配列番号２０）を、表５Ａに示す。オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）は、ＡＴＧ開始コドンでヌクレオチド７～９において開始し、そしてＴＡＡコドンでヌクレオチド９３７～９３９において終結する。開始コドンの上流および終止コドンの下流の推定の未翻訳領域は、表５Ａにおいて下線を引かれており、そして開始コドンおよび終止コドンは、太字である。

【０１３０】

【表４２】

表 5A. NOV5 ヌクレオチド 配列（配列番号 20）

AAAACCATGCAACTGAATAATAATGTGACTGAGTTCATTCTGCTTGGATTGACACAGGATCCTTTTTGG
A

AGAAAATAGTGTTTGTTATTTTTTTGCGTCTCTACTTGGGAACACTGTTGGGTAATTTGCTAATCATTA
T

TAGTGTCAAGGCCAGCCAGGCACTTAAGAACCCAATGTTCTTCTTCCTTTTCTACTTATCTTTATCTGA
T

ACTTGCCTCTCTACTTCCATAGCCCCTAGAATGATTGTGGATGCCCTTTTGAAGAAGACAACTATCTCC
T

TCAGCGAGTGCATGATCCAAGTCTTTTCATCCCATGTCTTTGGCTGCCTGGAGATCTTCATCCTCATCC
T

CACGGCTGTTGACCGCTATGTGGACATCTGTAAGCCCCTGCACTACATGACCATCATAAGCCAGTGGGT
C

TGTGGTGTTTTGATGGCTGTGGCCTGGGTGGGATCCTGTGTGCATTCTTTAGTTCAGATTTTTCTTGCC
C

TGAGTTTGCCATTCTGTGGCCCCAATGTGATCAATCACTGTTTCTGTGACTTGCAGCCCTTGTTGAAAC
A

AGCCTGTTCAGAAACCTATGTGGTTAACCTACTCCTGGTTTCCAATAGTGGGGCCATTTGTGCAGTGAG
T

TATGTCATGCTAATATTCTCCTATGTCATCTTCTTGCATTCTCTGAGAAACCACAGTGCTGAAGTGATA
A

AGAAAGCACTTTCCACATGTGTCTCCCACATCATTGTGGTCATCTTGTTCTTTGGACCTTGCATATTTA
T

GTACACATGCCCTGCAACCGTATTCCCCATGGATAAGATGATAGCTGTATTTTATACAGTTGGAACATC
T

TTTCTCAACCCTGTGATTTACACGCTGAAGAATACAGAAGTGAAAAGTGCCATGAGGAAGCTTTGGAGC
A

AGAAATTGATCACAGATGACAAAAGATAAATGAAGG

配列番号２０によってコードされる開示されるＮＯＶ５ポリペプチド（配列番号２１）は、３０８アミノ酸残基であり、そして表５Ｂで一文字コードを使用して表される。この開示されるＮＯＶ５タンパク質は、シグナルペプチド予測および細胞局在化について分析された。ＳｉｇｎａｌＰの結果は、ＮＯＶ５が配列番号２１の位置４９と位置５０との間で（すなわち、アミノ酸配列ＶＫＡ－ＳＱにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ５が、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであることを予測する（０．６０００の確実度）。

【０１３１】

【表４３】

表5B. コードされたNOV5タンパク質配列（配列番号21）

MQLNNNVTEFILLGLTQDPFWKKIVFVIFLRLYLGTLLGNLLIIISVKASQALKNPMFFFLFYLSLSDTC
LSTSIAPRMIVDALLKKTTISFSECMIQVFSSHVFGCLRIFILILTAVDRYVDICKPLHYMTIISQWVCG
VLMAVANVGSCVHSLVQIFLALSLPFCGPNVINHCFCDIQPLLKLACSETYVVNLLLVSNSGAICAVSYV
MLIFSYVIFLHSLRNHSAEVIKKALSTCVSHIIVVILFFGPCIFMYTCPATVFPMDKMIAVFYTVGTSFL
NPVIYTLKNTEVKSAMRKLWSKKLITDDKR

本発明のＮＯＶ５核酸およびタンパク質は、感染（例えば、細菌、真菌、原生動物、およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染））、痛み、癌（新生物；線癌；リンパ種；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停滞、骨粗鬆症、クローン病、多発性硬化症の処置において、そしてオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性傷害および神経学的傷害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、深刻な精神遅滞を含む）そして運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理学および傷害の処置における使用において関連する、潜在的な治療的適用において有用である。これらのポリペプチドを、本発明について特異的な抗体の、ワクチンとしての産生ための免疫原として使用し得る。これらをまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用し得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、それを必要とする被験体に投与される場合に有用であり得る。非限定的な実施例のために、本発明の組成物は、細菌、真菌、原生動物、およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、痛み、癌（新生物；線癌；リンパ種；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停滞、骨粗鬆症、クローン病、多発性硬化症を被っている患者の処置について、そしてオール

ブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性傷害および神経学的傷害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、深刻な精神遅滞を含む）ならびに運動障害（ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理学および傷害の処置について効力を有する。ＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規の核酸、および本発明のＧＰＣＲ様タンパク質、またはそのフラグメントは、診断用途においてさらに有用であり、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの材料はさらに、治療または診断的方法における使用のための新規物質に免疫特異的に結合する抗体の産生において有用である。

【０１３２】

本明細書中における全てのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値」または「期待値」の値は、確率の数値表示であり、整列された配列は、検索されたデータベース内で、単なる偶然にＢＬＡＳＴ照会配列に対してそれらの類似性を達し得る。本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ５アミノ酸配列を使用して行った。

【０１３３】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して行った。本発明のタンパク質のアミノ配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の３０８アミノ酸嗅覚レセプター１６（ｇｉ｜１１４９６２４９｜ｒｅｆ｜ＮＰ＿０６７３４３．１｜，Ｅ＝８ｅ－７７）に対して１５７／３０２（５１％）同一なアミノ酸残基、およびこの３０８アミノ酸嗅覚レセプター１６に対して２１５／３０２（７０％）陽性の残基を有することを見出した。開示されたタンパク質はまた、表５Ｃに開示される嗅覚タンパク質と類似している。

【０１３４】

【表４４】

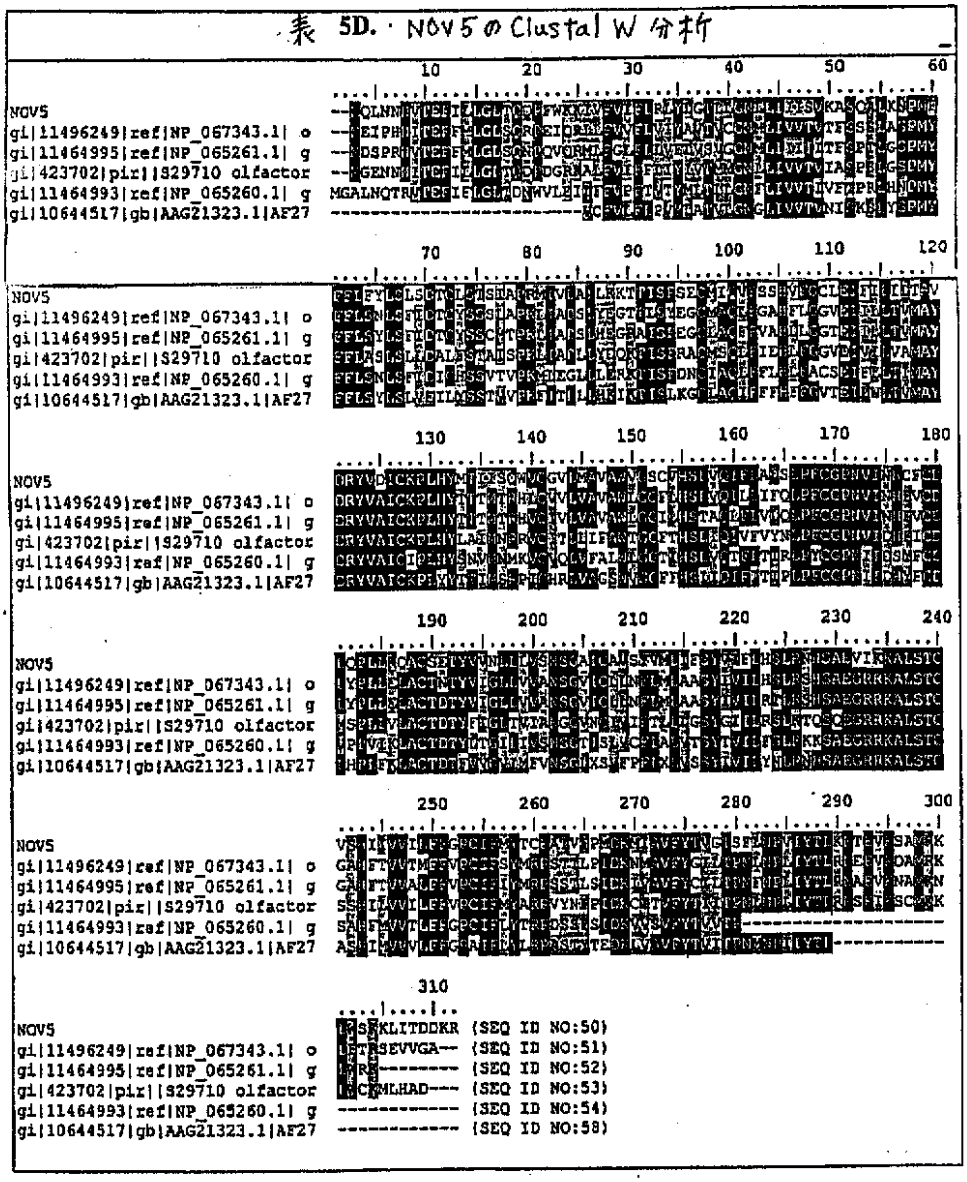
表 5C. NOV5のBLAST結果

遺伝子インデックス/識別番号	タンパク質/生物	長さ(aa)	同一性(%)	陽性(%)	期待値
Gi|11496249|ref|NP_067343.1; Gi|6178008|dbj|BAA86126.1 (AB030895)	嗅覚レセプター16 *Mus musculus*; 嗅覚レセプターMOR18 *Mus musculus*	308	157/302 (51%)	215/302 (70%)	8e-77
Gi|11464995|ref|NP_065261.1|; Gi|6178010|dbj|BAA86127.1 (AB030896)	嗅覚レセプターA16の遺伝子 *Mus musculus*; 嗅覚レセプターA16 *Mus musculus*	302	150/302 (49%)	206/302 (67%)	8e-73
Gi|423702|pir||S29710	嗅覚レセプター OR18 ラット	307	159/304 (52%)	204/304 (66%)	3e-72
Gi|11464993|ref|NP_065260.1; Gi|6178006|dbj|BAA86125.1 (AB030894)	嗅覚レセプターMOR83の遺伝子 *Mus musculus*; 嗅覚レセプターMOR83 *Mus musculus*	308	141/298 (47%)	196/298 (65%)	6e-65
Gi|10644517|gb|AAG21323.1|AF271050_1 (AF271050)	嗅覚レセプター *Rattus norvegicus*	264	126/242 (52%)	174/242 (71%)	3e-59

関連のＯＲタンパク質配列と本発明の開示されるタンパク質を比較するＣｌｕｓｔａｌW分析（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定される）は、表５Ｄに示され、ＮＯＶ５は、１行目に示される。

【０１３５】

【表４５】



ＮＯＶ５タンパク質のＣｌｕｓｔａ１Ｗアラインメント、および本明細書中のＣｌｕｓｔａ１Ｗ分析において、黒で輪郭をとられているアミノ酸残基は、保存配列領域（つまり、構造的特性または機能的特性を保存するように要求され得る領域）を示す。それに対して、強調されていないアミノ酸残基は、ほとんど保存されず、そしてタンパク質の構造または機能を変えることなしに、非常に広範な範囲まで潜在的に変異され得る。

【０１３６】

ＮＯＶ５、ならびに全ての他のＮＯＶＸタンパク質における同定可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩ

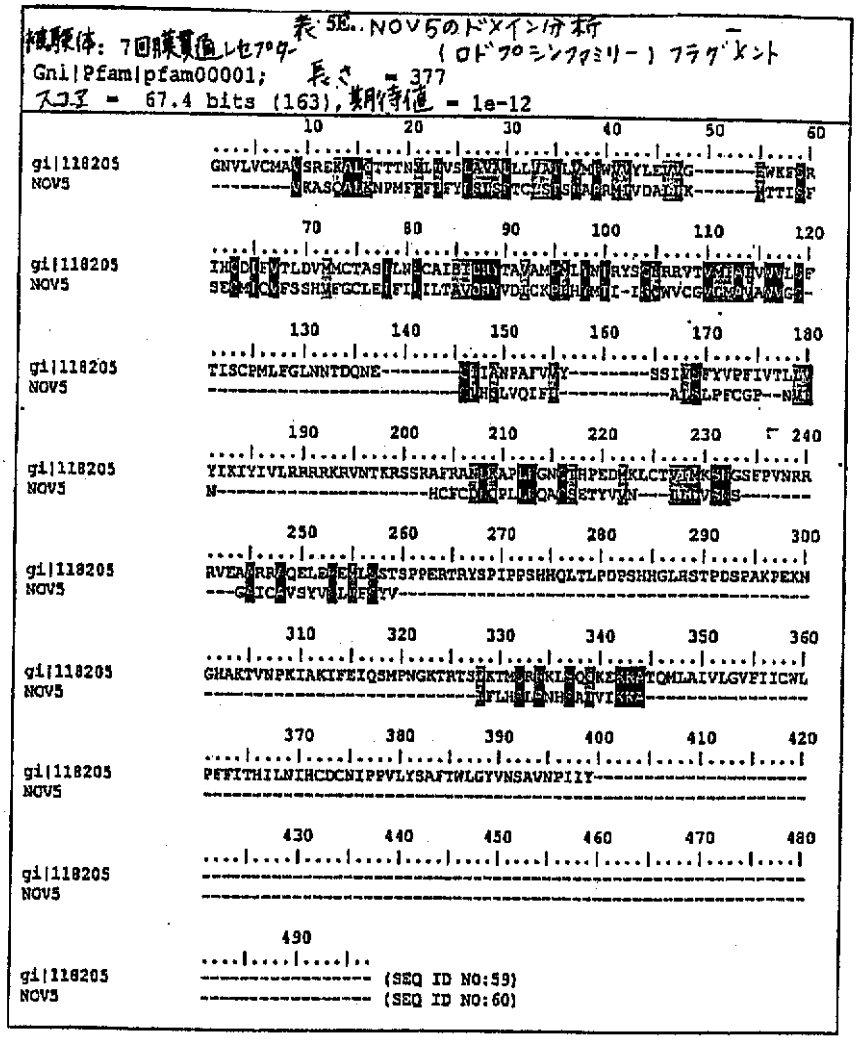
Ｎ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使用する検索によって決定し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏ番号をＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用するドメイン適合（または数）に横線を引くことによって決定した。例えば、表１Ｍに開示されるようなＮＯＶ３についてのＤＯＭＡＩＮの結果は、Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢＬＡＳＴ分析を用して、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ Ｄｏｍａｉｎ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアサンプルは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍ収集において見出されたドメインをサンプリングする。表１Ｍおよび全ての連続したＤＯＭＡＩＮ配列整列において、完全に保存された単一の残基が、黒い影によって示され、そして「強い」半保存残基が灰色の影によって示される。この保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１３７】

アミノ酸残基４７～２３４（配列番号２１）の領域（おそらく、（Ｅ＝１ｅ$^{-12}$）は、「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含み、Ｐｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリーの残基９～１７７（ＴＭ７、配列番号３９）と整列した。これは、ＮＯＶ５配列が、このドメインを含むことが知られている他のタンパク質の特徴、ならびに３７７アミノ酸７ｔｍドメイン自体に類似した特徴を有することを示す。表５Ｅは、ＮＯＶ５およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０１３８】

【表４６】



この７膜貫通レセプタードメインファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ ｔａｕｒｕｓ（SWISSPROT： ｌｏｃｕｓ　Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ, ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｐ２０２８８；遺伝子インディクス１１８２０５）由来のＤ２ドーパミンレセプターである。このＤ２レセプターは、一体化膜タンパク質であり、そしてGタンパク質結合レセプターのＦａｍｉｌｙ　１に属する。このＤ２レセプターの活性は、アデニルイルシクラーゼを阻害するGタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。ここの４４４個のアミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、表５Ｆに示される、代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１３９】

【表４７】

表5F　TM7のアミノ酸配列（配列番号39）
GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質（例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作動性レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などを含む）を含む。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／遺伝子インディクスは、例えば、以下を含む：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１４０】

ＮＯＶ５の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の症状および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、その必要性において被験体に投与される場合、有用であり得る。ＮＯＶ５タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用

においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の症状に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例によって、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して言及される。

【０１４１】

さらに、ＮＯＶ５に対するタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ５がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特定のまたは選択的核酸またはタンパク質診断および／または予防マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的、診断的、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビボおよびインビトロで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【０１４２】

これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ５物質の免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【０１４３】

（ＮＯＶ６）

新規な核酸を、ＧＰＣＲプローブまたはホモログをに関する、ＣｕｒａＧｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用してＴｂｌａｓｔＮによって染色体１１で同定し、ＧｅｎＢａｎｋによって利用可能なＧｅｎｏｍｉｃ Ｄａｉｌｙ Ｆｉｌｅｓで実施した。この核酸を、エキソンの部分を含む、ＧｅｎＳｃａｎ™プログラムによってさらに予測した。これらを、ＢＬＡＳＴ検索を使用して同様の手段によりさらに修正した。次いで、これらの配列を、明らかな不一致を自動的に修正して、これにより、全長タンパク質をコードする配列を得た。

【０１４４】

新規なＮＯＶ６嗅覚レセプター様タンパク質をコードする１０００ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ６核酸（９５－ｈ－６－Ｃ、配列番号２２）を、表６Ａに示す。オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を、ヌクレオチド９～１１のＡＴＧ開始コドンで開始し、そしてヌクレオチド９８７～９８９のＴＧＡコドンで終結すると同定した。開始コドンからの上流および終結コドンからの下流の推定未翻訳領域に、表６Ａにおいて下線を引き、そして開始コドンおよび終止コドンを、太字で表す。

【０１４５】

【表４８】

表６Ａ NOV6 ヌクレオチド配列（配列番号22）

TATAAATTATGTCATTTCAGGTGACTTATATGTTCTATCTACACTGGACCATGGAAAAAAGCAATAATAG
CACTTTGTTTATTCTCTTGGGGTTTTCCCAAAATAAGAACATTGAAGTCCTCTGCTTTGTATTATTTTTG
TTTTGCTACATTGCTATTTGGATGGGAAACTTACTCATAATGATTTCTATCACGTGCACCCAGCTCATTC
ACCAACCCATGTATTTCTTCCTCAATTACCTCTCACTCTCCGACCTTTGCTACACATCCACAGTGACCCC
CAAATTAATGGTTGACTTACTGGCAGAAAGAAAGACCATTTCCTATAATAACTGTATGATACAACTCTTT
ACCACCCATTTTTTTGGAGGCATAGAGATCTTCATTCTCACAGGGATGGCCTATGACCGCTATGTGGCCA
TTTGCAAGCCCCTGCACTACACCATTATTATGAGCAGGCAAAAGTGTAACACAATCATCATAGTTTGTTG
TACTGGGGGATTTATACATTCTGCCAGTCAGTTTCTTCTCACCATCTTTGTACCATTTTGTGGCCCAAAT
GAGATAGATCACTACTTCTGTGATGTGTATCCTTTGCTGAAATTGGCCTGTTCTAATATACACATGATAG
GTCTCTTAGTCATTGCTAATTCAGGCTTAATTGCTTTGGTGACATTTGTTGTCTTGTTGTTGTCTTATGT
TTTTATATTGTATACCATCAGAGCATACTCTGCAGAGAGACGCAGCAAAGCTCTTGCCACTTGTAGTTCT
CATGTAATTGTTGTGGTCCTGTTTTTTGCTCCTGCATTGTTCATTTACATTAGACCGGTCACAACATTCT
CAGAAGATAAAGTGTTTGCCCTTTTTTATACCATCATTGCTCCCATGTTCAACCCTCTCATATACACGCT
GAGAAACACAGAGATGAAGAACGCCATGAGGAAAGTGTGGTGTTGTCAAATACTCCTGAAAAGAAATCAA
CTTTTCTGAATTGTTTCTGC

配列番号２２でコードされた、開示されたＮＯＶ６ポリペプチド（配列番号２３）は、３２６アミノ酸残基であり、そして表６Ｂにおいて一文字コードを使用して表される。開始されたＮＯＶ６タンパク質をシグナルペプチド予測および細胞局在化について分析した。ＳｉｇｎａｌＰｅｐの結果は、ＮＯＶ６が配列番号８の位置４２と位置４３との間で（すなわち、アミノ酸配列ＴＣＴ－ＱＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ６が、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化するようであることを予測する（０．６０００の確実度）。

【０１４６】

【表４９】

表６Ｂ　コードされたＮＯＶ６タンパク質配列（配列番号２３）

MSFQVTYMFYLHWTMEKSNNSTLFILLGFSQNKNIEVLCFVLFLFCYIAIWMGNLLIMISITCTQLIHQP
MYFFLNYLSLSDLCYTSTVTPKLMVDLLAERKTISYNNCMIQLFTTHFFGGIEIFILTGMAYDRYVAICK
PLHYTIIMSRQKCNTIIIVCCTGGFIHSASQFLLTIFVPFCGPNEIDHYFCDVYPLLKLACSNIHMIGLL
VIANSGLIALVTFVVLLLSYVFILYTIRAYSAERRSKALATCSSHVIVVVLFFAPALFIYIRPVTTFSED
KVFALFYTIIAPMFNPLIYTLRNTEMKNAMRKVWCCQILLKRNQLF

本発明のＮＯＶ６核酸およびタンパク質は、以下の治療に使用に関連する潜在的な治療学的適用において有用である：細菌、真菌、原性動物およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって起きる感染）、痛み、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌が挙げられるがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、ぜん息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病、多発性硬化症；およびオールブライト遺伝性骨形成異常症の処置、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大および精神病性かつ神経学的障害（不安、精神分裂病、大うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群および／または他の病理学および傷害））。このポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を産生するために免疫原としておよびワクチンとして使用され得る。これらはまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングに使用される。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療に有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質が、それらの必要性において被験者に投与される場合、有用であり得る。非限定的な例として、本発明の組成物は、細菌、真菌、原性動物およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって起きる感染）、痛み、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌が挙げられるがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、ぜん息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病、多発性硬化症；およびオールブライト遺伝性骨形成異常症の処置、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大および精神病性かつ神経学的障害（不安、精神分裂病、大うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンティングトン病または

ジル・ド・ラ・ツレット症候群および／または他の病理学および傷害））を患う患者の処置に効果を有する。ＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規の核酸、本発明のＧＰＣＲ様タンパク質またはそれらのフラグメントは、診断的適用においてさらに有用であり、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量は、評価される。これらの材料は、治療方法または診断方法での使用のために、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生にさらに有用である。

【０１４７】

本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴアライメントにおいて、「Ｅ値」または「期待値」は、整列化配列が、検索されたデータベース内で、一度の機会でＢＬＡＳＴ問い合わせ配列に対するそれらの同一性を達成し得ることを可能性の複数の指標である。本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ分析を、ＮＯＶ６アミノ酸配列を使用して実施した。

【０１４８】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して実行した。本発明のタンパク質の全長アミノ酸配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の３０８アミノ酸臭気物レセプター１６（ｇｉ|１１４９６２４９|ｒｅｆ|ＮＰ＿０６７３４３．１|，Ｅ＝１ｅ$^{-77}$）に対して、３００アミノ酸残基のうち１６３残基が同一（５４％）であり、３００残基のうち２１６残基が陽性（７１％）であることが見出された。開示されたタンパク質はまた、表６Ｃに開示された嗅タンパク質と類似している。

【０１４９】

【表５０】

表6C NOV6のBLAST結果

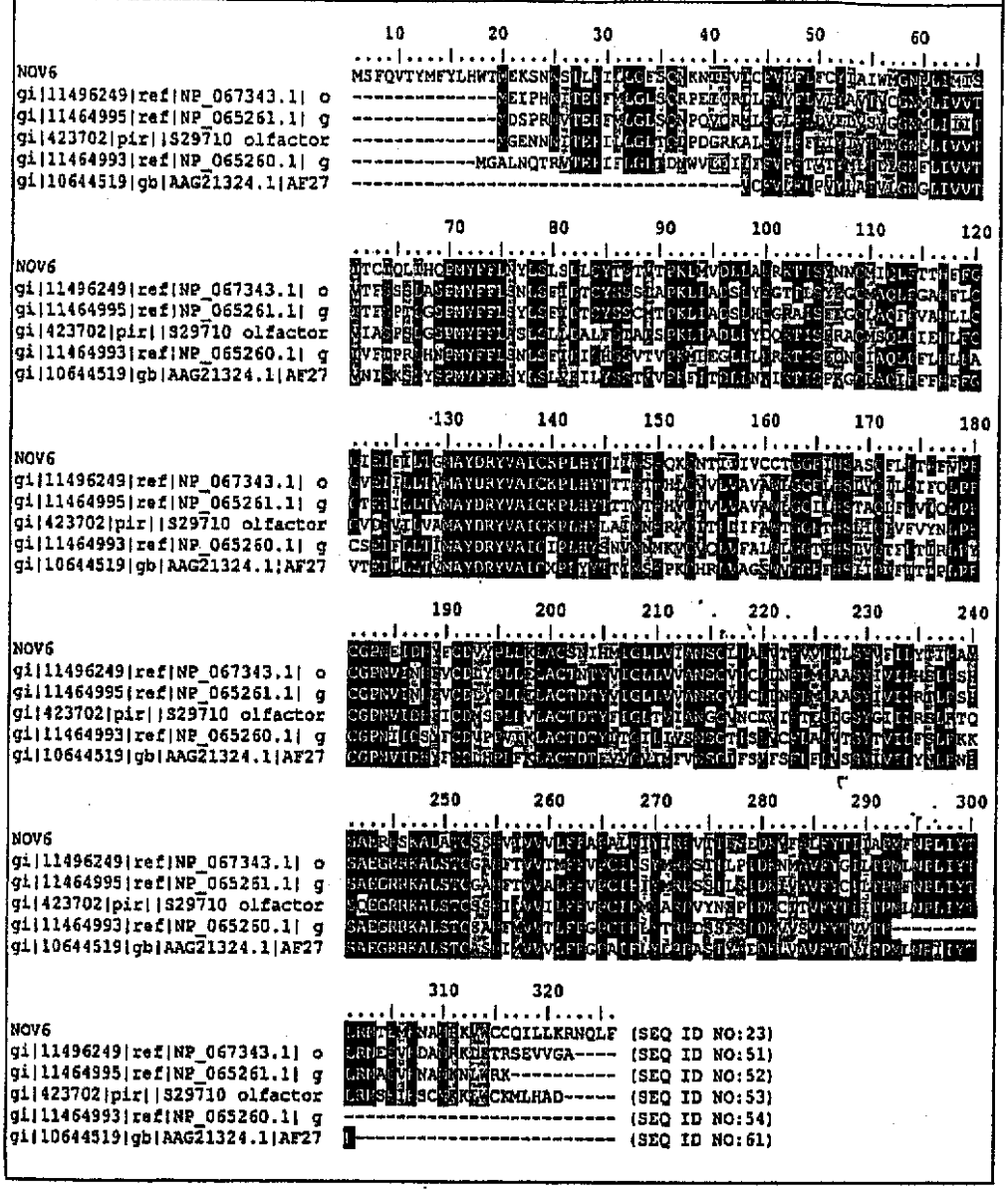
遺伝子インデックス／識別名	タンパク質／生物	長さ(AA)	同一性(%)	陽性(%)	期待値
Gi|11496249|ref|NP_067343.1|; Gi|6178008|dbj|BAA86126.1 (AB030895)	Odorant receptor 16 *Mus musculus*; Odorant receptor MOR18 *Mus musculus*	308	163/300 (54%)	216/300 (71%)	1e-77
Gi|11464995|ref|NP_065261.1|; Gi|6178010|dbj|BAA86127.1 (AB030896)	Gene for odorant receptor A16 *Mus musculus*; Odorant receptor A16 *Mus musculus*	302	161/300 (53%)	216/300 (71%)	6e-77
Gi|423702|pir||S29710	Olfactory receptor OR18 Rat	307	161/301 (53%)	213/301 (70%)	1e-73
Gi|11464993|ref|NP_065260.1|; Gi|6178006|dbj|BAA86125.1 (AB030894)	Gene for odorant receptor MOR83 *Mus musculus*; Odorant receptor MOR83 *Mus musculus*	308	152/290 (52%)	209/290 (71%)	9e-71
Gi|10644519|gb|AAG21324.1|AF271051_1 (AF271051)	Odorant receptor *Mus musculus*	264	146/264 (55%)	203/264 (76%)	7e-69

本発明の開示されたタンパク質を関連のＯＲタンパク質配列と比較するＣｌｕｓｔａｌW分析（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定される）を、表６Ｄに提供する（ＮＯＶ３を１行目に示す）。

【０１５０】

【表５１】

表６Ｄ．ＮＯＶ６のＣｌｕｓｔａｌ Ｗ分析



ＮＯＶ６タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアライメント、ならびに本明細書中に記載される他の全てのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒で輪郭をとられているアミノ酸残基は、保存配列領域（つまり、構造的特性または機能的特性を保存するように要求され得る領域）を示す。それに対して、強調されていないアミノ酸残基は、あまり保存されず、そしてタンパク質の構造または機能を変えることなしに、非常に広範な範囲まで潜在的に変異され得る。

【０１５１】

ＮＯＶ６、ならびに他の全てのＮＯＶＸタンパク質における同定可能なドメイ

ンの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使用する検索によって決定し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏ番号をＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用するドメイン適合（または数）に横線を引くことによって決定した。例えば、ＮＯＶ３についてのＤＯＭＡＩＮの結果は、Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＢＬＡＳＴ分析を用いて、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ　Ｄｏｍａｉｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアサンプルドメインは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍ収集において見出された。全ての連続したＤＯＭＡＩＮ配列アライメントについて、完全に保存された単一の残基が、黒い影によって示され、そして「強い」半保存残基が灰色の影によって示される。この保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

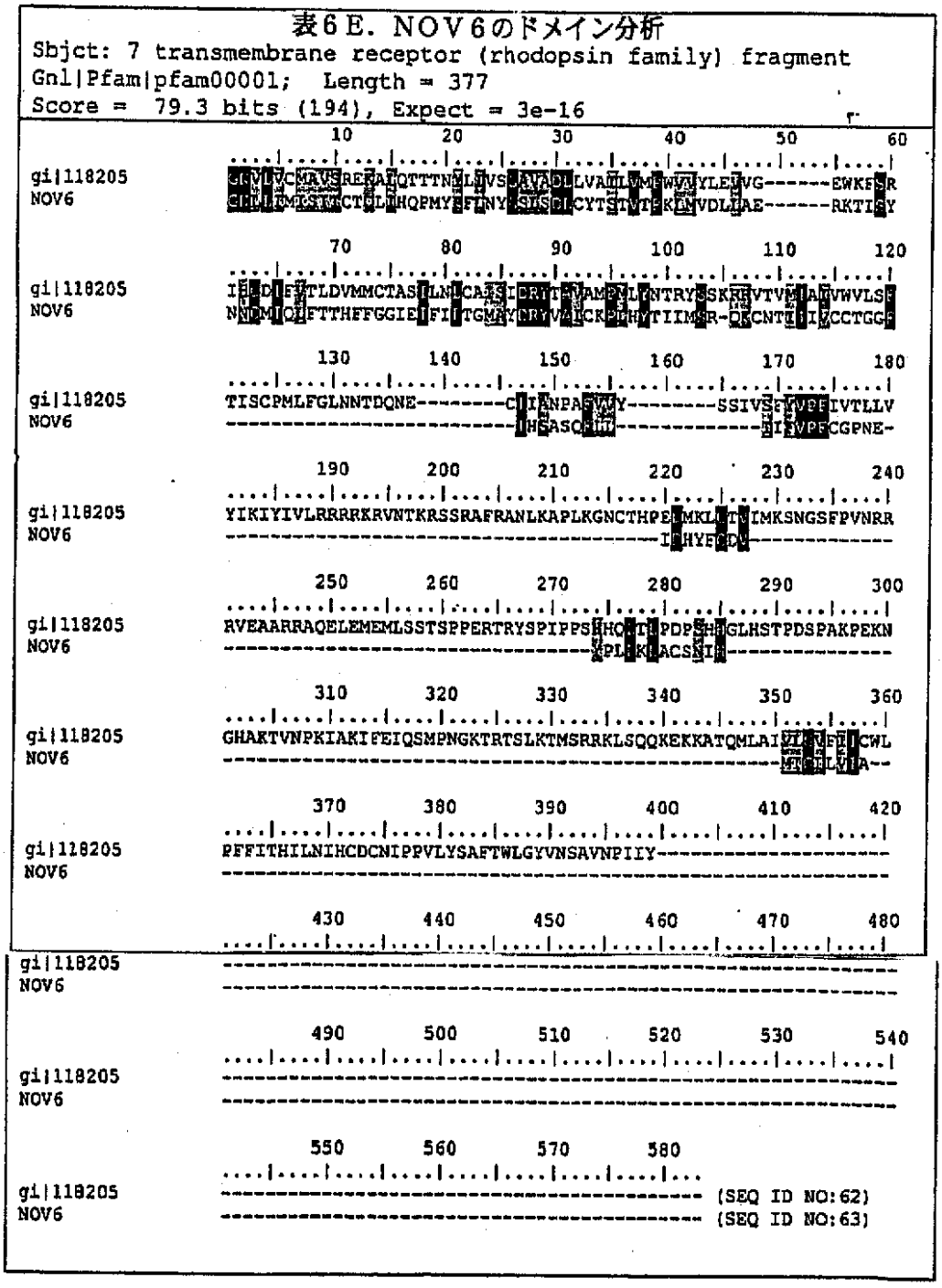
【０１５２】

アミノ酸残基５３～２１３の領域（配列番号２３）は、「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを最も確からしく（Ｅ＝３ｅ$^{-16}$）含み、これは、本明細書中でＰｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１　ｅｎｔｒｙ（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１５６と整列されている。このことは、ＮＯＶ６配列が、このドメインを含むことが知られている他のタンパク質の特性、ならびに３７７個のアミノ酸の７ｔｍドメイン自体の特性に類似する特性を有することを示す。表６Ｅは、ＮＯＶ６およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０１５３】

【表５２】

表６Ｅ．ＮＯＶ６のドメイン分析



この７回膜貫通レセプタードメインファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ（SWISSPROT：ｌｏｃｕｓ　Ｄ２ＤＲ_ＢＯＶＩＮ，ａｃｃｅｓｓｉｏｎ　Ｐ２０２８８；ｇｅｎｅ　ｉｎｄｅｘ　１１８２０５）由来のＤ２ドーパミンである。このＤ２レセプターは、一体化膜タンパク質であり、そしてＧタンパク質結合レセプターのＦａｍｉｌｙ　１に属する。このＤ２レセ

プターの活性は、アデニルイルシクラーゼを阻害するＧタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。この４４４個のアミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、表６Ｆに示される、代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１５４】

【表５３】

表６Ｆ．ＴＭ７のアミノ酸配列（配列番号３９）

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７回膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質（例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作動性レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などを含む）を含む。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／ｇｅｎｅ　ｉｎｄｅｘｅｓは、例えば、以下を含む：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１５５】

ＮＯＶ６の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の症状および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、必要性な被験体に投与される場合、有用であり得る。ＮＯＶ６タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害ならびに／あるいは他の症状に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例によって、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して言及される。

【０１５６】

さらに、ＮＯＶ６に対するタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ６がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特定のまたは選択的核酸またはタンパク質診断およ

び／または予後マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的、診断的、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビボおよびインビトロで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【０１５７】

これらの物質は、さらに治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ６物質の免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【０１５８】

（ＮＯＶ７）

新規なＮＯＶ７核酸は、ＧＰＣＲプローブもしくはホモログに関するＣｕｒａＧｅｎ社配列ファイルを用いたＴｂｌａｓｔＮによって、ＧｅｎＢａｎｋによって利用可能なＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅに対して実行され、第１１染色体上に同定された。この核酸はさらに、プログラムＧｅｎＳｃａｎ™によって推測された（エキソンの選択を含む）。これらはさらに、ＢＬＡＳＴ検索を用いて類似性によって改変された。次いでこの配列は、明らかな不一致が手動で訂正され、それによって、タンパク質フラグメントをコードする配列を得た。

【０１５９】

新規ＮＯＶ７嗅覚レセプター様タンパク質をコードする８６８ヌクレオチドの開示される核酸（９５－ｈ－６－Ｄ、配列番号２４）を、表７Ａに示す。ヌクレオチド１１～１３のＡＴＧ開始コドンで開始し、ヌクレオチド８６８まで伸長するオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を同定した。開始コドンの上流の推定非翻訳領域は、表７Ａの下線であり、そして開始コドンは太字である。

【０１６０】

【表５４】

表７Ａ．ＮＯＶ７ヌクレオチド配列（配列番号２４）

GACCCATTCCATGGAAAAAATAAACAACGTAACTGAATTCATTTTCTGGGGTCTTTCTCAGAGCCCAGAG

ATTGAGAAAGTTTGTTTTGTGGTGTTTTCTTTCTTCTACATAATCATTCTTCTGGGAAATCTCCTCATCA

TGCTGACAGTTTGCCTGAGCAACCTGTTTAAGTCACCCATGTATTTCTTTCTCAGCTTCTTGTCTTTTGT

GGACATTTGTTACTCTTCAGTCACAGCTCCCAAGATGATTGTTGACCTGTTAGCAAAGGACAAAACCATC

TCCTATGTGGGGTGCATGTTGCAACTGCTTGGAGTACATTTCTTTGGTTGCACTGAGATCTTCATCCTTA

CTGTAATGGCCTATGATCGTTATGTGGCTATCTGTAAACCCCTACATTATATGACCATCATGAACCGGGA

GACATGCAATAAAATGTTATTAGGGACGTGGGTAGGTGGGTTCTTACACTCCATTATCCAAGTGGCTCTG

GTAGTCCAACTACCCTTTTGTGGACCCAATGAGATAGATCACTACTTTTGTGATGTTCACCCTGTGTTGA

AACTTGCCTGCACAGAAACATACATTGTTGGTGTTGTTGTGACAGCCAACAGTGGTACCATTGCTCTGGG

GAGTTTTGTTATCTTGCTAATCTCCTACAGCATCATCCTAGTTTCCCTGAGAAAGCAGTCAGCAGAAGGC

AGGCGCAAAGCCCTCTCCACCTGTGGCTCCCACATTGCCATGGTCGTTATCTTTTCGAGCCCCTGTACTT

TTATGTACATGCGCCCTGATACGACCTTTTCAGAGGATAAGATGGTGGCTGTATTTTACACCATTATCAC

TCCCATGTTAAATCCTCTGATTTATACA

配列番号２４によってコードされる開示されるＮＯＶ７ポリペプチド（配列番号２５）は、２８６アミノ酸残基であり、表７Ｂに一文字コードを用いて表示される。開示されたＮＯＶ７タンパク質を、シグナルペプチド推測および細胞局在に関して分析した。Ｓｉｇｎａｌ Ｐ結果は、ＮＯＶ７が配列番号２５の５０位と５１位との間（すなわち、アミノ酸配列ＣＬＳ－ＮＬ中のスラッシュ）で切断されることを推測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ７がシグナルペプチドを含み、原形質膜に局在することを（０．６０００の確実性）推測する。

【０１６１】

【表５５】

表７Ｂ．コードされるＮＯＶ７タンパク質（配列番号２５）

MEKINNVTEFIFWGLSQSPEIEKVCFVVFSFFYIIILLGNLLIMLTVCLSNLFKSPMYFFLSFLSFVDI
C
YSSVTAPKMIVDLLAKDKTISYVGCMLQLLGVHFFGCTEIFILTVMAYDRYVAICKPLHYMTIMNRETC
N
KMLLGTWVGGFLHSIIQVALVVQLPFCGPNEIDHYFCDVHPVLKLACTETYIVGVVVTANSGTIALGSF
V
ILLISYSIILVSLRKQSAEGRRKALSTCGSHIAMVVIFSSPCTFMYMRPDTTFSEDKMVAVFYTIITPM
L
NPLIYT

本発明のＮＯＶ７核酸およびＮＯＶ７タンパク質は、感染（例えば、細菌、真菌、原生動物、およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染））、痛み、癌（新生物；線癌；リンパ種；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停滞、骨粗鬆症、クローン病、多発性硬化症の処置において、そしてオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性傷害および神経学的傷害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、深刻な精神遅滞を含む）そして運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理学および傷害の処置における使用において関連する、潜在的な治療的適用において有用である。これらのポリペプチドを、本発明について特異的な抗体の、ワクチンとしての産生ための免疫原として使用し得る。これらをまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用し得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、それを必要とする被験体に投与される場合に有用であり得る。非限定的な実施例のために、本発明の組成物は、細菌、真菌、原生動物、およびウイルス感染（特にＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、痛み、癌（新生物；線癌；リンパ種；前立腺癌；子宮癌を含むがこれらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿停滞、骨粗鬆症、クローン病、多発性硬化症を被っている患者の処置について、そし

てオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性傷害および神経学的傷害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、深刻な精神遅滞を含む）ならびに運動障害（ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）ならびに／または他の病理学および障害の処置について効力を有する。本発明のＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規核酸、およびＧＰＣＲ様タンパク質、またはそれらのフラグメントは、診断適用にさらに有用であり得、ここで、この核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの材料は、治療方法または診断方法における使用のための本発明の新規物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。

【０１６２】

本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値」または「期待値」の値は、確率の数値表示であり、整列された配列は、検索されたデータベース内で、単なる偶然にＢＬＡＳＴ照会配列に対してそれらの類似性を達し得る。本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ７アミノ酸配列を使用して実行された。

【０１６３】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して行った。本発明のタンパク質のアミノ配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の３０８アミノ酸臭気レセプター１６（ｇｉ｜１１４９６２４９｜ｒｅｆ｜ＮＰ＿０６７３４３．１｜、Ｅ＝２ｅ－７８）に対して同一な２８６アミノ酸残基のうち１５９残基（５５％）、およびこの３０８アミノ酸臭気レセプター１６に対して陽性な２８６残基のうち１９２残基（６６％）を有することを見出した。開示されたタンパク質はまた、表７Ｃに開示される嗅覚タンパク質と類似している。

【０１６４】

【表５６】

表７Ｃ．ＮＯＶ７についてのＢＬＡＳＴ結果

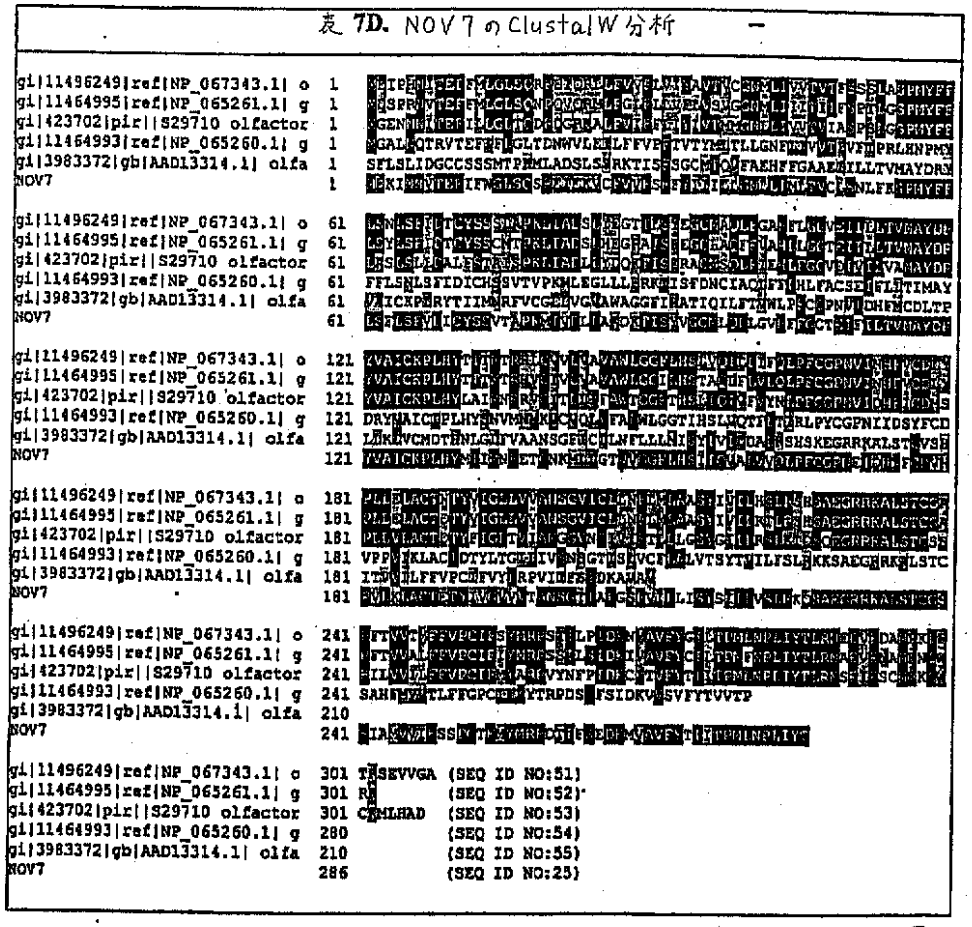
遺伝子インデックス／識別子	タンパク質／起源	長さ (aa)	同一性 (%)	陽性 (%)	其用特値
Gi|11496249|ref|NP_067343.1; Gi|6178008|dbj|BAA86126.1 (AB030895)	Odorant receptor 16 *Mus musculus*; Odorant receptor MOR18 *Mus musculus*	308	159/286 (55%)	192/286 (66%)	2e-78
Gi|11464995|ref|NP_065261.1|; Gi|6178010|dbj|BAA86127.1 (AB030896)	Gene for odorant receptor A16 *Mus musculus*; Odorant receptor A16 *Mus musculus*	302	148/286 (51%)	189/286 (65%)	2e-73
Gi|11464993|ref|NP_065260.1|; Gi|6178006|dbj|BAA86125.1 (AB030894)	Gene for odorant receptor MOR83 *Mus musculus*; Odorant receptor MOR83 *Mus musculus*	308	146/280 (52%)	196/280 (69%)	2e-73
Gi|10644517|GbAAG21323.1|AF271050_1 (AF271050)	Odorant receptor *Rattus norvegicus*	264	150/263 (57%)	186/263 (70%)	6e-72
Gi|10644519|gb|AAG21324.1|AF271051_1 (AF271051)	Odorant receptor *Mus musculus*	264	148/263 (56%)	185/263 (70%)	3e-71

本発明の開示されるタンパク質を関連するＯＲタンパク質（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定される）と比較するＣｌｕｓｔａｌW分析は、ライン６に示されるＮＯＶ７とともに表７Ｄに提供される。

【０１６５】

【表５７】

表 7D. NOV7のClustalW分析



ＮＯＶ７タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアラインメント、および本明細書中に記載される他の全てのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒で輪郭をとられているアミノ酸残基は、保存配列領域（つまり、構造的特性または機能的特性を保存するように要求され得る領域）を示す。それに対して、強調されていないアミノ酸残基は、ほとんど保存されず、そしてタンパク質の構造または機能を変えることなしに、非常に広範な範囲まで潜在的に変異され得る。

【０１６６】

ＮＯＶ７、ならびに全ての他のＮＯＶＸタンパク質における同定可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使用する検索によって決定し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏ番号をＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用するドメイン適合（または数）に横線を引くことによって決定した。例えば

、ＮＯＶ３についてのＤＯＭＡＩＮの結果は、Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢＬＡＳＴ分析を用して、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ Ｄｏｍａｉｎ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍ収集において見出されたドメインをサンプリングする。全ての連続したＤＯＭＡＩＮ配列整列において、完全に保存された単一の残基が、黒い影によって示され、そして「強い」半保存残基が灰色の影によって示される。この保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、アミノ酸の以下の群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１６７】

アミノ酸残基４６～１９７（配列番号２５）由来の領域は、最もおそらく（Ｅ＝４ｅ$^{-20}$）、「７膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含み、これは、本明細書中でＰｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１ｅｎｔｒｙ（ＴＭ７、配列番号３９）の残基８～１５４と整列されている。このことは、ＮＯＶ６配列が、このドメインを含むことが知られている他のタンパク質の特性、ならびに３７７個のアミノ酸の７ｔｍドメイン自体の特性に類似する特性を有することを示す。表７Ｅは、ＮＯＶ７およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０１６８】

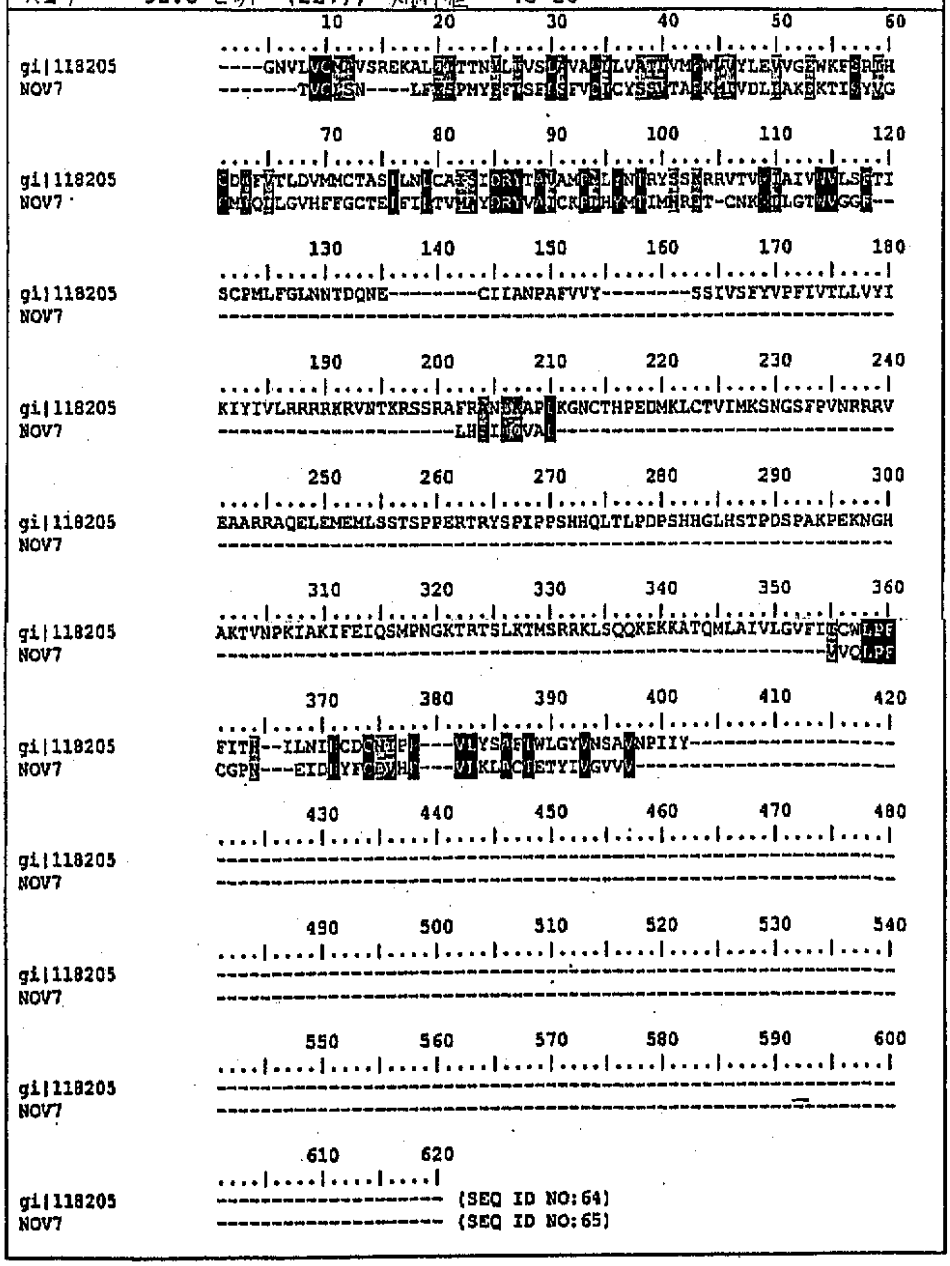
【表５８】

表 7E. NOV7のドメイン分析

Sbjct: 7膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント

Gnl|Pfam|pfam00001; 長さ = 377

スコア = 92.0 ビット (227), 期待値 = 4e-20



この７膜貫通レセプタードメインファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ ｔａｕｒｕｓ（SWISSPROT： ｌｏｃｕｓ Ｄ２ＤＲ_ＢＯＶＩＮ, ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｐ２０２８８；ｇｅｎｅ ｉｎｄｅｘ １１８２０５）由来のＤ２ドーパミンレセプターである。このＤ２レセプターは、一体化膜タンパク質であり、そしてGタンパク質結合レセプターのＦａｍｉｌｙ １に属する。こ

のＤ２レセプターの活性は、アデニリルシクラーゼを阻害するＧタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。ここの４４４個のアミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、表７Ｆに示される、代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１６９】

【表５９】

表 7F. TM7に対するアミノ酸配列（配列番号39）

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質（例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作動性レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などを含む）を含む。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／ｇｅｎｅ　ｉｎｄｅｘｅｓは、例えば、以下を含む：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および聴覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１７０】

ＮＯＶ７の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の病理および／または障害に関係した潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レセプター様タンパク質は、その必要のある被験体に投与される場合、有用であり得る。ＮＯＶ７タンパク質、またそのフラグメントをコードする新規な核酸は、診断適用においてさらに有用であり得、ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の産生においてさらに有用である。このＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の病理に関係する潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心疾患、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠陥、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに類似の他の疾患、障害、および状態。非限定的な例によって、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のための効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して言及される。

【０１７１】

さらに、ＮＯＶ７に対するタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ配置は、ＮＯＶ７がＮＯＶファミリーの重要な構造的および／または生理学的機能の特徴を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用において有用であり、そして検索ツールとして有用である。これらは、特異的または選択的な核酸またはタンパク質診断および／または予防マーカーとして機能すること（ここで、核酸またはタンパク質

の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用を含む：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的、診断的、薬物標的化／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除）、ならびに（ｖ）インビボおよびインビトロで組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御武器。

【０１７２】

これらの物質は、治療方法または診断方法における使用のための新規なＮＯＶ７物質に免疫特異的に結合する抗体の生成において、さらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って、産生され得る。

【０１７３】

（ＮＯＶ８）

新規のＮＯＶ８核酸を、ＧＰＣＲプローブまたはＧＰＣＲホモログに対するＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイル使用して、Ｇｅｎｂａｎｋにより利用可能にされたＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅｓに対して実行したＴｂｌａｓｔＮにより、第１１染色体上に同定した。この核酸は、エキソン選択を含むプログラムＧｅｎＳｃａｎ™によってさらに予測された。これらは、さらにＢＬＡＳＴサーチを使用する相同性によって改変された。次いで、この配列は、手動で明らかな不一致に対して修正し、これによって全長タンパクをコードする配列を得た。

【０１７４】

新規なＮＯＶ８嗅覚レセプター様タンパク質をコードするこの開示された９４８ヌクレオチドからなる新規の核酸（９５－ｈ－６－Ｅ、配列番号２６）は、表８Ａ中に示される。オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）は、ヌクレオチド１０～１２におけるＡＴＧ開始コドンで始まり、ヌクレオチド９４３～９４５のＴＡＡコドンで終止すると同定された。開始コドンより上流にある推定非翻訳領域および終止コドンより下流の推定非翻訳領域は、表８Ａで下線により示し、開始コドンおよび終止コドンは太字で示す。

【０１７５】

【表６０】

表 8A. NOV8のヌクレオチド配列（配列番号26）

ACTCTCTGAATGGATCACCACATGCCTCCCAACAATGTGACTGAATTCATTCTCTTGGGGCTCACACAGA

ATCCACACTTGCAGAAAATACTCTTTATTGTATTTTTATTTATTTTTCTATTTACCATGCTGGCCAATCT

GTTCATTGTCATCACCATCTCCTGTAGCCCCACACTTTCATCACCCATGTACTTCTTTCTCACTTACTTA

TCCTTTATAGATGCCTCCTACACCTCTGTCACAACCCCCAAAATGATCACCGACCTGCTCTACCAGAGGA

GAACTATTTCCTTGGCTGGCTGCCTGACTCAGCTCTTTGTGGAGCACTTGCTGGGAGGCTCAGAGATCAT

CCTCCTTATTGTCATGGCCTATGACCGCTACGTGGCCATCTGCAAGCCCCTGCACTACACAACCATTATG

CAACAAGGGATCTGCCACCTTCTGGTGGTGATAGCCTGGATTGGAGGCATCCTGCATGCCACTGTGCAGA

TTCTTTTCATGACCGACTTGCCCTTCTGTGGTCCCAATGTCATTGACCACTTTATGTGTGATCTCTTCCC

ATTGTTGAAACTTGCCTGCAGAGACACCTACAGACTTGGGATGCTGGTGGCAGCCAACAGTGGAGCCATG

TGCTTGCTCATCTTTTCCCTGCTCGTCATCTCCTACATAGTCATCCTGAGCTCCCTGAAATCCTATAGCT

CTGAAGGACAGCGCAAAGCCCTCTCCACCTGTGGCTCCCACTTTACTGTCGTTGTACTCTTTTTTGTGCC

TTGCATATTCACCTACATGCATCCTGTGGTCACCTACTCTGTGGACAAGTTGGTGACTGTGTTCTTTGCA

ATCCTCACTCCCATGTTAAATCCTATAATTTACACTGTGAGAAACACAGAGGTAAAAAATGTCGTGAGGA

GTTTGTTGAGGAAAAGAGTAACAGTTTATGCATAATGG

配列番号２６によってコードされる、開示されるＮＯＶ８ポリペプチド（配列番号２７）は、３１１アミノ酸残基を有し、そしてこれを、表８Ｂにおいて１文字コードを使用して表す。開示されるＮＯＶ８タンパク質をシグナルペプチド予測および細胞局在化について分析した。ＳｉｇｎａｌＰの結果は、ＮＯＶ８が配列番号２７の位置４２と位置４３との間で（すなわち、アミノ酸配列ＭＬＡ－ＮＬにおけるスラッシュにおいて）切断されることを予測する。ＰｓｏｒｔおよびＨｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールはまた、ＮＯＶ８が、シグナルペプチドを含み、そして原形質膜に局在化することを予測する（０．６０００の確実度）。

【０１７６】

【表６１】

表 8B. コードされたNOV8タンパク質の配列（配列番号27）

```
MDHHMPPNNVTEFILLGLTQNPHLQKILFIVFLFIFLFTMLANLFIVITISCSPTLSSPMYFFLTYLSF
I
DASYTSVTTPKMITDLLYQRRTISLAGCLTQLFVEHLLGGSEIILLIVMAYDRYVAICKPLHYTTIMQQ
G
ICHLLVVIAWIGGILHATVQILFMTDLPFCGPNVIDHFMCDLFPLLKLACRDTYRLGMLVAANSGAMCL
L
IFSLLVISYIVILSSLKSYSSEGQRKALSTCGSHFTVVVLFFVPCIFTYMHPVVTYSVDKLVTVFFAIL
T
PMLNPIIYTVRNTEVKNVVRSLLRKRVTVYA
```

本発明のＮＯＶ８の核酸およびタンパク質は、以下：細菌感染、真菌感染、原生動物感染およびウイルス感染のような感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（限定しないが、新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含む）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症の処置；ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）を含む）ならびに／あるいは他の病理学および障害の処置に使用されるおける潜在的治療的適用において有用である。このポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を産生するための免疫源として、およびワクチンとして使用され得る。これらはまた、潜在的なアゴニストおよびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子療法において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、必要な被験体に投与される場合、有用であり得る。非制限的な例として、本発明の組成物は、細菌感染、真菌感染、原生動物感染およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（限定しないが、新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含む）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗しょう症、クローン病；多発性硬化症を罹患する患者の処置；ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症

、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁うつ病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）を含む）ならびに／あるいは他の病理および障害の処置について効力を有する。本発明のＧＰＣＲタンパク質、およびＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規な核酸またはそのフラグメントは、さらに診断的適用において有用であり得、ここで、この核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。これらの物質はさらに、治療的方法および診断的方法における使用のために本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の生成において有用である。

【０１７７】

本明細書中における全てのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値」または「期待値」の値は、整列された配列が、検索されたデータベース内で、単なる偶然にＢＬＡＳＴ照会配列に対してそれらの類似性を達し得る確率の数値表示である。本明細書中に記載される全てのＢＬＡＳＴ分析を、ＮＯＶ８アミノ酸配列を使用して実施した。

【０１７８】

ＢＬＡＳＴＸ検索を、公共のタンパク質データベースに対して行った。本発明のタンパク質のアミノ配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の臭気剤レセプターＡ１６についての３０２アミノ酸遺伝子（ｇｉ｜１１４６４９９５｜ｒｅｆ｜ＮＰ＿０６５２６１．１｜、Ｅ＝２ｅ－９６）に対して同一な２９９アミノ酸残基のうち１８９残基（６３％）、およびこの３０２アミノ酸遺伝子に対して陽性な２９９残基のうち２３４残基（７４％）を有することを見出した。開示されたタンパク質は、表８Ｃに示す嗅覚タンパク質と類似する。

【０１７９】

【表６２】

表8C. NOV8 についての BLAST の結果

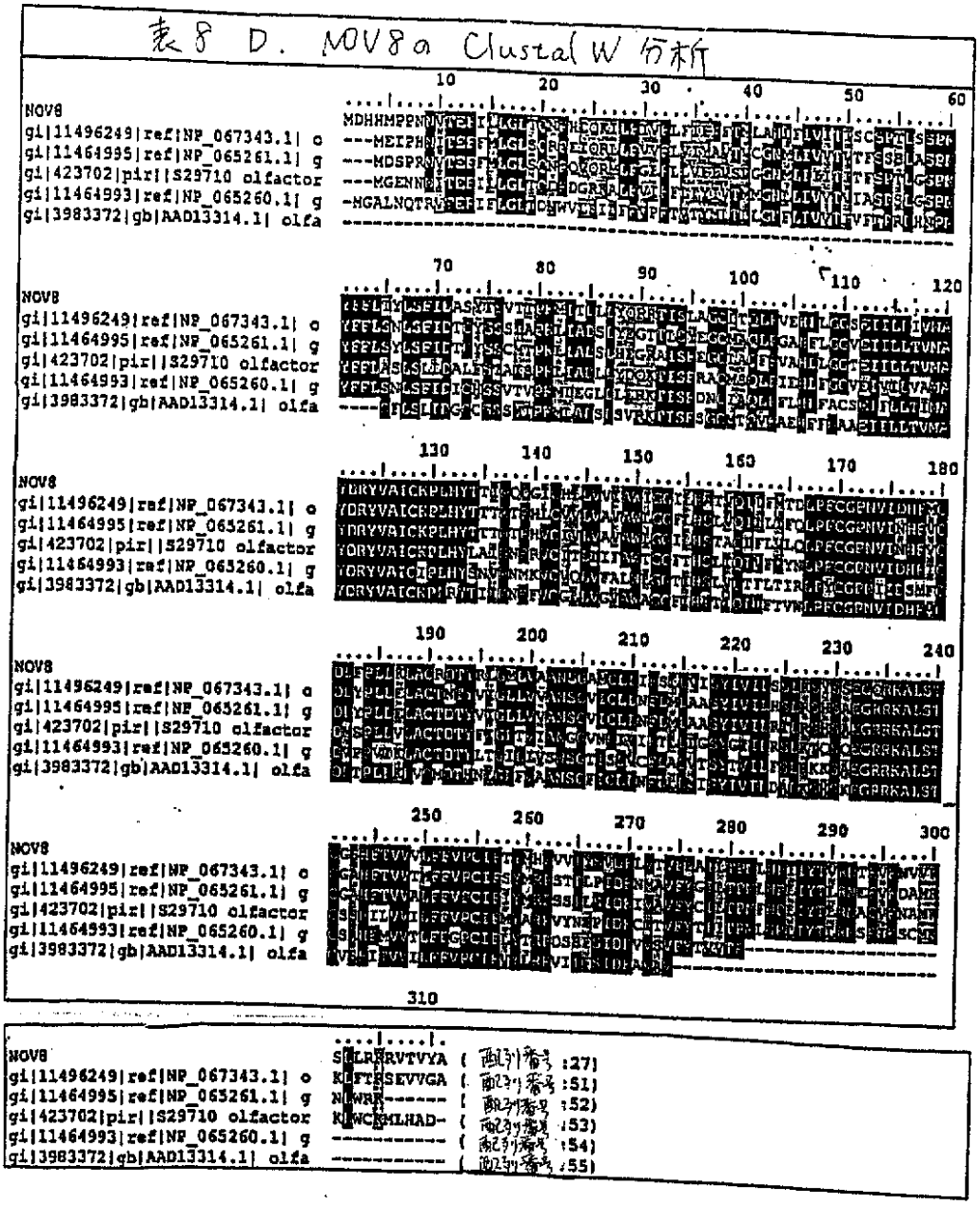
遺伝子指標/識別子	タンパク質/生物	長さ (aa)	同一性 (%)	ポジティブ性 (%)	Expect
Gi|11464995|ref| NP_065261.1|; Gi|6178010|dbj| BAA86127.1 (AB030896)	臭気物質レセプター-A16の遺伝子 *Mus musculus*; 臭気物質レセプター— A16 *Mus musculus*	302	189/299 (63%)	234/299 (78%)	2e-96
Gi|11496249|ref| NP_067343.1; Gi|6178008|dbj| BAA86126.1 (AB030895)	臭気物質レセプター— 16 *Mus musculus*; 臭気物質レセプター— MOR18 *Mus musculus*	308	180/305 (59%)	230/305 (75%)	7e-89
Gi|423702|pir|| S29710	臭覚レセプター— OR18 ラット	307	168/295 (56%)	223/295 (74%)	1e-83
Gi|11464993|ref| NP_065260.1|; Gi|6178006|dbj| BAA86125.1 (AB030894)	臭気物質レセプター-MOR83の遺伝子 *Mus musculus*; 臭気物質レセプター— MOR83 *Mus musculus*	308	156/298 (52%)	206/298 (68%)	1e-73
Gi|3983372|gb| AAD13314.1| (AF102522)	臭覚レセプター— C3 *Mus musculus*	220	147/220 (66%)	176/220 (79%)	2e-70

本発明の開示されたタンパク質を関連ＯＲタンパク質配列と比較するＣｌｕｓｔａｌＷ分析（ＢＬＡＳＴＸ分析により決定した）を表８Ｄに与え、ＮＯＶ８を、第１列に示す。

【０１８０】

【表６３】

表8 D. NOV8a ClustalW 分析



ＮＯＶ８タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアラインメントおよび本明細書中に記載される他のすべてのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒で輪郭をつけたアミノ酸残基は、保存配列の領域（すなわち、構造的特性または機能的特性を保存するために必要とされ得る領域）を示し、一方、強調していないアミノ酸残基は、比較的保存されておらす、そしてタンパク質の構造も機能も変化させることなくかなり広い程度まで潜在的に変化され得る。

【０１８１】

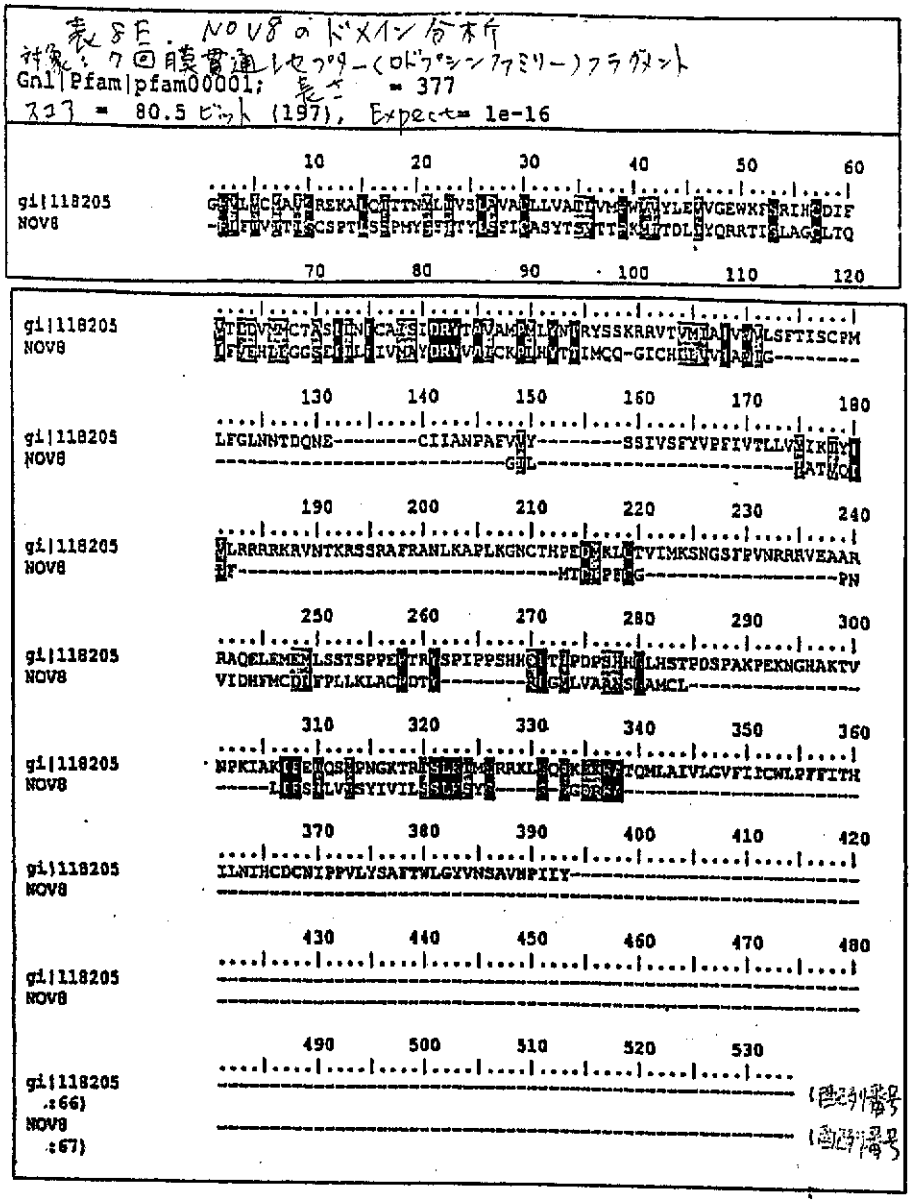
ＮＯＶ８および他のすべてのＮＯＶＸＸタンパク質における同定可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓ）を使用するサーチ、そしてその後Ｉｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ／ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用してドメイン一致（または数）を交差することによりＩｎｔｅｒｐｒｏ数を決定することによって、決定した。（例えば、ＮＯＶ８についての）ＤＯＭＡＩＮの結果を、Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢＬＡＳＴ分析を用いてＣｏｎｓｅｒｖｅｄ Ｄｏｍａｉｎ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアは、ＳｍａｒｔコレクションおよびＰｆａｍコレクションにて見出されるドメインをサンプリングする。すべての連続的ＤＯＭＡＩＮ配列アラインメントについて、完全に保された単一残基が、黒い影により示され、そして「強い」半保存的な残基が、灰色の影により示される。保存的アミノ酸残基の「強い」群は、以下のアミノ酸群のうちのいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１８２】

アミノ酸残基４３～２３７（配列番号２７）の領域は、最もおそらく（Ｅ－１ｅ$^{-16}$）「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメイン（Ｐｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の残基２～１８１とここで整列される）を含む。これは、このＮＯＶ８配列が、このドメインを含むことが知られている他のタンパク質および３７７アミノ酸７ｔｍドメイン自体と類似する特性を有することを示す。ＮＯＶ８はまた、ＴＭ７タンパク質の別の領域に対して同一性を有する。（配列番号２７の）アミノ酸残基２２４～２８８の領域が、ＴＭ７のアミノ酸残基３１０～３７７と整列する（Ｅ＝９ｅ０４）。表８Ｅは、ＮＯＶ８およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０１８３】

【表６４】



この７回膜貫通レセプターファミリーの代表的メンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドーパミンレセプター（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：位置Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ、登録番号Ｐ２０２８８；遺伝子指標１１８２０５）である。このＤ２レセプターは、内在性膜タンパク質であり、そしてＧタンパク質共役レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性は、アデニリルシクラーゼを阻害する、Ｇタンパク質により媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５～２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸タンパク質の残基５１～４２７は、表８Ｆに示される、代表的ＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０１８４】

【表６５】

表8F. TM7のアミノ酸配列（配列番号39）

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

７回膜貫通レセプターファミリーは、多数の種々のタンパク質（例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アドレナリン作用性（ａｎｄｒｅｎｅｒｇｉｃ）レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質共役レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などを含む）を含む。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄ／遺伝子指標としては、例えば、以下が挙げられる：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質共役レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｘケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８３、４００６７２、５４８４１７）。

【０１８５】

ＮＯＶ８の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶレセプターまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の病理および／または障害に関与する潜在的治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質共役レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質共役レセプター様タンパク質は、その必要がある被験体に投与された場合に、有用であり得

る。ＮＯＶ８タンパク質またはそのフラグメントをコードする新規核酸は、その核酸またはタンパク質の存在または量が評価される診断適用においてさらに有用であり得る。これらの物質は、治療法または診断法における使用のために、本発明の新規物質に免疫特異的に結合する抗体の生成においてさらに有用である。ＮＯＶＸ核酸およびＮＯＶＸタンパク質は、種々の疾患ならびに下記の障害および／または他の病理に関与する、潜在的診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下に罹患した患者の処置についての効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心欠損症、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠損症、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、受胎能、血友病、凝固亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫欠損、移植片対宿主病、気管支喘息、および他の疾患、障害および状態など。非限定的例として、本発明の組成物は、新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症に罹患した患者の処置について効力を有する。さらなるＮＯＶ関連の疾患および障害が、本明細書全体を通して言及される。

【０１８６】

さらに、ＮＯＶ８についてのタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ位置は、ＮＯＶ８が、ＮＯＶファミリーの特徴である重要な構造的機能および／または生理学的機能を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的診断適用および治療適用において有用でありそして研究ツールとして有用である。これらとしては、その核酸またはタンパク質の存在または量が評価されるべき、特異的または選択的な、核酸診断マーカーおよび／または核酸予後マーカー、あるいはタンパク質診断マーカーおよび／またはタンパク質予後マーカーとして作用すること、ならびに以下のような潜在的治療適用が挙げられる：（ｉ）タンパク質治療剤、（ｉｉ）低分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療、診断、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療（遺伝子送達／遺伝子切除）において有用な核酸、および（ｖ）インビトロおよびイン

ビボでの組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御兵器。

【０１８７】

これらの物質は、治療法または診断法における使用のための、新規ＮＯＶ８物質に免疫特異的に結合する抗体の生成においてさらに有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節において記載されるように、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って生成され得る。

【０１８８】

（ＮＯＶ９）

新規ＮＯＶ９核酸を、ＧｅｎＢａｎｋにより入手可能になったＧｅｎｏｍｉｃ Ｄａｉｌｙ Ｆｉｌｅｓに対して実行した、ＧＰＣＲプローブまたはホモログについてのＣｕｒａＧｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用するＴｂｌａｓｔＮによって、第１１染色体上に同定した。この核酸を、プログラムＧｅｎＳａｃｎ™（エクソンの選択を含む）によりさらに推測した。これらを、ＢＬＡＳＴサートを使用して類似性によってさらに改変した。この配列をその後、見かけの不一致について手で補正し、全長タンパク質をコードする配列を得た。

【０１８９】

新規ＮＯＶ嗅覚レセプター様タンパク質をコードする９４４ヌクレオチドの開示されたＮＯ９核酸（９５－ｈ－６－Ｆ、配列番号２８）を表９Ａに示す。ヌクレオチド７～９のＡＴＧ開始コドンで始まりヌクレオチド９３４～９３６のＴＡＧコドンで終わるオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を、同定した。開始コドンの上流の推定非翻訳領域および終止コドンの下流の推定非翻訳領域に、表９Ａにおいて下線を付し、そして開始コドンおよび終止コドンを太文字で示す。

【０１９０】

【表６６】

表９Ａ．ＮＯＶ９　ヌクレオチド配列（配列番号２８）

TCTTAAATGGGGACTTCAAATAATGAGACTGAATTCATTCTTTTGGGCATTACAAAAAATCCAGAACTA
A

GGAAAATATTCTCTGCTTTGTTTCTAGCCATGTATGTGACCACAGTGTTGGGAAATCTATTCATTGTGG
T

GACTCTGGCTGCAAGTTGGAGTCTGAGATCACCTATGTACTTTTCCCTTACTTCCTTGTCTCTCATGGG
T

GCCACCTACTCTTCCATCACTGCCCCTAAGATGACTGTGGACTCTTTTGAGAACACTACCATTTCCCTT
G

AAGGCTGCATGACCCAGCTCTTTGCAGAGCATTTCTCTGATGGTGTAGCGATCATCCTTCTCACTGTGA
T

GGTCTGTGACTGCTATGAGGCCATCAGTAAGCCCCTGCATGACACAACCATCATGAGTCCACGGGTGTG
G

CTGCTGTTGGTGGTAGAAGCTTGGGTGGGGGGATTAACACATGCCACAATACAGCTTTTTTTTTTCATA
T

ATCAAATACCCTTCTGTGGTCCCAATATTATTGACCATTTTATATGTGATTTGTTTCCATTGTTAAAAC
T

TGCTTACATGGACACCCACATGCTGGGTCTCTTAGTCATCCTCAACAGTGGGGTGATGTGTATGGCCAT
C

TTCCTTATCCTAATTGCATCCTACATTGTCACCCTGTACTCTCTGAAGTCTTGCAGCTCGGTAGGTCGA
C

GCAACACACTTTCCACCTGTGGCTCCCACCACACAGTGGTCATCTTGTTCTTCGTGGAGTGTATTTTCT
T

GTACATAAGACCTGTGGTCACTTACCCCATAGACAAGGATATGGCTATTTCCTTTACTATTGTTGCACC
C

ATGTTAAATCCTCTGATCTATACCCTGAGGGGCATCAAGGTAAAAAATGCCATAAGAAAAATGTGGATG
A

AACAGGGGACCCTAGGTGGTCACTAGCTTACATG

配列番号２８によりコードされる開示されるＮＯＶ９ポリペプチド（配列番号２９）は、３０９アミノ酸残基であり、そして表９Ｂにおいて１文字コードを使用して示される。この開示されるＮＯＶ９タンパク質を、シグナルペプチド推定および細胞局在化について分析した。ＳｉｇｎａｌＰの結果は、ＮＯＶ９が、配列番号２９の４８位と４９位との間（すなわち、アミノ酸配列ＴＬＡ－ＡＳにおけるスラッシュ）で切断されると推測する。Ｐｓｏｒｔプロフィールおよびｈｙｄｒｏｐａｔｈｙプロフィールもまた、ＮＯＶ９がシグナル配列を含みそして形質膜に位置すると推測する（確実性＝０．６０００）。

【０１９１】

【表６７】

表９６．コードされるＮＯＶ９タンパク質配列（配列番号２）

MGTSNNETEFILLGITKNPELRKIFSALFLAMYVTTVLGNLFIVVTLAASWSLRSPMYFSLTSLSLMGA
T
YSSITAPKMTVDSFENTTISLEGCMTQLFAEHFSDGVAIILLTVMVCDCYEAISKPLHDTTIMSPRVWL
L
LVVEAWVGGLTHATIQLFFFIYQIPFCGPNIIDHFICDLFPLLKLAYMDTHMLGLLVILNSGVMCMAIF
L
ILIASYIVTLYSLKSCSSVGRRNTLSTCGSHHTVVILFFVECIFLYIRPVVTYPIDKDMAISFTIVAPM
L
NPLIYTLRGIKVKNAIRKMWMKQGTLGGH

本発明のＮＯＶ９核酸およびＮＯＶ９タンパク質は、感染（例えば、細菌感染、真菌感染、原生生物感染およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２により生じる感染））、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症の処置、ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、および精神病障害および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）をふくむ）ならびに／または他の病理および障害の処置における使用に関与する、潜在的治療適用において有用である。このポリペプチドは、本発明に特異的な抗体を生成するための免疫原として、そしてワクチンとして、使用され得る。これらはまた、潜在的アゴニスト化合物およびアンタゴニスト化合物についてスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡが、遺伝子治療において有用であり得、ＧＰＣＲ様タンパク質は、その必要がある被験体に投与された場合に、有用であり得る。非限定的例として、本発明の組成物は、細菌感染、真菌感染、原生生物感染およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２により生じる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振、過食症、喘息

、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿貯留、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症、ならびにオールブライト遺伝性骨形成異常症、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、および精神病障害および神経学的障害（不安、精神分裂病、躁鬱病、せん妄、痴呆、重篤な精神遅滞および運動障害（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・ツレット症候群）を含む）ならびに／あるいは他の病理および障害に罹患した患者の処置についての効力を有する。本発明のＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規な核酸およびＧＰＣＲ様タンパク質、またはそのフラグメントは、その核酸またはタンパク質の存在または量が評価される、診断適用においてさらに有用であり得る。これらの物質は、治療法または診断法における使用のための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体の生成においてさらに有用である。

【０１９２】

本明細書中に記載されるすべてのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値」または「Ｅｘｐｅｃｔ」は、整列された配列が、サーチしたデータベースにおいてＢＬＡＳＴ問い合わせ配列に対するその類似性を単独で偶然達成し得た確率の数的指標である。本明細書中のすべてのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ９アミノ酸配列を使用して実施した。

【０１９３】

ＢＬＡＳＴサーチは、公のタンパク質データベースに対して実施した。本発明のタンパク質のアミノ酸配列が、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｌｕｓ由来の３０８アミノ酸臭気物質レセプターＡ１６（ｇｉ｜１１４９６２４９｜ｒｅｆ｜ＮＰ＿０６７３４３．１｜、Ｅ＝４ｅ－８０）と、同一な１６８アミノ酸残基を３０８アミノ酸残基中に有し（５４％）、そして陽性な２２７アミノ酸残基を３０８アミノ酸残基中に有し（７３％）、そして３０８残基中２残基でギャップを有することを見出した。開示されたタンパク質はまた、表９Ｃに開示される嗅覚タンパク質に類似する。

【０１９４】

【表６８】

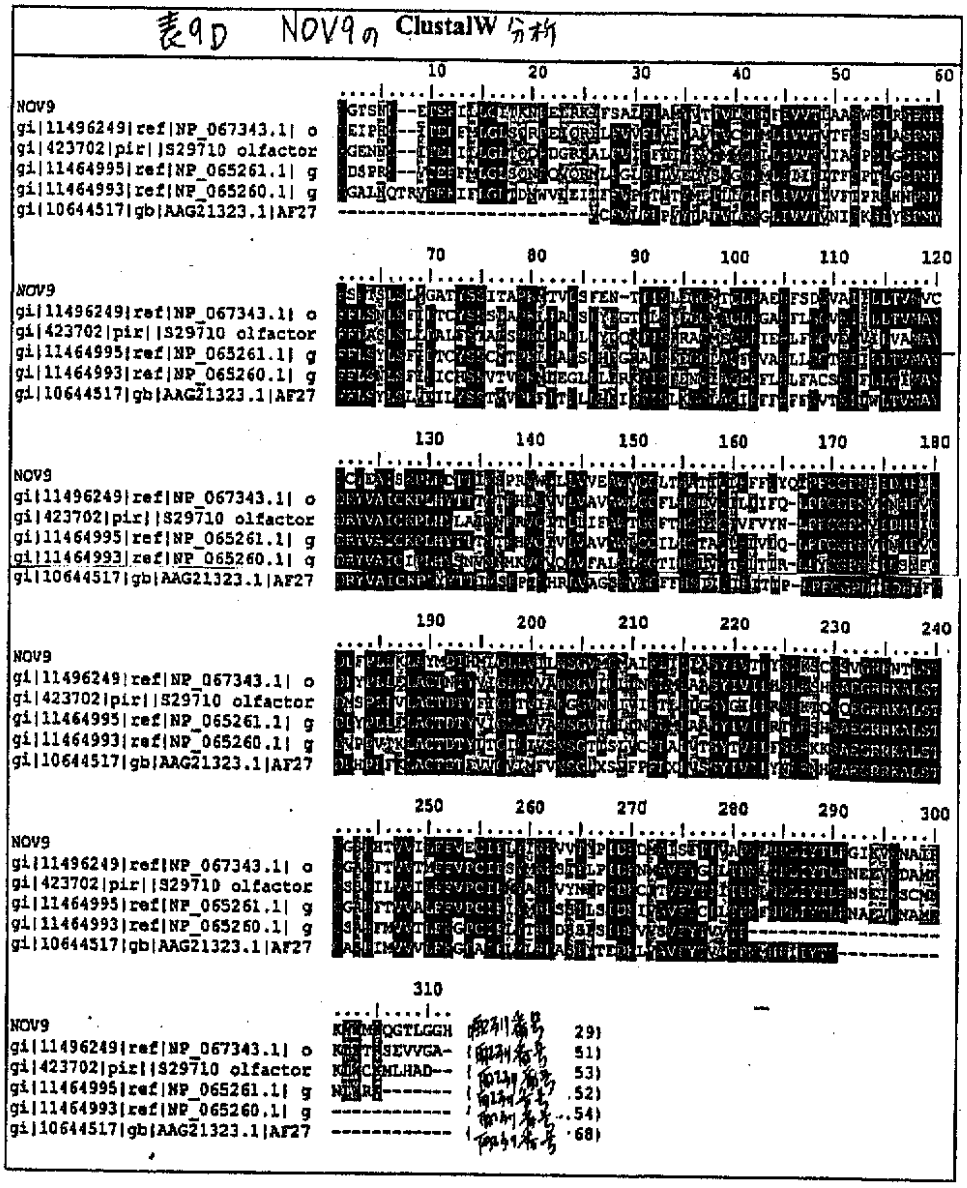
表9C　NOV9のBLAST結果

遺伝子指標/識別子	タンパク質/生物	長さ(アミノ酸)	同一性(%)	陽性(%)	期待値	ギャップ
Gi|11496249|ref|NP_067343.1; Gi|6178008|dbj|BAA86126.1 (AB030895)	嗅覚受容体-16 Mus musculus; 嗅覚受容体-NOB18 Mus musculus	308	168/308 (54%)	227/308 (73%)	4e-80	2/308
Gi|423702|pir||S29710	嗅覚レセプター OR18 ラット	307	164/303 (54%)	214/303 (70%)	2e-74	2/303
Gi|11464995|ref|NP_065261.1| Gi|6178010|dbj|BAA86127.1 (AB030896)	嗅覚受容体-A16の蛋白質 Mus musculus; 嗅覚受容体-A16 Mus musculus	302	159/303 (52%)	216/303 (70%)	4e-74	2/303
Gi|11463993|ref|NP_065260.1| Gi|6178006|dbj|BAA86125.1 (AB030894)	嗅覚受容体-MOR83の蛋白質 Mus musculus; 嗅覚受容体-MOR83 Mus musculus	308	138/302 (45%)	192/302 (62%)	6e-58	4/302
Gi|10644517|gb|AAG21323.1|AF271050_1 (AF271050)	嗅覚受容体 Rattus norvegicus	264	138/261 (52%)	177/261 (66%)	2e-56	2/261

本発明の開示されたタンパク質と関連するＯＲタンパク質配列（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定されたような）とを比較するＣｌｕｓｔａｌW分析を、表９Ｄ（ＮＯＶ９をレーン１に示す）に示す。

【０１９５】

【表６９】



ＮＯＶ９タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアライメント、ならびに本明細書中に記載の他の全てのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、白抜きのアミノ酸残基は、保存配列の領域（すなわち、構造特性または機能的特性を保存するために必要とされ得る領域）を示し、一方、強調されていないアミノ酸残基は、保存性が低く、そして潜在的に、タンパク質の構造または機能を変更することなく、より広い程度に変異され得る。

【０１９６】

ＮＯＶ９ならびに他の全てのＮＯＶＸタンパク質における識別可能なドメインの存在を、ソフトウェアアルゴリズム（例えば、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ

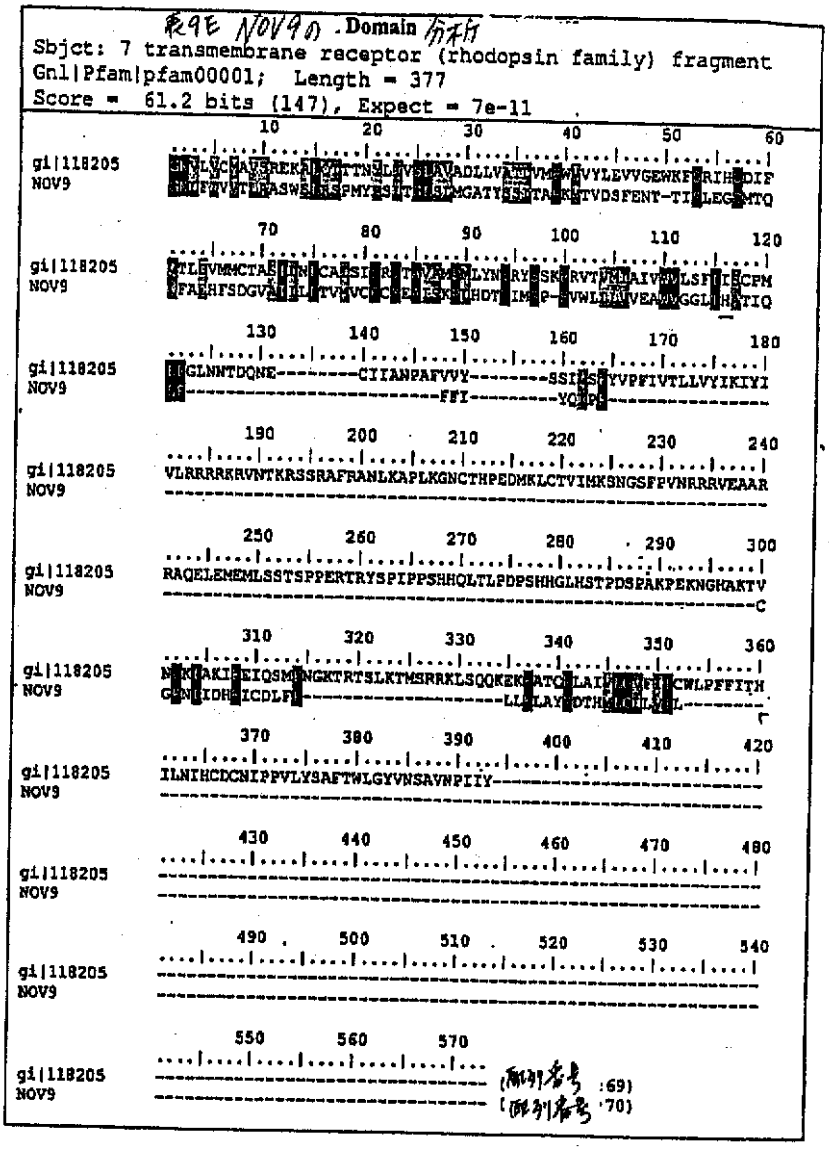
、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎおよびＰｒｉｎｔｓ）を使用する検索し、次いでＩｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：ｗｗｗ．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用してドメイン整合（または数）をクロスする（ｃｒｏｓｓｉｎｇ）ことによってＩｎｔｅｒｐｒｏ数を決定することにより、決定した。例えば、ＮＯＶ９について、ＤＯＭＡＩＮ結果を、Ｒｅｖｅｒｓｅ Ｐｏｓｉｔｉｏｎ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢｌＡＳＴ分析を用いるＣｏｎｓｅｒｖｅｄ Ｄｏｍａｉｎ Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアは、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍコレクションに見出されるドメインをサンプルする。全ての連続的ＤＯＭＡＩＮ配列アライメントについては、完全に保存された単一の残基を、黒い影付きによって示し、そして「強力な」半保存残基を、灰色の影付きで示す。保存アミノ酸残基の「強力な」グループは、以下の群のアミノ酸のうちの任意の１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＡ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

【０１９７】

アミノ酸残基３９～１９９（配列番号２９）の領域は、ほぼおそらく（Ｅ＝７ｅ－１１）、「７回の膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメイン（ここで、Ｐｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１５６と整列化した）を含む。このことは、ＮＯＶ９配列が、このドメインを含むことが公知の他のタンパク質ならびにこの３７７アミノ酸の７ｔｍドメイン自体に類似する特性を有することを示す。

【０１９８】

【表７０】



７回の膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドーパミンレセプター（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：遺伝子座Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ、登録Ｐ２０２８８、遺伝子指標１１８２０５）である。このＤ２レセプターは、膜内在タンパク質であり、Ｇタンパク質結合レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性は、アデニリルシクラーゼを阻害しないＧタンパク質によって媒介される。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸のタンパク質の残基５１～４２７は、代表的なＴＭ７であると考えられ、これを、表９Ｆに示す。

【０１９９】

【表７１】

表9F　TM7 にクルとのアミノ酸の分析　(配列番号 39).

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

７回の膜貫通レセプターファミリーとしては、多くの異なるタンパク質が挙げられ、これらには、例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アンドロゲン作用性（ａｎｄｒｅｎｅｒｇｉｃ）レセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質結合レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚レセプター（ＯＲ）などが含まれる。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／遺伝子指標としては、例えば、以下が挙げられる：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質結合レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚レセプター（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚レセプター様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０２００】

ＮＯＶ９の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶレセプターまたは嗅覚レセプター（ＯＲ）関連の病態および／または障害に関連する、潜在的な治療適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質結合レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質結合レ

セプター様タンパク質は、それを必要とする被験体に投与した場合に有用であり得る。ＮＯＶ９タンパク質またはそのフラグメントをコードする新規核酸はさらに、診断適用において有用であり得、ここでは、核酸またはタンパク質の存在または量が、評価される。これらの材料はさらに、治療方法または診断方法における使用のための、本発明の新規物質に免疫特異的に結合する抗体の生成において有用である。ＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載の種々の疾患および障害ならびに／または他の病態に関連する、潜在的な診断適用および治療適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下に罹患している患者の処置に対する効力を有する：心筋症、アテローム性硬化症、高血圧、先天性心欠損、大動脈狭窄、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠損、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎肥大、稔性、血友病、凝固能亢進（ｈｙｐｅｒｃｏａｇｕｌａｔｉｏｎ）、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、対宿主性移植片病、気管支ぜん息、ならびに他の疾患、障害および状態など。非限定的な例として、本発明の組成物は、以下に罹患している患者の処置に対する効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、ぜん息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常症。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書を通して記載される。

【０２０１】

さらに、ＮＯＶ９についてのタンパク質類似性情報、発現パターンおよびマップ位置は、ＮＯＶ９が、ＮＯＶファミリーに特徴的な重要な構造的および／または生理学的機能を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタンパク質は、潜在的な診断適用および治療適用ならびに研究ツールとして有用である。これらには、特異的または選択的な核酸またはタンパク質の診断マーカーおよび／または予後マーカーとしての使用（ここでは、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）、ならびに以下のような潜在的な治療適用が挙げられる：（ｉ）タンパク質治療、（ｉｉ）小分子薬物標的、（ｉｉｉ）抗体標的（治療的抗体、診断抗体、薬物標的／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療（遺伝子

送達／遺伝子切除）において有用な核酸、（ｖ）インビトロおよびインビボで組織再生を促進する組成物、ならびに（ｖｉ）生物学的な防御武器（ｄｅｆｅｎｓｅ　ｗｅａｐｏｎ）。

【０２０２】

これらの材料はさらに、治療方法または診断方法における使用のための、新規ＮＯＶ９物質に免疫特異的に結合する抗体の生成に有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節に記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用して、当該分野で公知の方法に従って生成され得る。

【０２０３】

（ＮＯＶ１０）

新規ＮＯＶ１０核酸を、ＧｅｎＢａｎｋより入手可能なＧｅｎｏｍｉｃ　Ｄａｉｌｙ　Ｆｉｌｅｓに対して実行した、ＧＰＣＲプローブまたはホモログについてのＣｕｒａＧｅｎ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎの配列ファイルを使用するＴｂｌａｓｔＮによって、第１１染色体上に同定された。この核酸を、エキソンの選択を含む、プログラムＧｅｎＳｃａｎ™によってさらに予測した。これらをさらに、ＢＬＡＳＴ検索を使用して類似性を修正した。次いで、これらの配列を、見かけの不一致について手動で補正し、それによって、全長タンパク質をコードするタンパク質を得た。

【０２０４】

新規ＮＯＶ１０嗅覚レセプター様タンパク質をコードする１００３ヌクレオチドの開示されたＮＯＶ１０核酸（ＡＣ０２３０７８＿Ａ、配列番号３０）を、表１０Ａに示す。ヌクレオチド５～７のＡＴＧ開始コドンで開始し、そしてヌクレオチド９９５～９９７のＴＧＡコドンで終結する、オープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）を同定した。開始コドンの上流および終止コドンの下流の推定非翻訳領域を、表１０Ａにおいて下線を引き、そして開始コドンおよび終止コドンを太字で示す。

【０２０５】

【表７３】

表10A　NOV10ヌクレオチド配列（配列番号 30）.

GAGCATGAATCCAACCATCCCAGCCTTGGATACAGAAATTGCACCAATTAGTGATACAGAGGAGACCCA
T

CCTCATCGTTGTGGCATGGAGGTCCTGGTCCTCATAGTGCTGATCCTCATCATTGACCTGGTCGGGCTG
G

CAGGAAATGCAGTCATGCTCTGGCTCCTGGGCTTCTGCATGCACAGTAACACCTTCTCTCTCTACATCC
T

CAACCTGGCCAGGGCTGACTTCCTCTGCACCTGCTTCCAGATTATAACATTCATTAATTTCTTCAGTGA
C

TTTGTTAGTTCTCTCTCCATCCATTTCTCTAGATTTGTCACCACGGTGTTGTTCTCCGCCTGTATTACA
G

GCCTGAGCATGCTGAGCACCATCAGCACCGAGCACCGCCTGTCCGTCCTGTGGCCCATCTGGTACTGCT
G

CCACTGCCCCACACACCTGTCAGCGGTCATGTGTGTCCTGCTCTGGGCCCTGTCCCTGTTGCAGAGCAT
C

CTGGAGTGGATGTTCTGTAGCTTCCTGTTTAGTGATGTTGACTCTGATAATTGGTGTCAAATATTAGAT
T

TCCTCACTGCTGTGTGGCTGATTTTTTTATCTGTGGTTCTCTGTGGGTTCACCCTGGTCCTGCTTGTCA
G

GATCATATGTGGATCCCAGAAGATGCCGCTGACCAGGCTGTATGTGACCATCCTGCTCACAGGGCTGGT
C

TTCCTCTTCTGCAGCCTGCCCCTCAGCATTCAGTTATTCCTATTATACTGGATCGAGAAGGATTTGGAT
G

ACTTACCTTGTGTTGTTCGTTTAATTTCCATTTTCCTGTCTGCTCTTAACAGCAGTGCCAACCCCATCA
T

TTACTTCTTCATGGGCTCCTTTAGGCAGCTTCAAAACAGGAAGACCCTCAAGCTGGTTCTCCAGAGGGC
T

CTGCAGGACATGCTTGAGGTGGATGAAGGTGGAGGGCAGCTTCCTGAGGAAACCCTGAAGCTGTCGGGA
A

GCAGATTGGGGCCATGAGGAAGA

配列番号３０によってコードされるこの開示されたＮＯＶ１０ポリペプチド（配列番号３１）は、３３０アミノ酸残基であり、そして表１０Ｂにおいて一文字コードを使用して示される。この開示されたＮＯＶ１０タンパク質を、シグナルペプチド予測およい細胞内局在について分析した。ＳｉｇｎａｌＰは、ＮＯＶ１０が、配列番号３１の第６５位と第６６位との間（すなわち、アミノ酸配列ＴＦＳ－ＬＹ中のスラッシュ）で切断されることを示す。Ｐｓｏｒｔおよび疎水性親水性指標プロフィールもまた、ＮＯＶ１０がシグナルペプチドを含み、形質膜中に局在されることを予測する（確実性＝０．６０００）。これはまた、ゴルジ体

にも局在し得る。

【０２０６】

【表７４】

表 10B. コードされるNOV10 タンパク質配列 (SEQ ID NO:31).

MNPTIPALDTEIAPISDTEETHPHRCGMEVLVLIVLILIIIDLVGLAGNAVMLWLLGFCMHSNTFSLYIL
N
LARADFLCTCFQIITFINFFSDFVSSLSIHFSRFVTTVLFSACITGLSMLSTISTEHRLSVLWPIWYCC
H
CPTHLSAVMCVLLWALSLLQSILEWMFCSFLFSDVDSDNWCQILDFLTAVWLIFLSVVLCGFTLVLLVR
I
ICGSQKMPLTRLYVTILLTGLVFLFCSLPLSIQLFLLYWIEKDLDDLPCVVRLISIFLSALNSSANPII
Y
FFMGSFRQLQNRKTLKLVLQRALQDMLEVDEGGGQLPEETLKLSGSRLGP —

本発明のＮＯＶ１０核酸およびタンパク質は、以下の処置における使用に関連した、潜在的な治療的適用において有用である：感染（例えば、細菌感染、真菌感染、原生動物感染およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染））、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振症、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿閉、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症；およびオールブライト遺伝性骨形成異常、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性障害および神経学的障害（不安、精神分裂病（ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ）、躁鬱病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、および／または他の病理および障害）を含む）の処置。このポリペプチドは、本発明について特異的な抗体を産生するための免疫原として、およびワクチンとして、使用され得る。これらはまた、潜在的なアゴニスト化合物およびアンタゴニスト化合物をスクリーニングするために使用され得る。例えば、ＧＰＣＲ様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧＰＣＲ様タンパク質は、ＧＰＣＲ様タンパク質を必要とする被験体に投与される場合に有用であり得る。非制限的な例として、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置に効力を有する：細菌感染、真菌感染、原生動物

感染およびウイルス感染（特に、ＨＩＶ－１またはＨＩＶ－２によって引き起こされる感染）、疼痛、癌（新生物；腺癌；リンパ腫；前立腺癌；子宮癌を含むが、これらに限定されない）、食欲不振症、過食症、喘息、パーキンソン病、急性心不全、低血圧、高血圧、尿閉、骨粗鬆症、クローン病；多発性硬化症；およびオールブライト遺伝性骨形成異常、狭心症、心筋梗塞、潰瘍、喘息、アレルギー、良性前立腺肥大、ならびに精神病性障害および神経学的障害（不安、精神分裂病（ｓｃｈｉｚｏｐｈｒｅｎｉａ）、躁鬱病、せん妄、痴呆、重症精神遅滞およびジスキネジー（例えば、ハンチントン病またはジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、および／または他の病理および障害）を含む）の処置。ＧＰＣＲ様タンパク質をコードする新規な核酸、および本発明のＧＰＣＲ様タンパク質、またはそれらのフラグメントはさらに、診断的適用において有用であり得る。ここでは、この核酸またはこのタンパク質の存在または量が評価される。これらの物質はさらに、治療方法または診断方法において使用するための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体を産生する際に有用である。

【０２０７】

本明細書中に記載されたすべてのＢＬＡＳＴアラインメントにおいて、「Ｅ値（Ｅ－ｖａｌｕｅ）」または「期待値（Ｅｘｐｅｃｔ）」という値は、整列された配列が、検索されたデータベース内において偶然によってのみ、ＢＬＡＳＴ照会（ｑｕｅｒｙ）配列に対するその類似性を達成し得た確率の数値表示である。本明細書中に記載されたすべてのＢＬＡＳＴ分析は、ＮＯＶ１０アミノ酸配列を用いて実施された。

【０２０８】

ＢＬＡＳＴ検索を、公的なタンパク質データベースに対して実施した。本発明のタンパク質のアミノ酸配列は、Ｍｕｓ　ｍｕｓｃｕｌｕｓ由来の３２４アミノ酸の推定タンパク質（ｇｉ｜１２８５３２２０｜ｄｂｊ｜ＢＡＢ２９６８４．１｜（ＡＫ０１５０３６））、Ｅ＝６ｅ－２６）と、２６５アミノ酸残基のうち８９アミノ酸残基（３３％）での同一性、２６５残基のうち１４６残基（５４％）での陽性および２６５残基のうち１０残基でのギャップを有することが見出された。開示されたタンパク質はまた、表１０Ｃに開示されたタンパク質に対して類

似する。

【０２０９】

【表７５】

表10C．NOV10についてのBLAST結果

遺伝子索引/識別子	タンパク質/生物	長さ(aa)	同一性(%)	陽性(%)	期待値	ギャップ
Gi|12853220|dbj|BAB29684.1|(AK015036)	推定 *Mus musculus*	324	89/265 (33%)	146/265 (54%)	6e-26	10/265
Gi|6981186|ref|NP_036889.1|	MAS1 オンコジーン *Rattus norvegicus*	324	91/266 (34%)	144/266 (53%)	1e-25	12/266
Gi|16678804|ref|NP_032578.1|	MAS1 オンコジーン *Mus musculus*	324	85/264 (32%)	141/264 (53%)	5e-25	8/264
Gi|547920|sp|P35410|MRG_HUMAN	MAS関連Gタンパク質共役型レセプター MRG *Homo sapien*	378	92/270 (34%)	143/270 (52%)	7e-25	27/270
Gi|12711487|gb|AAK01865.1|AF295365_1 (AG295365)	Gタンパク質共役型レセプター GPR90 *Mus musculus*	321	85/262 (32%)	135/262 (51%)	1e-24	9/262

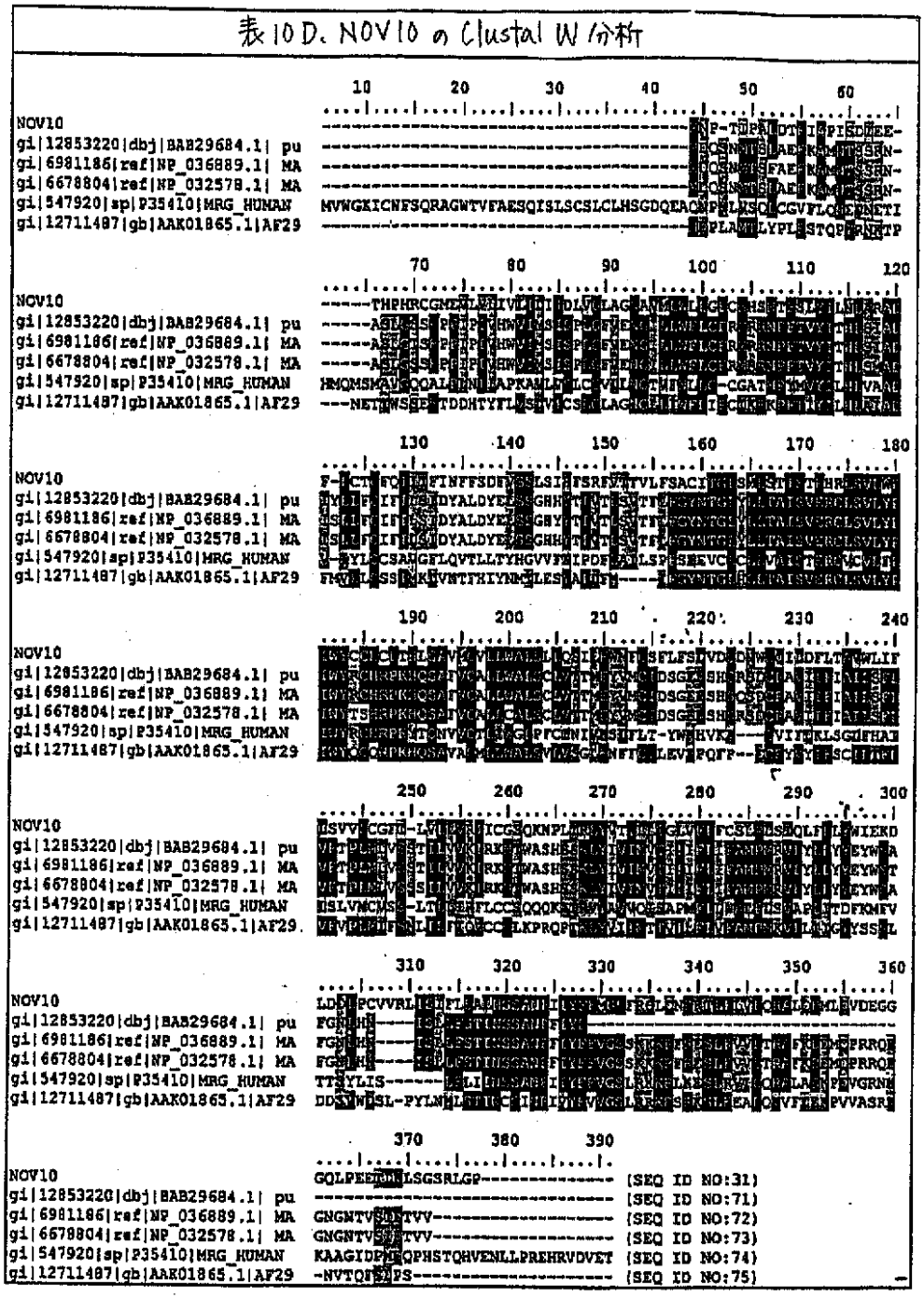
本発明の開示されたタンパク質を、関連のＯＲタンパク質配列（ＢＬＡＳＴＸ分析によって決定されるような）と比較するＣｌｕｓｔａｌＷ分析を、表１０Ｄ

に示す（ＮＯＶ１０を、１行目に示す）。

【０２１０】

【表７６】

表10D. NOV10のClustal W分析



ＮＯＶ１０タンパク質のＣｌｕｓｔａｌＷアラインメントならびに本明細書中に記載された他のすべてのＣｌｕｓｔａｌＷ分析において、黒色に輪郭を描かれ

たアミノ酸残基は、保存配列の領域（すなわち、構造的特性または機能的特性を保存するために必要とされ得る領域）を示し、一方、印付けられていないアミノ酸残基は保存性が低く、そしてタンパク質の構造も機能も改変することなく、潜在的に、より高い程度で変異され得る。

【０２１１】

ＮＯＶ１０および他のすべてのＮＯＶＸタンパク質における同一性証明可能な（ｉｄｅｎｔｉｆｉａｂｌｅ）ドメインの存在は、ＰＲＯＳＩＴＥ、ＤＯＭＡＩＮ、Ｂｌｏｃｋｓ、Ｐｆａｍ、ＰｒｏＤｏｍａｉｎ、およびＰｒｉｎｔｓのようなソフトウェアアルゴリズムを使用して検索し、次いで、Ｉｎｔｅｒｐｒｏウェブサイト（ｈｔｔｐ：www．ｅｂｉ．ａｃ．ｕｋ／ｉｎｔｅｒｐｒｏ）を使用して、ドメインマッチ（すなわち、数）を掛け合わせる（ｃｒｏｓｓ）ことによってＩｎｔｅｒｐｒｏ数を決定することによって決定された。ＤＯＭＡＩＮの結果（例えば、ＮＯＶ９について）を、Ｒｅｖｅｒｓｅ　Ｐｏｓｉｔｉｏｎ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＢＬＡＳＴ分析を使用して、Ｃｏｎｓｅｒｖｅｄ　Ｄｏｍａｉｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＣＤＤ）から収集した。このＢＬＡＳＴ分析ソフトウェアサンプルドメインが、ＳｍａｒｔおよびＰｆａｍコレクションにおいて見出された。すべての連続性ＤＯＭＡＩＮ配列アラインメントについて、完全に保存された単一残基を、黒色の陰影を付けることによって示し、そして「強く」半保存された残基を、灰色の陰影を付けることによって示す。「強い」保存されたアミノ酸残基の群は、以下のアミノ酸群のいずれか１つであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ。

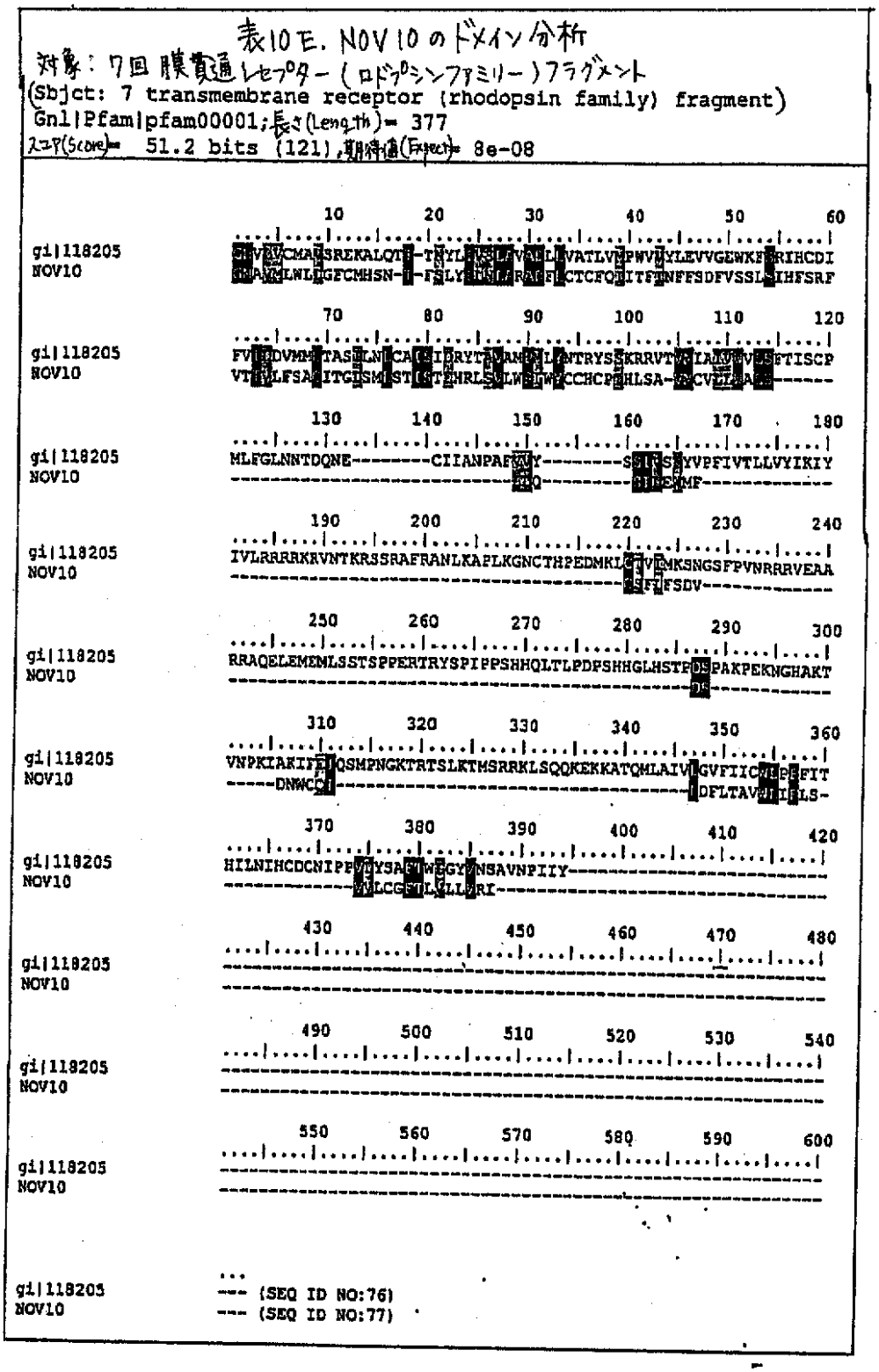
【０２１２】

アミノ酸残基４７～２１０の領域（配列番号３１）は、「７回膜貫通レセプター（ロドプシンファミリー）フラグメント」ドメインを含む可能性が最も高く（Ｅ＝８ｅ$^{-8}$）、このドメインは本明細書中で、Ｐｆａｍデータベースの７ｔｍ＿１エントリー（ＴＭ７、配列番号３９）の残基１～１６６と整列された。これは、ＮＯＶ１０配列が、このドメインを含むことが既知である他のタンパク質の配列および３７７アミノ酸の７ｔｍドメイン自体に対して類似である特性を有することを示す。ＮＯＶ１０はまた、ＴＭ７タンパク質の別の領域との同一性を有

する。アミノ酸残基２２５～２８０の領域（配列番号３１の）は、ＴＭ７のアミノ酸残基３２５～３７７と整列する（Ｅ＝６ｅ－０４）。表１０Ｅは、ＮＯＶ１０およびＴＭ７タンパク質のドメイン分析の結果を示す。

【０２１３】

【表７７】



７回膜貫通レセプターファミリーの代表的なメンバーは、Ｂｏｓ　ｔａｕｒｕｓ由来のＤ２ドーパミンレセプター（ＳＷＩＳＳＰＲＯＴ：Ｄ２ＤＲ＿ＢＯＶＩＮ座、登録番号Ｐ２０２８８：遺伝子索引１１８２０５）である。Ｄ２レセプタ

ーは、必須の膜タンパク質であり、Ｇタンパク質共役型レセプターのファミリー１に属する。Ｄ２レセプターの活性はＧタンパク質によって媒介され、この活性は、アデニリルシクラーゼを阻害する。Ｃｈｉｏら、Ｎａｔｕｒｅ　３４３：２５５－２６９（１９９０）。この４４４アミノ酸のタンパク質の残基５１～４２７は、表１０Ｆに示される代表的なＴＭ７ドメインであると考えられる。

【０２１４】

【表７８】

表 10F. TM7についてのアミノ酸配列 (SEQ ID NO:39).

GNVLVCMAVSREKALQTTTNYLIVSLAVADLLVATLVMPWVVYLEVVGEWKFSRIHCDIF
VTLDVMMCTASILNLCAISIDRYTAVAMPMLYNTRYSSKRRVTVMIAIVWVLSFTISCPM
LFGLNNTDQNECIIANPAFVVYSSIVSFYVPFIVTLLVYIKIYIVLRRRRKRVNTKRSSR
AFRANLKAPLKGNCTHPEDMKLCTVIMKSNGSFPVNRRRVEAARRAQELEMEMLSSTSPP
ERTRYSPIPPSHHQLTLPDPSHHGLHSTPDSPAKPEKNGHAKTVNPKIAKIFEIQSMPNG
KTRTSLKTMSRRKLSQQKEKKATQMLAIVLGVFIICWLPFFITHILNIHCDCNIPPVLYS
AFTWLGYVNSAVNPIIY

この７回膜貫通レセプターファミリーは、多くの異なるタンパク質を含み、これには例えば、セロトニンレセプター、ドーパミンレセプター、ヒスタミンレセプター、アンドロゲンレセプター、カンナビノイドレセプター、アンギオテンシンＩＩレセプター、ケモカインレセプター、オピオイドレセプター、Ｇタンパク質共役型レセプター（ＧＰＣＲ）タンパク質、嗅覚受容器（ＯＲ）などが挙げられる。いくつかのタンパク質およびＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｓｅ　Ｉｄｓ／遺伝子索引としては、例えば以下が挙げられる：ロドプシン（１２９２０９）；５－ヒドロキシトリプタミンレセプター；（１１２８２１、８４８８９６０、１１２８０５、２３１４５４、１１６８２２１、３９８９７１、１１２８０６）；Ｇタンパク質共役型レセプター（１１９１３０、５４３８２３、１７３０１４３、１３２２０６、１３７１５９、６１３６１５３、４１６９２６、１１６９８８１、１３６８８２、１３４０７９）；味覚受容器（５４４４６３、４６２２０８）；ｃ－ｘ－ｃケモカインレセプター（４１６７１８、１２８９９９、４１６８０２、５４８７０３、１３５２３３５）；オプシン（１２９１９３、１２９１９７、１２９２０３）；および嗅覚受容器様タンパク質（１２９０９１、１１７１８９３、４００６７２、５４８４１７）。

【０２１５】

ＮＯＶ１０の核酸およびタンパク質は、種々のＮＯＶまたは嗅覚受容器（ＯＲ）に関連した病理および／または障害に関する潜在的な治療的適用において有用である。例えば、Ｇタンパク質共役型レセプター様タンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療において有用であり得、そしてＧタンパク質共役型レセプター様タンパク質は、Ｇタンパク質共役型レセプター様タンパク質を必要とする被験体に投与される場合に有用であり得る。ＮＯＶ１０タンパク質をコードする新規な核酸、またはそれらのフラグメントはさらに、診断的適用において有用であり得る。ここでは、この核酸またはこのタンパク質の存在または量が評価される。これらの物質はさらに、治療方法または診断方法において使用するための、本発明の新規な物質に免疫特異的に結合する抗体を産生する際に有用である。ＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下に記載される種々の疾患および障害および／または他の病理に関連した潜在的な診断的適用および治療的適用において有用である。例えば、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のために効力を有する：心筋症、アテローム性動脈硬化症、高血圧、先天性心臓欠損症、大動脈弁狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）孔欠損、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈下狭窄症（ｓｕｂａｏｒｔｉｃ　ｓｔｅｎｏｓｉｓ）、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患（ｖａｌｖｅ　ｄｉｓｅａｓｅ）、結節性硬化症、硬皮症、肥満、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎皮質過形成症、受精能（ｆｅｒｔｉｌｉｔｙ）、血友病、過凝固、特発性血小板減少性紫斑病、免疫欠損症、対宿主性移植片病、気管支喘息、ならびにこのような他の疾患、障害、および状態。非制限的な例として、本発明の組成物は、以下を患う患者の処置のために効力を有する：新生物、腺癌、リンパ腫、前立腺癌、子宮癌、免疫応答、ＡＩＤＳ、喘息、クローン病、多発性硬化症、およびオールブライト遺伝性骨形成異常。さらなるＮＯＶ関連疾患および障害は、本明細書全体を通して言及される。

【０２１６】

さらに、ＮＯＶ１０についてのタンパク質類似性情報、発現パターン、およびマップ位置は、ＮＯＶ１０が、ＮＯＶファミリーに特徴的な重要な構造的および／または生理的機能を有し得ることを示唆する。従って、本発明の核酸およびタ

ンパク質は、潜在的な診断的適用および治療的適用において、ならびに研究用ツールとして有用である。これらとしては、特異的または選択的な核酸またはタンパク質の診断用マーカーおよび／または予後判定マーカー（ここでは、この核酸またはタンパク質の存在または量が評価される）として役立つこと、ならびに以下のような潜在的な治療的適用：（ｉ）タンパク質治療、（ｉｉ）低分子薬物標的化、（ｉｉｉ）抗体標的化（治療的、診断的、薬物標的化／細胞傷害性抗体）、（ｉｖ）遺伝子治療に有用な核酸（遺伝子送達／遺伝子切除（ａｂｌａｔｉｏｎ））、および（ｖ）インビトロおよびインビボでの組織再生を促進する組成物、（ｖｉ）生物学的防御兵器、が挙げられる。

【０２１７】

これらの物質はさらに、治療方法および診断方法において使用するための、新規なＮＯＶ１０物質に免疫特異的に結合する抗体の産生において有用である。これらの抗体は、以下の「抗ＮＯＶＸ抗体」の節において記載されるような、疎水性チャートからの予測を使用し、当該分野において公知の方法に従って産生され得る。

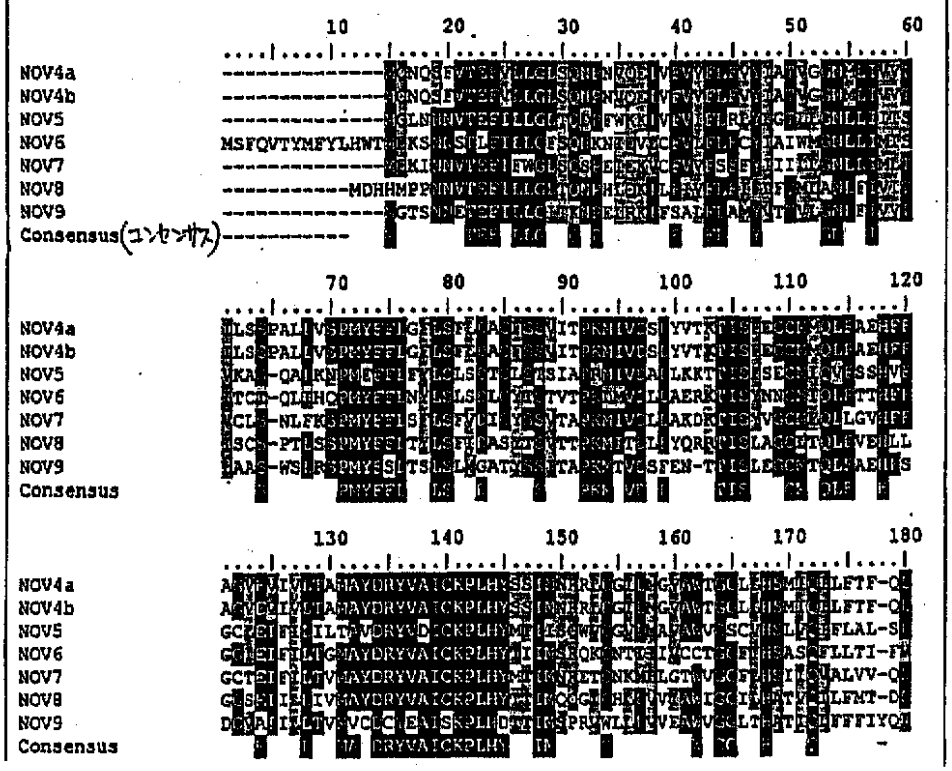
【０２１８】

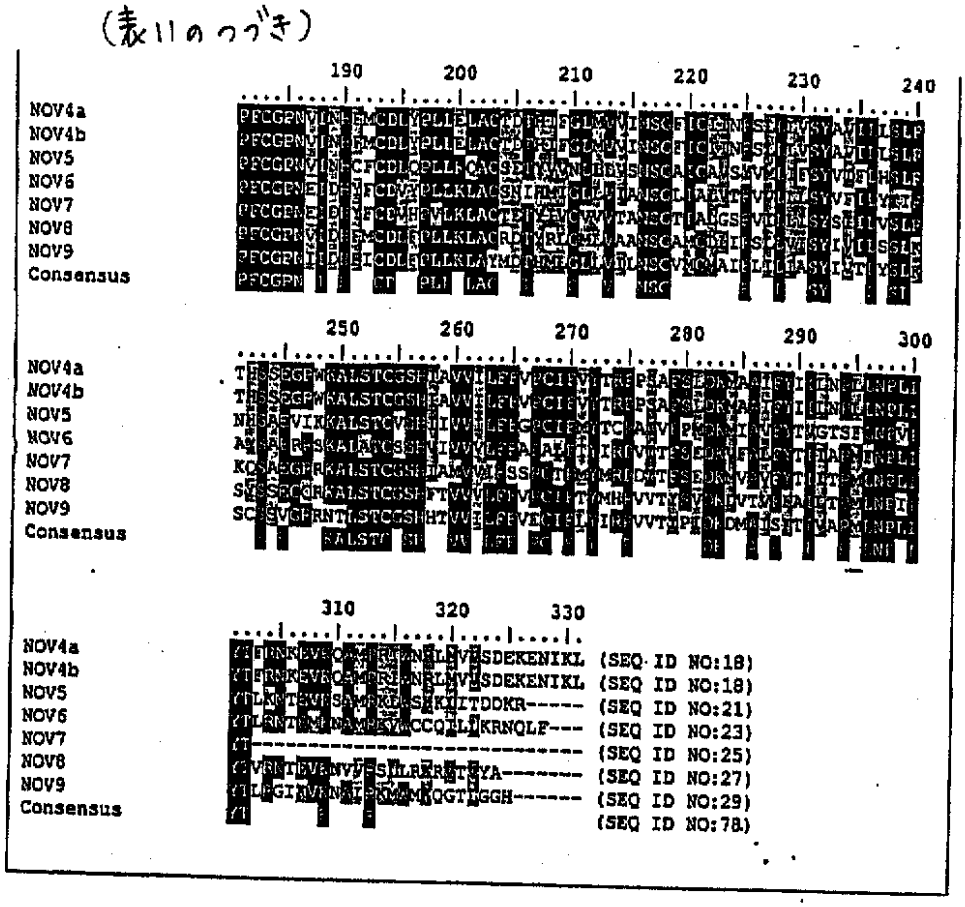
ＮＯＶ４ａ、ＮＯＶ４ｂ、ＮＯＶ５、ＮＯＶ６、ＮＯＶ７、ＮＯＶ８、およびＮＯＶ９のＣｌｕｓｔａｌＷアラインメントを、表１１に示す。

【０２１９】

【表７９】

表11. NOV4a, NOV4b, NOV5, NOV6, NOV7, NOV8, および NOV9 の Clustal W アラインメント





本発明のすべてのＮＯＶＸ核酸およびタンパク質のまとめを、表１２に提供する。

【０２２０】

【表８０】

表12．本発明の核酸およびタンパク質のまとめ．(olfactory receptor：嗅覚受容器)

名称	表	クローン：ホモログの説明	核酸配列番号	アミノ酸配列番号
NOV1	1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1H, 1I, IJ, 1K	NOV1a: dj408b20_B, olfactory receptor NOV1b: dj408b20B-1, olfactory receptor NOV1c: CG50369-01, olfactory receptor	1 3 5	2 4 6
NOV2	2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2H, 2I, 2J, 2K, 2L, 2M	NOV2a: 6-L-19D, olfactory receptor NOV2b: 6_L_19_D_da1, olfactory receptor NOV2c: 6_L_19_D_da2, olfactory receptor NOV2d: 6_L_19_D_da1, olfactory receptor	7 9 11 13	8 10 12 14
NOV3	3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F	NOV3: 6-L-19-E, olfactory receptor	15	16
NOV4	4A, 4B, 4C, 4D, 4E, 4F, 4G, 4H, 4I	NOV4a: 95-h-6-A, olfactory receptor NOV4b: 95-h-6-A1, olfactory receptor	17 19	18 18
NOV5	5A, 5B, 5C, 5D, 5E, 5F	NOV5: 95-h-6-B, olfactory receptor	20	21
NOV6	6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F	NOV6: 95-h-6-C, olfactory receptor	22	23
NOV7	7A, 7B, 7C, 7D, 7E, 7F	NOV7: 95-h-6-D, olfactory receptor	24	25
NOV8	8A, 8B, 8C, 8D, 8E, 8F	NOV8: 95-h-6-E, olfactory receptor	26	27
NOV9	9A, 9B, 9C, 9D, 9E, 9F	NOV9: 95-h-6-F, olfactory receptor	28	29
NOV10	10A, 10B, 10C, 10D, 10E, 10F	NOV10: AC023078_A, olfactory receptor	30	31

（ＮＯＶＸ核酸およびポリペプチド）

本発明の１つの局面は、ＮＯＶＸポリペプチドまたはその生物学的に活性なタンパク質をコードする、単離された核酸分子に関する。また、ＮＯＶＸをコードする核酸（例えば、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡ）を同定するためのハイブリダイゼーションプローブとしての使用について十分な核酸フラグメント、およびＮＯＶＸ核酸分子の増幅および／または変異のためのＰＣＲプライマーとしての使用のためのフラグメントもまた、本発明に含まれる。本明細書中で使用される場合、用語

「核酸分子」は、ＤＮＡ分子（例えば、ｃＤＮＡまたはゲノムＤＮＡ）、ＲＮＡ分子（例えば、ｍＲＮＡ）、ヌクレオチドアナログを使用して作成されるＤＮＡまたはＲＮＡのアナログ、ならびにそれらの誘導体、フラグメントおよびホモログを含むことを意図する。核酸分子は一本鎖または二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖ＤＮＡである。

【０２２１】

ＮＯＶＸ核酸は、成熟ＮＯＶＸポリペプチドをコードし得る。本明細書中で使用される場合、本発明において開示されるポリペプチドの「成熟」形態またはタンパク質は、天然に存在するポリペプチドまたは前駆体形態またはプロプロテイン（ｐｒｏｐｒｏｔｅｉｎ）の生成をいう。天然に存在するポリペプチドまたは前駆体形態またはプロプロテインとしては、非限定的な例の目的のみとして、対応する遺伝子によりコードされる全長遺伝子産物が挙げられる。あるいは、これらは、本明細書中に開示されるオープンリーディングフレームによりコードされるポリペプチド、前駆体またはプロプロテインとして規定され得る。生成物「成熟」形態は、また非限定的な例の目的として、１以上の天然に存在するプロセシング工程（これらがこの遺伝子産物が生じる細胞または宿主細胞内で起こる場合）の結果として生じる。ポリペプチドまたはタンパク質の「成熟」形態に至るこのようなプロセシング工程の例としては、オープンリーディングフレームの開始コドンによりコードされるＮ末端メチオニン残基の切断、またはシグナルペプチドまたはリーダー配列のタンパク質分解切断が挙げられる。従って、残基１～Ｎ（残基１がＮ末端メチオニンである場合）を有する前駆体ポリペプチドまたはタンパク質から生じる成熟形態は、Ｎ末端メチオニンの除去後に残基２～Ｎを有する。あるいは、残基１～Ｎ（ここで、Ｎ末端シグナル配列（残基１～Ｍ）が切断される）を有する前駆体ポリペプチドまたはタンパク質から生じる成熟形態は、残りの残基Ｍ＋１～残基Ｎを有する。さらに、本明細書中で使用される場合、ポリペプチドまたはタンパク質の「成熟」形態は、タンパク質分解事象ではなく、翻訳後修飾の工程から生じ得る。このようなさらなるプロセスとしては、非限定的な例として、グリコシル化、ミリストイル化またはリン酸化が挙げられる。一般に、成熟ポリペプチドまたはタンパク質は、これらのプロセスの１つのみまた

はこれらの任意の組み合わせの操作から生じ得る。

【０２２２】

用語「プローブ」とは、本明細書中で使用される場合、種々の長さの核酸配列をいい、好ましくは、特定の用途に依存して、少なくとも約１０ヌクレオチド（ｎｔ）、１００ｎｔ、または例えば、約６，０００ｎｔほどの大きさの間である。プローブは、同一、類似または相補的な核酸配列の検出において使用される。より長いプローブは、通常、天然供給源または組換え供給源から入手され、非常に特異的であり、そしてより長さの短いオリゴマープローブよりもはるかに遅くハイブリダイズする。プローブは、一本鎖または二本鎖であり得、そしてＰＣＲ、膜ベースのハイブリダイゼーション技術、またはＥＬＩＳＡ様の技術において特異性を有するように設計される。

【０２２３】

用語「単離された」核酸分子は、本明細書中で使用される場合、この核酸の天然の供給源中に存在する他の核酸分子から分離された核酸分子である。好ましくは、「単離された」核酸は、この核酸が由来する生物のゲノムＤＮＡ中でこの核酸に天然に隣接する配列（すなわち、この核酸の５’末端および３’末端に位置する配列）を含まない。例えば、種々の実施形態において、単離されたＮＯＶＸ核酸分子は、この核酸が由来する細胞／組織（例えば、脳、心臓、肝臓、脾臓など）のゲノムＤＮＡ中でこの核酸に天然で隣接する、約５ｋｂ、４ｋｂ、３ｋｂ、２ｋｂ、１ｋｂ、０．５ｋｂ、または０．１ｋｂ未満のヌクレオチド配列を含み得る。さらに、「単離された」核酸分子、例えば、ｃＤＮＡ分子は、組換え技術により産生される場合、その他の細胞物質または培養培地を実質的に含まないか、または化学的に合成される場合、化学物質前駆体もしくはその他の化学物質を実質的に含まないものであり得る。

【０２２４】

本発明の核酸分子、例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヌクレオチド配列を有する核酸分子、または上記のヌクレオチド配列の相補体は、標準的な分子生物学的技法および本明細書で提供される配列情報を用いて単離され得る。ハイブ

リダイゼーションプローブとして、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の核酸の全部または一部を使用して、ＮＯＶＸ分子は、標準的なハイブリダイゼーションおよびクローニング技術（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（編）、ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹＹ ＭＡＮＵＡＬ第2版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ、１９８９；およびＡｕｓｕｂｅｌら、（編）、ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ&Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、ＮＹ、１９９３に記載されるように）を用いて単離され得る。

【０２２５】

本発明の核酸は、標準的なＰＣＲ増幅技法に従って、テンプレートとしてｃＤＮＡ、ｍＲＮＡあるいはゲノムＤＮＡ、および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを用いて増幅され得る。このように増幅された核酸は、適切なベクター中にクローン化され、そしてＤＮＡ配列分析により特徴付けられ得る。さらに、ＮＯＶＸヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドは、標準的な合成技術、例えば、自動化ＤＮＡ合成機を用いることにより調製され得る。

【０２２６】

本明細書で用いられる場合、用語「オリゴヌクレオチド」は、一連の連結されたヌクレオチド残基をいい、このオリゴヌクレオチドは、ＰＣＲ反応で用いられるに十分な数のヌクレオチド塩基を有する。短いオリゴヌクレオチド配列は、ゲノム配列もしくはｃＤＮＡ配列に基づき得るか、またはそれから設計され得、そして特定の細胞もしくは組織において、同一、類似もしくは相補的ＤＮＡまたはＲＮＡを増幅し、確認し、もしくはその存在を示すために用いられる。オリゴヌクレオチドは、約１０ｎｔ、５０ｎｔ、または１００ｎｔの長さ、好ましくは約１５ｎｔ～３０ｎｔの長さを有する核酸配列の部分を含む。本発明の１つの実施形態では、１００ｎｔより少ない長さの核酸分子を含むオリゴヌクレオチドは、さらに、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の少なくとも６個連続するヌクレオチド、

またはその相補体を含む。オリゴヌクレオチドは、化学的に合成され得、そしてプローブとして用いられ得る。

【０２２７】

別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列またはこのヌクレオチド配列の一部分（例えば、プローブまたはプライマーとして使用され得るフラグメント、あるいはＮＯＶＸポリペプチドの生物学的に活性な部分をコードするフラグメント）の相補体である核酸分子を含む。配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列に相補的である核酸分子は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列に十分相補的である核酸分子であり、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列に対しミスマッチがほとんどまたは全くなく水素結合し得、それによって安定な二本鎖を形成する核酸分子である。

【０２２８】

本明細書で用いる場合、用語「相補的」は、核酸分子のヌクレオチド単位間のＷａｔｓｏｎ－ＣｒｉｃｋまたはＨｏｏｇｓｔｅｅｎ塩基対形成をいい、そして用語「結合」は、２つのポリペプチドまたは化合物または関連ポリペプチドまたは化合物またはその組合せ間の物理的または化学的相互作用を意味する。結合は、イオン性、非イオン性、ファンデルワールス性、疎水性相互作用などを含む。物理的相互作用は直接的であるかまたは間接的であり得る。間接的相互作用は、別のポリペプチドまたは化合物を介するか、またはその効果に起因し得る。直接的結合は、別のポリペプチドもしくは化合物を介して、またはその効果に起因して生じない、その他の実質的な化学的中間体がない相互作用をいう。

【０２２９】

本明細書中に提供されるフラグメントは、少なくとも６個の（連続する）核酸配列または少なくとも４個の（連続する）アミノ酸配列（それぞれ、核酸の場合

には、特異的なハイブリダイゼーションを可能にし、またはアミノ酸の場合には、エピトープの特異的な認識を可能にするに十分な長さ）として規定され、そして全長配列未満のせいぜいいくらかの部分である。フラグメントは、選択された核酸配列またはアミノ酸配列の任意の連続する部分に由来し得る。誘導体は、直接的にかまたは改変もしくは部分的置換によってかのいずれかでネイティブな化合物から形成される核酸配列またはアミノ酸配列である。アナログは、ネイティブな化合物に類似する構造を有する（しかし、同一ではない）が、特定の成分または側鎖に関してそれとは異なる核酸配列またはアミノ酸配列である。アナログは、合成物であり得るか、または進化的に異なる起源に由来し得、そして野生型と比較して、類似の代謝活性または反対の代謝活性を有し得る。ホモログは、異なる種由来の特定の遺伝子の核酸配列またはアミノ酸配列である。

【０２３０】

誘導体およびアナログは、以下に記載のように、誘導体またはアナログが、修飾された核酸またはアミノ酸を含む場合、全長、または全長以外のものであり得る。本発明の核酸またはタンパク質の誘導体またはアナログは、種々の実施形態において、本発明の核酸もしくはタンパク質に、同一の大きさの核酸またはアミノ酸配列にわたって、または整列した配列に比較した場合（この整列は、当該分野で公知であるコンピューター相同性プログラムによって実施される）、少なくとも約３０％、５０％、７０％、８０％、または９５％の同一性（好ましい同一性は、８０～９５％）で実質的に相同であるか、あるいはそのコードする核酸がストリンジェントの、中程度にストリンジェントの、または低いストリンジェントの条件下で上記のタンパク質をコードする配列の相補体にハイブリダイズし得る、領域を含む分子を包含するが、これらに限定されない。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら、ＣＵＲＲＥＮＴ　ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ　ＩＮ　ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＢＩＯＬＯＧＹ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ、ＮＹ、１９９３、および以下を参照のこと。

【０２３１】

「相同な核酸配列」もしくは「相同なアミノ酸配列」、またはその改変体とは、上記で考察したように、ヌクレオチドレベルまたはアミノ酸レベルにおける相

同性によって特徴付けられる配列をいう。相同なヌクレオチド配列は、ＮＯＶＸポリペプチドのアイソフォームをコードする配列をコードする。アイソフォームは、例えば、ＲＮＡの選択的スプライシングの結果として、同一の生物の異なる組織において発現され得る。あるいは、アイソフォームは、異なる遺伝子によってコードされ得る。本発明において、相同なヌクレオチド配列は、ヒト以外の種（脊椎動物が挙げられるが、これに限定されず、従って、例えば、カエル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマおよび他の生物が挙げられ得る）のＮＯＶＸポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。相同なヌクレオチド配列はまた、天然に生じる対立遺伝子改変体および本明細書に記載されるヌクレオチド配列の変異体が挙げられるが、これらに限定されない。しかし、相同的ヌクレオチド配列は、ヒトＮＯＶＸタンパク質をコードする正確なヌクレオチド配列を含まない。相同核酸配列は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１の保存的アミノ酸置換（以下を参照のこと）、およびＮＯＶＸ生物学的活性を保有するポリペプチドをコードする核酸配列を含む。ＮＯＶＸタンパク質の種々の生物学的活性は以下に記載されている。

【０２３２】

ＮＯＶＸポリペプチドは、ＮＯＶＸ核酸のオープンリーディングフレームによりコードされる。ＯＲＦは、ポリペプチドに潜在的に翻訳され得るヌクレオチド配列に対応する。ＯＲＦを含む核酸のストレッチは、終止コドンによって途切れない。全タンパク質についてのコード配列を表すＯＲＦは、ＡＴＧ「開始」コドンで始まり、そして３つの「終止」コドン（すなわち、ＴＡＡ、ＴＡＧ、またはＴＧＡ）のうちの１つで終結する。本発明の目的で、ＯＲＦは、開始コドン、終止コドンまたはその両方を有するかまたは有さない、コード配列の任意の部分であり得る。ｂｏｎａ　ｆｉｄｅ細胞タンパク質のコードのための良好な候補としてみなされるＯＲＦについて、最小サイズの要求がしばしば、例えば、５０アミノ酸以上のタンパク質をコードするＤＮＡのストレッチを設定する。

【０２３３】

ヒトＮＯＶＸ遺伝子のクローニングから決定されたヌクレオチド配列は、他の

細胞型（例えば、他の組織由来）におけるＮＯＶＸホモログ、ならびに他の脊椎動物由来のＮＯＶＸホモログを同定および／またはクローニングする際の使用のために設計されるプローブおよびプライマーの作製を可能にする。このプローブ／プライマーは、代表的には、実質的に精製されたオリゴヌクレオチドを含む。このオリゴヌクレオチドは、代表的には、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の少なくとも約１２個、約２５個、約５０個、約１００個、約１５０個、約２００個、約２５０個、約３００個、約３５０個または約４００個の連続するセンス鎖ヌクレオチド配列；または配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列；あるいは配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の天然に存在する変異体の少なくとも約１２個、約２５個、約５０個、約１００個、約１５０個、約２００個、約２５０個、約３００個、約３５０個または約４００個の連続するセンス鎖ヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。

【０２３４】

ヒトＮＯＶＸヌクレオチド配列に基づくプローブは、同じまたは相同なタンパク質をコードする転写物またはゲノム配列を検出するために使用され得る。種々の実施形態において、このプローブはさらに、プローブに付着した標識基を含み、例えば、この標識基は放射性同位体、蛍光化合物、酵素、または酵素補因子であり得る。このようなプローブは、ＮＯＶＸタンパク質を誤って発現する細胞または組織を同定するための診断試験キットの一部として、例えば、被験体由来の細胞のサンプル中のＮＯＶＸをコードする核酸のレベルを測定すること（例えば、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡレベルを検出すること、またはゲノムＮＯＶＸ遺伝子が変異しているかまたは欠失しているか否かを決定すること）によって使用され得る。

【０２３５】

「ＮＯＶＸポリペプチドの生物学的に活性な部分を有するポリペプチド」は、

本発明のポリペプチドの活性に類似するが必ずしも同一ではない活性を示すポリペプチドをいい、用量依存性の有無に関わらず、特定の生物学的アッセイにおいて測定されるような成熟形態を含む。「ＮＯＶＸの生物学的に活性な部分」をコードする核酸フラグメントは、ＮＯＶＸの生物学的活性（ＮＯＶＸタンパク質の生物学的活性は、以下に記載される）を有するポリペプチドをコードする、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の一部を単離し、ＮＯＶＸタンパク質のコードされた部分を発現させ（例えば、インビトロでの組換え発現によって）、そしてＮＯＶＸのコードされた部分の活性を評価することによって調製され得る。

【０２３６】

（ＮＯＶＸ核酸およびポリペプチドの改変体）

本発明はさらに、遺伝コードの縮重に起因して、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列とは異なる核酸分子を包含し、従って、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質と同じＮＯＶＸタンパク質をコードする。別の実施形態において、本発明の単離された核酸分子は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に示されるアミノ酸配列を有するタンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する。

【０２３７】

配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるＮＯＶＸヌクレオチド配列に加えて、このＮＯＶＸポリペプチドのアミノ酸配列における変化を導くＤＮＡ配列多型は、集団（例えば、ヒト集団）内に存在し得ることが、当業者によって理解される。ＮＯＶＸ遺伝子中のこのような遺伝的多型は、天然の対立遺伝子のバリエーションに起因して、集団内の個体間に存在し得る。本明細書中で使用される場合、用語「遺伝子」および「組換え遺伝子」は、ＮＯＶＸタンパク質、好ましくは脊椎動物のＮＯＶＸタンパク質をコードするオープンリーディングフレーム（ＯＲ

Ｆ）を含む核酸分子をいう。このような天然の対立遺伝子のバリエーションは、代表的には、ＮＯＶＸ遺伝子のヌクレオチド配列において１～５％の変動性を生じ得る。天然の対立遺伝子バリエーションの結果であり、そしてこのＮＯＶＸポリペプチドの機能的活性を変化させない、ＮＯＶＸポリペプチド内の任意および全てのこのようなヌクレオチドのバリエーションならびに得られるアミノ酸多型は、本発明の範囲内であると意図される。

【０２３８】

さらに、他の種由来のＮＯＶＸタンパク質をコードし、従って、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヒト配列とは異なるヌクレオチド配列を有する核酸分子は、本発明の範囲内にあることが意図される。本発明のＮＯＶＸのｃＤＮＡの天然の対立遺伝子改変体およびホモログに対応する核酸分子は、本明細書中に開示されるヒトＮＯＶＸ核酸に対するその相同性に基づいて、ストリンジェントハイブリダイゼーション条件下で、標準的なハイブリダイゼーション技術に従うハイブリダイゼーションプローブとしてヒトｃＤＮＡまたはその一部を用いて単離され得る。

【０２３９】

従って、別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、少なくとも６ヌクレオチド長であり、そしてストリンジェント条件下で配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヌクレオチド配列を含む核酸分子にハイブリダイズする。別の実施形態では、この核酸は、少なくとも１０、２５、５０、１００、２５０、５００、７５０、１０００、１５００、または２０００以上のヌクレオチド長である。なお別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、コード領域にハイブリダイズする。本明細書中で用いられる場合、用語「ストリンジェント条件下でハイブリダイズする」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄に関して、互いに少なくとも６０％相同なヌクレオチド配列が代表的には互いにハイブリダイズしたままである条件を記載することを意図する。

【０２４０】

ホモログ（すなわち、ヒト以外の種由来のＮＯＶＸタンパク質をコードする核酸）または他の関連配列（例えば、パラログ（ｐａｒａｌｏｇｓ））は、特定のヒト配列の全てまたは一部をプローブとし、核酸ハイブリダイゼーションおよびクローニングに関して当該分野で周知の方法を使用して、低い、中程度の、または高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーションによって入手され得る。

【０２４１】

本明細書で用いられる場合、語句「ストリンジェントハイブリダイゼーション条件」は、その条件下で、プローブ、プライマーまたはオリゴヌクレオチドが、その標的配列にハイブリダイズするが、その他の配列にはハイブリダイズしない条件をいう。ストリンジェントな条件は配列依存性であり、そして異なる状況で異なる。より長い配列は、より短い配列より高い温度で特異的にハイブリダイズする。一般に、ストリンジェントな条件は、規定されたイオン強度およびｐＨで、特定の配列の熱融解点（Ｔｍ）より約５℃低いように選択される。このＴｍは、標的配列に相補的なプローブの５０％が、平衡状態で標的配列にハイブリダイズする（規定されたイオン強度、ｐＨおよび核酸濃度下）温度である。標的配列は一般に過剰で存在するので、Ｔｍでは、５０％のプローブが平衡状態で占有されている。代表的には、ストリンジェントな条件は、ｐＨ７．０～８．３で、塩濃度が約１．０Ｍナトリウムイオンより少なく、代表的には約０．０１～１．０Ｍナトリウムイオン（またはその他の塩）、そして温度が短いプローブ、プライマーまたはオリゴヌクレオチド（例えば、１０ｎｔ～５０ｎｔ）について少なくとも約３０℃、そしてより長いプローブ、プライマーおよびオリゴヌクレオチドについて少なくとも約６０℃であるような条件である。ストリンジェントな条件はまた、ホルムアミドのような、脱安定化剤の添加で達成され得る。

【０２４２】

ストリンジェント条件は、当業者に公知であり、そしてＡｕｓｕｂｅｌら（編），ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６に見出され得る。好ましくは、この条件は、互いに少なくとも約６５％、約７０％、約７５％、約８５％、約９０％、約９５％、約９８％ま

たは約９９％相同な配列が、代表的には互いにハイブリダイズしたままであるような条件である。ストリンジェントハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、６×ＳＳＣ、５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、１ｍＭ ＥＤＴＡ、０．０２％ ＰＶＰ、０．０２％ Ｆｉｃｏｌｌ、０．０２％ ＢＳＡ、および５００ｍｇ／ｍｌ変性サケ精子ＤＮＡを含む高塩緩衝液中での６５℃でのハイブリダイゼーションであり、続いて、０．２×ＳＳＣ、０．０１％ ＢＳＡ中での５０℃での１回以上の洗浄を行う。ストリンジェント条件下で配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の配列にハイブリダイズする、本発明の単離された核酸分子は、天然に存在する核酸分子に対応する。本明細書中で使用される場合、「天然に存在する」核酸分子とは、天然に存在する（例えば、天然のタンパク質をコードする）ヌクレオチド配列を有する、ＲＮＡ分子またはＤＮＡ分子をいう。

【０２４３】

第２の実施形態では、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０またはそれらのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子に、中程度のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズし得る核酸配列が提供される。中程度のストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、５５℃での６×ＳＳＣ、５×デンハルト溶液、０．５％ ＳＤＳおよび１００ｍｇ／ｍｌ変性サケ精子ＤＮＡ中でのハイブリダイゼーション、続いて１×ＳＳＣ、０．１％ ＳＤＳ中での３７℃での１回以上の洗浄である。用いられ得る中程度のストリンジェンシーの他の条件は、当該分野で周知である。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら（編），１９９３，ＣＵＲＲＥＮＴ ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ ＩＮ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹおよびＫｒｉｅｇｌｅｒ，１９９０，ＧＥＮＥ ＴＲＡＮＳＦＥＲ ＡＮＤ ＥＸＰＲＥＳＳＩＯＮ，Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，ＮＹを参照のこと。

【０２４４】

第３の実施形態では、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７

、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０またはそれらのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子に、低ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズし得る核酸が提供される。低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、３５％ホルムアミド、５×ＳＳＣ、５０ mM Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（pH7．５）、5mM ＥＤＴＡ、０．０２％ ＰＶＰ、０．０２％ Ｆｉｃｏｌｌ、０．２％ ＢＳＡ、１００mg／ｍｌの変性サケ精子ＤＮＡ、１０％（重量／容量）デキストラン硫酸中での４０℃でのハイブリダイゼーション、続いて２×ＳＳＣ、２５mM Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（pH7．４）、5mM ＥＤＴＡおよび０．１％ ＳＤＳ中での５０℃での１回以上の洗浄である。用いられ得る低ストリンジェンシーの他の条件は、当該分野で周知である（例えば、種交差ハイブリダイゼーションについて用いられるように）。例えば、Ａｕｓｕｂｅｌら（編），１９９３，CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，NYならびにＫｒｉｅｇｌｅｒ，１９９０，GENE TRANSFER AND EXPRESSION，A LABORATORY MANUAL，Ｓｔｏｃｋｔｏｎ Ｐｒｅｓｓ，NY；ＳｈｉｌｏおよびＷｅｉｎｂｅｒｇ，１９８１，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ USA ７８：６７８９－６７９２を参照のこと。

【０２４５】

（保存的変異）

集団中に存在し得る、ＮＯＶＸ配列の天然に存在する対立遺伝子改変体に加えて、当業者は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヌクレオチド配列への変異によって変化が導入され得、それによって、このＮＯＶＸタンパク質の機能的能力を変更することなく、コードされるＮＯＶＸタンパク質のアミノ酸配列に変化がもたらされることをさらに理解する。例えば、「非必須」アミノ酸残基にてアミノ酸置換をもたらすヌクレオチド置換は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１の配列において行われ得る。「非必須」アミノ酸残基は、生物学的活性を有意に変更することなく

、このＮＯＶＸタンパク質のの野生型配列から、変更され得る残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、このような生物学的活性に必要とされる。例えば、本発明のＮＯＶＸタンパク質の間で保存されているアミノ酸残基は、特に変更を受け入れ難いと予測される。保存的置換がなされ得るアミノ酸は、当該分野で周知である。

【０２４６】

本発明の別の局面は、活性に必須ではないアミノ酸残基における変化を含む、ＮＯＶＸタンパク質をコードする核酸分子に関する。このようなＮＯＶＸタンパク質は、アミノ酸配列が、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１とは異なるが、生物学的活性をなお保持する。１つの実施形態では、単離された核酸分子は、タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、このタンパク質は、それぞれ、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のアミノ酸配列に少なくとも約４５％の相同性であるアミノ酸配列を含む。好ましくは、この核酸分子によってコードされるタンパク質は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に対して少なくとも約６０％相同であり；よりましくは配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に対して少なくとも約７０％相同であり；なおより好ましくは、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に対してして少なくとも約８０％相同であり；なおより好ましくは、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に対して少なくとも約９０％相同であり；そして最も好ましくは、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に対して少なくとも約９５％相同である。

【０２４７】

配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のタンパク質に相同なＮＯＶＸタンパク質をコードす

る単離された核酸分子は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヌクレオチド配列に１以上のヌクレオチドの置換、付加または欠失を導入することにより作製され得、その結果、１以上のアミノ酸の置換，付加または欠失が、コードされるタンパク質に導入される。

【０２４８】

変異は、標準技術（例えば、部位特異的変異誘発およびＰＣＲ媒介変異誘発）によって配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に導入され得る。好ましくは、保存的アミノ酸置換が、１以上の推定非必須アミノ酸残基にて作製される。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換される、アミノ酸置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野で定義されている。これらのファミリーとしては、以下が挙げられる：塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アルパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、β分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）。従って、ＮＯＶＸタンパク質中の推定された非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖のファミリー由来の別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の実施形態では、変異は、ＮＯＶＸコード配列の全てまたは一部に沿って（例えば、飽和変異誘発（ｓａｔｕｒａｔｉｏｎ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）によって）ランダムに導入され得、そして得られる変異体は、ＮＯＶＸの生物学的活性についてスクリーニングされて、活性を維持する変異体を同定し得る。配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の変異誘発に続いて、コードされるタンパク質は、当該分野で公知の任意の組換え技術によって発現され得

、そしてこのタンパク質の活性が決定され得る。

【０２４９】

アミノ酸ファミリーの関連性はまた、側鎖に基づいて決定され得る。置換されたアミノ酸は、完全に保存された「強い」残基または完全に保存された「弱い」残基であり得る。保存されたアミノ酸残基の「強い」群は、以下の群のいずれかであり得る：ＳＴＡ、ＮＥＱＫ、ＮＨＱＫ、ＮＤＥＱ、ＱＨＲＫ、ＭＩＬＶ、ＭＩＬＦ、ＨＹ、ＦＹＷ（ここで、単一の文字のアミノ酸コードは、互いに置換され得るこれらのアミノ酸残基によりグループ化される）。同様に、保存された残基の「弱い」群は、以下のいずれかで有り得る：ＣＳＡ、ＡＴＶ、ＳＡＧ、ＳＴＮＫ、ＳＴＰＡ、ＳＧＮＤ、ＳＮＤＥＱＫ、ＮＤＥＱＨＫ、ＮＥＱＨＲＫ、ＶＬＩＭ、ＨＦＹ（ここで、各群内の文字は、一文字アミノ酸コードを表する）。

【０２５０】

１つの実施形態では、変異ＮＯＶＸタンパク質は、以下についてアッセイされ得る：（ｉ）他のＮＯＶＸタンパク質、他の細胞表面タンパク質、または生物学的に活性なそれらの部分と、タンパク質：タンパク質相互作用を形成する能力、（ｉｉ）変異ＮＯＶＸタンパク質と、ＮＯＶＸのリガンドとの間の複合体形成；（ｉｉｉ）変異ＮＯＶＸタンパク質が細胞内標的タンパク質またはその生物学的に活性な部分に結合する能力；（例えば、アビジンタンパク質）。

【０２５１】

なお別の実施形態において、変異体ＮＯＶＸタンパク質は、特定の生物学的機能を調節する能力（例えば、インスリン放出の能力）についてアッセイされ得る。

【０２５２】

（アンチセンス核酸）

本発明の別の局面は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０またはそのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子にハイブリダイズし得るかまたは相補的である、単離されたアンチセンス核酸分子に関する。「アンチセンス」核酸は、タンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である（例

えば、二本鎖ｃＤＮＡ分子のコード鎖に相補的であるかまたはｍＲＮＡ配列に相補的である）ヌクレオチド配列を含む。特定の局面では、少なくとも約１０、約２５、約５０、約１００、約２５０もしくは約５００ヌクレオチドまたは全体のＮＯＶＸコード鎖、またはそれらの一部のみに相補的な配列を含む、アンチセンス核酸分子が提供される。配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のＮＯＶＸタンパク質のフラグメント、ホモログ、誘導体およびアナログをコードする核酸分子、または配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のＮＯＶＸ核酸配列に相補的なアンチセンス核酸がさらに提供される。

【０２５３】

１つの実施形態では、アンチセンス核酸分子は、ＮＯＶＸタンパク質をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「コード領域」に対してアンチセンスである。用語「コード領域」とは、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含む、ヌクレオチド配列の領域をいう。別の実施形態では、このアンチセンス核酸分子は、ＮＯＶＸタンパク質をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「非コード領域」に対してアンチセンスである。用語「非コード領域」とは、コード領域に隣接する、アミノ酸に翻訳されない、５’配列および３’配列をいう（すなわち、５’非翻訳領域および３’非翻訳領域ともいわれる）。

【０２５４】

本明細書中に開示されるＮＯＶＸタンパク質をコードするコード鎖配列を考慮すれば、本発明のアンチセンス核酸は、ＷａｔｓｏｎおよびＣｒｉｃｋまたはＨｏｏｇｓｔｅｅｎの塩基対合の規則に従って設計され得る。アンチセンス核酸分子は、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡのコード領域全体に相補的であり得るが、より好ましくは、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡのコード領域または非コード領域の一部にのみアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡの翻訳開始部位を取り囲む領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、長さが約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約３０、約３５、約４０、約４５または約５０ヌクレオチドで

あり得る。本発明のアンチセンス核酸は、当該分野で公知の手順を用いて、化学的合成または酵素連結反応を用いて構築され得る。例えば、アンチセンス核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）は、天然に存在するヌクレオチド、またはこの分子の生物学的安定性を増大させるように、もしくはアンチセンス核酸とセンス核酸との間で形成される二重鎖の物理的安定性を増大させるように設計された種々に改変されたヌクレオチドを用いて化学的に合成され得る（例えば、ホスホロチオエート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドが用いられ得る）。

【０２５５】

アンチセンス核酸を作製するために用いられ得る改変されたヌクレオチドの例としては以下が挙げられる：５－フルオロウラシル、５－ブロモウラシル、５－クロロウラシル、５－ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、４－アセチルシトシン、５－（カルボキシヒドロキシメチル）ウラシル、５－カルボキシメチルアミノメチル２－チオウリジン、５－カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、β－Ｄ－ガラクトシルクエオシン（ｇａｌａｃｔｏｓｙｌｑｕｅｏｓｉｎｅ）、イノシン、Ｎ６－イソペンテニルアデニン、１－メチルグアニン、１－メチルイノシン、２，２－ジメチルグアニン、２－メチルアデニン、２－メチルグアニン、３－メチルシトシン、５－メチルシトシン、Ｎ６－アデニン、７－メチルグアニン、５－メチルアミノメチルウラシル、５－メトキシアミノメチル－２－チオウラシル、β－Ｄ－マンノシルクエオシン（ｍａｎｎｏｓｙｌｑｕｅｏｓｉｎｅ）、５’－メトキシカルボキシメチルウラシル、５－メトキシウラシル、２－メチルチオ－Ｎ６－イソペンテニルアデニン、ウラシル－５－オキシ酢酸（ｖ）、ワイブトキソシン、シュードウラシル、クエオシン（ｑｕｅｏｓｉｎｅ）、２－チオシトシン、５－メチル－２－チオウラシル、２－チオウラシル、４－チオウラシル、５－メチルウラシル、ウラシル－５－オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル－５－オキシ酢酸（ｖ）、５－メチル－２－チオウラシル、３－（３－アミノ－３－Ｎ－２－カルボキシプロピル）ウラシル、（ａｃｐ３）ｗ、および２，６－ジアミノプリン。あるいは、このアンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス方向でサブクローニングされた発現ベクターを用いて

生物学的に生成され得る（すなわち、挿入された核酸から転写されたＲＮＡは、以下の小節にさらに記載される、目的の標的核酸に対してアンチセンス方向である）。

【０２５６】

本発明のアンチセンス核酸分子は、代表的には被験体に投与されるか、またはインサイチュで生成され、その結果それらは、ＮＯＶＸタンパク質をコードする細胞性ｍＲＮＡおよび／またはゲノムＤＮＡとハイブリダイズするか、またはそれに結合し、それによってこのタンパク質の発現を阻害する（例えば、転写および／または翻訳を阻害することによって）。ハイブリダイゼーションは、安定な二重鎖を形成する従来のヌクレオチド相補性によってか、または例えばＤＮＡ二重鎖に結合するアンチセンス核酸分子の場合には、二重らせんのメジャーグルーブ（ｍａｊｏｒ　ｇｒｏｏｖｅ）における特異的相互作用を介してであり得る。本発明のアンチセンス核酸分子の投与経路の例としては、組織部位での直接的注射が挙げられる。あるいは、アンチセンス核酸分子は、選択された細胞を標的化するように改変され得、次いで全身に投与される。例えば、全身投与のために、アンチセンス分子は、それらが選択された細胞表面上に発現されたレセプターまたは抗原に特異的に結合するように改変され得る（例えば、そのアンチセンス核酸分子を細胞表面レセプターまたは抗原に結合するペプチドまたは抗体に連結することによって）。このアンチセンス核酸分子はまた、本明細書中に記載されるベクターを用いて細胞に送達され得る。十分な核酸分子を達成するために、アンチセンス核酸分子が強力なｐｏｌ　ＩＩプロモーターまたはｐｏｌ　ＩＩＩプロモーターの制御下に置かれているベクター構築物が、好ましい。

【０２５７】

なお別の実施形態において、本発明のアンチセンス核酸分子は、α－アノマー核酸分子である。α－アノマー核酸分子は、相補的ＲＮＡと特異的な二本鎖ハイブリッドを形成し、ここで、通常のα－ユニットとは対照的に、鎖は、互いに平行に走行する（例えば、Ｇａｕｌｔｉｅｒら，１９８７，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１５：６６２５－６６４１を参照のこと）。このアンチセンス核酸分子はまた、２’－ｏ－メチルリボヌクレオチド（例えば、Ｉｎｏｕｅら，１９８

７，Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１５：６１３１～６１４８を参照のこと）またはキメラＲＮＡ－ＤＮＡアナログ（例えば、Ｉｎｏｕｅら，１９８７，ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．２１５：３２７～３３０を参照のこと）を含み得る。

【０２５８】

（リボザイムおよびＰＮＡ部分）

核酸の改変としては、非制限的な例として、改変塩基、および糖リン酸バックボーンが改変または誘導体化された核酸が挙げられる。これらの改変は、少なくとも一部は、改変された核酸の化学的安定性を増強するために実施され、その結果、それらは、例えば、被験体での治療的適用におけるアンチセンス結合核酸として使用され得る。

【０２５９】

１つの実施形態において、本発明のアンチセンス核酸はリボザイムである。リボザイムは、一本鎖核酸（例えば、ｍＲＮＡ）を切断し得るリボヌクレアーゼ活性を有する触媒性ＲＮＡ分子であり、これらは、その一本鎖核酸に対して相補領域を有する。従って、リボザイム（例えば、ＨａｓｅｌｈｏｆｆおよびＧｅｒｌａｃｈ　１９８８．Ｎａｔｕｒｅ　３３４：５８５－５９１に記載されるハンマーヘッド型リボザイム）を使用して、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡ転写物を触媒的に切断し、それによってＮＯＶＸ　ｍＲＮＡの翻訳を阻害し得る。ＮＯＶＸをコードする核酸に特異性を有するリボザイムは、本明細書中に開示されるＮＯＶＸ　ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（すなわち、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０）に基づいて設計され得る。例えば、活性部位のヌクレオチド配列が、ＮＯＶＸをコードするｍＲＮＡ内で切断されるヌクレオチド配列に相補的である、テトラヒメナＬ－１９　ＩＶＳ　ＲＮＡの誘導体が構築され得る。例えば、Ｃｅｃｈらの米国特許第４，９８７，０７１号およびＣｅｃｈらの米国特許第５，１１６，７４２号を参照のこと。ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡをまた使用して、ＲＮＡ分子のプールから、特異的リボヌクレアーゼ活性を有する触媒性ＲＮＡを選択し得る。例えば、Ｂａｒｔｅｌら（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２６１：１４１１～１４１８を参照のこと。

【０２６０】

あるいは、ＮＯＶＸ遺伝子発現は、ＮＯＶＸ核酸の調節領域（例えば、ＮＯＶＸのプロモーターおよび／またはエンハンサー）に相補的なヌクレオチド配列を標的化し、標的細胞中でＮＯＶＸ遺伝子の転写を妨害する三重らせん構造を形成することによって阻害され得る。例えば、Ｈｅｌｅｎｅ，１９９１．Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．６：５６９～８４；Ｈｅｌｅｎｅら．１９９２．Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．６６０：２７－３６；Ｍａｈｅｒ，１９９２．Ｂｉｏａｓｓａｙｓ １４：８０７－１５を参照のこと。

【０２６１】

種々の実施形態において、ＮＯＶＸ核酸は、塩基部分、糖部分またはリン酸骨格で改変され、例えば、その分子の安定性、ハイブリダイゼーションまたは可溶性を改善し得る。例えば、核酸のデオキシリボースリン酸骨格を改変して、ペプチド核酸を生成し得る（例えば、Ｈｙｒｕｐら，１９９６．Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ４：５－２３を参照のこと）。本明細書中で使用される場合、用語「ペプチド核酸」または「ＰＮＡ」は、デオキシリボースリン酸骨格が偽ペプチド骨格によって置換され、そして４つの天然の核塩基（ｎｕｃｌｅｏｂａｓｅ）のみが保持されている核酸模倣物（例えば、ＤＮＡ模倣物）をいう。ＰＮＡの中性の骨格は、低いイオン強度の条件下でＤＮＡおよびＲＮＡに対する特異的ハイブリダイゼーションを可能にすることが示されている。ＰＮＡオリゴマーの合成は、Ｈｙｒｕｐら，１９９６．前出；Ｐｅｒｒｙ－Ｏ’Ｋｅｅｆｅら，１９９６．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９３：１４６７０－１４６７５において記載されるような標準的固相ペプチド合成プロトコルを用いて行われ得る。

【０２６２】

ＮＯＶＸのＰＮＡは、治療的適用および診断的適用において使用され得る。例えば、ＰＮＡは、例えば転写または翻訳の停止を誘導することまたは複製を阻害することによる、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンスまたは抗遺伝子剤として使用され得る。ＮＯＶＸのＰＮＡはまた、例えばＰＮＡ指向性ＰＣＲクランピングによる遺伝子における一塩基対変異の分析において；他の酵素（

例えば、Ｓ１ヌクレアーゼ）と組み合わせて使用される場合の人工制限酵素として（Ｈｙｒｕｐ　Ｂ．ら，１９９６．前出を参照のこと）；またはＤＮＡ配列およびハイブリダイゼーションのプローブもしくはプライマーとして（Ｈｙｒｕｐら，１９９６，前出；Ｐｅｒｒｙ－Ｏ’Ｋｅｅｆｅら，１９９６，前出を参照のこと）、使用され得る。

【０２６３】

別の実施形態において、ＮＯＶＸのＰＮＡは、例えば、それらの安定性または細胞性取り込みを増強するために、ＰＮＡに脂溶性基または他のヘルパー基を結合することによって、ＰＮＡ－ＤＮＡキメラの形成によって、またはリポソームもしくは当該分野において公知の薬物送達の他の技術の使用によって改変され得る。例えば、ＰＮＡおよびＤＮＡの有利な特性を組合せ得る、ＮＯＶＸのＰＮＡ－ＤＮＡキメラが生成され得る。ＰＮＡ部分が高い結合親和性および特異性を提供する一方で、そのようなキメラは、ＤＮＡ認識酵素（例えば、ＲＮａｓｅ　ＨおよびＤＮＡポリメラーゼ）がＤＮＡ部分と相互作用するのを可能にする。ＰＮＡ－ＤＮＡキメラは、塩基のスタッキング、核塩基間の結合数および方向を考慮して選択される適切な長さのリンカーを使用して連結され得る（Ｈｙｒｕｐら，１９９６，前出を参照のこと）。ＰＮＡ－ＤＮＡキメラの合成は、Ｈｙｒｕｐら，１９９６，前出およびＦｉｎｎら，１９９６，Ｎｕｃｌ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　２４：３３５７－３３６３において記載されるように行われ得る。例えば、ＤＮＡ鎖は、標準的なホスホラミダイトカップリング化学を用いて固体支持体上で合成され得、そして改変されたヌクレオシドアナログ（例えば、５’－（４－メトキシトリチル）アミノ－５’－デオキシ－チミジンホスホルアミダイト）が、ＰＮＡとＤＮＡの５’末端との間に使用され得る（Ｍａｇら，１９８９，Ｎｕｃｌ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ　１７：５９７３～５９８８を参照のこと）。次いで、ＰＮＡモノマーが段階様式でカップリングされ、５’ＰＮＡセグメントおよび３’ＤＮＡセグメントを有するキメラ分子を生成する（Ｆｉｎｎら，１９９６，前出を参照のこと）。あるいは、５’ＤＮＡセグメントおよび３’ＰＮＡセグメントを用いて、キメラ分子が合成され得る。例えば、Ｐｅｔｅｒｓｅｎら，１９７５，）Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．５：１１１９～１１１２４を

参照のこと。

【０２６４】

他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下のような他の付属の基を含み得る：ペプチド（例えば、インビボで宿主細胞レセプターを標的化するため）、または細胞膜を横切る輸送を容易にする因子（例えば、Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒら、１９８９、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．８６：６５５３～６５５６；Ｌｅｍａｉｔｒｅら、１９８７、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８４：６４８～６５２；ＰＣＴ公開番号WO８８／０９８１０を参照のこと）、または血液脳関門（例えば、ＰＣＴ公開番号WO８９／１０１３４を参照のこと）。さらに、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーション誘発切断剤（例えば、Ｋｒｏｌら、１９８８、ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　６：９５８～９７６を参照のこと）、またはインターカレーター剤（例えば、Ｚｏｎ，１９８８、Ｐｈａｒｍ．Ｒｅｓ．５：５３９～５４９を参照のこと）で改変され得る。この目的のために、オリゴヌクレオチドは、別の分子（例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーション誘発架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーション誘発切断剤など）に結合され得る。

【０２６５】

（ＮＯＶＸポリペプチド）

本発明に従うポリペプチドは、配列が配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に提供されるＮＯＶＸタンパク質のアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。本発明はまた、なおそのＮＯＶＸ活性および生理学的機能を維持するタンパク質、またはその機能的フラグメントをコードするが、その任意の残基が配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に示される対応する残基から変化し得る、変異体または改変体タンパク質を含む。

【０２６６】

一般に、ＮＯＶＸ様機能を保持するＮＯＶＸ改変体は、配列中の特定位置の残基が他のアミノ酸により置換され、そしてさらに、親タンパク質の２つの残基間にさらなる残基を挿入する可能性、および親配列から１つ以上の残基を欠失する

可能性を含む。任意のアミノ酸置換、挿入または欠失が、本発明に包含される。好適な状況では、この置換は、上記で規定されるような保存的置換である。

【０２６７】

本発明の１つの局面は、単離されたＮＯＶＸタンパク質、およびその生物学的に活性な部分、またはそれらの誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログに関する。抗ＮＯＶＸ抗体を惹起するための免疫原としての使用のために適切なポリペプチドフラグメントもまた提供される。１つの実施形態において、ネイティブなＮＯＶＸタンパク質は、標準的なタンパク質精製技術を用いる適切な精製スキームによって、細胞または組織供給源から単離され得る。別の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質は、組換えＤＮＡ技術によって産生される。組換え発現に代わるものとして、ＮＯＶＸタンパク質またはポリペプチドは、標準的なペプチド合成技術を用いて化学合成され得る。

【０２６８】

「単離された」または「精製された」ポリペプチドまたはタンパク質あるいはその生物学的に活性な部分は、ＮＯＶＸタンパク質の由来する細胞または組織供給源由来の細胞性物質または他の夾雑タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学合成される場合に化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。用語「細胞性物質を実質的に含まない」は、ＮＯＶＸタンパク質の調製物を含み、この調製物において、ＮＯＶＸタンパク質が単離または組換え産生される細胞の細胞性成分から、ＮＯＶＸタンパク質は分離されている。１つの実施形態において、用語「細胞性物質を実質的に含まない」は、非ＮＯＶＸタンパク質（本明細書中において「夾雑タンパク質」とも呼ばれる）を約３０％未満（乾燥重量にて）、より好ましくは非ＮＯＶＸタンパク質を約２０％未満、なおより好ましくは非ＮＯＶＸタンパク質を約１０％未満、そして最も好ましくは非ＮＯＶＸタンパク質を約５％未満有する、ＮＯＶＸタンパク質の調製物を含む。ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分が組換え産生される場合、好ましくは、調製物はまた培養培地を実質的に含まない。すなわち、培養培地は、そのタンパク質調製物の容量の約２０％未満、より好ましくは約１０％未満、そして最も好ましくは約５％未満を示す。

【０２６９】

用語「化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない」は、タンパク質が、そのタンパク質の合成に関与する化学前駆体または他の化学物質から分離されているＮＯＶＸタンパク質の調製物を含む。１つの実施形態において、用語「化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない」は、化学前駆体または非ＮＯＶＸの化学物質を約３０％未満（乾燥重量にて）、より好ましくは化学前駆体または非ＮＯＶＸ化学物質を約２０％未満、なおより好ましくは化学前駆体または非ＮＯＶＸ化学物質を約１０％未満、そして最も好ましくは化学前駆体または非ＮＯＶＸ化学物質を約５％未満有する、ＮＯＶＸタンパク質の調製物を含む。

【０２７０】

ＮＯＶＸタンパク質の生物学的に活性な部分は、全長ＮＯＶＸタンパク質より少ないアミノ酸を含み、そしてＮＯＶＸタンパク質の少なくとも１つの活性を示す、ＮＯＶＸタンパク質のアミノ酸配列（例えば、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に示されるアミノ酸配列）に十分に相同なアミノ酸配列、またはＮＯＶＸタンパク質のアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列を含むペプチドを含む。代表的には、生物学的に活性な部分は、ＮＯＶＸタンパク質の少なくとも１つの活性を有するドメインまたはモチーフを含む。ＮＯＶＸタンパク質の生物学的に活性な部分は、例えば、長さが１０、２５、５０、１００またはそれより多いアミノ酸残基であるポリペプチドであり得る。

【０２７１】

さらに、タンパク質の他の領域が欠失している他の生物学的に活性な部分は、組換え技術によって調製され得、そしてネイティブなＮＯＶＸタンパク質の機能的活性のうちの１つ以上について評価され得る。

【０２７２】

１つの実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１に示されるアミノ酸配列を有する。他の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５

、２７、２９、および３１に実質的に相同であり、そして以下に詳細に議論されるように、天然の対立遺伝子改変体または変異誘発に起因してアミノ酸配列が異なるが、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のタンパク質の機能的活性を保持する。従って、別の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質は、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のアミノ酸配列に少なくとも約４５％相同なアミノ酸配列を含み、そして、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のＮＯＶＸタンパク質の機能的活性を保持するタンパク質である。

【０２７３】

（２つ以上の配列間の相同性の決定）

２つのアミノ酸配列または２つの核酸の相同性の百分率を決定するために、配列は、至適な比較の目的のために整列される（例えば、ギャップは、第２のアミノ酸または核酸配列との最適な整列のために、第１のアミノ酸または核酸配列に導入され得る）。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でのアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第１の配列中の位置が、第２の配列中の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められる場合、分子はその位置で相同である（すなわち、本明細書中で使用される場合、アミノ酸または核酸の「相同性」は、アミノ酸または核酸の「同一性」と等価である）。

【０２７４】

核酸配列の相同性は、２つの配列間の同一性の程度として決定され得る。相同性は、当該分野において公知のコンピュータープログラム（例えば、ＧＣＧプログラムパッケージにおいて提供されるＧＡＰソフトウェア）を用いて決定され得る。ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ，１９７０ Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ４８：４４３～４５３を参照のこと。核酸配列比較のための以下の設定（ＧＡＰ作製ペナルティー、５．０、およびＧＡＰ伸長ペナルティー、０．３）を用いてＧＣＧ ＧＡＰソフトウェアを使用すると、上記で言及される類似の核酸配列

のコード領域は、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０に示されるＤＮＡ配列のＣＤＳ（コード）部分と、好ましくは少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９８％または９９％の同一性の程度を示す。

【０２７５】

用語「配列同一性」は、２つのポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列が、特定の比較領域にわたって、残基毎を基準として同一である程度をいう。用語「配列同一性のパーセンテージ」は、以下により算出される：この比較領域にわたって最適に整列された２つの配列を比較すること、両方の配列において同一の核酸塩基（例えば、核酸の場合にはA、T、C、G、U、またはＩ）が存在する位置の数を決定し、一致した位置の数を導くこと、この一致した位置の数を、比較領域の内の位置の総数（すなわち、ウインドウサイズ）で除算すること、およびその結果を１００で乗算して、配列同一性のパーセンテージを導くこと。用語「実質的な同一性」は、本明細書中で使用される場合、ポリヌクレオチド配列の特徴を示し、ここでこのポリヌクレオチドは、比較領域にわたり参照配列と比較して、少なくとも８０％の配列同一性、好ましくは少なくとも８５％の配列同一性、そして頻繁には９０～９５％の配列同一性、より通常には少なくとも９９％の配列同一性を有する配列を含む。

【０２７６】

（キメラタンパク質および融合タンパク質）

本発明はまた、ＮＯＶＸキメラタンパク質または融合タンパク質を提供する。本明細書中で使用される場合、ＮＯＶＸ「キメラタンパク質」またはＮＯＶＸ「融合タンパク質」は、非ＮＯＶＸポリペプチドに作動可能に連結された、ＮＯＶＸポリペプチドを含む。「ＮＯＶＸポリペプチド」は、ＮＯＶＸタンパク質（配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１）に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドをいうが、「非ＮＯＶＸポリペプチド」は、ＮＯＶＸタンパク質に対して実質的に相同ではないタンパク質（例えば、ＮＯＶＸタンパク質とは異なり、かつ同一でかまたは異なる生物体に由来するタンパク質）に対応するアミノ酸配列を有するポリペ

プチドをいう。ＮＯＶＸ融合タンパク質において、このＮＯＶＸポリペプチドは、ＮＯＶＸタンパク質のすべてまたは一部分に対応し得る。１つの実施形態では、ＮＯＶＸ融合タンパク質は、ＮＯＶＸタンパク質の少なくとも１つの生物学的に活性な部分を含む。別の実施形態では、ＮＯＶＸ融合タンパク質は、ＮＯＶＸタンパク質の少なくとも２つの生物学的に活性な部分を含む。なお別の実施形態においてＮＯＶＸ融合タンパク質は、少なくとも３つの生物学的に活性な部分を含む。融合タンパク質において、用語「作動可能に連結された」は、ＮＯＶＸポリペプチドおよび非ＮＯＶＸポリペプチドが、インフレームで互いに融合されていることを示すことが意図される。非ＮＯＶＸポリペプチドは、ＮＯＶＸポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に融合され得る。

【０２７７】

１つの実施形態においては、この融合タンパク質は、ＧＳＴ－ＮＯＶＸ融合タンパク質であり、ここではＮＯＶＸ配列が、ＧＳＴ（グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ）配列のＣ末端に融合される。このような融合タンパク質は、組換えＮＯＶＸポリペプチドの精製を容易にし得る。

【０２７８】

別の実施形態において、この融合タンパク質は、Ｎ末端に異種シグナル配列を含むＮＯＶＸタンパク質である。特定の宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）において、ＮＯＶＸの発現および／または分泌は、異種シグナル配列の使用を介して増加され得る。

【０２７９】

なお別の実施形態において、この融合タンパク質は、ＮＯＶＸ－免疫グロブリン融合タンパク質であり、ここで、ＮＯＶＸ配列が、免疫グロブリンタンパク質ファミリーのメンバーに由来する配列に融合される。本発明のこのＮＯＶＸ－免疫グロブリン融合タンパク質は、薬学的組成物中に取り込まれ、そして被験体に投与されて、細胞の表面上でＮＯＶＸリガントとＮＯＶＸタンパク質との間の相互作用を阻害し、それによってインビボのＮＯＶＸ媒介信号伝達を抑制し得る。このＮＯＶＸ－免疫グロブリン融合タンパク質を用い、ＮＯＶＸ同族リガンドの生体利用性に影響を与え得る。ＮＯＶＸリガンド／ＮＯＶＸ相互作用の阻害は、

増殖障害および分化障害の両方の処置、および細胞生存を調節（例えば、促進または阻害）することに、治療的に有用であり得る。さらに、本発明のこのＮＯＶＸ－免疫グロブリン融合タンパク質は、被験体中で抗ＮＯＶＸ抗体を産生するための免疫原として用いられ得、ＮＯＶＸリガンドを精製し、そしてＮＯＶＸリガンドとのＮＯＶＸの相互作用を阻害する分子を同定するスクリーニングアッセイで用いられ得る。

【０２８０】

本発明のＮＯＶＸキメラまたは融合タンパク質は、標準的な組換えＤＮＡ技法により産生され得る。例えば、異なるポリペプチド配列をコードするＤＮＡフラグメントを、従来の技法に従って、例えば、連結のための平滑末端または粘着（ｓｔａｇｇｅｒ）末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じて粘着（ｃｏｈｅｓｉｖｅ）末端のフィルイン、所望しない連結を避けるためのアルカリホスファターゼ処理、および酵素的連結を採用することにより、インフレームで一緒に連結する。別の実施形態では、融合遺伝子を、自動化ＤＮＡ合成機を含む従来技法により合成し得る。あるいは、遺伝子フラグメントのＰＣＲ増幅を、キメラ遺伝子配列を生成するために次いでアニールおよび再増幅され得る、２つの連続遺伝子フラグメント間の相補的オーバハングを生じるアンカープライマーを用いて実施し得る（例えば、Ａｕｓｂｅｌら（編）ＣＵＲＲＥＮＴ　ＰＲＯＴＯＣＯＬＳ　ＩＮ　ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＢＩＯＬＯＧＹ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、１９９２を参照のこと）。さらに、融合成分（例えば、ＧＳＴポリペプチド）をすでにコードした多くの発現ベクターが市販されている。ＮＯＶＸをコードする核酸は、この融合成分がＮＯＶＸタンパク質にインフレーム連結されるように、このような発現ベクター中にクローン化され得る。

【０２８１】

（ＮＯＶＸアゴニストおよびアンタゴニスト）

本発明はまた、ＮＯＶＸアゴニスト（模倣物）として、またはＮＯＶＸアンタゴニストとして機能するＮＯＶＸタンパク質の改変体に関する。ＮＯＶＸタンパク質の改変体（例えば、ＮＯＶＸタンパク質の離散した点変異または短縮型）が、変異誘発により生成され得る。ＮＯＶＸタンパク質のアゴニストは、天然に存

在する形態のＮＯＶＸタンパク質と実質的に同じ生物学的活性、またはその生物学的活性のサブセットを保持し得る。ＮＯＶＸタンパク質のアンタゴニストは、天然に存在する形態のＮＯＶＸタンパク質の１つ以上の活性を、例えば、ＮＯＶＸタンパク質を含む細胞シグナル伝達カスケードの下流または上流メンバーに競合的に結合することにより阻害し得る。従って、特異的生物学的効果が、限られた機能の改変体を用いた処理により惹起され得る。１つの実施形態では、このタンパク質の天然に存在する形態の生物学活性のサブセットを有する改変体を用いた被験体の処置は、ＮＯＶＸタンパク質の天然に存在する形態を用いた処置に対して被験体におけるより少ない副作用を有する。

【０２８２】

ＮＯＶＸアゴニスト（模倣物）として、またはＮＯＶＸアンタゴニストのいずれかとして機能するＮＯＶＸタンパク質の改変体は、ＮＯＶＸタンパク質アゴニストまたはアンタゴニスト活性のためのＮＯＶＸタンパク質の変異体（例えば短縮型変異体）のコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることにより同定され得る。１つの実施形態では、ＮＯＶＸ改変体の多彩なライブラリーは、核酸レベルのコンビナトリアル変異誘発により生成され、そして多彩な遺伝子ライブラリーによりコードされる。ＮＯＶＸ改変体の多彩なライブラリーは、例えば、合成オリゴヌクレオチドの混合物を、潜在的なＮＯＶＸ配列の縮重セットが、個々のポリペプチドとして、あるいは、その中にＮＯＶＸ配列のセットを含む（例えば、ファージディスプレイのための）より大きな融合タンパク質のセットとして発現可能であるように、遺伝子配列に酵素的に連結することにより産生され得る。縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的なＮＯＶＸ改変体のライブラリーを産生するために用いられ得る種々の方法がある。縮重遺伝子配列の化学的合成は、自動化ＤＮＡ合成機中で実施され得、次いでこの合成遺伝子は、適切な発現ベクター中に連結される。遺伝子の縮重セットの使用は、１つの混合物において、潜在的なＮＯＶＸ配列の所望のセットをコードする配列のすべての供給を可能にする。縮重オリゴヌクレオチドを合成する方法は当該分野で周知である。例えば、Ｎａｒａｎｇ，１９８３．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　３９：３；Ｉｔａｋｕｒａら，１９８４．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５３：３２３；Ｉｔ

ａｋｕｒａら，１９８４．Ｓｃｉｅｎｃｅ １９８：１０５６；Ｉｋｅら，１９８３．Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１１：４７７を参照のこと。

【０２８３】

（ポリペプチドライブラリー）

さらに、ＮＯＶＸタンパク質コード配列のフラグメントのライブラリーを用いて、ＮＯＶＸタンパク質の改変体のスクリーニングおよび引き続く選択のためのＮＯＶＸフラグメントの多彩な集団を生成し得る。１つの実施形態では、コード配列フラグメントのライブラリーは、ＮＯＶＸコード配列の二本鎖ＰＣＲフラグメントを、１分子あたり約１つのみのニックが生じる条件下、ヌクレアーゼで処理すること、二本鎖ＤＮＡを変性させること、異なるニック産物からのセンス／アンチセンス対を含み得る二本鎖ＤＮＡを形成するためにこのＤＮＡを再生すること、Ｓ１ヌクレアーゼを用いた処理により再形成された二本鎖から一本鎖部分を除去すること、および得られるフラグメントライブラリーを発現ベクター中に連結することにより生成し得る。この方法により、ＮＯＶＸタンパク質の種々のサイズのN末端および内部フラグメントをコードする発現ライブラリーが派生し得る。

【０２８４】

点変異または短縮により作成されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするため、選択された性質を有する遺伝子産物のｃＤＮＡライブラリーをスクリーニングするための種々の技術が当該分野で公知である。このような技法を、ＮＯＶＸタンパク質のコンビナトリアル変異誘発により生成された遺伝子ライブラリーの迅速スクリーニングに適用可能である。大きな遺伝子ライブラリーをスクリーニングするための、高スループット分析に適した最も広く用いられる技法は、代表的には、遺伝子ライブラリーを複製可能な発現ベクター中にクローニングすること、得られるベクターのライブラリーで適切な細胞を形質転換すること、およびこのコンビナトリアル遺伝子を、所望の活性の検出が、その産物が検出された遺伝子をコードするベクターの単離を容易にする条件下で発現することを含む。ライブラリー中の機能的変異体の頻度を増大する新規技法であるリクルーシブエンセブル変異誘発（ＲＥＭ）を、スクリーニングアッセ

イと組み合わせて用い、ＮＯＶＸ改変体を同定し得る。例えば、Ａｒｋｉｎおよびｙｏｕｒｖａｎ，１９９２．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８９：７８１１－７８１５；Ｄｅｌｇｒａｖｅら，１９９３．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ６：３２７－３３１を参照のこと。

【０２８５】

（抗ＮＯＶＸ抗体）

本発明は、本発明の任意のＮＯＶＸポリペプチドに免疫特異的に結合する、Ｆａｂまたは（Ｆａｂ）$_2$のような抗体または抗体フラグメントを包含する。

【０２８６】

単離されたＮＯＶＸタンパク質、またはその部分もしくはフラグメントは、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体調製のための標準的な技術を用いて、ＮＯＶＸポリペプチドに結合する抗体を産生するための免疫原として用いられ得る。完全長のＮＯＶＸタンパク質が用いられ得るが、あるいは、本発明は、免疫原としての使用のためのＮＯＶＸタンパク質の抗原性ペプチドフラグメントを提供する。ＮＯＶＸの抗原性ペプチドは、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１で示されるアミノ酸配列の少なくとも４アミノ酸残基を含み、そしてこのペプチドに対して惹起された抗体がＮＯＶＸと特異的な免疫複合体を形成するように、ＮＯＶＸのエピトープを含む。好ましくは、この抗原性ペプチドは、少なくとも６、８、１０、１５、２０、または３０個のアミノ酸残基を含む。より長い抗原性ペプチドが、用途に依存して、そして当業者に周知の方法に従い、より短い抗原性ペプチドよりもしばしば好適である。

【０２８７】

本発明の特定の実施形態では、抗原性ペプチドに含まれる少なくとも１つのエピトープは、タンパク質の表面上に位置するＮＯＶＸの領域、例えば、親水性領域である。抗体産生を標的にする手段として、親水性および疎水性の領域を示すヒドロパシープロットを、例えば、フーリエ変換を伴うかまたは伴わない、Ｋｙｔｅ ＤｏｏｌｉｔｔｌｅまたはＨｏｐｐ Ｗｏｏｄｓ法を含む、当該分野で周知の任意の方法により生成し得る。例えば、それらの全体が本明細書に参考とし

て援用される、例えば、ＨｏｐｐおよびＷｏｏｄｓ、１９８１、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　７８：３８２４－３８２８；ＫｙｔｅおよびＤｏｏｌｉｔｔｌｅ　１９８２、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１５７：１０５－１４２を参照のこと。この各々が、それらの全体において、本明細書中で参考として援用される。

【０２８８】

本明細書で開示されるように、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のＮＯＶＸタンパク質配列、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログを、これらのタンパク質成分に免疫特異的に結合する抗体の産生における免疫原として利用し得る。本明細書で用いる用語「抗体」は、免疫グロブリン分子、および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、ＮＯＶＸのような抗原に特異的に結合（免疫反応）する抗原結合部位を含む分子をいう。このような抗体は、制限されずに、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、ＦａｂおよびＦ$_{(ab')_2}$フラグメント、およびＦａｂ発現ライブラリーを含む。特定の実施形態では、ヒトＮＯＶＸタンパク質に対する抗体が開示される。当該分野で公知の種々の手順が、配列番号２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２１、２３、２５、２７、２９、および３１のＮＯＶＸタンパク質配列、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体の産生のために用いられ得る。これらのタンパク質のいくつかを以下で論議する。

【０２８９】

ポリクローナル抗体の産生のために、種々の適切な宿主動物（例えば、ウサギ、ヤギ、マウスまたはその他の哺乳動物）が、ネイティブタンパク質、またはその合成改変体、または前述の誘導体での注射により免疫され得る。適切な免疫原性調製物は、例えば、組換えにより発現されたＮＯＶＸタンパク質または化学的に合成されたＮＯＶＸポリペプチドを含有し得る。この調製物は、アジュバントをさらに含み得る。免疫学的応答を増大するために用いられる種々のアジュバントは、制限されずに、フロイントの完全および不完全アジュバント、ミネラルゲ

ル（例えば、水酸化アルミニウム）、界面活性物質（例えば、リゾレシチン、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、オイルエマルジョン、ジニトロフェノールなど）、Ｂａｃｉｌｌｅ Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎおよび Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐａｒｖｕｍのようなヒトアジュバント、または類似の免疫刺激剤を含む。所望であれば、ＮＯＶＸに対して惹起された抗体分子は、哺乳動物（例えば、血液）から単離され、そしてさらに、ＩｇＧ画分を得るために、プロテインＡクロマトグラフィーのような、周知の技術により精製され得る。

【０２９０】

本明細書で用いられる用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、ＮＯＶＸの特定のエピトープと免疫反応し得る、１種類の抗原結合部位のみを含む抗体分子の集団をいう。従って、代表的には、モノクローナル抗体組成物は、それと免疫反応する特定のＮＯＶＸタンパク質に対し、単一の結合親和性を示す。特定のＮＯＶＸタンパク質、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログに対して惹起されたモノクローナル抗体の調製には、継続的な細胞株培養による抗体分子の産生を提供する任意の技術が利用され得る。このような技術は、制限されずに、ハイブリドーマ技術（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ&Ｍｉｌｓｔｅｉｎ、１９７５ Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７を参照のこと）；トリオーマ（ｔｒｉｏｍａ）技術；ヒトＢ細胞ハイブリドーマ技術（例えば、Ｋｏｚｂｏｒら、１９８３ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｔｏｄａｙ ４：７２）およびヒトモノクローナル抗体を産生するためのＥＢＶハイブリドーマ技術（例えば、Ｃｏｌｅら、１９８５ ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ ＴＨＥＲＡＰＹ、Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．７７－９６頁を参照のこと）を含む。ヒトモノクローナル抗体を、本発明の実施において利用し得、そしてヒトハイブリドーマを用いることによるか（例えば、Ｃｏｔｅら、１９８３．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８０：２０２６－２０３０を参照のこと）、またはインビトロでヒトＢ細胞をエプスタイン－バーウイルスで形質転換することにより（例えば、Ｃｏｔｅら、１９８５ ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ ＡＮＤ ＣＡＮＣＥＲ

ＴＨＥＲＡＰＹ、Ａｌａｎ　Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．７７－９６頁を参照のこと）産生し得る。上記の引用の各々は、それらの全体が参考として本明細書に援用される。

【０２９１】

本発明によれば、技術は、ＮＯＶＸタンパク質に特異的な単鎖抗体の産生のために適合され得る（例えば、米国特許第４，９４６，７７８号を参照のこと）。さらに、方法は、Ｆａｂ発現ライブラリーの構築のために適合されて（例えば、Ｈｕｓｅら、１９８９　Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４６：１２７５－１２８１を参照のこと）、ＮＯＶＸタンパク質、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログに対する所望の特異性を有するモノクローナルＦａｂフラグメントの迅速かつ有効な同定を可能にし得る。非ヒト抗体は、当該分野で周知の技術により「ヒト化」され得る。例えば、米国特許第５，２２５，５３９号を参照のこと。ＮＯＶＸタンパク質に対するイディオタイプを含む抗体フラグメントを、当該分野で公知の技術により産生し得、これには、制限されないで：（ｉ）抗体分子のペプシン消化により産生されるＦ（ａｂ’）$_2$フラグメント；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）$_2$フラグメントのジスルフィド架橋を還元することにより産生されるＦａｂフラグメント；（ｉｉｉ）抗体分子のパパインおよび還元剤での処理により産生されるＦａｂフラグメント；ならびに（ｉｖ）Ｆｖフラグメントが含まれる。

【０２９２】

さらに、ヒトおよび非ヒト部分の両方を含むキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体のような、組換え抗ＮＯＶＸ抗体（これらは、標準的な組換えＤＮＡ技術を用いて作製され得る）は、本発明の範囲内である。このようなキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で公知の組換えＤＮＡ技術により産生され得る。この技術は例えば、以下に記載の方法を用いる：国際出願番号ＰＣＴ／ＵＳ８６／０２２６９；欧州特許出願番号１８４，１８７号；欧州特許出願番号１７１，４９６；欧州特許出願番号１７３，４９４；ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ　８６／０１５３３；米国特許第４，８１６，５６７号；米国特許第５，２２５，５３９号；欧州特許出願番号１２５，０２３号；Ｂｅｔｔｅｒら（１９８

８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１０４１～１０４３；Ｌｉｕら（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：３４３９～３４４３；Ｌｉｕら（１９８７）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：３５２１～３５２６；Ｓｕｎら（１９８７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８４：２１４～２１８；Ｎｉｓｈｉｍｕｒａら（１９８７）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ４７：９９９～１００５；Ｗｏｏｄら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１４：４４６～４４９；Ｓｈａｗら（１９８８）Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８０：１５５３～１５５９）；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２～１２０７；Ｏｉら（１９８６）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４；Ｊｏｎｅｓら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５５２～５２５；Ｖｅｒｈｏｅｙａｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４；ならびにＢｅｉｄｌｅｒら（１９８８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４１：４０５３～４０６０。上記引用の各々は、それらの全体において参考として本明細書中に援用される。

【０２９３】

１つの実施形態において、所望の特異性を保有する抗体のスクリーニングのための方法は、当該分野内で公知の酵素結合イムノソルベント検定法（ＥＬＩＳＡ）および他の免疫学的に媒介された技術を含むが、これに限定されない。特定の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質の特定のドメインに対して特異的である抗体の選抜は、このようなドメインを所有しているＮＯＶＸタンパク質のフラグメントに結合するハイブリドーマの生成により容易にされる。従って、ＮＯＶＸタンパク質、またはそれらの誘導体、フラグメント、アナログまたはホモログ内の所望のドメインについて特異的である抗体がまた、本明細書において提供される。

【０２９４】

抗ＮＯＶＸ抗体は、ＮＯＶＸタンパク質の局在化および／または定量化に関する当該分野で公知の方法において用いられ得る（例えば、適切な生理学的なサンプル中のＮＯＶＸタンパク質のレベルを測定する使用のために、診断的方法における使用のために、タンパク質の画像化における使用のために、など）。所定の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質、またはそれらの誘導体、フラグメント

、アナログまたはホモログについての抗体（抗体由来の結合ドメインを含む）は、薬理学的に活性な化合物（本明細書中、以降において「治療剤」）として利用される。

【０２９５】

抗ＮＯＶＸ抗体（例えば、モノクローナル抗体）は、標準的技術（例えばアフィニティークロマトグラフィまたは免疫沈降）によって、ＮＯＶＸポリペプチドを単離するために用いられ得る。抗ＮＯＶＸ抗体は、細胞からの天然のＮＯＶＸポリペプチド、そして宿主細胞において発現される組換え的に産生されたＮＯＶＸポリペプチドの精製を容易にし得る。さらに、抗ＮＯＶＸ抗体が、（例えば、細胞の溶解産物または細胞上清における）ＮＯＶＸタンパク質を検出するために用いられて、ＮＯＶＸタンパク質の発現のアバンダンスおよびパターンを評価し得る。抗ＮＯＶＸ抗体は、例えば、所定の治療レジメンの有効性を決定するために、臨床試験の手順の一部として、組織におけるタンパク質レベルを診断的にモニターするために用いられ得る。検出は、抗体を検出可能物質に結合する（すなわち、物理的に連結する）ことにより容易にされ得る。検出可能物質の例としては、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質および放射性物質が挙げられる。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、β－ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる；適切な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられる；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミン（ｄｉｃｈｌｏｒｏｔｒｉａｚｉｎｙｌａｍｉｎｅ）フルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられる；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられる；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられる；そして、適切な放射性物質の例としては^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{35}Ｓまたは^{3}Ｈが挙げられる。

【０２９６】

（ＮＯＶＸ組換え発現ベクターおよび宿主細胞）

本発明の別の局面は、ＮＯＶＸタンパク質、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログをコードする核酸を含む、ベクター、好ましくは、発現ベクターに関する。本明細書において使用する場合、用語「ベクター」は、連結された別の核酸を輸送し得る核酸分子をいう。１つの型のベクターは、「プラスミド」である。これはさらなるＤＮＡセグメントが連結され得る環状の二本鎖ＤＮＡループをいう。他の型のベクターは、ウイルス性ベクターであり、ここでは、さらなるＤＮＡセグメントが、ウイルスゲノムに連結され得る。特定のベクターは、ベクターが導入される宿主細胞中で自律複製し得る（例えば、細菌性の複製起点を有する細菌ベクター、およびエピソーム性哺乳動物ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム性哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入の際、宿主細胞のゲノムに組み込まれ、そして、これにより宿主ゲノムとともに複製される。さらに、特定のベクターは、それらが作動可能に連結される遺伝子の発現を指示し得る。このようなベクターは、本明細書において「発現ベクター」と呼ばれる。一般に、組換えＤＮＡ技術において有用な発現ベクターは、しばしばプラスミドの形態である。本明細書において、「プラスミド」および「ベクター」は、プラスミドが最も一般的に用いられる形態のベクターであるので、交換可能に使用され得る。しかし、本発明は、等価の機能を果たす、ウイルス性ベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）のような、このような他の形態の発現ベクターを含むことを意図する。

【０２９７】

本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞における核酸の発現に適切な形態の本発明の核酸を含む。これは、組換え発現ベクターが、発現されるべき核酸配列に作動可能に連結されている、発現に用いられる宿主細胞に基づいて選択された１つ以上の調節配列を含むことを意味する。組換え発現ベクターにおいて、「作動可能に連結する」とは、目的のヌクレオチド配列が、（例えば、インビトロの転写／翻訳系において、またはベクターが宿主細胞に導入される場合は、宿主細胞において）ヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で調節配列に連結されることを意味することを意図する。

【０２９８】

用語「調節配列」は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことを意図する。このような調節配列は、例えば、Ｇｏｅｄｄｅｌ；ＧＥＮＥ ＥＸＰＲＥＳＳＩＯＮ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ：ＭＥＴＨＯＤＳ ＩＮ ＥＮＺＹＭＯＬＯＧＹ １８５、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．（１９９０）に記載されている。調節配列は、多くの型の宿主細胞においてヌクレオチド配列の構成的発現を指示する配列、および特定の宿主細胞のみにおいてヌクレオチド配列の発現を指示する配列（例えば、組織特異的調節配列）を含む。発現ベクターの設計が形質転換される宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現のレベルなどのような因子に依存し得ることは当業者には明白である。本発明の発現ベクターは、宿主細胞に導入され得、それにより、本明細書に記載される核酸によってコードされるタンパク質またはペプチド（融合タンパク質またはペプチドを含む）（例えば、ＮＯＶＸタンパク質、ＮＯＶＸタンパク質の変異形態、融合タンパク質など）を産生し得る。

【０２９９】

本発明の組換え発現ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞における、ＮＯＶＸタンパク質発現のために設計され得る。例えば、ＮＯＶＸタンパク質は、細菌細胞（例えば、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）、昆虫細胞（バキュロウイルス発現ベクターを用いる）、酵母細胞または哺乳動物細胞において発現され得る。適切な宿主細胞は、Ｇｏｅｄｄｅｌ；ＧＥＮＥ ＥＸＰＲＥＳＳＩＯＮ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ：ＭＥＴＨＯＤＳ ＩＮ ＥＮＺＹＭＯＬＯＧＹ １８５、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．（１９９０）にさらに考察されている。あるいは、組換え型発現ベクターは、例えば、Ｔ７プロモーター調節配列およびＴ７ポリメラーゼを用いて、インビトロで転写および翻訳され得る。

【０３００】

原核生物におけるタンパク質の発現は、最も頻繁には、融合タンパク質または非融合タンパク質のいずれかの発現を指示する、構成的プロモーターまたは誘導

性プロモーターを含むベクターを有するＥｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉにおいて実施される。融合ベクターは、そこにコードされるタンパク質に、通常、組換えタンパク質のアミノ末端に、多数のアミノ酸を付加する。このような融合ベクターは、代表的には、以下の３つの目的のために役立つ：（ｉ）組換えタンパク質の発現を増加させるため；（ｉｉ）組換えタンパク質の可溶性を増加させるため；および（ｉｉｉ）アフィニティー精製においてリガンドとして作用することによって組換えタンパク質の精製の際に補助するため。しばしば、融合発現ベクターにおいて、タンパク質分解の切断部位が、融合部分と組換えタンパク質との結合部に導入されて、融合タンパク質の精製の後に融合部分から組換えタンパク質を分離することを可能とする。このような酵素、およびその同族（ｃｏｇｎａｔｅ）の認識配列は、第Ｘａ因子、トロンビン、およびエンテロキナーゼを含む。代表的な融合発現ベクターとしては、それぞれ、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）、マルトースＥ結合タンパク質、またはプロテインＡを標的の組換えタンパク質に融合する、ｐＧＥＸ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ Ｉｎｃ．；ＳｍｉｔｈおよびＪｏｈｎｓｏｎ（１９８８）Ｇｅｎｅ ６７：３１－４０）、ｐＭＡＬ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｂｅｖｅｒｌｙ，Ｍａｓｓ．）およびｐＲＩＴ５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，Ｎ．Ｊ．）が挙げられる。

【０３０１】

適切な誘導性非融合Ｅ．ｃｏｌｉ発現ベクターの例には、ｐＴｒｃ（Ａｍｒａｎｎら（１９８８）Ｇｅｎｅ ６９：３０１－３１５）およびｐＥＴ １１ｄ（Ｓｔｕｄｉｅｒら、ＧＥＮＥ ＥＸＰＲＥＳＳＩＯＮ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ：ＭＥＴＨＯＤＳ ＩＮ ＥＮＺＹＭＯＬＯＧＹ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．（１９９０）６０－８９）が挙げられる。

【０３０２】

Ｅ．ｃｏｌｉにおける組換えタンパク質発現を最大化するための１つのストラテジーは、組換えタンパク質をタンパク質分解的に切断する能力を欠損した宿主細菌中でタンパク質を発現させることである。例えば、Ｇｏｔｔｅｓｍａｎ，Ｇ

ＥＮＥ ＥＸＰＲＥＳＳＩＯＮ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ：ＭＥＴＨＯＤＳ ＩＮ ＥＮＺＹＭＯＬＯＧＹ １８５，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．（１９９０）１１９－１２８を参照のこと。別のストラテジーは、各アミノ酸についての個々のコドンが、Ｅ．ｃｏｌｉにおいて優先的に利用されるコドンであるように発現ベクターに挿入される核酸の核酸配列を変更することである（例えば、Ｗａｄａら（１９９２）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２０：２１１１－２１１８を参照のこと）。本発明の核酸配列のこのような変更は、標準的なＤＮＡ合成技術によって実行され得る。

【０３０３】

別の実施形態において、ＮＯＶＸ発現ベクターは、酵母発現ベクターである。酵母Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｉｖｉｓａｅにおける発現のためのベクターの例には、ｐＹｅｐＳｅｃ１（Ｂａｌｄａｒｉら、（１９８７）ＥＭＢＯ Ｊ．６：２２９－２３４）、ｐＭＦａ（ＫｕｒｊａｎおよびＨｅｒｓｋｏｗｉｔｚ、（１９８２）Ｃｅｌｌ ３０：９３３－９４３）、ｐＪＲＹ８８（Ｓｃｈｕｌｔｚら、（１９８７）Ｇｅｎｅ ５４：１１３－１２３）、ｐＹＥＳ２（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．）、およびｐｉｃＺ（ＩｎＶｉｔｒｏｇｅｎ Ｃｏｒｐ．，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，Ｃａｌｉｆ．）が挙げられる。

【０３０４】

あるいは、ＮＯＶＸは、バキュロウイルス発現ベクターを使用して、昆虫細胞中で発現され得る。培養昆虫細胞（例えば、ＳＦ９細胞）中でのタンパク質の発現のために利用可能なバキュロウイルスベクターには、ｐＡｃシリーズ（Ｓｍｉｔｈら（１９８３）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．３：２１５６－２１６５）およびｐＶＬシリーズ（ＬｕｃｋｌｏｗおよびＳｕｍｍｅｒｓ（１９８９）Ｖｉｒｏｌｏｇｙ １７０：３１－３９）が挙げられる。

【０３０５】

なお別の実施形態において、本発明の核酸は、哺乳動物発現ベクターを使用して、哺乳動物細胞中で発現される。哺乳動物発現ベクターの例には、ｐＣＤＭ８（Ｓｅｅｄ（１９８７）Ｎａｔｕｒｅ ３２９：８４０）およびｐＭＴ２ＰＣ（

Ｋａｕｆｍａｎら（１９８７）ＥＭＢＯ Ｊ．６：１８７－１９５）が挙げられる。哺乳動物細胞中で使用される場合、発現ベクターの制御機能は、しばしば、ウイルスの調節エレメントによって提供される。例えば、一般に使用されるプロモーターは、ポリオーマ、アデノウイルス２、サイトメガロウイルス、およびシミアンウイルス４０に由来する。原核生物細胞および真核生物細胞の両方のために適切な他の発現系については、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら、ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ．第2版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８９の第１６章および第１７章を参照のこと。

【０３０６】

別の実施形態において、組換え哺乳動物発現ベクターは、特定の細胞型（例えば、組織特異的調節エレメントを使用して核酸を発現する）中で優先的に核酸の発現を指示し得る。組織特異的調節エレメントは、当該分野で公知である。適切な組織特異的なプロモーターの非限定的な例には、アルブミンプロモーター（肝臓特異的；Ｐｉｎｋｅｒｔら（１９８７）Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．１：２６８－２７７）、リンパ特異的プロモーター（ＣａｌａｍｅおよびＥａｔｏｎ（１９８８）Ａｄｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４３：２３５－２７５）、Ｔ細胞レセプターの特定のプロモーターにおいて（ＷｉｎｏｔｏおよびＢａｌｔｉｍｏｒｅ（１９８９）ＥＭＢＯ Ｊ．８：７２９－７３３）および免疫グロブリンの特定のプロモーターにおいて（Ｂａｎｅｒｊｉら（１９８３）Ｃｅｌｌ ３３：７２９－７４０；ＱｕｅｅｎおよびＢａｌｔｉｍｏｒｅ（１９８３）Ｃｅｌｌ ３３：７４１－７４８）、ニューロン特異的プロモーター（例えば、神経フィラメントプロモーター；ＢｙｒｎｅおよびＲｕｄｄｌｅ（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：５４７３－５４７７）、膵臓特異的プロモーター（Ｅｄｌｕｎｄら（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：９１２－９１６）、ならびに乳腺特異的プロモーター（例えば、乳清プロモーター；米国特許第４，８７３，３１６号および欧州出願公開第２６４，１６６号）が挙げられる。発達的に調

節されるプロモーターもまた含まれる（例えば、マウスｈｏｘプロモーター（ＫｅｓｓｅｌおよびＧｒｕｓｓ（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：３７４－３７９）およびａ－フェトプロテインプロモーター（ＣａｍｐｅｓおよびＴｉｌｇｈｍａｎ（１９８９）Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．３：５３７－５４６）。

【０３０７】

本発明はさらに、アンチセンス方向で発現ベクターにクローニングされた本発明のＤＮＡ分子を含む組換え発現ベクターを提供する。すなわち、そのＤＮＡ分子は、ＮＯＶＸ mＲＮＡに対してアンチセンスであるＲＮＡ分子の発現（ＤＮＡ分子の転写によって）を可能にする様式で調節配列に作動可能に連結される。種々の細胞型においてアンチセンスＲＮＡ分子の持続的な発現を指示する、アンチセンス方向でクローニングされた核酸に作動可能に連結された調節配列（例えば、ウイルスプロモーターおよび／もしくはエンハンサー）が選択され得るか、または、アンチセンスＲＮＡの構成的発現、組織特異的発現、または細胞特異的発現を指示する調節配列が、選択され得る。アンチセンス発現ベクターは、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化されたウイルスの形態であり得、ここではアンチセンス核酸は、高効率調節領域の制御下で産生され、その活性は、ベクターが導入される細胞型によって決定され得る。アンチセンス遺伝子を使用する遺伝子発現の調節の考察については、例えば、Ｗｅｉｎｔｒａｕｂら、「Ａｎｔｉｓｅｎｓｅ ＲＮＡ ａｓ ａ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｇｅｎｅｔｉｃ ａｎａｌｙｓｉｓ」、Ｒｅｖｉｅｗｓ－Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ、第１巻（１）１９８６を参照のこと。

【０３０８】

本発明の別の局面は、本発明の組換え発現ベクターが導入された宿主細胞に関する。用語「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」は、本明細書中で、交換可能に使用される。このような用語は、特定の被験細胞をいうのみでなく、そのような細胞の子孫または潜在的な子孫をもいうことが理解される。変異または環境の影響のいずれかに起因して、特定の改変は次の世代において生じ得るので、このような子孫は、実際には、親の細胞と同一でないかもしれないが、なお、本明細書中で使用される場合のこの用語の範囲内に含まれる。

【０３０９】

宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、ＮＯＶＸタンパク質は、細菌細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）、昆虫細胞、酵母または哺乳動物細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）またはＣＯＳ細胞）において発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【０３１０】

ベクターＤＮＡは、従来の形質転換またはトランスフェクション技術を介して原核生物細胞または真核生物細胞に導入され得る。本明細書中で使用される場合、用語「形質転換」および「トランスフェクション」とは、外来性の核酸（例えば、ＤＮＡ）を宿主細胞に導入するために当該分野で容認されている種々の技術をいうことを意図し、これらには、リン酸カルシウムまたは塩化カルシウム共沈、ＤＥＡＥデキストラン媒介トランスフェクション、リポフェクション、またはエレクトロポレーションが含まれる。宿主細胞を形質転換またはトランスフェクションするための適切な方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ．第2版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．，１９８９）および他の実験室マニュアルに見出され得る。

【０３１１】

安定な哺乳動物細胞のトランスフェクションのために、使用される発現ベクターおよびトランスフェクション技術に依存して、細胞のほんの一部のみが外来ＤＮＡをそのゲノムに組み込み得ることが知られている。これらの要素を同定および選択するために、選択マーカー（例えば、抗生物質に対する耐性）をコードする遺伝子が、一般的には目的の遺伝子とともに宿主細胞に導入される。種々の選択マーカーには、薬物（例えば、Ｇ４１８、ハイグロマイシン、およびメトトレキサート）に対する耐性を付与するものが含まれる。選択マーカーをコードする核酸は、ＮＯＶＸをコードするベクターと同じベクター上で宿主細胞に導入され

得るか、あるいは別々のベクター上で導入され得る。導入された核酸で安定にトランスフェクトされた細胞は、薬物選択によって同定され得る（例えば、選択マーカー遺伝子を取り込んだ細胞は生存するが、他の細胞は死滅する）。

【０３１２】

本発明の宿主細胞（例えば、培養中の原核生物宿主細胞および真核生物宿主細胞）は、ＮＯＶＸタンパク質を産生（すなわち、発現）するために使用され得る。従って、本発明はさらに、本発明の宿主細胞を使用して、ＮＯＶＸタンパク質を産生するための方法を提供する。１つの実施形態において、本発明の方法は、ＮＯＶＸタンパク質が産生されるような適切な培地中で、本発明の宿主細胞（ここに、ＮＯＶＸタンパク質をコードする組換え発現ベクターが導入されている）を培養する工程を包含する。別の実施形態において、本発明はさらに、培地または宿主細胞からＮＯＶＸタンパク質を単離する工程を包含する。

【０３１３】

（トランスジェニックＮＯＶＸ動物）

本発明の宿主細胞はまた、非ヒトトランスジェニック動物を作製するために使用され得る。例えば、１つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、ＮＯＶＸタンパク質コード配列が導入された、受精卵母細胞または胚性幹細胞である。次いで、このような宿主細胞は、外因性のＮＯＶＸ配列がゲノムに導入された非ヒトトランスジェニック動物、または内因性のＮＯＶＸ配列が変更された相同組換え動物を作製するために使用され得る。このような動物は、ＮＯＶＸタンパク質の機能および／または活性を研究するため、ならびにＮＯＶＸタンパク質活性のモジュレーターを同定および／または評価するために有用である。本明細書中で使用される場合、「トランスジェニック動物」とは、非ヒト動物であり、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくは、ラットまたはマウスのような齧歯類であり、ここでは、その動物の１つ以上の細胞が、導入遺伝子を含む。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、両生類などが挙げられる。導入遺伝子は、細胞（この細胞からトランスジェニック動物を発生させた）のゲノムに組み込まれかつ成熟動物のゲノムに残存し、それによって、トランスジェニック動物の１つ以上の細胞型または組織にお

いてコードされた遺伝子産物の発現を指示する、外因性のＤＮＡである。本明細書中で使用される場合、「相同（ｈｏｍｏｌｏｇｏｕｓ）組換え動物」とは、非ヒト動物であり、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはマウスであり、ここでは内因性のＮＯＶＸ遺伝子は、内因性の遺伝子と、その動物の発生の前にその動物の細胞（例えば、その動物の胚細胞）に導入された外因性のＤＮＡ分子との間の相同組換えによって変更されている。

【０３１４】

本発明のトランスジェニック動物は、ＮＯＶＸをコードする核酸を、例えば、マイクロインジェクション、レトロウイルス感染によって、受精卵母細胞の雄性前核に導入すること、およびその卵母細胞を偽妊娠雌性養育動物（ｆｏｓｔｅｒ　ａｎｉｍａｌ）中で発達させることを可能にすることによって作製され得る。配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヒトのＮＯＶＸ　ｃＤＮＡ配列は、非ヒト動物のゲノムに導入遺伝子として導入され得る。あるいは、ヒトのＮＯＶＸ遺伝子の非ヒトホモログ（例えば、マウスのＮＯＶＸ遺伝子）は、ヒトのＮＯＶＸ　ｃＤＮＡに対するハイブリダイゼーションに基づいて単離され得（上記にさらに記載された）、そして導入遺伝子として使用され得る。イントロン配列およびポリアデニル化シグナルもまた導入遺伝子中に含まれ得、その導入遺伝子の発現の効率を増大させ得る。組織特異的調節配列（単数または複数）は、特定の細胞に対して、ＮＯＶＸタンパク質の発現を指示するように、ＮＯＶＸ導入遺伝子に作動可能に連結され得る。胚の操作およびマイクロインジェクションを介するトランスジェニック動物（特に、マウスのような動物）を作製するための方法は、当該分野で慣習的になっており、そして例えば、米国特許第４，７３６，８６６号；同第４，８７０，００９号；および同第４，８７３，１９１号；ならびにＨｏｇａｎ　１９８６、ＭＡＮＩＰＵＬＡＴＩＮＧ　ＴＨＥ　ＭＯＵＳＥ　ＥＭＢＲＹＯ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．に記載されている。同様の方法が、他のトランスジェニック動物の作製のために使用される。トランスジェニック創始（ｆｏｕｎｄｅｒ）動物は、そのゲノムにおけるＮＯＶＸ導入遺伝子の

存在および／またはその動物の組織もしくは細胞中のＮＯＶＸ　ｍＲＮＡの発現に基づいて同定され得る。次いで、トランスジェニック創始動物は、導入遺伝子を有するさらなる動物を育種するために使用され得る。さらに、ＮＯＶＸタンパク質をコードする導入遺伝子を有するトランスジェニック動物は、さらに、他の導入遺伝子を有する他のトランスジェニック動物に交雑され得る。

【０３１５】

相同組換え動物を作製するために、ＮＯＶＸ遺伝子の少なくとも一部を含むベクターを調製する。ここで、この遺伝子は、欠失、付加、または置換が導入され、それによってそのＮＯＶＸ遺伝子が変更されている（例えば、機能的に破壊されている）。ＮＯＶＸ遺伝子はヒト遺伝子（例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のｃＤＮＡ）であり得るが、より好ましくは、ヒトのＮＯＶＸ遺伝子の非ヒトホモログである。例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０のヒトのＮＯＶＸ遺伝子のマウスホモログは、マウスゲノムにおける内因性のＮＯＶＸ遺伝子を変更するのに適切な相同組換えベクターを構築するために使用され得る。１つの実施形態において、そのベクターは、相同組換えに際して、その内因性のＮＯＶＸ遺伝子が、機能的に破壊されるように設計される（すなわち、機能的タンパク質をもはやコードしない；「ノックアウト」ベクターともいわれる）。

【０３１６】

あるいは、このベクターは、相同組換えに際して、内因性ＮＯＶＸ遺伝子が変異されるか、あるいはさもなければ、変更されるが、なお機能性タンパク質をコードするように、設計され得る（例えば、上流の調節領域が変更され、それによって内因性ＮＯＶＸタンパク質の発現を変更し得る）。相同組換えベクターにおいて、ＮＯＶＸ遺伝子の変更された部分は、ＮＯＶＸ遺伝子のさらなる核酸によって、その５’末端および３’末端で隣接されることにより、相同組換えが、ベクターによって保有される外因性ＮＯＶＸ遺伝子と胚幹細胞中の内因性ＮＯＶＸ遺伝子との間で起こることを可能にする。さらなる隣接するＮＯＶＸ核酸は、内因性遺伝子との首尾よい相同組換えのために十分な長さである。典型的に、数キ

ロベースの隣接ＤＮＡ（５’末端および３’末端の両方における）が、ベクターに含まれる。例えば、相同組換えベクターの説明についてＴｈｏｍａｓら（１９８７）Ｃｅｌｌ　５１：５０３を参照のこと。次いで、このベクターは、（例えば、エレクトロポレーションによって）胚性幹細胞株に導入され、そして導入されたＮＯＶＸ遺伝子が内因性ＮＯＶＸ遺伝子と相同組換えした細胞が、選択される（例えば、Ｌｉら（１９９２）Ｃｅｌｌ　６９：９１５を参照のこと）。

【０３１７】

次いで、選択された細胞が、動物（例えば、マウス）の未分化胚芽細胞へ注入され、凝集キメラを形成する。例えば、Ｂｒａｄｌｅｙ（１９８７）のＴｅｒａｔｏｃａｒｃｉｎｏｍａｓ　ａｎｄ　Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ：Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ、Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ編、ＩＲＬ、Ｏｘｆｏｒｄ、１１３頁～１５２頁を参照のこと。次いで、キメラ胚が、適切な偽妊娠雌性養育動物に移植され得、そしてその胚は分娩に到る。その生殖細胞中に相同組換えされたＤＮＡを保有する子孫が、動物を育種するために使用され得、ここでこの動物の全ての細胞は、導入遺伝子の生殖系列伝達によって、相同組換えされたＤＮＡを含む。相同組換えベクターおよび相同組換え動物を構築するための方法が、さらに以下に記載される；Ｂｒａｄｌｅｙ（１９９１）Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２：８２３－８２９；ＰＣＴ国際公開番号：ＷＯ９０／１１３５４；ＷＯ９１／０１１４０；ＷＯ９２／０９６８；およびＷＯ／９３／０４１６９。

【０３１８】

別の実施形態において、導入遺伝子の調節された発現を可能にする選択された系を含む非ヒトトランスジェニック動物が産生され得る。このような系の１つの例は、バクテリオファージＰ１のｃｒｅ／ｌｏｘＰリコンビナーゼ系である。ｃｒｅ／ｌｏｘＰリコンビナーゼ系の説明については、例えば、Ｌａｋｓｏら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：６２３２－６２３６を参照のこと。リコンビナーゼ系の別の例は、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅのＦＬＰリコンビナーゼ系である（Ｏ’Ｇｏｒｍａｎら（１９９１）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２５１：１３５１－１３５５を参照のこと・）

。ｃｒｅ／ｌｏｘＰリコンビナーゼ系が導入遺伝子の発現を調節するために使用される場合、Ｃｒｅリコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が必要となる。このような動物は、例えば、２つのトランスジェニック動物（一方は選択されたタンパク質をコードした導入遺伝子を含み、他方はリコンビナーゼをコードした導入遺伝子を含む）を交配することによる「二重の」トランスジェニック動物の構築によって提供され得る。

【０３１９】

本明細書中に記載される非ヒトトランスジェニック動物のクローンがまた、Ｗｉｌｍｕｔら（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ　３８５：８１０－８１３に記載される方法に従って、産生され得る。簡単には、トランスジェニック動物からの細胞（例えば、体細胞）が単離され得、そして増殖サイクル（ｇｒｏｗｔｈ　ｃｙｃｌｅ）から出て、G_0期に入るように誘導され得る。次いで、静止性細胞が、例えば、電気パルスの使用により、その静止性細胞が単離されたのと同種の動物から摘出された卵母細胞へ融合され得る。次いで、この再構築された卵母細胞は培養され、これにより、これは桑実胚または未分化胚芽細胞に発達し、次いで、偽妊娠雌性養育動物に移される。この雌性養育動物から産まれた子孫は、その細胞（例えば、その体細胞）が単離された動物のクローンである。

【０３２０】

（薬学的組成物）

本発明のＮＯＶＸ核酸分子、ＮＯＶＸタンパク質、および抗ＮＯＶＸ抗体（これはまた、本明細書中で、「活性化合物」とも呼ばれる）、ならびにそれらの誘導体、フラグメント、アナログ、およびホモログが、投与に適した薬学的組成物に組み込まれ得る。このような組成物は、典型的に、核酸分子、タンパク質または抗体、および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的な投与に適合可能な、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤（ｄｅｌａｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）などを含むことが意図される。適切なキャリアは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（当該分野の標準的参考文献であって、本明細書中に参考として援用される

）の最新版に記載される。このようなキャリアまたは希釈剤の好ましい例としては、水、生理食塩水、フィンガー（ｆｉｎｇｅｒ）溶液、デキストロース溶液、および５％ヒト血清アルブミンが挙げられるが、これらに限定されない。リポソームおよび非水性ビヒクル（例えば、不揮発性油）もまた、使用され得る。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当該分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、組成物におけるその使用が意図される。補助的な活性化合物もまた、組成物へ組み込まれ得る。

【０３２１】

本発明の薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合可能であるように処方される。投与経路の例には、非経口（例えば、静脈内、皮内、皮下）投与、経口（例えば、吸入）投与、経皮（すなわち、局所的）投与、経粘膜（ｔｒａｎｓｍｕｃｏｓａｌ）投与、および直腸投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用または皮下適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような、滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような、抗菌剤；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムのような、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）のような、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩のような、緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような、張度の調整のための薬剤。ｐＨは、塩酸または水酸化ナトリウムのような酸または塩基で調整され得る。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または多用量のバイアル中に入れられ得る。

【０３２２】

注入用途に適した薬学的組成物は、滅菌水溶液（ここでは、水溶解性）または分散媒（ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ）、および滅菌注入可能溶液または分散媒の即座の調製のための滅菌粉末を含む。静脈内投与において、適切なキャリアには、生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ　ＥＬ™（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ、Ｎ．Ｊ．）またはリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）が挙げられる。全

ての場合において、組成物は、無菌でなければならず、そして容易な注入性（ｓｙｒｉｎｇｅａｂｉｌｉｔｙ）が存在する程度に流動性であるべきである。これは、製造および保存の条件下で安定でなければならず、そして、細菌および真菌のような微生物の汚染行為に対して保護されなければならない。このキャリアは、例えば、以下を含む溶媒または分散媒であり得る：水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）ならびにそれらの適切な混合物。適切な流動性が、例えば、レシチンのようなコーティングの使用によって、分散媒の場合には、要求される粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなど）によって達成され得る。多くの場合、組成物中に等張剤（例えば、砂糖、ポリアルコール（例えば、マンニトール（ｍａｎｉｔｏｌ）、ソルビトール）、塩化ナトリウム）を含むことが好ましい。注入可能組成物の吸収期間の延長は、組成物に吸収を遅延させる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を含ませることによってもたらされ得る。

【０３２３】

滅菌注射可能溶液は、必要量のこの活性化合物（例えば、ＮＯＶＸタンパク質または抗ＮＯＶＸ抗体））を、適切な溶媒中で、上記で列挙される成分の１つまたは組み合わせと共に組み込み、必要な場合、続いて濾過滅菌することによって調製され得る。一般的に、分散媒は、活性化合物を、基本（ｂａｓｉｃ）の分散媒と上記で列挙される成分から必要とされる他の成分とを含む滅菌ビヒクル中へ組み込むことによって調製される。滅菌注射可能液剤の調製のための滅菌粉末の場合において、調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより、予め滅菌濾過されたその溶液から活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を得る。

【０３２４】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。これらは、ゼラチンカプセルに封入され得るか、または錠剤へと圧縮され得る。経口治療

投与の目的のために、この活性化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、そして錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物はまた、うがい薬としての使用のために流体キャリアを使用して調製され得、ここで、この流体キャリア中のこの化合物は、経口的に適用され、そして音を立てられ（ｓｗｉｓｈ）、そして吐き出されるか、または飲み込まれる。薬学的に適合性の結合剤、および／またはアジュバント物質が、この組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などが、任意の以下の成分または同様の性質を有する化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、ガムトラガントまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、プリモゲル（Ｐｒｉｍｏｇｅｌ）、またはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステロテス（Ｓｔｅｒｏｔｅｓ））；潤滑剤（ｇｌｉｄａｎｔ）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；あるいは香味剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー）。

【０３２５】

吸入による投与について、この化合物は、適切な噴霧剤（例えば、二酸化炭素のような気体）を含む圧縮容器またはディスペンサー、あるいは噴霧器から、エアロゾル噴霧の形態で送達される。

【０３２６】

全身的投与はまた、経粘膜手段または経皮手段により得る。経粘膜投与または経皮投与について、浸透される障壁に適切な浸透剤が、処方物において使用される。このような浸透剤は、一般的に、当該分野で公知であり、そして、例えば、経粘膜投与については、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻噴霧または坐剤の使用によって達成され得る。経皮投与については、この活性化合物は、当該分野で一般的に公知である軟膏剤（ｏｉｎｔｍｅｎｔ）、軟膏（ｓａｌｖｅ）、ゲル、またはクリーム剤へ処方される。

【０３２７】

この化合物はまた、直腸送達のための坐剤（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドのような従来の坐剤基剤と共に）または貯留（ｒｅｎｔｅｎｔｉｏｎ

）浣腸の形態で調製され得る。

【０３２８】

１つの実施形態において、この活性化合物は、身体からの迅速な排出に対してこの化合物を保護するキャリアを用いて調製され（例えば、制御放出処方物）、これには、移植片およびマイクロカプセル化された送達系が挙げられる。酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような処方物の調製のための方法は、当業者には明らかである。これらの物質はまた、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ＮＯＶＸａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手され得る。リポソーム懸濁剤（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を感染させた細胞へ標的化されるリポソームを含む）がまた、薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。これらは、例えば米国特許第４，５２２，８１１号に記載されるような、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

【０３２９】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で、経口組成物または非経口組成物を処方することが、特に有益である。本明細書で使用される投薬単位形態は、処置される被験体に対する単位投薬量として適切な物理的に個々の単位をいい；各単位は、必要とされる薬学的キャリアと関連して所望の治療的効果を生じるように計算された、所定量の活性化合物を含む。本発明の投薬単位形態についての詳細は、この活性化合物の固有の特徴、および達成される特定の治療効果、ならびに個体の処置のためのこのような活性化合物を調合する分野に固有の制限によって決定されるか、あるいはこれらに直接依存する。

【０３３０】

本発明の核酸分子は、ベクターに挿入され得、そして遺伝子治療ベクターとして使用され得る。遺伝子治療ベクターは、被験体へ、例えば静脈内注射、局所投与（米国特許第５，３２８，４７０号を参照のこと）によって、または定位注射（例えば、Ｃｈｅｎら（１９９４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９１：３０５４－３０５７を参照のこと）によって送達され得る。遺伝子

治療ベクターの薬学的調製物には、受容可能な希釈剤中の遺伝子治療ベクターが挙げられ得るか、または遺伝子送達ビヒクルが組み込まれる除放性マトリックスが挙げられ得る。あるいは、完全な遺伝子送達ベクターが組換え細胞からインタクトで産生され得（例えば、レトロウイルスベクター）、薬学的調製物は、遺伝子送達系を産生する１以上の細胞を含み得る。

【０３３１】

薬学的組成物は、投与のための使用説明書と共に、容器、包装、またはディスペンサーに含まれ得る。

【０３３２】

（スクリーニングおよび検出の方法）

本発明の単離された核酸分子は、以下にさらに説明されるように、ＮＯＶＸタンパク質（例えば、遺伝子治療適用における宿主細胞中の組換え発現ベクターを介する）を発現するため、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡ（例えば、生物学的サンプルにおいて）またはＮＯＶＸ遺伝子における遺伝子損傷を検出するため、ならびにＮＯＶＸ活性を調節するために使用され得る。さらに、ＮＯＶＸタンパク質は、ＮＯＶＸタンパク質の活性または発現を調節する薬物または化合物をスクリーニングするために、ならびにＮＯＶＸタンパク質の不十分もしくは過剰な産生によって、あるいはＮＯＶＸ野生型タンパク質と比較して減少した活性もしくは異常な活性を有するＮＯＶＸタンパク質形態の産生によって特徴付けられる障害を処置するために使用され得る。さらに、本発明の抗ＮＯＶＸ抗体が、ＮＯＶＸタンパク質を検出および単離するため、ならびにＮＯＶＸ活性を調節するために使用され得る。

【０３３３】

本発明は、さらに、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイによって同定される新規の薬剤、および上記で本明細書中で記載されるような処置のためのそれらの使用に関する。

【０３３４】

（スクリーニングアッセイ）

本発明は、調節因子、すなわち、ＮＯＶＸタンパク質に結合するか、あるいは

例えば、ＮＯＶＸタンパク質の発現またはＮＯＶＸタンパク質の活性に対して刺激効果または阻害効果を有する、候補または試験化合物または薬剤（例えば、ペプチド、ペプチド模倣物、低分子または他の薬物）を同定するための方法（本明細書中において「スクリーニングアッセイ」とも称される）を提供する。本発明はまた、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイにおいて同定された化合物を含む。

【０３３５】

１実施形態において、本発明は、ＮＯＶＸタンパク質またはポリペプチド、あるいはその生物学的に活性な部分の膜結合形態に結合するか、またはその膜結合形態の活性を調節する、候補化合物もしくは試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。本発明の試験化合物は、当該分野において公知のコンビナトリアルライブラリー法における多数のアプローチのいずれかを使用して得られ得、これには、以下が挙げられる：生物学的ライブラリー；空間的に位置付け可能な並行固相もしくは溶液相ライブラリー；逆重畳を要する合成ライブラリー法；「１ビーズ１化合物」ライブラリー法；およびアフィニティークロマトグラフィー選択を使用する合成ライブラリー法。生物学的ライブラリーアプローチはペプチドライブラリーに限定されるが、他の４つのアプローチは、ペプチド、非ペプチドオリゴマーもしくは化合物の低分子ライブラリーに適用可能である（例えば、Ｌａｍ（１９９７）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ　１２：１４５を参照のこと）。

【０３３６】

本明細書中で使用される場合、「低分子」とは、約５ｋＤ未満の分子量、最も好ましくは約４ｋＤ未満の分子量を有する組成物をいうように意味される。低分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣体、炭水化物、脂質または他の有機分子もしくは無機分子であり得る。化学的および／または生物学的混合物（例えば、真菌、細菌または藻類抽出物）のライブラリーは、当該分野で公知であり、そして本発明のアッセイのいずれかを用いてスクリーニングされ得る。

【０３３７】

分子ライブラリーの合成のための方法の例は、当該分野において、例えば以下に見出され得る：ＤｅＷｉｔｔら（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６９０９；Ｅｒｂら（１９９４）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ．Ｓ．Ａ．９１：１１４２２；Ｚｕｃｋｅｒｍａｎｎら（１９９４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：２６７８；Ｃｈｏら（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６１：１３０３；Ｃａｒｒｅｌｌら（１９９４）Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：２０５９；Ｃａｒｅｌｌら（１９９４）Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：２０６１；およびＧａｌｌｏｐら（１９９４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：１２３３。

【０３３８】

化合物のライブラリーは、溶液中で（例えば、Ｈｏｕｇｈｔｅｎ（１９９２）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １３：４１２～４２１）、あるいはビーズ上（Ｌａｍ（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ ３５４：８２～８４）、チップ上（Ｆｏｄｏｒ（１９９３）Ｎａｔｕｒｅ ３６４：５５５～５５６）、細菌（Ｌａｄｎｅｒ米国特許第５，２２３，４０９号）、胞子（Ｌａｄｎｅｒ 米国特許第５，２３３，４０９号）、プラスミド（Ｃｕｌｌら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：１８６５～１８６９）またはファージ上（ＳｃｏｔｔおよびＳｍｉｔｈ（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：３８６～３９０；Ｄｅｖｌｉｎ（１９９０）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：４０４～４０６；Ｃｗｉｒｌａら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：６３７８～６３８２；Ｆｅｌｉｃｉ（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：３０１～３１０；Ｌａｄｎｅｒ、米国特許第５，２３３，４０９号）において提示され得る。

【０３３９】

１つの実施形態において、アッセイは細胞ベースのアッセイであり、ここで、膜結合形態のＮＯＶＸタンパク質、またはその生物学的に活性な部分を細胞表面上に発現する細胞が、試験化合物と接触され、そしてこの試験化合物が、ＮＯＶＸタンパク質に結合する能力が、決定される。例えば、細胞は、哺乳動物起源または酵母細胞であり得る。この試験化合物がＮＯＶＸタンパク質に結合する能力

の決定は、例えば、その試験化合物を放射性同位体または酵素標識とカップリングさせて、その結果、この試験化合物のＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分に対する結合が、複合体におけるその標識化合物を検出することによって決定され得ることによって達成され得る。例えば、試験化合物は、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、または^{3}Ｈで直接的または間接的のいずれかで標識され得、そしてその放射性同位体が、放射線放射の直接の計数により、またはシンチレーション計数により、検出され得る。あるいは、試験化合物は、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素的に標識され得、そしてこの酵素的標識が、適切な基質の生成物への転換を決定することにより、検出され得る。１つの実施形態において、このアッセイは、膜結合形態のＮＯＶＸタンパク質、またはその生物学的に活性な部分をその細胞表面上に発現する細胞を、ＮＯＶＸと結合する既知の化合物と接触させて、アッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物に試験化合物を接触させる工程、ならびにこの試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力を決定する工程によって、この試験化合物が、既知の化合物と比較して、ＮＯＶＸまたはその生物学的に活性な部分と優先的に結合する能力を決定する工程を包含する。

【０３４０】

別の実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、これは、膜結合形態のＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分を細胞表面上で発現する細胞を、試験化合物と接触させる工程、ならびにこの試験化合物が、ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節（例えば、刺激または阻害）する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物が、ＮＯＶＸまたはその生物学的に活性な部分の活性を調節する能力の決定は、例えば、ＮＯＶＸタンパク質が、ＮＯＶＸ標的分子に結合またはこれら標的分子と相互作用する能力を決定することによって、達成され得る。本明細書中において使用する場合には、「標的分子」とは、ＮＯＶＸタンパク質が天然に結合または相互作用する分子であり、例えば、ＮＯＶＸ相互作用タンパク質を発現する細胞表面上の

分子、第二の細胞表面上の分子、細胞外環境中の分子、細胞膜の内面と会合する分子、または細胞質分子である。ＮＯＶＸ標的分子は、非ＮＯＶＸ分子あるいは本発明のＮＯＶＸタンパク質またはポリペプチドであり得る。１つの実施形態において、ＮＯＶＸ標的分子は、シグナル伝達経路の構成要素であり、これは、細胞膜を通って細胞内への細胞外シグナル（例えば、化合物が膜結合ＮＯＶＸ分子に結合することにより発生するシグナル）の伝達を促進する。その標的は、例えば、触媒活性を有する第二の細胞内タンパク質、または下流シグナル伝達分子のＮＯＶＸとの会合を容易にするタンパク質であり得る。

【０３４１】

ＮＯＶＸタンパク質がＮＯＶＸ標的分子に結合するかまたはその標的分子と相互作用する能力の決定は、直接的結合を決定するための上記方法の１つにより、達成され得る。１つの実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質がＮＯＶＸ標的分子に結合するかまたはその標的分子と相互作用する能力の決定は、その標的分子の活性を決定することにより、達成され得る。例えば、この標的分子の活性は、その標的の細胞性セカンドメッセンジャー（すなわち、細胞内Ca^{2+}、ジアシルグリセロール、ＩＰ３など）の誘導を検出すること、適切な基質への標的の触媒活性／酵素活性を検出すること、レポーター遺伝子（検出可能なマーカー（例えば、ルシフェラーゼ）をコードする核酸に作動可能に連結されたＮＯＶＸ応答性調節エレメントを含む）の誘導を検出すること、または細胞応答（例えば、細胞生存度、細胞分化、または細胞増殖）を検出することにより、決定され得る。

【０３４２】

なお別の実施形態において、本発明のアッセイは、無細胞（ｃｅｌｌ－ｆｒｅ）アッセイであり、ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分を試験化合物に接触させる工程、ならびにその試験化合物がＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分と結合する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物の、ＮＯＶＸタンパク質への結合は、上記のように、直接的または間接的にのいずれかで決定され得る。１つのこのような実施形態において、このアッセイは、ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分を、ＮＯＶＸを結合する既知の化合物に接触させて、アッセイ混合物を形成する工程、このアッセ

イ混合物を試験化合物に接触させる工程、ならびにその試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力を決定する工程は、この試験化合物が、既知の化合物と比較して、ＮＯＶＸ、またはその生物学的に活性な部分と優先的に結合する能力を決定する工程を包含する。

【０３４３】

なお別の実施形態において、アッセイは、無細胞アッセイであり、ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分を試験化合物と接触させる工程、ならびにその試験化合物がＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節（例えば、刺激または阻害）する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物がＮＯＶＸの活性を調節する能力の決定は、例えば、ＮＯＶＸタンパク質が、ＮＯＶＸ標的分子に結合する能力を、直接的結合の決定のための上記方法の１つによって決定することにより、達成され得る。代替の実施形態において、この試験化合物がＮＯＶＸタンパク質の活性を調節する能力の決定は、ＮＯＶＸタンパク質が、ＮＯＶＸ標的分子をさらに調節する能力を決定することにより、達成され得る。例えば、この標的分子の適切な基質に対する触媒活性／酵素活性は、上記のように決定され得る。

【０３４４】

さらに別の実施形態において、無細胞アッセイは、ＮＯＶＸタンパク質またはその生物学的に活性な部分を、ＮＯＶＸタンパク質を結合する既知の化合物に接触させてアッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物を試験化合物と接触させる工程、ならびにこの試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物がＮＯＶＸタンパク質と相互作用する能力の決定は、ＮＯＶＸタンパク質が、ＮＯＶＸ標的分子と優先的に結合するか、またはその標的分子の活性を優先的に調節する能力を決定する工程を包含する。

【０３４５】

本発明の無細胞アッセイは、ＮＯＶＸタンパク質の、可溶性の形態または膜結合形態の両方の使用に受け入れられる。膜結合形態のＮＯＶＸタンパク質を含む

無細胞アッセイの場合には、ＮＯＶＸタンパク質の膜結合形態が溶液中に維持されるように、可溶化剤を利用することが所望され得る。このような可溶化剤の例には、非イオン性界面活性剤が挙げられ、例えば、ｎ－オクチルグルコシド、ｎ－ドデシルグルコシド、ｎ－ドデシルマルトシド、オクタノイル－Ｎ－メチルグルカミド、デカノイル－Ｎ－メチルグルカミド、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１００、Ｔｒｉｔｏｎ（登録商標）Ｘ－１１４、Ｔｈｅｓｉｔ（登録商標）、イソトリデシルポリ（エチレングリコールエーテル）$_n$（Ｉｓｏｔｒｉｄｅｃｙｐｏｌｙ（ｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ　ｅｔｈｅｒ）$_n$、Ｎ－ドデシル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３－アンモニオ－１－プロパンスルホネート、３－（３－コラミドプロピル）ジメチルアンミニオール－１－プロパンスルホネート（３－（３－ｃｈｏｌａｍｉｄｏｐｒｏｐｙｌ）ｄｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｉｎｉｏｌ－１－ｐｒｏｐａｎｅ　ｓｕｌｆｏｎａｔｅ）（ＣＨＡＰＳ）、または３－（３－コラミドプロピル）ジメチルアンミニオール－２－ヒドロキシ－１－プロパンスルホネート（３－（３－ｃｈｏｌａｍｉｄｏｐｒｏｐｙｌ）ｄｉｍｅｔｈｙｌａｍｍｉｎｉｏｌ－２－ｈｙｄｒｏｘｙ－１－ｐｒｏｐａｎｅ　ｓｕｌｆｏｎａｔｅ）（ＣＨＡＰＳＯ）である。

【０３４６】

本発明の上記アッセイ方法の１つより多い実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質またはその標的分子のいずれかを固定して、そのタンパク質の一方または両方の非複合形態からの複合形態の分離を促進し、そしてそのアッセイの自動化に適合させることが、所望され得る。試験化合物の、ＮＯＶＸタンパク質への結合、または候補化合物の存在下および非存在下での、ＮＯＶＸタンパク質の標的分子との相互作用は、これらの反応物を収容するために適切な任意の容器内で、達成され得る。このような容器の例には、マイクロタイタープレート、試験管、および微小遠心管が挙げられる。１実施形態において、そのタンパク質の一方または両方がマトリックスに結合することを可能にするドメインを付加する融合タンパク質が、提供され得る。例えば、ＧＳＴ－ＮＯＶＸ融合タンパク質またはＧＳＴ標的融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ（Ｓｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ）またはグルタチオン誘導体化マイクロ

タイタープレート上に吸着され得、次いでこれらは、試験化合物と合わせられるか、あるいは試験化合物および未吸着標的タンパク質またはＮＯＶＸタンパク質のいずれかと合わせられ、そしてこの混合物が、複合体形成を誘導する条件下（例えば、塩およびｐＨに関して生理学的条件）でインキュベートされる。インキュベーション後、ビーズまたはマイクロタイタープレートウェルを洗浄して、結合していないあらゆる成分を除去し、ビーズの場合にはマトリックスを固定し、例えば上記のように、複合体を直接的または間接的のいずれかで決定する。あるいは、複合体がマトリックスから解離され得、そしてＮＯＶＸタンパク質の結合レベルまたは活性レベルを、標準的な技術を使用して決定し得る。

【０３４７】

タンパク質をマトリックスに固定するための他の技術もまた、本発明のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。例えば、ＮＯＶＸタンパク質、またはその標的分子のいずれかが、ビオチンとストレプトアビジンとの結合を利用して、固定され得る。ビオチン化ＮＯＶＸタンパク質、または標的分子は、当該分野において周知の技術を使用して、ビオチン－ＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド）から調製され得（例えば、ビオチン化キット、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、Ｉｌｌ．）、そしてストレプトアビジンでコーティングした９６ウェルのプレート（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ）のウェルに固定され得る。あるいは、ＮＯＶＸタンパク質、または標的分子と反応性であるがＮＯＶＸタンパク質のその標的分子への結合を妨害しない抗体が、そのプレートのウェルに誘導体化され得、そして結合していない標的またはＮＯＶＸタンパク質が、抗体の結合によってウェル内に捕捉され得る。このような複合体を検出するための方法には、ＧＳＴ固定複合体に関しての上記で述べた方法に加えて、ＮＯＶＸタンパク質または標的分子と反応性の抗体を使用する、複合体の免疫検出、ならびにＮＯＶＸタンパク質、または標的分子に関する酵素活性の検出に依存する酵素結合アッセイが挙げられる。

【０３４８】

別の実施形態において、ＮＯＶＸタンパク質発現のモジュレーターは、細胞を候補化合物と接触させ、そして細胞中のＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の

発現を決定する方法において同定される。候補化合物の存在下でのＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現レベルは、候補化合物の非存在下でのＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現レベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づいて、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質発現のモジュレーターとして同定され得る。例えば、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現が候補化合物の非存在下より、その存在下における方が大きい（すなわち、統計的に有意に大きい）場合、この候補化合物は、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現の刺激物質として同定される。あるいは、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現が候補化合物の非存在下よりその存在下の方が少ない（統計的に有意に少ない）場合、この候補化合物は、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現のインヒビターとして同定される。細胞中のＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質の発現レベルは、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡまたはタンパク質を検出するために本明細書中に記載の方法によって決定され得る。

【０３４９】

本発明のなお別の局面において、ＮＯＶＸタンパク質は、ツーハイブリッドアッセイまたはスリーハイブリッドアッセイにおいて「餌（ｂａｉｔ）タンパク質」として使用されて（例えば、米国特許第５，２８３，３１７号；Ｚｅｒｖｏｓら（１９９３）Ｃｅｌｌ　７２：２２３－２３２；Ｍａｄｕｒａら、１９９３　Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１２０４６－１２０５４；Ｂａｒｔｅｌら、１９９３　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　１４：９２０－９２４；Ｉｗａｂｕｃｈｉら、１９９３　Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　８：１６９３－１６９６；およびＢｒｅｎｔ　ＷＯ９４／１０３００を参照のこと）、ＮＯＶＸ（「ＮＯＶＸ結合タンパク質」または「ＮＯＶＸ－ｂｐ」）に結合するか、またはこれと相互作用し、そしてＮＯＶＸ活性を調節する他のタンパク質を同定し得る。このようなＮＯＶＸ結合タンパク質はまた、例えば、ＮＯＶＸ経路の上流または下流エレメントとしてＮＯＶＸタンパク質によるシグナル伝達に関与する可能性がある。

【０３５０】

ツーハイブリッド系は、分離可能なＤＮＡ結合ドメインおよび活性化ドメインからなる、大部分の転写因子のモジュール的性質に基づく。簡潔には、このアッ

セイは、２つの異なるＤＮＡ構築物を利用する。一方の構築物においては、ＮＯＶＸをコードする遺伝子が既知の転写因子（例えば、ＧＡＬ－４）のＤＮＡ結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。他方の構築物においては、ＤＮＡ配列のライブラリー由来の、未同定タンパク質（「餌食（ｐｒｅｙ）」または「サンプル」）をコードするＤＮＡ配列が、既知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「餌」および「餌食」タンパク質がインビボで相互作用して、ＮＯＶＸ依存性複合体を形成し得る場合、この転写因子のＤＮＡ結合ドメインおよび活性化ドメインは、非常に近くにある。近位にあることにより、転写因子に応答性の転写調節部位に作動可能に連結されたレポーター遺伝子（例えば、ＬａｃＺ）の転写が可能となる。レポーター遺伝子の発現が検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーが、単離され得、そしてＮＯＶＸと相互作用するタンパク質をコードするクローニングされた遺伝子を得るために使用され得る。

【０３５１】

本発明はさらに、上記のスクリーニングアッセイにより同定される新規な薬剤および本明細書中に記載されるような処置のためのこの薬剤の使用に関する。

【０３５２】

（検出アッセイ）

本明細書中で同定されるｃＤＮＡ配列の一部またはフラグメント（および対応する完全な遺伝子配列）は、ポリヌクレオチド試薬として多くの方法で使用され得る。例えば、これらの配列を使用して、（ｉ）染色体上にそれぞれの遺伝子をマッピングし得；従って遺伝病と関連する遺伝子領域を位置決定し得る；（ｉｉ）微量の生物学的サンプルから個体を同定し得る（組織型決定）；および（ｉｉｉ）生物学的サンプルの法医学的識別を助け得るが、これに限定されない。これらの適用は、以下の節において記載される。

【０３５３】

（染色体マッピング）

一旦遺伝子の配列（または配列の一部分）が単離されると、この配列を用いて染色体上に遺伝子の位置をマッピングし得る。このプロセスは、染色体マッピン

グとよばれる。従って、本明細書中に記載のＮＯＶＸ配列の一部またはフラグメント、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０、またはそのフラグメントもしくは誘導体を用いて、それぞれ、ＮＯＶＸ遺伝子の位置を染色体上にマッピングし得る。ＮＯＶＸ配列を染色体にマッピングすることは、これらの配列と、疾患と関連する遺伝子とを相関付ける際の重要な第一歩である。

【０３５４】

簡潔には、ＮＯＶＸ遺伝子は、ＮＯＶＸ配列からＰＣＲプライマー（好ましくは、１５～２５ｂｐの長さ）を調製することにより染色体にマッピングし得る。ＮＯＶＸ配列のコンピューター分析を用いて、ゲノムＤＮＡにおける１つを超えるエキソンにまたがらないプライマーを迅速に選択し得、従って、増幅プロセスを複雑にし得る。次いで、これらのプライマーは、個々のヒト染色体を含む体細胞ハイブリッドのＰＣＲスクリーニングのために使用され得る。ＮＯＶＸ配列に対応するヒト遺伝子を含むハイブリッドのみが増幅されたフラグメントを生じる。

【０３５５】

体細胞ハイブリッドは、異なる哺乳動物由来の体細胞（例えば、ヒトおよびマウス細胞）を融合することにより調製される。ヒトおよびマウスのハイブリッドが増殖および分裂するにつれ、それらは、無作為な順序で徐々にヒト染色体を失うが、マウス染色体を維持する。マウス細胞は増殖できないが、ヒト細胞は増殖できる培地を使用することにより、それらは特定の酵素を失うので、必要な酵素をコードする遺伝子を含む１つのヒト染色体が維持される。種々の培地を使用することによって、ハイブリッド細胞株のパネルが確立され得る。パネルにおける各細胞株は、単一のヒト染色体または少数のヒト染色体いずれかおよびマウス染色体の完全なセットを含み、これにより、個々の遺伝子を特定のヒト染色体にマッピングすることが容易に可能になる（Ｄ’Ｅｕｓｔａｃｈｉｏら（１９８３）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２２０：９１９－９２４を参照のこと）。ヒト染色体のフラグメントのみを含む体細胞ハイブリッドはまた、転座および欠失を伴うヒト染色体を使用することにより生成され得る。

【０３５６】

体細胞ハイブリッドのＰＣＲマッピングは、特定の染色体に特定の配列を割り当てるためには迅速な手順である。１つのサーマルサイクラーを用いて一日に３つ以上の配列が割り当てられ得る。ＮＯＶＸ配列を使用して、オリゴヌクレオチドプライマーを設計すると、下位位置決定（ｓｕｂｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ）は、特定の染色体由来のフラグメントのパネルを用いて達成され得る。

【０３５７】

中期染色体スプレッドに対するＤＮＡ配列の蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）をさらに使用して、一工程で正確な染色体位置を提供し得る。染色体スプレッドは、コルセミド（染色体紡錘体を破壊する）のような化学物質により分裂が中期においてブロックされた細胞を使用して行われ得る。この染色体は、トリプシンで短時間処理され得、次いで、ギムザ染色され得る。薄いバンドおよび濃いバンドのパターンが各染色体で発生し、その結果、この染色体は、個々に同定され得る。ＦＩＳＨ技術は、５００または６００塩基ほどの短さのＤＮＡ配列と共に使用され得る。しかし、１，０００塩基より大きなクローンは、簡単な検出に十分なシグナル強度で、独特の染色体位置に結合する可能性がより高い。好ましくは、１，０００塩基、そしてより好ましくは、２，０００塩基が妥当な時間量で良好な結果を得るために十分である。この技術の総説については、Ｖｅｒｍａら、ＨＵＭＡＮ　ＣＨＲＯＭＯＳＯＭＥＳ：Ａ　ＭＡＮＵＡＬ　ＯＦ　ＢＡＳＩＣ　ＴＥＣＨＮＩＱＵＥＳ（Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ　１９８８）を参照のこと。

【０３５８】

染色体マッピングの試薬は、単一の染色体またはその染色体上の単一部位を印付けするために個々に使用され得るか、または試薬のパネルは複数部位および／または複数染色体を印付けするために使用され得る。遺伝子の非コード領域に対応する試薬は、実際に、マッピング目的のために好ましい。コード配列は、遺伝子ファミリー内に保存されており、従って、染色体マッピングの間に交叉ハイブリダイゼーションの機会が増大する可能性が高い。

【０３５９】

一旦配列が正確な染色体位置にマッピングされると、その配列の染色体上の物理的位置は、遺伝子マップデータと相関し得る。このようなデータは、例えば、ＭｃＫｕｓｉｃｋ, ＭＥＮＤＥＬＩＡＮ　ＩＮＨＥＲＩＴＡＮＣＥ　ＩＮ　ＭＡＮ（Ｊｏｈｎｓ　Ｈｏｐｋｉｎｓ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｗｅｌｃｈ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｌｉｂｒａｒｙを通じてオンラインで入手可能）において見いだされる。次いで、同じ染色体領域にマッピングされる遺伝子と疾患との間の関係は、例えば、Ｅｇｅｌａｎｄら（１９８７）Ｎａｔｕｒｅ，３２５：７８３－７８７に記載される連鎖分析（物理的に隣接する遺伝子の同時遺伝）によって同定され得る。

【０３６０】

さらに、ＮＯＶＸ遺伝子と関連する疾患に罹患した個体と、この疾患に罹患していない個体との間のＤＮＡ配列における差異が決定され得る。罹患した個体のいくらかまたは全てにおいて変異が認められるが、非罹患個体のいずれにおいても認められない場合、この変異は特定の疾患の候補薬剤である可能性が高い。罹患個体と非罹患個体の比較は、一般に、染色体における構造的変化（例えば、染色体スプレッドから可視であるか、またはそのＤＮＡ配列に基づいたＰＣＲを用いて検出可能な欠失または転座）を最初に探すことを包含する。最終的に、いくらかの個体に由来する遺伝子の完全な配列決定を行って、変異の存在を確認し、かつ多型に由来する変異を区別する。

【０３６１】

（組織型決定（ｔｉｓｓｕｅ　ｔｙｐｉｎｇ））

本発明のＮＯＶＸ配列はまた、わずかな生物学的サンプルから個体を識別するために使用され得る。この技術において、個体のゲノムＤＮＡは、１つ以上の制限酵素で消化され、そして同定のために独特のバンドを生成するためにサザンブロット上でプローブされる。本発明の配列は、ＲＦＬＰ（米国特許第５，２７２，０５７号に記載の「制限フラグメント長多型」）のためのさらなるＤＮＡマーカーとして有用である。

【０３６２】

さらに、本発明の配列を用いて、個体のゲノムの選択された部分について実際

の塩基ごとにＤＮＡ配列を決定する代替的技術を提供し得る。従って、本明細書中に記載のＮＯＶＸ配列を用いて、配列の５’末端および３’末端から２つのＰＣＲプライマーを調製し得る。次いで、これらのプライマーを使用して、個体のＤＮＡを増幅し得、引き続いて、配列決定し得る。

【０３６３】

このように調製された個体由来の対応するＤＮＡ配列のパネルは、各個体が、対立遺伝子差異に起因するこのようなＤＮＡ配列の独特のセットを有するので、唯一の個体識別を提供し得る。本発明の配列は、個体由来および組織由来の配列のこのような識別を得るために使用され得る。本発明のＮＯＶＸ配列は、ヒトゲノムの部分を独特に表す。対立遺伝子変異は、これらの配列のコード領域においてある程度生じ、そして非コード領域においてより大きな程度に生じる。個々のヒト間での対立遺伝子変異は、各５００塩基につき約１回の頻度で生じると見積もられる。対立遺伝子変異の多さは、制限フラグメント長多型（ＲＦＬＰ）を含む単一ヌクレオチド多型（ＳＮＰ）に起因する。

【０３６４】

本明細書中で記載の配列の各々は、ある程度、標準物質（これに対して個体からのＤＮＡが識別の目的で比較され得る）として使用され得る。より多くの多型が非コード領域で生じるので、個体を区別するために、それほど多くの配列が必要であるわけではない。非コード配列は、おそらく１０～１，０００プライマーのパネルを用いてポジティブな個体識別を不自由なく提供し得る。これらのプライマーは、各々が１００塩基の増幅された非コード配列を生じる。推定コード配列（例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０における配列）が使用される場合、ポジティブな個体識別に関するプライマーのより適切な数は、５００～２，０００である。

【０３６５】

（予測医療）

本発明はまた、診断アッセイ、予後アッセイ、薬物ゲノム（ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ）およびモニタリング臨床試験が、予後（予測）の目的に使用

され、これによって個体を予防的に処置する、予測医療の分野に関する。従って、本発明の１つの局面は、ＮＯＶＸタンパク質および／または核酸の発現、ならびにＮＯＶＸの活性を、生物学的サンプル（例えば、血液、血清、細胞、組織）の関連で決定するための診断アッセイに関し、これによって、異常なＮＯＶＸの発現または活性に関連して、個体が疾患または障害に罹患するかどうか、あるいは障害を発症するリスクがあるかどうかを決定する。この障害としては、以下が挙げられる：代謝障害、糖尿病、肥満、感染症、食欲不振、癌関連悪液質、癌、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害、および造血障害、および種々の異常脂肪性浮腫（ｄｙｓｌｉｐｉｄｅｍｉａｓ）、肥満に関連する代謝障害、Ｘ代謝症候群（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　Ｘ）、および慢性疾患に関連する消耗障害、および種々の癌。本発明はまた、個体が、ＮＯＶＸのタンパク質、核酸の発現または活性と関連した障害を発症するリスクがあるかどうかを決定するための予後的（または予測的）アッセイを提供する。例えば、ＮＯＶＸの遺伝子における変異が、生物学的サンプルにおいてアッセイされ得る。このようなアッセイは、予後的または予測的な目的に使用され得、これによってＮＯＶＸのタンパク質、核酸の発現または生物学的活性によって特徴付けられるかまたは関連した障害の発病の前に個体を予防的に処置する。

【０３６６】

本発明の別の局面は、個体におけるＮＯＶＸのタンパク質、核酸の発現あるいは活性を決定するための方法を提供し、これによって、その個体についての適切な治療的または予防的試薬（本明細書において「薬物ゲノム」とよばれる）を選択する。薬物ゲノムは、個体の遺伝型（例えば、特定の試薬に対して応答する個体の能力を決定するために試験された個体の遺伝型）に基づいて個体の治療的または予防的処置のための試薬（例えば、薬物）の選択を可能にする。

【０３６７】

本発明のなお別の局面は、臨床試験におけるＮＯＶＸの発現または活性に対する試薬（例えば、薬物、化合物）の影響をモニタリングすることに関する。

【０３６８】

これらおよび他の試薬は、以下の節でさらに詳細に記載される。

【０３６９】

（診断アッセイ）

生物学的サンプルにおけるＮＯＶＸの存在または非存在を検出するための例示的な方法は、試験被験体から生物学的サンプルを得る工程、およびその生物学的サンプルをＮＯＶＸのタンパク質またはＮＯＶＸタンパク質をコードする核酸（例えば、ｍＲＮＡ、ゲノムＤＮＡ）を検出し得る化合物もしくは薬剤とを接触させ、その結果、ＮＯＶＸの存在が、その生物学的サンプルにおいて検出される、工程を包含する。ＮＯＶＸのｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡを検出するための薬剤は、ＮＯＶＸ　ｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡにハイブリダイズし得る、標識された核酸プローブである。この核酸プローブは、例えば、全長のＮＯＶＸの核酸（例えば、配列番号１、３、５、７、９、１１、１３、１５、１７、１９、２０、２２、２４、２６、２８、および３０の核酸またはそれらの一部）（例えば、少なくとも、１５、３０、５０、１００、２５０もしくは５００ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドであり、ストリンジェントな条件下でＮＯＶＸのｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡと特異的にハイブリダイズするに十分である核酸）であり得る。本発明の診断アッセイにおける使用のための他の適切なプローブは本明細書において記載されている。

【０３７０】

ＮＯＶＸのタンパク質を検出するための薬剤は、ＮＯＶＸのタンパク質に結合し得る抗体であり、好ましくは、検出可能な標識を有する抗体である。抗体は、ポリクローナルであり得るか、またはより好ましくはモノクローナル抗体であり得る。インタクトな抗体またはそのフラグメント（例えば、ＦａｂまたはＦ（ａｂ’）$_2$）が使用され得る。用語「標識（された）」とは、プローブまたは抗体に関して、検出可能な物質をそのプローブもしくは抗体にカップリングさせる（すなわち、物理的に連結する）ことによってそのプローブまたは抗体を直接標識すること、ならびに、直接標識された別の試薬との反応性によってそのプローブもしくは抗体の間接的な標識をすることを包含することが意図される。間接的な標識の例としては、蛍光標識された二次抗体を用いた一次抗体の検出、および蛍光標識されたストレプトアビジンを用いて検出され得るようにＤＮＡプローブの

ビオチンを用いた末端標識が挙げられる。用語「生物学的サンプル」とは、被験体から単離された、組織、細胞および生物学的流体ならびに被験体に存在する組織、細胞および流体を含むことが意図される。すなわち、本発明の検出方法を用いて、ＮＯＶＸのｍＲＮＡ、タンパク質またはゲノムＤＮＡを、生物学的サンプル中で、インビトロおよびインビボで検出し得る。例えば、ＮＯＶＸのｍＲＮＡの検出のためのインビトロ技術としては、ノーザンハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる。ＮＯＶＸのタンパク質の検出のためのインビトロ技術としては、酵素連結免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）、ウェスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光が挙げられる。ＮＯＶＸのゲノムＤＮＡを検出するためのインビトロ技術としては、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、ＮＯＶＸのタンパク質の検出のためのインビボ技術としては、標識された抗ＮＯＶＸ抗体を被験体に導入することが挙げられる。例えば、その抗体は、放射性マーカーを用いて標識され得る。被験体における放射性マーカーの存在および位置は、標準的な画像化技術によって検出され得る。

【０３７１】

１つの実施形態において、この生物学的サンプルは、その試験被験体からのタンパク質分子を含む。あるいは、その生物学的サンプルは、その試験被験体からのｍＲＮＡ分子またはその試験被験体からのゲノムＤＮＡ分子を含み得る。好ましい生物学的サンプルは、被験体から従来の手段によって単離された末梢血白血球サンプルである。

【０３７２】

別の実施形態において、本発明の方法はさらに、コントロール被験体からコントロール生物学的サンプルを得る工程、そのコントロールサンプルを、ＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡを検出し得る化合物もしくは薬剤と接触させ、その結果、ＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡの存在がその生物学的サンプルにおいて検出される、工程、およびそのコントロールサンプルにおけるＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡの存在と、その試験サンプルにおけるＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡもしくはゲノムＤＮＡの存在とを比較する工程を包含する。

【０３７３】

本発明はまた、生物学的サンプルにおけるＮＯＶＸの存在を検出するためのキットを包含する。例えば、このキットは、以下を備え得る：生物学的サンプルにおいてＮＯＶＸのタンパク質またはｍＲＮＡを検出し得る、標識された化合物もしくは薬剤；そのサンプルにおいてＮＯＶＸの量を決定するための手段；およびそのサンプルにおいて、標準と、ＮＯＶＸの量とを比較するための手段。この化合物または薬剤は、適切な容器内に包装され得る。このキットは、さらに、ＮＯＶＸのタンパク質または核酸を検出するためにキットを用いるための指示書を備え得る。

【０３７４】

（予後アッセイ）

本明細書において記載された診断方法をさらに利用して、ＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連した疾患もしくは障害を有するか、またはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。例えば、本明細書に記載されるアッセイ（例えば、上述の診断アッセイまたは下記のアッセイ）を利用して、ＮＯＶＸのタンパク質、核酸の発現または活性に関連する障害を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。あるいは、この予後アッセイを利用して、疾患または障害を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。従って、本発明は、ＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連する疾患もしくは障害を同定するための方法を提供する。ここで、試験サンプルは、被験体から得られ、そしてＮＯＶＸのタンパク質または核酸（例えば、ｍＲＮＡ、ゲノムＤＮＡ）が検出され、ここで、ＮＯＶＸのタンパク質または核酸の存在は、ＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連する疾患または障害を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体についての診断指標である。本明細書において使用される場合「試験サンプル」とは、目的の被験体から得られた生物学的サンプルをいう。例えば、試験サンプルは、生物学的流体（例えば、血清）、細胞サンプル、または組織であり得る。

【０３７５】

さらに、本明細書に記載される予後アッセイを使用して、被験体に薬剤（例え

ば、アゴニスト、アンタゴニスト、ペプチド模倣物、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子、または他の薬物候補）を投与してＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連する疾患または障害を処置し得るか否かを、決定し得る。例えば、このような方法を使用して、被験体が障害のための薬剤で有効に処置され得るか否かを決定し得る。従って、本発明は、ＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連する障害についての薬剤を用いて、被験体が有効に処置され得るか否かを決定するための方法を提供する。ここで、試験サンプルが得られ、そしてＮＯＶＸのタンパク質または核酸が検出される（例えば、ここで、ＮＯＶＸのタンパク質または核酸の存在は、この薬剤が投与されてＮＯＶＸの異常発現または異常活性に関連する障害が処置され得る被験体についての、診断指標である）。

【０３７６】

本発明の方法はまた、ＮＯＶＸ遺伝子における遺伝的損傷を検出し、それによって、その損傷遺伝子を有する被験体が異常な細胞増殖および／または分化によって特徴付けられる障害についての危険性を有するか否かを決定するためにも使用され得る。種々の実施形態において、この方法は、その被験体からの細胞のサンプルにおいて、ＮＯＶＸタンパク質をコードする遺伝子の統合性に影響を与える少なくとも１つの変更によって特徴付けられる遺伝的損傷の存在または非存在、あるいはＮＯＶＸ遺伝子の誤発現を検出する工程を包含する。例えば、そのような遺伝的損傷は、以下の少なくとも１つの存在を確認することによって検出され得る：（ｉ）ＮＯＶＸ遺伝子からの１つ以上のヌクレオチドの欠失；（ｉｉ）ＮＯＶＸ遺伝子への１つ以上のヌクレオチドの付加；（ｉｉｉ）ＮＯＶＸ遺伝子の１つ以上のヌクレオチドの置換、（ｉｖ）ＮＯＶＸ遺伝子の染色体再配置；（ｖ）ＮＯＶＸ遺伝子のメッセンジャーＲＮＡ転写物のレベルにおける変更、（ｖｉ）ＮＯＶＸ遺伝子の異常改変（例えば、ゲノムＤＮＡのメチル化パターンの異常改変）、（ｖｉｉ）ＮＯＶＸ遺伝子のメッセンジャーＲＮＡ転写物の非野生型スプライシングパターンの存在、（ｖｉｉｉ）ＮＯＶＸタンパク質の非野生型レベル、（ｉｘ）ＮＯＶＸ遺伝子の対立遺伝子の欠失、ならびに（ｘ）ＮＯＶＸタンパク質の不適切な翻訳後修飾。本明細書において記載されるように、当該分野において、ＮＯＶＸ遺伝子における損傷を検出するために使用され得る、多数の

公知のアッセイ技術が存在する。好ましい生物学的サンプルは、従来手段によって被験体から単離された末梢血白血球サンプルである。しかし、有核細胞を含む任意の生物学的サンプルが使用され得、これには、例えば、頬粘膜細胞が挙げられる。

【０３７７】

特定の実施形態において、損傷の検出は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）（例えば、米国特許第４，６８３，１９５号および同第４，６８３，２０２号を参照のこと）（例えば、アンカーＰＣＲまたはＲＡＣＥ　ＰＣＲ）、あるいは、連結連鎖反応（ＬＣＲ）（例えば、Ｌａｎｄｅｇｒａｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４１：１０７７－１０８０；およびＮａｋａｚａｗａら（１９９４）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｉｃ．ＵＳＡ　９１：３６０－３６４を参照のこと）におけるプローブ／プライマーの使用を包含する。後者は、ＮＯＶＸ遺伝子における点変異を検出するために特に有用であり得る）（Ａｂｒａｖａｙａら，１９９５　Ｎｕｃｌ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ　２３：６７５－６８２を参照のこと）。この方法は、患者から細胞のサンプルを収集する工程、核酸（例えば、ゲノム、ｍＲＮＡまたはその両方）をそのサンプルの細胞から単離する工程、ＮＯＶＸの遺伝子に特異的にハイブリダイズする１つ以上のプライマーとその核酸サンプルとを、ＮＯＶＸ遺伝子（存在する場合）のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件下で接触させる工程、ならびに増幅産物の存在もしくは非存在を検出する工程、またはその増幅産物のサイズを検出する工程およびその長さをコントロールサンプルと比較する工程を包含し得る。ＰＣＲおよび／またはＬＣＲは、本明細書中に記載される変異を検出するために使用される技術のいずれかとともに予備的増幅工程として使用されることが望ましくあり得ることが予想される。

【０３７８】

代替的な増幅方法としては、以下が挙げられる：当業者に周知な技術を用いた、その増幅された分子の検出の前の、自己維持配列複製（Ｇｕａｔｅｌｌｉら、１９９０、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８７：１８７４－１８７８を参照のこと）、転写増幅系（Ｋｗｏｈら、１９８９、Ｐｒｏｃ．Ｎａ

ｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１１７３－１１７７を参照のこと）、Ｑレプリカーゼ（Ｌｉｚａｒｄｉら、１９８８、ＢｉｏＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ６：１１９７を参照のこと）、または他の任意の核酸増幅方法。これらの検出スキームは、核酸分子が非常に極少数で存在する場合に、そのような核酸分子の検出のために特に有用である。

【０３７９】

代替の実施形態において、サンプル細胞からのＮＯＶＸ遺伝子における変異は、制限酵素切断パターンにおける変更によって同定され得る。例えば、サンプルおよびコントロールのＤＮＡが単離され、増幅され（必要に応じて）、１つ以上の制限エンドヌクレアーゼを用いて消化され、そしてフラグメント長の大きさがゲル電気泳動によって決定され、そして比較される。サンプルＤＮＡとコントロールＤＮＡとの間のフラグメント長の大きさにおける差異は、そのサンプルＤＮＡにおける変異を示す。さらに、配列特異的なリボザイムの使用（例えば、米国特許第５，４９３，５３１号を参照のこと）を使用して、リボザイム切断部位の発生または喪失によって特異的な変異の存在についてスコア付けし得る。

【０３８０】

他の実施形態において、ＮＯＶＸにおける遺伝子変異は、サンプル核酸およびコントロール核酸（例えば、ＤＮＡまたはＲＮＡ）を、数百または数千のオリゴヌクレオチドプローブを含む高密度アレイに対してハイブリダイズさせることによって同定され得る（Ｃｒｏｎｉｎら（１９９６）Ｈｕｍａｎ Ｍｕｔａｔｉｏｎ ７：２４４－２５５；Ｋｏｚａｌら（１９９６）Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２：７５３－７５９を参照のこと）。例えば、ＮＯＶＸにおける遺伝子変異は、Ｃｒｏｎｉｎら（前出）に記載されるように光生成ＤＮＡプローブを含む二次元アレイにおいて同定され得る。手短には、プローブの第一ハイブリダイゼーションアレイを用いて、サンプルおよびコントロールにおける長いストレッチのＤＮＡにわたって走査し、連続的に重複するプローブの線形アレイを作成することによって、その配列間の塩基変化を同定し得る。この工程は、点変異の同定を可能にする。この工程に第二のハイブリダイゼーションアレイが続き、これは、検出される全ての改変体または変異体に相補的な、より小さな特化されたプローブアレイを用

いることによる特定の変異の特徴付けを可能にする。各変異アレイは、一方が野生型遺伝子に対して相補的であり、そして他方が変異遺伝子に対して相補である並行プローブセットから構成される。

【０３８１】

なお別の実施形態において、当該分野で公知の種々の配列決定反応のいずれかを使用して、ＮＯＶＸ遺伝子を直接配列決定し得、そしてサンプルＮＯＶＸ配列と対応する野生型（コントロール）配列とを比較することによって、変異を検出し得る。配列決定反応の例としては、ＭａｘａｍおよびＧｉｌｂｅｒｔ（１９７７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｉｃ．ＵＳＡ ７４：５６０またはＳａｎｇｅｒ（１９７７）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｉｃ．ＵＳＡ ７４：５４６３によって開発された技術に基づくものが挙げられる。診断アッセイを実施する場合、種々の自動化配列決定手順のいずれかを利用し得ることもまた意図される（例えば、Ｎａｅｖｅら（１９９５）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １９：４４８を参照のこと）。これらには、質量分析法による配列決定法（例えば、ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ ９４／１６１０１；Ｃｏｈｅｎら（１９９６）Ａｄｖ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ ３６：１２７－１６２；およびＧｒｉｆｆｉｎら（１９９３）Ａｐｐｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ ３８．：１４７－１５９を参照のこと）が含まれる。

【０３８２】

ＮＯＶＸ遺伝子における変異を検出するための他の方法としては、切断剤からの保護を使用して、ＲＮＡ／ＲＮＡもしくはＲＮＡ／ＤＮＡのヘテロ二重鎖に基づくミスマッチ塩基を検出する方法が挙げられる（Ｍｙｅｒｓら（１９８５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３０：１２４２を参照のこと）。一般に、「ミスマッチ切断」の当該分野の技術は、野生型のＮＯＶＸ配列を含む（標識された）ＲＮＡまたはＤＮＡを、組織サンプルから得られた潜在的な変異体ＲＮＡまたはＤＮＡとハイブリダイズさせることによって形成されるヘテロ二重鎖を提供する工程によって始まる。この二本鎖の二重鎖を、二重鎖の一本鎖領域（例えば、そのコントロールとサンプルの鎖との間の塩基対ミスマッチに起因して存在するもの）を切断する薬剤を用いて処理する。例えば、ＲＮＡ／ＤＮＡ二重鎖を、ＲＮａｓｅを用い

て処理し得、そしてＤＮＡ／ＤＮＡハイブリッドを、そのミスマッチ領域を酵素的に消化することに対して、S_1ヌクレアーゼを用いて処理し得る。他の実施形態において、ＤＮＡ／ＤＮＡまたはＲＮＡ／ＤＮＡのいずれかの二重鎖を、ミスマッチ領域を消化するために、ヒドロキシルアミンまたは四酸化オスミウム、およびピペリジンを用いて処理し得る。そのミスマッチ領域の消化後、次いで、得られた物質を変性ポリアクリルアミドゲル上で、大きさにより分離して、変異の部位を決定する。例えば、Ｃｏｔｔｏｎら（１９８８）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８５：４３９７；Ｓａｌｅｅｂａら（１９９２）Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｅｎｚｙｍｏｌ ２１７：２８６－２９５を参照のこと。１つの実施形態において、コントロールのＤＮＡまたはＲＮＡは、検出のために標識され得る。

【０３８３】

なお別の実施形態において、ミスマッチ切断反応は、二本鎖ＤＮＡにおけるミスマッチ塩基対を認識する１つ以上のタンパク質（いわゆる「ＤＮＡミスマッチ修復」酵素）を、細胞のサンプルから得られたＮＯＶＸ ｃＤＮＡにおける点変異を検出およびマッピングするために規定された系において使用する。例えば、Ｅ．ｃｏｌｉのｍｕｔＹ酵素は、Ｇ／ＡミスマッチでＡを切断し、そしてＨｅＬａ細胞からのチミジンＤＮＡグリコシラーゼは、Ｇ／ＴミスマッチでＴを切断する（Ｈｓｕら（１９９４）Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ １５：１６５７～１６６２）。例示的な実施形態に従って、ＮＯＶＸ配列（例えば、野生型ＮＯＶＸ配列）に基づくプローブは、試験細胞由来のｃＤＮＡまたは他のＤＮＡ産物にハイブリダイズされる。二重鎖は、ＤＮＡミスマッチ修復酵素を用いて処理され、そしてその切断産物（もしあれば）は、電気泳動プロトコルなどから検出され得る。例えば、米国特許第５，４５９，０３９号を参照のこと。

【０３８４】

他の実施形態において、電気泳動の移動度における変化は、ＮＯＶＸ遺伝子における変異を同定するために使用される。例えば、一本鎖コンホメーション多型（ＳＳＣＰ）は、変異体と野生型核酸との間の電気泳動の移動度における差異を検出するために使用され得る（Ｏｒｉｔａら（１９８９）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ

Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ：８６：２７６６、またＣｏｔｔｏｎ（１９９３）Ｍｕｔａｔ Ｒｅｓ ２８５：１２５～１４４；Ｈａｙａｓｈｉ（１９９２）Ｇｅｎｅｔ Ａｎａｌ Ｔｅｃｈ Ａｐｐｌ ９：７３～７９を参照のこと）。サンプルおよびコントロールＮＯＶＸ核酸の一本鎖ＤＮＡフラグメントは、変性され、そして再生される。一本鎖核酸の二次構造は、配列に従って変化し、電気泳動の移動度において得られる変化は、１つの塩基変化の検出さえも可能にする。ＤＮＡフラグメントは、標識され得るか、または標識されたプローブを用いて検出され得る。アッセイの感度は、ＤＮＡよりもむしろ、二次構造が配列中の変化に対してより感受的であるＲＮＡを使用することによって増強され得る。１つの実施形態において、本発明の方法は、ヘテロ二重鎖分析を利用して、電気泳動の移動度における変化に基づいて二本鎖のヘテロ二重鎖分子を分離する。例えば、Ｋｅｅｎら（１９９１）Ｔｒｅｎｄｓ Ｇｅｎｅｔ ７：５を参照のこと。

【０３８５】

なお別の実施形態において、一定勾配の変性剤を含有するポリアクリルアミドゲルにおける変異体または野生型フラグメントの移動は、変性勾配ゲル電気泳動（ＤＧＧＥ）を使用してアッセイされる。例えば、Ｍｙｅｒｓら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１３：４９５を参照のこと。ＤＧＧＥが分析の方法として使用される場合、ＤＮＡは、例えば、ＰＣＲにより約４０ｂｐの高融点ＧＣリッチＤＮＡのＧＣクランプを付加することによって、完全には変性されないことを確実するように改変される。さらなる実施形態において、温度勾配は、コントロールおよびサンプルＤＮＡの移動度における差異を同定するために、変性剤勾配の代わりに使用される。例えば、ＲｏｓｅｎｂａｕｍおよびＲｅｉｓｓｎｅｒ（１９８７）Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｃｈｅｍ ２６５：１２７５３を参照のこと。

【０３８６】

点変異を検出するための他の技術の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸長。例えば、オリゴヌクレオチドプライマーは、既知の変異が中心的に配置されるように調製され得、次いで、完全なマッチが見出される場合にのみハイブリダイゼーションを許容する条件下で標的ＤＮＡにハ

イブリダイズされる。例えば、Ｓａｉｋｉら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２４：１６３）；Ｓａｉｋｉら（１９８９）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ ＵＳＡ ８６：６２３０を参照のこと。このような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドがハイブリダイズ膜に付着され、そして標識された標的ＤＮＡとハイブリダイズされる場合に、ＰＣＲ増幅された標的ＤＮＡまたは多くの異なる変異にハイブリダイズされる。

【０３８７】

あるいは、選択的ＰＣＲ増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術は、本発明と合わせて使用され得る。特異的増幅についてのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心において（その結果、増幅は、差次的ハイブリダイゼーションに依存する）（Ｇｉｂｂｓら（１９８９）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ １７：２４３７～２４４８）か、あるいは適切な条件下でミスマッチが妨げられ得るかまたはポリメラーゼ伸長を減少し得る、１つのプライマーの３’の最末端で、目的の変異を保有し得る（Ｐｒｏｓｓｎｅｒ（１９９３）Ｔｉｂｔｅｃｈ １１：２３８）。さらに、切断に基づく検出を行うために、変異領域に新規な制限部位を導入することは、切断に基づく検出を行うために望ましくあり得る。例えば、Ｇａｓｐａｒｉｎｉら（１９９２）Ｍｏｌ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｂｅｓ ６：１を参照のこと。特定の実施形態において、増幅はまた、増幅用Ｔａｑリガーゼを使用して実施され得ることが予測される。例えば、Ｂａｒａｎｙ（１９９１）Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ ８８：１８９を参照のこと。このような場合において、連結は、５’配列の３’末端に完全なマッチが存在する場合にのみ生じ、増幅の存在または非存在を探索することによって、特定の部位における既知の変異の存在を検出することを可能にする。

【０３８８】

本明細書中に記載される方法は、例えば、本明細書中に記載れる少なくとも１つのプローブ核酸または抗体試薬を含む、予めパッケージングされた診断キットを利用することによって実施され得、これは、例えば、ＮＯＶＸ遺伝子を含む疾患または疾病の症状または家族病歴を示す患者を診断するための臨床的設定において簡便に使用され得る。

【０３８９】

さらに、ＮＯＶＸが発現される任意の細胞型または組織（好ましくは、末梢血白血球）は、本明細書中に記載される予後アッセイにおいて利用され得る。しかし、有核細胞を含む任意の生物学的サンプル（例えば、頬粘膜細胞を含む）が、使用され得る。

【０３９０】

（薬理ゲノム学（Ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ））

ＮＯＶＸ活性（例えば、ＮＯＶＸ遺伝子発現）に対する刺激性または阻害性の影響を有する因子、すなわちモジュレーターは、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定されるように、障害（この障害としては、以下が挙げられる：代謝障害、糖尿病、肥満、感染症、食欲不振、癌関連悪液質、癌、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害、および造血障害、および種々の異常脂肪性浮腫（ｄｙｓｌｉｐｉｄｅｍｉａｓ）、肥満に関連する代謝障害、Ｘ代謝症候群（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　Ｘ）、および慢性疾患に関連する消耗障害、および種々の癌。）を（予防的または治療的に）処置するために個体に投与され得る。このような処置と合わせて、個体の薬理ゲノム学（すなわち、個体の遺伝子型と外来化合物または薬物に対するその個体の応答との間の関係についての研究）が、考慮され得る。治療剤の代謝における差異は、薬理学的に活性な薬物の用量と血中濃度との間の関係を変更することによって、重篤な毒性または治療の失敗を導き得る。従って、個体の薬理ゲノム学は、個体の遺伝子型の考慮に基づく予防的または治療的処置のために有効な薬剤（例えば、薬物）の選択を許容する。このような薬理ゲノム学は、さらに、適切な投薬量および治療剤レジメンを決定するために使用され得る。従って、ＮＯＶＸタンパク質の活性、ＮＯＶＸ核酸の発現、あるいは個体におけるＮＯＶＸ遺伝子の変異含量が決定されて、それによって個体の治療的または予防的処置のために適切な薬剤を選択し得る。

【０３９１】

薬理ゲノム学は、罹患した人おける変更された薬物の性質および異常な作用に起因して、薬物に応答する臨床的に有意な遺伝性変更を扱う。例えば、Ｅｉｃｈ

ｅｌｂａｕｍ、１９９６、Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｐｈｙｓｉｏｌ，２３：９８３～９８５およびＬｉｎｄｅｒ、１９９７、Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ，４３：２５４～２６６を参照のこと。一般に、２つの型の薬理ゲノム学状態が、区別され得る。薬物が身体に作用する方法を変更する１つの因子として伝達される遺伝的状態（変更された薬物作用）、または身体が薬物に作用する方法を変更する１つの因子として伝達される遺伝的状態（変更された薬物代謝）。これらの薬理ゲノム学状態は、稀な欠損としてか、または多型としてのいずれかで生じ得る。例えば、グルコース－６－リン酸デヒドロゲナーゼ（Ｇ６ＰＤ）欠損は、一般的な遺伝性酵素病であり、この主な臨床的合併症は、酸化剤薬物（抗マラリア剤、スルホンアミド、鎮痛薬、ニトロフラン）の摂取およびソラマメの摂食後の溶血である。

【０３９２】

例示的な実施形態として、薬物代謝酵素の活性は、薬物作用の強度および持続期間の両方の主要な決定因子である。薬物代謝酵素（例えば、Ｎ－アセチルトランスフェラーゼ２（ＮＡＴ２）およびシトクロムＰ４５０酵素ＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ２Ｃ１９）の遺伝的多型の発見は、幾人かの患者が予期される薬物効果を得ないか、または標準的かつ安全な用量の薬物を摂取した後に過大な薬物応答および深刻な毒性を示すことに関しての説明を提供した。これらの多型は、集団において２つの表現型（高い代謝能を持つ人（ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ　ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｒ）（ＥＭ）および低い代謝能を持つ人（ｐｏｏｒ　ｍｅｔａｂｏｌｉｚｅｒ）（ＰＭ））で表現される。ＰＭの有病率は、異なる集団の間で異なる。例えば、ＣＹＰ２Ｄ６をコードする遺伝子は高度に多型であり、そしていくらかの変異がＰＭにおいて同定されており、この全ては機能的ＣＹＰ２Ｄ６の非存在に至る。ＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ２Ｃ１９の低い代謝能を持つ人は、彼らが標準的な用量を受ける場合に、かなり頻繁に過大な薬物応答および副作用を経験する。代謝産物が活性な治療的部分である場合、そのＣＹＰ２Ｄ６形成代謝産物であるモルヒネによって媒介されるコデインの鎮痛効果について実証されるように、ＰＭは治療的応答を示さない。他の極端なものは、標準的な用量に応答しない、いわゆる超迅速な代謝能を持つ人である。最近、超迅速な代謝の基準となる

分子は、ＣＹＰ２Ｄ６遺伝子増幅に起因していることが同定されている。

【０３９３】

従って、ＮＯＶＸのタンパク質の活性、ＮＯＶＸの核酸の発現、あるいは個体におけるＮＯＶＸの遺伝子の変異内容を決定して、それによって、その個体の治療的または予防的処置のために適切な薬剤を選択し得る。さらに、薬理ゲノム学の研究を使用して、個体の薬物応答性の表現型の同定に対して薬物代謝酵素をコードする多型対立遺伝子の遺伝子型を適用し得る。この知見は、用量または薬物選択に適用される場合、有害な反応または治療の失敗を回避し得、従って、被験体をＮＯＶＸの調節因子（例えば、本明細書中に記載される例示的なスクリーニングアッセイの１つによって同定される調節因子）を用いて処置する場合に治療的または予防的効率を増強し得る。

【０３９４】

（臨床試験中の効果のモニタリング）

ＮＯＶＸの発現または活性（例えば、異常な細胞増殖および／または分化を調節する能力）に対する薬剤（例えば、薬物、化合物）の影響をモニタリングすることは、基本的な薬物スクリーニングおよび臨床試験に適用され得る。例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニングアッセイによって決定される、ＮＯＶＸの遺伝子発現、タンパク質レベルを増加するため、またはＮＯＶＸ活性をアップレギュレートする薬剤の効力は、減少したＮＯＶＸの遺伝子発現、タンパク質レベル、またはダウンレギュレートしたＮＯＶＸの活性を示す被験体の臨床試験においてモニターされ得る。あるいは、スクリーニングアッセイによって決定される、ＮＯＶＸの遺伝子発現、タンパク質レベルを減少、またはＮＯＶＸの活性をダウンレギュレートする薬剤の効力は、増加したＮＯＶＸの遺伝子発現、タンパク質レベル、またはアップレギュレートしたＮＯＶＸの活性を示す被験体の臨床試験においてモニターされ得る。このような臨床試験において、ＮＯＶＸの発現または活性、および好ましくは、例えば、細胞増殖または免疫障害に関与するような他の遺伝子が、「リードアウト（読み出し）（ｒｅａｄ　ｏｕｔ）」、すなわち、特定の細胞の免疫応答性のマーカーとして使用され得る。

【０３９５】

例えば、ＮＯＶＸを含む遺伝子（これは、ＮＯＶＸ活性（例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニングアッセイにおいて同定される）を調節する薬剤（例えば、化合物、薬物または低分子）を用いる処置によって、細胞内で調節される）が同定され得るが、これらに限定されない。従って、細胞性増殖障害に対する薬剤の効果を研究するために、例えば、臨床試験において、細胞が単離され得、そしてＲＮＡが調製され得、そしてＮＯＶＸおよびこの障害に関与する他の遺伝子の発現のレベルについて分析され得る。遺伝子発現のレベル（すなわち、遺伝子発現パターン）は、本明細書中に記載されるように、ノーザンブロット分析もしくはＲＴ－ＰＣＲによるか、あるいは産生されるタンパク質の量を測定することによるか、本明細書中に記載されるような方法の１つによるか、あるいはＮＯＶＸまたは他の遺伝子の活性のレベルを測定することによって、定量され得る。この様式で、この遺伝子発現パターンは、この薬剤に対する細胞の生理学的応答の指標であるマーカーとして作用し得る。従って、この応答状態は、この薬剤を用いる個体の処置の前、および処置の間の種々の時点で、決定され得る。

【０３９６】

１つの実施形態において、本発明は、薬剤（例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、タンパク質、ペプチド、核酸、ペプチド模倣物、低分子、または本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定される他の薬物候補物）を用いる、被験体の処置の効力をモニタリングするための方法を提供し、これは、以下の工程を包含する：（ｉ）薬剤の投与の前に、被験体から投与前サンプルを得る工程；（ｉｉ）この投与前サンプルにおいて、ＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡ、またはゲノムＤＮＡの発現のレベルを検出する工程；（ｉｉｉ）この被験体から１つ以上の投与後サンプルを得る工程；（ｉｖ）この投与後サンプルにおいて、ＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡ、またはゲノムＤＮＡの発現または活性のレベルを検出する工程；（ｖ）この投与前サンプルにおけるＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡ、またはゲノムＤＮＡの発現または活性のレベルを、この投与後サンプルにおけるＮＯＶＸのタンパク質、ｍＲＮＡ、またはゲノムＤＮＡの発現または活性のレベルと比較する工程；ならびに（ｖｉ）従って、この被験体に対する薬剤の投与を変更する工程。例えば、この薬剤の増加した投与は、検出され

るよりも高いレベルにＮＯＶＸの発現または活性を増加することが（すなわち、この薬剤の効力を増加すること）望ましくあり得る。あるいは、この薬剤の減少した投与は、検出されるよりも低いレベルにＮＯＶＸの発現または活性を減少することが（すなわち、この薬剤の効力を減少すること）望ましくあり得る。

【０３９７】

（処置方法）

本発明は、異常なＮＯＶＸの発現または活性に関連する障害の危険性のある（または感受性）か、またはこの障害を有する被験体を処置する予防的および治療的の両方の方法を提供する。このように関連する疾患または障害としては、例えば、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、先天性心欠損症、大動脈狭窄症、心房中隔欠損症（ＡＳＤ）、房室（Ａ－Ｖ）管欠損症、動脈管、肺動脈弁狭窄症、大動脈弁下部狭窄症、心室中隔欠損症（ＶＳＤ）、弁疾患、結節硬化症、強皮症、肥満症、移植、副腎脳白質ジストロフィー、先天性副腎過形成、前立腺癌、新形成；腺癌、リンパ腫、子宮癌、受胎能、血友病、凝固能亢進、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全症、対宿主性移植片病、ＡＩＤＳ、気管支炎ぜん息、クーロン病；多発性硬化症、オールブライト遺伝性骨形成異常症の処置、ならびに他の疾患、障害および状態など。

【０３９８】

これらの処置方法は、以下により詳細に記載される。

【０３９９】

（疾患および障害）

（その疾患または障害に罹患していない被験体と比較して）増加したレベルまたは生物学的活性によって特徴付けられる疾患および障害は、活性を拮抗する（すなわち、低減または阻害する）治療剤を用いて処置され得る。活性を拮抗する治療剤は、治療的または予防的な様式で、投与され得る。利用され得る治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：（ｉ）上記ペプチド、またはそのアナログ、誘導体、フラグメントもしくはホモログ；（ｉｉ）上記ペプチドに対する抗体；（ｉｉｉ）上記ペプチドをコードする核酸；（ｉｖ）相同組換えによって上記ペプチドの内因性機能を「ノックアウトする」ために利用され

る、アンチセンス核酸および「機能不全性」である（すなわち、上記ペプチドに対するコード配列のコード配列内の異種挿入に起因する）核酸の投与、（例えば、Ｃａｐｅｃｃｈｉ、１９８９、Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４４：１２８８～１２９２を参照のこと）；または（ｖ）上記ペプチドとその結合パートナーとの間の相互作用を変化させる、調節因子（すなわち、インヒビター、アゴニストおよびアンタゴニスト（本発明のさらなるペプチド模倣物または本発明のペプチドに対して特異的な抗体を含む））。

【０４００】

（その疾患または障害に罹患していない被験体と比較して）減少したレベルまたは生物学的活性によって特徴付けられる疾患および障害は、活性を増加させる（すなわち、活性に対するアゴニストである）治療剤を用いて処置され得る。活性をアップレギュレートする治療剤は、治療的または予防的な様式で、投与され得る。利用され得る治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：上記ペプチド、またはそのアナログ、誘導体、フラグメントもしくはホモログ；あるいはバイオアベイラビリティーを増加させるアゴニスト。

【０４０１】

増加したレベルまたは減少したレベルは、ペプチドおよび／またはＲＮＡを定量することによって、容易に検出され得る。この定量は、患者の組織サンプルを（例えば、生検組織から）入手し、そしてそのサンプルを、その発現したペプチド（または上記ペプチドのｍＲＮＡ）のＲＮＡレベルまたはペプチドレベル、構造および／または活性をインビトロでアッセイすることによる。当該分野において周知の方法としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イムノアッセイ（例えば、ウェスタンブロット分析、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）ポリアクリルアミドゲル電気泳動が後に続く免疫沈降、免疫細胞化学などによる）および／またはｍＲＮＡの発現を検出するためのハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、ノーザンアッセイ、ドットブロット、インサイチュハイブリダイゼーションなど）。

【０４０２】

（予防的方法）

１つの局面において、本発明は、被験体において異常なＮＯＶＸの発現または活性と関連する疾患または状態を、ＮＯＶＸの発現または少なくとも１つのＮＯＶＸ活性を調節する薬剤をこの被験体に投与することによって予防するための方法を提供する。異常なＮＯＶＸの発現または活性によって引き起こされるかまたはこれらに起因する、疾患にかかる危険がある被験体は、例えば、本明細書中に記載の診断アッセイまたは予後アッセイのいずれか、またはそれらの組み合わせによって、同定され得る。予防薬剤の投与は、疾患または障害が予防されるか、あるいはその進行を遅らせられるように、このＮＯＶＸ異常の特徴である症状の発現の前に行い得る。このＮＯＶＸ異常の型に依存して、例えば、ＮＯＶＸアゴニスト薬剤またはＮＯＶＸアンタゴニスト薬剤が、その被験体を処置するために使用され得る。その適切な薬剤は、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイに基づいて決定され得る。本発明の予防方法は、以下の小節において、さらに議論される。

【０４０３】

（治療方法）

本発明の別の局面は、治療目的のためにＮＯＶＸの発現または活性を調節する方法に関する。本発明の調節方法は、細胞を、その細胞に関するＮＯＶＸタンパク質活性の活性のうちの１つ以上を調節する薬剤と接触させる工程を包含する。ＮＯＶＸタンパク質活性を調節する薬剤は、核酸またはタンパク質、ＮＯＶＸタンパク質の天然に存在する同族リガンド、ペプチド、ＮＯＶＸペプチド模倣物、または他の低分子のような、本明細書中に記載されるような薬剤であり得る。１つの実施形態において、この薬剤は、ＮＯＶＸタンパク質活性のうちの１つ以上を刺激する。このような刺激薬剤の例としては、活性なＮＯＶＸタンパク質、およびその細胞に導入されたＮＯＶＸをコードする核酸分子が挙げられる。別の実施形態において、この薬剤は、ＮＯＶＸタンパク質活性のうちの１つ以上を阻害する。このような阻害薬剤の例としては、アンチセンスＮＯＶＸ核酸分子、および抗ＮＯＶＸ抗体が挙げられる。これらの調節方法は、インビトロで（例えば、その薬剤とともにその細胞を培養することによって）、あるいはインビボで（例えば、被験体にその薬剤を投与することによって）実施され得る。このように、

本発明は、ＮＯＶＸのタンパク質または核酸分子の、異常な発現または異常な活性によって特徴付けられる、疾患または障害に罹患した個体を処置する方法を提供する。１つの実施形態において、この方法は、ＮＯＶＸの発現または活性を調節する（例えば、アップレギュレートまたはダウンレギュレートする）薬剤（例えば、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイによって同定される薬剤）あるいはそのような薬剤の組み合わせを投与する工程を包含する。別の実施形態において、この方法は、ＮＯＶＸのタンパク質または核酸分子を、低減したかまたは異常な、ＮＯＶＸの発現または活性を補償するための治療として、投与する工程を包含する。

【０４０４】

ＮＯＶＸ活性の刺激は、ＮＯＶＸが異常にダウンレギュレートされている状況、および／またはＮＯＶＸ活性の増加が有益な効果を有するようである状況において、望ましい。このような状況の１つの例は、被験体が、異常な細胞増殖および／または細胞分化によって特徴付けられる障害（例えば、癌または免疫関連）を有する場合である。このような状況の別の例は、被験体が妊娠性疾患（例えば、プレクランプシア（ｐｒｅｃｌａｍｐｓｉａ））を有する場合である。

【０４０５】

（治療剤の生物学的効果の決定）

本発明の種々の実施形態において、適切なインビトロまたはインビボアッセイを行って、特定の治療剤の効果およびその投与が罹患組織の処置を示すか否かを決定する。

【０４０６】

種々の特定の実施形態において、インビトロアッセイが患者の障害に関与する代表的な細胞型で行われ、所定の治療剤がこの細胞型に対して所望の効果を発揮するか否かを決定し得る。治療において使用する化合物は、ヒト被験体において試験する前に適切な動物モデル系において試験され得る。これらの動物モデル系としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなど。同様に、インビボ試験については、当該分野で公知の任意の動物モデル系が、ヒト被験体に対する投与の前に使用され得る。

【０４０７】

（本発明の組成物の予防的用途および治療的用途）

本発明のＮＯＶＸ核酸およびタンパク質は、以下を含むが、これらに限定されない種々の障害に関連する強力な予防的適用および治療的適用に有用である：代謝障害、糖尿病、肥満症、感染症、食欲不振、癌関連癌、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害、造血障害、および種々の異常脂肪性浮腫（ｄｙｓｌｉｐｉｄｅｍｉａｓ）、肥満に関連する代謝障害、Ｘ代謝症候群（ｍｅｔａｂｏｌｉｃ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ　Ｘ）、および慢性疾患に関連する消耗疾患、および種々の癌。

【０４０８】

例のように、本発明のＮＯＶＸタンパク質をコードするｃＤＮＡは、遺伝子治療に有用であり、そしてこのタンパク質は、遺伝子治療を必要とする被験体に投与される場合、有用であり得る。非制限的例示として、本発明の組成物は、代謝障害、糖尿病、肥満、感染症、食欲不振、癌関連悪液質、癌、神経変性疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、免疫障害、造血障害、および種々の異常脂肪性浮腫（ｄｙｓｌｉｐｉｄｅｍｉａｓ）に罹患した患者の処置についての効力を有する。

【０４０９】

本発明のＮＯＶＸタンパク質をコードする新規の核酸、およびＮＯＶＸタンパク質の両方、またはそれらのフラグメントは、診断適用に有用で有り得る。ここで、核酸またはタンパク質の存在または量が評価される。さらなる用途は、抗菌分子（すなわち、いくつかのペプチドは、抗菌特性を有することが見出されている）としての用途である。これらの材料は、治療的または診断的な方法における用途に関する本発明の新規の物質に免疫特異的に結合する抗体の生成においてさらに有用である。

【０４１０】

（等価物）

特定の実施形態は、詳細に本明細書中に開示されているが、これは、例証の目的のための例として開示され、そして前記の添付される特許請求の範囲に関して

、制限することを意図しない。特に、種々の置換、変更、および改変が、特許請求の範囲により規定されるような発明の精神および範囲から逸脱することなく、本発明に対してなされ得ることが、本発明により意図される。核酸出発物質、目的のクローン、ライブラリーの型の選択は、本明細書中に記載される実施形態の知見を用いると当業者に慣用的な内容であると考えられる。他の局面、利点、および改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内であると考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/07116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C12N15/12 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/21 C12N5/10
G01N33/68 C12Q1/68 A61K38/17 A61K31/70 A61K39/395

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)
IPC 7 C12N C07K C12Q G01N A61K

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, SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, WPI Data, EMBL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 867 508 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 30 September 1998 (1998-09-30) the whole document --- -/--	1-24, 26-50

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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	Date of mailing of the international search report
13 November 2001	26. 02. 2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer
LE CORNEC N.D.R.

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/07116

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EMBL [Online] U86270, accession number U86270, 10 March 1998 (1998-03-10) S. ROUQUIER ET AL: "Homo sapiens olfactory receptor (OR5-40) gene, partial cds." XP002182649 * 100% identity in 649 nt overlap with seq ID no1,3 and 5 * abstract -& S. ROUQUIER ET AL: "Distribution of Olfactory receptor genes in the human genome" NATURE GENETICS, vol. 18, no. 3, 10 March 1998 (1998-03-10), pages 243-250, XP002111208 ---	5-14,19
X	DATABASE EMBL [Online] AL133267, accession number AL133267, 30 November 1999 (1999-11-30) S. WILLIAMS: "Human DNA sequence from clone RP3-408B20 on chromosome 6. Contains a gene and 2 pseudogenes for 7 transmembrane receptor (rhodopsin family= (olfactory receptor like) proteins and a gene for a novel protein similar to 60S acidic ribosomal protein P2 (RPLP2), ESTs; STSs and GSSs." XP002182650 cited in the application * 100% identity in 993 nt overlap with seq id NO.1 (1-993:20694-21686) * abstract ---	1-14,19
A	DATABASE EMBL [Online] RNOL1RECE, accession number L34074, 28 June 1995 (1995-06-28) G. DRUTEL ET AL: "Rat OL1 receptor gene, complete cds." XP002182651 abstract & G. DRUTEL ET AL: "Cloning of OL1, a putative olfactory receptor and its expression in the developping rat heart" RECEPT CHANNELS, vol. 3, no. 1, 1995, pages 33-40, ---	1-14
P,X	DATABASE EMBL [Online] HSA302593, accession number AJ302593, 6 January 2001 (2001-01-06) A. EHLERS: "Homo sapiens 6M1-10*02 gene for olfactory receptor, cell line KR3598" XP002182652 cited in the application abstract --- -/--	1-14,19

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/07116

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 01 27158 A (FUCHS TANIA ;GLUSMAN GUSTAVO (IL); LANCET DORON (IL); YEDA RES & D) 19 April 2001 (2001-04-19) sequence ID no. 242, 591, 823 and 1523 claims examples -----	1-24, 26-50

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/07116

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 26-35 and 46-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body (rule 39.1 IV PCT), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.: 25
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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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. [X] 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.:

1-50 (all partially)

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 01/07116

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 25

Claim 25 refers to a method of for modulating the activity of the polypeptide NOVX using compound that binds to said polypeptide without giving a true technical characterization. Moreover, no such compounds are defined in the application. In consequence, the scope of said claim is ambiguous and vague, and its subject-matter is not sufficiently disclosed and supported (Art.5/6 PCT).
No meaningful search can be carried out for such purely speculative claims whose wording is, in fact, a mere recitation of the result to be achieved.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

International Application No. PCT/US 01/07116

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptors NOV1a, NOV1b and NOV1c represented respectively by the amino acid sequences ID no.2, 4 and 6 and their respective corresponding DNA sequences ID no.1, 3 and 5. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

2. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptors NOV2a, NOV2b, NOV2c and NOV2d represented respectively by the amino acid sequences ID no.8, 10, 12 and 14 and their respective corresponding DNA sequences ID no.7, 9, 11 and 13. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

3. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV3 represented by the amino acid sequence ID no.16 and its corresponding DNA sequence ID no.15. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

4. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV4 represented by the amino acid sequence ID no.18 and its corresponding DNA sequences ID no.17 and 19. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

5. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV5 represented by the amino acid sequence ID no.21 and its corresponding DNA sequence ID no.20. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

6. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV6 represented by the amino acid sequence ID no.23 and its corresponding DNA sequence ID no.22. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

7. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV7 represented by the amino acid sequence ID no.25 and its corresponding DNA sequence ID no.24. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

International Application No. PCT/US 01/07116

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

8. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV8 represented by the amino acid sequence ID no.27 and its corresponding DNA sequence ID no.26. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

9. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV9 represented by the amino acid sequence ID no.29 and its corresponding DNA sequence ID no.28. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

10. Claims: 1-50 all partially

Olfactory receptor NOV10 represented by the amino acid sequence ID no.31 and its corresponding DNA sequence ID no.30. Antibodies. therapeutic and diagnostic uses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/07116

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0867508	A	30-09-1998	US	5874243 A	23-02-1999
			EP	0867508 A2	30-09-1998
			JP	11028094 A	02-02-1999
WO 0127158	A	19-04-2001	AU	1326201 A	13-02-2001
			AU	2903701 A	23-04-2001
			AU	6118100 A	13-02-2001
			WO	0107093 A1	01-02-2001
			WO	0107094 A1	01-02-2001
			WO	0127158 A2	19-04-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	識別記号	FI		ﾃｰﾏｺｰﾄﾞ(参考)
Ａ６１Ｐ	1/00	Ａ６１Ｐ	3/10	４Ｃ０８４
	3/00		7/00	４Ｃ０８５
	3/10		9/00	４Ｈ０４５
	7/00		11/00	
	9/00		13/00	
	11/00		19/00	
	13/00		25/00	
	19/00		27/00	
	25/00		31/00	
	27/00		35/00	
	31/00		37/00	
	35/00	Ｃ０７Ｋ	14/705	
	37/00		16/28	
Ｃ０７Ｋ	14/705	Ｃ１２Ｎ	1/15	
	16/28		1/19	
Ｃ１２Ｎ	1/15		1/21	
	1/19	Ｃ１２Ｑ	1/02	
	1/21		1/68	Ａ
	5/10	Ｇ０１Ｎ	33/15	Ｚ
Ｃ１２Ｑ	1/02		33/50	Ｚ
	1/68		33/53	Ｄ
Ｇ０１Ｎ	33/15			Ｍ
	33/50		33/566	
	33/53		33/574	Ｚ
		Ｃ１２Ｐ	21/08	
	33/566	Ｃ１２Ｎ	15/00	ＺＮＡＡ
	33/574		5/00	Ａ
// Ｃ１２Ｐ	21/08	Ａ６１Ｋ	37/02	

(31)優先権主張番号　６０／１８７，２４８
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／１８７，２４９
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／１８７，２５０
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／１８７，２５３
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／１８７，２９５
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／１８７，２９６
(32)優先日　平成12年３月６日(2000．3．6)
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）

(31)優先権主張番号　６０／１８７，５６３
(32)優先日　　平成12年３月７日(2000．3．7)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２１９，８５４
(32)優先日　　平成12年７月21日(2000．7．21)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２２０，２６３
(32)優先日　　平成12年７月24日(2000．7．24)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２２１，９４２
(32)優先日　　平成12年７月31日(2000．7．31)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２５７，６００
(32)優先日　　平成12年12月21日(2000．12．21)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(31)優先権主張番号　６０／２６０，２８５
(32)優先日　　平成13年１月８日(2001．1．8)
(33)優先権主張国　　米国（ＵＳ）
(81)指定国　　ＥＰ(ＡＴ，ＢＥ，ＣＨ，ＣＹ，ＤＥ，ＤＫ，ＥＳ，ＦＩ，ＦＲ，ＧＢ，ＧＲ，ＩＥ，ＩＴ，ＬＵ，ＭＣ，ＮＬ，ＰＴ，ＳＥ，ＴＲ)，ＯＡ(ＢＦ，ＢＪ，ＣＦ，ＣＧ，ＣＩ，ＣＭ，ＧＡ，ＧＮ，ＧＷ，ＭＬ，ＭＲ，ＮＥ，ＳＮ，ＴＤ，ＴＧ)，ＡＰ(ＧＨ，ＧＭ，ＫＥ，ＬＳ，ＭＷ，ＭＺ，ＳＤ，ＳＬ，ＳＺ，ＴＺ，ＵＧ，ＺＷ)，ＥＡ(ＡＭ，ＡＺ，ＢＹ，ＫＧ，ＫＺ，ＭＤ，ＲＵ，ＴＪ，ＴＭ)，ＡＥ，ＡＧ，ＡＬ，ＡＭ，ＡＴ，ＡＵ，ＡＺ，ＢＡ，ＢＢ，ＢＧ，ＢＲ，ＢＹ，ＢＺ，ＣＡ，ＣＨ，ＣＮ，ＣＯ，ＣＲ，ＣＵ，ＣＺ，ＤＥ，ＤＫ，ＤＭ，ＤＺ，ＥＥ，ＥＳ，ＦＩ，ＧＢ，ＧＤ，ＧＥ，ＧＨ，ＧＭ，ＨＲ，ＨＵ，ＩＤ，ＩＬ，ＩＮ，ＩＳ，ＪＰ，ＫＥ，ＫＧ，ＫＰ，ＫＲ，ＫＺ，ＬＣ，ＬＫ，ＬＲ，ＬＳ，ＬＴ，ＬＵ，ＬＶ，ＭＡ，ＭＤ，ＭＧ，ＭＫ，ＭＮ，ＭＷ，ＭＸ，ＭＺ，ＮＯ，ＮＺ，ＰＬ，ＰＴ，ＲＯ，ＲＵ，ＳＤ，ＳＥ，ＳＧ，ＳＩ，ＳＫ，ＳＬ，ＴＪ，ＴＭ，ＴＲ，ＴＴ，ＴＺ，ＵＡ，ＵＧ，ＵＳ，ＵＺ，ＶＮ，ＹＵ，ＺＡ，ＺＷ
(72)発明者　マジュンダー，　クムド
アメリカ合衆国　コネチカット　06905，　スタンフォード，　シルバー　ヒル　レーン　140
(72)発明者　ミシュラ，　ビシュヌ　エス．
アメリカ合衆国　コネチカット　06405，　ブランフォード，　イースト　メイン　ストリート　309　ナンバー306
(72)発明者　リ，　リ
アメリカ合衆国　コネチカット　06410，　チェシアー，　オーク　ストリート　478

(72)発明者 バウンガートナー, ジェイソン シー.
アメリカ合衆国 コネチカット 06460, ミルフォード, ダーウッド アベニュー 122
(72)発明者 スパイテック, キンバリー エイ.
アメリカ合衆国 コネチカット 06511, ニュー ヘイブン, コート ストリート 28 ナンバー１
(72)発明者 トカーネフ, フェリザー ティー.
アメリカ合衆国 フロリダ 32601, ゲインズビル, エスダブリュー ２エヌディー アベニュー 1216, アパートメント 156

Ｆターム(参考) 2G045 AA40 DA12 DA13 DA14 DA36 DA78 FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 BA63 CA02 CA04 CA09 DA02 DA06 EA02 EA04 GA11 GA18 GA19 HA03 HA14
4B063 QA01 QA18 QA19 QQ02 QQ20 QQ42 QR32 QR38 QR41 QR55 QR59 QR69 QR80 QR82 QS12 QS24 QS25 QS28 QS34 QS39 QX01 QX07
4B064 AG27 CA10 CA19 CC24 DA01 DA13
4B065 AA26X AA90X AA91X AA93Y AB01 AC14 BA01 CA24 CA44 CA46
4C084 AA02 AA06 AA07 AA13 BA01 BA22 BA23 CA53 CA56 DB63 NA14 ZA022 ZA332 ZA362 ZA512 ZA592 ZA662 ZA812 ZA962 ZB072 ZB262 ZB322 ZC212 ZC352
4C085 AA13 AA14 BB11 DD61 EE01
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA50 DA76 DA86 EA20 EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	G蛋白偶联受体相关多肽		
公开(公告)号	JP2003525633A	公开(公告)日	2003-09-02
申请号	JP2001565900	申请日	2001-03-05
[标]申请(专利权)人(译)	CURAGEN CORP		
申请(专利权)人(译)	Kyurajen公司		
[标]发明人	パディガルムラリドハラ バーゲスキャサリンイー マジュンダークムド ミシュラビシュヌエス リリ バウンガートナージェイソンシー スパイテックキンバリーエイ トカーネフフェリザーティー		
发明人	パディガル, ムラリドハラ バーゲス, キャサリン イー. マジュンダー, クムド ミシュラ, ビシュヌ エス. リ, リ バウンガートナー, ジェイソン シー. スパイテック, キンバリー エイ. トカーネフ, フェリザー ティー.		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P1/00 A61P3/00 A61P3/10 A61P7/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P13/00 A61P19/00 A61P25/00 A61P27/00 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/00 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/08 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566 G01N33/574		
CPC分类号	A61K38/00 A61K39/00 A61P1/00 A61P3/00 A61P11/00 A61P13/00 A61P19/00 A61P25/00 A61P27/00 A61P31/00 A61P35/00 C07K14/705 C07K2317/21 C07K2317/622		
FI分类号	A61K39/395.D A61K39/395.N A61K48/00 A61P1/00 A61P3/00 A61P3/10 A61P7/00 A61P9/00 A61P11/00 A61P13/00 A61P19/00 A61P25/00 A61P27/00 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/00 C07K14/705 C07K16/28 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 G01N33/574.Z C12P21/08 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA40 2G045/DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA78 2G045/FB02 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA63 4B024/CA02 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/EA02 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/GA18 4B024/GA19 4B024/HA03 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ20 4B063/QQ42 4B063/QR32 4B063/QR38 4B063/QR41 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR69 4B063/QR80 4B063/QR82 4B063/QS12 4B063/QS24 4B063/QS25 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QS39 4B063/QX01 4B063/QX07 4B064/AG27 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA26X 4B065/AA90X 4B065/AA91X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA01 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA06 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/BA23 4C084/CA53 4C084/CA56 4C084/DB63 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA332 4C084/ZA362 4C084/ZA512 4C084/ZA592 4C084/ZA662 4C084/ZA812 4C084/ZA962 4C084/ZB072 4C084/ZB262 4C084/ZB322 4C084/ZC212 4C084/ZC352 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BB11 4C085/DD61 4C085/EE01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		

优先权	60/186606 2000-03-03 US 60/187247 2000-03-06 US 60/187248 2000-03-06 US 60/187249 2000-03-06 US 60/187250 2000-03-06 US 60/187253 2000-03-06 US 60/187295 2000-03-06 US 60/187296 2000-03-06 US 60/187563 2000-03-07 US 60/219854 2000-07-21 US 60/220263 2000-07-24 US 60/221942 2000-07-31 US 60/257600 2000-12-21 US 60/260285 2001-01-08 US
外部链接	Espacenet

摘要(译)

本文公开了编码G蛋白偶联的受体相关多肽的核酸序列。 还公开了由这些核酸序列编码的多肽，和与该多肽免疫特异性结合的抗体，以及这些多肽的衍生物，变体，变体，抗体的多核苷酸或片段。 .. 本发明进一步公开了用于诊断，治疗和预防涉及这些新型人核酸和蛋白质中的任何一种的疾病的治疗，诊断和研究方法。