(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2010-535825

(P2010-535825A)

(43)公表日　平成22年11月25日(2010.11.25)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/00	***(2006.01)***	A61K	45/00	ZNA	2G045
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P	25/00		4B024
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P	25/28		4B063
A61P 25/16	***(2006.01)***	A61P	25/16		4C084
A61K 31/713	***(2006.01)***	A61K	31/713		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 109 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-520478 (P2010-520478)
(86)(22)出願日　平成20年8月11日 (2008.8.11)
(85)翻訳文提出日　平成22年3月17日 (2010.3.17)
(86)国際出願番号　PCT/EP2008/006608
(87)国際公開番号　WO2009/021708
(87)国際公開日　平成21年2月19日 (2009.2.19)
(31)優先権主張番号　60/955,610
(32)優先日　平成19年8月13日 (2007.8.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　591013229
バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド
ＢＡＸＴＥＲ　ＩＮＴＥＲＮＡＴＩＯＮＡＬ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　６００１５　イリノイ州、ディアフィールド、ワン・バクスター・パークウェイ　（番地なし）

最終頁に続く

(54)【発明の名称】多発性硬化症、アルツハイマー病およびパーキンソン病を処置するためのケモカインのＩＶＩＧ調節

(57)【要約】
本発明は、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）で治療された患者で過剰発現または過小発現されることが示される分子マーカーを使用して、ＭＳ、例えば、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）、アルツハイマー病、およびパーキンソン病を含む、脳の炎症性疾患と関連する疾患の治療の予後を提供するための方法を提供する。また、ＭＳ、例えば、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）、アルツハイマー病、およびパーキンソン病の治療または予防に有用である化合物を同定する方法も提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）で治療された被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の予後を提供する方法であって、
（ａ）ＩＶＩＧで治療された該被験体からの生体サンプルを、表３ａ、表３ｂ、および表４に示される、核酸および対応するタンパク質配列からなる群より選択される、少なくとも１つのマーカーに特異的に結合する試薬と接触させるステップと、
（ｂ）該マーカーが該サンプルで過剰発現または過小発現されているか否かを判定し、それにより、ＩＶＩＧで治療された被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病の予後を提供するステップと、
を含む、方法。
【請求項２】
前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記試薬は、抗体である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記抗体は、モノクローナルである、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記試薬は、核酸である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記試薬は、オリゴヌクレオチドである、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記試薬は、ＲＴ　ＰＣＲプライマーセットである、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記サンプルは、血液サンプルである、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記血液サンプルは、Ｔ細胞を含む、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記サンプルは、脳脊髄液である、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記少なくとも１つのマーカーは、ケモカインである、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記ケモカインは、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５、ＣＣＬ１３、およびＸＣＬ２からなる群より選択される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定する方法であって、
（ａ）化合物を、表３ａ、表３ｂ、表３ｃ、表３ｄ、および表４に示される、核酸および対応するタンパク質配列からなる群より選択される、マーカーを発現する細胞を含むサンプルと接触させるステップと、
（ｂ）該マーカーに対する該化合物の機能的効果を判定し、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定するステップと、
を含む、方法。
【請求項１４】
前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記機能的効果は、前記マーカーの発現の増加または減少である、請求項１３に記載の方

法。
【請求項１６】
前記機能的効果は、前記マーカーの活性の増加または減少である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１７】
前記化合物は、小分子である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１８】
前記化合物は、ｓｉＲＮＡである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１９】
前記化合物は、リボザイムである、請求項１３に記載の方法。
【請求項２０】
前記化合物は、抗体である、請求項１３に記載の方法。
【請求項２１】
前記抗体は、モノクローナルである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ３、およびＣＣＬ１３からなる群より選択されるケモカインに結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、ケモカインの細胞シグナル伝達を不活性化するのに十分であり、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。
【請求項２３】
前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ３、およびＣＣＬ１３の受容体からなる群より選択されるケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、該ケモカイン受容体を不活性化するのに十分であり、それにより、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。
【請求項２５】
前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
被験体における多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する方法であって、該被験体に、ＸＣＬ２ケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与するステップを含み、該有効量は、該ＸＣＬ２ケモカイン受容体を活性化するのに十分であり、それにより、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を治療または予防する、方法。
【請求項２７】
前記多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である、請求項２６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
この出願は、２００７年８月１３日に出願された、ＵＳＳＮ第６０／９５５，６１０号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）への優先権を主張する。
【０００２】
連邦により支援された研究開発の下で行われた発明の権利に関する宣言
該当なし。

【０００３】
「配列表」、表、またはコンピュータプログラム一覧付属書類の参照をコンパクトディスクで提出する
該当なし。
【背景技術】
【０００４】
多発性硬化症（ＭＳ）は、中枢神経系の最も一般的な自己免疫炎症性疾患である。それは、神経学的欠損を引き起こす中枢神経系の白質の脱髄性病変によって特徴付けられる（非特許文献１）。疾患の病因は、免疫細胞、主に活性化Ｔ細胞の脳の中への浸潤と関連する（非特許文献１）。この浸潤は、血液脳関門の崩壊を伴う（非特許文献２）。
【０００５】
静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）は、ＭＳを含む、いくつかの自己免疫疾患の治療で有効であることが示されている（非特許文献１）が、ＩＶＩＧの免疫調節活性の基礎となる正確な作用機序は、完全には説明されていない。自己免疫および炎症性疾患に罹患している患者におけるＩＶＩＧの免疫調節効果を説明しようとする、いくつかのモデルがある（非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５）。これらのモデルは、Ｆｃγ受容体媒介免疫調節（非特許文献６）、イディオタイプ／抗イディオタイプネットワークの変調（非特許文献７）、免疫刺激微生物生産物の排除（非特許文献８）、およびサイトカインおよびケモカインに対する中和抗体（非特許文献９）を含む。Ｔｈ１およびＴｈ２再傍免疫反応性の間の均衡を修飾する、および抗体／補体複合体の形成を阻害する、ＩＶＩＧの潜在能力も実証されている（非特許文献１０、Ｂａｙｒｙ Ｊ．ら、Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｉｎ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ：Ａｎ ｉｎｓｉｇｈｔ ｉｎｔｏ ｔｈｅ ｉｍｍｕｎｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ）。
【０００６】
ＭＳ患者におけるＩＶＩＧの有益な効果が、多数の公開臨床試験によって（Ｂａｓｔａ Ｍ．ら、Ｂｌｏｏｄ，７７：３７６－８０（１９９１））、および４つの無作為二重盲式臨床研究（Ｓｏｒｅｎｓｅｎ Ｐ．Ｓ．ら、Ｅｕｒ Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ，９：５５７－５６３（２００２）、Ｓｔｒａｓｓｅｒ－Ｆｕｃｈｓ Ｓ．ら、Ｍｕｌｔ Ｓｃｌｅｒ，２：９－１３（２０００）、Ｓｏｒｅｎｓｅｎ Ｐ．Ｓ．ら、Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，５０：１２７３－１２８１（１９９８）、Ｌｅｗａｎｓｋａ Ｍ．ら、Ｅｕｒ Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ，９：５６５－５７２（２００２））によって示された。ＩＶＩＧは、ＭＳ患者における再発率、および脳の磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）で見られるガドリニウム増強病変の数を減少させた（Ｄｕｄｅｓｅｋ Ａ．ａｎｄ Ｚｅｔｔｌ Ｕ．Ｋ．，Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ，２５３；Ｖ／５０－Ｖ／５８））。さらに、ＩＶＩＧは、活性化末梢Ｔ細胞の増殖を抑制することが示された（Ｂａｙｒｙ Ｊ．ら、Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ，４：２１７－２２１（２００３）、Ｓｔａｎｇｅｌ Ｍ．ａｎｄ Ｇｏｌｄ Ｒ．，Ｎｅｒｖｅｎａｒｚｔ，（２００５））。自己反応性末梢Ｔ細胞は、血液脳関門を横断することができ、脳の炎症に関与する主要エフェクター細胞であると考えられる（非特許文献１、Ｈｅｌｌｉｎｇ Ｎ．ら、Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｓ．，１：２７－５１（２００２））。したがって、ＩＶＩＧによるＴ細胞機能の変調は、ＭＳ患者で見られるＩＶＩＧの有益な治療効果を説明することができる。
【０００７】
近年、本発明者らは、ＩＶＩＧが、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）の急性増悪期患者に対する効果的な代替治療であると示した（Ｅｌｏｖａａｒａ Ｉ．ら、Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｉｎ ｉｓ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ａｎｄ ｗｅｌｌ ｔｏｌｅｒａｔｅｄ ｉｎ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ＭＳ Ｒｅｌａｐｓｅ、原稿提出済み）。末梢自己反応性Ｔ細胞がＭＳにおける脳の炎症に関与すると考えられるため、本発明者らは、ＩＶＩＧで治療される急性増悪期のＭＳ患者の末梢Ｔ細胞において様々に調節される遺伝子を識別することに着手した。本発明者らは、遺伝子発現プ

ロファイルの違いが、ＩＶＩＧ治療の潜在的な作用機序に関する重要な情報を提供することができると推論した。さらに、遺伝子発現プロファイルの変化は、治療の成功を予測する予後マーカーを提供することができる。そのようなマーカーはまた、新しい治療薬を開発するための標的を識別するのにも役立つことができた。

【０００８】

さらに、増加する証拠は、ＭＳだけでなく、アルツハイマー病およびパーキンソン病の病因でも脳の炎症が果たす役割を示唆している（例えば、Ｗｉｌｍｓら、Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．１３：１９２５（２００７）を参照）。特定のミクログリアでは、常在先天性免疫細胞が、脳の炎症過程で主要な役割を果たし、ＭＳだけでなく、アルツハイマー病およびパーキンソン病とも関連することが知られている（例えば、Ｙａｍａｍｏｔｏら、Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ　１６６：１４７５（２００６）、Ｈｕａｎｇら、ＦＡＳＥＢ　１９：７６１（２００５）、Ｋｉｍら、Ｅｘｐ．Ａｎｄ　Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．３８：３３３（２００６）を参照）。したがって、本発明は、静脈内免疫グロブリン治療の投与と関連する治療の成功を予測する新しい予後マーカー、ならびに、ＭＳ、例えば、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）、パーキンソン病、またはアルツハイマー病の治療で活用されてもよい、新しい治療標的を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｓｏｓｐｅｄｒａ　Ｍ．ａｎｄ　Ｍａｒｔｉｎ　Ｒ．，　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｍｕｌｔｉｐｌｅ　Ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ．Ａｎｎｕ　Ｒｅｖ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．，（２００５）２３：６８３－７４７

【非特許文献２】ｖａｎ　Ｈｏｒｓｓｅｎ　Ｊ．ら、Ｊ　Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ　Ｅｘｐ　Ｎｅｕｒｏｌ．，（２００７）６６：３２１－８

【非特許文献３】Ｋａｚａｔｃｈｋｉｎｅ　Ｍ．Ｄ．ら、Ｍｕｌｔ　Ｓｃｌｅｒ，（２０００）２：２４－６

【非特許文献４】Ｋａｚａｔｃｈｋｉｎｅ　Ｍ．Ｄ．ら、Ｍｕｌｔ　Ｓｃｌｅｒ，（２０００）３３：２４－２６

【非特許文献５】Ｔｒｅｂｓｔ　Ｃ．ａｎｄ　Ｓｔａｎｇｅｌ　Ｍ．，　Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓｉｇｎ，（２００６）１２：２４１－２４９３

【非特許文献６】Ｓｏｒｅｎｓｅｎ　Ｐ．Ｓ．，　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ，（２００３）４：２２７－２３０

【非特許文献７】Ｓａｍｕｅｌｓｓｏｎ　Ａ．ら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，（２００１）２９１：４８４－６

【非特許文献８】Ｄａｌａｋａｓ　Ｍ．Ｃ．，　Ａｎｎ　Ｉｎｔｅｒｎ　Ｍｅｄ，（１９９７）１２６：７２１－３０

【非特許文献９】Ｂａｙｒｙ　Ｊ．ら、Ｔｒａｎｓｆｕｓ　Ｃｌｉｎ　Ｂｉｏｌ．，（２００３）１０：１６５－９

【非特許文献１０】Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ　Ｕ．ら、Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｒｅｖ，（１９９４）１３９：２１－４２

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明は、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）で治療された患者で過剰発現または過小発現される分子マーカーを使用して、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の治療の予後を提供するための方法を提供する。また、多発性硬化症の治療または予防に有用である化合物を同定する方法も提供する。いくつかの側面では、多発性硬化症の亜型は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）である。

【００１１】

したがって、一実施形態では、本発明は、静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）で治療さ

れた被験体からの生体サンプルを、表３ａ、表３ｂ、および表４に示される、核酸および対応するタンパク質配列のうちのいずれかから選択される、少なくとも１つのマーカーに特異的に結合する試薬と接触させ、次いで、マーカーがサンプルで過剰発現または過小発現されているか否かを判定し、したがって、ＩＶＩＧで治療された被験体におけるＭＳ、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の予後を提供することによって、ＩＶＩＧで治療された被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病の予後を提供する方法を提供する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）亜型である。

【００１２】

この実施形態の種々の側面では、試薬は、モノクローナル抗体等の抗体である。代替として、試薬は、オリゴヌクレオチドまたはＲＴ　ＰＣＲプライマーセットを含む、核酸となり得る。他の側面では、サンプルは、Ｔ細胞を含有し得る、血液サンプルである。サンプルはまた、脳脊髄液ともなり得る。この実施形態のいくつかの側面では、マーカーのうちの１つは、ケモカインである。ケモカインの例は、ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５、ＣＣＬ１３、およびＸＣＬ２を含む。

【００１３】

本発明の別の実施形態は、化合物を、表３ａ、表３ｂ、表３ｃ、表３ｄ、および表４に示される、核酸および対応するタンパク質配列のうちのいずれかから選択される、マーカーを発現する細胞を含むサンプルと接触させ、次いで、マーカーへの化合物の機能的効果を判定し、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を予防または治療する化合物を同定することによって、ＭＳ、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を予防または治療する化合物を同定する方法を提供する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）亜型である。

【００１４】

この実施形態の種々の側面では、機能的効果は、マーカーの発現の増加または減少である。他の側面では、機能的効果は、マーカーの活性の増加または減少である。この実施形態の種々の側面で使用される化合物の例は、小分子、ｓｉＲＮＡ、リボザイム、およびモノクローナル抗体となり得る抗体を含む。

【００１５】

本発明のさらなる実施形態は、被験体に、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ３、およびＣＣＬ１３を含むケモカインに結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、ケモカインまたはケモカインの細胞シグナル伝達を不活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）亜型である。

【００１６】

本発明のその上さらなる実施形態は、被験体に、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ３、およびＣＣＬ１３の受容体を含むケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、ケモカイン受容体の機能を不活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）亜型である。

【００１７】

本発明の別の実施形態は、被験体に、ＸＣＬ２ケモカイン受容体に結合する抗体の有効量を投与することによって、被験体における多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する方法を提供し、その場合、有効量は、ＸＣＬ２ケモカイン受容体を活性化するのに十分であり、したがって、多発性硬化症、パーキンソン病、およびアルツハイマー病を治療または予防する。この実施形態の側面では、多発性硬化症

は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）亜型である。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

【図１】ＩＶＩＧによる治療中の１０人のＲＲＭＳ患者におけるＥＤＳＳスコアの進展を示す。中央値、２５％および７５％パーセンタイル値、最小値および最大値を含有する箱髭図は、寛解中、ならびに再発中のＩＶＩＧによる治療の前後の患者のＥＤＳＳスコアを明示する。

【図２】ＩＶＩＧによる治療が、ＲＮＡの単離のために得られた細胞の細胞組成を改変しないことを示す。マイクロアレイ分析から得られた相対的遺伝子発現データを、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、およびＣＤ１４について提示する。第０日の遺伝子発現を１として設定し、第６日（Ａ）および第２６日（Ｂ）の遺伝子発現と比較した。各点は、個々の患者を表す。

【図３】代表的な遺伝子の発現を明示する、リアルタイムＰＣＲを示す。中央値、２５％および７５％パーセンタイル値、最小値および最大値を含有する箱髭図は、示された遺伝子の相対的発現を明示する。遺伝子の発現を、内在性コントロール（リセルアルデヒド－３リン－酸脱水素酵素）に正常化させた。リアルタイムＰＣＲ実験を三重に行い、異なる日に少なくとも２回確認した。

【発明を実施するための形態】

【００１９】

多発性硬化症（ＭＳ）とは、概して、中枢神経系（ＣＮＳ）に影響を及ぼす、炎症性脱髄疾患を指す。ＭＳの進行中、ニューロンの軸索を包囲するミエリンが縮退し、後続の軸索変性をもたらす。ＭＳの病因は、Ｔ細胞が中枢神経系の複数部分を攻撃し、炎症反応を誘起して、他の免疫細胞の刺激と、サイトカインおよび抗体等の可溶性因子の分泌とをもたらす、自己免疫反応を伴うと考えられる。Ｔ細胞によって誘起される炎症過程は、内皮細胞によって形成された血液脳関門における漏出を生成する。順に、血液脳関門における漏出は、脳腫脹、マクロファージの活性化、ならびに、サイトカインおよびマトリクスメタロプロテイナーゼ等の他のタンパク質分解タンパクのさらなる分泌等の、多数の他の損傷効果を引き起こす。これらの病理学的過程の最終結果は、ニューロンの脱髄である。例えば、Ｃａｌａｂｒｅｓｉ，　Ｐ．Ａ．，　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｆａｍｉｌｙ　Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ，　７０：１９３５－１９４４（２００４）を総説について参照されたい。

【００２０】

ＭＳが侵攻するにつれて、ニューロン軸索の漸進的な脱髄および離断が、脳および脊髄の全体を通した所々に発生する。したがって、多発性硬化症という用語は、罹患した個人におけるミエリン鞘上で見出される多発性瘢痕（または硬化症）を指す。この瘢痕化は、瘢痕化の程度に応じて大きく異なる場合があり、ニューロン経路が途絶する症状を引き起こす。

【００２１】

ＭＳの症状および兆候の中でも、感覚の変化（感覚鈍麻）、筋衰弱、異常筋痙攣、運動の困難、協調および均衡の困難（運動失調）、発話の問題（構音障害）または嚥下の問題（嚥下困難）、視覚の問題（眼振、視神経炎、または複視）、疲労および急性または慢性疼痛症候群、膀胱および腸の困難、認識機能障害、または情動性症状（例えば、鬱病）を含む。

【００２２】

報告されている最も一般的な初期症状は、腕、脚、または顔面の感覚の変化（３３％）、完全または部分的失明（視神経炎）（１６％）、衰弱（１３％）、複視（７％）、歩行時の不安定（５％）、および平衡障害（３％）である。Ｎａｖａｒｒｏら、Ｒｅｖ　Ｎｅｕｒｏｌ　４１：６０１－３（２００５）、Ｊｏｎｇｅｎ　Ｐ．，　Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｓｃｉ　２４５：５９～６２（２００６）を参照されたい。一部の個人では、初期ＭＳ発作は、感染症、外傷、または激しい身体的活動が先行する。

【００２３】

多数の診断検査が、ＭＳの診断に現在使用されている。これらは、身体検査での一貫した異常の所見とともに、ＭＳの神経症状特性の２つの別個の出現の臨床提示を含む。代替として、ＭＳの疑いがある個人を評価するために、脳および脊椎の磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）がしばしば使用される。ＭＲＩは、Ｔ２強調画像またはＦＬＡＩＲ（液体抑制反転回復法）配列上の明るい病変として、脱髄の領域を明らかにする。Ｔ１強調画上の活性プラークを明示するために、ガドリニウム造影剤を使用することができる。

【００２４】

脳脊髄液（ＣＳＦ）の検査は、ＭＳの特性である、中枢神経系の慢性炎症の証拠を提供することができる。そのような検査では、ＣＳＦは、確定的ＭＳがある人々の８５％から９５％で見出される免疫グロブリンである、オリゴクローナルバンドについて検査される。ＭＲＩおよび臨床データと組み合わせられると、オリゴクローナルバンドの存在は、ＭＳの確定診断を行うのに役立つことができる。

【００２５】

脳がＭＳに罹患した個人はしばしば、視神経および感覚神経の刺激にあまり活発に反応しないため、そのような脳の測定も、診断ツールとして使用することができる。これらの脳反応は、視覚誘発電位（ＶＥＰ）および体感覚性誘発電位（ＳＥＰ）を使用して検査することができる。いずれか一方の検査での減少した活性は、そうでなければ無症候性であってもよい、脱髄を明らかにすることができる。他のデータとともに、これらの検査は、ＭＳの確定診断のために必要とされる広範囲の神経関与を発見するのに役立つことができる。

【００２６】

ＭＳのいくつかの亜型または進行のパターンが説明されている。１９９６年に、Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ Ｓｏｃｉｅｔｙが、以下で説明されるような、以下の４つの亜型の定義を標準化した。

【００２７】

再発寛解型ＭＳ（ＲＲＭＳ）とは、予測不可能な発作（再発）によって特徴付けられ、その後に、疾患活動性の新しい兆候がない相対的平穏な数ヶ月から数年の期間が続く、亜型を指す。発作中に受けた欠損は、消散してもよく、または永久的であってもよい。再発寛解型は、ＭＳがある個人の８５％から９０％の初期経過を表す。

【００２８】

２次進行型は、初期再発寛解型ＭＳがある人々の約８０％を表し、次いで、確定的な寛解期なしで、急性発作の間に神経減退が生じ始める。この減退は、新しい神経症状、認知機能の悪化、または他の欠損を含む場合がある。２次進行型は、最も一般的な種類のＭＳであり、最大量の身体障害を引き起こす。

【００２９】

１次進行型は、初期ＭＳ症状後に全く寛解しない個人の約１０％を表す。明確な発作なしで、減退が連続的に発生する。１次進行亜型は、発病時に高齢である人々に影響を及ぼす傾向がある。

【００３０】

進行再発型は、ＭＳの発病から、着実な神経減退があるが、重畳発作も患う個人を表し、全ての亜型の中で最も一般的ではない。

【００３１】

現在、ＭＳに対する確定的な治療法はないが、発作後に機能を戻すこと、新しい発作を予防すること、または身体障害を予防することに向けられている、多数の治療法が開発されてきた。したがって、急性発作を体験している患者に、再発寛解亜型がある患者に、進行性亜型がある患者に、脱髄性イベントがある、ＭＳの診断がない患者に、およびＭＳ発作の種々の結果を管理するために、異なる治療法が使用される。

【００３２】

ＭＳに現在使用されている薬剤は、２次進行型ＭＳの再発型で使用するために承認されているインターフェロン、病変部位における炎症を軽減する抗炎症薬を分泌するようにＴ

細胞を刺激する、ミエリン中で見出される４つのアミノ酸でできている合成薬物である、酢酸グラチラマー、進行型、進行再発型、および悪化する再発寛解型ＭＳを治療するために使用される薬剤である、ミトキサントロン、およびα４－インテグリンを認識するモノクローナル抗体である、ナタリズマブを含む。

【００３３】

メチルプレドニゾロン等の高用量の静注用コルチコステロイドが、ＲＲＭＳの治療で頻繁に投与され、再発寛解型症候性発作の長さを短縮することに効果的であることが示されている。本明細書でさらに詳細に説明されるように、静注用ＩｇＧ免疫グロブリンも、ＭＳを治療するために使用されてきた。

【００３４】

ＭＳと同様に、上記で説明されるように、パーキンソン病およびアルツハイマー病等の他の病状が、脳の炎症と関連する。例えば、本明細書で説明される、ケモカインＣＣＬ１３は、ミクログリアおよび星状膠細胞で発現されるケモカイン受容体ＣＣＲ２を活性化する。これらの細胞型の両方は、パーキンソン病およびアルツハイマー病と関連する。したがって、このマーカーおよび本明細書で説明される他のマーカーは、薬品分析、診断および予後分析、ならびに、アルツハイマー病およびパーキンソン病に対する治療ｓｉＲＮＡおよび抗体治療に有用である。

【００３５】

静脈内免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）は、多発性硬化症（ＭＳ）を含む、多数の中枢神経系の自己免疫疾患を治療するために首尾よく使用されたきた。しかしながら、ＩＶＩＧの基礎作用機序は、完全には説明されていない。したがって、本発明者らは、再発寛解型ＭＳ（ＲＲＭＳ）の急性増悪期患者におけるＩＶＩＧの免疫調節活性と関連する、遺伝子発現プロファイルの識別に着手した。以下で説明されるように、ＩＶＩＧによる治療前後の１０人のＲＲＭＳ患者における末梢Ｔ細胞の遺伝子発現プロファイルを研究するために、ＡｆｆｙｍｅｔｒｉｘのＨＵ－１３３マイクロアレイを使用した。静注用メチルプレドニゾロンで治療された患者を対照として含んだ。代表的な遺伝子の差次的発現を、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応によって確認した。ＩＶＩＧ療法の前後に、神経学的に、かつ脳および脊髄磁気共鳴映像法によって、全患者を分析した。

【００３６】

実施例において以下で示されるように、ＩＶＩＧ治療中に異なって発現された３６０個の遺伝子を識別した。いくつかは、脳におけるオリゴデンドロサイト移動の調節に不可欠な受容体である、ＣＸＣＲ２に結合することが知られている、ＣＸＣＬ３およびＣＸＣＬ５等のケモカインをコードする。その他は、シグナル伝達、増殖、またはアポトーシスに関与するタンパク質をコードする。

【００３７】

本明細書で開示される研究は、異なって発現された遺伝子の中でも、末梢Ｔ細胞におけるケモカイン発現の調節が、ＭＳの急性増悪期患者におけるＩＶＩＧの重要な新しい作用機序であることを示す。したがって、本明細書で開示される遺伝子は、ＩＶＩＧ療法における治療の成功を予測するための診断マーカーとしての機能を果たし、薬剤開発のための新しい分子標的を提供してもよい。

【００３８】

定義

「静注用ＩｇＧ」または「ＩＶＩＧ」治療という用語は、概して、免疫不全、炎症性疾患、および自己免疫疾患等の多数の状態を治療するように静脈内投与される、ＩｇＧ免疫グロブリンの組成物を指す。ＩｇＧ免疫グロブリンは、典型的には、血清からプールおよび調製される。全抗体および断片を使用することができる。

【００３９】

「ケモカイン」という用語は、概して、応答細胞における走化性を促進する種々の細胞によって分泌される、一群の小型サイトカインを指す。ケモカインはまた、ＳＩＳ群のサイトカイン、ＳＩＧ群のサイトカイン、ＳＣＹ群のサイトカイン、血小板因子４スーパー

ファミリーまたはインタークリンという名称でも通っている。ケモカインによって誘引される細胞は、ケモカイン源に向かって増加するケモカイン濃度の信号に従う。

【００４０】

ケモカイン群の構成要素は、リンパ球をリンパ節に方向付けて、組織中に存在する抗原提示細胞との相互作用を通して病原体のリンパ球監視侵入を可能にすること等によって、免疫学的監視の過程中に免疫系の細胞を制御する。そのようなケモカインは、恒常性ケモカインとして知られており、それらのソース細胞を刺激する必要なく、産生および分泌される。いくつかのケモカインは、例えば、血管形成を促進するか、または細胞成熟にとって重要な特異的信号を提供する組織へと細胞を誘導することによって、発症で役割を担う。他のケモカインは、炎症性であり、身体的損傷を引き起こす細菌感染、ウイルス、および薬剤に反応して、多種多様な細胞から放出される。炎症性ケモカインの放出は、しばしば、インターロイキン１等の炎症誘発性サイトカインによって刺激される。炎症性ケモカインは、主に、白血球に対する化学誘引物質として機能し、血液から感染症または組織損傷の部位へと、単球、好中球、および他のエフェクター細胞を動員する。ある炎症性ケモカインは、細胞を活性化して、免疫反応を開始するか、または創傷治癒を促進する。それらは、多くの異なるＴ細胞型によって放出され、先天性免疫系および適応的免疫系の両方の細胞を誘導する働きをする。

【００４１】

構造上、ケモカインは、８～１０ｋＤａの分子量を伴う、低分子タンパク質である。ケモカインはまた、この種類のタンパク質の特性である、ギリシア文字のキー字形を生成するようにペアで互いに相互作用する、４つのシステイン（ほとんどの場合）等の、３次元または３次構造を生成するために重要である、保存アミノ酸も保有し、分子内ジスルフィド結合が、典型的には、ケモカインのタンパク質配列で出現する時に番号付けされる、第１システイン残基を第３システイン残基に、第２システイン残基を第４システイン残基に接合する。

【００４２】

ケモカイン群のいくつかの構成要素は、最初の２つのシステイン残基の間隔に応じて、４つの群に分類される。ＣＣケモカイン（またはβ－ケモカイン）は、それらのアミノ末端付近に２つの隣接するシステインを有する。ＣＣケモカインリガンド（ＣＣＬ）－１－２８と呼ばれる、この亜群の少なくとも２７の異なる構成要素が、哺乳類について報告されている。ＣＸＣケモカイン（またはα－ケモカイン）における最初の２つのシステインは、「Ｘ」で表される１つのアミノ酸によって分離される。ＣＸＣモチーフの第１のシステインの直前にある、グルタミン酸ロイシンアルギニン（ＥＬＲ）の特異的アミノ酸配列（またはモチーフ）があるもの（ＥＬＲ陽性）、およびＥＬＲモチーフがないもの（ＥＬＲ陰性）といった、２つのカテゴリに細分される、１７の異なるＣＸＣケモカインが哺乳類で説明されている。第３群のケモカインは、Ｃケモカイン（またはγケモカイン）として知られており、１つのＮ末端システインおよび１つの下流システインといった、２つのシステインのみを有するという点で、あらゆる他のケモカインと違う。第４群は、２つのシステインの間に３つのアミノ酸を有し、CX_3Cケモカイン（またはδ－ケモカイン）と称される。

【００４３】

ケモカイン受容体は、白血球の表面上で見出される７つの膜貫通領域を含有する、Ｇタンパク質共役受容体である。結合するケモカインの種類に応じて、ＣＸＣケモカインを結合するＣＸＣＲ、ＣＣケモカインを結合するＣＣＲ、単独ＣＸ３Ｃケモカイン（ＣＸ３ＣＬ１）を結合するＣＸ３ＣＲ１、および２つのＸＣケモカイン（ＸＣＬ１およびＸＣＬ２）を結合するＸＣＲ１といった４群に分けられる、約１９の異なるケモカイン受容体が現在まで特徴付けられている。

【００４４】

「ケモカインの細胞シグナル伝達」とは、概して、Ｇタンパク質と関連して、リガンド結合後に細胞信号を伝送するケモカイン受容体の能力を指す。ケモカイン受容体によるＧ

タンパク質の活性化は、ホスホリパーゼＣ（ＰＬＣ）の後続の活性化を引き起こす。ＰＬＣは、ホスファチジルイノシトール（４，５）－二リン酸（ＰＩＰ２）を、細胞内シグナル伝達イベントを誘起するイノシトール三リン酸（ＩＰ３）およびジアシルグリセロール（ＤＡＧ）といった、２つの第２メッセンジャー分子に開裂し、ＤＡＧは、タンパク質キナーゼ（ＰＫＣ）と呼ばれる別の酵素を活性化し、ＩＰ３は、細胞内貯蔵からのカルシウムの放出を誘起する。これらのイベントは、走化性、脱顆粒、スーパーオキシドアニオンの放出、およびケモカイン受容体を内部に持つ細胞内のインテグリン等の細胞接着分子の結合活性の変化を含む、反応を生成する、ＭＡＰキナーゼ経路等のシグナル伝達カスケードを促進する。

【００４５】

「マーカー」または「バイオマーカー」といった用語は、細胞において発現され、細胞の表面上で発現され、または細胞によって分泌され、かつ、ＩＶＩＧで治療された被験体における再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）の予後を提供するために有用である、分子（典型的には、タンパク質、核酸、炭水化物、または脂質）を指す。本明細書で開示されるバイオマーカーのうちのいくつかは、ＩＶＩＧで治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）がある個人において過剰発現される分子であり、ＩＶＩＧで治療されていない個人またはＩＶＩＧによる治療前のＲＲＭＳ患者と比較して、例えば、１倍過剰発現、２倍過剰発現、３倍過剰発現、またはそれ以上である。代替として、他のバイオマーカーは、ＩＶＩＧで治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）がある個人において過小発現される分子であり、ＩＶＩＧで治療されていない個人またはＩＶＩＧによる治療前のＲＲＭＳ患者と比較して、例えば、１倍過小発現、２倍過小発現、３倍過小発現、またはそれ以上である。さらに、マーカーは、ＩＶＩＧで治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）がある個人において不適切に合成される分子であって、ＩＶＩＧで治療されていない個人またはＩＶＩＧによる治療前のＲＲＭＳ患者と比較すると、例えば、正常細胞上で発現される分子と比較して欠失、追加、または突然変異を含有する分子となり得る。

【００４６】

用途のうちのいずれか、例えば、本明細書で開示される、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療の予後診断に、マーカーが単独で、または他のマーカーと組み合わせて使用されてもよいことが、当業者によって理解されるであろう。

【００４７】

「生体サンプル」は、血液および脳脊髄液等の生体液サンプル、生検および剖検サンプル等の組織切片、および組織学的目的で採取される凍結切片を含む。そのようなサンプルは、血液および血液分画または製剤（例えば、血清、血漿、血小板、赤血球、および同等物）、脳脊髄液、痰、子宮頸膣液、リンパおよび舌組織、培養細胞、例えば、初代培養物、外植片、および形質転換細胞、便、尿等を含む。生体サンプルは、典型的には、真核生物、最も好ましくは、例えば、チンパンジーまたはヒト等の霊長類、ウシ、イヌ、ネコ、齧歯類、例えば、テンジクネズミ、ラット、マウス、ウサギ等の哺乳類、または鳥類、は虫類、または魚類から得られる。

【００４８】

「過剰発現する」、「過剰発現」、または「過剰発現される」、あるいは「上方調節される」という用語は、ＩＶＩＧ治療を受けていない患者と比較して、通常はＩＶＩＧ治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）患者において検出可能なより高いレベルで転写または翻訳される、タンパク質または核酸（ＲＮＡ）を、相互交換可能に指す。該用語は、対照と比較した、転写、転写後処理、翻訳、翻訳後処理、細胞局在（例えば、細胞小器官、細胞質、核、細胞表面）、ならびにＲＮＡおよびタンパク質安定性による、過剰発現を含む。過剰発現は、ｍＲＮＡ（すなわち、ＲＴ－ＰＣＲ、ＰＣＲ、ハイブリダイゼーション）またはタンパク質（すなわち、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学的技法）を検出するための従来の技法を使用して、検出することができる。過剰発現は、正常細胞と比較して、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以上となり得る。ある場合においては、過剰発現は、対照と比較して、１倍、２倍、３

倍、４倍、またはそれ以上のより高いレベルの転写または翻訳である。

【００４９】

「過小発現する」、「過小発現」、または「過小発現される」、あるいは「下方調節される」という用語は、ＩＶＩＧ治療を受けていない患者と比較して、通常はＩＶＩＧ治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）患者において検出可能なより低いレベルで転写または翻訳される、タンパク質または核酸を、相互交換可能に指す。該用語は、対照と比較した、転写、転写後処理、翻訳、翻訳後処理、細胞局在（例えば、細胞小器官、細胞質、核、細胞表面）、ならびにＲＮＡおよびタンパク質安定性による、過小発現を含む。過小発現は、ｍＲＮＡ（すなわち、ＲＴ－ＰＣＲ、ＰＣＲ、ハイブリダイゼーション）またはタンパク質（すなわち、ＥＬＩＳＡ、免疫組織化学的技法）を検出するための従来の技法を使用して、検出することができる。過小発現は、対照と比較して、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、またはそれ以下となり得る。ある場合においては、過小発現は、対照と比較して、１倍、２倍、３倍、４倍、またはそれ以上のより低いレベルの転写または翻訳である。

【００５０】

「異なって発現される」または「異なって調節される」という用語は、概して、本発明との関連で、ＩＶＩＧ治療を受けていない患者と比較して、概してＩＶＩＧ治療された再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）患者において、少なくとも１つの他のサンプルと比較した１つのサンプルで過剰発現（情報調節）または過小発現（下方調節）される、タンパク質または核酸を指す。

【００５１】

「治療」とは、薬物療法、ホルモン療法、免疫療法、および生物学的（標的）療法を指す。

【００５２】

本明細書の「治療的有効量または用量」または「十分な量または用量」とは、投与される、効果を生じる用量である。正確な用量は、治療の目的に依存し、既知の技法を使用して、当業者によって解明可能となるであろう（例えば、Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ，　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ（ｖｏｌｓ．１－３，　１９９２）；Ｌｌｏｙｄ，　Ｔｈｅ　Ａｒｔ，　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｉｎｇ（１９９９）、Ｐｉｃｋａｒ，　Ｄｏｓａｇｅ　Ｃａｌｃｕｌａｔｉｏｎｓ（１９９９）、およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，　２０ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，　２００３，　Ｇｅｎｎａｒｏ，　Ｅｄ．，　Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓを参照）。

【００５３】

「同一」または「同一性」率という用語は、２つ以上の核酸またはポリペプチド配列との関連で、以下で説明される既定のパラメータとのＢＬＡＳＴまたはＢＬＡＳＴ　２．０配列比較を使用して、または手動整合および目視検査（例えば、ＮＣＢＩウェブサイトｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ＢＬＡＳＴ／または同等物を参照）によって測定されるような、同じであるか、または同じである規定の割合のアミノ酸残基またはヌクレオチドを有する、２つ以上の配列または部分配列を指す（すなわち、比較ウィンドウまたは指定領域にわたって最大対応について比較および整合された時の、規定領域にわたる約６０％同一性、好ましくは、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれより高い同一性）。次いで、そのような配列は、「実質的に同一」であるといわれる。この定義はまた、試験配列の相補体も指し、またはそれに適用されてもよい。該定義はまた、欠失および／または追加を有する配列、ならびに置換を有する配列も含む。以下で説明されるように、好ましいアルゴリズムは、間隙および同等物を明らかにすることができる。好ましくは、同一性は、長さが少なくとも約２５個のアミノ酸またはヌクレオチドである領域にわたって、またはより好ましくは、長さが５０～１００個のアミ

ノ酸またはヌクレオチドである領域にわたって存在する。

【００５４】

配列比較のために、典型的には、１つの配列が参照配列の役割を果たし、それと試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験および参照配列がコンピュータに入力され、必要であれば、部分配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。好ましくは、既定のプログラムパラメータを使用することができ、または代替的パラメータを指定することができる。次いで、配列比較アルゴリズムは、プログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列の配列同一率を計算する。

【００５５】

本明細書で使用されるような「比較ウィンドウ」は、２０から６００、通常は約５０から約２００、さらに通常は約１００から約１５０からなる群より選択される、隣接位置の数のうちのいずれか１つのセグメントの参照を含み、その場合、２つの配列が最適に整合された後に、配列が同じ数の隣接位置の参照配列と比較されてもよい。比較のための配列の整合方法は、当技術分野で周知である。比較のための配列の最適な整合は、例えば、Ｓｍｉｔｈ　＆　Ｗａｔｅｒｍａｎ，　Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２（１９８１）の局所相同性アルゴリズムによって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　＆　Ｗｕｎｓｃｈ，　Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３（１９７０）の相同性整合アルゴリズムによって、Ｐｅａｒｓｏｎ　＆　Ｌｉｐｍａｎ，　Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：２４４４（１９８８）の類似性検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータ化実施（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｐａｃｋａｇｅ，　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ，　５７５　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｄｒ．，　Ｍａｄｉｓｏｎ，　ＷＩにおけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、およびＴＦＡＳＴＡ）によって、または手動整合および目視検査（例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ａｕｓｕｂｅｌら、ｅｄｓ．１９８７－２００５，　Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ）を参照）によって、行うことができる。

【００５６】

配列同一および配列類似率を判定するために好適なアルゴリズムの好ましい例は、ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ　２．０アルゴリズムであり、それぞれ、Ａｌｔｓｃｈｕｌら、Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２（１９７７）、およびＡｌｔｓｃｈｕｌら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０（１９９０）で説明されている。ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ　２．０は、本明細書で説明されるパラメータとともに、本発明の核酸およびタンパク質の配列同一率を判定するために使用される。ＢＬＡＳＴ分析を行うためのソフトウェアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／）を通して公的に入手可能である。このアルゴリズムは、データーベース配列中の同じ長さの単語と整合されると、なんらかの正の値の閾値スコアＴに一致するか、または満たす、クエリ配列中の長さＷの短い単語を識別することによって、スコアの高い配列ペア（ＨＳＰ）を最初に識別することを伴う。Ｔは、近傍単語スコア閾値と呼ばれる（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．、上記参照）。これらの最初の近傍単語ヒットは、それらを含有する、より長いＨＳＰを見つけるように検索を開始するための種の役割を果たす。単語ヒットは、累積整合スコアを増加させることができる限り、各配列に沿った両方向に延長される。累積スコアは、ヌクレオチド配列については、パラメータＭ（一致残基のペアに対する報酬スコア、常に＞０）およびＮ（不一致残基に対する罰則スコア、常に＜０）を使用して、計算される。アミノ酸配列については、採点マトリクスが累積スコアを計算するために使用される。各方向の単語ヒットの延長は、累積整合スコアがその最大達成値から量Ｘだけ下落する時、１つ以上の負数得点の残基整合の累積により、累積スコアがゼロ以下になる時、またはいずれか一方の配列の終端に到達した時に、停止される。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータＷ、Ｔ、およびＸは、整合の感度および速

度を判定する。（ヌクレオチド配列用の）ＢＬＡＳＴＮプログラムは、既定値として、１１の語長（Ｗ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、および両鎖の比較を使用する。アミノ酸配列については、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、既定値として、３の語長、１０の期待値（Ｅ）、およびＢＬＯＳＵＭ６２採点マトリクス（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ　＆　Ｈｅｎｉｋｏｆｆ，　Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：１０９１５（１９８９）を参照）、５０の整合（Ｂ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、および両鎖の比較を使用する。

【００５７】

「核酸」とは、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、およびそれらの一本鎖または二本鎖いずれかの形態のポリマー、およびそれらの相補体を指す。該用語は、合成、自然発生、および非自然発生である、参照核酸と同様の結合性を有する、および参照ヌクレオチドと同様に代謝される、既知のヌクレオチド類似体または修飾骨格残基または結合を含有する、核酸を包含する。そのような類似体の例は、無制限に、ホスホロチエート、ホスホロアミダート、メチルホスホン酸、キラルメチルホスホン酸、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）を含む。

【００５８】

「ＲＮＡｉ分子」または「ｓｉＲＮＡ」とは、二本鎖ＲＮＡを形成する核酸を指し、その二本鎖ＲＮＡは、ｓｉＲＮＡが遺伝子または標的遺伝子と同じ細胞において発現されると、遺伝子または標的遺伝子の発現を低減または阻害する能力を有する。したがって、「ｓｉＲＮＡ」とは、相補鎖によって形成された二本鎖ＲＮＡを指す。二本鎖分子を形成するように雑種を生じるｓｉＲＮＡの相補部分は、典型的には、実質的または完全な同一性を有する。一実施形態では、ｓｉＲＮＡとは、標的遺伝子に対する実質的または完全な同一性を有し、二本鎖ｓｉＲＮＡを形成する、核酸を指す。ｓｉＲＮＡの配列は、全長標的遺伝子またはその部分配列に対応することができる。典型的には、ｓｉＲＮＡは、長さが少なくとも約１５～５０個のヌクレオチドであり（例えば、二本鎖ｓｉＲＮＡの各相補配列は、長さが１５～５０個のヌクレオチドである）、二本鎖ｓｉＲＮＡは、長さが約１５～５０個の塩基対、好ましくは約２０～３０個の塩基ヌクレオチド、好ましくは長さが約２０～２５個のヌクレオチド、例えば、長さが２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、または３０個のヌクレオチドである。

【００５９】

「アンチセンス」ポリヌクレオチドは、標的ポリヌクレオチドに対して実質的に相補的であり、標的ポリヌクレオチドに特異的に雑種を生じる、ポリヌクレオチドである。

【００６０】

リボザイムは、ＲＮＡの特異的開裂を触媒することが可能な酵素ＲＮＡ分子である。リボザイム分子の組成は、好ましくは、標的ｍＲＮＡを相補する１つ以上の配列と、ｍＲＮＡ開裂に関与する周知の触媒配列または機能的に同等の配列とを含む（例えば、その全体で参照することにより本明細書に組み込まれる、米国特許第５，０９３，２４６号を参照）。標的ｍＲＮＡを特異的に開裂するように設計されたリボザイム分子はまた、対象標的ｍＲＮＡｓの翻訳を防止するために使用することもできる。

【００６１】

他に指示がない限り、特定の核酸配列は、その保存修飾変異体（例えば、縮重コドン置換）および相補配列、ならびに明示的に示される配列も包含する。具体的には、縮重コドン置換は、１つ以上の選択された（または全ての）コドンの第３位置が混合基および／またはデオキシイノシン残基と置換される、配列を生成することによって達成されてもよい（Ｂａｔｚｅｒら、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）、Ｏｈｔｓｕｋａら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）、Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ　８：９１－９８（１９９４））。核酸という用語は、遺伝子、ｃＤＮＡ、ｍＲＮＡ、オリゴヌクレオチド、およびポリヌクレオチドと相互交換可能に使用される。

【００６２】

特定の核酸配列はまた、「スプライス変異体」およびタンパク質の短縮型をコードする核酸配列も暗示的に包含する。同様に、核酸によってコードされる特定のタンパク質は、その核酸のスプライス変異体または短縮型によってコードされる任意のタンパク質を暗示的に包含する。「スプライス変異体」とは、名前が示唆するように、遺伝子の代替的スプライシングの産物である。転写後、初期核酸転写産物は、異なる（交互の）核酸スプライス産物が異なるポリペプチドをコードするように、挿入されてもよい。スプライス変異体の産生の機序は様々であるが、エクソンの交互スプライシングを含む。通読転写によって同じ核酸から導出される交互ポリペプチドもまた、この定義によって包含される。スプライス産物の組み換え型を含む、スプライシング反応のあらゆる産物が、この定義に含まれる。核酸は、５’終端において、または３’終端において切断される。ポリペプチドは、Ｎ末端またはＣ末端において切断することができる。核酸またはポリペプチド配列の短縮版は、自然発生であるか、または組み換え生成することができる。

【００６３】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために、本明細書で相互交換可能に使用される。該用語は、１つ以上のアミノ酸残基が対応する自然発生アミノ酸の人工化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、ならびに、自然発生アミノ酸ポリマーおよび非自然発生アミノ酸ポリマーに該当する。

【００６４】

「アミノ酸」という用語は、自然発生および合成アミノ酸、ならびに、自然発生アミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を指す。自然発生アミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるもの、ならびに、後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびＯ－ホスホセリンである。アミノ酸類似体とは、自然発生アミノ酸と同じ基本化学構造を有する化合物、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合される、α炭素を指す。そのような類似体は、修飾Ｒ基（例えば、ノルロイシン）または修飾ペプチド骨格を有するが、自然発生アミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣体とは、アミノ酸の一般化学構造とは異なる構造を有するが、自然発生アミノ酸と同様に機能する化合物を指す。

【００６５】

アミノ酸は、本明細書では、それらの一般的に知られている３文字記号によって、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎによって推奨される１文字記号によって参照されてもよい。ヌクレオチドは、同様に、それらの一般的に容認されている１文字コードによって参照されてもよい。

【００６６】

「保存修飾変異体」は、アミノ酸および核酸配列の両方に該当する。特定の核酸配列に関して、保存修飾変異体とは、同一または本質的に同一のアミノ酸配列をコードする核酸を指し、または、核酸がアミノ酸配列をコードしない場合は、本質的に同一の配列を指す。遺伝暗号の縮退により、多数の機能的に同一の核酸が、所与のタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ、およびＧＣＵは全て、アミノ酸アラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンによって特定されるあらゆる位置において、コードされたポリペプチドを改変することなく、説明された対応するコドンのうちのいずれかにコドンを改変することができる。そのような核酸変異は、保存修飾変異体の一種である、「沈黙変異」である。ポリペプチドをコードする、本明細書のあらゆる核酸配列はまた、核酸のあらゆる起こり得る沈黙変異体も表す。当業者であれば、機能的に同一の分子を生じるように、核酸中の各コドン（通常はメチオニンに対する唯一のコドンであるＡＵＧ、および通常はトリプトファンに対する唯一のコドンであるＴＧＧを除く）を修飾できることを認識するであろう。したがって、ポリペプチチドをコードする核酸の各沈黙変異体は、発現産物に関するそれぞれの説明された配列において潜在するが、実際のプローブ配列に関しては潜在しない。

【００６７】

アミノ酸配列に関して、当業者であれば、コードされた配列中の単一のアミノ酸またはわずかな割合のアミノ酸を改変する、追加する、または削除する、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列に対する個々の置換、欠失、または追加は、改変結果が化学的に同様なアミノ酸とのアミノ酸の置換をもたらす、「保存修飾変異体」であることを認識するであろう。機能的に同様なアミノ酸を提供する同類置換表が当技術分野で周知である。そのような保存修飾変異体は、本発明の多型変異体、種間同族体、および対立遺伝子に加えたものであり、かつそれらを除外しない。

【００６８】

以下の８群はそれぞれ、相互の同類置換であるアミノ酸を含有する。１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）、２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）、３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）、４）アルギニン（Ｒ）、リシン（Ｋ）、５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）、６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）、７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）、および８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）。例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ，　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（１９８４）を参照されたい。

【００６９】

「標識」または「検出可能部分」は、分光学的、光か学的、生化学的、免疫化学的、化学的、または他の物理的手段によって検出可能な組成物である。例えば、有用な標識は、^{32}Ｐ、蛍光染料、電子密度の高い試薬、酵素（例えば、ＥＬＩＳＡで一般的に使用されるような）、ビオチン、ジゴキシゲニン、または、例えば、ペプチドに放射性標識を組み込むことによって検出可能にすることができるか、またはペプチドと特異的に反応する抗体を検出するために使用することができる、ハプタンまたはタンパク質を含む。

【００７０】

例えば、細胞、または核酸、タンパク質、またはベクターを参照して使用される時の「組み換え」という用語は、細胞、核酸、タンパク質、またはベクターが、異種核酸またはタンパク質の導入、あるいは天然核酸またはタンパク質の改変によって修飾されていること、または、細胞がそのように修飾された細胞に由来することを示す。したがって、組み換え細胞は、天然（非組み換え）型の細胞内では見出されない遺伝子を発現するか、または、そうでなければ異常発現される、過小発現される、または全く発現されない、天然遺伝子を発現する。

【００７１】

「厳格なハイブリダイゼーション条件」という語句は、プローブが、典型的には、核酸の複合混合物において、その標的部分配列に雑種を生じるが、他の配列には生じない条件を指す。厳格な条件は、配列依存性であり、異なる状況で異なる。より長い配列は、より高温で特異的に雑種を生じる。核酸のハイブリダイゼーションに対する広範なガイドは、Ｔｉｊｓｓｅｎ，　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　ｉｎ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ－－Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ｐｒｏｂｅｓ，“Ｏｖｅｒｖｉｅｗ　ｏｆ　ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ｏｆ　ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｔｈｅ　ｓｔｒａｔｅｇｙ　ｏｆ　ｎｕｃｌｅｉｃ　ａｃｉｄ　ａｓｓａｙｓ”（１９９３）で見出される。概して、厳格な条件は、定義されたイオン強度ｐＨにおける特異的配列に対する熱的融点（T_m）よりも約５～１０℃低くなるように選択される。T_mは、標的を相補するプローブの５０％が平衡状態で標的配列に雑種を生じる、（定義されたイオン強度、ｐＨ、および核酸濃度下の）温度である（T_mにおいて、標的配列が過度に存在すると、プローブの５０％が平衡状態で占有される）。厳格な条件はまた、ホルミアミド等の不安定剤の添加により達成されてもよい。選択的または特異的ハイブリダイゼーションのために、陽性信号は、少なくともバックグラウンドの２倍、好ましくは、バックグラウンドの１０倍のハイブリダイゼーションである。例示的な厳格なハイブリダイゼーション条件は、以下のようになり得る。５０％ホルムアミド、５×ＳＳＣ、および１％ＳＤＳ、４２℃での培養、または、５×ＳＳＣ、１％ＳＤＳ、６５℃での培養、０．２×ＳＳＣおよび６５℃の０．１％ＳＤＳ中の洗浄。

【００７２】
厳格な条件下で相互に雑種を生じない核酸は、コードするポリペプチドが実質的に同一であれば、依然として実質的に同一である。このことは、例えば、遺伝暗号によって可能となる最大コドン縮退を使用して核酸の複製が生成される時に、発生する。そのような場合、核酸は、典型的には、適度に厳格なハイブリダイゼーション条件下で雑種を生じる。例示的な「適度に厳格なハイブリダイゼーション条件」は、３７℃の４０％ホルムアミド、１Ｍ　ＮａＣｌ、１％ＳＤＳの緩衝液中のハイブリダイゼーションと、４５℃の１×ＳＳＣ中の洗浄とを含む。陽性ハイブリダイゼーションは、少なくともバックグラウンドの２倍である。当業者であれば、同様の厳格性の条件を提供するために、代替的ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件を利用できることを容易に認識するであろう。ハイブリダイゼーションパラメータを判定するための付加的なガイドラインが、多数の参考文献、例えば、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，　ｅｄ．Ａｕｓｕｂｅｌら（上記参照）で提供されている。

【００７３】
ＰＣＲについては、約３６℃の温度が低厳格性増幅にとって典型的であるが、焼鈍温度は、プライマーの長さに応じて、約３２℃から４８℃の間で変動してもよい。高厳格性ＰＣＲ増幅については、約６２℃の温度が典型的であるが、高厳格性焼鈍温度は、プライマーの長さおよび特異性に応じて、約５０℃から約６５℃に及ぶことができる。高厳格性および低厳格性増幅の両方に対する典型的なサイクル条件は、３０秒～２分間の９０℃～９５℃の変性期、３０秒～２分持続する焼鈍期、および１～２分間の約７２℃の延長期を含む。高厳格性および低厳格性増幅反応のためのプロトコルおよびガイドラインは、例えば、Ｉｎｎｉｓ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）　ＰＣＲ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，　Ａ　Ｇｕｉｄｅ　ｔｏ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，　Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｉｎｃ．Ｎ．Ｙ．）で提供されている。

【００７４】
「抗体」とは、抗原を特異的に結合および認識する、免疫グロブリン遺伝子からのフレームワーク領域またはその断片を備える、ポリペプチドを指す。認識された免疫グロブリン遺伝子は、カッパ、ラムダ、アルファ、ガンマ、デルタ、イプシロン、およびミュー定常領域遺伝子、ならびに無数の免疫グロブリン可変領域遺伝子を含む。軽鎖は、カッパまたはラムダのいずれかとして分類される。重鎖は、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロンとして分類され、それらが順に、免疫グロブリン種類であるＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、およびＩｇＥをそれぞれ定義する。典型的には、抗体の抗原結合領域は、結合の特異性および親和性において最も重要となる。抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、血清由来、ハイブリドーマ、または組み換えクローン化抗体となり得て、また、キメラ、霊長類化、またはヒト化抗体にもなり得る。

【００７５】
例示的な免疫グロブリン（抗体）構造単位は、四量体を備える。各四量体は、２つの同一対のポリペプチド鎖から成り、各対は、１つの「軽」鎖（約２５ｋＤａ）および１つの「重」（約５０～７０ｋＤａ）を有する。各鎖のＮ末端は、主に抗原認識に関与する、約１００から１１０以上のアミノ酸の可変領域を画定する。可変軽鎖（V_L）および可変重鎖（V_H）という用語は、これらの軽鎖および重鎖をそれぞれ指す。

【００７６】
抗体は、例えば、無傷の免疫グロブリンとして、または種々のペプチダーゼによる消化によって産生される無数のよく特徴付けられた断片として存在する。したがって、例えば、ペプシンは、ヒンジ領域中のジスルフィド結合より下の抗体を消化して、それ自体がジスルフィド結合によってV_H－C_H１に接合される軽鎖である、Ｆ（ａｂ）’$_2$というＦａｂの二量体を産生する。Ｆ（ａｂ）’$_2$は、ヒンジ領域中のジスルフィド結合を破壊するように穏和な条件下で還元され、それにより、Ｆ（ａｂ）’$_2$二量体をＦａｂ’モノマーに変換してもよい。Ｆａｂ’モノマーは、実質的にはヒンジ領域の一部を伴うＦａｂである（例えば、Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｐａｕｌ　ｅｄ．，

３ｄ　ｅｄ．１９９３）を参照）。無傷の抗体の消化に関して、種々の抗体断片が定義されるが、当業者であれば、断片は、化学的に、または組み換えＤＮＡ方法を使用することによって、新たに合成されてもよいことを理解するであろう。したがって、本明細書で使用されるような、抗体という用語はまた、全抗体の修飾によって産生される抗体断片、または組み換えＤＮＡ方法を使用して新たに合成される抗体断片（例えば、一本鎖Ｆｖ）、またはファージ提示ライブラリを使用して識別される抗体断片も含む（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙら、Ｎａｔｕｒｅ　３４８：５５２－５５４（１９９０）を参照）。

【００７７】

本発明の特定のバイオマーカータンパク質と免疫学的に反応する抗体は、ファージまたは同様のベクターにおける組み換え抗体のライブラリの選択等の組み換え方法によって（例えば、Ｈｕｓｅら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，　２４６：１２７５－１２８１（１９８９）、Ｗａｒｄら、Ｎａｔｕｒｅ，　３４１：５４４－５４６（１９８９）、およびＶａｕｇｈａｎら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ．，　１４：３０９－３１４（１９９６）を参照）、または、抗原で、あるいは抗原をコードするＤＮＡで動物に免疫性を与えることによって、生成することができる。

【００７８】

ポリクローナル抗体を調製する方法は、当業者に公知である（例えば、Ｈａｒｌｏｗ　＆　Ｌａｎｅ，　１９８８，　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ．（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ）を参照）。ポリクローナル抗体は、例えば、免疫剤、および所望であれば、アジュバントの１回以上の注射によって、哺乳類の体内で育成することができる。典型的には、免疫剤および／またはアジュバントは、複数回の皮下または腹腔内注射によって哺乳類に注射される。免疫剤は、図の核酸またはその断片によってコードされるタンパク質、またはその融合タンパク質を含んでもよい。免疫性を与えられている哺乳類において免疫原性であることが知られているタンパク質に、免疫剤を共役させることが有用であってもよい。そのような免疫原性タンパク質の例は、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリン、およびダイズトリプシン阻害因子を含むが、それらに限定されない。採用されてもよいアジュバントの例は、完全フロインドアジュバントおよびＭＰＬ－ＴＤＭアジュバント（モノホスホリル脂質Ａ、合成トレハロースジコリノミコラート）を含む。免疫付与プロトコルは、必要以上の実験なしで当業者によって選択されてもよい。

【００７９】

抗体は、代替として、モノクローナル抗体となり得る。モノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ　＆　Ｍｉｌｓｔｅｉｎ，　Ｎａｔｕｒｅ，　２５６：４９５（１９７５）によって説明される方法等の、ハイブリドーマ方法を使用して調製されてもよい。ハイブリドーマ方法では、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物は、典型的には、免疫剤に特異的に結合する抗体を産生する、または産生することが可能であるリンパ球を誘出するように、免疫剤で免疫性を与えられる。代替として、リンパ球は、生体内で免疫性を与えられてもよい。概して、ヒト由来の細胞が所望される場合は末梢血リンパ球（「ＰＢＬ」）が使用され、または、非ヒト哺乳類源が所望される場合は脾臓またはリンパ節細胞が使用される。次いで、リンパ球は、ハイブリドーマ細胞を形成するように、ポリエチレングリコール等の好適な融合剤を使用して、不死化細胞株と融合される（Ｇｏｄｉｎｇ，　Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ，　ｐｐ．５９－１０３（１９８６））。不死化細胞株は、通常、形質転換哺乳類細胞、特に、齧歯類、ウシ、およびヒト由来の骨髄腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞株が採用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、未融合の不死化細胞の成長または生存を阻害する１つ以上の物質を含有する、好適な培地で培養されてもよい。例えば、親細胞に酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（ＨＧＰＲＴまたはＨＰＲＴ）が欠けている場合、ハイブリドーマの培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジン（「ＨＡＴ」培地）を含み、その物質がＨＧＰＲＴ欠損細胞の成長を阻害する。

【００８０】
ヒト抗体は、ファージ提示ライブラリを含む、当技術分野で公知の種々の技法を使用して産生することができる（Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ＆ Ｗｉｎｔｅｒ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２７：３８１（１９９１）；Ｍａｒｋｓら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１（１９９１））。ＣｏｌｅらおよびＢｏｅｍｅｒらの技法も、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用可能である（Ｃｏｌｅら、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，ｐ．７７（１９８５） ａｎｄ Ｂｏｅｍｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１４７（１）：８６－９５（１９９１））。同様に、ヒト抗体は、トランスジェニック動物、例えば、内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的または完全に不活性化されているマウスへの、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の導入によって、作製することができる。攻撃時に、ヒト抗体産生が観察され、それは、遺伝子再構成、組立、および抗体レパートリを含む、あらゆる点においてヒトで見られるものに酷似している。このアプローチは、例えば、米国特許第５，５４５，８０７号、第５，５４５，８０６号、第５，５６９，８２５号、第５，６２５，１２６号、第５，６３３，４２５号、第５，６６１，０１６号で、および以下の化学出版物、Ｍａｒｋｓら、ＢｉｏＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１０：７７９－７８３（１９９２）、Ｌｏｎｂｅｒｇら、Ｎａｔｕｒｅ，３６８：８５６－８５９（１９９４）、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｎａｔｕｒｅ，３６８：８１２－１３（１９９４）、Ｆｉｓｈｗｉｌｄら、Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１４：８４５－５１（１９９６）、Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ，Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，１４：８２６（１９９６）、Ｌｏｎｂｅｒｇ ＆ Ｈｕｓｚａｒ，Ｉｎｔｅｒ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１３：６５－９３（１９９５）で説明されている。

【００８１】
一実施形態では、抗体は、「エフェクター」部分に共役させられる。エフェクター部分は、放射性標識または蛍光標識等の標識部分を含む、任意の数の分子となり得るか、または治療部分となり得る。一側面では、抗体は、タンパク質の活性を変調する。

【００８２】
本発明の異なって発現された遺伝子の核酸またはそれらのコードされたポリペプチドとは、あらゆる形態の核酸（例えば、遺伝子、ｍＲＮＡ前駆体、ｍＲＮＡ）またはタンパク質、それらの多型変異体、対立遺伝子、突然変異体、および種間同族体（核酸またはタンパク質に適用可能であるようなもの）を指し、それらは、（１）参照された核酸または本明細書で説明されるアミノ酸配列によってコードされるポリペプチドに対して、好ましくは、少なくとも約２５、５０、１００、２００、５００、１０００またはそれ以上のアミノ酸の領域にわたって、約６０％を上回るアミノ酸配列同一性、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、好ましくは、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％以上のアミノ酸配列同一性を有する、アミノ酸配列を有する、（２）参照されたアミノ酸配列、その免疫原性断片、およびその保存修飾変異体を備える免疫原に対して育成された、抗体、例えば、ポリクローナル抗体に特異的に結合する、（３）厳格なハイブリダイゼーション条件下で、参照されたアミノ酸配列をコードする核酸、またはその保存修飾変異体に特異的に雑種を生じる、（４）参照核酸配列に対して、好ましくは、少なくとも約２５、５０、１００、２００、５００、１０００またはそれ以上のヌクレオチドの領域にわたって、約９５％を上回る、好ましくは、約９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上を上回るヌクレオチド配列同一性を有する、核酸配列を有する。ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列は、典型的には、霊長類、例えば、ヒト、齧歯類、例えば、マウス、ハムスター、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、または任意の哺乳類を含むがそれらに限定されない、哺乳類に由来する。本発明の核酸およびタンパク質は、自然発生分子または組み換え分子の両方を含む。これらの抗原の短縮および代替的スプライス型は、定義に含まれる。

【００８３】
タンパク質、核酸、抗体、または小分子化合物を参照する時の、「特異的に（または選

択的に）結合する」という語句は、タンパク質および核酸ならびに他の生物製剤の不均一集団の中にしばしばある、本発明の異なって発現された遺伝子等のタンパク質または核酸の存在を決定する、結合反応を指す。抗体の場合、指定免疫学的検定条件下で、規定の抗体は、少なくともバックグラウンドの２倍で、より典型的には、バックグラウンドの１０～１００倍を上回って特定のタンパク質に結合してもよい。そのような条件下での抗体への特異的結合は、特定のタンパク質に対するその特異性のために選択される、抗体を必要とする。例えば、ポリクローナル抗体は、選択された抗原と特異的に免疫反応するが、他のタンパク質とは免疫反応しないポリクローナル抗体のみを得るように選択することができる。この選択は、他の分子と交差反応する抗体を差し引くことによって達成されてもよい。特定のタンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために、種々の免疫学的検定形式が使用されてもよい。例えば、タンパク質と特異的に免疫反応する抗体を選択するために、固相ＥＬＩＳＡ免疫学的検定が定期的使用される（特異的免疫反応性を判定するために使用することができる、免疫学的検定形式および条件の説明については、例えば、Ｈａｒｌｏｗ　＆　Ｌａｎｅ，　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ（１９８８）を参照）。

【００８４】

マーカータンパク質を変調する化合物を試験するための検定との関連で、「機能的効果」という語句は、本発明のバイオマーカーの影響を間接的または直接的に受けているパラメータの判定、例えば、改変ケモカインの細胞シグナル伝達等の化学または表現効果を含む。したがって、機能的効果は、とりわけ、リガンド結合活性、転写の活性化または抑制、細胞の増殖する能力、移動する能力を含む。「機能的効果」は、試験管内、生体内、および生体外活性を含む。

【００８５】

「機能的効果を判定する」とは、本発明のバイオマーカーの影響を間接的または直接的に受けているパラメータを増加または減少させる化合物について検定を行うこと、例えば、物理的および化学または表現効果を測定することを意味する。そのような機能的効果は、当業者に公知の任意の手段、例えば、分光学的特性（例えば、蛍光性、吸光度、屈折率）、流体動態（例えば、形状）、クロマトグラフ、またはタンパク質の溶解性の変化、リガンド結合分析法、例えば、抗体への結合、誘導性マーカーまたはマーカーの転写活性の測定、酵素活性の変化の測定、細胞増殖、アポトーシス、細胞周期停止を増加または減少させる能力、細胞表面マーカーの変化の測定によって、測定することができる。機能的効果は、当業者に公知の多くの手段、例えば、形態学的特徴の改変の定量的または定質的尺度に対する顕微鏡検査、ケモカイン応答細胞で発現される他の遺伝子のＲＮＡまたはタンパク質レベルの変化の測定、ＲＮＡ安定性の測定、例えば、化学発光、蛍光、比色反応、抗体結合、誘導性マーカー等を介した、下流またはレポーター遺伝子発現（ＣＡＴ、ルシフェラーゼ、β－ガル、ＧＦＰ、および同等物）の識別によって、評価することができる。

【００８６】

マーカーの「阻害因子」、「活性化因子」、および「調節因子」とは、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーの試験管内および生体内検定を使用して識別される、活性化、阻害、または変調分子を指す。阻害因子は、例えば、発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーに結合する、活性を部分的または完全に阻止する、減少させる、防止する、活性化を遅延する、不活性化する、脱感作する、または活性あるいは発現を下方調節する、化合物である。「活性化因子」は、発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーを増加させる、開放する、活性化する、活性化を増強する、感作する、刺激する、または活性を上方調節する化合物、例えば、作動薬である。阻害因子、活性化因子、または調節因子はまた、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーの遺伝子修飾版、例えば、改変された活性を伴うもの、ならびに、自然発生および合成リガンド、拮抗薬、抗体、ペプチド、環状ペプチド、核酸、アンチセンス分子、リ

ボザイム、ＲＮＡｉ分子、有機小分子、および同等物も含む。そのような阻害因子および活性化因子の検定は、例えば、試験管内で、細胞または細胞抽出物において、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーを発現させるステップ、推定調節因子化合物を適用するステップ、次いで、上記で説明されるように、活性への機能的効果を判定するステップを含む。

【００８７】

潜在的な活性化因子、阻害因子、または調節因子で処理される、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーを備えるサンプルまたは検定は、阻害の程度を検査するように、阻害因子、活性化因子、または調節因子がない対照サンプルと比較される。対照サンプル（阻害因子で処理されていない）は、１００％の相対タンパク質活性値が割り当てられる。再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーの阻害は、対照に対する活性値が、約８０％、好ましくは５０％、より好ましくは２５～０％である時に達成される。再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーの活性化は、対照（活性化因子で処理されていない）に対する活性値が、１１０％、より好ましくは１５０％、より好ましくは２００～５００％（すなわち、対照と比較して２～５倍高い）、より好ましくは１０００～３０００％高い時に達成される。

【００８８】

本明細書で使用されるような、「試験化合物」または「薬剤候補」または「調節因子」といった用語、あるいは文法的同等物は、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療に反応するバイオマーカーを直接または間接的に変調する能力について試験される、自然発生または合成のいずれかである、あらゆる分子、例えば、タンパク質、オリゴペプチド（例えば、長さが約５～約２５個のアミノ酸、好ましくは長さが約１０～２０個または１２～１８個のアミノ酸、好ましくは長さが１２、１５、または１８個のアミノ酸）、有機小分子、多糖類、ペプチド、環状ペプチド、脂質、脂肪酸、ｓｉＲＮＡ、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド等を表す。試験化合物は、十分な範囲の多様性を提供する、組み合わせまたは無作為ライブラリ等の、試験化合物のライブラリの形となり得る。試験化合物は、随意で、融合パートナー、例えば、標的化合物、救出化合物、二量化化合物、安定化化合物、指定可能化合物、および他の機能的部分に連結される。従来、有用性を伴う新規化学物質は、なんらかの望ましい性質または活性、例えば、阻害活性を伴う試験化合物（「先導化合物」と呼ばれる）を識別し、先導化合物の変異体を生成し、これらの変異化合物の性質および活性を評価することによって、生成される。しばしば、ハイスループットスクリーニング（ＨＴＳ）方法が、そのような分析に採用される。

【００８９】

「有機小分子」とは、約５０ダルトンより多く、約２５００ダルトン未満、好ましくは約２０００ダルトン未満、好ましくは約１００から約１０００ダルトン、より好ましくは約２００から約５００ダルトンの分子量を有する、自然発生または合成いずれかの有機分子を指す。

【００９０】

予後診断方法

本発明は、ＩＶＩＧで治療された患者において過剰発現または過小発現されるマーカーの発現を検出することによって、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病のＩＶＩＧ治療の予後を提供する方法を提供する。予後を提供するステップは、患者または患者サンプルにおける、１つ以上のＩＶＩＧ反応性バイオマーカーポリヌクレオチドまたは対応するポリペプチドのレベルを判定し、次いで、レベルを基準または範囲と比較するステップを伴う。典型的には、基準値は、体液（例えば、血液または脳脊髄液）のサンプル等の生体サンプルを使用して測定されるような、ＩＶＩＧ治療前の再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）患者におけるポリヌクレオチドまたは核酸のレベルを表す。基準範囲からの本発明のポリヌクレオチドまたは対応するポリペプチドのレベルの変動（上または下のいずれか）は、患者にとって再発寛解

型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）のＩＶＩＧ治療が有益であることを示す。

【００９１】

本明細書で使用されるような、「予後を提供する」という用語は、ＩＶＩＧによる、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病に罹患している患者の治療の推定経過および結果の予測を提供することを指す。該方法はまた、例えば、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を軽減するＩＶＩＧ治療の失敗を示すことによって、再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病に対する好適な代替的または付加的な治療法を考案するために、使用することもできる。予後は、ＩＶＩＧ投与の用量または頻度を調整するためにも使用することができる。

【００９２】

当業者に公知の多数の免疫学的検定のうちのいずれかを使用して、患者サンプル中の本発明のバイオマーカーの発現レベルを検出するために、抗体試薬を検定で使用することができる。免疫学的検定技法およびプロトコルは、概して、Ｐｒｉｃｅ ａｎｄ Ｎｅｗｍａｎ，“Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙ，” ２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｒｏｖｅ’ｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｉｅｓ，１９９７、およびＧｏｓｌｉｎｇ，“Ｉｍｍｕｎｏａｓｓａｙｓ：Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ，” Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２０００で説明されている。競争的および非競争的免疫学的検定を含む、種々の免疫学的検定技法を使用することができる。例えば、Ｓｅｌｆら、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，７：６０－６５（１９９６）を参照されたい。免疫学的検定という用語は、酵素倍増免疫学的検定技法（ＥＭＩＴ）、酵素結合免疫吸着検定（ＥＬＩＳＡ）、ＩｇＭ抗体捕捉ＥＬＩＳＡ（ＭＡＣ ＥＬＩＳＡ）、および微粒子酵素免疫学的検定（ＭＥＩＡ）等の酵素免疫学的検定（ＥＩＡ）、キャピラリー電気泳動免疫学的検定（ＣＥＩＡ）、放射免疫学的検定（ＲＩＡ）、免疫放射定量検定（ＩＲＭＡ）、蛍光偏光免疫学的検定（ＦＰＩＡ）、および化学発光検定（ＣＬ）を無制限に含む、技法を包含する。所望であれば、そのような免疫学的検定を自動化することができる。免疫学的検定はまた、レーザー誘起蛍光と併せて使用することもできる。例えば、Ｓｃｈｍａｌｚｉｎｇら、Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ，１８：２１８４－９３（１９９７）、Ｂａｏ，Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｂ．Ｂｉｏｍｅｄ．Ｓｃｉ．，６９９：４６３－８０（１９９７）を参照されたい。フローインジェクションリポソーム免疫学的検定およびリポソーム免疫センサ等のリポソーム免疫学的検定もまた、本発明で使用するために好適である。例えば、Ｒｏｎｇｅｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，２０４：１０５－１３３（１９９７）を参照されたい。加えて、タンパク質／抗体複合体の形成が、マーカー濃度の関数としてピーク速度信号に変換される増加した光散乱をもたらす、比濁法検定が、本発明の方法で使用するために好適である。比濁法検定は、Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ（Ｂｒｅａ，ＣＡ、キット番号４４９４３０）から市販されており、Ｂｅｈｒｉｎｇ Ｎｅｐｈｅｌｏｍｅｔｅｒ Ａｎａｌｙｚｅｒを使用して行うことができる（Ｆｉｎｋら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｃｈｅｍ．Ｃｌｉｎ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２７：２６１－２７６（１９８９））。

【００９３】

抗体の特異的免疫結合は、直接または間接的に検出することができる。直接標識は、抗体に付着される、蛍光または発光タグ、金属、染料、放射性核種、および同等物を含む。要素－１２５（^{125}Ｉ）で標識された抗体を使用することができる。核酸に対して特異的な化学発光抗体を使用する化学発光検定が、タンパク質レベルの敏感な非放射性検出に好適である。蛍光色素で標識された抗体も好適である。蛍光色素の例は、無制限に、ＤＡＰＩ、フルオレセイン、Ｈｏｅｃｈｓｔ ３３２５８、Ｒ－フィコシアニン、Ｂ－フィコエリトリン、Ｒ－フィコエリトリン、ローダミン、テキサスレッド、およびリサミンを含む。間接標識は、西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）、アルカリフォスファターゼ（

ＡＰ）、β－ガラクトシダーゼ、ウレアーゼ、および同等物等の、当技術分野で周知の種々の酵素を含む。西洋ワサビペルオキシダーゼ検出システムは、例えば、４５０ｎｍで検出可能な可溶性生成物を過酸化水素の存在下で生じる、発色基質テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）とともに使用することができる。アルカリフォスファターゼ検出システムは、例えば、４０５ｎｍで検出可能な可溶性生成物を生じる、発色基質ｐ－ニトロフェリルリン酸塩とともに使用することができる。同様に、β－ガラクトシダーゼ検出システムは、例えば、４１０ｎｍで検出可能な可溶性生成物を生じる、発色基質ｏ－ニトロフェリル－β－Ｄ－ガラクトピラノシド（ＯＮＰＧ）とともに使用することができる。ウレアーゼ検出システムは、尿素ブロモクレゾールパープル（Ｓｉｇｍａ Ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ； Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ， ＭＯ）等の基質とともに使用することができる。

【００９４】

直接または間接標識からの信号は、例えば、発色基質から色を検出する分光光度計、^{125}Ｉの検出用のガンマ測定器等の放射線を検出する放射線測定器、または、ある波長の光の存在下で蛍光を検出する蛍光光度計を使用して、分析することができる。酵素結合抗体の検出のために、製造業者の指図に従ってＥＭＡＸ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ；Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ， ＣＡ）等の分光光度計を使用して、定量分析を行うことができる。所望であれば、本発明の検定は、自動化するか、またはロボット制御で行うことができ、複数のサンプルからの信号を同時に検出することができる。

【００９５】

抗体は、磁性またはクロマトグラフマトリクス粒子、検定プレートの表面（例えば、マイクロタイターウェル）、固体基質材料または膜の断片（例えば、プラスチック、ナイロン、紙）、および同等物等の、種々の固体支持体の上に固定化することができる。検定細片は、固体支持体上で抗体または複数の抗体を一列に塗布することによって、調製することができる。次いで、この細片を試験サンプルに浸漬し、有色点等の測定可能な信号を生成するように、洗浄および検出ステップを通して迅速に処理することができる。

【００９６】

代替として、患者サンプルにおける差次的ＲＮＡ発現、例えば、ＲＴ－ＰＣＲを検出するために、プローブ、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチドアレイ、およびプライマー等の、核酸結合分子を検定で使用することができる。一実施形態では、ＲＴ－ＰＣＲは、当技術分野で公知の標準的方法に従って使用される。別の実施形態では、核酸およびその変異体を検出するために、例えば、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから入手可能なＴａｑｍａｎ（登録商標）検定等の、ＰＣＲ検定を使用することができる。別の実施形態では、核酸を検出するために、ｑＰＣＲおよび核酸マイクロアレイを使用することができる。当業者に公知の方法または商業的に購入された方法に従って、選択されたバイオマーカーに結合する試薬を調製することができる。

【００９７】

サザン分析、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）、または、配列をコードするマーカーの一部分を相補する核酸配列へのハイブリダイゼーション（例えば、スロットブロットハイブリダイゼーション）に基づく任意の他の方法等の、定められた技法を達成することができる、核酸の分析も、本発明の範囲内である。適用可能なＰＣＲ増幅技法は、例えば、OLE_LINK1Ａｕｓｕｂｅｌら OLE_LINK1、およびＩｎｎｉｓら（上記参照）で説明されている。一般的な核酸ハイブリダイゼーション方法は、Ａｎｄｅｒｓｏｎ，“Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ，”ＢＩＯＳ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ， １９９９で説明されている。複数の核酸配列（例えば、ゲノムＤＮＡ、ｍＲＮＡ、またはｃＤＮＡ）の増幅またはハイブリダイゼーションもまた、マイクロアレイに配置されたｍＲＮＡまたはｃＤＮＡ配列から行うことができる。マイクロアレイ方法は、概して、Ｈａｒｄｉｍａｎ， “Ｍｉｃｒｏａｒｒａｙｓ Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ： Ｎｕｔｓ ＆ Ｂｏｌｔｓ，” ＤＮＡ Ｐｒｅｓｓ， ２００３、およびＢａｌｄｉら、“ＤＮＡ Ｍｉｃｒｏａｒｒａｙｓ ａ

ｎｄ Ｇｅｎｅ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ：Ｆｒｏｍ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ ｔｏ Ｄａｔａ Ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ Ｍｏｄｅｌｉｎｇ，” Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２００２で説明されている。

【００９８】

核酸マーカーおよびそれらの変異体の分析は、マイクロアレイ、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いた分析、配列分析、および電気泳動分析を無制限に含む、当技術分野で公知の技法を使用して行うことができる。ＰＣＲを用いた分析の非限定的な例は、Ａｐｐｌｉｅｄ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓから入手可能なＴａｑｍａｎ（登録商標）対立遺伝子区別検定を含む。配列分析の非限定的な例は、マクサム・ギルバート配列決定法、サンガー配列決定法、キャピラリーアレイＤＮＡ配列決定法、熱サイクル配列決定法（Ｓｅａｒｓら、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ，１３：６２６－６３３（１９９２））、固相配列決定法（Ｚｉｍｍｅｒｍａｎら、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．，３：３９－４２（１９９２））、マトリクス支援レーザ脱離イオン化飛行時間型質量分析（ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ／ＭＳ、Ｆｕら、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１６：３８１－３８４（１９９８））等の質量分析による配列決定法、およびハイブリダイゼーションによる配列決定法を含む。Ｃｈｅｅら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２７４：６１０－６１４（１９９６）、Ｄｒｍａｎａｃら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２６０：１６４９－１６５２（１９９３）、Ｄｒｍａｎａｃら、Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，１６：５４－５８（１９９８）を参照されたい。電気泳動分析の非限定的な例は、アガロースまたはポリアクリルアミドゲル電気泳動等のスラブゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動、および変性剤濃度勾配ゲル電気泳動を含む。核酸変異体を検出するための他の方法は、例えば、Ｔｈｉｒｄ Ｗａｖｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．のＩＮＶＡＤＥＲ（登録商標）検定、制限断片長多型（ＲＦＬＰ）分析、対立遺伝子特異的なオリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、ヘテロ２本鎖移動度検定、一本鎖配座多型（ＳＳＣＰ）分析、単一ヌクレオチドプライマー伸長（ＳＮＵＰＥ）、およびパイロシーケンス法を含む。

【００９９】

検出可能部分を本明細書で説明される検定で使用することができる。必要とされる感度、抗体との共役の容易性、安定性の要件、ならびに利用可能な器具および使い捨て提供物に応じた標識の選択とともに、多種多様な検出可能部分を使用することができる。好適な検出可能部分は、放射性核種、蛍光染料（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、Ｏｒｅｇｏｎ Ｇｒｅｅｎ（登録商標）、ローダミン、テキサスレッド、イソチオシアン酸テトラローダミン（ＴＲＩＴＣ）、Ｃｙ３、Ｃｙ５等）、蛍光マーカー（例えば、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、フィコエリトリン等）、腫瘍関連プロテアーゼによって活性化される自動急冷蛍光化合物、酵素（例えば、ルシフェラーゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ等）、ナノ粒子、ビオチン、ジゴキシゲニンを含むが、それらに限定されない。

【０１００】

有用な物理的形式は、複数の異なるマーカーの検出のために、複数の離散した指定可能な場所を有する表面を備える。そのような形式は、マイクロアレイおよびある種のキャピラリデバイスを含む。例えば、Ｎｇら、Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．，６：３２９－３４０（２００２）、米国特許第６，０１９，９４４号を参照されたい。これらの実施形態では、各離散表面場所は、各場所での検出のために１つ以上のマーカーを固定化するように、抗体を備えてもよい。表面は、代替として、表面の離散場所で固定化された１つ以上の離散粒子（例えば、微小粒子またはナノ粒子）を備えてもよく、微小粒子は、検出のために１つ以上のマーカーを固定化するように抗体を備える。

【０１０１】

種々の物理的形式で、分析を行うことができる。例えば、多数の試験サンプルの処理を促進するために、マイクロタイタープレートまたは自動化の利用を使用することができる。代替として、タイミング良く予後を促進するように、単一サンプル形式を開発することができる。

【０１０２】
代替として、本発明の抗体または核酸プローブを、顕微鏡用スライド上で固定化された患者生検の切片に適用することができる。結果として生じる抗体染色または原位置ハイブリダイゼーションパターンは、当技術分野で公知である、種々の光学または蛍光顕微鏡方法のうちのいずれか１つを使用して、可視化することができる。
【０１０３】
別の形式では、本発明の種々のマーカーは、例えば、本発明のバイオマーカーの核酸またはコードされたタンパク質を検出する標識試薬の画像化等の、生体内画像化のための試薬も提供する。生体内画像化の目的で、抗体等のＩＶＩＧ反応性再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）バイオマーカーによってコードされるタンパク質の存在を検出する試薬は、蛍光マーカー等の適切なマーカーを使用して標識されてもよい。
【０１０４】
ＩＶＩＧの調製および投与
全抗体を備えるＩＶＩＧ組成物は、ある自己症状の治療について説明されている（例えば、米国特許出願公開第２００２／０１１４８０２号、第２００３／００９９６３５号、および第２００２／００９８１８２号を参照されたい）。これらの参考文献で開示されているＩＶＩＧ組成物は、ポリクローナル抗体を含む。
【０１０５】
本発明による免疫グロブリン製剤は、任意の好適な出発物質から調製することができる。例えば、免疫グロブリン製剤は、ドナー血清、あるいはモノクローナルまたは組み換え免疫グロブリンから調製することができる。典型的な実施例では、健康なドナーから血液を採取することができる。通常、血液は、免疫グロブリン製剤が投与される被検体と同じ種の動物から採取される（典型的には、「同種」免疫グロブリンと呼ばれる）。免疫グロブリンは、例えば、コーン分画、超遠心分離法、電気泳動調製、イオン交換クロマトグラフィ、親和性クロマトグラフィ、免疫親和性クロマトグラフィ、ポリエチレングリコール分画等の、好適な手順によって血液から単離される（例えば、Ｃｏｈｎら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．６８：４５９－７５（１９４６）、Ｏｎｃｌｅｙら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．７１：５４１－５０（１９４９）、Ｂａｒｕｎｄｅｒｎら、Ｖｏｘ Ｓａｎｇ．７：１５７－７４（１９６２）、Ｋｏｂｌｅｔら、Ｖｏｘ Ｓａｎｇ．１３：９３－１０２（１９６７）、米国特許第５，１２２，３７３号および第５，１７７，１９４号、その開示は参照することにより本明細書に組み込まれる）。
【０１０６】
ある実施形態では、免疫グロブリンは、当業者に周知である、アルコール分画および／またはイオン交換および親和性クロマトグラフィ方法によって産生される、ガンマグロブリン含有製剤から調製される。精製コーン分画ＩＩが一般的に使用される。出発コーン分画ＩＩペーストは、典型的には、約９５パーセントＩｇＧであり、４つのＩｇＧ亜型から成る。異なる亜型は、それらが得られるプールヒト血漿で見出される際に、ほぼ同じ比率で分画ＩＩの中に存在する。分画ＩＩは、投与可能な製剤への処方の前に、さらに精製される。例えば、分画ＩＩペーストは、冷たい精製含水アルコール溶液に溶解させることができ、沈殿および濾過を介して除去された不純物となり得る。最終濾過後、アルコールを除去するように、免疫グロブリン懸濁を透析または透析濾過することができる（例えば、１００，０００ダルトン以下の公称分子量制限を有する限外濾過膜を使用する）。溶液は、所望のタンパク質濃度を得るように濃縮または希釈することができ、当業者に周知の技法によって、さらに精製することができる。
【０１０７】
特定のイソタイプまたは亜型の免疫グロブリンを濃縮するために、調製ステップを使用することができる。例えば、ＩｇＧに対する、または特定のＩｇＧ亜型に対する免疫グロブリンの混合物を濃縮するために、タンパク質Ａ、タンパク質Ｇ、またはタンパク質Ｈセファロースクロマトグラフィを使用することができる。（例えば、概して、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ

Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９９）、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ, Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ, Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９８８）、米国特許第５，１８０，８１０号を参照されたい。）

免疫グロブリンの商業的供給源も使用することができる。そのような供給源は、Ｇａｍｍａｇａｒｄ Ｓ／Ｄ（登録商標）（Ｂａｘｔｅｒ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）、ＢａｙＲｈｏ－Ｄ（登録商標）製剤（Ｂａｙｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、５％Ｇａｍｉｍｕｎｅ Ｎ（登録商標）（Ｂａｙｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、溶媒／界面活性剤処理された５％Ｇａｍｉｍｕｎｅ Ｎ（登録商標）（Ｂａｙｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、１０％Ｇａｍｉｍｕｎｅ Ｎ（登録商標）（Ｂａｙｅｒ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ）、Ｓａｎｄｏｇｌｏｂｕｌｉｎ Ｉ．Ｖ．（登録商標）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、Ｐｏｌｙｇａｍ Ｓ／Ｄ（登録商標）（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｒｅｄ Ｃｒｏｓｓ）、溶媒／界面活性剤処理された５％Ｖｅｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ－Ｓ（登録商標）（Ａｌｐｈａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ）、溶媒界面活性剤処理された１０％Ｖｅｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ－Ｓ（登録商標）溶液（Ａｌｐｈａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ）、およびＶＺＩＧ（登録商標）（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｒｅｄ Ｃｒｏｓｓ）を含むが、それらに限定されない。本発明で使用するための免疫グロブリン製剤の商業的供給源は、重要ではない。

【０１０８】

代替的アプローチは、免疫グロブリンのＦｃ断片等の、抗体の断片を使用することである。Ｆｃ製剤は、免疫グロブリンのＦｃ断片を備える。「Ｆｃ断片」という用語は、少なくとも１つの重鎖定常領域ドメイン（例えば、C_H2、C_H3、および／またはC_H4）またはその抗原部分を含有するが、免疫グロブリンの可変領域を除外する、免疫グロブリン重鎖定常領域の一部分を指す。（本明細書で使用されるように、可変領域とは、抗原に結合するが、C_H1およびC_Lドメインを除外する、免疫グロブリンの領域を指す）。Ｆｃ製剤は、Ｆｃ断片全体および／またはその部分を含有することができる（例えば、リウマチ因子によって結合されるエピトープを含有する、１つ以上の重鎖定常領域ドメインまたはその部分）。Ｆｃ断片は、随意で、免疫グロブリンヒンジ領域、重鎖C_H1ドメイン、および／または軽鎖C_Lドメインに接合された重鎖C_H1ドメインを含むことができる。

【０１０９】

Ｆｃ製剤は、少なくとも１つのＦｃイソタイプのＦｃ断片を含み、異なるイソタイプ（例えば、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、および／またはＩｇＭ）の免疫グロブリンＦｃ断片の混合物を含有することができる。Ｆｃ製剤はまた、１つの免疫グロブリンイソタイプからのＦｃ断片を主に含有することができ（少なくとも６０％、少なくとも７５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、または少なくとも９９％）、少量の他の亜型を含有することができる。例えば、Ｆｃ製剤は、少なくとも約７５％、少なくとも約９０％、少なくとも約９５％、または少なくとも約９９％のＩｇＧ Ｆｃ断片を含有することができる。加えて、Ｆｃ製剤は、単一のＩｇＧ亜型、またはＩｇＧ Ｆｃ亜型のうちの２つ異常の混合物を備えることができる。好適なＩｇＧ亜型は、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４を含む。具体的実施形態では、Ｆｃ製剤は、ＩｇＧ１ Ｆｃ断片を備える。

【０１１０】

Ｆｃ製剤は、$F(ab')_2$断片（すなわち、抗体分子のペプシン消化によって産生することができる、重鎖および軽鎖可変領域および第１の定常領域ならびにヒンジ領域の一部分）、Ｆａｂ’断片（すなわち、$F(ab')_2$断片のジスルフィド架橋を還元することによって生成することができる、Ｆａｂ’断片）、またはＦａｂ断片（すなわち、パパインおよび還元剤で抗体分子を処理することによって生成することができる）を実質的に含まない。これに関連して、「実質的に含まない」とは、Ｆｃ製剤が、約３０％未満、約２０％未満、約１０％未満、約５％未満、または約１％未満の$F(ab')_2$、Ｆａｂ’、またはＦａｂ断片を含有することを意味する。別の実施形態では、Ｆｃ製剤は、ｐＦ（

ａｂ’）$_2$、Ｆａｂ’、またはＦａｂ断片を本質的に含まない、Ｆｃ断片を含有する。Ｆｃ製剤は、典型的には、全（すなわち、全長）免疫グロブリンを本質的に含まない。これに関連して、「実質的に含まない」とは、約２５％未満、または約１０％未満、または約５％未満、または約２％未満、約１％未満、または全長免疫グロブリンを含まないことを意味する。

【０１１１】

免疫グロブリンは、規定に応じて、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）、および／またはＦ（ａｂ’）$_2$ 断片からＦｃ断片を分離するように、調製中の任意の好適な時に開裂することができる。開裂のための好適な酵素は、例えば、パパイン、ペプシン、またはプラスミンである（例えば、Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ, Ｕｓｉｎｇ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ, Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（１９９９）、Ｐｌａｎ ａｎｄ Ｍａｋｕｌａ, Ｖｏｘ Ｓａｎｇｕｉｎｉｓ ２８：１５７－７５（１９７５）を参照）。開裂後、Ｆｃ部分は、例えば、親和性クロマトグラフィ、イオン交換クロマトグラフィ、ゲル濾過、または同等物によって、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）、および／またはＦ（ａｂ’）$_2$ 断片から分離することができる。具体的実施例では、免疫グロブリンは、Ｆａｂ断片からＦｃ断片を分離するように、パパインで消化される。次いで、消化混合物は、Ｆａｂ断片からＦｃ断片を分離するように、陽イオン交換クロマトグラフィを受ける。

【０１１２】

免疫グロブリンまたはＦｃ断片はまた、ハイブリドーマ、またはモノクローナル抗体を発現する他の培養系から調製することもできる。（例えば、Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ, Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－９７（１９７５）、Ｈａｇｉｗａｒａ ａｎｄ Ｙｕａｓａ, Ｈｕｍ．Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ４：１５－１９（１９９３）、Ｋｏｚｂｏｒら、Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ ４：７２（１９８３）、Ｃｏｌｅら、ｉｎ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ, Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ, Ｉｎｃ．, ｐｐ．７７－９６（１９８５）を参照。）ヒトモノクローナル抗体は、例えば、ヒトハイブリドーマから（例えば、Ｃｏｔｅら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８０：２０２６－３０（１９８３）を参照）または試験管内でヒトＢ細胞をＥＢＶにより形質転換することによって（例えば、Ｃｏｌｅ ｅｔ ａｌ．（上記参照）を参照）、得ることができる。本明細書で説明されるように、または当業者に公知のように、ハイブリドーマから産生されるモノクローナル抗体を精製し、Ｆｃ断片をＦａｂ、Ｆ（ａｂ’）、および／またはＦ（ａｂ’）$_2$ 断片から分離することができる。

【０１１３】

免疫グロブリンまたはＦｃ断片はまた、真核細胞培養系から等、組み換えによって産生することもできる。例えば、免疫グロブリンのＦｃ断片は、Ｆｃ断片をコードするＤＮＡ配列を含有するベクターにより形質転換されたチャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞によって、組み換えで産生することができる。そのような組み換え哺乳類細胞を生成するための方法は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ, Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ, Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ, ３ｒｄ ｅｄ．（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ） ２００１）、およびＡｕｓｕｂｅｌら、Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ, ４ｔｈ ｅｄ．（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ, Ｉｎｃ．（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ） １９９９）で説明されており、当業者に公知である。組み換えＦｃはまた、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞等の他の哺乳類細胞株において産生することもできる。組み換え細胞を培養して組み換えタンパク質を産生する方法も、当業者に公知である。

【０１１４】

組み換え免疫グロブリンまたはＦｃ断片を発現するために、種々の他の発現システムも利用することができる。これらは、所望のＦｃ断片をコードする発現カセットにより導入

または形質転換された酵母または細菌等の、昆虫細胞系および微生物を含むが、それらに限定されない。ある実施形態では、哺乳類またはヒトＦｃ断片の糖鎖付加パターンを再現するように、微生物を随意で設計することができる。

【０１１５】

ある実施形態では、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤を本発明による方法での使用に安全にするために、さらなる調製ステップを使用することができる。そのようなステップは、例えば、溶媒／界面活性剤による処理、低温殺菌、および滅菌を含むことができる。Ｆｃ製剤の安全性を確保するために、付加的な調製ステップが使用されてもよい。そのような調製ステップは、例えば、酵素加水分解、還元およびアルキル化を介した化学修飾、スルホン化、β－プロピオラクトンによる処理、低ｐＨでの処理、または同等物を含むことができる。好適な方法の説明は、例えば、米国特許第４，６０８，２５４号、第４，６８７，６６４号、第４，６４０，８３４号、第４，８１４，２７７号、第５，８６４，０１６号、第５，６３９，７３０号、および第５，７７０，１９９号、Ｒｏｍｅｒら、Ｖｏｘ Ｓａｎｇ．４２：６２－７３（１９８２）、Ｒｏｍｅｒら、Ｖｏｘ Ｓａｎｇ．４２：７４－８０（１９９０）、およびＲｕｔｔｅｒ，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ．Ｐｓｙｃｈｉａｔ．５７（Ｓｕｐｐｌ．）：２－５（１９９４）（その開示は参照することにより本明細書に組み込まれる）でも見出すことができる。

【０１１６】

免疫グロブリンまたはＦｃ調製の有効量は、概して、静脈内手段によって被験体に投与される。「有効量」という用語は、被験体におけるＲＲＭＳの改善または修復をもたらす、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤の量を指す。被験体に投与される有効量は、年齢、体重、疾患重症度、および治療法への反応の個人差を考慮して、医師によって判定することができる。ある実施形態では、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤は、毎日約５ｍｇ／キログラムから約５００ｍｇ／キログラムで被験体に投与することができる。付加的な実施形態では、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤は、少なくとも約１０ｍｇ／キログラム、少なくとも１５ｍｇ／キログラム、少なくとも２０ｍｇ／キログラム、少なくとも２５ｍｇ／キログラム、少なくとも３０ｍｇ／キログラム、または少なくとも５０ｍｇ／キログラムの量で投与することができる。付加的な実施形態では、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤は、毎日最大約１００ｍｇ／キログラム、最大約１５０ｍｇ／キログラム、最大約２００ｍｇ／キログラム、最大約２５０ｍｇ／キログラム、最大約３００ｍｇ／キログラム、最大約４００ｍｇ／キログラムの用量で、被験体に投与することができる。別の実施形態では、免疫グロブリンまたはＦｃ製剤の用量は、より多いか、またはより少なくなり得る。免疫グロブリンまたはＦｃ製剤は、１日あたり１回以上の用量で投与することができる。

【０１１７】

本発明によれば、治療過程を完了するために必要な時間は、医師によって判定することができ、１日ほどの短期から１ヶ月以上に及んでもよい。ある実施形態では、治療過程は、１～６ヶ月となり得る。

【０１１８】

組成物、キット、および統合システム

本発明は、本発明のポリヌクレオチドに対して特異的なポリペプチドまたは核酸に特異的な抗体を使用して、本明細書で説明される検定を実践するための組成物、キット、および統合システムを提供する。

【０１１９】

本発明の診断検定を実行するためのキットは、典型的には、本発明のポリペプチドまたはポリヌクレオチドに特異的に結合する抗体または核酸配列を備える、プローブと、プローブの存在を検出するための標識とを含む。キットは、本発明のポリペプチドをコードするいくつかの抗体またはポリヌクレオチド配列、例えば、本発明のバイオマーカーによってコードされるタンパク質を認識する抗体の混合物を含んでもよい。

【０１２０】

化合物を同定する方法

再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）を含む多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病を予防または治療する化合物を同定するために、種々の方法が使用されてもよい。典型的には、容易に測定されたパラメータを提供する検定は、本明細書で説明される試験化合物のライブラリの構成要素のスクリーニングを促進するために、多重ウェルプレートのウェルにおいて行われるように適合される。したがって、一実施形態では、適切な数の細胞、例えば、Ｔ細胞を、多重ウェルプレートの細胞の中へ入れることができ、ＩＶＩＧ反応性再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）バイオマーカーの発現に対する試験化合物の効果を判定することができる。

【０１２１】

試験される化合物は、任意の小化合物、または、タンパク質、糖類、核酸、または脂質等の高分子となり得る。典型的には、試験化合物は、化学小分子およびペプチドとなる。本質的にあらゆる化合物を試験化合物として本発明のこの側面で使用することができるが、最も頻繁には、水溶液または（特にＤＭＳＯベースの）有機溶液に溶解させることができる化合物が使用される。検定は、検定ステップを自動化し、任意の便利な供給源から、典型的には（例えば、ロボット検定におけるマイクロタイター形式またはマイクロタイタープレートで）並行して実行される検定に化合物を提供することによって、大型化学ライブラリをスクリーニングするように設計される。Ｓｉｇｍａ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ）、Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ）、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，　ＭＯ）、Ｆｌｕｋａ　Ｃｈｅｍｉｋａ－Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａ　Ａｎａｌｙｔｉｋａ（Ｂｕｃｈｓ　Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、および同等業者を含む、化合物の多くの供給業者があることが理解されるであろう。

【０１２２】

１つの好ましい実施形態では、多数の潜在的治療用化合物を含有する、組み合わせ化学またはペプチドライブラリを提供するステップを伴う、ハイスループット方法が使用される。次いで、そのような「組み合わせ化学ライブラリ」または「リガンドライブラリ」は、所望の特徴的活性を示すライブラリ構成要素（特定の化学種または亜綱）を識別するように、１つ以上の検定でスクリーニングされる。この場合、そのような化合物は、本発明の再発寛解型多発性硬化症（ＲＲＭＳ）バイオマーカーの発現を低減または増加させる能力についてスクリーニングされる。

【０１２３】

組み合わせ化学ライブラリは、試薬等の多数の化学「構成単位」を組み合わせることによる、化学合成または生物学的合成のいずれかによって生成される、多様な化合物の一群である。例えば、ポリペプチドライブラリ等の線形組み合わせ化学ライブラリは、所与の化合物の長さ（すなわち、ポリペプチド化合物中のアミノ酸の数）にわたって、全ての可能な方法で一式の化学構成単位（アミノ酸）を組み合わせることによって形成される。化学構成単位のそのような組み合わせ混合を通して、何百万もの化合物を合成することができる。

【０１２４】

組み合わせ化学ライブラリの調製およびスクリーニングは、当技術分野で周知である。そのような組み合わせ化学ライブラリは、ペプチドライブラリを含むが、それらに限定されない（例えば、米国特許第５，０１０，１７５号、Ｆｕｒｋａ，　Ｉｎｔ．Ｊ．Ｐｅｐｔ．Ｐｒｏｔ．Ｒｅｓ．，　３７：４８７－４９３（１９９１）、おｙびＨｏｕｇｈｔｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ，　３５４：８４－８８（１９９１）を参照）。化学的多様性ライブラリを生成するための他の化学的性質も使用することができる。そのような化学的性質は、ペプトイド（例えば、ＰＣＴ公報第ＷＯ　９１／１９７３５号）、コードされたペプチド（例えば、ＰＣＴ公報第ＷＯ　９３／２０２４２号）、ランダムバイオオリゴマー（例えば、ＰＣＴ公報第ＷＯ　９２／００９１号）、ベンゾジアゼピン（例えば、米国特許第５，２８８，５１４号）、ｄｉｖｅｒｓｏｍｅｒｓ　ｓｕｃｈ　ａｓ　ヒダントイン、ベンゾジアゼピン、およびジペプチド等のダイバーソマー（Ｈｏｂｂｓら、ＰＮＡＳ　ＵＳＡ，　９０：６９０９－６９１３（１９９３））、ビニル性ポリペプチド（Ｈａｇｉｈ

araら、J．Amer．Chem．Soc．，114：6568（1992））、グルコース足場を伴う非ペプチド性ペプチド模倣体（Hirschmannら、J．Amer．Chem．Soc．，114：9217－9218（1992））、小型化合物ライブラリの類似有機合成（Chenら、J．Amer．Chem．Soc．，116：2661（1994））、オリゴカルバメート（Choら、Science，261：1303（1993））、および／またはペプチジルホスホネート（Campbellら、J．Org．Chem．，59：658（1994））、核酸ライブラリ（Ausubel，Berger and Sambrook（上記参照）を参照）、ペプチド核酸ライブラリ（例えば、米国特許第5，539，083号を参照）、抗体ライブラリ（例えば、Vaughnら、Nature Biotechnology，14（3）：309－314（1996）、およびPCT／US96／10287を参照）、炭水化物ライブラリ（例えば、Liangら、Science，274：1520－1522（1996）、および米国特許第5，593，853号を参照）、有機小分子ライブラリ（例えば、ベンゾジアゼピン（Baum C&EN，Jan 18，page 33（1993））、イソプレノイド（米国特許第5，569，588号）、チアゾリジノンおよびメタチアザノン（米国特許第5，549，974号）、ピロリジン（米国特許第5，525，735号および第5，519，134号）、モルホリノ化合物（米国特許第5，506，337号）、ベンゾジアゼピン（第5，288，514号）等）を含むが、それらに限定されない。

【0125】

組み合わせライブラリの調製用デバイスが市販されている（例えば、357 MPS，390 MPS，Advanced Chem Tech，Louisville KY，Symphony，Rainin，Woburn，MA，433A Applied Biosystems，Foster City，CA，9050 Plus，Millipore，Bedford，MAを参照）。加えて、多数の組み合わせライブラリ自体が市販されている（例えば、ComGenex，Princeton，N．J．，Asinex，Moscow，Ru，Tripos，Inc．，St．Louis，MO，ChemStar，Ltd，Moscow，RU，3D Pharmaceuticals，Exton，PA，Martek Biosciences，Columbia，MD等を参照）。

【0126】

本発明のハイスループット検定では、1日で数千もの異なる調節因子またはリガンドをスクリーニングすることが可能である。特に、選択された潜在的調節因子に対して別個の検定を実行するために、マイクロタイタープレートの各ウェルを使用することができ、または、濃度またはインキュベーション時間の効果が観察される場合には、5～10ウェルずつ単一の調節因子を試験することができる。したがって、単一の標準マイクロタイタープレートが、約96の調節因子の検定を行うことができる。次いで、1536ウェルプレートが使用される場合、単一のプレートが、約100～約1500の異なる化合物の検定を容易に行うことができる。1日につき多くのプレートの検定を行うことが可能であり、本発明の統合システムを使用して、最大で約6，000、20，000、50，000、または100，000以上の異なる化合物の検定スクリーニングが可能である。

【0127】

抗体を使用してバイオマーカータンパク質またはバイオマーカー受容体機能を阻害または活性化する方法

本発明のバイオマーカーは、多発性硬化症、アルツハイマー病、またはパーキンソン病のIVIG治療に反応して過剰発現または過小発現されるため、バイオマーカータンパク質またはそれらの細胞受容体は、抗体を使用する多発性硬化症療法の標的としての機能を果たしてもよい。例えば、その発現がIVIGによるRRMSの治療時に減少させられる、CXCL5、CXCL3、およびCCL13等のケモカインの場合、これらのケモカインまたはそれらの受容体に結合し、それらを不活性化する抗体を、多発性硬化症、アルツ

ハイマー病、またはパーキンソン病の治療で使用することができる。代替として、その発現がＩＶＩＧ治療時に増加させられる、ＸＣＬ２等のケモカインの場合、ＸＣＬ２受容体に結合し、それを活性化するため、ＸＣＬ２結合の効果を模倣する、抗体が生成されてもよい。

【０１２８】

上記で説明される抗体は、所望の送達方法に好適な担体を備える医薬組成物に処方されてもよい。好適な担体は、抗体と組み合わせられた時に抗体の機能に干渉せず、被験体の免疫系と反応しない、任意の材料を含む。例は、滅菌リン酸緩衝生理食塩水、静菌水、および同等物等の、多数の標準的医薬担体のうちのいずれかを含むが、それらに限定されない（例えば、概して、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，２０ｔｈ ｅｄ．，２００３を参照）。

【０１２９】

抗体製剤は、多発性硬化症に罹患している個人に抗体を送達することが可能な任意の投与法を介して投与されてもよい。潜在的に効果的な投与経路は、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、および同等物を含むが、それらに限定されない。１つの好ましい投与経路は、静脈注射によるものである。静脈注射用の好ましい製剤は、アメリカ薬局方注射用０．９％滅菌塩化ナトリウムを含有するポリ塩化ビニルまたはポリエチレンバッグ中の保存静菌水、滅菌非保存水、および／または希釈溶液の中に抗体を備える。抗体製剤は、凍結乾燥され、好ましくは真空下で滅菌粉末として保存され、次いで、注射前に、例えば、ベンジルアルコール防腐剤を含有する静菌水中で、または滅菌水中で戻されてもよい。

【０１３０】

治療は、概して、有効用量における、静脈注射（ＩＶ）等の容認可能な投与経路を介した抗体製剤の反復投与を伴う。用量は、多発性硬化症の種類、段階、重症度、悪性度、または段階、使用される抗体の結合親和性および半減期、患者におけるバイオマーカーまたは受容体発現の程度、所望の定常状態の抗体濃度レベル、治療の頻度、本発明の治療方法と組み合わせて使用される任意の他の薬剤の影響を無制限に含む、概して当業者によって理解される種々の要因に依存する。典型的な１日用量は、約０．１～１００ｍｇ／ｋｇに及んでもよい。１週間につき１０～５００ｍｇの範囲のｍＡｂの用量が、効果的かつ耐容性良好であってもよいが、さらに高い週用量が適切および／または耐容性良好であってもよい。適切な用量を定義する際の主要な決定要因は、特定の状況で治療的有効となるために必要な特定の抗体の量である。ＲＲＭＳにおいてより長く持続する寛解を達成するために、反復投与が必要とされてもよい。初期負荷用量は、より高くてもよい。初期負荷用量は、輸液として投与されてもよい。同様に、初期用量が耐容性良好ならば、周期的維持用量が投与されてもよい。

【０１３１】

核酸を使用してマーカータンパク質発現を阻害する方法

本発明のマーカーの機能を阻害するために、アンチセンス核酸、ｓｉＲＮＡ、またはリボザイム等の、種々の核酸が使用されてもよい。特に、ハンマーヘッド型リボザイムの使用を通して、標的ｍＲＮＡを破壊するために、部位特異的認識配列においてｍＲＮＡを開裂するリボザイムを使用することができる。ハンマーヘッド型リボザイムは、標的ｍＲＮＡとともに相補塩基対を形成する隣接領域によって決定される場所で、ｍＲＮＡを開裂する。好ましくは、標的ｍＲＮＡは、５’－ＵＧ－３’といった、２つの塩基の配列を有する。ハンマーヘッド型リボザイムの構造および産生は、当技術分野で周知である。

【０１３２】

遺伝子標的リボザイムは、２つの領域を相補する雑種形成領域を必ず含有し、それぞれ、標的ｍＲＮＡの長さが少なくとも５個、好ましくはそれぞれ６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の隣接ヌクレオチドである。加えて、リボザイムは、標的センスｍＲＮＡを自己触媒的に開裂する、高度に特異的なエンドリボヌクレアーゼ活性を補有する。

【０１３３】

アンチセンス、ｓｉＲＮＡ、またはリボザイムオリゴヌクレオチドに関して、ホスホロチオエートオリゴヌクレオチドを使用することができる。ホスホジエステル結合の修飾ならびに複素環または糖類の修飾が、有効性の増加を提供してもよい。ホスホジエステル結合を修飾するために、ホスホロチオエートが使用される。Ｎ３’－Ｐ５’ホスホロアミダート結合が、ヌクレアーゼにオリゴヌクレオチドを安定化させ、ＲＮＡへの結合を増加させるものとして説明されている。ペプチド核酸（ＰＮＡ）結合は、リボースおよびホスホジエステル骨格の完全置換であり、ヌクレアーゼに安定しており、ＲＮＡへの結合親和性を増加させ、リボヌクレアーゼＨによる開裂を許容しない。その基本構造もまた、アンチセンス成分としてのその最適化を可能にしてもよい、修飾の影響を受けやすい。複素環の修飾に関して、ある複素環修飾は、リボヌクレアーゼＨ活性に干渉することなく、アンチセンス効果を増大させることが実証されている。そのような修飾の一例は、Ｃ－５チアゾール修飾である。最終的には、糖類の修飾も、考慮されてもよい。２’－Ｏ－プロピルおよび２’－メトキシエトキシリボース修飾は、細胞培養および生体内で、ヌクレアーゼにオリゴヌクレオチドを安定化させる。

【０１３４】

直接トランスフェクション、または発現ベクターを介したトランスフェクションおよび発現によって、阻害オリゴヌクレオチドを細胞に送達することができる。適切な発現　ベクターは、哺乳類発現ベクターおよびウイルスベクターを含み、それには、宿主細胞におけるアンチセンスＲＮＡの発現をもたらすプロモータを含む、適切な調節塩基配列を伴う阻害オリゴヌクレオチドがクローン化されている。好適なプロモータは、構成的または発達特異的プロモータとなり得る。トランスフェクション送達は、当技術分野で公知のリポソームトランスフェクション試薬によって達成することができる（例えば、Ｘｔｒｅｍｅトランスフェクション試薬、Ｒｏｃｈｅ，　Ａｌａｍｅｄａ，　ＣＡ、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ製剤、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）。カチオン性リポソームによって媒介される送達、レトロウイルスベクターによって媒介される送達、および直接送達が効率的である。別の可能な送達モードは、標的細胞の細胞表面マーカーに対する抗体を使用する標的化である。

【０１３５】

トランスフェクションのために、１つ以上の核酸分子（ベクターを伴う、または伴わない）を備える組成物は、被験体への投与のために、リポソームを含む送達媒体と、担体と、希釈剤と、それらの塩とを備えることができ、および／または、薬学的に容認可能な剤形で存在することができる。核酸分子の送達のための方法は、例えば、Ｇｉｌｍｏｒｅら，　Ｃｕｒｒ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（２００６）　３：１４７－５、およびＰａｔｉｌ，ら、ＡＡＰＳ　Ｊｏｕｒｎａｌ（２００５）　７：Ｅ６１－Ｅ７７で説明されており、そのそれぞれは、参照することにより本明細書に組み込まれる。ｓｉＲＮＡ分子の送達も、例えば、第２００６／００１９９１２号、第２００６／００１４２８９号、第２００５／０２３９６８７号、第２００５／０２２２０６４号、および第２００４／０２０４３７７号を含む、いくつかの米国特許公報で説明されており、そのそれぞれの開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。核酸分子は、リポソームへの封入、イオンフォトレシスによるもの、または、生分解性ポリマー、ヒドロゲル、シクロデキストリン（例えば、Ｇｏｎｚａｌｅｚら、　１９９９，　Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．，　１０，　１０６８－１０７４、Ｗａｎｇら、国際ＰＣＴ公報第ＷＯ　０３／４７５１８号および第ＷＯ　０３／４６１８５号を参照）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）（ＰＬＧＡ）およびＰＬＣＡ微小球（例えば、米国特許第６，４４７，７９６号および米国特許出願公報第２００２／１３０４３０号）、生分解性ナノカプセル、および生体接着微小球を含む、他の媒体への組み込みによるもの、またはタンパク性ベクターによるもの（Ｏ’Ｈａｒｅ　ａｎｄ　Ｎｏｒｍａｎｄ，国際ＰＣＴ公報第ＷＯ　００／５３７２２号）を含むがそれらに制限されない、当技術分野で公知の種々の方法によって、細胞に投与することができる。別の実施形態では、本発明の核酸分子はまた、ポリエチレンイミン、および、ポリエチレンイミン－ポリエチレングリコール－Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＰＥ

Ｉ－ＰＥＧ－ＧＡＬ）またはポリエチレンイミン－ポリエチレングリコール－ｔｒｉ－Ｎ－アセチルガラクトサミン（ＰＥＩ－ＰＥＧ－ｔｒｉＧＡＬ）誘導体等の、その誘導体とともに処方または複合することもできる。

【０１３６】

本発明とともに使用するリポソームトランスフェクション試薬の例は、例えば、陽イオン性脂質Ｎ，ＮＩ，ＮＩＩ，ＮＩＩＩ－テトラメチル－Ｎ，ＮＩ，ＮＩＩ，ＮＩＩＩ－テトラパルミト－ｙ－スペルミンおよびジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（ＤＯＰＥ）の１：１．５（Ｍ／Ｍ）リポソーム製剤である、ＣｅｌｌＦｅｃｔｉｎ（ＧＩＢＣＯ　ＢＲＬ）、陽イオン性脂質およびＤＯＰＥの２：１（Ｍ／Ｍ）リポソーム製剤である、Ｃｙｔｏｆｅｃｔｉｎ　ＧＳＶ（Ｇｌｅｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ）、ＤＯＴＡＰ（Ｎ－［１－（２，３－ジオレオイルオキシ）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ｔｒｉ－メチル－アンニモニウムメチルサルフェート）（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｍａｎｈｅｉｍ）、ポリカチオン性脂質ＤＯＳＰＡおよび中性脂質ＤＯＰＥの３：１（Ｍ／Ｍ）リポソーム製剤である、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（ＧＩＢＣＯ　ＢＲＬ）、および（５）ｓｉＰＯＲＴ（Ａｍｂｉｏｎ）、ＨｉＰｅｒｆｅｃｔ（Ｑｉａｇｅｎ）、Ｘ－ｔｒｅｍｅ　ＧＥＮＥ（Ｒｏｃｈｅ）、ＲＮＡｉｃａｒｒｉｅｒ（Ｅｐｏｃｈ　Ｂｉｏｌａｂｓ）、およびＴｒａｎｓＰａｓｓ（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）を含む。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、OLE_LINK8アンチセンス、ｓｉＲＮＡOLE_LINK8、またはリボザイム配列は、哺乳類発現ベクターを介して、細胞の中へ送達される。例えば、ｓｉＲＮＡ発現に好適な哺乳類発現ベクターは、例えば、Ａｍｂｉｏｎ（例えば、ｐＳｉｌｅｎｃｅｒベクター）（Ａｕｓｔｉｎ，　ＴＸ）、Ｐｒｏｍｅｇａ（例えば、ＧｅｎｅＣｌｉｐ、ｓｉＳＴＲＩＫＥ、ＳｉＬｅｎｔＧｅｎｅ）（Ｍａｄｉｓｏｎ，　ＷＩ）、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）、ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　ＣＡ）、およびＩｍｇｅｎｅｘ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　ＣＡ）より市販されている。典型的には、ｓｉＲＮＡ分子を転写するための発現ベクターは、Ｕ６プロモータを有する。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、アンチセンス、ｓｉＲＮＡ、またはリボザイム配列は、ウイルス発現ベクターを介して、細胞の中へ送達される。細胞にそのような分子を送達するために好適なウイルスベクターは、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ベクター、およびレトロウイルスベクター（レンチウイルスベクターを含む）を含む。例えば、ｓｉＲＮＡオリゴヌクレオチドを送達および発現するために開発されたウイルスベクターは、例えば、ＧｅｎｅＤｅｔｅｃｔ（Ｂｒａｄｅｎｔｏｎ，　ＦＬ）、Ａｍｂｉｏｎ（Ａｕｓｔｉｎ，　ＴＸ）、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）、Ｏｐｅｎ　ＢｉｏＳｙｓｔｅｍｓ（Ｈｕｎｔｓｖｉｌｌｅ，　ＡＬ）、およびＩｍｇｅｎｅｘ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，　ＣＡ）より市販されている。

【実施例】

【０１３９】

請求の範囲に記載されている発明を限定するためではなく、例証するために、以下の実施例を提供する。

【０１４０】

実施例１：方法および材料

研究に参加する患者

マクドナルド基準（ＭｃＤｏｎａｌｄ　Ｗ．Ｉ．ら、Ａｎｎ　Ｎｅｕｒｏｌ，　５０：１２１－２７（２００１））に基づいて格付けされるような急性ＭＳ再発がある１０人の継続患者を含んだ。確定的ＭＳの診断は、マクドナルド基準に基づいた（Ｋｕｒｔｚｋｅ　Ｊ．Ｆ．，　Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，　３３：１４４４－１４５２（１９８３））。ＥＤＳＳ（Ｄａｓｔｉｄａｒ　Ｐ．ら、Ｍｅｄ　Ｂｉｏｌ　Ｅｎｇ　Ｃｏｍｐｕｔ，　３７：１０４－７（１９９９））および体積脳ＭＲＩを、基準時（治療直前の再発時）およびＩ

ＶＩＧ療法の完了後３週間に評価した（Ｅｌｏｖａａｒａ Ｉ．ら、Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｉｓ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ａｎｄ ｗｅｌｌ ｔｏｌｅｒａｔｅｄ ｉｎ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ＭＳ Ｒｅｌａｐｓｅ、原稿提出済み）。研究の１次結果尺度は、基準から第２１日のＩＶＩＧ療法の開始後３週間までのＥＤＳＳスコアの変化であった。２次結果尺度は、Ｔ１、Ｔ２、ＦＬＡＩＲ、およびガドリニウム（Ｇｄ）増強病変の体積、Ｇｄ増強病変の数、および脳体積の変化（Ｅｌｏｖａａｒａ Ｉ．ら、Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ Ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｉｓ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ａｎｄ ｗｅｌｌ ｔｏｌｅｒａｔｅｄ ｉｎ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ＭＳ Ｒｅｌａｐｓｅ, Ｍａｎｕｓｃｒｉｐｔ ｓｕｂｍｉｔｔｅｄ; Ｄａｓｔｉｄａｒ Ｐ．ら、Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ Ｅｎｇ Ｃｏｍｐｕｔ, ３７：１０４－７（１９９９））であった。

【０１４１】

患者の特性を表１に記載する。研究への参加前に、各患者は同意書に署名した。研究は、Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ ｏｆ Ｔａｍｐｅｒｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ（Ｔａｍｐｅｒｅ, Ｆｉｎｌａｎｄ）によって承認された。

【０１４２】

前の９ヶ月に免疫抑制剤による治療を受けた患者、または前の８週間にコルチコステロイドの投与を受けた患者を除外した。全患者が、０．４ｇ／ｋｇ／日のＥｎｄｏｂｕｌｉｎ（Ｂａｘｔｅｒ ＡＧ, Ｖｉｅｎｎａ, Ａｕｓｔｒｉａ）の投与を５日間受けた。ＩＶＩＧによる治療の前、第６日の治療法の完了後１日、ならびに第２１日の治療法の開始後３週間に、患者の臨床評価を行った。臨床評価は、神経学的検査、ＥＤＳＳスコアの判定、腕指数、および歩行指数を含んだ。５人の患者による対照群が、１００ｍｇ／日のＩＶＭＰの標準治療を３日間受けた。

【０１４３】

【表１】

表1　研究に含めた患者の特徴

特徴	IVIG 患者	IVMP 患者(コントロール)
患者数	10	5
年齢(年、平均±SD)	40 ± 10.6	35.3 ± 8.8
性別(男性 対 女性)	3 対 7	0 対 5
疾患の持続期間(年、平均±SD)	5.6 ± 3.5	5.2 ± 3.6
現在の再発時間 対 以前の再発時間 (月、平均±SD)	17.6 ± 21.0	5 ± 3.2
寛解期におけるEDSS スコア (平均± SD)	2.3 ± 0.95	3.2 ± 2.4
急性再発におけるEDSS スコア(平均± SD)	3.7 ± 1.1	4.2 ± 2.0

ＭＲＩ分析

説明されているように（Ｋｕｒｔｚｋｅ Ｊ．Ｆ．, Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ, ３３：１４４４－１４５２（１９８３））、１．５テスラＭＲＩユニット（Ｐｈｉｌｉｐｓ Ｇｙｒｏｓｃａｎ ＡＣＳ ＮＴ Ｉｎｔｅｒａ, Ｂｅｓｔ, Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ）を使用して、脳ＭＲＩ検査を行った。ＭＲＩプロトコルは、矢状Ｔ１ローカライザ、軸方向液体抑制反転回復法（ＦＬＡＩＲ）、Ｔ１磁化移動造影剤（ＭＴＣ）、Ｔ１スピンエコー（ＳＥ）、Ｔ２ターボスピンエコー（ＴＳＥ）（厚さ３ｍｍおよび０ｍｍ間隙）、およびガドリニウム増強Ｔ１ＭＴＣ配列を含んだ。Ｔ１軸方向ＳＥ（厚さ３ｍｍおよび０ｍｍ間隙）および軸方向ＦＬＡＩＲ（厚さ５ｍｍおよび１ｍｍ間隙）配列を、プラークの容量分析に使用した。Ｗｉｎｄｏｗｓ（登録商標）環境で動作するＡｎａｔｏｍａｔｉｃソフトウェアを使用して、コンピュータによる半自動セグメンテーションおよび容量分析を行った。容量測定結果の観測者間および観測者内可変性が、他の文書で報告されている（Ｄａｓｔｉｄａｒ Ｐ．ら、Ｍｅｄ Ｂｉｏｌ Ｅｎｇ Ｃｏｍｐｕｔ, ３７：１０４－７（１９９９）、Ｈｅｉｎｏｎｅｎ Ｔ．ら、Ｊ Ｍｅｄ Ｅｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌ, ２２：１７３－８（１９９８））。Ａｎａｔｏｍａｔｉｃプログラムの容量測定精度を

、説明されているように分析した（Ｄａｓｔｉｄａｒ　Ｐ．ら、Ｍｅｄ　Ｂｉｏｌ　Ｅｎｇ　Ｃｏｍｐｕｔ，　３７：１０４－７（１９９９））。同じ頭部コイル、同じ解剖学的位置、および異なるＭＲＩ配列における同じ画像群を使用して、良好な頭部の再位置付けを制御した。上部および下部に分けて、脊髄全体をスキャンした。全てのＭＲＩ検査に同じスキャナを使用した。

【０１４４】

ＲＮＡサンプルの調製

Ｖａｃｕｔａｉｎｅｒ　ＣＰＴＴＭ細胞調製管（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ，Ｆｒａｎｋｌｉｎ　Ｌａｋｅｓ，　ＮＪ）を使用して、血液サンプルを得た。製造業者のプロトコルに従って、密度勾配遠心分離法（Ｌｙｍｐｈｏｐｒｅｐ，　Ｎｙｃｏｍｅｄ，　Ｒｏｓｋｉｌｄｅ，　ＤＫ）を使用した血液採取後６０分以内に、末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）を末梢血から分離した。４℃の非刺激抗ＣＤ４＋および抗ＣＤ８＋磁気Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｄｙｎａｌ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，　Ｏｓｌｏ，　Ｎ）の混合物を使用して、細胞をＴ細胞および非Ｔ細胞に分離した。５×１０^{6}個の細胞から得られた細胞ペレットを、１ｍｌのＴＲＩｚｏｌ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）と完全に混合させた。アリコートを凍結させ、さらなる処理まで－８０℃で保存した。製造業者のプロトコルに従って、全ＲＮＡを単離した。ＲＮＡペレットを、ヌクレアーゼを含まない水（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）に溶解させ、－８０℃で保存した。

【０１４５】

マイクロアレイ分析

約３３，０００個のヒト遺伝子を含有するＨＵ－１３３Ａ　Ｇｅｎｅｃｈｉｐ（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ，　Ｓａｎｔａ　Ｃｌａｒａ，　ＣＡ）を使用した。製造業者のプロトコル（Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ．ｃｏｍを参照）に従って、５μｇの全ＲＮＡを転写し、標識し、試験管内で雑種を生じさせた。Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒ（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｐａｌｏ　Ａｌｔｏ，　ＣＡ）を使用して、試験管内処理の前にＲＮＡの質をチェックした。

【０１４６】

遺伝子発現データの統計分析

Ｍｉｃｒｏａｒｒａｙ　Ｆａｃｉｌｉｔｙ　Ｔｕｅｂｉｎｇｅｎ，　Ｅｂｅｒｈａｒｄ－Ｋａｒｌｓ－Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ（Ｔｕｅｂｉｎｇｅｎ，　Ｇｅｒｍａｎｙ）で、遺伝子発現データの統計分析を行った。統計データ分析のために、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ　ＣＨＰファイルをＧｅｎｅｓｐｒｉｎｇ　７．１にインポートした。各アレイの信号を、ゼロ時点からのアレイの全信号の中央値で割った。後に、遺伝子の全信号をこの遺伝子の信号中央値で割ることによって、「１つの遺伝子あたりの」正常化を行った。したがって、各遺伝子の信号は、１前後のゼロ時点で開始し、増加すると１よりも大きい値を示し、逆もまた同様である。信号を対数変換し、倍率変化およびｐ値（ウェルチｔ－検定）（Ｈａｎ　Ｔ．ら、ＢＭＣ　ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，　７：９（２００６））をペアワイズ比較で各遺伝子について計算した。２より大きい倍率変化および０．０５未満のｐ値を伴うプローブセットを火山型プロットで識別し、統計的有意であると呼んだ。

【０１４７】

リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応

４つの代表的な遺伝子についてマイクロアレイ分析によって得られた遺伝子発現データを、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって確認した。この目的で、製造業者のプロトコル（ＭＢＩ　Ｆｅｒｍｅｎｔａｓ，　Ｂｕｒｌｉｎｇｔｏｎ，　Ｃａｎａｄａ）に従って、１μｇの全Ｔ細胞ＲＮＡをｃＤＮＡへの逆転写に使用した。分析される各サンプルについて、１００ｍｇのｃＤＮＡを、５μｌのヌクレアーゼを含まない水（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，　Ｃａｒｌｓｂａｄ，　ＣＡ）に溶解させ、異なるＴａｑＭａｎ　Ａｓｓａｙｓ－ｏｎ－ＤｅｍａｎｄおよびＡＢＰｒｉｓｍ　７０００（両方ともＡｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，　Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，　ＣＡ）を使用して

、定量的に分析した。相対的定量化に一般的に使用されている＾＾ＣＴ方法（Ｌｉｖａｋ Ｋ．Ｊ．ａｎｄ Ｓｃｈｍｉｔｔｇｅｎ Ｔ．Ｄ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，２５：４０２－４０（２００１））を使用して、データを分析した。発現データの正常化のために、ヒトグリセルアルデヒド－３リン－酸脱水素酵素をハウスキーピング遺伝子として含んだ。正常化の検証のために、第２のハウスキーピング遺伝子である、β２－ミクログロブリンを対照として使用した（データは示されていない）。

【０１４８】

実施例２：ＩＶＩＧによる被験体の治療の臨床転帰

研究の臨床転帰の分析は、５日間のＩＶＩＧ療法が、１０人全ての患者においてＥＤＳＳスコアの有意な低減をもたらしたことを示した（図１）。ＩＶＩＧ療法の有効性は、ほとんどのＭＲＩ変数の改善によって支持された（表２）。ＩＶＭＰによる標準治療を受けた対照群で同様の効果が観察された（表２）が、対照群のＭＲＩ変数の変化は、統計的有意性に達しなかった。ＩＶＩＧによる治療は、安全かつ耐容性良好であった。

【０１４９】

【表２】

表2 IVIGおよびIVMPでの処置の前後における、脳の異常のMRI分析

	IVIG前	IVIG 後
パラメータ	病変体積 cm^3	病変体積 cm^3
	mean ± SE	mean ± SE
T1	1. 76 ± 0.55	1.73 ± 0.59
T2	5.49 ± 1.09	5.08 ± 1.03*
フレア(flair)	15.76 ± 2.23	14.09 ± 1.94**
Gd-増強	0.32 ± 0.27	0.21 ± 0.24**
脳体積	1124.94 ± 40.61	1120.31± 40.72
Gd+ 病変 N	2.83 ± 0.71	2.00 ± 0.60**
EDSS スコア	3.8 ± 0.3	2.6 ± 0.2**

	IVMP前	IVMP後
パラメータ	病変体積 cm^3	病変体積 cm^3
	mean ± SE	mean ± SE
T1	1.41 ± 0.60	1.64 ± 0.84
T2	11.15 ± 4.59	9.83 ± 4.17
フレア	24.37 ± 8.19	23.18 ± 8.05
Gd-増強	0.70 ± 0.39	0.63 ± 0.37
脳体積	1056.32 ± 47.78	1045.07 ± 52.53
Gd+ 病変 N	3.0 ± 1.5	2.7 ± 1.4
EDSS スコア	4.2 ± 2.0	3.3 ± 2.4

* p<0.05; ** p<0.01
EDSS = Kurtzke の拡大身体障害状態スケール
Gd = ガドリニウム増強病変体積

実施例３：ＩＶＩＧによる治療は、ＲＮＡの単離のために得られた細胞の細胞組成を有意に改変しない

４℃の非刺激抗ＣＤ４＋および抗ＣＤ８＋磁気Ｄｙｎａｂｅａｄｓ（Ｄｙｎａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｏｓｌｏ，Ｎ）の混合物を使用して、末梢血から得られたＰＢＭＣを、Ｔ細胞および非Ｔ細胞に分離した。細胞分離中のＴ細胞の刺激を防止するために、この手順を選択した。遺伝子発現プロファイルの潜在的な違いが、異なるサンプルの細胞組成の違いによるものではないことを確実にするため、本発明者らは、各患者について異なる時点で得られたサンプルの間で、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、およびＣＤ１４をコードする遺伝子の発現を比較した。本発明者らの結果は、異なる日に各患者から得られたサンプルの細胞組成が同様であることを示す（図２Ａ、２Ｂ）。統計的有意な違いは観察されなかった。

【０１５０】

実施例４：ＩＶＩＧ治療患者から得られた遺伝子発現データの分析

遺伝子発現データの統計分析は、３つの異なる時間点（治療前、治療開始後第１日、および第２１日）において行なわれたマイクロアレイ分析から得られた全結果を含み、ＩＶＩＧ治療患者全１０名を含んだ。分析によって、末梢Ｔ細胞内の３６０の遺伝子が、ＩＶＩＧ治療過程において、有意に発現が変化したことが明らかとなった。これらの遺伝子のうち９１の発現は、第０日と第６日の間で変化し、１４７の遺伝子の発現は、第０日と第２１日の間に変化し、１２２の遺伝子の発現は、第６日と第２１日の間に変化した。

【０１５１】

対照（ＩＶＭＰ治療患者群）の統計分析は、５８３の遺伝子の異なる発現を示し、大部分（２１８の遺伝子）は、第０日と第６日の間に変化した。

【０１５２】

表３ａ－３ｄは、ＩＶＩＧおよびＩＶＭＰ治療患者において観察された遺伝子発現における２０の最も有意な変化を提示する。

【０１５３】

表３ａ：ＩＶＩＧ療法の際、患者の末梢Ｔ細胞において、最も広範囲に上方調節された１０の遺伝子

【０１５４】

【表３ａ】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
4.37	21対6	転写調節因子 1	TRERF1	NM_018415
4.26	21対0	第19染色体オープンリーディングフレーム28	C19orf28	NM_174983
4	6対0	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
3.86	21対6	乳癌1、早期発症	BRCA1	NM_007294
3.83	6対0	クローン 23555 mRNA 配列	---	---
3.54	21対6	---	---	---
3.52	21対6	SH3ドメイン結合タンパク質 4	SH3BP4	NM_014521
3.5	6対0	コラーゲン、III型、α1（エーレルス－ダンロー症候群 IV型、常染色体優性）	COL3A1	NM_000090
3.41	21対0	UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1，3－ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド２	B3GALT2	NM_003783
3.36	21対6	グリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスフォリパーゼD1	GPLD1	NM_001503

表３ｂ：ＩＶＩＧ療法の際、患者の末梢Ｔ細胞において、最も広範囲に下方調節された１０の遺伝子

【０１５５】

【表３ｂ】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
-4.82	6対0	ミオチューブラリン(myotubularin)関連タンパク質	MTMR7	NM_004686
-3.96	6対0	EGF様ドメインおよび2つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質1	TMEFF1	NM_003692
-3.9	21対0	NADH デヒドロゲナーゼ(ユビキノン)1αサブコンプレックス、5，13kDa	NDUFA5	NM_005000
-3.89	21対6	コラーゲン、III型、α1（エーレルス－ダンロー症候群 IV型、常染色体優性）	COL3A1	NM_000090
-3.59	21対6	FAT 腫瘍抑制因子ホモログ 2 (Drosophila)	FAT2	NM_001447
-3.57	21対6	DNA損傷修復および組換えタンパク質RAD52偽遺伝子	---	---
-3.34	21対0	ケモカイン(C－X－Cモチーフ)リガンド5	CXCL5	NM_002994
-3.34	21対0	間葉幹細胞タンパク質 DSC43	LOC51333	NM_016643
-3.26	21対6	ﾅﾄﾘｳﾑ排泄増加性ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ受容体C/ｸﾞｱﾆﾚｰﾄｼｸﾗｰｾﾞC(房ﾅﾄﾘｳﾑ排泄増加性ﾍﾟﾌﾟﾁﾄﾞ受容体C)	NPR3	NM_000908
-3.22	21対6	早期増殖応答2(Krox－20ホモログ、 Drosophila)	EGR2	NM_000399

表3a／b：時点：6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が変化した遺伝子を表す。

表３ｃ：ＩＶＭＰ療法の際、患者の末梢Ｔ細胞において、最も広範囲に上方調節された１０の遺伝子

【０１５６】

【表３ｃ】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
15.94	21対6	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA(TMドメイン無)、メンバー4	ILT7	NM_012276
9.26	21対6	プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳)	PTGDS	NM_000954
8.91	21対6	ペリオスチン(Periostin)、骨芽細胞特異的因子	POSTN	NM_006475
8.64	21対6	wingless型MMTV組み込み部位ファミリー、メンバー5A	WNT5A	NM_003392
8.31	21対6	プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳) /// プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳)	PTGDS	NM_000954
7.94	21対6	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
7.41	21対6	サイクリン依存性キナーゼ抑制因子1C (p57, Kip2)	CDKN1C	NM_000076
7.33	6対0	デフェンシン、α1, 骨髄関連配列 /// デフェンシン、α3、好中球特異的	DEFA1 ///	NM_005217
6.48	6対0	POUドメイン、クラス1、転写因子1(Pit1、増殖ホルモン因子1)	POU1F1	NM_000306
6	6対0	カドヘリン13、H－カドヘリン(心臓)	CDH13	NM_001257

表３ｄ：ＩＶＭＰ療法の際、患者の末梢血液細胞において、最も広範囲に下方調節された１０の遺伝子

【０１５７】

【表３ｄ】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
-11.52	6対0	白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーA(TMドメイン無)、メンバー4	ILT7	NM_012276
-9.73	6対0	三モチーフ含有(tripartite motif-containing)58	TRIM58	NM_015431
-9.11	21対6	Zwilch	FLJ10036	NM_017975
-8.24	21対0	インテグリン、α1	PELO	NM_015946
-7.86	21対0	zincフィンガータンパク質 6 (CMPX1)	ZNF6	NM_021998
-7.36	21対6	インターセクチン(intersectin)1 (SH3ドメインタンパク質)	ITSN1	NM_003024
-7.3	21対6	ホルボール12ミリステート13アセテート誘導タンパク質1	PMAIP1	NM_021127
-7.28	21対0	膜貫通タンパク質47	TMEM47	NM_031442
-6.84	6対0	—	---	---
-6.82	6対0	プロスタグランジンD2シンターゼ 21kDa(脳)	PTGDS	NM_000954

表3c／d:時点:6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が変化した遺伝子を表す。

ＩＶＩＧ治療によって、最も発現に影響を受けた遺伝子として、細胞周期を調節するタンパク質（転写調節因子１（ＴＲＥＲＦ１）；サイクリン依存性キナーゼ抑制因子１Ｃ（ＣＤＫＮ１Ｃ）；乳癌１（ＢＲＣＡ１）；ＳＨ３－ドメイン結合タンパク質　４（ＳＨ３ＢＰ４））だけでなく、炎症を調節するタンパク質［ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５）］、細胞接着（ＦＡＴ腫瘍抑制因子同族体　２（ＦＡＴ２））、または細胞分化（初期成長応答（ＥＧＲ２））をコードする遺伝子が挙げられる。リスト内に含まれる他の遺伝子は、電子伝達、リン酸化反応、グリコシル化、骨格の発育に関与するタンパク質、または機能がまだ定義されていないタンパク質をコードする。

【０１５８】

ＩＶＩＧ治療によって異なって調節された他の着目遺伝子は、インターロイキン　１１（ＩＬ１１）、ケモカイン（Ｃ　モチーフ）リガンド　２（ＸＣＬ２）、プロスタグランジンＥ受容体　４（ＰＴＧＥＲ４）、カスパーゼ２（ＣＡＳＰ２）、キラー細胞免疫グロブリン様受容体、２ドメイン、短い細胞質テイル１（ＫＩＲ２ＤＳ１）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ　２（ＭＡＰ４Ｋ２）、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５），ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　３（ＣＸＣＬ３），Ｃ型レクチンドメインファミリ４、員Ｅ（ＣＬＥＣ４Ｅ）、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド　１３（ＣＣＬ１３）、およびα－フェトタンパク質（ＡＦＰ）（表４参照）等の免疫調節に関与するタンパク質をコードした。

【０１５９】

表４．免疫調節に関与するタンパク質をコードする、ＩＶＩＧ治療下異なって発現された遺伝子（表４では、ＣＬＥＣ４Ｅの受入番号は、ＮＭ＿０１３４５８ではなく、ＮＭ＿０１４３５８であるべきことに留意されたい）。

【０１６０】

【表４】

倍数変化	時点	遺伝子の表題	遺伝子記号	Ref Seq ID
2.00	6対0	インターロイキン11	IL11	NM_000641
2.38	21対0	ケモカイン(Cモチーフ)リガンド2	XCL2	NM_003175
2.28	21対0	プロスタグランジンE受容体4(サブタイプEP4)	PTGER4	NM_000958
2.02	21対0	カスパーゼ2、アポトーシス関連システインペプチダーゼ(神経前駆体細胞発現)	CASP2	NM_032982
2.37	21対6	キラー細胞免疫グロブリン様受容体、2ドメイン、短い細胞質テイル1	KIR2DS1	NM_014512
2.35	21対0	マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ 2	MAP4K2	NM_004579
-3.34	21対0	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド5	CXCL5	NM_002994
-2.46	21対0	ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド3	CXCL3	NM_002090
-2.26	21対0	C型レクチンドメインファミリー4、メンバーE	CLEC4E	NM_013458
-3.06	21対6	ケモカイン(C-Cモチーフ)リガンド13	CCL13	NM_005408
-2.53	21対6	α-フェトタンパク質	AFP	NM_001134

表4:時点:6対0は、0日目と6日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、21対0は、0日目と21日目との間で異なって発現した遺伝子を表し、そして21対6は、6日目と21日目との間で発現が変化した遺伝子を表す。

実施例５：ＩＶＩＧ治療患者およびＩＶＭＰ治療患者から得られた遺伝子発現データの比較

ＩＶＩＧ治療患者から得られた遺伝子発現データをＩＶＭＰ治療患者から得られた遺伝子発現データと比較すると、両群の患者の発現において有意に変化した１７の遺伝子が識別された（表５）。これらの１７の遺伝子によってコードされるタンパク質の大部分は、

細胞周期を調節する（ＨＡＢＰ４、ＳＴＡＴ１、ＣＤＫＮ１、ＳＨ３ＢＰ４、およびＯＲＣ１Ｌ）。これらの結果は、Ｔ細胞周期調節が、両薬物が共通で有する治療効果の機序であり得ることを示唆する。異なって調節することが認められた他の遺伝子は、２つの治療群中１つにおいてのみ見られ、したがって、２つの薬物のうちの１つにのみ特異的作用機序を反映する。

【０１６１】

表５．両ＩＶＩＧ治療およびＩＶＭＰ治療下で異なって発現された遺伝子の共通性

【０１６２】

【表５】

遺伝子の表題	遺伝子記号	GO 生物学的過程の説明	Ref Seq ID
カドヘリン5、2型、VEカドヘリン(血管上皮)	CDH5	細胞接着 /// 同種親和性の細胞接着	NM_001795
ヒアルロン酸結合タンパク質 4	HABP4	--- 細胞周期の調節 /// 転写 /// 転写の調節 , DNA-依存性 /// RNAポリメラーゼIIプロモーターからの転写 /// カスパーゼ活性化 /// 細胞内シグナル伝達カスケード /// I-κBキナーゼ/NF-κB	NM_014282
転写のシグナル変換因子およびアクチベータ 1, 91kDa	STAT1	カスケード /// チロシンphosp サイクリン依存性プロテインキナーゼ 活性の調節 /// 分裂周期のG1期 /// 細胞周期/// 細胞周期停止 /// 細胞増殖 の負の調節	NM_007315
サイクリン依存性キナーゼ抑制因子 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	/// 細胞周期の負の調節	NM_000076
アクチニン、α2	ACTN2	--- ヌクレオソーム集合 /// ヌクレオソーム集合 ///	NM_001103
ヒストン 1, H2bh	HIST1H2BH	染色体構築および生合成 (真核生物での (sensu Eukaryota))	NM_003524
SH3- ドメイン結合タンパク質 4	SH3BP4	エンドサイトーシス /// 細胞周期	NM_014521
複製開始点認識複合体、サブユニット 1 様(酵母)	ORC1L	DNA 複製 /// DNA 複製開始	NM_004153
KIAA0644 遺伝子産物	KIAA0644	---	NM_014817
ヘパランサルフェート (グルコサミン) 3-O- スルフォトランスフェラーゼ 1	HS3ST1	--- 細胞質分裂 /// シグナル変換 /// Rho タンパク質 シグナル変換 /// 精子形成 /// 先体反応 /// 精子の卵形質膜への融合	NM_005114
ropporin, rhophilin 関連タンパク質 1B	ROPN1B	/// 細胞-細胞接着 /// 精子の運動性	NM_001012337
精子尾部の外側密集線維 (outer dense fiber) 2	ODF2	---	NM_002540
---	---	---	
未知のタンパク質	---	---	
1-アシルグリセロール-3-ホスフェート O- アセチルトランスフェラーゼ 7	AGPAT7	代謝	NM_153613
zinc フィンガータンパク質 804A	ZNF804A	---	NM_194250
TRAF-型 zinc フィンガードメイン含有 1	TRAFD1	---	NM_006700

実施例６：リアルタイムＰＣＲによるマイクロアレイ分析によって得られた遺伝子発現データの確認

マイクロアレイ分析によって得られたデータは、定量リアルタイムＰＣＲによって確認した。本目的のため、免疫調節を調節することで知られるタンパク質をコードした４つの遺伝子を選択した（表４参照）：ＰＴＧＥＲ４、ＣＸＣＬ５、ＩＬ１１、およびＣＡＳＰ２。リアルタイムＰＣＲの結果は、図３Ａ－Ｄに示される。リアルタイムＰＣＲによって得られた結果は、マイクロアレイ分析によって得られたデータを裏付ける（図３Ａ－Ｄ、表３および４）。

【０１６３】

考察

本研究は、ＩＶＩＧによる治療後、急性増悪期ＲＲＭＳ患者の末梢Ｔ細胞内で異なって発現される遺伝子を識別するために設計された。末梢Ｔ細胞（ＣＤ４＋およびＣＤ８＋Ｔ細胞）は、疾患病因、特に、脱髄および軸索損傷過程に関与することが分かっている（Ｓｔｉｎｉｓｓｅｎ Ｐ．ら、Ｍｕｌｔ Ｓｃｌｅｒ．, ４：２０３－１１（１９９８））。これは、ＭＳ 患者の末梢血液細胞内のいくつかの遺伝子が、健康な双生児におけるそれらと比較した場合、異なって発現されることが分かったという最近の研究によって支持される（Ｓａｅｒｋｉｊａｅｒｖｉ Ｓ．ら、ＢＭＣ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ, ７：１１（２００６））。

【０１６４】

統計データ分析は、ＩＶＩＧ治療後の全患者において、少なくとも２倍上方または下方調節された３６０の遺伝子を明らかにした。ＩＶＩＧ治療の効果は、ＩＶＩＧ治療開始後第２１日に最も顕著であった。ＩＶＩＧ治療によって、発現に最も影響を受けた遺伝子として、細胞周期、シグナル伝達、転写、炎症、細胞間の相互作用、およびアポトーシスを調節するタンパク質をコードする遺伝子が挙げられた。これらの過程は、ＭＳの病因に関

与する可能性がある。ＩＶＩＧ治療によって生じる遺伝子発現に及ぼす影響と、ＩＶＭＰ治療によって生じる影響とを比較した場合、ＩＶＭＰ治療によって異なって調節される５８３の遺伝子が見つかった。これらの遺伝子の大部分は、治療開始後第０日と比較して、第６日の発現において変化していた。これらの結果は、ＩＶＭＰが、ＩＶＩＧよりもより早く作用する薬物であり得ることを示唆する。

【０１６５】

本発明者らは、両群の患者の発現において、有意に変化した１７の遺伝子を識別した。これらの１７の遺伝子によってコードされるタンパク質の大部分は、細胞周期を調節する。これらの結果は、細胞増殖の調節、特に、Ｔ細胞増殖の調節が、両薬物が共通に所有する作用機序であることを強く示唆する。これらの結果は、ＭＳ患者に投与される場合、活性Ｔ細胞の増殖を抑制することを示す公開データに一致する（Ａｎｄｅｒｓｓｏｎ Ｕ.ら、Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｒｅｖ，１３９：２１－４２（１９９４）；Ｂａｙｒｙ Ｊ.ら、Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ ｉｍｍｕｎｏｇｌｏｂｕｌｉｎ ｉｎ ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ：Ａｎ ｉｎｓｉｇｈｔ ｉｎｔｏ ｔｈｅ ｉｍｍｕｎｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ）。

【０１６６】

ＭＳにおけるＩＶＩＧの重要な作用機序は、ケモカイン発現の変調であると考えられる。本結論は、ケモカイン（ＣＸＣＬ３、ＣＸＣＬ５、ＣＣＬ１３、およびＸＣＬ２）をコードするいくつかの遺伝子が、ＩＶＩＧ 治療によって異なって発現されるという本発明者らの所見に基づく。これらの遺伝子発現の変化は、ＩＶＭＰによる治療患者においては見られなかった。したがって、本発明者らは、末梢 Ｔ細胞におけるケモカイン発現の変調が、ＭＳにおけるＩＶＩＧの特定の作用機序であり得ると考える。いくつかの研究では、ケモカインおよびケモカイン受容体が、ＭＳの病因に関与することが示されている（Ｔｒｅｂｓｔ Ｃ.ａｎｄ Ｒａｎｓｏｈｏｆｆ Ｒ.Ｍ.，Ａｒｃｈ Ｎｅｕｒｏｌ，５８：１９７５－８０（２００１））。ケモカインは、血液脳関門全体の免疫細胞の輸送に介在し、活性病変部位に向かって免疫細胞の移動を誘導することが分かっている（Ｓｚｃｚｕｃｉｎｓｋｉ Ａ.ａｎｄ Ｌｏｓｙ Ｊ.，Ａｃｔａ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃａｎｄ，１１５：１３７－１４６（２００７））。さらに、ケモカインは、活性病変内で検出され、再発の際、ＭＳ患者の脳脊髄液中で上昇することが分かった（Ｓｉｎｄｅｒｎ Ｅ.ら、Ｊ Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ，１３１：１８６－９０（２００２））。本発明者らの研究において、有意に下方調節されたケモカインのうちの２つ（ＣＸＣＬ３およびＣＸＣＬ５）は、ケモカイン受容体ＣＸＣＲ２と特に相互作用することが知られている（Ｏｍａｒｉ Ｋ.ら、Ｂｒａｉｎ，１２８：１００３－１０１５（２００５））。以前の研究では、ＣＸＣＲ２は、顆粒球、単球、またはリンパ球等の末梢血液細胞（Ｍｕｒｄｏｃｈ Ｃ.ら、Ｂｒａｉｎ，１２８：１００３－１０１５（２００５（？））；Ｍｕｒｐｈｙ Ｐ.Ｍ.ら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ Ｒｅｖ.，５２：１４５－７６（２０００））だけではなく、脳内の乏突起膠細胞でも発現することが分かっている。乏突起膠細胞は、中枢神経系の白質内の軸索の髄鞘形成およびＭＳにおける炎症の際の軸索の脱随後の再髄鞘形成に最も不可欠である（Ｂｌａｋｅｍｏｒｅ Ｗ.Ｆ.，Ｊ Ｎｅｕｒｏｌ Ｓｃｉ.，（２００７））。最近、乏突起膠細胞で発現するＣＸＣＲ２は、脊椎動物ＣＮＳにおける乏突起膠細胞系列、髄鞘形成、および白質の発達および維持に不可欠であることが分かった（Ｔｓａｉ Ｈ.Ｈ.ら、Ｃｅｌｌ，１１０：３７３－８３（２００２）；Ｐａｄｏｖａｎｉ－Ｃｌａｕｄｉｏ Ｄ.ら、Ｇｌｉａ，５４：４７１－４８３（２００６））。乏突起膠細胞発達および移動の調節は、ケモカインＣＸＣＬ１の局所発現と、乏突起膠細胞前駆細胞および乏突起膠細胞で発現するＣＸＣＲ２とのその相互作用に依存する（Ｐａｄｏｖａｎｉ－Ｃｌａｕｄｉｏ Ｄ.ら、Ｇｌｉａ，５４：４７１－４８３（２００６））。したがって、乏突起膠細胞で発現するＣＸＣＬ１とＣＸＣＲ２との間の相互作用、またはこの相互作用によって誘発されるシグナル伝達を妨害するいかなる事象も、ＭＳ 患者における再髄鞘形成過程の妨害を生じさせ得る。これらの見解に基づいて、本発明者らは、再発の際のＲＲＭＳ 患者におけるＩＶＩＧの新しい作

用機序に対し、以下の仮定を提案する。末梢　Ｔ細胞および単球は、脳内の炎症によって産生されるケモカインに応答して、ＣＮＳに進入する。妨害された血液脳関門（Ｍａｎ　Ｓ．ら、Ｂｒａｉｎ　Ｐａｔｈｏｌ．，　１７：２４３－５０（２００７））は、本過程を促進する。両　Ｔ細胞および単球は、脳内にケモカインを産生し、乏突起膠細胞前駆細胞および乏突起膠細胞の緊密に調節された活性に干渉する。この干渉は、乏突起膠細胞に発現するＣＸＣＲ２　受容体の脱感作によって、または乏突起膠細胞で局所的に発現するＣＸＣＬ１とＣＸＣＲ２との間の干渉によって、生じる可能性がある。ＩＶＩＧは、末梢Ｔ細胞、単球、または両方内のケモカインの発現を下方調節する。結果として、乏突起膠細胞の機能を有するこれらの細胞によって産生されるケモカインの干渉は防止され、乏突起膠細胞によって誘発される再髄鞘形成の天然過程が再構築されるであろう。ＩＶＩＧが、末梢Ｔ細胞内のケモカインの発現だけではなく、ＣＮＳの細胞、例えば、星状膠細胞内のケモカインの発現も変調し得るかどうかは依然として分かっていない。

【０１６７】

本発明者らの研究目的は、ＭＳにおけるＴ細胞応答と関係する可能性のある遺伝子を識別することであった。本発明者らが肯定的細胞選択のために使用した戦略は、識別された遺伝子の一部が、Ｔ細胞ではなく、末梢単球と関係する可能性を除外するものではない。これは、上述のデータを解釈する場合、考慮される必要がある。ＩＶＩＧ治療下、異なって発現されることが分かった遺伝子は、より大きな研究群による第２の治験において確認されるであろう。異なって発現された遺伝子は、ＩＶＩＧ治療の治療効能の診断マーカとして使用可能である。さらに、着目遺伝子によってコードされるタンパク質のいくつかは、将来的薬物開発のための好適な標的を提供するであろう。

【０１６８】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例証目的のみであって、それらに照らした種々の修正または変更が、当業者に提案され、本願の精神および視野、ならびに添付の請求項の範囲内に含められることを理解されたい。本明細書に引用される全刊行物、特許、特許出願は、あらゆる目的のために、参照することによって、全体として、本明細書に組み込まれる。

【０１６９】

正式ではない配列表

配列番号１：　ヒト転写調節因子１（ＴＲＥＲＦ１）（ＮＭ＿０１８４１５）

【０１７０】

【化１】

```
ctctgctcgc cccccatctc acccccccaag cggatactgg tcttctcgtc ggattgccca
tgcacttgtt gcagaaacag ccaaggccct ggctgtggag aatgctgaag gaagaagacg
cagaagcagg acgaccctga aagattcagc ctcttcatcc tcaaacaggt cgcttctcgg
gagttcttgg tgttggaata ttttacagca aagcagtcga ccaggcctcc tcttcccacc
tgtccagcag catgaaagca gcatgattgg ccgaccgcag gagaagcccc cagaaccagg
cccccaactc agccatctgc ggaggtcaag gtgtgagcga cgtctcctca ccacagtgct
gtgtggtcta tacctcagcc agggagagga tgtgaaaccc cccgccctgc acatgagtgg
tacaggccaa caggaacacc tggctccagc cacgttcaca gacatgtcag ccgtggagta
gtgctgacac ttttctctca gcttctcagg gtttcagtcc ttttgggttt ggtttattta
ccttttttat ggttttgtgg ctggacgttc acaaccaagg cagacagcat gggtgaccag
caactgtaca agaccaacca tgtggcccat ggtagtgaga acctttttcta ccaacagcca
ccacttggcg tccacagcgg gctgagccca ctgatggcta ccaatacacc tactcccagg
ccagcgagat ccggacccag aagcttacca gcggtgtctt acacaagctg gactctttca
cccaggtgtt tgccaaccaa aacctgcgaa ttcaggtcaa caatatggcc caggtgctgc
acactcagtc agcagtgatg gatggagccc ctgacagtgc tctccgccag ctgctgtctc
agaagcccat ggagccccca gcaccggcta tcccttcccg ctaccagcag gtgccccagc
agcctcaccc tggtttcact ggtgggctgt ccaaaccagc tcttcaggtc gggcagcacc
ctacccaagg gcacctgtat tatgactacc agcagcctct ggctcaggtg ccagtgcagg
gaggacagcc actgcaggcc ccacagatgc tgtcacagca catgcaacag atgcagcagc
accagtatta cccaccgcag caacagcagc aagccgggca acagcgtatc tccatgcaag
aaatacagac gcagccgcaa caaattcgcc catcacagcc acagccgccg ccacagcagc
agcagccgca gcagctacag ctgcagcagc ggcagggttc aatgcagata cctcagtatt
atcagcccca acccatgatg cagcacttgc aagagcagca gcagcaacag atgcacctgc
agcctccttc ttatcacagg gaccctcacc agtatacccc agagcaggca cacactgtcc
agctgattcc cctgggctcc atgtcccagt actactacca ggagccccag cagccctaca
gccacccccct ttaccagcag agccacctgt cccagcacca gcagcgtgag gacagtcagc
tgaagaccta ctctagtgac agacaggccc aggccatgct gagctcccat ggggacctgg
ggcctcctga cacaggaatg ggagacccag cgagctcaga tctgacccgg gtcagcagca
ccctccccca tcgccccctc ctatccccca gtgggatcca cctcaacaac atggggcctc
agcatcagca gctgtctccc agtgccatgt ggccccagat gcacctacct gatgggagag
cccagccagg gtcccctgag tcaagtggcc aacccaaagg agcgtttggg gagcagtttg
atgccaagaa caagctgaca tgctccatct gcctgaagga gttcaagaac ctgcctgccc
tgaatggcca catgcggtcc cacgggggaa tgagggcctc ccccaacctc aaacaggaaa
tccccaggaa gcatcagccg agtgtgccca aagccgagga gcccctcaag accgtgcagg
agaagaaaaa gttccggcac cggtcggaac ctctcttcat cccgccgccg ccctcctaca
acccgaaccc cgctgcctcc tactcgggcg ccaccctgta ccagagccag ctgcgctccc
cgcgcgtcct cggggaccac ctgctcctgg accccaccca cgagctgccc ccttacacgc
ccccacccat gctgagcccg gtgcgccagg gctcggggct cttcagcaat gtcctcatct
ccggccacgg ccctggcgcc cacccgcagc tgcccctgac gcccctgacg cccacaccac
gggtgctgct gtgtcgctcc aacagcatcg atggcagcaa cgtgacggtc accccagggc
ctggagagca gactgtagat gttgaaccac gcatcaacat tggcttgaga ttccaagcag
aaatccctga actccaagat atctctgccc tggcccagga cacacacaag gccacactgg
tatggaagcc ctggccagaa ctagaaaacc atgacctcca gcaaagagtg gagaatcttc
tgaatttgtg ctgttccagt gcattgccag gtggagggac caattctgaa tttgctttgc
actctctgtt tgaggccaaa ggtgatgtga tggttgctct ggaaatgctg ctactgcgga
agcctgtcag gttaaaatgt catcctttag caaattacca ctatgccggt tcggacaagt
ggacctccct agaaagaaaa ctgtttaaca aagcactagc cacttacagc aaagacttta
tttttgtaca gaagatggtg aagtccaaga cggtggctca gtgcgtggag tactactaca
cgtggaaaaa gatcatgcgg ctggggcgga aacaccggac acgcctggca gaaatcatcg
acgattgtgt gacaagtgaa gaagaagaag agttagagga ggaggaggag gaggacccgg
aagaagatag gaaatccaca aaagaagaag agagtgaggt gccgaagtcc ccggagccac
cacccgtccc cgtcctggct cccacggagg ggccgccccct gcaggccctg ggccagccct
caggctcctt catctgtgaa atgcccaact gtggggctga ctgtagatgt catgtcactc
cctttcttcc ccaggtgttc agctcccgac aggcactgaa tggccatgcc cgcatccacg
ggggcaccaa ccaggtgacc aaggcccgag gtgccatccc ctctgggaag cagaagcctg
```

【０１７１】

【化２】

```
gtggcaccca gagtgggtac tgttcggtaa agagctcacc ctctcacagc accaccagcg
gcgagacaga ccccaccacc atcttcccct gcaaggagtg tggcaaagtc ttcttcaaga
tcaaaagccg aaatgcacac atgaaaactc acaggcagca ggaggaacaa cagaggcaaa
aggctcagaa ggcggctttt gcagctgaga tggcagccac gattgagagg actacggggc
ccgtgggggc gccggggctg ctgcccctgg accagctgag tctgatcaaa cccatcaagg
atgtggacat cctcgacgac gacgtcgtcc agcagttggg aggtgtcatg gaagaggctg
aagttgtgga caccgatctt ctcttggatg atcaagattc agtcttgctt cagggtgacg
cagaactata aagccctgtg tgtcacttag agacagtgaa aacccacggc ctccatcttc
attaatcagg aaacctggac tgcctgcttg ttttgtaacc cttttaaact acctgtttta
aaagtggtca ttttattcag gtttagaaaa aaaaatccta tttcttttcc ttttatttaa
aaaaatttgt ttttgtgggg ggttgggggg aataaataat tggcacaact aaaaaaaaaa aa
```

配列番号２　　ヒト転写調節因子１（ＴＲＥＲＦ１）（ＮＰ＿０６０８８５．１）

【０１７２】

【化３】

```
MAQVLHTQSAVMDGAPDSALRQLLSQKPMEPPAPAIPSRYQQVPQQPHPGFTGGLSKPALQVGQHPTQGHLYYDY
QQPLAQVPVQGGQPLQAPQMLSQHMQQMQQHQYYPPQQQQQAGQQRISMQEIQTQPQQIRPSQPQPPPQQQQPQQ
LQLQQRQGSMQIPQYYQPQPMMQHLQEQQQQQMHLQPPSYHRDPHQYTPEQAHTVQLIPLGSMSQYYYQEPQQPY
SHPLYQQSHLSQHQQREDSQLKTYSSDRQAQAMLSSHGDLGPPDTGMGDPASSDLTRVSSTLPHRPLLSPSGIHL
NNMGPQHQQLSPSAMWPQMHLPDGRAQPGSPESSGQPKGAFGEQFDAKNKLTCSICLKEFKNLPALNGHMRSHGG
MRASPNLKQEIPRKHQPSVPKAEEPLKTVQEKKKFRHRSEPLFIPPPPSYNPNPAASYSGATLYQSQLRSPRVLG
DHLLLDPTHELPPYTPPPMLSPVRQGSGLFSNVLISGHGPGAHPQLPLTPLTPTPRVLLCRSNSIDGSNVTVTPG
PGEQTVDVEPRINIGLRFQAEIPELQDISALAQDTHKATLVWKPWPELENHDLQQRVENLLNLCCSSALPGGGTN
SEFALHSLFEAKGDVMVALEMLLLRKPVRLKCHPLANYHYAGSDKWTSLERKLFNKALATYSKDFIFVQKMVKSK
TVAQCVEYYYTWKKIMRGRKHRTRLAEIIDDCVTSEEEEELEEEEEDPEEDRKSTKEEESEVPKSPEPPPVPVL
APTEGPPLQALGQPSGSFICEMPNCGADCRCHVTPFLPQVFSSRQALNGHARIHGGTNQVTKARGAIPSGKQKPG
GTQSGYCSVKSSPSHSTTSGEDPTTIFPCKECGKVFFKIKSRNAHMKTHRQQEEQQRQKAQKAAFAAEMAATIER
TTGPVGAPGLLPLDQLSLIKPIKDVDILDDDVVQQLGGVMEEAEVVDTDLLLDDQDSVLLQGDAEL
```

配列番号３　ヒト第１９染色体オープンリーディングフレーム２８（Ｃ１９ｏｒｆ２８）（ＮＭ＿１７４９８３）

【０１７３】

【化４】

```
tggggcggac gcggcggacg tgggtgaggg cgcggccgta agagagcggg acgcggggtg
cccggcgcgt ggtgggggtc cccggcgcct gcccccacgg cacccaagaa ggcctggcca
gggtaccctc cgcggagccc gggggtgggg ggcgcgggcc cggcgccgcg atgggcccgg
gacccccagc ggccggagcg gcgccgtccc cgcggccgct gtccctggtg gcgcggctga
gctacgccgt gggccacttc ctcaacgacc tgtgcgcgtc catgtggttc acctacctgc
tgctctacct gcactcggtg cgcgcctaca gctcccgcgg cgcggggctg ctgctgctgc
tgggccaggt ggccgacggg ctgtgcacac cgctcgtggg ctacgaggcc gaccgcgccg
ccagctgctg cgcccgctac ggcccgcgca aggcctggca cctggtcggc accgtctgcg
tcctgctgtc cttcccctte atcttcagcc cctgcctggg ctgtggggcg gccacgcccg
agtgggctgc cctcctctac tacggcccgt tcatcgtgat cttccagttt ggctgggcct
ccacacagat ctcccacctc agcctcatcc cggagctcgt caccaacgac catgagaagg
tggagctcac ggcactcagg tatgcgttca ccgtggtggc caacatcacc gtctacggcg
ccgcctggct cctgctgcac ctgcagggct cgtcgcgggt ggagcccacc caagacatca
gcatcagcga ccagctgggg ggccaggacg tgcccgtgtt ccggaacctg tccctgctgg
tggtgggtgt cggcgccgtg ttctcactgc tattccacct gggcacccgg gagaggcgcc
ggccgcatgc ggaggagcca ggcgagcaca ccccctgtt ggcccctgcc acggcccagc
ccctgctgct ctggaagcac tggctccggg agccggcttt ctaccaggtg ggcatactgt
acatgaccac caggctcatc gtgaacctgt cccagaccta catggccatg tacctcacct
actcgctcca cctgcccaag aagttcatcg cgaccattcc cctggtgatg tacctcagcg
gcttcttgtc ctccttcctc atgaagccca tcaacaagtg cattgggagg aacatgacct
acttctcagg cctcctggtg atcctggcct ttgccgcctg ggtggcgctg gcggagggac
tgggtgtggc cgtgtacgca gcggctgtgc tgctgggtgc tggctgtgcc accatcctcg
tcacctcgct ggccatgacg gccgacctca tcggtcccca cacgaacagc ggagcgttcg
tgtacggctc catgagcttc ttggataagg tggccaatgg gctggcagtc atggccatcc
agagcctgca cccttgcccc tcagagctct gctgcagggc ctgcgtgagc ttttaccact
gggcgatggt ggctgtgacg ggcggcgtgg gcgtggccgc tgccctgtgt ctctgtagcc
tcctgctgtg gccgacccgc ctgcgacgct gggaccgtga tgcccggccc tgactcctga
cagcctcctg cacctgtgca agggaactgt ggggacgcac gaggatgccc cccagggcct
tggggaaaag cccccactgc ccctcactct tctctggacc cccaccctcc atcctcaccc
agctcccggg ggtggggtcg ggtgagggca gcagggatgc ccgccaggga cttgcaagga
```

【０１７４】
【化５】
```
ccccctgggt tttgagggtg tcccattctc aactctaatc catcccagcc ctctggagga
tttggggtgc ccctctcggc agggaacagg aagtaggaat cccagaaggg tctgggggaa
ccctaaccct gagctcagtc cagttcaccc ctcacctcca gcctgggggt ctccagacac
tgccagggcc ccctcaggac ggctggagcc tggaggagac agccacgggg tggtgggctg
ggcctggacc ccaccgtggt gggcagcagg gctgcccggc aggcttggtg gactctgctg
gcagcaaata aagagatgac ggcaaaaaaa aaaaaaaa
```

配列番号４　ヒト第１９染色体オープンリーディングフレーム２８（Ｃ１９ｏｒｆ２８）（ＮＰ＿７７８１４８．２）
【０１７５】
【化６】
```
MGPGPPAAGAAPSPRPLSLVARLSYAVGHFLNDLCASMWFTYLLLYLHSVRAYSSRGAGLLLLLGQVADGLCTPL
VGYEADRAASCCARYGPRKAWHLVGTVCVLLSFPFIFSPCLGCGAATPEWAALLYYGPFIVIFQFGWASTQISHL
SLIPELVTNDHEKVELTALRYAFTVVANITVYGAAWLLLHLQGSSRVEPTQDISISDQLGGQDVPVFRNLSLLVV
GVGAVFSLLFHLGTRERRRPHAEEPGEHTPLLAPATAQPLLLWKHWLREPAFYQVGILYMTTRLIVNLSQTYMAM
YLTYSLHLPKKFIATIPLVMYLSGFLSSFLMKPINKCIGRNMTYFSGLLVILAFAAWVALAEGLGVAVYAAAVLL
GAGCATILVTSLAMTADLIGPHTNSGAFVYGSMSFLDKVANGLAVMAIQSLHPCPSELCCRACVSFYHWAMVAVT
GGVGVAAALCLCSLLLWPTRLRRWDRDARP
```

配列番号５　ヒトサイクリン依存性キナーゼ抑制因子１Ｃ（ｐ５７，　Ｋｉｐ２）（ＮＭ＿０００７６）
【０１７６】
【化７】
```
gaattccggg cacccctcga gcgagcgagc tagccagcag gcatcgaggg ggcgcggctg
ccgtccggac gagacaggcg aacccgacgc agaagagtcc accaccggac agtcaggtag
ccgccgcgtc cctcgcacac gcagagtcgg gcggcgcggg gtctcccttg cgcccggcct
ccgccctctc ctcctctcct ttccccttct tctcgctgtc ctctcctctc tcgctgcccg
cgtttgcgca gccccgggcc atgtccgacg cgtccctccg cagcacatcc acgatggagc
gtcttgtcgc ccgtgggacc ttcccagtac tagtgcgcac cagcgcctgc cgcagcctct
tcgggccggt ggaccacgag gagctgagcc gcgagctgca ggcccgcctg gccgagctga
acgccgagga ccagaaccgc tgggattacg acttccagca ggacatgccg ctgcggggcc
ctggacgcct gcagtggacc gaagtggaca gcgactcggt gcccgcgttc taccgcgaga
cggtgcaggt ggggcgctgc cgcctgctgc tggcgccgcg gcccgtcgcg gtcgcggtgg
ctgtcagccc gcccctcgag ccggccgctg agtccctcga cggcctcgag gaggcgccgg
agcagctgcc tagtgtcccg gtcccggccc cggcgtccac cccgccccca gtcccggtcc
tggctccagc cccggccccg gctccggctc cggtcgcggc tccggtcgcg gctccggtcg
cggtcgcggt cctggccccg gccccggccc cggccccggc tccggctccg gccccggctc
cagtcgcggc cccggcccca gccccggccc cggccccggc cccggccccc gccccggccc
cggccccgga cgcggcgcct caagagagcg ccgagcaggg cgcgaaccag gggcagcgcg
gccaggagcc tctcgctgac cagctgcact cggggatttc gggacgtccc gcggccggca
ccgcggccgc cagcgccaac ggcgcggcga tcaagaagct gtccgggcct ctgatctccg
atttcttcgc caagcgcaag agatcagcgc ctgagaagtc gtcgggcgat gtccccgcgc
cgtgtccctc tccaagcgcc gcccctggcg tgggctcggt ggagcagacc ccgcgcaaga
ggctgcggtg agccaattta gagcccaaag agccccgagg gaacctgccg gggcagcgga
cgttggaagg gcgctgggcc tcggctggga ccgttcatgt agcagcaacc ggcggcggct
gccgcagagc agcgttcggt tttgttttta aattttgaaa actgtgcaat gtattaataa
cgtctttttа tatctaaatg tattctgcac gagaaggtac actggtccca aagtgtaaag
ctttaagagt catttatata aaatgtttaa tctctgctga aactcagtac aaaaaaaccg
ggattccggc c
```

配列番号６　ヒトサイクリン依存性キナーゼ抑制因子１Ｃ（ｐ５７，　Ｋｉｐ２）（ＮＰ＿０００６７．１）
【０１７７】
【化８】
```
MSDASLRSTSTMERLVARGTFPVLVRTSACRSLFGPVDHEELSRELQARLAELNAEDQNRWDYDFQQDMPLRGPG
RLQWTEVDSDSVPAFYRETVQVGRCRLLLAPRPVAVAVAVSPPLEPAAESLDGLEEAPEQLPSVPVPAPASTPPP
VPVLAPAPAPAPAPVAAPVAAPVAVAVLAPAPAPAPAPAPAPVAAPAPAPAPAPAPAPAPAPDAAPQESAE
QGANQGQRGQEPLADQLHSGISGRPAAGTAAASANGAAIKKLSGPLISDFFAKRKRSAPEKSSGDVPAPCPSPSA
APGVGSVEQTPRKRLR
```

配列番号７　ヒト乳癌１、早期発症（ＢＲＣＡ１）（ＮＭ＿００７２９４）

【０１７８】

【化９】

cttagcggta gccccttggt ttccgtggca acggaaaagc gcgggaatta cagataaatt
aaaactgcga ctgcgcggcg tgagctcgct gagacttcct ggacgggggа caggctgtgg

【０１７９】

【化１０】

ggtttctcag ataactgggc ccctgcgctc aggaggcctt caccctctgc tctgggtaaa
gttcattgga acagaaagaa atggatttat tgctcttcg cgttgaagaa gtacaaaatg
tcattaatgc tatgcagaaa atcttagagt gtcccatctg tctggagttg atcaaggaac
ctgtctccac aaagtgtgac cacatatttt gcaaattttg catgctgaaa cttctcaacc
agaagaaagg gccttcacag tgtccttttat gtaagaatga tataaccaaa aggagcctac
aagaaagtac gagatttagt caacttgttg aagagctatt gaaaatcatt tgtgcttttc
agcttgacac aggtttggag tatgcaaaca gctataattt tgcaaaaaag gaaaataact
ctcctgaaca tctaaaagat gaagtttcta tcatccaaag tatgggctac agaaaccgtg
ccaaaagact tctacagagt gaacccgaaa atccttcctt gcaggaaacc agtctcagtg
tccaactctc taaccttgga actgtgagaa ctctgaggac aaagcagcgg atacaacctc
aaaagacgtc tgtctacatt gaattgggat ctgattcttc tgaagatacc gttaataagg
caacttattg cagtgtggga gatcaagaat tgttacaaat caccctcaa ggaaccaggg
atgaaatcag tttggattct gcaaaaaagg ctgcttgtga attttctgag acggatgtaa
caaatactga acatcatcaa cccagtaata atgatttgaa caccactgag aagcgtgcag
ctgagaggca tccagaaaag tatcagggta gttctgtttc aaacttgcat gtggagccat
gtggcacaaa tactcatgcc agctcattac agcatgagaa cagcagttta ttactcacta
aagacagaat gaatgtagaa aaggctgaat tctgtaataa aagcaaacag cctggcttag
caaggagcca acataacaga tgggctggaa gtaaggaaac atgtaatgat aggcggactc
ccagcacaga aaaaaaggta gatctgaatg ctgatcccct gtgtgagaga aaagaatgga
ataagcagaa actgccatgc tcagagaatc ctagagatac tgaagatgtt ccttggataa
cactaaatag cagcattcag aaagttaatg agtggttttc cagaagtgat gaactgttag
gttctgatga ctcacatgat ggggagtctg aatcaaatgc caaagtagct gatgtattgg
acgttctaaa tgaggtagat gaatattctg gttcttcaga gaaaatagac ttactggcca
gtgatcctca tgaggcttta atatgtaaaa gtgaaagagt tcactccaaa tcagtagaga
gtaatattga agacaaaata tttgggaaaa cctatcggaa gaaggcaagc ctccccaact
taagccatgt aactgaaaat ctaattatag gagcatttgt tactgagcca cagataatac
aagagcgtcc cctcacaaat aaattaaagc gtaaaaggag acctacatca ggccttcatc
ctgaggattt tatcaagaaa gcagatttgg cagttcaaaa gactcctgaa atgataaatc
agggaactaa ccaaacggag cagaatggtc aagtgatgaa tattactaat agtggtcatg
agaataaaac aaaaggtgat tctattcaga atgagaaaaa tcctaaccca atagaatcac
tcgaaaaaga atctgctttc aaaacgaaag ctgaacctat aagcagcagt ataagcaata
tggaactcga attaaatatc cacaattcaa aagcacctaa aaagaatagg ctgaggagga
agtcttctac caggcatatt catgcgcttg aactagtagt cagtagaaat ctaagcccac
ctaattgtac tgaattgcaa attgatagtt gttctagcag tgaagagata aagaaaaaaa
agtacaacca aatgccagtc aggcacagca gaaacctaca actcatggaa ggtaaagaac
ctgcaactgg agccaagaag agtaacaagc caaatgaaca gacaagtaaa agacatgaca
gcgatacttt cccagagctg aagttaacaa atgcacctgg ttcttttact aagtgttcaa
ataccagtga acttaaagaa tttgtcaatc ctagccttcc aagagaagaa aaagaagaga
aactagaaac agttaaagtg tctaataatg ctgaagaccc caaagatctc atgttaagtg
gagaaagggt tttgcaaact gaaagatctg tagagagtag cagtatttca ttggtacctg
gtactgatta tggcactcag gaaagtatct cgttactgga agttagcact ctagggaagg
caaaaacaga accaaataaa tgtgtgagtc agtgtgcagc atttgaaaac cccaagggac
taattcatgg ttgttccaaa gataatagaa atgacacaga aggctttaag tatccattgg
gacatgaagt taaccacagt cgggaaacaa gcatagaaat ggaagaaagt gaacttgatg
ctcagtattt gcagaataca ttcaaggttt caaagcgcca gtcatttgct ccgttttcaa
atccaggaaa tgcagaagag gaatgtgcaa cattctctgc ccactctggg tccttaaaga
aacaaagtcc aaaagtcact tttgaatgtg aacaaaagga agaaaatcaa ggaaagaatg
agtctaatat caagcctgta cagacagtta atatcactgc aggctttcct gtggttggtc
agaaagataa gccagttgat aatgccaaat gtagtatcaa aggaggctct aggttttgtc
tatcatctca gttcagaggc aacgaaactg gactcattac tccaaataaa catggacttt
tacaaaaccc atatcgtata ccaccacttt ttcccatcaa gtcatttgtt aaaactaaat
gtaagaaaaa tctgctagag gaaaactttg aggaacattc aatgtcacct gaaagagaaa
tgggaaatga gaacattcca agtacagtga gcacaattag ccgtaataac attagagaaa
atgtttttaa agaagccagc tcaagcaata ttaatgaagt aggttccagt actaatgaag
tgggctccag tattaatgaa ataggttcca gtgatgaaaa cattcaagca gaactaggta
gaaacagagg gccaaaattg aatgctatgc ttagattagg ggttttgcaa cctgaggtct
ataaacaaag tcttcctgga agtaattgta agcatcctga aataaaaaag caagaatatg
aagaagtagt tcagactgtt aatacagatt tctctccata tctgatttca gataacttag
aacagcctat gggaagtagt catgcatctc aggtttgttc tgagacacct gatgacctgt
tagatgatgg tgaaataaag gaagatacta gttttgctga aaatgacatt aaggaaagtt
ctgctgtttt tagcaaaagc gtccagaaag gagagcttag caggagtcct agcoctttca

【０１８０】

【化１１】

cccatacaca tttggctcag ggttaccgaa gaggggccaa gaaattagag tcctcagaag
agaacttatc tagtgaggat gaagagcttc cctgcttcca acacttgtta tttggtaaag
taaacaatat accttctcag tctactaggc atagcaccgt tgctaccgag tgtctgtcta
agaacacaga ggagaattta ttatcattga agaatagctt aaatgactgc agtaaccagg
taatattggc aaaggcatct caggaacatc accttagtga ggaaacaaaa tgttctgcta
gcttgttttc ttcacagtgc agtgaattgg aagacttgac tgcaaataca aacacccagg
atcctttctt gattggttct tccaaacaaa tgaggcatca gtctgaaagc cagggagttg
gtctgagtga caaggaattg gtttcagatg atgaagaaag aggaacgggc ttggaagaaa
ataatcaaga agagcaaagc atggattcaa acttaggtga agcagcatct gggtgtgaga
gtgaaacaag cgtctctgaa gactgctcag ggctatcctc tcagagtgac attttaacca
ctcagcagag ggataccatg caacataacc tgataaagct ccagcaggaa atggctgaac
tagaagctgt gttagaacag catgggagcc agccttctaa cagctaccct tccatcataa
gtgactcttc tgcccttgag gacctgcgaa atccagaaca aagcacatca gaaaaagcag
tattaacttc acagaaaagt agtgaatacc ctataagcca gaatccagaa ggcctttctg
ctgacaagtt tgaggtgtct gcagatagtt ctaccagtaa aaataaagaa ccaggagtgg
aaaggtcatc cccttctaaa tgcccatcat tagatgatag gtggtacatg cacagttgct
ctgggagtct tcagaataga aactacccat ctcaagagga gctcattaag gttgttgatg
tggaggagca acagctggaa gagtctgggc cacacgattt gacggaaaca tcttacttgc
caaggcaaga tctagaggga acccccttacc tggaatctgg aatcagcctc ttctctgatg
accctgaatc tgatccttct gaagacagag ccccagagtc agctcgtgtt ggcaacatac
catcttcaac ctctgcattg aaagttcccc aattgaaagt tgcagaatct gcccagagtc
cagctgctgc tcatactact gatactgctg ggtataatgc aatggaagaa agtgtgagca
gggagaagcc agaattgaca gcttcaacag aaagggtcaa caaaagaatg tccatggtgg
tgtctggcct gaccccagaa gaatttatgc tcgtgtacaa gtttgccaga aaacaccaca
tcactttaac taatctaatt actgaagaga ctactcatgt tgttatgaaa acagatgctg
agtttgtgtg tgaacggaca ctgaaatatt ttctaggaat tgcgggagga aaatgggtag
ttagctattt ctgggtgacc cagtctatta aagaaagaaa aatgctgaat gagcatgatt
ttgaagtcag aggagatgtg gtcaatggaa gaaaccacca aggtccaaag cgagcaagag
aatcccagga cagaaagatc ttcaggggac tagaaatctg ttgctatggg cccttcacca
acatgcccac agatcaactg gaatggatgg tacagctgtg tggtgcttct gtggtgaagg
agctttcatc attcaccctt ggcacaggtg tccacccaat tgtggttgtg cagccagatg
cctggacaga ggacaatggc ttccatgcaa ttgggcagat gtgtgaggca cctgtggtga
cccgagagtg ggtgttggac agtgtagcac tctaccagtg ccaggagctg gacacctacc
tgatacccca gatcccccac agccactact gactgcagcc agccacaggt acagagccac
aggaccccaa gaatgagctt acaaagtggc ctttccaggc cctgggagct cctctcactc
ttcagtcctt ctactgtcct ggctactaaa tattttatgt acatcagcct gaaaaggact
tctggctatg caagggtccc ttaaagattt tctgcttgaa gtctcccttg gaaatctgcc
atgagcacaa aattatggta atttttcacc tgagaagatt ttaaaaccat ttaaacgcca
ccaattgagc aagatgctga ttcattattt atcagcccta ttctttctat tcaggctgtt
gttggcttag ggctggaagc acagagtggc ttggcctcaa gagaatagct ggtttcccta
agtttacttc tctaaaaccc tgtgttcaca aaggcagaga gtcagaccct tcaatggaag
gagagtgctt gggatcgatt atgtgactta aagtcagaat agtccttggg cagttctcaa
atgttggagt ggaacattgg ggaggaaatt ctgaggcagg tattagaaat gaaaaggaaa
cttgaaacct gggcatggtg gctcacgcct gtaatcccag cactttggga ggccaaggtg
ggcagatcac tggaggtcag gagttcgaaa ccagcctggc caacatggtg aaaccccatc
tctactaaaa atacagaaat tagccggtca tggtggtgga cacctgtaat cccagctact
caggtggcta aggcaggaga atcacttcag cccgggaggt ggaggttgca gtgagccaag
atcataccac ggcactccag cctgggtgac agtgagactg tggctcaaaa aaaaaaaaaa
aaaaaggaaa atgaaactag aagagatttc taaaagtctg agatatattt gctagatttc
taaagaatgt gttctaaaac agcagaagat tttcaagaac cggtttccaa agacagtctt
ctaattcctc attagtaata agtaaaatgt ttattgttgt agctctggta tataatccat
tcctcttaaa atataagacc tctggcatga atatttcata tctataaaat gacagatccc
accaggaagg aagctgttgc tttctttgag gtgatttttt tcctttgctc cctgttgctg
aaaccataca gcttcataaa taattttgct tgctgaagga agaaaaagtg tttttcataa
acccattatc caggactgtt tatagctgtt ggaaggacta ggtcttccct agccccccca
gtgtgcaagg gcagtgaaga cttgattgta caaaatacgt tttgtaaatg ttgtgctgtt
aacactgcaa ataaacttgg tagcaaacac ttcaaaaaaa aaaaaaaaaa a

配列番号８　ヒト乳癌１、早期発症（ＢＲＣＡ１）（ＮＰ＿００９２２５．１）

【０１８１】

【化１２】

MDLSALRVEEVQNVINAMQKILECPICLELIKEPVSTKCDHIFCKFCMLKLLNQKKGPSQCPLCKNDITKRSLQE
STRFSQLVEELLKIICAFQLDTGLEYANSYNFAKKENNSPEHLKDEVSIIQSMGYRNRAKRLLQSEPENPSLQET
SLSVQLSNLGTVRTLRTKQRIQPQKTSVYIELGSDSSEDTVNKATYCSVGDQELLQITPQGTRDEISLDSAKKAA
CEFSETDVTNTEHHQPSNNDLNTTEKRAAERHPEKYQGSSVSNLHVEPCGTNTHASSLQHENSSLLLTKDRMNVE
KAEFCNKSKQPGLARSQHNRWAGSKETCNDRRTPSTEKKVDLNADPLCERKEWNKQKLPCSENPRDTEDVPWITL
NSSIQKVNEWFSRSDELLGSDDSHDGESESNAKVADVLDVLNEVDEYSGSSEKIDLLASDPHEALICKSERVHSK
SVESNIEDKIFGKTYRKKASLPNLSHVTENLIIGAFVTEPQIIQERPLTNKLKRKRRPTSGLHPEDFIKKADLAV
QKTPEMINQGTNQTEQNGQVMNITNSGHENKTKGDSIQNEKNPNPIESLEKESAFKTKAEPISSSISNMELELNI
HNSKAPKKNRLRRKSSTRHIHALELVVSRNLSPPNCTELQIDSCSSSEEIKKKKYNQMPVRHSRNLQLMEGKEPA
TGAKKSNKPNEQTSKRHDSDTFPELKLTNAPGSFTKCSNTSELKEFVNPSLPREEKEEKLETVKVSNNAEDPKDL
MLSGERVLQTERSVESSSISLVPGTDYGTQESISLLEVSTLGKAKTEPNKCVSQCAAFENPKGLIHGCSKDNRND
TEGFKYPLGHEVNHSRETSIEMEESELDAQYLQNTFKVSKRQSFAPFSNPGNAEEECATFSAHSGSLKKQSPKVT
FECEQKEENQGKNESNIKPVQTVNITAGFPVVGQKDKPVDNAKCSIKGGSRFCLSSQFRGNETGLITPNKHGLLQ
NPYRIPPLFPIKSFVKTKCKKNLLEENFEEHSMSPEREMGNENIPSTVSTISRNNIRENVFKEASSSNINEVGSS
TNEVGSSINEIGSSDENIQAELGRNRGPKLNAMLRLGVLQPEVYKQSLPGSNCKHPEIKKQEYEEVVQTVNTDFS
PYLISDNLEQPMGSSHASQVCSETPDDLLDDGEIKEDTSFAENDIKESSAVFSKSVQKGELSRSPSPFTHTHLAQ
GYRRGAKKLESSEENLSSEDEELPCFQHLLFGKVNNIPSQSTRHSTVATECLSKNTEENLLSLKNSLNDCSNQVI
LAKASQEHHLSEETKCSASLFSSQCSELEDLTANTNTQDPFLIGSSKQMRHQSESQGVGLSDKELVSDDEERGTG
LEENNQEEQSMDSNLGEAASGCESETSVSEDCSGLSSQSDILTTQQRDTMQHNLIKLQQEMAELEAVLEQHGSQP
SNSYPSIISDSSALEDLRNPEQSTSEKAVLTSQKSSEYPISQNPEGLSADKFEVSADSSTSKNKEPGVERSSPSK
CPSLDDRWYMHSCSGSLQNRNYPSQEELIKVVDVEEQQLEESGPHDLTETSYLPRQDLEGTPYLESGISLFSDDP
ESDPSEDRAPESARVGNIPSSTSALKVPQLKVAESAQSPAAAHTTDTAGYNAMEESVSREKPELTASTERVNKRM
SMVVSGLTPEEFMLVYKFARKHHITLTNLITEETTHVVMKTDAEFVCERTLKYFLGIAGGKWVVSYFWVTQSIKE
RKMLNEHDFEVRGDVVNGRNHQGPKRARESQDRKIFRGLEICCYGPFTNMPTDQLEWMVQLCGASVVKELSSFTL
GTGVHPIVVVQPDAWTEDNGFHAIGQMCEAPVVTREWVLDSVALYQCQELDTYLIPQIPHSHY

配列番号９　ヒトＳＨ３ドメイン結合タンパク質４（ＳＨ３ＢＰ４）（ＮＭ＿０１４５２１）

【０１８２】

【化１３】

gggaccaccc tccgcccgcc gaggcggggg cccagcgcgc ccggcactct cggcggtccg
ggcccctcgc cactaccgcc gccgccgccg ccgtgagtcc cgcggagccg cgcgcgcccc
cggctgggcc gagccgctgg ccgacgagcg gagcctcagg agccggcggg gacgccatgc
gagccagcgt ctcccttctc tcctggacag aaggccgtgt cctgggactt ctctgatggc
gagaggctgc ggctgtacca ggaagaaaca tattgccgag tggatgccgc cgcgcagcgt
gtttgcttga ggcagaagct tcagcatctg ctgggataac tggaggaaga aatatgaagc
cttagcggct ttacccggga agcgagtttc gagatggcgg ctcagcggat ccgagcggcc
aactccaatg gcctccctcg ctgcaagtca gaggggaccc tgattgacct gagcgaaggg
ttttcagaga cgagctttaa tgacatcaaa gtgccttctc ccagtgcctt gctcgtagac
aaccccacac ctttcggaaa tgcaaaggaa gtgattgcga tcaaggacta ttgccccacc
aacttcacca cactgaagtt ctccaagggc gaccatctct acgtcttgga cacatctggc
ggtgagtggt ggtacgcaca caacaccacc gaaatgggct acatcccctc ctcctatgtg
cagcccttga actaccggaa ctcaacactg agtgacagcg gtatgattga taatcttcca
gacagcccag acgaggtagc caaggagctg gagctgctcg ggggatggac agatgacaaa
aaagtaccag gcagaatgta cagtaataac cctttctgga atggggtcca gaccaatcca
tttctgaatg ggaacgtgcc cgtcatgccc agcctggatg agctgaatcc caaaagtact
gtggatttgc tccttttga cgcaggtaca tcctccttca ccgaatccag ctcagccacc
acgaatagca ctggcaacat cttcgatgag cttccagtca caaacggact ccacgcagag
ccgccggtca ggcgggacaa ccccttcttc agaagcaagc gctcctacag tctctcggaa
ctctccgtcc tccaagccaa gtccgatgct cccacatcgt cgagtttctt caccggcttg
aaatcacctg ccccgagca atttcagagc cgggaggatt ttcgaactgc ctggctaaac
cacaggaagc tggcccggtc ttgccacgac ctggacttgc ttggccaaag ccctggttgg
ggccagaccc aagccgtgga gacaaacatc gtgtgcaagc tggatagctc cgggggtgct
gtccagcttc ctgacaccag catcagcatc cacgtgcccg agggccacgt cgcccctggg
gagacccagc agatctccat gaaagccctg ctggaccccc cgctggagct caacagtgac
aggtcctgca gcatcagccc tgtgctggag gtcaagctga gcaacctgga ggtgaaaacc
tctatcatct tggagatgaa agtgtcagcc gagataaaaa atgacctttt tagcaaaagc
acagtgggcc tccagtgcct gaggagcgac tcgaaggaag ggccatatgt ctccgtcccg
ctcaactgca gctgtgggga cacggtccag gcacagctgc acaacctgga gccctgtatg
tacgtggctg tcgtggccca tggcccaagc atcctctacc cttccaccgt gtgggacttc
atcaataaaa aagtcacagt gggtctctac ggccctaaac acatccaccc atccttcaag
acggtagtga ccatttttgg gcatgactgt gccccaaaga cgctcctggt cagcgaggtc
acacgccagg cacccaaccc tgccccggtg gccctgcagc tgtgggggaa gcaccagttc

【０１８３】

【化１４】

gttttgtcca ggccccagga tctcaaggtc tgtatgtttt ccaatatgac gaattacgag
gtcaaagcca gcgagcaggc caaagtggtg cgaggattcc agctgaagct gggcaaggtg
agccgcctga tcttccccat cacctcccag aaccccaacg agctctctga cttcacgctg
cgggttcagg tgaaggacga ccaggaggcc atcctcaccc agttttgtgt ccagactcct
cagccacccc ctaaaagtgc catcaagcct tccgggcaaa ggaggtttct caagaagaac
gaagtcggga aaatcatcct gtccccgttt gccaccacta caaagtaccc gactttccag
gaccgcccgg tgtccagcct caagtttggt aagttgctca agactgtggt gcggcagaac
aagaaccact acctgctgga gtacaagaag ggcgacggga tcgccctgct cagcgaggag
cgggtcaggc tccggggcca gctgtggacc aaggagtggt acatcggcta ctaccagggc
agggtgggcc tcgtgcacac caagaacgtg ctggtggtcg gcagggcccg gcccagcctg
tgctcgggcc ccgagctgag cacctcggtg ctgctggagc agatcctgcg gccctgcaaa
ttcctcacgt acatctatgc ctccgtgagg accctgctca tggagaacat cagcagctgg
cgctccttcg ctgacgccct gggctacgtg aacctgccgc tcacctttt ctgccgggca
gagctggata gtgagcccga gcgggtggcg tccgtcctag aaaagctgaa ggaggactgt
aacaacactg agaacaaaga acggaagtcc ttccagaagg agcttgtgat ggccctactg
aagatggact gccagggcct ggtggtcaga ctcatccagg actttgtgct cctgaccacg
gctgtagagg tggcccagcg ctggcgggag ctggctgaga agctggccaa ggtctccaag
cagcagatgg acgcctacga gtctccccac cgggacagga acggggttgt ggacagcgag
gccatgtgga agcctgcgta tgacttctta ctcacctgga gccatcagat cggggacagc
taccgggatg tcatccagga gctgcacctg ggcctggaca agatgaaaaa ccccatcacc
aagcgctgga agcacctcac tgggactctg atcttggtga actccctgga cgttctgaga
gcagccgcct tcagccctgc ggaccaggac gacttcgtga tttgaatggg tcccctcccc
tcctgctgct ctggagtgca agccctcttc tgccctgcgt gccctgctgt caccgcggag
ctgaagaggg aggaaggggc ggctgctcag acagatttag ggcccgccag ctaggctaca
cccatcatgc gccgccctcc tccatcgagg gagaggcctg aagggactgc ctactgcagc
tcgttgccaa tcacatagct ttctatttgt taagtataaa tttaaattta aaatcacttt
tttaacgaat ggggggaagg gatctatgag aaaggtggta tctaattttt ttatggacca
taaaggttta aaagaaaata ggggcacagg ctgttgaggt ttttatgttg ttatagacct
ttttaaatta tgttagagat gtatataggt atttaaaggt cactgggagc gtttctgatt
cccggccaca ctttgcattt caacactcag cccggaaaga tgctcgttcg gttgttggac
ctctttcact ccctgcgtgt aagaaggtga atcacgtggg aaaaagtggc ttttcagtaa
acgggtacag ctcattcttt ctgagaaggc cccaggtcct gctccctcct cggatttgat
tgtcttccgt gctttgcctc actcgtagta aatgaccatc catagaatat gtgaatcttt
ggtgagcttc agtgggcaga gtgaagtccc gcattagcat ttaggtgccc tgagctgttt
ctgccaatag attagaaagc agccatgagt tgacagtctt tagggcccct gccagtgtgc
aattagtcat tgacaagaac aatgccattt gagagtgagg tggtccctgc tgctacgagg
ccattgtact gtttttttcct tgaggtcaaa gcagtgcttc ccatagagtt tgctgcctct
tctgtggaca ggaagaaaac ttcatgaccg aatcagagcc ttggtggcca ctgactctcg
tgcttattgc agatgctgtg gttggcctca caagcaacgc cttatgctga tgtgcagagg
tgccagctgc catttgccaa actctgcatt tcatttcatc taaggcttaa ccccctcttcc
ttcctggtgt acctgtgtct cctcggaagg aagtcatagt ttagatgaaa ccatttttg
tacaatgtaa agatcatctg agcaagatga gcattttgta aaaatgaaaa tgtgactcac
ataaaatcag gaacttgaca cagtgttgca ttaataactt tagggtgcag acatgctgtg
tgaatctcac aatgcgtcgt agatgtcgcg tgttggaagg gagcaggagg aaggactgat
actggcaaat cagtagagtg aggtgatcct tagcaacgtg ccaggacact tcctgtgtgc
ctgcagttgt cagggaccat ttgggatccc gaatctcatt ctctaaaact gctttcttga
aacatgttac ttccttagta taatcaatgt atactccctt actggcctga aacgttgtat
agctacttat tcagatactg aagaccaacg gactgaaaaa aagaacaaac attagctatt
ttatgctgca agaaccagga cacacaattc gccaatcatc ccaccatata accttcgatt
gtgcttctca actccacccc ataatttctc ccagagacca tctatcacct tttccccaaa
gaagaaacaa aaccagttgc accttaaacc atggatattt tttcctcagg ggctttaaat
agtttcctat gcaacgtgtc ttgtagcaca aataaaattc tacaaaagtt gcagtaaatt
ttatttggat attttaacct gttaagtgtg tgtgtgtttt ctgtacccaa ccagacttta
aataaaacaa acatgaaacc taaaaaaaaa aaa

配列番号１０　ヒトＳＨ３ドメイン結合タンパク質４（ＳＨ３ＢＰ４）（ＮＰ＿０５５３３６．１）

【０１８４】

【化１５】

MAAQRIRAANSNGLPRCKSEGTLIDLSEGFSETSFNDIKVPSPSALLVDNPTPFGNAKEVIAIKDYCPTNFTTLK
FSKGDHLYVLDTSGGEWWYAHNTTEMGYIPSSYVQPLNYRNSTLSDSGMIDNLPDSPDEVAKELELLGGWTDDKK
VPGRMYSNNPFWNGVQTNPFLNGNVPVMPSLDELNPKSTVDLLLFDAGTSSFTESSSATTNSTGNIFDELPVTNG

【０１８５】

【化１６】

LHAEPPVRRDNPFFRSKRSYSLSELSVLQAKSDAPTSSSFFTGLKSPAPEQFQSREDFRTAWLNHRKLARSCHDL
DLLGQSPGWGQTQAVETNIVCKLDSSGGAVQLPDTSISIHVPEGHVAPGETQQISMKALLDPPLELNSDRSCSIS
PVLEVKLSNLEVKTSIILEMKVSAEIKNDLFSKSTVGLQCLRSDSKEGPYVSVPLNCSCGDTVQAQLHNLEPCMY
VAVVAHGPSILYPSTVWDFINKKVTVGLYGPKHIHPSFKTVVTIFGHDCAPKTLLVSEVTRQAPNPAPVALQLWG
KHQFVLSRPQDLKVCMFSNMTNYEVKASEQAKVVRGFQLKLGKVSRLIFPITSQNPNELSDFTLRVQVKDDQEAI
LTQFCVQTPQPPPKSAIKPSGQRRFLKKNEVGKIILSPFATTTKYPTFQDRPVSSLKFGKLLKTVVRQNKNHYLL
EYKKGDGIALLSEERVRLRGQLWTKEWYIGYYQGRVGLVHTKNVLVVGRARPSLCSGPELSTSVLLEQILRPCKF
LTYIYASVRTLLMENISSWRSFADALGYVNLPLTFFCRAELDSEPERVASVLEKLKEDCNNTENKERKSFQKELV
MALLKMDCQGLVVRLIQDFVLLTTAVEVAQRWRELAEKLAKVSKQQMDAYESPHRDRNGVVDSEAMWKPAYDFLL
TWSHQIGDSYRDVIQELHLGLDKMKNPITKRWKHLTGTLILVNSLDVLRAAAFSPADQDDFVI

配列番号１１　ヒトコラーゲン、ＩＩＩ型、α１（エーレルス－ダンロー症候群　ＩＶ型、常染色体優性）（ＣＯＬ３Ａ１）（ＮＭ＿０００００９０）

【０１８６】

【化１７】

ggctgagttt tatgacgggc ccggtgctga agggcaggga acaacttgat ggtgctactt
tgaactgctt ttctttttctc ctttttgcac aaagagtctc atgtctgata tttagacatg
atgagctttg tgcaaaaggg gagctggcta cttctcgctc tgcttcatcc cactattatt
ttggcacaac aggaagctgt tgaaggagga tgttcccatc ttggtcagtc ctatgcggat
agagatgtct ggaagccaga accatgccaa atatgtgtct gtgactcagg atccgttctc
tgcgatgaca taatatgtga cgatcaagaa ttagactgcc ccaacccaga aattccattt
ggagaatgtt gtgcagtttg cccacagcct ccaactgctc ctactcgccc tcctaatggt
caaggacctc aaggccccaa gggagatcca ggccctcctg gtattcctgg gagaaatggt
gaccctggta ttccaggaca accagggtcc cctggttctc ctggcccccc tggaatctgt
gaatcatgcc ctactggtcc tcagaactat tctccccagt atgattcata tgatgtcaag
tctggagtag cagtaggagg actcgcaggc tatcctggac cagctggccc cccaggccct
cccggtcccc ctggtacatc tggtcatcct ggttcccctg gatctccagg ataccaagga
ccccctggtg aacctgggca agctggtcct tcaggccctc caggacctcc tggtgctata
ggtccatctg gtcctgctgg aaaagatgga gaatcaggta gacccggacg acctggagag
cgaggattgc ctggacctcc aggtatcaaa ggtccagctg ggatacctgg attccctggt
atgaaaggac acagaggctt cgatggacga aatggagaaa agggtgaaac aggtgctcct
ggattaaagg gtgaaaatgg tcttccaggc gaaaatggag ctcctggacc catgggtcca
agaggggctc ctggtgagcg aggacggcca ggacttcctg gggctgcagg tgctcggggt
aatgacggtg ctcgaggcag tgatggtcaa ccaggccctc ctggtcctcc tggaactgcc
ggattccctg gatcccctgg tgctaagggt gaagttggac ctgcagggtc tcctggttca
aatggtgccc ctggacaaag aggagaacct ggacctcagg gacacgctgg tgctcaaggt
cctcctggcc ctcctgggat taatggtagt cctggtggta aaggcgaaat gggtcccgct
ggcattcctg gagctcctgg actgatggga gcccggggtc ctccaggacc agccggtgct
aatggtgctc ctggactgcg aggtggtgca ggtgagcctg gtaagaatgg tgccaaagga
gagcccggac cacgtggtga acgcggtgag gctggtattc caggtgttcc aggagctaaa
ggcgaagatg gcaaggatgg atcacctgga gaacctggtg caaatgggct tccaggagct
gcaggagaaa ggggtgcccc tgggttccga ggacctgctg gaccaaatgg catcccagga
gaaaagggtc ctgctggaga gcgtggtgct ccaggccctg cagggcccag aggagctgct
ggagaacctg gcagagatgg cgtccctgga ggtccaggaa tgaggggcat gcccggaagt
ccaggaggac caggaagtga tgggaaacca gggcctcccg gaagtcaagg agaaagtggt
cgaccaggtc ctcctgggcc atctggtccc cgaggtcagc ctggtgtcat gggcttcccc
ggtcctaaag gaaatgatgg tgctcctggt aagaatggag aacgaggtgg ccctggagga
cctggccctc agggtcctcc tggaaagaat ggtgaaactg gacctcaggg acccccaggg
cctactgggc ctggtggtga caaaggagac acaggacccc ctggtccaca aggattacaa
ggcttgcctg gtacaggtgg tcctccagga gaaaatggaa aacctgggga accaggtcca
aagggtgatg ccggtgcacc tggagctcca ggaggcaagg gtgatgctgg tgcccctggt
gaacgtggac ctcctggatt ggcaggggcc ccaggactta gaggtggagc tggtcccctt
ggtcccgaag gaggaaaggg tgctgctggt cctcctgggc cacctggtgc tgctggtact
cctggtctgc aaggaatgcc tggagaaaga ggaggtcttg gaagtcctgg tccaaagggt
gacaagggtg aaccaggcgg tccaggtgct gatggtgtcc cagggaaaga tggcccaagg
ggtcctactg gtcctattgg tcctcctggc ccagctggcc agcctggaga taagggtgaa
ggtggtgccc ccggacttcc aggtatagct ggacctcgtg gtagccctgg tgagagaggt
gaaactggcc ctccaggacc tgctggtttc cctggtgctc ctggacagaa tggtgaacct
ggtggtaaag gagaaagagg ggctccgggt gagaaaggtg aaggaggccc tcctggagtt
gcaggacccc ctggaggttc tggacctgct ggtcctcctg gtccccaagg tgtcaaaggt
gaacgtggca gtcctggtgg acctggtgct gctggcttcc ctggtgctcg tggtcttcct
ggtcctcctg gtagtaatgg taacccagga cccccaggtc ccagcggttc tccaggcaag

【０１８７】

【化１８】

```
gatgggcccc caggtcctgc gggtaacact ggtgctcctg gcagccctgg agtgtctgga
ccaaaaggtg atgctggcca accaggagag aagggatcgc ctggtgccca gggcccacca
ggagctccag gcccacttgg gattgctggg atcactggag cacggggtct tgcaggacca
ccaggcatgc caggtcctag gggaagccct ggccctcagg gtgtcaaggg tgaaagtggg
aaaccaggag ctaacggtct cagtggagaa cgtggtcccc ctggacccca gggtcttcct
ggtctggctg gtacagctgg tgaacctgga agagatggaa accctggatc agatggtctt
ccaggccgag atggatctcc tggtggcaag ggtgatcgtg gtgaaaatgg ctctcctggt
gcccctggcg ctcctggtca tccaggccca cctggtcctg tcggtccagc tggaaagagt
ggtgacagag gagaaagtgg ccctgctggc cctgctggtg ctcccggtcc tgctggttcc
cgaggtgctc ctggtcctca aggcccacgt ggtgacaaag gtgaaacagg tgaacgtgga
gctgctggca tcaaaggaca tcgaggattc cctggtaatc caggtgcccc aggttctcca
ggccctgctg gtcagcaggg tgcaatcggc agtccaggac ctgcaggccc cagaggacct
gttggaccca gtggacctcc tggcaaagat ggaaccagtg gacatccagg tcccattgga
ccaccagggc ctcgaggtaa cagaggtgaa agaggatctg agggctcccc aggccaccca
gggcaaccag gccctcctgg acctcctggt gcccctggtc cttgctgtgg tggtgttgga
gccgctgcca ttgctgggat tggaggtgaa aaagctggcg gttttgcccc gtattatgga
gatgaaccaa tggatttcaa aatcaacacc gatgagatta tgacttcact caagtctgtt
aatggacaaa tagaaagcct cattagtcct gatggttctc gtaaaaaccc cgctagaaac
tgcagagacc tgaaattctg ccatcctgaa ctcaagagtg gagaatactg ggttgaccct
aaccaaggat gcaaattgga tgctatcaag gtattctgta atatggaaac tggggaaaca
tgcataagtg ccaatccttt gaatgttcca cggaaacact ggtggacaga ttctagtgct
gagaagaaac acgtttggtt tggagagtcc atggatggtg gttttcagtt tagctacggc
aatcctgaac ttcctgaaga tgtccttgat gtgcagctgg cattccttcg acttctctcc
agccgagctt cccagaacat cacatatcac tgcaaaaata gcattgcata catggatcag
gccagtggaa atgtaaagaa ggccctgaag ctgatggggt caaatgaagg tgaattcaag
gctgaaggaa atagcaaatt cacctacaca gttctggagg atggttgcac gaaacacact
ggggaatgga gcaaaacagt ctttgaatat cgaacacgca aggctgtgag actacctatt
gtagatattg caccctatga cattggtggt cctgatcaag aatttggtgt ggacgttggc
cctgtttgct ttttataaac caaactctat ctgaaatccc aacaaaaaaa atttaactcc
atatgtgttc ctcttgttct aatcttgtca accagtgcaa gtgaccgaca aaattccagt
tatttatttc caaaatgttt ggaaacagta taatttgaca aagaaaaatg atacttctct
ttttttgctg ttccaccaaa tacaattcaa atgctttttg ttttatttct ttaccaattc
caatttcaaa atgtctcaat ggtgctataa taaataaact tcaacactct ttatgataac
aacactgtgt tatattcttt gaatcctagc ccatctgcag agcaatgact gtgctcacca
gtaaaagata acctttcttt ctgaaatagt caaatacgaa attagaaaag ccctccctat
tttaactacc tcaactggtc agaaacacag attgtattct atgagtccca gaagatgaaa
aaaatttttat acgttgataa aacttataaa tttcattgat taatctcctg gaagattggt
ttaaaaagaa aagtgtaatg caagaattta aagaaatatt tttaaagcca caattatttt
aatattggat atcaactgct tgtaaaggtg ctcctctttt ttcttgtcat tgctggtcaa
gattactaat atttgggaag gctttaaaga cgcatgttat ggtgctaatg tactttcact
tttaaactct agatcagaat tgttgacttg cattcagaac ataaatgcac aaaatctgta
catgtctccc atcagaaaga ttcattggca tgccacaggg gattctcctc cttcatcctg
taaaggtcaa caataaaaac caaattatgg ggctgctttt gtcacactag catagagaat
gtgttgaaat ttaactttgt aagcttgtat gtggttgttg atctttttt tccttacaga
cacccataat aaaatatcat attaaaattc
```

配列番号１２　ヒトコラーゲン、ＩＩＩ型、α１（エーレルス－ダンロー症候群　ＩＶ型、常染色体優性）（ＣＯＬ３Ａ１）（ＮＰ＿０００００８１．１）

【０１８８】

【化１９】

```
MMSFVQKGSWLLLALLHPTIILAQQEAVEGGCSHLGQSYADRDVWKPEPCQICVCDSGSVLCDDIICDDQELDCP
NPEIPFGECCAVCPQPPTAPTRPPNGQGPQGPKGDPGPPGIPGRNGDPGIPGQPGSPGSPGPPGICESCPTGPQN
YSPQYDSYDVKSGVAVGGLAGYPGPAGPPGPPGPPGTSGHPGSPGSPGYQGPPGEPGQAGPSGPPGPPGAIGPSG
PAGKDGESGRPGRPGERGLPGPPGIKGPAGIPGFPGMKGHRGFDGRNGEKGETGAPGLKGENGLPGENGAPGPMG
PRGAPGERGRPGLPGAAGARGNDGARGSDGQPGPPGPPGTAGFPGSPGAKGEVGPAGSPGSNGAPGQRGEPGPQG
HAGAQGPPGPPGINGSPGGKGEMGPAGIPGAPGLMGARGPPGPAGANGAPGLRGGAGEPGKNGAKGEPGPRGERG
EAGIPGVPGAKGEDGKDGSPGEPGANGLPGAAGERGAPGFRGPAGPNGIPGEKGPAGERGAPGPAGPRGAAGEPG
RDGVPGGPGMRGMPGSPGGPGSDGKPGPPGSQGESGRPGPPGPSGPRGQPGVMGFPGPKGNDGAPGKNGERGGPG
GPGPQGPPGKNGETGPQGPPGPTGPGGDKGDTGPPGPQGLQGLPGTGGPPGENGKPGEPGPKGDAGAPGAPGGKG
DAGAPGERGPPGLAGAPGLRGGAGPPGPEGGKGAAGPPGPPGAAGTPGLQGMPGERGGLGSPGPKGDKGEPGGPG
ADGVPGKDGPRGPTGPIGPPGPAGQPGDKGEGGAPGLPGIAGPRGSPGERGETGPPGPAGFPGAPGQNGEPGGKG
ERGAPGEKGEGGPPGVAGPPGGSGPAGPPGPQGVKGERGSPGGPGAAGFPGARGLPGPPGSNGNPGPPGPSGSPG
```

【０１８９】

【化２０】

KDGPPGPAGNTGAPGSPGVSGPKGDAGQPGEKGSPGAQGPPGAPGPLGIAGITGARGLAGPPGMPGPRGSPGPQG
VKGESGKPGANGLSGERGPPGPQGLPGLAGTAGEPGRDGNPGSDGLPGRDGSPGGKGDRGENGSPGAPGAPGHPG
PPGPVGPAGKSGDRGESGPAGPAGAPGPAGSRGAPGPQGPRGDKGETGERGAAGIKGHRGFPGNPGAPGSPGPAG
QQGAIGSPGPAGPRGPVGPSGPPGKDGTSGHPGPIGPPGPRGNRGERGSEGSPGHPGQPGPPGPPGAPGPCCGGV
GAAAIAGIGGEKAGGFAPYYGDEPMDFKINTDEIMTSLKSVNGQIESLISPDGSRKNPARNCRDLKFCHPELKSG
EYWVDPNQGCKLDAIKVFCNMETGETCISANPLNVPRKHWWTDSSAEKKHVWFGESMDGGFQFSYGNPELPEDVL
DVQLAFLRLLSSRASQNITYHCKNSIAYMDQASGNVKKALKLMGSNEGEFKAEGNSKFTYTVLEDGCTKHTGEWS
KTVFEYRTRKAVRLPIVDIAPYDIGGPDQEFGVDVGPVCFL

配列番号１３　ヒトＵＤＰ－Ｇａｌ：ｂｅｔａＧｌｃＮＡｃ　ｂｅｔａ　１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド２（Ｂ３ＧＡＬＴ２）（ＮＭ＿００３７８３）

【０１９０】

【化２１】

cctgtgcagc agctgaggaa ccgtggattt catattatag actaaaaccc cattaaaact
gctcaaaatc cttcctgcag ctgccaggca acaacgaaag aagagaggta aatcctattc
ttttccaata caactgaagc actacatttt agctctggct gctttacatt gcagctcagt
gttattagta gaaatatgga tactgagacg agaacacagc actgcattgt ccagccagga
aaaatagcag atgtaaaaag cttcaatgca tcaactgtcg ggaagagtca acagtgctac
aagcagaacg ggcaactaca gctcttttgt ttaacgaaag agagaatatg aaagaaaggg
aaaatttcag aagactagga cccatatgaa caaggagggt aactcgaaga caagcagaca
gatggacact ttggatactg tgaaaagcaa tcgcaggagg cagactgttg ggggatgtgc
gcatgttcga tagcatcttt tttgctgaag tgatggcgtg ccaaaagtat tttcagtggg
cataatcctc ttcacataaa tggcctgacc aaggagaatg actacaagag agacaatgtg
actgaattag aaaatgattg ccaaagaata gtattaagga gaagaaaaca tttttgtcac
caatctctca tataccacta ctggatattt acaacatgct tcagtggagg agaagacact
gctgctttgc aaagatgacc tggaatgcca aaaggtctct gttccgcact catcttattg
gagtactttc tctagtgttt ctttttgcta tgtttttgtt tttcaatcat catgactggc
tgccaggcag agctggattc aaagaaaacc ctgtgacata cactttccga ggatttcggt
caacaaaaag tgagacaaac cacagctccc ttcggaacat ttggaaagaa acagtccctc
aaaccctgag gcctcaaaca gcaactaact ctaataacac agacctgtca ccacaaggag
ttacaggcct ggagaataca cttagtgcca atggaagtat ttacaatgaa aaaggtactg
gacatccaaa ttcttaccat ttcaaatata ttattaatga gcctgaaaaa tgccaagaga
aaagtccttt tttaatacta ctaatagctg cagagcctgg acaaatagaa gctagaagag
ctattcggca aacttggggc aatgaaagtc tagcacctgg tattcaaatc acaagaatat
ttttgttggg cttaagtatt aagctaaatg gctaccttca acgtgcaata ctggaagaaa
gcagacaata tcatgatata attcaacagg aatacttaga tacgtactat aatttgacca
ttaaaacact aatgggcatg aactgggttg caacatactg tccacatatt ccatatgtta
tgaaaactga cagtgacatg tttgtcaaca ctgaatattt aatcaataag ttactgaagc
cagatctgcc tcccagacat aactatttca ctggttacct aatgcgagga tatgcaccca
atcgaaacaa agatagcaag tggtacatgc caccagacct ctacccaagt gagcgttatc
ctgtcttctg ttctggaact ggttatgttt tttctggaga tctggcagaa aagatttta
aagtttcttt aggtatccgc cgttttgcact tggaagatgt atatgtaggg atctgtcttg
ccaagttgag aattgatcct gtacccccctc ccaatgagtt tgtgttcaat cactggcgag
tctcttattc gagctgtaaa tacagccacc taattacctc tcatcagttc cagcctagtg
aactgataaa atactggaac catttacaac aaaataagca caatgcctgt gccaacgcag
caaaagaaaa ggcaggcagg tatcgccacc gtaaactaca ttagaaaaga caatttttt
tcaatgtgca atttgtaaat attgctaaaa gcatgtatag ttaggaactg attacatccg
taggacaagt tttagttaaa actcatcaca taaagaaatt caagaagtat ttttttaatt
tctgaagaag ttaattctta aaactataac attatataac aaaaaaggtt tcccaaaaca
atctatttaa aaaactgtat aaggagattc tgtgtattaa catgcaataa caagcatgca
taaatcaatg gttcaagtct tctgttaggg ggccaataaa atgtatctgc atatgttttc
cacataaatt ttaattcaag aaatgacagt caaaagatcc ttcattttag attaagcttt
tcatttttaat atataattta atgtaaataa aacatcacta tcaatttttaa ggaaacttttt
taattgtgca aaggataaat tttttgacct attttagggt tctaaatgca ataagattta
gttgagttat tccacaaaca cattataaag ttcagatgtt tcatcaatgc agttctcacg
aaagtattta ctttttaaaa ataactgaga tattatttta aatttctttt attaatactt
tcttttatta atatatgggg gaaaattatt ttgacatgac gtggtaaaat gtgaaaaact
aatgtgtctc aggctcaagt ttttatagtt attaaatgtt tcaaaataga caagttttgt
ttcctcattg atgttaagaa ccaaactcct atttcaatga gttattggat tagaccaatt
actgcactct taaacagcac caccatttaa tttcatgtaa tatctaactt cgaatatatc
tgtaaaggat aatcgaagca aaagtaatca cttaaaggca caaataggat gtactgttga
aaaagataaa gagtgcaggt gcagtttcat tcaacacatt tttaagatgc atgtctgcca

【０１９１】

【化２２】

aaatgcaaca tacgggaagt ttatttcctg acagcaggtg tacacatgcc aacacttaat
cattttatgg cacctatttc tttcttggag tgccaagttt gcaaacctgc agtttttaat
ttggtagatg acaaatattc tgaatcacca attaaaaacc tttttgggag ggatggggaa
aactacaaac gtttgacaaa cacaattcta ggatgaacaa tgtatacaat gcacttttat
gaagttttta aaaataaagg aaaacaaaaa acttt

配列番号１４　ヒトＵＤＰ－Ｇａｌ：ｂｅｔａＧｌｃＮＡｃ　ｂｅｔａ　１，３－ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド２（Ｂ３ＧＡＬＴ２）（ＮＰ＿００３７７４．１）

【０１９２】

【化２３】

MLQWRRRHCCFAKMTWNAKRSLFRTHLIGVLSLVFLFAMFLFFNHHDWLPGRAGFKENPVTYTFRGFRSTKSETN
HSSLRNIWKETVPQTLRPQTATNSNNTDLSPQGVTGLENTLSANGSIYNEKGTGHPNSYHFKYIINEPEKCQEKS
PFLILLIAAEPGQIEARRAIRQTWGNESLAPGIQITRIFLLGLSIKLNGYLQRAILEESRQYHDIIQQEYLDTYY
NLTIKTLMGMNWVATYCPHIPYVMKTDSDMFVNTEYLINKLLKPDLPPRHNYFTGYLMRGYAPNRNKDSKWYMPP
DLYPSERYPVFCSGTGYVFSGDLAEKIFKVSLGIRRLHLEDVYVGICLAKLRIDPVPPPNEFVFNHWRVSYSSCK
YSHLITSHQFQPSELIKYWNHLQQNKHNACANAAKEKAGRYRHRKLH

配列番号１５　ヒトグリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスフォリパーゼＤ１（ＧＰＬＤ１）（ＮＭ＿００１５０３）

【０１９３】

【化２４】

```
gtgacctgct tagagagaag cggtgggtct gcacctggat tttggagtcc cagtgctgct
gcagctctga gcattcccac gtcaccagag aagccggtgg gcaatgagat catgtctgct
ttcaggttgt ggcctggcct gctgatcatg ttgggttctc tctgccatag aggttcaccg
tgtggccttt caacacacgt agaaatagga cacagagctc tggagtttct tcagcttcac
aatgggcgtg ttaactacag agagctgtta ctagaacacc aggatgcgta tcaggctgga
atcgtgtttc ctgattgttt ttaccctagc atctgcaaag gaggaaaatt ccatgatgtg
tctgagagca ctcactggac tccgtttctt aatgcaagcg ttcattatat ccgagagaac
tatccccttc cctgggagaa ggacacagag aaactggtag ctttcttgtt tggaattact
tctcacatgg cggcagatgt cagctggcat agtctgggcc ttgaacaagg attccttagg
accatgggag ctattgattt tcacggctcc tattcagagg ctcattcggc tggtgatttt
ggaggagatg tgttgagcca gtttgaattt aattttaatt accttgcacg acgctggtat
gtgccagtca aagatctact gggaatttat gagaaactgt atggtcgaaa agtcatcacc
gaaaatgtaa tcgttgattg ttcacatatc cagttcttag aaatgtatgg tgagatgcta
gctgtttcca agttatatcc cacttactct acaaagtccc cgtttttggt ggaacaattc
caagagtatt ttcttggagg actggatgat atggcatttt ggtccactaa tatttaccat
ctaacaagct tcatgttgga gaatgggacc agtgactgca acctgcctga gaaccctctg
ttcattgcat gtggcggcca gcaaaaccac acccagggct caaaaatgca gaaaaatgat
tttcacagaa atttgactac atccctaact gaaagtgttg acaggaatat aaactatact
gaaagaggag tgttctttag tgtaaattcc tggaccccgg attccatgtc ctttatctac
aaggctttgg aaaggaacat aaggacaatg ttcataggtg gctctcagtt gtcacaaaag
cacgtctcca gccccttagc atcttacttc ttgtcatttc cttatgcgag gcttggctgg
gcaatgacct cagctgacct caaccaggat gggcacggtg acctcgtggt gggcgcacca
ggctacagcc gccccggcca catccacatc gggcgcgtgt acctcatcta cggcaatgac
ctgggcctgc cacctgttga cctggacctg gacaaggagg cccacaggat ccttgaaggc
ttccagccct caggtcggtt tggctcggcc ttggctgtgt tggactttaa cgtggacggc
gtgcctgacc tggccgtggg agctccctcg gtgggctccg agcagctcac ctacaaaggt
gccgtgtatg tctactttgg ttccaaacaa ggaggaatgt cttcttcccc taacatcacc
atttcttgcc aggacatcta ctgtaacttg ggctggactc tcttggctgc agatgtgaat
ggagacagtg aacccgatct ggtcatcggc tccccttttg caccaggtgg agggaagcag
aagggaattg tggctgcgtt ttattctggc cccagcctga gcgacaaaga aaaactgaac
gtggaggcag ccaactggac ggtgagaggc gaggaagact tctcctggtt tggatattcc
cttcacggtg tcactgtgga caacagaacc ttgctgttgg ttgggagccc gacctggaag
aatgccagca ggctgggcca tttgttacac atccgagatg agaaaaagag ccttgggagg
gtgtatggct acttcccacc aaacggccaa agctggttta ccatttctgg agacaaggca
atggggaaac tgggtacttc cctttccagt ggccacgtac tgatgaatgg gactctgaaa
caagtgctgc tggttggagc ccctacgtac gatgacgtgt ctaaggtggc attcctgacc
gtgaccctac accaaggcgg agccactcgc atgtacgcac tcacatctga cgcgcagcct
ctgctgctca gcaccttcag cggagaccgc cgcttctccc gatttggtgg cgttctgcac
ttgagtgacc tggatgatga tggcttagat gaaatcatca tggcagcccc cctgaggata
gcagatgtaa cctctggact gattggggga gaagacggcc gagtatatgt atataatggc
aaagagacca cccttggtga catgactggc aaatgcaaat catggataac tccatgtcca
gaagaaaagg cccaatatgt attgatttct cctgaagcca gctcaaggtt tgggagctcc
ctcatcaccg tgaggtccaa ggcaaagaac caagtcgtca ttgctgctgg aaggagttct
```

【０１９４】

【化２５】

```
ttgggagccc gactctccgg ggcacttcac gtctatagcc ttggctcaga ttgaagattt
cactgcattt ccccactctg cccacctctc tcatgctgaa tcacatccat ggtgagcatt
ttgatggaca aagtggcaca tccagtggag cggtggtaga tcctgataga catggggctc
ctgggagtag agagacacac taacagccac accctctgga aatctgatac agtaaatata
tgactgcacc agaaatatgt gaaatagcag acattctgct tactcatgtc tccttccaca
gtttacttcc tcgctcccct tgcatctaaa cctttcttct ttcccaactt attgcctgta
gtcagacctg ctgtacaacc tatttcctct tcctcttgaa tgtctttcca atggctggaa
aggtccctct gtggttatct gttagaacag tctctgtaca caattcctcc taaaaacatc
ctttttaaa aaaagaattg ttcagccata aagaaagaac aagatcatgc cctttgcagg
gacatggatg gagctggagg ccattatcct tcataaacta ttgcaggaac agaaaaccaa
acactccata ttctcacttg taagtgggag ctaaatgaga acacgtggac acatagaggg
aaacaacaca cactggggcc tatgagaggg cggaaggtgg gaggagggag agatcaggaa
aaataactaa tggatactta gggtgatgaa ataatctgtg taacaaaccc ccatgacaca
cctttatgta tgtaacaaac cagcacttcc tgcgcatgta cccctgaact taaaagttaa
aaaaaagttg aacttaaaaa taacagattg gcccatgcca atcaaagtat aatagaaagc atagtatac
```

配列番号１６　ヒトグリコシルホスファチジルイノシトール特異的ホスフォリパーゼＤ１（ＧＰＬＤ１）（ＮＰ＿００１４９４．２）

【０１９５】

【化２６】

MSAFRLWPGLLIMLGSLCHRGSPCGLSTHVEIGHRALEFLQLHNGRVNYRELLLEHQDAYQAGIVFPDCFYPSIC
KGGKFHDVSESTHWTPFLNASVHYIRENYPLPWEKDTEKLVAFLFGITSHMAADVSWHSLGLEQGFLRTMGAIDF
HGSYSEAHSAGDFGGDVLSQFEFNFNYLARRWYVPVKDLLGIYEKLYGRKVITENVIVDCSHIQFLEMYGEMLAV
SKLYPTYSTKSPFLVEQFQEYFLGGLDDMAFWSTNIYHLTSFMLENGTSDCNLPENPLFIACGGQQNHTQGSKMQ
KNDFHRNLTTSLTESVDRNINYTERGVFFSVNSWTPDSMSFIYKALERNIRTMFIGGSQLSQKHVSSPLASYFLS
FPYARLGWAMTSADLNQDGHGDLVVGAPGYSRPGHIHIGRVYLIYGNDLGLPPVDLDLDKEAHRILEGFQPSGRF
GSALAVLDFNVDGVPDLAVGAPSVGSEQLTYKGAVYVYFGSKQGGMSSSPNITISCQDIYCNLGWTLLAADVNGD
SEPDLVIGSPFAPGGGKQKGIVAAFYSGPSLSDKEKLNVEAANWTVRGEEDFSWFGYSLHGVTVDNRTLLLVGSP
TWKNASRLGHLLHIRDEKKSLGRVYGYFPPNGQSWFTISGDKAMGKLGTSLSSGHVLMNGTLKQVLLVGAPTYDD
VSKVAFLTVTLHQGGATRMYALTSDAQPLLLSTFSGDRRFSRFGGVLHLSDLDDDGLDEIIMAAPLRIADVTSGL
IGGEDGRVYVYNGKETTLGDMTGKCKSWITPCPEEKAQYVLISPEASSRFGSSLITVRSKAKNQVVIAAGRSSLG
ARLSGALHVYSLGSD

配列番号１７　ヒトミオチューブラリン関連タンパク質７（ＭＴＭＲ７）（ＮＭ＿００４６８６）

【０１９６】

【化２７】

gcgcccgccc gggaccctgc agacgtgggc cagccatgga gcacatccgc acgcccaagg
ttgaaaatgt ccgcttggta gatcgagtgt ctcctaaaaa agcagctcta ggtactttgt
atttgacggc tacccatgtc atattcgtgg aaaattcacc tgacgcaaga aaagaaacat
ggattcttca cagtcagatt tccaccattg agaaacaggc aacaaccgct accggatgcc
ctctgctgat tcgctgcaag aactttcaga taatacagct catcatacct caggaaagag
attgccacga cgtgtacatc tccctgatac gccttgcaag gccagtgaaa tatgaggagt
tatactgctt ttcattcaac cccatgctgg ataaagaaga aagagagcaa ggctgggtgc
tgatcgatct tagtgaagaa tacacgcgga tgggcctccc taatcattac tggcagctca
gcgatgtgaa tagagactac agagtctgtg actcttatcc tactgaactg tacgttccca
aatcggccac ggcacacatc atagtgggga gttccaaatt ccggagtaga cggcgatttc
ctgtcctttc ttactattat aaagataacc acgcctccat ctgccggagc agccagcccc
tgtccggctt cagtgcccgg tgcctggagg acgagcagat gctccaggcc attaggaaag
ccaatccagg aagtgacttc gtttatgtcg ttgacgcccg gcctaaactt aatgcaatgg
caaatcgtgc tgcagggaaa ggctatgaga atgaagacaa ttattccaat atcaagtttc
agtttatcgg gatagagaac atccatgtca tgaggaacag tctgcagaaa atgctggaag
tgtgtgaact taaatctccc tccatgagtg atttcctgtg gggtctggag aactctggct
ggttaaggca cattaaagcc ataatggatg caggaatctt cattgcaaag gcagtgtcag
aggaaggggc aagtgtgctt gttcactgtt ctgatggctg ggacaggacc gctcaggtgt
gctcggtggc aagcctgctg ctggaccctc actaccggac tctgaagggc ttcatggtat
taattgaaaa ggactggatt tcctttggtc ataagtttaa tcaccgatat ggcaatctag
atggtgaccc aaaagaaatc tctccagtta ttgaccagtt cattgagtgt gtttggcagt
taatggaaca atttccctgt gcctttgagt tcaatgagag gtttttgatt cacattcaac
atcacattta ttcctgccag tttggaaact tcctatgtaa cagccaaaag gagagacgag
aactcaagat tcaagaaaga acatactcat tatgggctca cctgtggaag aatcgggccg
actacctgaa tcctctgttt agagctgatc acagccagac tcagggaacc cttcatctcc
ctacaacacc atgtaacttc atgtacaagt tttggagtgg aatgtataac cgctttgaaa
aggggatgca gccccgacag tcagttacag attacctaat ggcagtgaag gaagaaactc

【０１９７】

【化２８】

agcagctaga ggaagaacta gaggccctgg aagaaaggct ggaaaaaatt caaaaggtcc
agttaaattg cactaaggtg aagagtaagc aaagtgagcc cagcaagcac tcagggtttt
ctacctcaga caacagcata gccaacactc cccaggatta cagtgggaat atgaaatcat
ttccatcccg gagcccttca caaggcgatg aagattctgc tctgattcta acccaagaca
atctgaaaag ttcagatcca gatctgtcag ccaacagtga ccaagagtcc ggggtggagg
atttgagctg tcggtctcca agtggtggtg agcatgcacc gagtgaagat agtggcaagg
accgggattc tgatgaagcc gtgtttctca ctgcctgaag tttccctttg gagttccaaa
gtaaaggaca cataagcaac acttccaaaa acaagggaac aaggtggttt attgtaaaaa
caggaaatgg tgcatgtcat tgagaactat tttaatgcag ctatgaaaag ggaaaaaagt
gcccagttct tgatttctta gatactgaag aggacgtagt catttcattt atcaaatata
aggaaaatta ttcaccattt tgaagctcac cctagactat gaaaattata ttcactgcag
agcaattact tctgtcatta cctgaagtga tcagtatcta tcttccttgt catagcatgc
atctctcaaa aagcctccac tcctttccct cacatctgtg atcatcatga ttcttttagt
tcacttctag atgcatattt tgtgttttct aaagcatctg acattatcct cctttccgac
cctcttatac atatttctaa aaacaggcac attggtgaga tgcacccttt ttagttaata
gatgcattcc taaggagctt ttaattgctt atctttcagg cataatcatc actttaactt
ttccttggag catatatttt gaattgtgag aataattttg ttgcttttct ctgagatcta
tagtctgttt ctcctcatta tttaaaaatg ctaaaccttg tatctcactt tttctctaac
actgatttaa tagctaacga ggtagaagca acattcattc tcctggtctt acatatgaat
ttaagtatca gctttcttgt aataaccttt tattactgtt ctagagacta cactaccgac
agtgtgggcc agccaccagc ctgatctcaa agtatcacat tataaagtta gtagataaaa
catctgtgag tgaaaatcca gtttcaggaa ccagagaatt gggttgtcat gtctgtttaa
tgaagggaat aggttttgta atctatcatt ttagaaatta tgtaactggc taatatggtt
taattaacct tagtaacatc tcgtgaccac tgactgctga aagttctgaa aagaattttt
gttttgttac actgcacatt taagggagag tccctcccct atcttatgag ttaaaaaaga
cttcactagg tgacctaaat taaacttagt ggggaaaagt ggccatgttt ggacataaat
aaatggtatt cacactgtat ggttttaata tattagtaca ttctagaatg taaaaggatt
aaactttaca atttagatca atattttgaa tatgtgaaag gattaattta aactttacaa
tttacatcaa tattttgaat atctgatttt ttttaatggg agaattatta catttcgctg
aaatgaggac gagggcaaga aagcaacatt gctgatctct ctagtatgaa agatttggag
ggagtgttgc aatatatata aatgaaaaca tttaattgtg ttcatcatat ttaaaaatat
agaatatatt agagaactgt gatttaaaag tactgttaat gtaaaaaata aagcaagtgt
aattaattct ttcagaatat aaaatttggg cattctctgc tgagcagttc ccaaattaag
tacaaggaat gtttattcat tttctgcaat atactatatg taatagggaa taccttgcta
aaataaaact taggatatag tggtaatggc tttcacattt ttataacata acataactca
cttcacaacc ttcttggagc tgtccactct tagaaactct gttgcctaat attgaggatg
tggctttaat ttcttccgtt tgacagtgta tgtctataaa aacaataaac atttttttaaa
aaatgacaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa

配列番号１８　ヒトミオチューブラリン関連タンパク質７（ＭＴＭＲ７）（ＮＰ＿００４６７７．２）

【０１９８】

【化２９】

MEHIRTPKVENVRLVDRVSPKKAALGTLYLTATHVIFVENSPDARKETWILHSQISTIEKQATTATGCPLLIRCK
NFQIIQLIIPQERDCHDVYISLIRLARPVKYEELYCFSFNPMLDKEEREQGWVLIDLSEEYTRMGLPNHYWQLSD
VNRDYRVCDSYPTELYVPKSATAHIIVGSSKFRSRRRFPVLSYYYKDNHASICRSSQPLSGFSARCLEDEQMLQA
IRKANPGSDFVYVVDARPKLNAMANRAAGKGYENEDNYSNIKFQFIGIENIHVMRNSLQKMLEVCELKSPSMSDF
LWGLENSGWLRHIKAIMDAGIFIAKAVSEEGASVLVHCSDGWDRTAQVCSVASLLLDPHYRTLKGFMVLIEKDWI
SFGHKFNHRYGNLDGDPKEISPVIDQFIECVWQLMEQFPCAFEFNERFLIHIQHHIYSCQFGNFLCNSQKERREL
KIQERTYSLWAHLWKNRADYLNPLFRADHSQTQGTLHLPTTPCNFMYKFWSGMYNRFEKGMQPRQSVTDYLMAVK
EETQQLEEELEALEERLEKIQKVQLNCTKVKSKQSEPSKHSGFSTSDNSIANTPQDYSGNMKSFPSRSPSQGDED
SALILTQDNLKSSDPDLSANSDQESGVEDLSCRSPSGGEHAPSEDSGKDRDSDEAVFLTA

配列番号１９　ＥＧＦ様ドメインおよび２つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質１（ＴＭＥＦＦ１）（ＮＭ＿００３６９２）

【０１９９】

【化３０】

```
agcgggcggc tgctaggagg caccgaggca gcggcggggc tctgggcgcg cggctggatg
cccccggcct gcggctccct gcgcttcccg ccgtccaggg gcaccagtca tgggcgccgc
agccgctgag gcgccgctcc ggctgcctgc cgcgcctccg ctcgccttct gctgctacac
gtcggtgctt ctgctcttcg ccttctctct gccagggagc cgcgcgtcca accagccccc
gggtggtggc ggcggcagcg gcggggactg tcccggcggc aaaggcaaga gcatcaactg
ctcagaatta aatgtgaggg agtctgacgt aagagtttgt gatgagtcat catgtaaata
tggaggagtc tgtaaagaag atggagatgg tttgaaatgt gcatgccaat ttcagtgcca
```

【０２００】

【化３１】

```
tacaaattat attcctgtct gtggatcaaa tggggacact tatcaaaatg aatgctttct
cagaagggct gcttgtaagc accagaaaga gataacagta atagcaagag gaccatgcta
ctctgataat ggatctggat ctggagaagg agaagaggaa gggtcagggg cagaagttca
cagaaaacac tccaagtgtg gaccctgcaa atataaagct gagtgtgatg aagatgcaga
aaatgttggg tgtgtatgta atatagattg cagtggatac agttttaatc ctgtgtgtgc
ttctgatggg agttcctata acaatccctg ttttgttcga gaagcatctt gtataaagca
agaacaaatt gatataaggc atcttggtca ttgcacagat acagatgaca ctagtttgtt
gggaaagaaa gatgatggac tacaatatcg accagatgtg aaagatgcta gtgatcaaag
agaagatgtt tatattggaa accacatgcc ttgccctgaa aacctcaatg gttactgcat
ccatggaaaa tgtgaattca tctattctac tcagaaggct tcttgtagat gtgaatctgg
ctacactgga cagcactgtg aaaagacaga ctttagtatt ctctatgtag tgccaagtag
gcaaaagctc actcatgttc ttattgcagc aattattgga gctgtacaga ttgccatcat
agtagcaatt gtaatgtgca taacaagaaa atgccccaaa aacaatagag gacgtcgaca
gaagcaaaac ctaggtcatt ttacttcaga tacgtcatcc agaatggttt aaactgatga
cttttatatg tacactgacc atgtgatgta catttattat gtctttttct aaagaatgga
aatatttatt tcagaggcct tatttttgga catttttagt gtagtactgt tggctcgtat
ttagaatatt cagctacgac agttttggac tgtttagtag tctttgtttt atgtttttaa
atacagaaat tgctttcaca aatttgtacc acatggtaat tctaagactt gttctttacc
catggaatgt aatatttttg caaagatgga ctacttcaca aatggttata aagtcatatc
cacttcttcc acaatgacca cagcaaatga ccaagcatga actaaaggta aagatgttta
cagattactt ttcttacaaa aaaatctaga agacactgtg tttaaataga tatttaaatg
tttttgagat ttagtaactg atttttttaga cactgcctat cgcatgaact gtaaagctgt
gtgtattagg tgtaaaatat ttataagata tatggactgg ggaatttgat tattcctccc
tttgaaaaaa tagtcctaat aatttgaaca aatatgttag taatgatgga acagatcaat
gaaaagtaga tatagatatt gtgaaaatag gctgtttaac aaacagattg gaataaagcc
tattctacca gttaaactac tttaatacac attcattttt aaagaaaatg tttgttttaa
cataaataaa caaatcgtat cagtgtttgt gaataaaata caaaaatgat tgttaatgat
tggtgctctt aaagtgagct taaaatttat ccaagacgta tatccaaatt tgtcctgtag
taatagatta atattcatag attgttggtg tttaaagatc tgaagtgtga gtagaatgta
ttcagctgtt taacatgtag tttagatatt caaaagtatg catgtagaat ttaaagaata
tgttaaaaat tattaatctt aatattttgt ttggaaaagc atgttataat ataatgtttt
cacaaaaaaa aaaaaaaaa
```

配列番号２０　ＥＧＦ様ドメインおよび２つのフォリスタチン様ドメインを有するヒト膜貫通タンパク質１（ＴＭＥＦＦ１）（ＮＰ＿００３６８３．２）

【０２０１】

【化３２】

```
MGAAAAEAPLRLPAAPPLAFCCYTSVLLLFAFSLPGSRASNQPPGGGGGSGGDCPGGKGKSINCSELNVRESDVR
VCDESSCKYGGVCKEDGDGLKCACQFQCHTNYIPVCGSNGDTYQNECFLRRAACKHQKEITVIARGPCYSDNGSG
SGEGEEEGSGAEVHRKHSKCGPCKYKAECDEDAENVGCVCNIDCSGYSFNPVCASDGSSYNNPCFVREASCIKQE
QIDIRHLGHCTDTDDTSLLGKKDDGLQYRPDVKDASDQREDVYIGNHMPCPENLNGYCIHGKCEFIYSTQKASCR
CESGYTGQHCEKTDFSILYVVPSRQKLTHVLIAAIIGAVQIAIIVAIVMCITRKCPKNNRGRRQKQNLGHFTSDT
SSRMV
```

配列番号２１　ヒトＮＡＤＨデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）１αサブコンプレックス、５，　１３ｋＤａ（ＮＤＵＦＡ５），ミトコンドリアタンパク質をコードする核の遺伝子（ＮＭ＿００５０００）

【０２０２】

【化３３】

```
tggagctaag ctgtttccag ggtgacagag tggcgacctc ggtggtcgat tgagcaggtc
tgagaattgt tcccaaaggg ttgtgcgtca ccgagtcgtt ggcgctgtca tggcgggtgt
gctgaagaag accactggcc ttgtgggatt ggctgtgtgc aatactcctc acgagaggct
aagaatattg tacacaaaga ttcttgatgt tcttgaggaa atccctaaaa atgcagcata
tagaaagtat acagaacaga ttacaaatga gaagctggct atggttaaag cggaaccaga
tgttaaaaaa ttagaagacc aacttcaagg cggtcaatta gaagaggtga ttcttcaggc
tgaacatgaa ctaaatctgg caagaaaaat gagggaatgg aaactatggg agccattagt
ggaagagcct cctgccgatc agtggaaatg gccaatataa ttattaagtg actttggtgt
gttcatggga aactgatgta attaaatatt ctgttatatt aagagcgtgt tcttattact
gacattttgt aatcaagaaa agtgatatag aaaatatgta ggagactgtt aaaattggtg
attatggtaa tatggtcatg tgaatcaatt tttgatttat aaagtactca cacaagttgt
ttcaaagatg atatttctgt gaacagagag gccatgggaa gatttgaaaa ttattaaaga
aaaattccta cagattttca atgcagagac cataatcaaa aagtaaactt tctttagtag
tatgttcaat acatcattta atttttaag ttatcctgaa gaaggaaagg tccttaatta
ttatagtcta aacaaattta tagattactg tttgaagtaa ataatacgag tgaatatttt
```

【０２０３】

【化３４】

```
caaatgtgat aaaatagcac aagtggctgg tgataaaatt tgaaattatg gttaacctca
gctgtgatct tatgtatgta aagtgaaatt taaatagata attataggtt gattacaaaa
tccatagtgt cattttattt tagtcattat tgaattatac catttactct gttttcttat
agtcttaatt ttattatatt ttgttgttac tgtattatat ttgaaaacct tcaaattaga
atacattgta cagttaaaga aattgacttg gtacttaaaa gaaagatttc ccattgcata
caggttattg gagaaatttt ccttttgttg catttgtgga agttagtttt ctggcccgtg
gcctttaatt ttcttaatca acctaattac atcaggatag aggtagagtt tctgtaaaag
aagagacatt aagagttcct gaaatttata tctggcatac cgataggctt atattcaaaa
catcttagtc atacgaccat aaattaaaag tggagtcact aaatagtttg cagtacgttt
ctaatataag tgtaggtggg tatcaaaaca agacaaatgc tgttcaggga aagaagttgg
caagcttaag gttaaacaaa aataaaatta catgtgtttt cgccttccta
```

配列番号２２　ヒトＮＡＤＨデヒドロゲナーゼ（ユビキノン）１αサブコンプレックス、５，　１３ｋＤａ（ＮＤＵＦＡ５），ミトコンドリアタンパク質をコードする核の遺伝子（ＮＰ＿００４９９１．１）

【０２０４】

【化３５】

```
MAGVLKKTTGLVGLAVCNTPHERLRILYTKILDVLEEIPKNAAYRKYTEQITNEKLAMVKAEPDVKKLEDQLQGG
QLEEVILQAEHELNLARKMREWKLWEP LVEEPPADQWKWPI
```

配列番号２３　ヒトＦＡＴ腫瘍抑制因子ホモログ２（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＦＡＴ２）（ＮＭ＿００１４４７）

【０２０５】

【化３６】

ggagttttcc accatgacta ttgccctgct gggttttgcc atattcttgc tccattgtgc
gacctgtgag aagcctctag aagggattct ctcctcctct gcttggcact tcacacactc
ccattacaat gccaccatct atgaaaattc ttctcccaag acctatgtgg agagcttcga
gaaaatgggc atctacctcg cggagccaca gtgggcagtg aggtaccgga tcatctctgg
ggatgtggcc aatgtattta aaactgagga gtatgtggtg ggcaacttct gcttcctaag
aataaggaca aagagcagca acacagctct tctgaacaga gaggtgcgag acagctacac
cctcatcatc caagccacag agaagacctt ggagttggaa gctttgaccc gtgtggtggt
ccacatcctg gaccagaatg acctgaagcc tctcttctct ccaccttcgt acagagtcac
catctctgag gacatgcccc tgaagagccc catctgcaag gtgactgcca cagatgctga
tctaggccag aatgctgagt tctattatgc ctttaacaca aggtcagaga tgtttgccat
ccatcccacc agcggtgtgg tcactgtggc tgggaagctt aacgtcacct ggcgaggaaa
gcatgagctc caggtgctag ctgtggaccg catgcggaaa atctctgagg gcaatgggtt
tggcagcctg gctgcacttg tggttcatgt ggagcctgcc ctcaggaagc ccccagccat
tgcttcggtg gtggtgactc caccagacag caatgatggt accacctatg ccactgtact
ggtcgatgca aatagctcag gagctgaagt ggagtcagtg gaagttgttg gtggtgaccc
tggaaagcac ttcaaagcca tcaagtctta tgcccggagc aatgagttca gtttggtgtc
tgtcaaagac atcaactgga tggagtacct tcatgggttc aacctcagcc tccaggccag
gagtgggagc ggcccttatt tttattccca gatcaggggc tttcacctac caccttccaa
actgtcttcc ctcaaattcg agaaggctgt ttacagagtg cagcttagtg agttttcccc
tcctggcagc cgcgtggtga tggtgagagt caccccagcc ttccccaacc tgcagtatgt
tctaaagcca tcttcagaga atgtaggatt taaacttaat gctcgaactg ggttgatcac
caccacaaag ctcatggact tccacgacag agcccactat cagctacaca tcagaacctc
accgggccag gcctccaccg tggtggtcat tgacattgtg gactgcaaca accatgcccc
cctcttcaac aggtcttcct atgatggtac cttggatgag aacatccctc caggcaccag
tgttttggct gtgactgcca ctgaccggga tcatggggaa aatggatatg tcacctattc
cattgctgga ccaaaagctt tgccattttc tattgacccc tacctgggga tcatctccac
ctccaaaccc atggactatg aactcatgaa aagaatttat accttccggg taagagcatc
agactgggga tccccttttc gccgggagaa ggaagtgtcc atttttcttc agctcaggaa
cttgaatgac aaccagccta tgtttgaaga agtcaactgt acagggtcta tccgccaaga
ctggccagta gggaaatcga taatgactat gtcagccata gatgtggatg agcttcagaa
cctaaaatac gagattgtat caggcaatga actagagtat tttgatctaa atcatttctc
cggagtgata tccctcaaac gccctttat caatcttact gctggtcaac ccaccagtta
ttccctgaag attacagcct cagatggcaa aaactatgcc tcacccacaa ctttgaatat
tactgtggtg aaggaccctc attttgaagt tcctgtaaca tgtgataaaa caggggtatt
gacacaattc acaaagacta tcctccactt tattgggctt cagaaccagg agtccagtga
tgaggaattc acttctttaa gcacatatca gattaatcat tacaccccac agtttgagga
ccacttcccc caatccattg atgtccttga gagtgtccct atcaacaccc ccttggcccg
cctagcagcc actgaccctg atgctggttt taatggcaaa ctggtctatg tgattgcaga
tggcaatgag gagggctgct ttgacataga gctggagaca gggctgctca ctgtagctgc
tcccttggac tatgaagcca ccaatttcta catcctcaat gtaacagtat atgacctggg

【０２０６】

【化３７】

cacaccccag aagtcctcct ggaagctgct gacagtgaat gtgaaagact ggaatgacaa
cgcacccaga tttcctcccg gtgggtacca gttaaccatc tcggaggaca cagaagttgg
aaccacaatt gcagagctga caaccaaaga tgctgactcg gaagacaatg gcagggttcg
ctacaccctg ctaagtccca cagagaagtt ctccctccac cctctcactg gggaactggt
tgttacagga cacctggacc gcgaatcaga gcctcggtac atactcaagg tggaggccag
ggatcagccc agcaaaggcc accagctctt ctctgtcact gacctgataa tcacattgga
ggatgtcaac gacaactctc cccagtgcat cacagaacac aacaggctga aggttccaga
ggacctgccc cccgggactg tcttgacatt tctggatgcc tctgatcctg acctgggccc
cgcaggtgaa gtgcgatatg ttctgatgga tggcgcccat gggaccttcc gggtggacct
gatgacaggg gcgctcattc tggagagaga gctggacttt gagaggcgag ctgggtacaa
tctgagcctg tgggccagtg atggtgggag gcccctagcc cgcaggactc tctgccatgt
ggaggtgatc gtcctggatg tgaatgagaa tctccaccct ccccactttg cctccttcgt
gcaccagggc caggtgcagg agaacagccc ctcgggaact caggtgattg tagtggctgc
ccaggacgat gacagtggct tggatgggga gctccagtac ttcctgcgtg ctggcactgg
actcgcagcc ttcagcatca accaagatac aggaatgatt cagactctgg cacccctgga
ccgagaattt gcatcttact actggttgac ggtattagca gtggacaggg gttctgtgcc
cctctcttct gtaactgaag tctacatcga ggttacggat gccaatgaca acccacccca
gatgtcccaa gctgtgttct acccctccat ccaggaggat gctcccgtgg gcacctctgt
gcttcaactg gatgcctggg acccagactc cagctccaaa gggaagctga ccttcaacat
caccagtggg aactacatgg gattctttat gattcaccct gttacaggtc tcctatctac
agcccagcag ctggacagag agaacaagga tgaacacatc ctggaggtga ctgtgctgga
caatggggaa ccctcactga agtccacctc cagggtggtg gtaggcatct tggacgtcaa
tgacaatcca cctatattct cccacaagct cttcaatgtc cgccttccag agaggctgag
ccctgtgtcc cctgggcctg tgtacaggct ggtggcttca gacctggatg agggtcttaa
tggcagagtc acctacagta tcgaggacag cgatgaggag gccttcagta tcgacctggt
cacaggtgtg gtttcatcca gcagcacttt tacagctgga gagtacaaca tcctaacgat
caaggcaaca gacagtgggc agccaccact ctcagccagt gtccggctac acattgagtg
gatcccttgg ccccggccgt cctccatccc tctggccttt gatgagacct actacagctt
tacggtcatg gagacggacc ctgtgaacca catggtgggg gtcatcagcg tagagggcag
acccggactc ttctggttca acatctcagg tggggataag gacatggact ttgacattga
gaagaccaca ggcagcatcg tcattgccag gcctcttgat accaggagaa ggtcgaacta
taacttgact gttgaggtga cagatgggtc ccgcaccatt gccacacagg tccacatctt
catgattgcc aacattaacc accatcggcc ccagtttctg gaaactcgtt atgaagtcag
agttccccag gacaccgtgc caggggtaga gctcctgcga gtccaggcca tagatcaaga
caagggcaaa agcctcatct ataccataca tggcagccaa gacccaggaa gtgccagcct
cttccagctg gacccaagca gtggtgtcct ggtaacggtg ggaaaattgg acctcggctc
ggggccctcc cagcacacac tgacagtcat ggtccgagac caggaaatac ctatcaagag
gaacttcgtg tgggtgacca ttcatgtgga ggatggaaac ctccacccac cccgcttcac
tcagctccat tatgaggcaa gtgttcctga caccatagcc cccggcacag agctgctgca
ggtccgagcc atggatgctg accggggagt caatgctgag gtccactact ccctcctgaa
agggaacagc gaaggtttct tcaacatcaa tgccctgcta ggcatcatta ctctagctca
aaagcttgat caggcaaatc atgccccaca tactctgaca gtgaaggcag aagatcaagg
ctccccacaa tggcatgacc tggctacagt gatcattcat gtctatccct cagataggag
tgcccccatc ttttcaaaat ctgagtactt tgtagagatc cctgaatcaa tccctgttgg
ttccccaatc ctccttgtct ctgctatgag cccctctgaa gttacctatg agttaagaga
gggaaataag gatggagtct tctctatgaa ctcatattct ggccttattt ccacccagaa
gaaattggac catgagaaaa tctcgtctta ccagctgaaa atccgaggca gcaatatggc
aggtgcattt actgatgtca tggtggtggt tgacataatt gatgaaaatg acaatgctcc
tatgttctta aagtcaactt ttgtgggcca aattagtgaa gcagctccac tgtatagcat
gatcatggat aaaaacaaca acccctttgt gattcatgcc tctgacagtg acaaagaagc
taattccttg ttggtctata aaattttgga gccggaggcc ttgaagtttt tcaaaattga
tcccagcatg ggaaccctaa ccattgtatc agagatggat tatgagagca tgccctcttt
ccaattctgt gtctatgtcc atgaccaagg aagccctgta ttatttgcac ccagacctgc
ccaagtcatc attcatgtca gagatgtgaa tgattccctc cccagattct cagaacagat
atatgaggta gcaatagtcg ggcctatcca tccaggcatg gagcttctca tggtgcgggc
cagcgatgaa gactcagaag tcaattatag catcaaaact ggcaatgctg atgaagctgt
taccatccat cctgtcactg gtagcatatc tgtgctgaat cctgctttcc tgggactctc
tcggaagctc accatcaggg cttctgatgg cttgtatcaa gacactgcgc tggtaaaaat
ttctttgacc caagtgcttg acaaaagctt gcagtttgat caggatgtct actgggcagc
tgtgaaggag aacttgcagg acagaaaggc actggtgatt cttggtgccc agggcaatca
tttgaatgac acccttttct actttctctt gaatggcaca gatatgtttc atatggtcca

【０２０７】

【化３８】

gtcagcaggt gtgttgcaga caagaggtgt ggcgtttgac cgggagcagc aggacactca
tgagttggca gtggaagtga gggacaatcg gacacctcag cgggtggctc agggtttggt
cagagtctct attgaggatg tcaatgacaa tccccccaaa tttaagcatc tgccctatta
cacaatcatc caagatggca cagagccagg ggatgtcctc tttcaggtat ctgccactga
tgaggacttg gggacaaatg gggctgttac atatgaattt gcagaagatt acacatattt
ccgaattgac ccctatcttg gggacatatc actcaagaaa ccctttgatt atcaagcttt
aaataaatat cacctcaaag tcattgctcg ggatggagga acgccatccc tccagagtga
ggaagaggta cttgtcactg tgagaaataa atccaaccca ctgtttcaga gtccttatta
caaagtcaga gtacctgaaa atatcaccct ctatacccca attctccaca cccaggcccg
gagtccagag ggactccggc tcatctacaa cattgtggag gaagaaccct tgatgctgtt
caccactgac ttcaagactg gtgtcctaac agtaacaggg cctttggact atgagtccaa
gaccaaacat gtgttcacag tcagagccac ggatacagct ctggggtcat tttctgaagc
cacagtggaa gtcctagtgg aggatgtcaa tgataaccct cccacttttt cccaattggt
ctataccact tccatctcag aaggcttgcc tgctcagacc cctgtgatcc aactgttggc
ttctgaccag gactcagggc ggaaccgtga cgtctcttat cagattgtgg aggatggctc
agatgtttcc aagttcttcc agatcaatgg gagcacaggg gagatgtcca cagttcaaga
actggattat gaagcccaac aacactttca tgtgaaagtc agggccatgg ataaaggaga
tcccccactc actggtgaaa cccttgtggt tgtcaatgtg tctgatatca atgacaaccc
cccagagttc agacaacctc aatatgaagc caatgtcagt gaactggcaa cctgtggaca
cctggttctt aaagtccagg ctattgaccc tgacagcaga gacacctccc gcctggagta
cctgattctt tctggcaatc aggacaggca cttcttcatt aacagctcat cgggaataat
ttctatgttc aacctttgca aaaagcacct ggactcttct tacaatttga gggtaggtgc
ttctgatgga gtcttccgag caactgtgcc tgtgtacatc aacactacaa atgccaacaa
gtacagccca gagttccagc agcaccttta tgaggcagaa ttagcagaga atgcaatggt
tggaaccaag gtgattgatt tgctagccat agacaaagat agtggtccct atggcactat
agattatact atcatcaata aactagcaag tgagaagttc tccataaacc ccaatggcca
gattgccact ctgcagaaac tggatcggga aaattcaaca gagagagtca ttgctattaa
ggtcatggct cgggatggag gaggaagagt agccttctgc acggtgaaga tcatcctcac
agatgaaaat gacaaccccc cacagttcaa agcatctgag tacacagtat ccattcaatc
caatgtcagt aaagactctc cggttatcca ggtgttggcc tatgatgcag atgaaggtca
gaacgcagat gtcacctact cagtgaaccc agaggaccta gttaaagatg tcattgaaat
taacccagtc actggtgtgg tcaaggtgaa agacagcctg gtgggattgg aaaatcagac
ccttgacttc ttcatcaaag cccaagatgg aggccctcct cactggaact ctctggtgcc
agtacgactt caggtggttc ctaaaaaagt atccttaccg aaattttctg aacctttgta
tactttctct gcacctgaag accttccaga ggggtctgaa attgggattg ttaaagcagt
ggcagctcaa gatccagtca tctacagtct agtgcggggc actacacctg agagcaacaa
ggatggtgtc ttctccctag acccagacac aggggtcata aaggtgagga agcccatgga
ccacgaatcc accaaattgt accagattga tgtgatggca cattgccttc agaacactga
tgtggtgtcc ttggtctctg tcaacatcca agtgggagac gtcaatgaca ataggcctgt
atttgaggct gatccatata aggctgtcct cactgagaat atgccagtgg ggacctcagt
cattcaagtg actgccattg acaaggacac tgggagagat ggccaggtga gctacaggct
gtctgcagac cctggtagca atgtccatga gctctttgcc attgacagtg agagtggttg
gatcaccaca ctccaggaac ttgactgtga gacctgccag acttatcatt ttcatgtggt
ggcctatgac cacggacaga ccatccagct atcctctcag gccctggttc aggtctccat
tacagatgag aatgacaatg ctccccgatt tgcttctgaa gagtacagag gatctgtggt
tgagaacagt gagcctggcg aactggtggc gactctaaag accctggatg ctgacatttc
tgagcagaac aggcaggtca cctgctacat cacagaggga gacccctgg gccagtttgg
catcagccaa gttggagatg agtggaggat ttcctcaagg aagaccctgg accgcgagca
tacagccaag tacttgctca gagtcacagc atctgatggc aagttccagg cttcggtcac
tgtggagatc tttgtcctgg acgtcaatga taacagccca cagtgttcac agcttctcta
tactggcaag gttcatgaag atgtatttcc aggacacttc attttgaagg tttctgccac
agacttggac actgatacca atgctcagat cacatattct ctgcatggcc ctggggcgca
tgaattcaag ctggatcctc atacagggga gctgaccaca ctcactgccc tagaccgaga
aaggaaggat gtgttcaacc ttgttgccaa ggcgacggat ggaggtggcc gatcgtgcca
ggcagacatc accctccatg tggaggatgt gaatgacaat gccccgcggt tcttccccag
ccactgtgct gtggctgtct tcgacaacac cacagtgaag acccctgtgg ctgtagtatt
tgcccgggat cccgaccaag gcgccaatgc ccaggtggtt tactctctgc cggattcagc
cgaaggccac ttttccatcg acgccaccac gggggtgatc cgcctggaaa agccgctgca
ggtcaggccc caggcaccac tggagctcac ggtccgtgcc tctgacctgg gcaccccaat
accgctgtcc acgctgggca ccgtcacagt ctcggtggtg ggcctagaag actacctgcc
cgtgttcctg aacaccgagc acagcgtgca ggtgcccgag gacgccccac ctggcacgga

【０２０８】

【化３９】

ggtgctgcag ctggccaccc tcactcgccc gggcgcagag aagaccggct accgcgtggt
cagcgggaac gagcaaggca ggttccgcct ggatgctcgc acagggatcc tgtatgtcaa
cgcaagcctg gactttgaga caagccccaa gtacttcctg tccattgagt gcagccggaa
gagctcctct tccctcagtg acgtgaccac agtcatggtc aacatcactg atgtcaatga
acaccggccc caattccccc aagatccata tagcacaagg gtcttagaga atgcccttgt
gggtgacgtc atcctcacgg tatcagcgac tgatgaagat ggacccctaa atagtgacat
tacctatagc ctcataggag ggaaccagct tgggcacttc accattcacc ccaaaaaggg
ggagctacag gtggccaagg ccctggaccg ggaacaggcc tctagttatt ccctgaagct
ccgagccaca gacagtgggc agcctccact gcatgaggac acagacatcg ctatccaagt
ggctgatgtc aatgataacc caccgagatt cttccagctc aactacagca ccactgtcca
ggagaactcc cccattggca gcaaagtcct gcagctgatc ctgagtgacc cagattctcc
agagaatggc ccccctact cgtttcgaat caccaagggg aacaacggct ctgccttccg
agtgaccccg gatggatggc tggtgactgc tgagggccta agcaggaggg ctcaggaatg
gtatcagctt cagatccagg cgtcagacag tggcatccct cccctctcgt ctttgacgtc
tgtccgtgtc catgtcacag agcagagcca ctatgcacct tctgctctcc cactggagat
cttcatcact gttggagagg atgagttcca gggtggcatg gtgggtaaga tccatgccac
agaccgagac ccccaggaca cgctgaccta tagcctggca gaagaggaga ccctgggcag
gcacttctca gtgggtgcgc ctgatggcaa gattatcgcc gcccagggcc tgcctcgtgg
ccactactcg ttcaacgtca cggtcagcga tgggaccttc accacgactg ctggggtcca
tgtgtacgtg tggcatgtgg ggcaggaggc tctgcagcag gccatgtgga tgggcttcta
ccagctcacc cccgaggagc tggtgagtga ccactggcgg aacctgcaga ggttcctcag
ccataagctg gacatcaaac gggctaacat tcacttggcc agcctccagc ctgcagaggc
cgtggctggt gtggatgtgc tcctggtctt tgaggggcat tctggaacct tctacgagtt
tcaggagcta gcatccatca tcactcactc agccaaggag atggagcatt cagtgggggt
tcagatgcgg tcagctatgc ccatggtgcc ctgccagggg ccaacctgcc agggtcaaat
ctgccataac acagtgcatc tggaccccaa ggttgggccc acgtacagca ccgccaggct
cagcatccta accccgcggc accacctgca gaggagctgc tcctgcaatg gtactgctac
aaggttcagt ggtcagagct atgtgcggta cagggcccca gcggctcgga actggcacat
ccatttctat ctgaaaacac tccagccaca ggccattctt ctattcacca atgaaacagc
gtccgtctcc ctgaagctgg ccagtggagt gccccagctg gaataccact gtctgggtgg
tttctatgga aacctttcct cccagcgcca tgtgaatgac cacgagtggc actccatcct
ggtggaggag atggacgctt ccattcgcct gatggttgac agcatgggca acacctccct
tgtggtccca gagaactgcc gtggtctgag gcccgaaagg cacctcttgc tgggcggcct
cattctgttg cattcttcct cgaatgtctc ccagggcttt gaaggctgcc tggatgctgt
cgtggtcaac gaagaggctc tagatctgct ggcccctggc aagacggtgg caggcttgct
ggagacacaa gccctcaccc agtgctgcct ccacagtgac tactgcagcc agaacacatg
cctcaatggt gggaagtgct catggaccca tggggcaggc tatgtctgca aatgtccccc
acagttctct gggaagcact gtgaacaagg aagggagaac tgtacttttg caccctgcct
ggaaggtgga acttgcatcc tctcccccaa aggagcttcc tgtaactgcc ctcatcctta
cacaggagac aggtgtgaaa tggaggcgag gggttgttca gaaggacact gcctagtcac
tcccgagatc caaaggggag actgggggca gcaggagtta ctgatcatca cagtggccgt
ggcgttcatt atcataagca ctgtcgggct tctcttctac tgccgccgtt gcaagtctca
caagcctgtg gccatggagg acccagacct cctggccagg agtgttggtg ttgacaccca
agccatgcct gccatcgagc tcaacccatt gagtgccagc tcctgcaaca acctcaacca
accggaaccc agcaaggcct ctgttccaaa tgaactcgtc acatttggac ccaattctaa
gcaacggcca gtggtctgca gtgtgccccc cagactcccg ccagctgcgg tcccttccca
ctctgacaat gagcctgtca ttaagagaac ctggtccagc gaggagatgg tgtaccctgg
cggagccatg gtctggcccc ctacttactc caggaacgaa cgctgggaat acccccactc
cgaagtgact cagggccctc tgccgccctc ggctcaccgc cactcaaccc cagtcgtgat
gccagagcct aatggcctct atgggggctt ccccttcccc ctggagatgg aaaacaagcg
ggcacctctc ccaccccgtt acagcaacca gaacctggaa gatctgatgc cctctcggcc
ccctagtccc cgggagcgcc tggttgcccc ctgtctcaat gagtacacgg ccatcagcta
ctaccactcg cagttccggc agggaggggg agggccctgc ctggcagacg ggggctacaa
gggggtgggt atgcgcctca gccgagctgg gccctcttat gctgtctgtg aggtggaggg
ggcacctctt gcaggccagg gccagccccg ggtgcccccc aactatgagg gctctgacat
ggtggagagt gattatggca gctgtgagga ggtcatgttc tagcttccca ttcccagagc
aaggcaggcg ggaggccaag gactggactt ggcttatttc ttcctgtctc gtagggggtg
agttgagtgt ggctgggaga gtgggaggga agccctcagc ccaggctgtt gtcccttgaa
atgtgctctt ccaatccccc acctagtccc tgagggtgga gggaagctga ggatagagct
ccagaaacag cactagggtc ccaggagagg ggcatttcta gagcagtgac cctggaaaac
caggaacaat tgactcctgg ggtgggcgac agacaggagg gctccctgat ctgccggctc

【０２０９】

【化４０】

```
tcagtccccg gggcaaagcc tgattgactg tgctggctca acttcaccaa gatgcattct
catacctgcc cacagctcca ttttggaggc aggcaggttg gtgcctgaca gacaaccact
acgcgggccg tacagaggag ctctagaggg ctgcgtggca tcctcctagg ggctgagagg
tgagcagcag gggagcgggc acagtcccct ctgcccctgc ctcagtcgag cactcactgt
gtctttgtca agtgtctgct ccacgtcagg cactgtgctt tgcaccgggg agaaaatggt
gatggagggc aacaaggact ccgaggagca ccaccaggcc tcgggcccca gaggtcccgc
tcctcagcct acacgcagag gaacgggccc acctcagagt cacaccactg gctgccagtc
agggcctgcc aggagtctac acagctctga accttctttg ttaaagaatt cagacctcat
ggaactctgg gttcttcatc ccaagtttcc caggcacttt tggccaaagg aaggaaggaa
ctaattcttc attttaaaaa ttcttaggca ctttttgacc ttgctgtctg gatgagtttc
ctcaatggga ttttttcttcc ctagacacaa ggaagtctga actcctattt agggccggtt
ggaagcaggg agctggaccg cagtgtccag gctggacacc tgccattgcc tcctctccac
tgcagacgcc tgcccatcaa gtattacctg cagcgactca accctatgca tggagggtca
atgtgggcac atgtctacac atgtgggtgc ccatggatag tacgtgtgta cacatgtgta
gagtgtatgt agccaggagt ggtggggacc agaagcctct gtggcctttg gtgacctcac
cactccctcc cacccagtcc ctccctctgg tccactgcct tttcatatgt gttgtttctg
gagacagaag tcaaaaggaa gagcagtgga gccttgccca cagggctgct gcttcatgcg
agagggagat gtgtgggcga gagccaattt gtgtgagtgg tttgtggctg tgtgtgtgac
tgtgagtgtg agtgacagat acatagtttc attggtcatt ttttttttta acaataaagt
atctttttt actgtt
```

配列番号２４　ヒトＦＡＴ腫瘍抑制因子ホモログ２（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＦＡＴ２）（ＮＰ＿００１４３８．１）

【０２１０】

【化４１】

```
MTIALLGFAIFLLHCATCEKPLEGILSSSAWHFTHSHYNATIYENSSPKTYVESFEKMGIYLAEPQWAVRYRIIS
GDVANVFKTEEYVVGNFCFLRIRTKSSNTALLNREVRDSYTLIIQATEKTLELEALTRVVVHILDQNDLKPLFSP
PSYRVTISEDMPLKSPICKVTATDADLGQNAEFYYAFNTRSEMFAIHPTSGVVTVAGKLNVTWRGKHELQVLAVD
RMRKISEGNGFGSLAALVVHVEPALRKPPAIASVVVTPPDSNDGTTYATVLVDANSSGAEVESVEVVGGDPGKHF
KAIKSYARSNEFSLVSVKDINWMEYLHGFNLSLQARSGSGPYFYSQIRGFHLPPSKLSSLKFEKAVYRVQLSEFS
PPGSRVVMVRVTPAFPNLQYVLKPSSENVGFKLNARTGLITTTKLMDFHDRAHYQLHIRTSPGQASTVVVIDIVD
CNNHAPLFNRSSYDGTLDENIPPGTSVLAVTATDRDHGENGYVTYSIAGPKALPFSIDPYLGIISTSKPMDYELM
KRIYTFRVRASDWGSPFRREKEVSIFLQLRNLNDNQPMFEEVNCTGSIRQDWPVGKSIMTMSAIDVDELQNLKYE
IVSGNELEYFDLNHFSGVISLKRPFINLTAGQPTSYSLKITASDGKNYASPTTLNITVVKDPHFEVPVTCDKTGV
LTQFTKTILHFIGLQNQESSDEEFTSLSTYQINHYTPQFEDHFPQSIDVLESVPINTPLARLAATDPDAGFNGKL
VYVIADGNEEGCFDIELETGLLTVAAPLDYEATNFYILNVTVYDLGTPQKSSWKLLTVNVKDWNDNAPRFPPGGY
QLTISEDTEVGTTIAELTTKDADSEDNGRVRYTLLSPTEKFSLHPLTGELVVTGHLDRESEPRYILKVEARDQPS
KGHQLFSVTDLIITLEDVNDNSPQCITEHNRLKVPEDLPPGTVLTFLDASDPDLGPAGEVRYVLMDGAHGTFRVD
LMTGALILERELDFERRAGYNLSLWASDGGRPLARRTLCHVEVIVLDVNENLHPPHFASFVHQGQVQENSPSGTQ
VIVVAAQDDDSGLDGELQYFLRAGTGLAAFSINQDTGMIQTLAPLDREFASYYWLTVLAVDRGSVPLSSVTEVYI
EVTDANDNPPQMSQAVFYPSIQEDAPVGTSVLQLDAWDPDSSSKGKLTFNITSGNYMGFFMIHPVTGLLSTAQQL
DRENKDEHILEVTVLDNGEPSLKSTSRVVVGILDVNDNPPIFSHKLFNVRLPERLSPVSPGPVYRLVASDLDEGL
NGRVTYSIEDSDEEAFSIDLVTGVVSSSSTFTAGEYNILTIKATDSGQPPLSASVRLHIEWIPWPRPSSIPLAFD
ETYYSFTVMETDPVNHMVGVISVEGRPGLFWFNISGGDKDMDFDIEKTTGSIVIARPLDTRRRSNYNLTVEVTDG
SRTIATQVHIFMIANINHHRPQFLETRYEVRVPQDTVPGVELLRVQAIDQDKGKSLIYTIHGSQDPGSASLFQLD
PSSGVLVTVGKLDLGSGPSQHTLTVMVRDQEIPIKRNFVWVTIHVEDGNLHPPRFTQLHYEASVPDTIAPGTELL
QVRAMDADRGVNAEVHYSLLKGNSEGFFNINALLGIITLAQKLDQANHAPHTLTVKAEDQGSPQWHDLATVIIHV
YPSDRSAPIFSKSEYFVEIPESIPVGSPILLVSAMSPSEVTYELREGNKDGVFSMNSYSGLISTQKKLDHEKISS
YQLKIRGSNMAGAFTDVMVVVDIIDENDNAPMFLKSTFVGQISEAAPLYSMIMDKNNNPFVIHASDSDKEANSLL
VYKILEPEALKFFKIDPSMGTLTIVSEMDYESMPSFQFCVYVHDQGSPVLFAPRPAQVIIHVRDVNDSPPRFSEQ
IYEVAIVGPIHPGMELLMVRASDEDSEVNYSIKTGNADEAVTIHPVTGSISVLNPAFLGLSRKLTIRASDGLYQD
TALVKISLTQVLDKSLQFDQDVYWAAVKENLQDRKALVILGAQGNHLNDTLSYFLLNGTDMFHMVQSAGVLQTRG
VAFDREQQDTHELAVEVRDNRTPQRVAQGLVRVSIEDVNDNPPKFKHLPYYTIIQDGTEPGDVLFQVSATDEDLG
TNGAVTYEFAEDYTYFRIDPYLGDISLKKPFDYQALNKYHLKVIARDGGTPSLQSEEEVLVTVRNKSNPLFQSPY
YKVRVPENITLYTPILHTQARSPEGLRLIYNIVEEEPLMLFTTDFKTGVLTVTGPLDYESKTKHVFTVRATDTAL
GSFSEATVEVLVEDVNDNPPTFSQLVYTTSISEGLPAQTPVIQLLASDQDSGRNRDVSYQIVEDGSDVSKFFQIN
GSTGEMSTVQELDYEAQQHFHVKVRAMDKGDPPLTGETLVVVNVSDINDNPPEFRQPQYEANVSELATCGHLVLK
VQAIDPDSRDTSRLEYLILSGNQDRHFFINSSSGIISMFNLCKKHLDSSYNLRVGASDGVFRATVPVYINTTNAN
KYSPEFQQHLYEAELAENAMVGTKVIDLLAIDKDSGPYGTIDYTIINKLASEKFSINPNGQIATLQKLDRENSTE
RVIAIKVMARDGGGRVAFCTVKIILTDENDNPPQFKASEYTVSIQSNVSKDSPVIQVLAYDADEGQNADVTYSVN
PEDLVKDVIEINPVTGVVKVKDSLVGLENQTLDFFIKAQDGGPPHWNSLVPVRLQVVPKKVSLPKFSEPLYTFSA
PEDLPEGSEIGIVKAVAAQDPVIYSLVRGTTPESNKDGVFSLDPDTGVIKVRKPMDHESTKLYQIDVMAHCLQNT
```

【０２１１】

【化４２】

DVVSLVSVNIQVGDVNDNRPVFEADPYKAVLTENMPVGTSVIQVTAIDKDTGRDGQVSYRLSADPGSNVHELFAI
DSESGWITTLQELDCETCQTYHFHVVAYDHGQTIQLSSQALVQVSITDENDNAPRFASEEYRGSVVENSEPGELV
ATLKTLDADISEQNRQVTCYITEGDPLGQFGISQVGDEWRISSRKTLDREHTAKYLLRVTASDGKFQASVTVEIF
VLDVNDNSPQCSQLLYTGKVHEDVFPGHFILKVSATDLDTDTNAQITYSLHGPGAHEFKLDPHTGELTTLTALDR
ERKDVFNLVAKATDGGGRSCQADITLHVEDVNDNAPRFFPSHCAVAVFDNTTVKTPVAVVFARDPDQGANAQVVY
SLPDSAEGHFSIDATTGVIRLEKPLQVRPQAPLELTVRASDLGTPIPLSTLGTVTVSVVGLEDYLPVFLNTEHSV
QVPEDAPPGTEVLQLATLTRPGAEKTGYRVVSGNEQGRFRLDARTGILYVNASLDFETSPKYFLSIECSRKSSSS
LSDVTTVMVNITDVNEHRPQFPQDPYSTRVLENALVGDVILTVSATDEDGPLNSDITYSLIGGNQLGHFTIHPKK
GELQVAKALDREQASSYSLKLRATDSGQPPLHEDTDIAIQVADVNDNPPRFFQLNYSTTVQENSPIGSKVLQLIL
SDPDSPENGPPYSFRITKGNNGSAFRVTPDGWLVTAEGLSRRAQEWYQLQIQASDSGIPPLSSLTSVRVHVTEQS
HYAPSALPLEIFITVGEDEFQGGMVGKIHATDRDPQDTLTYSLAEEETLGRHFSVGAPDGKIIAAQGLPRGHYSF
NVTVSDGTFTTTAGVHVYVWHVGQEALQQAMWMGFYQLTPEELVSDHWRNLQRFLSHKLDIKRANIHLASLQPAE
AVAGVDVLLVFEGHSGTFYEFQELASIITHSAKEMEHSVGVQMRSAMPMVPCQGPTCQGQICHNTVHLDPKVGPT
YSTARLSILTPRHHLQRSCSCNGTATRFSGQSYVRYRAPAARNWHIHFYLKTLQPQAILLFTNETASVSLKLASG
VPQLEYHCLGGFYGNLSSQRHVNDHEWHSILVEEMDASIRLMVDSMGNTSLVVPENCRGLRPERHLLLGGLILLH
SSSNVSQGFEGCLDAVVVNEEALDLLAPGKTVAGLLETQALTQCCLHSDYCSQNTCLNGGKCSWTHGAGYVCKCP
PQFSGKHCEQGRENCTFAPCLEGGTCILSPKGASCNCPHPYTGDRCEMEARGCSEGHCLVTPEIQRGDWGQQELL
IITVAVAFIIISTVGLLFYCRRCKSHKPVAMEDPDLLARSVGVDTQAMPAIELNPLSASSCNNLNQPEPSKASVP
NELVTFGPNSKQRPVVCSVPPRLPPAAVPSHSDNEPVIKRTWSSEEMVYPGGAMVWPPTYSRNERWEYPHSEVTQ
GPLPPSAHRHSTPVVMPEPNGLYGGFPFPLEMENKRAPLPPRYSNQNLEDLMPSRPPSPRERLVAPCLNEYTAIS
YYHSQFRQGGGGPCLADGGYKGVGMRLSRAGPSYAVCEVEGAPLAGQGQPRVPPNYEGSDMVESDYGSCEEVMF

配列番号２５　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５）（ＮＭ＿００２９９４）

【０２１２】

【化４３】

gtgcagaagg cacgaggaag ccacagtgct ccggatcctc caatcttcgc tcctccaatc
tccgctcctc cacccagttc aggaacccgc gaccgctcgc agcgctctct tgaccactat
gagcctcctg tccagccgcg cggcccgtgt ccccggtcct tcgagctcct tgtgcgcgct
gttggtgctg ctgctgctgc tgacgcagcc agggcccatc gccagcgctg gtcctgccgc
tgctgtgttg agagagctgc gttgcgtttg tttacagacc acgcaaggag ttcatcccaa
aatgatcagt aatctgcaag tgttcgccat aggcccacag tgctccaagg tggaagtggt
agcctccctg aagaacggga aggaaatttg tcttgatcca gaagcccctt ttctaaagaa
agtcatccag aaaatttttgg acggtggaaa caaggaaaac tgattaagag aaatgagcac
gcatggaaaa gtttcccagt cttcagcaga gaagttttct ggaggtctct gaacccaggg
aagacaagaa ggaaagattt tgttgttgtt tgtttatttg tttttccagt agttagcttt
cttcctggat tcctcacttt gaagagtgtg aggaaaacct atgtttgccg cttaagcttt
cagctcagct aatgaagtgt ttagcatagt acctctgcta tttgctgtta ttttatctgc
tatgctattg aagttttggc aattgactat agtgtgagcc aggaatcact ggctgttaat
ctttcaaagt gtcttgaatt gtaggtgact attatatttc caagaaatat tccttaagat
attaactgag aaggctgtgg atttaatgtg gaaatgatgt ttcataagaa ttctgttgat
ggaaatacac tgttatcttc acttttataa gaaataggaa atattttaat gtttcttggg
gaatatgtta gagaatttcc ttactcttga ttgtgggata ctatttaatt atttcacttt
agaaagctga gtgtttcaca ccttatctat gtagaatata tttccttatt cagaatttct
aaaagtttaa gttctatgag ggctaatatc ttatcttcct ataattttag acattcttta
tctttttagt atggcaaact gccatcattt acttttaaac tttgatttta tatgctattt
attaagtatt ttattaggag taccataatt ctggtagcta aatatatatt ttagatagat
gaagaagcta gaaaacaggc aaattcctga ctgctagttt atatagaaat gtattctttt
agtttttaaa gtaaaggcaa acttaacaat gacttgtact ctgaaagttt tggaaacgta
ttcaaacaat ttgaatataa atttatcatt tagttataaa aatatatagc gacatcctcg
aggccctagc atttctcctt ggatagggga ccagagagag cttggaatgt taaaaacaaa
acaaaacaaa aaaaaacaag gagaagttgt ccaagggatg tcaatttttt atccctctgt
atgggttaga ttttccaaaa tcataatttg aagaaggcca gcatttatgg tagaatatat
aattatatat aaggtggcca cgctggggca agttccctcc ccactcacag ctttggcccc
tttcacagag tagaacctgg gttagaggat tgcagaagac gagcggcagc ggggagggca
gggaagatgc ctgtcgggtt tttagcacag ttcatttcac tgggattttg aagcatttct
gtctgaatgt aaagcctgtt ctagtcctgg tgggacacac tggggttggg ggtgggggaa
gatgcggtaa tgaaaccggt tagtcagtgt tgtcttaata tccttgataa tgctgtaaag
tttatttta caaatatttc tgtttaagct atttcacctt tgtttggaaa tccttccctt
ttaaagagaa aatgtgacac ttgtgaaaag gcttgtagga aagctcctcc ctttttttct
ttaaaccttt aaatgacaaa cctaggtaat taatggttgt gaatttctat ttttgctttg
tttttaatga acatttgtct ttcagaatag gattctgtga taatatttaa atggcaaaaa

【０２１３】

【化４４】

caaaacataa ttttgtgcaa ttaacaaagc tactgcaaga aaaataaaac atttcttggt
aaaaacgtat gtatttatat attatatatt tatatataat atatattata tatttagcat
tgctgagctt tttagatgcc tattgtgtat cttttaaagg ttttgaccat tttgttatga
gtaattacat atatattaca ttcactatat taaaattgta ctttttttact atgtgtctca
ttggttcata gtctttattt tgtcctttga ataaacatta aaagatttct aaacttcaaa
aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号２６　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５）（ＮＰ＿００２９８５．１）

【０２１４】

【化４５】

MSLLSSRAARVPGPSSSLCALLVLLLLLTQPGPIASAGPAAAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQC
SKVEVVASLKNGKEICLDPEAPFLKKVIQKILDGGNKEN

配列番号２７　ヒトｚｉｎｃフィンガータンパク質７７１（ＺＮＦ７７１）（ＮＭ＿０１６６４３）

【０２１５】

【化４６】

gaggtggtga aactcaagat ccccatggac aacaaggagg tcccgggcga ggcgcccgcg
ccgtccgccg acccggcgcg tccccacgcg tgccccgact gcggccgcgc cttcgcgcgc
cgctccacgc tggcgaagca cgcgcgcacg cacacgggcg aacggccctt cgggtgcacc
gagtgcgggc ggcgcttctc acagaagtcg gcgctgacca aacacggccg cacgcacacg
ggcgagcggc cctacgagtg ccccgagtgc gacaaacgct tctcggccgc ctcgaacctg
cggcagcacc gacggcggca cacgggcgag aagccgtacg catgcgcgca ctgcggccgc
cgcttcgcgc agagctccaa ctacgcacag cacctgcgcg tgcacacggg cgagaagccg
tacgcgtgcc cggactgcgg acgcgccttt ggcggcagct cgtgcctggc gcgccaccga
cgcacgcaca cgggcgagcg gccctacgct tgcgccgact gcggcacgcg cttcgctcag
agctcggcgc tggccaagca ccggcgcgtg cacacgggcg agaagccgca ccgctgcgct
gtgtgtggcc gtcgcttcgg ccaccgctcc aacctggcgg agcacgcgcg cacgcacaca
ggcgagcggc cctacccctg cgccgagtgc ggccgccgct tccgcctaag ctcgcacttc
attcgccacc gacgcgcgca catgcggcgc cgcctgtata tttgcgccgg ctgcggcagg
gacttcaagc tgccccctgg cgccacggcc gccactgcca ccgagcgttg cccggagtgt
gagggcagct gagtcccgca gggctgcgga ggggcgcgct ggggcttcga cctggctgca
ctaacccagg ctcctcctcg ccccggcctc cgggtctggg aaattgaggg gacggcaggc
ccggctgccc tggaactggg agacagggag aatcccctgc cggggtccct ggaaacagtg
cccaccccac atcactacat tccctcggcc cgtgttagtg aataaagtat tatatcctca
ccccacccgt gcctgtgagt gaggtgggtg ggagaggaag aaagttgggg ttctccaggc
tcaggtgcca agtgagttgt caaggaacca aatggggatg taaacctaaa aggggttccc
ggcacctcgg tttgtgttgg ttggaggtga tcgcacactt ggcccttggt tacgtcctca
taaccttaga cctgaaaggg cccataaata tactatgttc acgatcagac acgcactgca
ttcggcagag ctccagtgag caaggcacga ccctcagatc tcagtctagt gaaggagaga
aaactgtaat aacactacgt taaaggtttt aactgctttg ttatgtaagc ttacccagcc
cggcgcacag tgactcacgc ctgtaatccc agcactttgg gagggcgagg ctagcagatc
acttgaggtt aggagttcga taccagcctg gccaacatgg tgaaacccgg tctctactaa
aaatacaaaa attaactggg tgtggtggcg ggcgcctgta atcccagcta ctgagggggc
tgaggcatga gaatcacttg aacctgggag acagaggttg caatgaaccg agatagtgcc
attgcactcc ggcctgggca acagaggaag actgcctcaa acaaacaaaa aacaacaaac
caaaccaaac caaaaaaatc tcaaagcgat tggacctagc agctcatgcc tgtaatctcc
agcactttgg gaggcggagg caggaggatc tcttgaagtc aagagtttga gatcagcctg
gagaacaaag tgagaccccc atctattaaa aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号２８　ヒトｚｉｎｃフィンガータンパク質７７１（ＺＮＦ７７１）（ＮＰ＿０５７７２７．１）

【０２１６】

【化４７】

MDNKEVPGEAPAPSADPARPHACPDCGRAFARRSTLAKHARTHTGERPFGCTECGRRFSQKSALTKHGRTHTGER
PYECPECDKRFSAASNLRQHRRRHTGEKPYACAHCGRRFAQSSNYAQHLRVHTGEKPYACPDCGRAFGGSSCLAR
HRRTHTGERPYACADCGTRFAQSSALAKHRRVHTGEKPHRCAVCGRRFGHRSNLAEHARTHTGERPYPCAECGRR
FRLSSHFIRHRRAHMRRRLYICAGCGRDFKLPPGATAATATERCPECEGS

配列番号２９　ヒトナトリウム排泄増加性ペプチド受容体Ｃ／グアニレートシクラーゼＣ（房ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体Ｃ）（ＮＰＲ３）（ＮＭ＿０００９０８）

【０２１７】
【化４８】

tctttttctt ttttttttaa gaaaaactag tgacattgca gagaaggacg cttcctctct
atcttttggc gcattagtga agggggtatt ctattttgtt aaagcgccca agggggcgca
gggaccttgg agagaagagt ggggaggaaa gaggaagggt gggtgggggg cagagggcga
gtcggcggcg gcgagggcaa gctctttctt gcggcacgat gccgtctctg ctggtgctca

【０２１８】
【化４９】

ctttctcccc gtgcgtacta ctcggctggg cgttgctggc cggcggcacc ggtggcggtg
gcgttggcgg cggcggcggt ggcgcgggca taggcggcgg acgccaggag agagaggcgc
tgccgccaca gaagatcgag gtgctggtgt tactgcccca ggatgactcg tacttgtttt
cactcacccg ggtgcggccg gccatcgagt atgctctgcg cagcgtggag ggcaacggga
ctgggaggcg gcttctgccg ccgggcactc gcttccaggt ggcttacgag gattcagact
gtgggaaccg tgcgctcttc agcttggtgg accgcgtggc ggcggcgcgg ggcgccaagc
cagaccttat cctggggcca gtgtgcgagt atgcagcagc gccagtggcc cggcttgcat
cgcactggga cctgcccatg ctgtcggctg gggcgctggc cgctggcttc cagcacaagg
actctgagta ctcgcacctc acgcgcgtgg cgcccgccta cgccaagatg ggcgagatga
tgctcgccct gttccgccac caccactgga gccgcgctgc actggtctac agcgacgaca
agctggagcg gaactgctac ttcaccctcg agggggtcca cgaggtcttc caggaggagg
gtttgcacac gtccatctac agtttcgacg agaccaaaga cttggatctg gaagacatcg
tgcgcaatat ccaggccagt gagagagtgg tgatcatgtg tgcgagcagt gacaccatcc
ggagcatcat gctggtggcg cacaggcatg gcatgaccag tggagactac gccttcttca
acattgagct cttcaacagc tcttcctatg gagatggctc atggaagaga ggagacaaac
acgactttga agctaagcaa gcatactcgt ccctccagac agtcactcta ctgaggacag
tgaaacctga gtttgagaag ttttccatgg aggtgaaaag ttcagttgag aaacaagggc
tcaatatgga ggattacgtt aacatgtttg ttgaaggatt ccacgatgcc atcctcctct
acgtcttggc tctacatgaa gtactcagag ctggttacag caaaaaggat ggagggaaaa
ttatacagca gacttggaac agaacatttg aaggtatcgc cgggcaggtg tccatagatg
ccaacggaga ccgatatggg gatttctctg tgattgccat gactgatgtg gaggcgggca
cccaggaggt tattggtgat tattttggaa aagaaggtcg ttttgaaatg cggccgaatg
tcaaatatcc ttggggccct ttaaaactga gaatagatga aaaccgaatt gtagagcata
caaacagctc tccctgcaaa tcatgtggcc tagaagaatc ggcagtgaca ggaattgtcg
tgggggcttt actaggagct ggcttgctaa tggccttcta ctttttcagg aagaaataca
gaataaccat tgagaggcga acccagcaag aagaaagtaa ccttggaaaa catcgggaat
tacgggaaga ttccatcaga tcccattttt cagtagctta aaggaagccc cccacttttt
ttttttctgc ctgagattct ttaaggagat agacgggttg aaagacatca atgaaacaga
aggggcgttc ttgaagaatt cataatttta agcagttagt aatttcattt taaaatttct
gtagaagctc aggaattatg attaatcacc atctgcctcc aggcctttca tctcatgaca
aacaaatata ataatgatat cgtgtcactc tgttaaatgt tcatactgtt tcaagcccat
atgattagat ttatgttttt aaaatctgtt gtctccatat cttgatggct tttgggagca
tttcacacaa ggatataaaa tgcggttttc ttaaatgaaa tgttttgtag ctagaataaa
atcatttta caagtacagc attcttggaa agaatttaac acccaaaaag gggaaaatgt
aatgaaaaat ctcaaggttg gaaatacagc cttactctct ctagagctgg aggacaggtt
tgtggttgag gacttctctg tccgatgtct acattcaggt tctgacttca tatcttgaaa
aaggatttcc tccctgtctt tttcagtgtc tcataaacgc tactctggat tgttgtaaat
attagtgaga tgggaggatt tacagaagaa aagcaagtca aaaatatttc ctttttgatg
taaaaaaaaa aagccctatt tcgcactaac attttatttt acaagtattt taatcttata
ttttggtatt agaaaaattt gtctattttt tcattttgaa gattaaatgt tgcttacatt
ttaaaaaaaa a

配列番号３０　ヒトナトリウム排泄増加性ペプチド受容体Ｃ／グアニレートシクラーゼＣ（房ナトリウム排泄増加性ペプチド受容体Ｃ）（ＮＰＲ３）（ＮＰ＿０００８９９．１）

【０２１９】
【化５０】

MPSLLVLTFSPCVLLGWALLAGGTGGGGVGGGGGGAGIGGGRQEREALPPQKIEVLVLLPQDDSYLFSLTRVRPA
IEYALRSVEGNGTGRRLLPPGTRFQVAYEDSDCGNRALFSLVDRVAAARGAKPDLILGPVCEYAAAPVARLASHW
DLPMLSAGALAAGFQHKDSEYSHLTRVAPAYAKMGEMMLALFRHHHWSRAALVYSDDKLERNCYFTLEGVHEVFQ
EEGLHTSIYSFDETKDLDLEDIVRNIQASERVVIMCASSDTIRSIMLVAHRHGMTSGDYAFFNIELFNSSSYGDG
SWKRGDKHDFEAKQAYSSLQTVTLLRTVKPEFEKFSMEVKSSVEKQGLNMEDYVNMFVEGFHDAILLYVLALHEV
LRAGYSKKDGGKIIQQTWNRTFEGIAGQVSIDANGDRYGDFSVIAMTDVEAGTQEVIGDYFGKEGRFEMRPNVKY
PWGPLKLRIDENRIVEHTNSSPCKSCGLEESAVTGIVVGALLGAGLLMAFYFFRKKYRITIERRTQQEESNLGKH
RELREDSIRSHFSVA

配列番号３１　ヒト早期増殖応答２（Ｋｒｏｘ－２０ホモログ、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）

（ＥＧＲ２）（ＮＭ＿０００３９９）
【０２２０】
【化５１】

taactgagcg aggagcaatt gattaatagc tcggcgaggg gactcactga ctgttataat
aacactacac cagcaactcc tggcttccca gcagccggaa cacagacagg agagagtcag
tggcaaatag acatttttct tatttcttaa aaaacagcaa cttgtttgct acttttattt
ctgttgattt ttttttcttg gtgtgtgtgg tggttgtttt taagtgtgga gggcaaaagg
agataccatc ccaggctcag tccaacccct ctccaaaacg gcttttctga cactccaggt

【０２２１】
【化５２】

agcgagggag ttgggtctcc aggttgtgcg aggagcaaat gatgaccgcc aaggccgtag
acaaaatccc agtaactctc agtggttttg tgcaccagct gtctgacaac atctacccgg
tggaggacct cgccgccacg tcggtgacca tctttcccaa tgccgaactg ggaggcccct
ttgaccagat gaacggagtg gccggagatg gcatgatcaa cattgacatg actggagaga
agaggtcgtt ggatctccca tatcccagca gctttgctcc cgtctctgca cctagaaacc
agaccttcac ttacatgggc aagttctcca ttgaccctca gtaccctggt gccagctgct
acccagaagg cataatcaat attgtgagtg caggcatctt gcaaggggtc acttccccag
cttcaaccac agcctcatcc agcgtcacct ctgcctcccc caacccactg gccacaggac
ccctgggtgt gtgcaccatg tcccagaccc agcctgacct ggaccacctg tactctccgc
caccgcctcc tcctccttat tctggctgtg caggagacct ctaccaggac ccttctgcgt
tcctgtcagc agccaccacc tccacctctt cctctctggc ctacccacca cctccttcct
atccatcccc caagccagcc acggacccag gtctcttccc aatgatccca gactatcctg
gattctttcc atctcagtgc cagagagacc tacatggtac agctggccca gaccgtaagc
ccttttcctg cccactggac accctgcggg tgccccctcc actcactcca ctctctacaa
tccgtaactt taccctgggg ggccccagtg ctggggtgac cggaccaggg gccagtggag
gcagcgaggg accccggctg cctggtagca gctcagcagc agcagcagcc gccgccgccg
ccgcctataa cccacaccac ctgccactgc ggcccattct gaggcctcgc aagtacccca
acagacccag caagacgccg gtgcacgaga ggccctaccc gtgcccagca gaaggctgcg
accggcggtt ctcccgctct gacgagctga cacggcacat ccgaatccac actgggcata
agcccttcca gtgtcggatc tgcatgcgca acttcagccg cagtgaccac ctcaccaccc
atatccgcac ccacaccggt gagaagccct tcgcctgtga ctactgtggc cgaaagtttg
cccggagtga tgagaggaag cgccacacca agatccacct gagacagaaa gagcggaaaa
gcagtgcccc ctctgcatcg gtgccagccc cctctacagc ctcctgctct gggggcgtgc
agcctggggg taccctgtgc agcagtaaca gcagcagtct tggcggaggg ccgctcgccc
cttgctcctc tcggacccgg acaccttgag atgagactca ggctgataca ccagctccca
aaggtcccgg aggccctttg tccactggag ctgcacaaca aacactacca ccctttcctg
tccctctctc cctttgttgg gcaaagggct ttggtggagc tagcactgcc ccctttccac
ctagaagcag gttcttccta aaacttagcc cattctagtc tctcttaggt gagttgacta
tcaacccaag gcaaagggga ggctcagaag gaggtggtgt ggggatcccc tggccaagag
ggctgaggtc tgaccctgct ttaaagggtt gttttgactag gttttgctac cccacttccc
cttattttga cccatcacag gtttttgacc ctggatgtca gagttgatct aagacgtttt
ctacaatagg ttgggagatg ctgatccctt caagtgggga cagcaaaaag acaagcaaaa
ctgatgtgca ctttatggct tgggactgat ttgggggaca ttgtacagtg agtgaagtat
agcctttatg ccacactctg tggccctaaa atggtgaatc agagcatatc tagttgtctc
aacccttgaa gcaatatgta ttatatactc agagaacaga agtgcaatgt gatgggagga
acgtagcaat atctgctcct tttcgagttg tttgagaaat gtaggctatt ttttcagtgt
atatccactc agattttgtg tatttttgat gtacccacac tgttctctaa attctgaatc
tttgggaaaa aatgtaaagc atttatgatc tcagaggtta acttatttaa gggggatgta
catattctct gaaactagga tgcatgcaat tgtgttggaa gtgtccttgg tcgccttgtg
tgatgtagac aaatgttaca aggctgcatg taaatgggtt gccttattat ggagaaaaaa
atcactccct gagtttagta tggctgtata tttatgccta ttaatatttg gaatttttct
tagaaagtat atttttgtat gctttgtttt gtgacttaaa agtgttacct ttgtagtcaa
atttcagata agaatgtaca taatgttacc ggagctgatt tgtttggtca ttagctctta
atagttgtga aaaaataaat ctattctaac gcaaaaccac taactgaagt tcagatataa
tggatggttt gtgactatag tgtaaataaa tacttttcaa caat

配列番号３２　ヒト早期増殖応答２（Ｋｒｏｘ－２０ホモログ、Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＥＧＲ２）（ＮＰ＿０００３９０．２）
【０２２２】

【化５３】

MMTAKAVDKIPVTLSGFVHQLSDNIYPVEDLAATSVTIFPNAELGGPFDQMNGVAGDGMINIDMTGEKRSLDLPY
PSSFAPVSAPRNQTFTYMGKFSIDPQYPGASCYPEGIINIVSAGILQGVTSPASTTASSSVTSASPNPLATGPLG
VCTMSQTQPDLDHLYSPPPPPPPYSGCAGDLYQDPSAFLSAATTSTSSSLAYPPPPSYPSPKPATDPGLFPMIPD
YPGFFPSQCQRDLHGTAGPDRKPFPCPLDTLRVPPPLTPLSTIRNFTLGGPSAGVTGPGASGGSEGPRLPGSSSA
AAAAAAAAAYNPHHLPLRPILRPRKYPNRPSKTPVHERPYPCPAEGCDRRFSRSDELTRHIRIHTGHKPFQCRIC
MRNFSRSDHLTTHIRTHTGEKPFACDYCGRKFARSDERKRHTKIHLRQKERKSSAPSASVPAPSTASCSGGVQPG
GTLCSSNSSSLGGGPLAPCSSRTRTP

配列番号３３　ヒト白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーＡ（ＴＭドメイン有り）、メンバー４（ＬＩＬＲＡ４）（ＮＭ＿０１２２７６）

【０２２３】

【化５４】

ctacgggcac cgtggccaca cctgcctgca cagccagggc caggaggagg agatgccatg
accctcattc tcacaagcct gctcttcttt gggctgagcc tgggccccag gacccgggtg

【０２２４】

【化５５】

caggcagaaa acctacccaa acccatcctg tgggccgagc caggtcccgt gatcacctgg
cataaccccg tgaccatctg gtgtcagggc accctggagg cccaggggta ccgtctggat
aaagagggaa actcaatgtc gaggcacata ttaaaaacac tggagtctga aaacaaggtc
aaactctcca tcccatccat gatgtgggaa catgcagggc gatatcactg ttactatcag
agccctgcag gctggtcaga gcccagcgac cccctggagc tggtggtgac agcctacagc
agacccaccc tgtccgcact gccaagccct gtggtgacct caggagtgaa cgtgaccctc
cggtgtgcct cacggctggg actgggcagg ttcactctga ttgaggaagg agaccacagg
ctctcctgga ccctgaactc acaccaacac aaccatggaa agttccaggc cctgttcccc
atgggccccc tgaccttcag caacaggggt acattcagat gctacggcta tgaaaacaac
accccatacg tgtggtcgga acccagtgac cccctgcagc tactggtgtc aggcgtgtct
aggaagccct ccctcctgac cctgcagggc cctgtcgtga ccccccggaga gaatctgacc
ctccagtgtg gctctgatgt cggctacatc agatacactc tgtacaagga gggggccgat
ggcctccccc agcgccctgg ccggcagccc caggctgggc tctcccaggc caacttcacc
ctgagccctg tgagccgctc ctacgggggc cagtacagat gctacggcgc acacaacgtc
tcctccgagt ggtcggcccc cagtgacccc ctggacatcc tgatcgcagg acagatctct
gacagaccct ccctctcagt gcagccgggc cccacggtga cctcaggaga gaaggtgacc
ctgctgtgtc agtcatggga cccgatgttc actttccttc tgaccaagga gggggcagcc
catcccccgt tgcgtctgag atcaatgtac ggagctcata agtaccaggc tgaattcccc
atgagtcctg tgacctcagc ccacgcgggg acctacaggt gctacggctc acgcagctcc
aacccctacc tgctgtctca ccccagtgag cccctggagc tcgtggtctc aggagcaact
gagaccctca atccagcaca aaagaagtca gattccaaga ctgccccaca cctccaggat
tacacagtgg agaatctcat ccgcatgggt gtggctggct tggtcctgct gttcctcggg
attctgttat ttgaggctca gcacagccag agaagccccc caaggtgcag ccaggaggca
aacagcagaa aggacaatgc acccttcaga gtggtggagc cttgggaaca gatctgatga
tctgaggagg ttctggaaga ctggggcagc agttggggaa gtgtctgctg agaatatcaa
ggggaagaag catgggtcag gtgcaggaag atgtctgggt gtctgtagaa gatgcttcct
ccattaaact gtggtgcttt cctcctcaaa aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号３４　ヒト白血球免疫グロブリン様受容体、サブファミリーＡ（ＴＭドメイン有り）、メンバー４（ＬＩＬＲＡ４）（ＮＰ＿０３６４０８．３）

【０２２５】

【化５６】

MTLILTSLLFFGLSLGPRTRVQAENLPKPILWAEPGPVITWHNPVTIWCQGTLEAQGYRLDKEGNSMSRHILKTL
ESENKVKLSIPSMMWEHAGRYHCYYQSPAGWSEPSDPLELVVTAYSRPTLSALPSPVVTSGVNVTLRCASRLGLG
RFTLIEEGDHRLSWTLNSHQHNHGKFQALFPMGPLTFSNRGTFRCYGYENNTPYVWSEPSDPLQLLVSGVSRKPS
LLTLQGPVVTPGENLTLQCGSDVGYIRYTLYKEGADGLPQRPGRQPQAGLSQANFTLSPVSRSYGGQYRCYGAHN
VSSEWSAPSDPLDILIAGQISDRPSLSVQPGPTVTSGEKVTLLCQSWDPMFTFLLTKEGAAHPPLRLRSMYGAHK
YQAEFPMSPVTSAHAGTYRCYGSRSSNPYLLSHPSEPLELVVSGATETLNPAQKKSDSKTAPHLQDYTVENLIRM
GVAGLVLLFLGILLFEAQHSQRSPPRCSQEANSRKDNAPFRVVEPWEQI

配列番号３５　ヒトプロスタグランジンＤ２シンターゼ　２１ｋＤａ（脳）（ＰＴＧＤＳ）（ＮＭ＿０００９５４）

【０２２６】

【化５７】

gctcctcctg cacacctccc tcgctctccc acaccactgg caccaggccc cggacacccg
ctctgctgca ggagaatggc tactcatcac acgctgtgga tgggactggc cctgctgggg
gtgctgggcg acctgcaggc agcaccggag gcccaggtct ccgtgcagcc caacttccag
caggacaagt tcctggggcg ctggttcagc gcgggcctcg cctccaactc gagctggctc
cgggagaaga aggcggcgtt gtccatgtgc aagtctgtgg tggcccctgc cacggatggt
ggcctcaacc tgacctccac cttcctcagg aaaaaccagt gtgagacccg aaccatgctg
ctgcagcccg cggggtccct cggctcctac agctaccgga gtccccactg gggcagcacc
tactccgtgt cagtggtgga gaccgactac gaccagtacg cgctgctgta cagccagggc
agcaagggcc ctggcgagga cttccgcatg gccaccctct acagccgaac ccagaccccc
agggctgagt taaaggagaa attcaccgcc ttctgcaagg cccagggctt cacagaggat
accattgtct tcctgcccca aaccgataag tgcatgacgg aacaatagga ctccccaggg
ctgaagctgg gatcccggcc agccaggtga cccccacgct ctggatgtct ctgctctgtt
ccttccccga gcccctgccc cggctccccg ccaaagcaac cctgcccact caggcttcat
cctgcacaat aaactccgga agcaagtcag taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

配列番号３６　ヒトプロスタグランジンＤ２シンターゼ　２１ｋＤａ（脳）（ＰＴＧＤＳ）（ＮＰ＿０００９４５．３）

【０２２７】

【化５８】

MATHHTLWMGLALLGVLGDLQAAPEAQVSVQPNFQQDKFLGRWFSAGLASNSSWLREKKAALSMCKSVVAPATDG
GLNLTSTFLRKNQCETRTMLLQPAGSLGSYSYRSPHWGSTYSVSVVETDYDQYALLYSQGSKGPGEDFRMATLYS
RTQTPRAELKEKFTAFCKAQGFTEDTIVFLPQTDKCMTEQ

配列番号３７　ヒトペリオスチン、骨芽細胞特異的因子（ＰＯＳＴＮ）（ＮＭ＿００６４７５）

【０２２８】

【化５９】

agagactcaa gatgattccc tttttaccca tgttttctct actattgctg cttattgtta
accctataaa cgccaacaat cattatgaca agatcttggc tcatagtcgt atcaggggtc
gggaccaagg cccaaatgtc tgtgcccttc aacagatttt gggcaccaaa aagaaatact
tcagcacttg taagaactgg tataaaaagt ccatctgtgg acagaaaacg actgttttat
atgaatgttg ccctggttat atgagaatgg aaggaatgaa aggctgccca gcagttttgc
ccattgacca tgtttatggc actctgggca tcgtgggagc caccacaacg cagcgctatt
ctgacgcctc aaaactgagg gaggagatcg agggaaaggg atccttcact tactttgcac
cgagtaatga ggcttgggac aacttggatt ctgatatccg tagaggtttg gagagcaacg
tgaatgttga attactgaat gctttacata gtcacatgat taataagaga atgttgacca
aggacttaaa aaatggcatg attattcctt caatgtataa caatttgggg cttttcatta
accattatcc taatggggtt gtcactgtta attgtgctcg aatcatccat gggaaccaga
ttgcaacaaa tggtgttgtc catgtcattg accgtgtgct tacacaaatt ggtacctcaa
ttcaagactt cattgaagca gaagatgacc tttcatcttt tagagcagct gccatcacat
cggacatatt ggaggccctt ggaagagacg gtcacttcac actctttgct cccaccaatg
aggcttttga gaaacttcca cgaggtgtcc tagaaaggtt catgggagac aaagtggctt
ccgaagctct tatgaagtac cacatcttaa atactctcca gtgttctgag tctattatgg
gaggagcagt ctttgagacg ctggaaggaa atacaattga gataggatgt gacggtgaca
gtataacagt aaatggaatc aaaatggtga acaaaaagga tattgtgaca aataatggtg
tgatccattt gattgatcag gtcctaattc ctgattctgc caaacaagtt attgagctgg
ctggaaaaca gcaaaccacc ttcacggatc ttgtggccca attaggcttg gcatctgctc
tgaggccaga tggagaatac actttgctgg cacctgtgaa taatgcattt tctgatgata
ctctcagcat ggttcagcgc ctccttaaat taattctgca gaatcacata ttgaaagtaa
aagttggcct taatgagctt tacaacgggc aaatactgga aaccatcgga ggcaaacagc
tcagagtctt cgtatatcgt acagctgtct gcattgaaaa ttcatgcatg gagaaaggga
gtaagcaagg gagaaacggt gcgattcaca tattccgcga gatcatcaag ccagcagaga
aatccctcca tgaaaagtta aaacaagata agcgctttag caccttcctc agcctacttg
aagctgcaga cttgaaagag ctcctgacac aacctggaga ctggacatta tttgtgccaa
ccaatgatgc ttttaaggga atgactagtg aagaaaaaga aattctgata cgggacaaaa
atgctcttca aaacatcatt ctttatcacc tgacaccagg agttttcatt ggaaaaggat
ttgaacctgg tgttactaac attttaaaga ccacacaagg aagcaaaatc tttctgaaag
aagtaaatga tacacttctg gtgaatgaat tgaaatcaaa agaatctgac atcatgacaa
caaatggtgt aattcatgtt gtagataaac tcctctatcc agcagacaca cctgttggaa
atgatcaact gctggaaata cttaataaat taatcaaata catccaaatt aagtttgttc
gtggtagcac cttcaaagaa atccccgtga ctgtctatac aactaaaatt ataaccaaag
ttgtggaacc aaaaattaaa gtgattgaag gcagtcttca gcctattatc aaaactgaag
gacccacact aacaaaagtc aaaattgaag gtgaacctga attcagactg attaaagaag
gtgaaacaat aactgaagtg atccatggag agccaattat taaaaaatac accaaaatca
ttgatggagt gcctgtggaa ataactgaaa aagagacacg agaagaacga atcattacag
gtcctgaaat aaaatacact aggatttcta ctggaggtgg agaaacagaa gaaactctga
agaaattgtt acaagaagag gtcaccaagg tcaccaaatt cattgaaggt ggtgatggtc
atttatttga agatgaagaa attaaaagac tgcttcaggg agacacaccc gtgaggaagt
tgcaagccaa caaaaaagtt caaggttcta gaagacgatt aagggaaggt cgttctcagt
gaaaatccaa aaaccagaaa aaaatgttta tacaacccta agtcaataac ctgaccttag
aaaattgtga gagccaagtt gacttcagga actgaaacat cagcacaaag aagcaatcat
caaataattc tgaacacaaa tttaatattt ttttttctga atgagaaaca tgagggaaat
tgtggagtta gcctcctgtg gtaaaggaat tgaagaaaat ataacacctt acaccctttt
tcatcttgac attaaaagtt ctggctaact ttggaatcca ttagagaaaa atccttgtca
ccagattcat tacaattcaa atcgaagagt tgtgaactgt tatcccattg aaaagaccga
gccttgtatg tatgttatgg atacataaaa tgcacgcaag ccattatctc tccatgggaa
gctaagttat aaaaataggt gcttggtgta caaaactttt tatatcaaaa ggctttgcac
atttctatat gagtgggttt actggtaaat tatgttattt tttacaacta attttgtact
ctcagaatgt ttgtcatatg cttcttgcaa tgcatatttt ttaatctcaa acgtttcaat
aaaaccattt ttcagatata aagagaatta cttcaaattg agtaattcag aaaaactcaa
gatttaagtt aaaaagtggt ttggacttgg gaa

配列番号３８　ヒトペリオスチン、骨芽細胞特異的因子（ＰＯＳＴＮ）（ＮＰ＿００６４６６．１）

【０２２９】

【化６０】

MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILGTKKKYFSTCKNWYKKSICGQKTTV
LYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHVYGTLGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLDSDIR
RGLESNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVTVNCARIIHGNQIATNGVVHV
IDRVLTQIGTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSDILEALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERFMGDKVASEAL
MKYHILNTLQCSESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNGVIHLIDQVLIPDSAKQVIE
LAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNNAFSDDTLSMVQRLLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILE
TIGGKQLRVFVYRTAVCIENSCMEKGSKQGRNGAIHIFREIIKPAEKSLHEKLKQDKRFSTFLSLLEAADLKELL
TQPGDWTLFVPTNDAFKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGFEPGVTNILKTTQGSKIFLKEVND
TLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYPADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIKFVRGSTFKEIPVTVYTTKIIT
KVVEPKIKVIEGSLQPIIKTEGPTLTKVKIEGEPEFRLIKEGETITEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEITEKETR
EERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLFEDEEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQG
SRRRLREGRSQ

配列番号３９　ヒトｗｉｎｇｌｅｓｓ型ＭＭＴＶ組み込み部位ファミリー、メンバー５Ａ（ＷＮＴ５Ａ）（ＮＭ＿００３３９２）

【０２３０】

【化６１】

agttgcctgc gcgccctcgc cggaccggcg gctccctagt tgcgccccga ccaggccctg
cccttgctgc cggctcgcgc gcgtccgcgc cccctccatt cctgggcgca tcccagctct
gccccaactc gggagtccag gcccgggcgc cagtgcccgc ttcagctccg gttcactgcg
cccgccggac gcgcgccgga ggactccgca gccctgctcc tgaccgtccc cccaggctta
acccggtcgc tccgctcgga ttcctcggct gcgctcgctc gggtggcgac ttcctccccg
cgccccctcc ccctcgccat gaagaagtcc attggaatat taagcccagg agttgctttg
gggatggctg gaagtgcaat gtcttccaag ttcttcctag tggctttggc catatttttc
tccttcgccc aggttgtaat tgaagccaat tcttggtggt cgctaggtat gaataaccct
gttcagatgt cagaagtata tattatagga gcacagcctc tctgcagcca actggcagga
ctttctcaag gacagaagaa actgtgccac ttgtatcagg accacatgca gtacatcgga
gaaggcgcga agacaggcat caaagaatgc cagtatcaat tccgacatcg aaggtggaac
tgcagcactg tggataacac ctctgttttt ggcagggtga tgcagatagg cagccgcgag
acggccttca catacgcggt gagcgcagca ggggtggtga acgccatgag ccgggcgtgc
cgcgagggcg agctgtccac ctgcggctgc agccgcgccg cgcgccccaa ggacctgccg
cgggactggc tctggggcgg ctgcggcgac aacatcgact atggctaccg ctttgccaag
gagttcgtgg acgcccgcga gcgggagcgc atccacgcca agggctccta cgagagtgct
cgcatcctca tgaacctgca caacaacgag gccggccgca ggacggtgta caacctggct
gatgtggcct gcaagtgcca tggggtgtcc ggctcatgta gcctgaagac atgctggctg
cagctggcag acttccgcaa ggtgggtgat gccctgaagg agaagtacga cagcgcggcg
gccatgcggc tcaacagccg gggcaagttg gtacaggtca acagccgctt caactcgccc
accacacaag acctggtcta catcgacccc agccctgact actgcgtgcg caatgagagc
accggctcgc tgggcacgca gggccgcctg tgcaacaaga cgtcggaggg catggatggc
tgcgagctca tgtgctgcgg ccgtggctac gaccagttca agaccgtgca gacggagcgc
tgccactgca agttccactg gtgctgctac gtcaagtgca agaagtgcac ggagatcgtg
gaccagtttg tgtgcaagta gtgggtgcca cccagcactc agccccgctc ccaggacccg
cttatttata gaaagtacag tgattctggt ttttggtttt tagaaatatt ttttatttct
ccccaagaat tgcaaccgga accatttttt ttcctgttac catctaagaa ctctgtggtt
tattattaat attataatta ttatttggca ataatggggg tgggaaccaa gaaaaatatt
tattttgtgg atctttgaaa aggtaataca agacttcttt tgatagtata gaatgaaggg
gaaataacac ataccctaac ttagctgtgt ggacatggta cacatccaga aggtaaagaa
atacattttc tttttctcaa atatgccatc atatgggatg ggtaggttcc agttgaaaga
gggtggtaga aatctattca caattcagct tctatgacca aaatgagttg taaattctct
ggtgcaagat aaaaggtctt gggaaaacaa aacaaaacaa aacaaacctc ccttccccag
cagggctgct agcttgcttt ctgcattttc aaaatgataa tttacaatgg aaggacaaga
atgtcatatt ctcaaggaaa aaaggtatat cacatgtctc attctcctca aatattccat
ttgcagacag accgtcatat tctaatagct catgaaattt gggcagcagg gaggaaagtc
cccagaaatt aaaaaattta aaactcttat gtcaagatgt tgatttgaag ctgttataag
aattaggatt ccagattgta aaaagatccc caaatgattc tggacactag atttttttgt
ttggggaggt tggcttgaac ataaatgaaa atatcctgtt attttcttag ggatacttgg
ttagtaaatt ataatagtaa aaataataca tgaatcccat tcacaggttc tcagcccaag
caacaaggta attgcgtgcc attcagcact gcaccagagc agacaaccta tttgaggaaa
aacagtgaaa tccaccttcc tcttcacact gagccctctc tgattcctcc gtgttgtgat

【０２３１】

【化６２】

gtgatgctgg ccacgtttcc aaacggcagc tccactgggt ccccttggt tgtaggacag
gaaatgaaac attaggagct ctgcttggaa aacagttcac tacttaggga tttttgtttc
ctaaaacttt tattttgagg agcagtagtt ttctatgttt taatgacaga acttggctaa
tggaattcac agaggtgttg cagcgtatca ctgttatgat cctgtgttta gattatccac
tcatgcttct cctattgtac tgcaggtgta ccttaaaact gttcccagtg tacttgaaca
gttgcattta taaggggga aatgtggttt aatggtgcct gatatctcaa agtcttttgt
acataacata tatatatata tacatatata taaatataaa tataaatata tctcattgca
gccagtgatt tagatttaca gtttactctg gggttatttc tctgtctaga gcattgttgt
ccttcactgc agtccagttg ggattattcc aaaagttttt tgagtcttga gcttgggctg
tggccctgct gtgatcatac cttgagcacg acgaagcaac cttgtttctg aggaagcttg
agttctgact cactgaaatg cgtgttgggt tgaagatatc ttttttcttt tctgcctcac
ccctttgtct ccaacctcca tttctgttca ctttgtggag agggcattac ttgttcgtta
tagacatgga cgttaagaga tattcaaaac tcagaagcat cagcaatgtt tctcttttct
tagttcattc tgcagaatgg aaacccatgc ctattagaaa tgacagtact tattaattga
gtccctaagg aatattcagc ccactacata gatagctttt ttttttttt ttttaataag
gacacctctt tccaaacagt gccatcaaat atgttcttat ctcagactta cgttgtttta
aaagtttgga aagatacaca tctttcatac ccccccttagg caggttggct ttcatatcac
ctcagccaac tgtggctctt aatttattgc ataatgatat tcacatcccc tcagttgcag
tgaattgtga gcaaaagatc ttgaaagcaa aaagcactaa ttagtttaaa atgtcacttt
tttggttttt attatacaaa aaccatgaag tacttttttt atttgctaaa tcagattgtt
ccttttttagt gactcatgtt tatgaagaga gttgagttta acaatcctag cttttaaaag
aaactattta atgtaaaata ttctacatgt cattcagata ttatgtatat cttctagcct
ttattctgta cttttaatgt acatatttct gtcttgcgtg atttgtatat ttcactggtt
taaaaaacaa acatcgaaag gcttatgcca aatggaagat agaatataaa ataaaacgtt
acttgtatat tggtaagtgg tttcaattgt ccttcagata attcatgtgg agatttttgg
agaaaccatg acggatagtt taggatgact acatgtcaaa gtaataaaag agtggtgaat
tttaccaaaa ccaagctatt tggaagcttc aaaaggtttc tatatgtaat ggaacaaaag
gggaattctc ttttcctata tatgttcctt acaaaaaaaa aaaaaaaaga aatcaagcag
atggcttaaa gctggttata ggattgctca cattctttta gcattatgca tgtaacttaa
ttgttttaga gcgtgttgct gttgtaacat cccagagaag aatgaaaagg cacatgcttt
tatccgtgac cagattttta gtccaaaaaa atgtattttt ttgtgtgttt accactgcaa
ctattgcacc tctctatttg aatttactgt ggaccatgtg tggtgtctct atgccctttg
aaagcagttt ttataaaaag aaagcccggg tctgcagaga atgaaaactg gttggaaact
aaaggttcat tgtgttaagt gcaattaata caagttattg tgcttttcaa aaatgtacac
ggaaatctgg acagtgctgc acagattgat acattagcct ttgctttttc tctttccgga
taaccttgta acatattgaa acctttttaag gatgccaaga atgcattatt ccacaaaaaa
acagcagacc aacatataga gtgtttaaaa tagcatttct gggcaaattc aaactcttgt
ggttctagga ctcacatctg tttcagtttt tcctcagttg tatattgacc agtgttcttt
attgcaaaaa catatacccg atttagcagt gtcagcgtat tttttcttct catcctggag
cgtattcaag atcttcccaa tacaagaaaa ttaataaaaa atttatatat aggcagcagc
aaaagagcca tgttcaaaat agtcattatg ggctcaaata gaaagaagac ttttaagttt
taatccagtt tatctgttga gttctgtgag ctactgacct cctgagactg gcactgtgta
agttttagtt gcctacccta gctcttttct cgtacaattt tgccaatacc aagtttcaat
ttgtttttac aaaacattat tcaagccact agaattatca aatatgacgc tatagcagag
taaatactct gaataagaga ccggtactag ctaactccaa gagatcgtta gcagcatcag
tccacaaaca cttagtggcc cacaatatat agagagatag aaaaggtagt tataacttga
agcatgtatt taatgcaaat aggcacgaag gcacaggtct aaaatactac attgtcactg
taagctatac ttttaaaata tttatttttt ttaaagtatt ttctagtctt ttctctctct
gtggaatggt gaaagagaga tgccgtgttt tgaaagtaag atgatgaaat gaatttttaa
ttcaagaaac attcagaaac ataggaatta aaacttagag aaatgatcta atttccctgt
tcacacaaac tttacacttt aatctgatga ttggatattt tattttagtg aaacatcatc
ttgttagcta actttaaaaa atggatgtag aatgattaaa ggttggtatg attttttttt
aatgtatcag tttgaaccta gaatattgaa ttaaaatgct gtctcagtat tttaaaagca
aaaaaggaat ggaggaaaat tgcatcttag accattttta tatgcagtgt acaatttgct
gggctagaaa tgagataaag attatttatt tttgttcata tcttgtactt ttctattaaa
atcattttat gaaatccaaa aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号４０　ヒトｗｉｎｇｌｅｓｓ型ＭＭＴＶ組み込み部位ファミリー、メンバー５Ａ（ＷＮＴ５Ａ）（ＮＰ＿００３３８３．２）

【０２３２】

【化６３】

MKKSIGILSPGVALGMAGSAMSSKFFLVALAIFFSFAQVVIEANSWWSLGMNNPVQMSEVYIIGAQPLCSQLAGL
SQGQKKLCHLYQDHMQYIGEGAKTGIKECQYQFRHRRWNCSTVDNTSVFGRVMQIGSRETAFTYAVSAAGVVNAM
SRACREGELSTCGCSRAARPKDLPRDWLWGGCGDNIDYGYRFAKEFVDARERERIHAKGSYESARILMNLHNNEA
GRRTVYNLADVACKCHGVSGSCSLKTCWLQLADFRKVGDALKEKYDSAAAMRLNSRGKLVQVNSRFNSPTTQDLV
YIDPSPDYCVRNESTGSLGTQGRLCNKTSEGMDGCELMCCGRGYDQFKTVQTERCHCKFHWCCYVKCKKCTEIVD
QFVCK

配列番号４１　ヒトプロスタグランジンＤ２シンターゼ　２１ｋＤａ（脳）（ＰＴＧＤＳ）（ＮＭ＿０００９５４）

【０２３３】

【化６４】

gctcctcctg cacacctccc tcgctctccc acaccactgg caccaggccc cggacacccg
ctctgctgca ggagaatggc tactcatcac acgctgtgga tgggactggc cctgctgggg
gtgctgggcg acctgcaggc agcaccggag gcccaggtct ccgtgcagcc caacttccag
caggacaagt tcctggggcg ctggttcagc gcgggcctcg cctccaactc gagctggctc
cgggagaaga aggcggcgtt gtccatgtgc aagtctgtgg tggcccctgc cacggatggt
ggcctcaacc tgacctccac cttcctcagg aaaaaccagt gtgagacccg aaccatgctg
ctgcagcccg cggggtccct cggctcctac agctaccgga gtccccactg gggcagcacc
tactccgtgt cagtggtgga gaccgactac gaccagtacg cgctgctgta cagccagggc
agcaagggcc ctggcgagga cttccgcatg gccaccctct acagccgaac ccagaccccc
agggctgagt taaaggagaa attcaccgcc ttctgcaagg cccagggctt cacagaggat
accattgtct tcctgcccca aaccgataag tgcatgacgg aacaatagga ctccccaggg
ctgaagctgg gatcccggcc agccaggtga cccccacgct ctggatgtct ctgctctgtt
ccttccccga gcccctgccc cggctccccg ccaaagcaac cctgcccact caggcttcat
cctgcacaat aaactccgga agcaagtcag taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa

配列番号４２　ヒトプロスタグランジンＤ２シンターゼ　２１ｋＤａ（脳）（ＰＴＧＤＳ）（ＮＰ＿０００９４５．３）

【０２３４】

【化６５】

MATHHTLWMGLALLGVLGDLQAAPEAQVSVQPNFQQDKFLGRWFSAGLASNSSWLREKKAALSMCKSVVAPATDG
GLNLTSTFLRKNQCETRTMLLQPAGSLGSYSYRSPHWGSTYSVSVVETDYDQYALLYSQGSKGPGEDFRMATLYS
RTQTPRAELKEKFTAFCKAQGFTEDTIVFLPQTDKCMTEQ

配列番号４３　ヒトデフェンシン、α３、好中球特異的（ＤＥＦＡ３）（ＮＭ＿００５２１７）

【０２３５】

【化６６】

ccttgctata gaagacctgg gacagaggac tgctgtctgc cctctctggt caccctgcct
agctagagga tctgtgaccc cagccatgag gaccctcgcc atccttgctg ccattctcct
ggtggccctg caggcccagg ctgagccact ccaggcaaga gctgatgagg ttgctgcagc
cccggagcag attgcagcgg acatcccaga agtggttgtt tcccttgcat gggacgaaag
cttggctcca aagcatccag gctcaaggaa aaacatggac tgctattgca gaataccagc
gtgcattgca ggagaacgtc gctatggaac ctgcatctac cagggaagac tctgggcatt
ctgctgctga gcttgcagaa aaagaaaaat gagctcaaaa tttgctttga gagctacagg
gaattgctat tactcctgta ccttctgctc aatttccttt cctcatctca aataaatgcc ttgttac

配列番号４４　ヒトデフェンシン、α３、好中球特異的（ＤＥＦＡ３）（ＮＰ＿００５２０８．１）

【０２３６】

【化６７】

MRTLAILAAILLVALQAQAEPLQARADEVAAAPEQIAADIPEVVVSLAWDESLAPKHPGSRKNMDCYCRIPACIA
GERRYGTCIYQGRLWA

配列番号４５　ヒトＰＯＵドメイン、クラス１、転写因子１（Ｐｉｔ１、増殖ホルモン因子１）（ＰＯＵ１Ｆ１）（ＮＭ＿０００３０６）

【０２３７】

【化６８】

```
ctcagagcct tcctgatgta tatatgcagg tagtgagaat tgaatcggcc ctttgagaca
gtaatataat aaaactctga tttggggagc agcggttctc cttatttttc tactctcttg
tgggaatgag ttgccaagct tttacttcgg ctgatacctt tatacctctg aattctgacg
cctctgcaac tctgcctctg ataatgcatc acagtgctgc cgagtgtcta ccagtctcca
accatgccac caatgtgatg tctacagcaa caggacttca ttattctgtt ccttcctgtc
attatggaaa ccagccatca acctatggag tgatggcagg tagtttaacc ccttgtcttt
ataaatttcc tgaccacacc ttgagtcatg gatttcctcc tatacaccag cctcttctgg
cagaggaccc cacagctgct gatttcaagc aggaactcag gcggaaaagt aaattggtgg
aagagccaat agacatggat tctccagaaa tcagagaact tgaaaagttt gccaatgaat
```

【０２３８】

【化６９】

```
ttaaagtgag acgaattaaa ttaggataca cccagacaaa tgttggggag gccctggcag
ctgtgcatgg ctctgaattc agtcaaacaa caatctgccg atttgaaaat ctgcagctca
gctttaaaaa tgcatgcaaa ctgaaagcaa tattatccaa atggctggag gaagctgagc
aagtaggagc tttgtacaat gaaaaagtgg gagcaaatga aaggaaaaga aaacgaagaa
caactataag cattgctgct aaagatgctc tggagagaca ctttggagaa cagaataaac
cttcttctca agagatcatg aggatggctg aagaactgaa tctggagaaa gaagtagtaa
gagtttggtt ttgcaaccgg aggcagagag aaaaacgggt gaaaacaagt ctgaatcaga
gtttatttte tatttctaag gaacatcttg agtgcagata agatttttct attgtataat
agccttttte tcccgtttca ttcctttctc ttcctcaaca aaaacagaaa ttacttggtt
gacttaaaat cattttatat caatagcttt tacagaagct ttacttttcc actttttttt
aaaaaaaaga aaccaacaat ttaaattata ttgatgttat ttacttaaaa taattattct
cagaagccac attatctatt ttaagccaaa tatattaaca gtaataaaat gatctctctg tc
```

配列番号４６　ヒトＰＯＵドメイン、クラス１、転写因子１（Ｐｉｔ１、増殖ホルモン因子１）（ＰＯＵ１Ｆ１）（ＮＰ＿０００２９７．１）

【０２３９】

【化７０】

```
MSCQAFTSADTFIPLNSDASATLPLIMHHSAAECLPVSNHATNVMSTATGLHYSVPSCHYGNQPSTYGVMAGSLT
PCLYKFPDHTLSHGFPPIHQPLLAEDPTAADFKQELRRKSKLVEEPIDMDSPEIRELEKFANEFKVRRIKLGYTQ
TNVGEALAAVHGSEFSQTTICRFENLQLSFKNACKLKAILSKWLEEAEQVGALYNEKVGANERKRKRRTTISIAA
KDALERHFGEQNKPSSQEIMRMAEELNLEKEVVRVWFCNRRQREKRVKTSLNQSLFSISKEHLECR
```

配列番号４７　ヒトカドヘリン１３、Ｈ－カドヘリン（心臓）（ＣＤＨ１３）（ＮＭ＿００１２５７）

【０２４０】

【化７１】

gggaagttgg ctggctggcg aggcagagcc tctcctcaaa gcctggctcc cacggaaaat
atgctcagtg cagccgcgtg catgaatgaa aacgccgccg ggcgcttcta gtcggacaaa
atgcagccga gaactccgct cgttctgtgc gttctcctgt cccaggtgct gctgctaaca
tctgcagaag atttggactg cactcctgga tttcagcaga aagtgttcca tatcaatcag
ccagctgaat tcattgagga ccagtcaatt ctaaacttga ccttcagtga ctgtaaggga
aacgacaagc tacgctatga ggtctcgagc ccatacttca aggtgaacag cgatggcggc
ttagttgctc tgagaaacat aactgcagtg ggcaaaactc tgttcgtcca tgcacggacc
ccccatgcgg aagatatggc agaactcgtg attgtcgggg ggaaagacat ccagggctcc
ttgcaggata tatttaaatt tgcaagaact tctcctgtcc caagacaaaa gaggtccatt
gtggtatctc ccattttaat tccagagaat cagagacagc ctttcccaag agatgttggc
aaggtagtcg atagtgacag gccagaaagg tccaagttcc ggctcactgg aaagggagtg
gatcaagagc ctaaaggaat tttcagaatc aatgagaaca cagggagcgt ctccgtgaca
cggaccttgg acagagaagt aatcgctgtt tatcaactat ttgtggagac cactgatgtc
aatggcaaaa ctctcgaggg gccggtgcct ctggaagtca ttgtgattga tcagaatgac
aaccgaccga tctttcggga aggcccctac atcggccacg tcatggaagg gtcacccaca
ggcaccacag tgatgcggat gacagccttt gatgcagatg acccagccac cgataatgcc
ctcctgcggt ataatatccg tcagcagacg cctgacaagc catctcccaa catgttctac
atcgatcctg agaaaggaga cattgtcact gttgtgtcac ctgcgctgct ggaccgagag
actctggaaa atcccaagta tgaactgatc atcgaggctc aagatatggc tggactggat
gttggattaa caggcacggc cacagccacg atcatgatcg atgacaaaaa tgatcactca
ccaaaattca ccaagaaaga gtttcaagcc acagtcgagg aaggagctgt gggagttatt
gtcaatttga cagttgaaga taaggatgac cccaccacag gtgcatggag ggctgcctac
accatcatca acggaaaccc cgggcagagc tttgaaatcc acaccaaccc tcaaaccaac
gaagggatgc tttctgttgt caaaccattg gactatgaaa tttctgcctt ccacaccctg
ctgatcaaag tggaaaatga agacccactc gtacccgacg tctcctacgg ccccagctcc
acagccaccg tccacatcac tgtcctggat gtcaacgagg gcccagtctt ctacccagac
cccatgatgg tgaccaggca ggaggacctc tctgtgggca gcgtgctgct gacagtgaat
gccacggacc ccgactccct gcagcatcaa accatcaggt attctgttta caaggaccca
gcaggttggc tgaatattaa ccccatcaat gggactgttg acaccacagc tgtgctggac
cgtgagtccc catttgtcga caacagcgtg tacactgctc tcttcctggc aattgacagt
ggcaaccctc ccgctacggg cactgggact ttgctgataa ccctggagga cgtgaatgac
aatgccccgt tcatttaccc cacagtagct gaagtctgtg atgatgccaa aaacctcagt
gtagtcattt tgggagcatc agataaggat cttcacccga atacagatcc tttcaaattt
gaaatccaca aacaagctgt tcctgataaa gtctggaaga tctccaagat caacaataca
cacgccctgg taagccttct tcaaaatctg aacaaagcaa actacaacct gcccatcatg
gtgacagatt cagggaaacc acccatgacg aatatcacag atctcagggt acaagtgtgc
tcctgcagga attccaaagt ggactgcaac gcggcagggg ccctgcgctt cagcctgccc
tcagtcctgc tcctcagcct cttcagctta gcttgtctgt gagaactcct gacgtctgaa

【０２４１】

【化７２】

gcttgactcc caagtttcca tagcaacagg aaaaaaaaaa atctatccaa atctgaagat
tgcggtttac agctatcgaa cttcacaact aggcctcaat tgttccggtt ttttattttc
tttacaattt cacttagtct gtacttcatc attttgacag catcttcctc cctcctttaa
ttaatggaat cttctgaatt ttccctgaat gtttaaagat catgacatat gacttgatct
tctgggagca ggaacaatga ctacttttc tggtgtgtta acatgtcgct agccagtgct
ccaggcaccc agctttgtct gtgggttagt attggtgtat gtatgagtat ctgtatgtat
atatacacgg tatttataga gagagactat cctggagaag cctcgttttg atgccattct
tccttgcaag gttaagcaag gtgggtggaa actaagacac ctgaaccctc cagggcctcc
cgcatcaagg tcagcatgag gacagaccac agagctgtca cttttgctcc gaagctactt
ctccactgtc ccgttcagtc tgaatgctgc cacaaccagc caggcaggtc cacagagagg
gagagcagag aaagaagtcc tttctcttta ttgagttcga ggactacaac caatttacac
tgccatctga tgccgtgatc ctgagccaag gaggtgagga gcagagcagg caatttcacc
accaaatgcc aagaaaaggg ctgacatttt ctttcatggg caccaacctg catttgtatg
tgtcccgaat ccacagtcgt actgattcta atggggacac agatcatggt agagaatctc
tccctcctca gtaaatgtac aactgcacct gtcatcatgg aggtcataca tgcatacaaa
gaggtgtaca ggtaccatct tgtatacaca tatataccca catgtacaga catacattta
tgcacattca cgctgtttgt ttcatatata caggcataaa atagagtaaa tacaggtagt
tttaaaagta ccctttgtg tgaattgact accgttgttt gcaaacccga aaataaaaga
cgttcattat gtatgaaaag taactgattt gtattctgtg agcatgtaaa agcggaaagt
tagtgcttgt tctaagatta ccttcttgtt gataaaccat aaatgaatca tcaaagctca
caccaaattt ttctatcaaa taaaactagt gacagcttgt ggctttttat tagagctcgc
cacgaactag ggtaaggtga gtgtcttagc atattttaat gcagttgctt actaaaggtt
ttaaccgcac atgcacacac acacgctttc ttatgcaatc tatgtttgca cttgtgcttt
cagttagcct tctgtaggaa gtagaagtca tatgttgtct ttgttgtagt gaaattatac
agatagagtt ccatatattg tatttgtttc aatggtaaat ccttttggaa catatagaat
gcagagattt ttttttccat taaaataaat gggtattggt ggttaaaaaa aaaaaaaaaa aa

配列番号４８　ヒトカドヘリン１３、Ｈ－カドヘリン（心臓）（ＣＤＨ１３）（ＮＰ＿００１２４８．１）

【０２４２】

【化７３】

MQPRTPLVLCVLLSQVLLLTSAEDLDCTPGFQQKVFHINQPAEFIEDQSILNLTFSDCKGNDKLRYEVSSPYFKV
NSDGGLVALRNITAVGKTLFVHARTPHAEDMAELVIVGGKDIQGSLQDIFKFARTSPVPRQKRSIVVSPILIPEN
QRQPFPRDVGKVVDSDRPERSKFRLTGKGVDQEPKGIFRINENTGSVSVTRTLDREVIAVYQLFVETTDVNGKTL
EGPVPLEVIVIDQNDNRPIFREGPYIGHVMEGSPTGTTVMRMTAFDADDPATDNALLRYNIRQQTPDKPSPNMFY
IDPEKGDIVTVVSPALLDRETLENPKYELIIEAQDMAGLDVGLTGTATATIMIDDKNDHSPKFTKKEFQATVEEG
AVGVIVNLTVEDKDDPTTGAWRAAYTIINGNPGQSFEIHTNPQTNEGMLSVVKPLDYEISAFHTLLIKVENEDPL
VPDVSYGPSSTATVHITVLDVNEGPVFYPDPMMVTRQEDLSVGSVLLTVNATDPDSLQHQTIRYSVYKDPAGWLN
INPINGTVDTTAVLDRESPFVDNSVYTALFLAIDSGNPPATGTGTLLITLEDVNDNAPFIYPTVAEVCDDAKNLS
VVILGASDKDLHPNTDPFKFEIHKQAVPDKVWKISKINNTHALVSLLQNLNKANYNLPIMVTDSGKPPMTNITDL
RVQVCSCRNSKVDCNAAGALRFSLPSVLLLSLFSLACL

配列番号４９　ヒト三モチーフ含有５８（ＴＲＩＭ５８）（ＮＭ＿０１５４３１）

【０２４３】

【化７４】

gggagacggt gcgggcggcc gggagcgcag ccctccggga ggcgggtcat ggcctgggcg
ccgcccgggg agcggctgcg cgaggatgcg cggtgcccgg tgtgcctgga tttcctgcag
gagccggtca gcgtggactg cggccacagc ttctgcctca ggtgcatctc cgagttctgc
gagaagtcgg acggcgcgca gggcggcgtc tacgcctgtc cgcagtgccg gggccccttc
cggccctcgg gctttcgccc caaccggcag ctggcgggcc tggtggagag cgtgcggcgg
ctggggttgg gcgcggggcc cggggcgcgg cgatgcgcgc ggcacggcga ggacctgagc
cgcttctgcg aggaggacga ggcggcgctg tgctgggtgt gcgacgccgg ccccgagcac
aggacgcacc gcacggcgcc gctgcaggag gccgccggca gctaccaggt aaagctccag
atggctctgg aacttatgag gaaagagttg gaggacgcct tgactcagga ggccaacgtg
gggaaaaaga ctgtcatttg gaaggagaaa gtggaaatgc agaggcagcg cttcagattg
gagtttgaga agcatcgtgg ctttctggcc caggaggagc aacggcagct gaggcggctg
gaggcggagg agcgagcgac gctgcagaga ctgcgggaga gcaagagccg gctggtccag
cagagcaagg ccctgaagga gctggcggat gagctgcagg agaggtgcca gcgcccggcc
ctgggtctgc tggagggtgt gagaggagtc ctgagcagaa gtaaggctgt cacaaggctg
gaagcagaga acatccccat ggaactgaag acagcatgct gcatccctgg gaggagggag
ctcttaagga agttccaagt ggatgtaaag ctggatcccg ccacggcgca cccgagtctg
ctcttgaccg ccgacctgcg cagtgtgcag gatggagaac catggaggga tgtccccaac
aaccctgagc gatttgacac atggccctgc atcctgggtt tgcagagctt ctcatcaggg

【０２４４】
【化７５】

aggcattact gggaggttct ggtgggagaa ggagcagagt ggggtttagg ggtctgtcaa
gacacactgc caagaaaggg ggaaaccacg ccatctcctg agaatggggt ctgggccctg
tggctgctga aagggaatga gtacatggtc cttgcctccc catcagtgcc tcttctccaa
ctggaaagtc ctcgctgcat tgggattttc ttggactatg aagccggtga aatttcattc
tacaatgtca cagatggatc ttatatctac acattcaacc aactcttctc tggtcttctt
cggccttact ttttcatctg tgatgcaact cctcttatct tgccacccac aacaatagca
gggtcaggaa attgggcatc cagggatcat ttagatcctg cttctgatgt aagagatgat
catctctaaa attctgttcc caagatgcag tcctagcgta gcgaacgttc ctggagtggg
gtgaaggata tcaatatact aagttttaac agatacccca tttaggtcag cacttgattc
gttgttgctg tgaaatatgt ccatgggaca aaagagggaa tatgaaatat ttgcatatgg
gaagattata gagcataata attttgtaaa tggagcaatc tcaacctcta tttctagatc
acatttttctt gatgtcttcc ttcaaattaa tgaccttgga ttacataagg atttctatgc
attcattata atttgttatt cctttcaata tccttgtatt tcaaatcttc catataagaa
ttagacatgg caattcttaa attgattcag aatggtctga tactattcca gtatcacctc
cttaattctg tttctcctcg ttttcctgat tttccttctc attctctcct tccccgctct
gtctctctct ccctgtcact ctctctctct tgttccttat tttttgtttc ttacctctta
ctgtttaacc tgttgcttcc ttctggatta atacatttag agccattcct ttatatggtc
acatttccta tgactttact caattacttt taaaatcctt tctattctga gactaatttt
taagaattac aaagctcatt cttctgaatc taatatcact aactcctaga ctttttccgt
tttctttgga tacactttaa gtaggaattt atcagaattt tcattcaact cgttctttaa
tgcagatatt tactagttat aagaccttaa ggctgggtgc agtggctcac gcctgtaatc
ccagcacttt gggaggctga ggcgggtgga tcacaagctc aggagttcaa gaccagcctg
gccaacatgg tgaaaccctg tctctactaa aaaaaaaaaa aaaatagaaa aattagctgg
gcatggtggc aggagcctgt aatcccagct attctggagg tggagacagg agaattgctt
gaaccctgga ggcggaggtt gcagtgagcc aatatctcac cactgtactc cagcccagtg
cgagactcca tctcaaaaaa gaaaaaagac ctcaaacaac acttctctct ctcttttagc
tgcttgttat ggttcctata catggaacaa ttatactggc ctcactgtgt tatggtaaat
atttaaggtc atatttgata ttgctggttt gaattcagct tttccattta aatacattat
aatgatgatg atgaaatcat gataatattt aacttatttt taaagtatat tctgtacctt
tccaacaaaa aggttaaaag tcattgaagg ctaaccttac tgccttcttt gtatcactgt
cttctaaata attattatgt ctgggtacag tggctcacgc ctgtaatccc agcactttgg
gaggccgagg tgggcagatc acgaggtcag gagattgaga ccatcctggc taacacagtg
aaaccccgtc tctactaaaa atacaaaaag aaattagctg ggcgtggtgg tgggtgcctg
ttgtcccagc tacttgggag gctgaggcag gagaatggca tgaacccagg aggcagagct
tgtagtgagc cgagatcgcg ccactgcact ccagccgggg caacagagca agactccatc
tcaaaaataa ataaataaat aaataaataa ataaataaat aaataaatat tacacaaatg
ctaaaatgtt taaatggtaa atgcttcaat gctaaccaaa tattaattaa tggcaaatta
tttaacatta tctgataata atctgcagaa ggtttaattt tcctcctcaa tttgaagttc
aagatgtttt tctcttccag ggagattttt tcgactgaca tctttaactt accttccaat
catattacta acgtagcctt cttcctagat tttttaattg tttgatcatg agcgaacact
tctactctct gtgatagatt tgcaaacaga ggaaataacg catcctcgtg tccctcttct
tggtgttcca caggccatgt gtgccctagc cctcgttcat gcaaggtctg tgtagggaag
gtggacttca gctcagcaac agcatccctt cccacaggga tcaggtgggt ggcttgagat
accccttcca tggggcacca cccattcagt gagacgggga agccctgggt gggagggaga
acacctccac atgtcttcta ctctctccat aggatggaat gagtgtccca gtcccaggag
tatccatttc ccactgtgta gcccagtact ctggtctcac tgtctctgct gaatcctgtc
tcactgtgca tattattgtg gtttatatca gtcagtaaac caatgtgagt cttcatctct
tgcattctta ggttcatagt tttgtgtgtc tcctgtaatg actcttctct ttccctttcc
aactcctgaa agattgccac tatttcctct ggaactttgt ttcgttacca gcaaaatcct
cgacatccat acccgtttcc tggctttccc tctcctttcc tctgaatggt agtcttttat
attcagctgt ccacttgaca tcaaaataga cattttgaac tcaatttgcc taaaacttac
ccacaaattt ctccccaagt ctctccctaa ctgcaacaac aaaaaccaca ggcttctccc
tgtcactgga tggcaactcc attcttttga ttgcttaagc caggcatccg attgagtact
ttcttgattt ctccagccca catccagtcc atcggcaagc cctgttggtc ctaccttcag
aatatgtccg gggttcagtt gtcctggcca ccctgctgct gtaaccatgg tcagaactcc
atcctgcccc tctggattat gactttcgtt tcctcacagt ggtcctgctt gggctctagg
cccttccact cccattctct ctacagcagc tgggctgatt cctttagcac ccaaggatat
gttggcatca cagtgactta gataccatca caaagacctc ccattcaact tagagtgaaa
gtcagaatcc tcacagtgaa tccccaggcc ctagaggatg tgaaccccca ggccctagag
gatctgaacc cccatccctc ctctgattat ctctcccacc cccacttccc tttgcattct
gctccagctg ccctggcctc atggctgggt ttccaccaaa gcaggcactt cccatcacag

【０２４５】

【化７６】

```
ggccatttcc ccgcctgtgg cttctgcttg acattccctt ttccctgata tccccttgac
tcattattcc ctttcttcct taactcttct gagatccagc ttctcagtga taccacacag
ccctactccc cccagagccc atctagagct caccttttcca gtcgcccttg ccaggctcag
tggaggctct ttgttcccca tacagtacgt gtcgtcgtac tatattgtta ggcttattta
atttatgtat gttttgcctt tttgtgctaa atgtaaacac cacaagggga ggtatctttg
tctgttgaca atgatacatt caatgtttct caagcacccc caatgctggt ttgtatgtgg 5101
ttatcattca atctgtattt gttgaatgaa taaatgattg actatgtgga gagcaaaa
```

配列番号５８　ヒト三モチーフ含有５８（ＴＲＩＭ５８）（ＮＰ＿０５６２４６．３）

【０２４６】

【化７７】

```
MAWAPPGERLREDARCPVCLDFLQEPVSVDCGHSFCLRCISEFCEKSDGAQGGVYACPQCRGPFRPSGFRPNRQL
AGLVESVRRLGLGAGPGARRCARHGEDLSRFCEEDEAALCWVCDAGPEHRTHRTAPLQEAAGSYQVKLQMALELM
RKELEDALTQEANVGKKTVIWKEKVEMQRQRFRLEFEKHRGFLAQEEQRQLRRLEAEERATLQRLRESKSRLVQQ
SKALKELADELQERCQRPALGLLEGVRGVLSRSKAVTRLEAENIPMELKTACCIPGRRELLRKFQVDVKLDPATA
HPSLLLTADLRSVQDGEPWRDVPNNPERFDTWPCILGLQSFSSGRHYWEVLVGEGAEWGLGVCQDTLPRKGETTP
SPENGVWALWLLKGNEYMVLASPSVPLLQLESPRCIGIFLDYEAGEISFYNVTDGSYIYTFNQLFSGLLRPYFFI
CDATPLILPPTTIAGSGNWASRDHLDPASDVRDDHL
```

配列番号５９　ヒトＺｗｉｌｃｈ、動原体関連、ホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＺＷＩＬＣＨ）（ＮＭ＿０１７９７５）

【０２４７】

【化７８】

```
agtcgaggta tcttctcccc aaccactgct cttattttaa ttattgcaga cggaagttga
agactattga catagtaaat agctctgggt ggcttgaaac gaaagtttaa ctttgcggac
aaacaggact tattgtaggg ggtggtcaaa atagtcccgg cggggcgggg ccatgacccc
tgacgtcgcc ggtccggcgc gcagttcagt ttggcggttc cggtaccgct ctcacattgg
ggcgggatgt gggagcggct gaactgcgca gcagaggact tttattctcg tctccttcag
aaatttaatg aagaaaagaa aggaatccgt aaagacccat ttctctatga ggctgatgtc
caagtgcagt tgatcagcaa aggccaacca aacccttga aaaatattct aaatgaaaat
gacatagtat tcatagtgga aaaagtgcct ttagaaaagg aagaaacaag tcatattgaa
gaacttcaat ctgaagaaac tgccatatct gatttctcta ctggcgaaaa tgttggacca
cttgctttac cagttgggaa ggcaaggcag ttaattggac tttacaccat ggctcacaat
cctaatatga cccatttgaa gattaatctg ccagttactg cccttcctcc cctttgggta
agatgtgaca gttcagatcc tgaaggtact tgttggctag gagctgagct tatcacaaca
aacaacagca ttacaggaat tgtcttatat gtggtcagtt gtaaagctga taaaaattat
tctgtaaatc ttgaaaacct aaaaaattta cacaagaaaa gacatcactt gtctactgta
acatccaaag gctttgccca gtatgagctc tttaagtcct ctgccttgga tgatacaatc
acagcatcac aaactgcgat cgctttggat atttcctgga gtcctgtgga tgagattctt
caaatccctc cactctcttc aactgcaact ctgaatatta aagtggaatc aggagagccc
agaggtcctt tgaatcatct ctacagagaa ctgaaatttc ttcttgtttt ggctgatggt
ttgaggactg gtgtcactga atggctcgag cccctggaag caaaatctgc tgttgaactt
gttcaggaat ttctgaatga cttaaataag ctggatggat ttggtgattc tacaaaaaaa
gacactgagg ttgagacctt gaagcatgac actgctgcag tcgatcgttc cgtcaagcgt
cttttcaaag ttcggagtga tcttgatttt gctgagcaac tgtggtgcaa aatgagcagt
agtgtgattt cataccaaga cttggtgaag tgtttcacat tgatcatcca gagtctacaa
cgtggtgata tacagccatg gctccatagt ggaagtaaca gtttactaag taagctcatt
catcagtctt atcatggaac catggacaca gtttctctca gtgggactat tccagttcaa
atgcttttgg aaattggttt ggacaaacta aagaaagatt atatcagttt tttcataggt
caggaacttg catctttgaa tcatttggaa tacttcattg ctccatcagt agatatacaa
gaacaggttt atcgtgtcca aaaactccac catattctag aaatattagt cagttgcatg
cctttcatta aatctcaaca tgaactcctc ttttctttaa cacagatctg cataaagtat
tacaaacaaa atcctcttga tgagcaacac atttttcagc tgccagtcag accaactgct
gtaaagaact tatatcaaag tgagaagcca cagaaatgga gagtggaaat atatagtggt
caaaagaaga ttaagacagt ttggcaactg agtgacagct cacccataga ccatctgaat
tttcacaaac ctgatttttc ggaattaaca ctaaacggta gcctggaaga aaggatattc
tttactaaca tggttacctg cagccaggtg catttcaagt gaagtgtgct gatgaagtcc
tctataagca caagccaaaa agagaaagag aaaaaaaggt aattattgta gaacctgaaa
acagcaatgt atggaaaccc tcaaagcaga aaagggagga agatcctgaa gattctctta
tgaagctcca aaattgataa tcctgtctca gctctgcctc ctcaggagga gcattagtag
aacagcagtg atgaggacac agagggagca gacagtgggt accacgatct ccgtaaccat
ttgcatgtga cttagcaagg gctctgaaat gacaaagaga acgagcacca caaatgagaa
caggatcatt ttagtaaata cagctttatc ccaaaagctt taactgtatt gggaaaactt
```

【０２４８】
【化７９】

aaaaaatagc atcctcaaat tttctgattc ttatttgcca tgaaatagaa cttagtaaat
taaatgttat ttgaaaatgt tataagagct ttgtaaatat ttcagaaaat atgggataaa
tgcctgaatt tggttcttct acaggtgcta taataaagtc catctctcaa tacttatact
ttctaaattc atctcagaat attagcagcc atattccaca gttcctataa tttttactgg
gggggatttg tgataggaaa gtccttggga aacatttcca atctttcaaa atattattgt
gtatcttaag aagtatagga acttgtatgt tgaaatgttg tatggtagtt cttgtatagt
taaataataa tctttttaag agttaatgat aagcatatgt tatgtgcatt attaataaaa
tagtggccac ttaggtaata cccactttta tcttgtgtgc tgggtactct ggttactgag
ataaataagg cactggacat cctcacgtgg agttcacagg ctcatcagtg aattctgtac
cacatttcaa ccttgtttat tttagtttaa tggaatatac attcttagta ttgcctgatt
atttaaattt gttgaggggg attgcatgtt gctttattgg cctgtaaaaa tagctagttt
ggtaagattt ggtctcgcac cttccatctt tgctaccaca ttaaagatga gcttgttaaa
aaggaaagca tatttctctg attgccctta tggagaaata aagataaaat tcaaagaaac
aaaaaaaaaa aaaa

配列番号６０　ヒトＺｗｉｌｃｈ、動原体関連、ホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＺＷＩＬＣＨ）（ＮＰ＿０６０４４５．３）
【０２４９】
【化８０】

MWERLNCAAEDFYSRLLQKFNEEKKGIRKDPFLYEADVQVQLISKGQPNPLKNILNENDIVFIVEKVPLEKEETS
HIEELQSEETAISDFSTGENVGPLALPVGKARQLIGLYTMAHNPNMTHLKINLPVTALPPLWVRCDSSDPEGTCW
LGAELITTNNSITGIVLYVVSCKADKNYSVNLENLKNLHKKRHHLSTVTSKGFAQYELFKSSALDDTITASQTAI
ALDISWSPVDEILQIPPLSSTATLNIKVESGEPRGPLNHLYRELKFLLVLADGLRTGVTEWLEPLEAKSAVELVQ
EFLNDLNKLDGFGDSTKKDTEVETLKHDTAAVDRSVKRLFKVRSDLDFAEQLWCKMSSSVISYQDLVKCFTLIIQ
SLQRGDIQPWLHSGSNSLLSKLIHQSYHGTMDTVSLSGTIPVQMLLEIGLDKLKKDYISFFIGQELASLNHLEYF
IAPSVDIQEQVYRVQKLHHILEILVSCMPFIKSQHELLFSLTQICIKYYKQNPLDEQHIFQLPVRPTAVKNLYQS
EKPQKWRVEIYSGQKKIKTVWQLSDSSPIDHLNFHKPDFSELTLNGSLEERIFFTNMVTCSQVHFK

配列番号６１　ヒトｐｅｌｏｔａホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＰＥＬＯ）（ＮＭ＿０１５９４６）
【０２５０】

【化８１】

```
gatttggccc ggagaacgag atcaccctct caatgaaagg cagatgtccc tttaaggttt
gcttctacag cccgtggact ttagcctaaa cacggacccg cgaagctggc tttatttgtc
catgtctcgg acagagcctg ggaagctgcc agtgagattt cagagaccaa gagcgcgaag
gggcgggcga tgtggcaatc cgtctgggat gtgaaaagcg tggagcgcat ttagaggaat
tcgacgaaaa cacaggaaat cactcctctc ccgctcctgg gcgccgctgc cactggggca
gaggactggg aaccgcggca gcgggataag tggcccagcc agagagcgca gctcccgcgc
ccggtcctgc cctgcgaacc agcgcggccc cctggcgctg aggctgctcc ggccatggcc
cctcggcccc gcgcccgccc aggggtcgct gtcgcctgct gctggctcct cactgacagg
gatggaagag aaaacttagg aagttgaagt ttggcattaa aataaaggac tcgccaccac
tctgtgcacc ttcttgaggg agttcattcg tccggagcgc ctcacagctt agtgcgcctg
cgcacgcgcg aactgcggcc ccgcctctcc tttggggacg ggagacgtgc gtcgggtcgc
gggacggggg ctgcgcatgc gccttcattt cgtcagcccg ctgttgcgtg ctgccagcgg
gaactgtgta ggggtagatt ttcgctgcag tgttccccga gcctgttaga cgcagcgcgc
cgggagactg agagaggaaa ggatagagga agtgctgccc taggctgcat gagtcgaagc
aagcgtgttt ccttcccgcc aggcaagtgc ccttagaaac cgggccccgc ccccttcctg
gcctgcattc ccatcccctc tcccggggcg gaggtgagga cctccttggt tcctttggtt
ctgtcagtga gccccttcct tggccatgaa gctcgtgagg aagaacatcg agaaggacaa
tgcgggccag gtgaccctgg tccccgagga gcctgaggac atgtggcaca cttacaacct
cgtgcaggtg ggcgacagcc tgcgcgcctc caccatccgc aaggtacaga cagagtcctc
cacgggcagc gtgggcagca accgggtccg cactaccctc actctctgcg tggaggccat
cgacttcgac tctcaagcct gccagctgcg ggttaagggg accaacatcc aagagaatga
gtatgtcaag atgggggctt accacaccat cgagctggag cccaaccgcc agttcaccct
ggccaagaag cagtgggata gtgtggtact ggagcgcatc gagcaggcct gtgacccagc
ctggagcgct gatgtggcgg ctgtggtcat gcaggaaggc ctcgcccata tctgcttagt
cactcccagc atgaccctca ctcgggccaa ggtggaggtg aacatcccta ggaaaaggaa
aggcaattgc tctcagcatg accgggcctt ggagcggttc tatgaacagg tggtccaggc
tatccagcgc cacatacact ttgatgttgt aaagtgcatc ctggtggcca gcccaggatt
tgtgagggag cagttctgcg actacctgtt tcaacaagca gtgaagaccg acaacaaact
gctcctggaa aaccggtcca aatttcttca ggtacatgcc tcctccggac acaagtactc
cctgaaagag gccctttgtg accctactgt ggctagccgc ctttcagaca ctaaagctgc
tggggaagtc aaagccttgg atgacttcta taaaatgtta cagcatgaac cggatcgagc
tttctatgga ctcaagcagg tggagaaggc caatgaagcc atggcaattg acacattgct
catcagcgat gagctcttca ggcatcagga tgtagccaca cggagccggt atgtgaggct
```

【０２５１】

【化８２】

```
ggtggacagt gtgaaagaga atgcaggcac cgttaggata ttctctagtc ttcacgtttc
tggggaacag ctcagccagt tgactggggt agctgccatt ctccgcttcc ctgttcccga
actttctgac caagagggtg attccagttc tgaagaggat taatgattga aacttaaaat
tgagacaatc ttgtgtttcc taaactgtta cagtacattt ctcagcatcc ttgtgacaga
aagctgcaag aatggcactt tttgattcat acagggattt cttatgtctt tggctacact
agatattttg tgattggcaa gacatgtatt taaacaataa actaaaagga aataatctcc
acgtactacc atcttgatta aattgtgtaa ttttttatag gaattatgag ttatctgtag
tacttggaaa cagaaaatgt gtgtatttaa agacgatgcc tatgcagtat attgtttggg
atagattgca aaatttcaca ctgcatgctt tgaaacagtt ttccttagaa aaagcttttg
ctatcttatc ctgtttacat tatttcttta ttttaattct gcttggtgtt cttgcattgc
atttaatgat ccctttttctc cccacctcca cacactacat tttttttaga tttaaatagt
tttactattt taaatgattg ccgtacaatt agtagacttg aagacaagtt ttaaatattt
ttcttcaaag gcttgttaaa ccaatcatgt taaaaggaaa ttcttggttt tggtttgttg
ttgttagcat tagtcatatt tgatttagag ggtaacttaa atcagttatt tttagctttt
tagaactttg atctgctagg gattgtcaaa ataatctcct tgaggcatct ttatttttaa
aatgagatta aagtatgtga tttgcttgtt atgtggctaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a
```

配列番号６２　ヒトｐｅｌｏｔａホモログ（Ｄｒｏｓｏｐｈｉｌａ）（ＰＥＬＯ）（ＮＰ＿０５７０３０．３）

【０２５２】

【化８３】

```
MKLVRKNIEKDNAGQVTLVPEEPEDMWHTYNLVQVGDSLRASTIRKVQTESSTGSVGSNRVRTTLTLCVEAIDFD
SQACQLRVKGTNIQENEYVKMGAYHTIELEPNRQFTLAKKQWDSVVLERIEQACDPAWSADVAAVVMQEGLAHIC
LVTPSMTLTRAKVEVNIPRKRKGNCSQHDRALERFYEQVVQAIQRHIHFDVVKCILVASPGFVREQFCDYLFQQA
VKTDNKLLLENRSKFLQVHASSGHKYSLKEALCDPTVASRLSDTKAAGEVKALDDFYKMLQHEPDRAFYGLKQVE
KANEAMAIDTLLISDELFRHQDVATRSRYVRLVDSVKENAGTVRIFSSLHVSGEQLSQLTGVAAILRFPVPELSD
QEGDSSSEED
```

配列番号６３　ヒトｚｉｎｃフィンガータンパク質７１１（ＺＮＦ７１１）（ＮＭ＿０２１９９８）

【０２５３】

【化８４】

agacgcagag tagattgtga ttggctcggg ctgcggaacc tcggaaaccc gaatgtgagg
accttaaggg atccacagct gccgcccccc gcagccatcc agagcgcggt cacagtccga
ctggcggcac ggaggcggcg gcggcggcgg cggcggcagc ggcggcggca gcggcggcgg
cagctgtagc tgcagcagca ggtaaagaga gcgttttccc aaagaaaata acatagcaca
gaaggaaaaa taaaaagaaa ttgctgcaga ttttacttta tgtgagaaaa tctacaattt
cttcgagaca ctcatataaa gatattggtg aatgaacttt gctaagtatg gattcaggcg
gtggaagtct tggattgcac acgccagact ctagaatggc ccataccatg attatgcaag
attttgtggc tggaatggct ggtactgcac atatcgatgg agaccatatt gttgtttcag
ttcctgaagc tgttttagtt tctgatgttg tcacagatga tgggataact cttgatcatg
gccttgcagc tgaagttgtc catggacctg atatcatcac agagactgat gtagtaacag
aaggtgtgat tgttcctgaa gcggtacttg aagctgatgt tgccattgaa gaggatttag
aggaagatga tggtgatcac atcttgactt ctgaactaat tacagaaacc gttagggtac
cagagcaggt tttcgtggct gaccttgtta ctggtcctaa tggacactta gaacatgtgg
tccaagattg tgtttcagga gtcgactctc ccacaatggt atcagaggag gttcttgtaa
ctaattcaga tacagaaact gtgattcaag cagctggagg tgttcctggt tctacagtta
ctataaaaac cgaagatgat gatgatgatg atgtcaagag cacttctgaa gactacttaa
tgatatcttt ggatgatgtt ggagaaaaat tagagcatat ggggaataca ccattaaaaa
ttggcagtga tggttcacaa gaagatgcta aagaagatgg gtttggttct gaagttataa
aagtgtatat atttaaagcg gaggctgaag atgatgttga aataggtgga acagaaattg
tcacagagag tgagtacacc agtggacatt cagtagctgg agtgcttgac cagagccgaa
tgcagcggga gaagatggtt tacatggcag ttaaagattc ttctcaagaa gaagatgata
tcagagatga aagaagagtt tcccgaaggt atgaagattg tcaagcatca ggaaatactt
tggactcagc attagaaagc agaagtagta cagcagcaca gtaccttcaa atttgtgacg
gcattaatac aaataaagta cttaaacaaa aagccaaaaa gaggagaagg ggagaaacca
ggcagtggca aacagctgtt ataataggtc ctgatggaca gcccctcaca gtgtaccctt
gccatatttg cacaaaaaag tttaaatcca ggggattctt aaaaagacac atgaagaatc
atcctgatca tttaatgaga aaaaaatatc agtgtacaga ttgtgacttt acaactaaca
agaaagtgag tttccataac cacttagaaa gccataagct cataaacaaa gtcgacaaaa
cccatgaatt tacagaatac acacgaagat acagagaggc tagtccactg agttccaata
aacttatttt aagagacaag gagccgaaga tgcacaagtg caaatactgt gactatgaaa
ctgcagaaca aggactgtta aacaggcatt tgttggccgt tcacagcaag aattttcctc
atgtttgtgt tgagtgtggg aagggttttc gacatccttc tgaactcaag aaacatatga
gaacccatac tggtgagaag ccatatcagt gtcagtattg tattttcagg tgtgcagatc
aatcaaatct gaaaactcac attaagtcta aacatggtaa caatttgcca tataaatgtg

【０２５４】

【化８５】

agcattgtcc ccaagcattt ggtgatgaga gggagcttca acgccatctg gatttgtttc
aaggacataa gacacaccag tgtcctcatt gtgaccataa gagcaccaat tcaagtgacc
ttaagcggca catcatatct gtccatacta aggattttcc tcacaaatgt gaggtctgtg
ataaaggttt tcatcgtcct tctgagctca aaaagcatag tgatatccat aagggtagga
agattcatca gtgcaggcac tgtgacttta aaacatccga tccatttatt cttagtggcc
atatcctttc agttcatact aaagatcagc cattgaaatg taaaaggtgc aagagaggat
tcagacaaca aaatgagcta aaaaaacata tgaagaccca tactggaagg aagatttacc
aatgtgagta ttgtgaatac agcactacag atgcatctgg ctttaaacga catgtgatat
caatacatac aaaagactat ccacacaggt gtgaattctg caagaaggga ttccgaagac
catcagaaaa aaatcagcat attatgaggc accacaaaga ggctcttatg taataagatc
aatataaaga aagaagctat ttaggagata tgatatgcta cttgggagaa aactctcact
aactgtctca ccgggtttca aagcttgata ctaaaccatg actttacatt ctttgtatta
aagatcttaa aatatttgaa ttcacagggg atcccatagc cctttgaaaa ttacttaaag
aatttaagaa gcactataga atggttacag aaaaacttct taagtatctg tgtaatagta
ttatatgcat acttaaacta cagaggggaa aagcaaagac aaatacttta tttggctgat
tatgttagat acaaatgttt ctgagaagag aatacataat tgagtttagt gatgctttgc
tatagcaagc aaacccactt ttatgcaatt ttagaaatgg ggcagggaaa caaaatgtgg
tcattcatca gtcacttagt cattgagcct tttatattgt acctggaaat taaattccag
caatgacaaa agttttgtgt attcattaaa agaaaactaa ctggaaaaca ggttagatta
attcagtact attaaaaaag aattcagagc tgttaatatt ttatcacagg ataggatact
taaaatatag cattctgtgc tgagatctaa ggtgaagtct ataaagatta aagttccctt
ttttctgatg ttcaagttga ttgttgttca gtatggcata tatgacaaaa gtatatttga
gtcaaatgtg gctttctaaa atggatgcaa cattagcgtt gcaaacaaaa tcagcactat
atttcttaat gatctaaaga ttaatttgag agaacacagt tttcttaaat attataatgt
ctagagtttt tttaggacag tcttagcaag tatgattgtt ctagtcttac ttgctctaat
gtttaaaggt gcaattttat gccattattg aaattgattt ttaaaatcta tataccatat
gattaacatg cattttcaat atgaggcagt gtttatgcag tatttaacag agcaatctgc
tgccaataga gtttggaggt ggatatttag tttacagtgt ataaacttaa aatatgcatc
cctttaacaa cgctttgtgt tagcatgctg caaatcaaaa tggcacttaa tattaaaagc
tggtttaggg aaattttatg aaaatcctgt tcataaatgt aatgcatatg atatgtactt
ttaagtttta gttgcttcat gtttacattc agctgttcaa cataattaaa atgtaatttt
acttcatgct atattgtggc tttgtgtttc aaataatgtt caccttttctg tttttgcacc
agataagaat cagttccttg agaataaatt ttttatcttt cttaacttca gaatattaaa
tttggaatat ctactaaaat tgtgtgttat gtggctgtaa atgatgtaca cgctgtaaaa
taagatcgct actgttatgt gggattatta tttctaaatg ttactcattg aaatgagcat
acaataaaaa gcatttattg cacttaaaaa aaaaaaaaaa aa

配列番号６４　ヒトｚｉｎｃフィンガータンパク質７１１（ＺＮＦ７１１）（ＮＰ＿０６８８３８．３）

【０２５５】

【化８６】

MDSGGGSLGLHTPDSRMAHTMIMQDFVAGMAGTAHIDGDHIVVSVPEAVLVSDVVTDDGITLDHGLAAEVVHGPD
IITETDVVTEGVIVPEAVLEADVAIEEDLEEDDGDHILTSELITETVRVPEQVFVADLVTGPNGHLEHVVQDCVS
GVDSPTMVSEEVLVTNSDTETVIQAAGGVPGSTVTIKTEDDDDDDVKSTSEDYLMISLDDVGEKLEHMGNTPLKI
GSDGSQEDAKEDGFGSEVIKVYIFKAEAEDDVEIGGTEIVTESEYTSGHSVAGVLDQSRMQREKMVYMAVKDSSQ
EEDDIRDERRVSRRYEDCQASGNTLDSALESRSSTAAQYLQICDGINTNKVLKQKAKKRRRGETRQWQTAVIIGP
DGQPLTVYPCHICTKKFKSRGFLKRHMKNHPDHLMRKKYQCTDCDFTTNKKVSFHNHLESHKLINKVDKTHEFTE
YTRRYREASPLSSNKLILRDKEPKMHKCKYCDYETAEQGLLNRHLLAVHSKNFPHVCVECGKGFRHPSELKKHMR
THTGEKPYQCQYCIFRCADQSNLKTHIKSKHGNNLPYKCEHCPQAFGDERELQRHLDLFQGHKTHQCPHCDHKST
NSSDLKRHIISVHTKDFPHKCEVCDKGFHRPSELKKHSDIHKGRKIHQCRHCDFKTSDPFILSGHILSVHTKDQP
LKCKRCKRGFRQQNELKKHMKTHTGRKIYQCEYCEYSTTDASGFKRHVISIHTKDYPHRCEFCKKGFRRPSEKNQ
HIMRHHKEALM

配列番号６５　ヒトインターセクチン１（ＳＨ３ドメインタンパク質）（ＩＴＳＮ１）（ＮＭ＿００３０２４）

【０２５６】

【化８７】

gagcgaggga gggagcgaag gaggtagaga agagtggagg cgccagggga gggagcgtag
cttggttgct ccgtagtacg gcggctcgcg aggaagaatc ccgagcgggc tccgggacgg
acagagaggc gggcggggat ggtgtgcggg gctgcggctc ctgcgtccct cccagcggcg
cgtgagcggc actgatttgt ccctggggcg gcagcgcgga cccgcccgga gatgaggcgt
cgattagcaa ggtaaaagta acagaaccat ggctcagttt ccaacacctt ttggtggcag
cctggatatc tgggccataa ctgtagagga aagagcgaag catgatcagc agttccatag
tttaaagcca atatctggat tcattactgg tgatcaagct agaaactttt tttttcaatc
tgggttacct caacctgttt tagcacagat atgggcacta gctgacatga ataatgatgg

【０２５７】

【化８８】

aagaatggat caagtggagt tttccatagc tatgaaactt atcaaactga agctacaagg
atatcagcta ccctctgcac ttccccctgt catgaaacag caaccagttg ctatttctag
cgcaccagca tttggtatgg gaggtatcgc cagcatgcca ccgcttacag ctgttgctcc
agtgccaatg ggatccattc cagttgttgg aatgtctcca accctagtat cttctgttcc
cacagcagct gtgccccccc tggctaacgg ggctcccccc gttatacaac ctctgcctgc
atttgctcat cctgcagcca cattgccaaa gagttcttcc tttagtagat ctggtccagg
gtcacaacta aacactaaat tacaaaaggc acagtcattt gatgtggcca gtgtcccacc
agtggcagag tgggctgttc ctcagtcatc aagactgaaa tacaggcaat tattcaatag
tcatgacaaa actatgagtg gacacttaac aggtccccaa gcaagaacta ttcttatgca
gtcaagttta ccacaggctc agctggcttc aatatggaat ctttctgaca ttgatcaaga
tggaaaactt acagcagagg aatttatcct ggcaatgcac ctcattgatg tagctatgtc
tggccaacca ctgccacctg tcctgcctcc agaatacatt ccaccttctt ttagaagagt
tcgatctggc agtggtatat ctgtcataag ctcaacatct gtagatcaga ggctaccaga
ggaaccagtt ttagaagatg aacaacaaca attagaaaag aaattacctg taacgtttga
agataagaag cgggagaact ttgaacgtgg caacctggaa ctggagaaac gaaggcaagc
tctcctggaa cagcagcgca aggagcagga gcgcctggcc cagctggagc gggcggagca
ggagaggaag gagcgtgagc gccaggagca agagcgcaaa agacaactgg aactggagaa
gcaactggaa aagcagcggg agctagaacg gcagagagag gaggagagga ggaaagaaat
tgagaggcga gaggctgcaa aacgggaact tgaaaggcaa cgacaacttg agtgggaacg
gaatcgaagg caagaactac taaatcaaag aaacaaagaa caagaggaca tagttgtact
gaaagcaaag aaaaagactt tggaatttga attagaagct ctaaatgata aaaagcatca
actagaaggg aaacttcaag atatcagatg tcgattgacc acccaaaggc aagaaattga
gagcacaaac aaatctagag agttgagaat tgccgaaatc acccatctac agcaacaatt
acaggaatct cagcaaatgc ttggaagact tattccagaa aaacagatac tcaatgacca
attaaaacaa gttcagcaga acagtttgca cagagattca cttgttacac ttaaaagagc
cttagaagca aaagaactag ctcggcagca cctacgagac caactggatg aagtggagaa
agaaactaga tcaaaactac aggagattga tattttcaat aatcagctga aggaactaag
agaaatacac aataagcaac aactccagaa gcaaaagtcc atggaggctg aacgactgaa
acagaaagaa caagaacgaa agatcataga attagaaaaa caaaaagaag aagcccaaag
acgagctcag gaaagggaca agcagtggct ggagcatgtg cagcaggagg acgagcatca
gagaccaaga aaactccacg aagaggaaaa actgaaaagg gaggagagtg tcaaaaagaa
ggatggcgag gaaaaaggca aacaggaagc acaagacaag ctgggtcggc ttttccatca
acaccaagaa ccagctaagc cagctgtcca ggcaccctgg tccactgcag aaaaaggtcc
acttaccatt tctgcacagg aaaatgtaaa agtggtgtat taccgggcac tgtacccctt
tgaatccaga agccatgatg aaatcactat ccagccagga gacatagtca tggttaaagg
ggaatgggtg gatgaaagcc aaactggaga acccggctgg cttggaggag aattaaaagg
aaagacaggg tggttccctg caaactatgc agagaaaatc ccagaaaatg aggttcccgc
tccagtgaaa ccagtgactg attcaacatc tgcccctgcc cccaaactgg ccttgcgtga
gacccccgcc cctttggcag taacctcttc agagccctcc acgacccctа ataactgggc
cgacttcagc tccacgtggc ccaccagcac gaatgagaaa ccagaaacgg ataactggga
tgcatgggca gcccagccct ctctcaccgt tccaagtgcc ggccagttaa ggcagaggtc
cgcctttact ccagccacgg ccactggctc ctccccgtct cctgtgctag gccagggtga
aaaggtggag gggctacaag ctcaagccct atatccttgg agagccaaaa aagacaacca
cttaaatttt aacaaaaatg atgtcatcac cgtcctggaa cagcaagaca tgtggtggtt
tggagaagtt caaggtcaga agggttggtt ccccaagtct tacgtgaaac tcatttcagg
gcccataagg aagtctacaa gcatggattc tggttcttca gagagtcctg ctagtctaaa
gcgagtagcc tctccagcag ccaagccggt cgtttcggga gaagaattta ttgccatgta
cacttacgag agttctgagc aaggagattt aacctttcag caaggggatg tgattttggt
taccaagaaa gatggtgact ggtggacagg aacagtgggc gacaaggccg gagtcttccc
ttctaactat gtgaggctta aagattcaga gggctctgga actgctggga aaacagggag
tttaggaaaa aaacctgaaa ttgcccaggt tattgcctca tacaccgcca ccggccccga
gcagctcact ctcgcccctg gtcagctgat tttgatccga aaaaagaacc caggtggatg
gtgggaagga gagctgcaag cacgtgggaa aaagcgccag ataggctggt tcccagctaa
ttatgtaaag cttctaagcc ctgggacgag caaaatcact ccaacagagc cacctaagtc
aacagcatta gcggcagtgt gccaggtgat tgggatgtac gactacaccg cgcagaatga
cgatgagctg gccttcaaca agggccagat catcaacgtc ctcaacaagg aggaccctga
ctggtggaaa ggagaagtca atggacaagt ggggctcttc ccatccaatt atgtgaagct
gaccacagac atggacccaa gccagcaatg gtgttcagac ttacatctct tggatatgtt
gaccccaact gaaagaaagc gacaaggata catccacgag ctcattgtca ccgaggagaa
ctatgtgaat gacctgcagc tggtcacaga gatttttcaa aaacccctga tggagtctga
gctgctgaca gaaaaagagg ttgctatgat ttttgtgaac tggaaggagc tgattatgtg

【０２５８】

【化８９】

taatatcaaa ctactaaaag cgctgagagt ccgcaagaag atgtccgggg agaagatgcc
tgtgaagatg attggagaca tcctgagcgc acagctgccg cacatgcagc cctacatccg
cttctgcagc cgccagctca acggggctgc cctgatccag cagaagacgg atgaggcccc
agacttcaag gagttcgtca aaagattggc aatggatcct cggtgtaaag ggatgccact
ctctagtttt atactgaagc ctatgcaacg ggtaacaaga tacccactga tcattaaaaa
tatcctggaa aacacccctg aaaaccaccc ggaccacagc cacttgaagc acgccctgga
gaaggcggaa gagctctgtt cccaggtgaa cgaaggggtg cgggagaagg agaactctga
ccggctggag tggatccagg cccacgtgca gtgtgaaggc ctgtctgagc aacttgtgtt
caattcagtg accaattgct tggggccgcg caaatttctg cacagtggga agctctacaa
ggccaagagc aacaaggagc tgtatggctt ccttttcaac gacttcctcc tgctgactca
gatcacgaag cctttggggt cttctggcac cgacaaagtc ttcagcccca aatcaaacct
gcagtataaa atgtataaaa cacctatttt cctaaatgag gttctagtaa aattacccac
cgacccttct ggagacgagc ccatcttcca catctcccac attgaccgcg tctatactct
ccgagcagaa agcataaatg aaaggactgc ctgggtgcag aaaatcaaag ctgcttctga
actctacata gagactgaga aaaagaagcg cgagaaagcg tacctggtcc gttcccaaag
ggcaacaggc attggaaggt tgatggtgaa cgtggttgaa ggcatcgagt tgaaaccctg
tcggtcacat ggaaagagca acccgtactg tgaggtgacc atgggttccc agtgccacat
caccaagacg atccaggaca ctctgaaccc caagtggaat tccaactgcc agttcttcat
ccgagacctg gagcaggaag tcctctgcat cactgtgttc gagagggacc agttctcacc
agatgatttt ttgggtcgga cggagatccg tgtggcggac atcaagaaag accagggctc
caaaggtcca gttacgaagt gtcttctgct gcacgaagtc cccacgggag agattgtggt
ccgcttggac ctgcagttgt ttgatgagcc gtaggcagcg ggctcagggt gtgctcagca
gggtcccagc ccacggccac acatgctgtc tggaaattgt attccttttc taagaaacca
ccatttggta ttcagtcaca gggatatggg atggcaaaga caggcccctc aaagctccta
ggaatcattc tcgacaatcc tccctgcccc gaaacaattt cctgtttcat gaaacaaagc
tgtgttttcc tttgtcctca ctacaggtct cattatggct tctagggtcg ctgaaatccc
atagccctca acagggtgca gctgggagtc tagccccttc ccgggcttga gggatgggtc
tggttactat aaaatagatt tataaatgca atgtctatat ttttggagaa ctcatgtaac
cctcctgttt cttacatcca ccagtcccca agtagacttc ttggcctaca atgcccagtc
cttggtgtga gtttagaaac aattatgacg gtcctgtcat tgcttcagaa tcccatctct
cctgcaggga aatgctgcct agagctgatc actcggtgag acggtctgat caggccctgg
cttagctctt tgaagagctg gtctatggaa gtttccagca tgtgcaccgt tatagccgtt
ccttcccccc ctaggccttg tattaatata tgtcaatgaa aacacactgg tgtattgttg
cgtggattca gttctgattc ccagcatgct tagaatatgg tcacagaaag tcattatcta
gaaagtcacc cctctgctgg atcagatcac tacaggtcac tggaaaggca actttacaat
gttgggtcac tgggtctcgg ttggcagcca tgttggaaaa atctcttttg gctcggaggc
ctgtgatatt tcatagcagc agtcgttgct ggtgacctgt tctgtgcttg aatgtgctga
atcctgattg ttgtaggaca tttcaacagc tctttttggt acgttcccca aaaagccatg
tcctagatcc ccaaggcgt

配列番号６６　ヒトインターセクチン１（ＳＨ３ドメインタンパク質）（ＩＴＳＮ１）（ＮＰ＿００３０１５．２）

【０２５９】

【化９０】

MAQFPTPFGGSLDIWAITVEERAKHDQQFHSLKPISGFITGDQARNFFFQSGLPQPVLAQIWALADMNNDGRMDQ
VEFSIAMKLIKLKLQGYQLPSALPPVMKQQPVAISSAPAFGMGGIASMPPLTAVAPVPMGSIPVVGMSPTLVSSV
PTAAVPPLANGAPPVIQPLPAFAHPAATLPKSSSFSRSGPGSQLNTKLQKAQSFDVASVPPVAEWAVPQSSRLKY
RQLFNSHDKTMSGHLTGPQARTILMQSSLPQAQLASIWNLSDIDQDGKLTAEEFILAMHLIDVAMSGQPLPPVLP
PEYIPPSFRRVRSGSGISVISSTSVDQRLPEEPVLEDEQQQLEKKLPVTFEDKKRENFERGNLELEKRRQALLEQ
QRKEQERLAQLERAEQERKERERQEQERKRQLELEKQLEKQRELERQREEERRKEIERREAAKRELERQRQLEWE
RNRRQELLNQRNKEQEDIVVLKAKKKTLEFELEALNDKKHQLEGKLQDIRCRLTTQRQEIESTNKSRELRIAEIT
HLQQQLQESQQMLGRLIPEKQILNDQLKQVQQNSLHRDSLVTLKRALEAKELARQHLRDQLDEVEKETRSKLQEI
DIFNNQLKELREIHNKQQLQKQKSMEAERLKQKEQERKIIELEKQKEEAQRRAQERDKQWLEHVQQEDEHQRPRK
LHEEEKLKREESVKKKDGEEKGKQEAQDKLGRLFHQHQEPAKPAVQAPWSTAEKGPLTISAQENVKVVYYRALYP
FESRSHDEITIQPGDIVMVKGEWVDESQTGEPGWLGGELKGKTGWFPANYAEKIPENEVPAPVKPVTDSTSAPAP
KLALRETPAPLAVTSSEPSTTPNNWADFSSTWPTSTNEKPETDNWDAWAAQPSLTVPSAGQLRQRSAFTPATATG
SSPSPVLGQGEKVEGLQAQALYPWRAKKDNHLNFNKNDVITVLEQQDMWWFGEVQGQKGWFPKSYVKLISGPIRK
STSMDSGSSESPASLKRVASPAAKPVVSGEEFIAMYTYESSEQGDLTFQQGDVILVTKKDGDWWTGTVGDKAGVF
PSNYVRLKDSEGSGTAGKTGSLGKKPEIAQVIASYTATGPEQLTLAPGQLILIRKKNPGGWWEGELQARGKKRQI
GWFPANYVKLLSPGTSKITPTEPPKSTALAAVCQVIGMYDYTAQNDDELAFNKGQIINVLNKEDPDWWKGEVNGQ
VGLFPSNYVKLTTDMDPSQQWCSDLHLLDMLTPTERKRQGYIHELIVTEENYVNDLQLVTEIFQKPLMESELLTE
KEVAMIFVNWKELIMCNIKLLKALRVRKKMSGEKMPVKMIGDILSAQLPHMQPYIRFCSRQLNGAALIQQKTDEA

【０２６０】

【化９１】

PDFKEFVKRLAMDPRCKGMPLSSFILKPMQRVTRYPLIIKNILENTPENHPDHSHLKHALEKAEELCSQVNEGVR
EKENSDRLEWIQAHVQCEGLSEQLVFNSVTNCLGPRKFLHSGKLYKAKSNKELYGFLFNDFLLLTQITKPLGSSG
TDKVFSPKSNLQYKMYKTPIFLNEVLVKLPTDPSGDEPIFHISHIDRVYTLRAESINERTAWVQKIKAASELYIE
TEKKKREKAYLVRSQRATGIGRLMVNVVEGIELKPCRSHGKSNPYCEVTMGSQCHITKTIQDTLNPKWNSNCQFF
IRDLEQEVLCITVFERDQFSPDDFLGRTEIRVADIKKDQGSKGPVTKCLLLHEVPTGEIVVRLDLQLFDEP

配列番号６７　ヒトホルボール１２ミリステート１３アセテート誘導タンパク質１（ＰＭＡＩＰ１）（ＮＭ＿０２１１２７）

【０２６１】

【化９２】

actggacaaa agcgtggtct ctggcgcggg gatctcagag tttcccgggc actcaccgtg
tgtagttggc atctccgcgc gtccggacac ccgatcccag catccctgcc tgcaggactg
ttcgtgttca gctcgcgtcc tgcagctgtc cgaggtgctc cagttggagg ctgaggttcc
cgggctctgt agctgagtgg gcggcggcac cggcggagat gcctgggaag aaggcgcgca
agaacgctca accgagcccc gcgcgggctc cagcagagct ggaagtcgag tgtgctactc
aactcaggag atttggagac aaactgaact tccggcagaa acttctgaat ctgatatcca
aactcttctg ctcaggaacc tgactgcatc aaaaacttgc atgaggggac tccttcaaaa
gagttttctc aggaggtgca cgtttcatca atttgaagaa agactgcatt gtaattgaga
ggaatgtgaa ggtgcattca tgggtgccct tggaaacgga agatggaata catcaaagtg
aatttctgtt caagttttcc cagattatca ttctttggga tgagagaaca ttataaaacc
actttgttta ttttaaagca agaatggaag acccttgaaa ataaagaagt aattattgac
acatttcttt tttacttaga gaatcgttct agtgtttttg ccgaagatta ccgctggcct
actgtgaagg gagatgacct gtgattagac tgggcggctg gggagaaaca gttcagtgca
ttgttgttgt tgctgttttt ggtgttttgc ttttcagtgc caactcagca cattgtatat
gattcggttt atacatatta ccttgttata atgaaaaaac tcattctgag aacactgaaa
tgttatactc agtgttgatt tcttcggtca ctacacaacg taaaatcatt tgtttctttt
gactcaaatt gtattgcttc tgttcagatg atctttcatt caatgtgttc ctgttgggcg
ttactagaaa ctatggaaaa ctggaaaata actttgaaaa aattggataa agtataggag
ggttacttgg ggccagtaaa tcagtagact gaacattcaa tataataaaa gaacatgggg
attttgtata accagggata ataaaaagaa aaaagaagtt aatttttaat tgatgttttt
gaaacttagt agaacaaata ttcagaagta acttgataag atatgaatgt ttctaaagaa
gtttctaaag gttcggaaaa tgctccttgt cacattagtg tgcatcctac aaaaagtgat
ctcttaatgt aaattaagaa tattttcata attggaatat acttttctta aaaaaaagga
acagttagtt ctcatctaga atgaaagttc catatatgca ttggtgaata tatatgtata
cacatactta catacttata tgggtatctg tatagataat ttgtattaga gtattatata
gcttcttagt agggtctcaa gtaagtttca ttttttttat ctgggctata tacagtcctc
aaataaataa tgtcttgatt ttatttcagc aggaataatt ttatttattt tgcctattta
taattaaagt atttttcttt agtttgaaaa tgtgtattaa agttacattt ttgagttaca
agagtcttat aactacttga atttttagtt aaaatgtctt aatgtaggtt gtagtcactt
tagatggaaa attacctcac atctgttttc ttcagtatta cttaagattg tttatttagt
ggtagagagt ttttttttte agcctagagg cagctatttt accatctggt atttatggtc
taatttgtat ttaaacatat gcacacatat aaaagttgat actgtggcag taaactatta
aaagttttca ctgttcaaaa aaaaaaaaaa aaaa

配列番号６８　ヒトホルボール１２ミリステート１３アセテート誘導タンパク質１（ＰＭＡＩＰ１）（ＮＰ＿０６６９５０．１）

【０２６２】

【化９３】

MPGKKARKNAQPSPARAPAELEVECATQLRRFGDKLNFRQKLLNLISKLFCSGT

配列番号６９　ヒト膜貫通タンパク質４７（ＴＭＥＭ４７）（ＮＭ＿０３１４４２）

【０２６３】

【化９４】

ggcagagcgc ggcgcggggc cggcggcgaa ggtccggggt ggaatcgacg tcgctgcggc
tgccgacgac ccacacccgg ccggccgcct ccgcagaccc accttggccg cgcggcaggg
ggcgcgcaga gccccgaggg agcgagtccc cgcgcgtggc agctcggcgg cttctccctt
cgggaggtcc ggctcccggc tctccggacc cgcctggcgt cctcgcctgc ggcggggcgg
acgacagcgg cgcccaggaa tggcttcggc gggcagcggc atggaggagg tgcgcgtgtc
ggtgctgacc cccttgaagc tggtcgggct ggtgtgcatc ttcctggcgc tgtgtctgga
cctgggggcg gtgctgagcc cggcctgggt cacagctgac caccagtact acctgtcgtt
gtgggagtcc tgccgcaaac ccgccagctt ggacatctgg cactgcgagt ccacgctcag
cagcgattgg cagattgcta ctctggcttt actcctgggc ggcgctgcca tcattctcat
tgcattcctg gtgggtttga tttctatctg cgtgggatct cgaaggcgtt tctatagacc
tgttgcggtc atgcttttg cagcagttgt tttacaggtt tgcagcctgg tcctttaccc
aatcaagttc attgaaactg tgagcttgaa aatttaccat gagttcaact ggggttatgg

【０２６４】

【化９５】

cctggcctgg ggtgcaacta tattttcgtt tgggggtgcc atcctttatt gcctgaaccc
taagaactat gaagactact actagaacca atagtctcaa agtaaaaaca accaccacca
tccaacaaaa ggattacgtc tgcatctttt ctaacttact attttctaaa acacttgtgg
agcatcaagc agtttgctca gttgatttaa tctttttttgc cttttggctg tcaacatcat
aaccagcttt tacatccatt ttagaaatct gcacaaatta agagagctga ttagacatag
gcaaatgctg caaacttcca atatgttcat atcgtttttc ttgacaaatg aagggtctat
atgacagcaa ccattgtgag aaactagttg gaatgagatt tgcctcaatc tcctattgcc
tgcaggggag cagttggcat aagcaacatt tagaagttcc tttgcgctga caaggattcc
actgttagag cccttaccgc ctgcttatcc tacccaatga ctacattggc tgttggttat
ttgcttgagt gagcccttga aaaatgaact gcccttcagc atctaatggg agttgtgaat
gtaactggtt aatgatacac attccacctt caggaacact ctttttaatg ggaggttatg
ctttggcaat cagcgtctcc ctgggaagag agtcaagact tggagacatg tgcttctcat
tatgtggtta gaaattggtg cctcagccct atctagactg gggaaaaatt gaggatctct
gtttttcctg gggcaaacag aaagaaatct gcatgagttg cttttgtacc ctttaaatca
tttgccaaac attgcagcaa acaagtgtgc gtatgtaaca agcttcactg tttttataga
aggtgaacca ttagtataaa tggtaataag ttgttcccta accctccaca tacatttgcc
tatcacacgt aaaattaata tttactctag tgaagtggtt tgagcactaa ccttgtacac
attgttaaga ggcttagatt ggtattcata cttatttacc atacaaaagt atggtacctt
aaagcttttg ctctatgttc tttactgttt cactggaaag tgtcaataga gttgcctaag
aataaaaatt gaaatggtgt taatctgaaa attaatgatt ctctgtaagc actgtagttg
aaaagagagt agcaattagg atgatcattt tgtgtaaaat tcattaaaat agaaggctgc
tatttttgc aagtatttta aatgtcttca ttttttaag aaaggaatag cgatagattt
atataaatat ctaaatgtct cagtagagga gtagaattca tctggttatc acctggtcct
ctgaagttaa ctgatgggct aaccgatttg tgcacacact taggatggat ttatgttaag
ggaattactt actgactgtt caatggaagg aagtattaat aatagggaat aagtttgcaa
ctaatctcat gctgcaaact tgtgttaatt ctgtttaata tacaaatttg gatagcttaa
ttataaacat atttttatat caaatataca gttctaatat aaaagttata aataattatt
tttgttaaca aagacactaa aacagtatgt tctggttttg gccctcttgc agaaagaagc
attagaaaaa ttactttaaa agtagctata tgttactgta ttgcaaaatc tgttaagagc
aggaccacat cgatagtatt taataatttg ttttacctcc caaaacacag ttcttctttc
agcttgtctt aagaatggtt gccaaaaaca acagccaaaa aaaaaaaacc tattttatta
tccaaatgct agaaaacaca catgaatttt ctataaaatc acgaatatga agtaccaggt
ttagtcttac tttagcaatg atagacaaaa gcgaataaat acatcacaga cagaaacctt
tataaaaata tatgattcta taaagaatca ttagaaatta tgagtggaaa ttctccagaa
agatagtatt atagagtctt ttgaagcaat tttttgagaa atagtaaaat ctggggcaga
gtgtcttgca gttaattgca tattgtcaga gcagcatgag aaatatgata tttggatagg
gatttcagca actaaacatt ctctgttctg agatctcttt attcctgaat aatgaaagaa
tagtactttg gtgctgacac caatgaggca cttctcttgg tcctagtaga ggatgcagtg
tactgttaaa ccaatatcat cacatctcga gtcttatcaa gttttcattc tctgtcaata
tgacaagctc aaagtgacag aatatgttat aggttgaagc acacatattt gcagtttact
gaaaagtaga tttcttatgt gactttttc ccttctcagc aaagagccct acactagatt
tctaccatca ctaatatttg gaagtatttc attactaaca atctcagtac aacatgaaaa
ttgttgcttc tcatctaaaa tacaattttg tctatcagaa taaacacaag tgaaattttc
acctacatta acattatgtc tttgcagctt taggtttgtt agatgtgttc ttaagcataa
tttttagcca caaacccatt gttagataga tatctatgga tatagatcta catctataga
tatagatata cacacatata tatactcaca cacatatagc ataaaatact cagcagggct
agttattccg atttcttgca caattattta gctttttgta agttcaacat gtaaatttta
aagacataaa tatagagaga cttatgtgtt tgaatataaa tgatatatat ggattagcat
gtacctgtat attattaaac atgcaatgaa ctgactggta agtgacgtct aattgtatgg
ctagcaatgt aatttattca gactgtattt ttgtacagag cagtgcactc taacctatgc
ctctgtgtcc tctttaatgc ctaaagctgt gcctagaaat ttcatctgtc ttaaaagtaa
aatatacttc atgctgttta tgctattagt ttctgtactg ctattctata tttattattt
ttaaatatat gacatgttta ctacttaaac atgaattcat ggtatcctgg ttatttttt
taagtcatct gggggaaaac ctgtttatca ctccagtgat tttgagtttg cagtttcaca
atcagttctt catttcatga tttttgtagt tgacatgaag tcatctatgt ggaaaaaaat
aaaaataaaa gtgatttcac ggatgtggtt tgaaaaaaaa aaaaaaaa

配列番号７０　ヒト膜貫通タンパク質４７（ＴＭＥＭ４７）（ＮＰ＿１１３６３０．１）

【０２６５】

【化９６】

MASAGSGMEEVRVSVLTPLKLVGLVCIFLALCLDLGAVLSPAWVTADHQYYLSLWESCRKPASLDIWHCESTLSS
DWQIATLALLLGGAAIILIAFLVGLISICVGSRRRFYRPVAVMLFAAVVLQVCSLVLYPIKFIETVSLKIYHEFN
WGYGLAWGATIFSFGGAILYCLNPKNYEDYY

配列番号７１　ヒトインターロイキン１１（ＩＬ１１）（ＮＭ＿０００６４１）

【０２６６】
【化９７】

gctcagggca catgcctccc ctccccaggc cgcggcccag ctgaccctcg gggctccccc
ggcagcggac agggaagggt taaaggcccc cggctccctg ccccctgccc tggggaaccc
ctggccctgt ggggacatga actgtgtttg ccgcctggtc ctggtcgtgc tgagcctgtg
gccagataca gctgtcgccc ctgggccacc acctggcccc cctcgagttt ccccagaccc
tcgggccgag ctggacagca ccgtgctcct gacccgctct ctcctggcgg acacgcggca
gctggctgca cagctgaggg acaaattccc agctgacggg gaccacaacc tggattccct
gcccaccctg gccatgagtg cgggggcact gggagctcta cagctcccag gtgtgctgac
aaggctgcga gcggacctac tgtcctacct gcggcacgtg cagtggctgc gccgggcagg
tggctcttcc ctgaagaccc tggagcccga gctgggcacc ctgcaggccc gactggaccg
gctgctgcgc cggctgcagc tcctgatgtc ccgcctggcc ctgccccagc cacccccgga
cccgccggcg cccccgctgg cgcccccctc ctcagcctgg gggggcatca gggccgccca
cgccatcctg gggggggctgc acctgacact tgactgggcc gtgaggggac tgctgctgct
gaagactcgg ctgtgacccg gggcccaaag ccaccaccgt ccttccaaag ccagatctta
tttatttatt tatttcagta ctgggggcga aacagccagg tgatcccccc gccattatct
ccccctagtt agagacagtc cttccgtgag gcctgggggg catctgtgcc ttatttatac
ttatttattt caggagcagg ggtgggaggc aggtggactc ctgggtcccc gaggaggagg
ggactggggt cccggattct tgggtctcca agaagtctgt ccacagactt ctgccctggc
tcttccccat ctaggcctgg gcaggaacat atattattta tttaagcaat tacttttcat
gttggggtgg ggacggaggg gaaagggaag cctgggtttt tgtacaaaaa tgtgagaaac
ctttgtgaga cagagaacag ggaattaaat gtgtcataca tatccacttg agggcgattt
gtctgagagc tggggctgga tgcttgggta actggggcag ggcaggtgga ggggagacct
ccattcaggt ggaggtcccg agtgggcggg gcagcgactg ggagatgggt cggtcaccca
gacagctctg tggaggcagg gtctgagcct tgcctggggc cccgcactgc atagggcctt
ttgtttgttt tttgagatgg agtctcgctc tgttgcctag gctggagtgc agtgaggcaa
tctgaggtca ctgcaacctc cacctcccgg gttcaagcaa ttctcctgcc tcagcctccc
gattagctgg gatcacaggt gtgcaccacc atgcccagct aattatttat ttcttttgta
tttttagtag agacagggtt tcaccatgtt ggccaggctg gtttcgaact cctgacctca
ggtgatcctc ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta caggtgtgag ccaccacacc
tgacccatag gtcttcaata aatatttaat ggaaggttcc acaagtcacc ctgtgatcaa
cagtacccgt atgggacaaa gctgcaaggt caagatggtt cattatggct gtgttcacca
tagcaaactg gaaacaatct agatatccaa cagtgagggt taagcaacat ggtgcatctg
tggatagaac gccacccagc cgcccggagc agggactgtc attcagggag gctaaggaga
gaggcttgct tgggatatag aaagatatcc tgacattggc caggcatggt ggctcacgcc
tgtaatcctg gcactttggg aggacgaagc gagtggatca ctgaagtcca agagttcgag
accggcctgc gagacatggc aaaaccctgt ctcaaaaaag aaagaatgat gtcctgacat
gaaacagcag gctacaaaac cactgcatgc tgtgatccca attttgtgtt tttctttcta
tatatggatt aaaacaaaaa tcctaaaggg aaatacgcca aaatgttgac aatgactgtc
tccaggtcaa aggagagagg tgggattgtg ggtgactttt aatgtgtatg attgtctgta
ttttacagaa tttctgccat gactgtgtat tttgcatgac acattttaaa aataataaac
actatttttа gaat

配列番号７２　ヒトインターロイキン１１（ＩＬ１１）（ＮＰ＿０００６３２．１）
【０２６７】
【化９８】

MNCVCRLVLVVLSLWPDTAVAPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNLDSL
PTLAMSAGALGALQLPGVLTRLRADLLSYLRHVQWLRRAGGSSLKTLEPELGTLQARLDRLLRRLQLLMSRLALP
QPPPDPPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLLKTRL

配列番号７３　ヒトケモカイン（Ｃモチーフ）リガンド２（ＸＣＬ２）（ＮＭ＿００３１７５）
【０２６８】
【化９９】

agctcagcgg gacctcagcc atgagacttc tcatcctggc cctccttggc atctgctctc
tcactgcata cattgtggaa ggtgtaggga gtgaagtctc acataggagg acctgtgtga
gcctcactac ccagcgactg ccagttagca gaatcaagac ctacaccatc acggaaggct
ccttgagagc agtaatttttt attaccaaac gtggcctaaa agtctgtgct gatccacaag
ccacgtgggt gagagacgtg gtcaggagca tggacaggaa atccaacacc agaaataaca
tgatccagac caagccaaca ggaacccagc aatcgaccaa tacagctgtg accctgactg
gctagtagtc tctggcaccc tgtccgtctc cagccagcca gctcatttca ctttacaccc

【０２６９】

【化１００】

tcatggactg agattatact caccttttat gaaagcactg catgaataaa attattcctt
tgtattttta cttttaaatg tcttctgtat tcacttatat gttctaatta ataaattatt
tattattaag aa

配列番号７４　ヒトケモカイン（Ｃモチーフ）リガンド２（ＸＣＬ２）（ＮＰ＿００３１６６．１）

【０２７０】

【化１０１】

MRLLILALLGICSLTAYIVEGVGSEVSHRRTCVSLTTQRLPVSRIKTYTITEGSLRAVIFITKRGLKVCADPQAT
WVRDVVRSMDRKSNTRNNMIQTKPTGTQQSTNTAVTLTG

配列番号７４　ヒトプロスタグランジンＥ受容体４（サブタイプＥＰ４）（ＰＴＧＥＲ４）（ＮＭ＿０００９５８）

【０２７１】

【化１０２】

gcgagagcgg agctccaagc ccggcagccc gagaggaaga tgaacagccc caggccagag
cctctggcag agtggacccc gagccgcccc caggtagcca ggagcggcct cagcggcagc
cgcaaactcc agtagccgcc cgtgctgccc gtggctgggg cggagggcag ccagagctgg
ggaccaaggc tccgcgccac ctgcgcgcac agcctcacac ctgaacgctg tcctcccgca
gacgagaccg gcgggcactg caaagctggg actcgtcttt gaaggaaaaa aaatagcgag
taagaaatcc agcaccattc ttcactgacc catcccgctg cacctcttgt ttcccaagtt
tttgaaagct ggcaactctg acctcggtgt ccaaaaatcg acagccactg agaccggctt
tgagaagccg aagatttggc agtttccaga ctgagcagga caaggtgaaa gcaggttgga
ggcgggtcca ggacatctga gggctgaccc tgggggctcg tgaggctgcc accgctgctg
ccgctacaga cccagccttg cactccaagg ctgcgcaccg ccagccacta tcatgtccac
tcccggggtc aattcgtccg cctccttgag ccccgaccgg ctgaacagcc cagtgaccat
cccggcggtg atgttcatct tcggggtggt gggcaacctg gtggccatcg tggtgctgtg
caagtcgcgc aaggagcaga aggagacgac cttctacacg ctggtatgtg ggctggctgt
caccgacctg ttgggcactt tgttggtgag cccggtgacc atcgccacgt acatgaaggg
ccaatggccc gggggccagc cgctgtgcga gtacagcacc ttcattctgc tcttcttcag
cctgtccggc ctcagcatca tctgcgccat gagtgtcgag cgctacctgg ccatcaacca
tgcctatttc tacagccact acgtggacaa gcgattggcg ggcctcacgc tctttgcagt
ctatgcgtcc aacgtgctct tttgcgcgct gcccaacatg ggtctcggta gctcgcggct
gcagtaccca gacacctggt gcttcatcga ctggaccacc aacgtgacgg cgcacgccgc
ctactcctac atgtacgcgg gcttcagctc cttcctcatt ctcgccaccg tcctctgcaa
cgtgcttgtg tgcggcgcgc tgctccgcat gcaccgccag ttcatgcgcc gcacctcgct
gggcaccgag cagcaccacg cggccgcggc cgcctcggtt gcctcccggg gccaccccgc
tgcctcccca gccttgccgc gcctcagcga ctttcggcgc cgccggagct tccgccgcat
cgcgggcgcc gagatccaga tggtcatctt actcattgcc acctccctgg tggtgctcat
ctgctccatc ccgctcgtgg tgcgagtatt cgtcaaccag ttatatcagc caagtttgga
gcgagaagtc agtaaaaatc cagatttgca ggccatccga attgcttctg tgaaccccat
cctagacccc tggatatata tcctcctgag aaagacagtg ctcagtaaag caatagagaa
gatcaaatgc ctcttctgcc gcattggcgg gtcccgcagg gagcgctccg gacagcactg
ctcagacagt caaaggacat cttctgccat gtcaggccac tctcgctcct tcatctcccg
ggagctgaag gagatcagca gtacatctca gaccctcctg ccagacctct cactgccaga
cctcagtgaa aatggccttg gaggcaggaa tttgcttcca ggtgtgcctg gcatgggcct
ggcccaggaa gacaccacct cactgaggac tttgcgaata tcagagacct cagactcttc
acagggtcag gactcagaga gtgtcttact ggtggatgag gctggtggga gcggcagggc
tgggcctgcc cctaagggga gctccctgca agtcacattt cccagtgaaa cactgaactt
atcagaaaaa tgtatataat aggcaaggaa agaaatacag tactgtttct ggacccttat
aaaatcctgt gcaatagaca catacatgtc acatttagct gtgctcagaa gggctatcat
catcctacaa ctcacattag agaacatcct ggcttttgag cacttttcaa acaatcaagt
tgactcacgt gggtcctgag gcctgcagca cgtcggatgc taccccacta tgacagagga
ttgtggtcac aacttgatgg ctgcgaagac ctaccctccg tttttctact agataggagg
atggtagaag tttggctgct gtcataacat ccagagcttt gtcgtatttg gcacacagca
gaggcccaga tattagaaag gctctattcc aataaactat gaggactgcc ttatggatga
tttaagtgtc tcactaaagc atgaaatgtg aatttttatt gttgtacata cgatttaagg
tatttaaagt attttcttct ctgtgagaag gtttattgtt aatacaaggt ataataaaat
tatcgcaacc cctctccttc cagtataacc agctgaagtt gcagatgtta gatatttttc
ataaacaagt tcgagtcaaa gttgaaaatt catagtaaga ttgatatcta taaaatagat
ataaattttt aagagaaaga atttagtatt atcaaaggga taaagaaaaa aatactattt
aagatgtgaa aattacagtc caaaatactg ttctttccag gctatgtata aaatacatag
tgaaaattgt ttagtgatat tacatttatt tatccagaaa actgtgattt caggagaacc
taacatgctg gtgaatattt tcaacttttt ccctcactaa ttggtacttt taaaaacata
acataaattt tttgaagtct ttaataaata acccataatt gaagtgtata atataaaaaa

【０２７２】

【化１０３】

ttttaaaaat ctaagcagct tattgtttct ctgaaagtgt gtgtagtttt actttcctaa
ggaattacca agaatatcct ttaaaattta aaaggatggc aagttgcatc agaaagcttt
attttgagat gtaaaaagat tcccaaacgt ggttacatta gccattcatg tatgtcagaa
gtgcagaatt ggggcactta atggtcacct tgtaacagtt ttgtgtaact cccagtgatg
ctgtacacat atttgaaggg tctttctcaa agaaatatta agcatgtttt gttgctcagt
gtttttgtga attgcttggt tgtaattaaa ttctgagcct gatattgata tggttttaag
aagcagttgt accaagtgaa attatttttgg agattataat aaatatatac attcaaaaaa
aaaaaaaaaa aa

配列番号７６　ヒトプロスタグランジンＥ受容体４（サブタイプＥＰ４）（ＰＴＧＥＲ４）（ＮＰ＿０００９４９．１）

【０２７３】
【化１０４】

MSTPGVNSSASLSPDRLNSPVTIPAVMFIFGVVGNLVAIVVLCKSRKEQKETTFYTLVCGLAVTDLLGTLLVSPV
TIATYMKGQWPGGQPLCEYSTFILLFFSLSGLSIICAMSVERYLAINHAYFYSHYVDKRLAGLTLFAVYASNVLF
CALPNMGLGSSRLQYPDTWCFIDWTTNVTAHAAYSYMYAGFSSFLILATVLCNVLVCGALLRMHRQFMRRTSLGT
EQHHAAAAASVASRGHPAASPALPRLSDFRRRRSFRRIAGAEIQMVILLIATSLVVLICSIPLVVRVFVNQLYQP
SLEREVSKNPDLQAIRIASVNPILDPWIYILLRKTVLSKAIEKIKCLFCRIGGSRRERSGQHCSDSQRTSSAMSG
HSRSFISRELKEISSTSQTLLPDLSLPDLSENGLGGRNLLPGVPGMGLAQEDTTSLRTLRISETSDSSQGQDSES
VLLVDEAGGSGRAGPAPKGSSLQVTFPSETLNLSEKCI

配列番号７７　ヒトカスパーゼ２、アポトーシス関連システインペプチダーゼ（神経前駆体細胞発現、発生的に下方制御される　２）（ＣＡＳＰ２）（ＮＭ＿０３２９８２）

【０２７４】
【化１０５】

gggtggcctg gtgtgtgggc gcggcagggc gcaggcgcag gcgcagtgtg cgtccgcgtc
tgaggggagg gatgtggggg aagcgacggc ccccggtttg tttgggctgt gggcggtgcg
cagcggagag cccgggaaaa gcgggaaatg gcggcgccga gcgcggggtc ttggtccacc
ttccagcaca aggagctgat ggccgctgac aggggacgca ggatattggg agtgtgtggc
atgcatcctc atcatcagga aactctaaaa aagaaccgag tggtgctagc caaacagctg
ttgttgagcg aattgttaga acatcttctg gagaaggaca tcatcacctt ggaaatgagg
gagctcatcc aggccaaagt gggcagtttc agccagaatg tggaactcct caacttgctg
cctaagaggg gtccccaagc ttttgatgcc ttctgtgaag cactgaggga gaccaagcaa
ggccacctgg aggatatgtt gctcaccacc ctttctgggc ttcagcatgt actcccaccg
ttgagctgtg actacgactt gagtctccct tttccggtgt gtgagtcctg tccccctttac
aagaagctcc gcctgtcgac agatactgtg gaacactccc tagacaataa agatggtcct
gtctgccttc aggtgaagcc ttgcactcct gaattttatc aaacacactt ccagctggca
tataggttgc agtctcggcc tcgtggccta gcactggtgt tgagcaatgt gcacttcact
ggagagaaag aactggaatt tcgctctgga ggggatgtgg accacagtac tctagtcacc
ctcttcaagc ttttgggcta tgacgtccat gttctatgtg accagactgc acaggaaatg
caagagaaac tgcagaattt tgcacagtta cctgcacacc gagtcacgga ctcctgcatc
gtggcactcc tctcgcatgg tgtggagggc gccatctatg gtgtggatgg gaaactgctc
cagctccaag aggtttttca gctctttgac aacgccaact gcccaagcct acagaacaaa
ccaaaaatgt tcttcatcca ggcctgccgt ggagatgaga ctgatcgtgg ggttgaccaa
caagatggaa agaaccacgc aggatcccct gggtgcgagg agagtgatgc cggtaaagaa
aagttgccga agatgagact gcccacgcgc tcagacatga tatgcggcta tgcctgcctc
aaagggactg ccgccatgcg gaacaccaaa cgaggttcct ggtacatcga ggctcttgct
caagtgtttt ctgagcgggc ttgtgatatg cacgtggccg acatgctggt taaggtgaac
gcacttatca aggatcggga aggttatgct cctggcacag aattccaccg gtgcaaggag
atgtctgaat actgcagcac tctgtgccgc cacctctacc tgttcccagg acaccctccc
acatgatgtc acctccccat catccacgcc aagtggaagc cactggacca caggaggtgt
gatagagcct ttgatcttca ggatgcacgg tttctgttct gccccctcag ggatgtggga
atctcccaga cttgtttcct gtgcccatca tctctgcctt tgagtgtggg actccaggcc
agctcctttt ctgtgaagcc ctttgcctgt agagccagcc ttggttggac ctattgccag
gaatgtttca gctgcagttg aagagcctga caagtgaagt tgtaaacaca gtgtggttat
ggggagaggg catataaatt ccccatattt gtgttcagtt ccagcttttg tagatggcac
tttagtgatt gcttttatta cattagttaa gatgtctgag agaccatctc ctatctttta
tttcattcat atcctccgcc ctttttgtcc tagagtgaga gtttggaagg tgtccaaatt
taatgtagac attatctttt ggctctgaag aagcaaacat gactagagac gcaccttgct
gcagtgtcca gaagcggcct gtgcgttccc ttcagtactg cagcgccacc cagtggaagg
acactcttgg ctcgtttggg ctcaaggcac cgcagcctgt cagccaacat tgccttgcat
ttgtacctta ttgatctttg cccatggaag tctcaaagat ctttcgttgg ttgtttctct
gagctttgtt actgaaatga gcctcgtggg gagcatcaga gaaggccagg aagaatggtg

【０２７５】

【化１０６】

tgtttcccta gactctgtaa ccacctctct gtctttttcc ttcctgagaa acgtccatct
ctctccctta ctattcccac tttcattcaa tcaacctgca cttcatatct agatttctag
aaaagcttcc tagcttatct ccctgcttca tatctctccc ttctttacct tcatttcatc
ctgttggctg ctgccaccaa atctgtctag aatcctgctt tacaggatca tgtaaatgct
caaagatgta atgtagttct ttgttcctgc tttctctttc agtattaaac tctcctttga
tattatgtgg cttttatttc agtgccatac atgttattgt tttcaaccta gaaaccttta
tccctgctta tctgaaactt cccaacttcc ctgttcttta agacttttt ttttttttt
ttttttttg agacagagtc tcgctctgtc gcccaggctg gagggcagtg gcacgatctc
agctcactgc aagctccaac tcccgggttc acgccattct cctgcctcag ccttccaagt
agctgggact acaggtgccc gccaccgtgc ccggctaatt tttttgtatt tttagtagag
acagggtttc accatgttag ccgggatggt cttgatctcc tgacctcatg atccacccac
ctcagcctcc caaagtgttg ggattacagg cgtgagccac tgcgcccggg caagacctt
ttttaaaaaa aaaaaaaaaa aaacttccat tctttcttcc tccagtctgt tctcacataa
cagagtagtt ttggttttta attttttttg gttgtttgct gttttttgtt ttttaaggtg
agttctcact atgtttctca gactggtctc gaactcctgg cctcaagcca tcttcccgcc
tcagcctctc aaatagctgg gcttacaggc atgagccacc acacctggcc aggatttggt
tgtttaaata taaatctgat caccccccctg cttagaaccc ttctgctttc tattacccct
catttaaaat gtaaactctt caccttggtt tatgagaact ggttcttgcc ttccccttga
acctcattaa atggtgattt cttgctaagc tccagcccga gtggtctcct ctcagcttct
aattttgtgc tctttcctgc ccttttcctg ggccttctca gctctccacc cccaccactc
ttgactcagg tggtgtcctt cttcctcaag tcttgacaat tcccgggccc ttcagtccct
gagcagtcta cttctgtgtc tgtcaccaca tcttgtcttt tcccctcatt gcatttattg
cagtttatat atatgctact tttacttgtt catttctgtc tcccctacca ggctgtaaat
gagggcagaa accttgtttg ttttattcac catcatgtac caagtgcttg gcacatagtg
ggccttcatt aaatgtttgt tgaataaaag agggaagaag gcaagccaac cttagctaca
atcctacctt ttgataaaat gttccttttg acaatataca cggattatta tttgtacttt
gtttttccat gtgttttgct tttatccact ggcatttta gctccttgaa gacatatcat
gtgtgagata acttccttca catctcccat ggtccctagc aaaatgctag gcctgtagta
gtcaaggtgc tcaataaata tttgtttggg tggtttgtga gccttgctgc caagtcctgc
ctttgggtcg acatagtatg gaagtatttg agagagagaa cctttccact cccactgcca
ggatttttgta ttgccatcgg gtgccaaata aatgctcata tttattaaaa aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号７８　ヒトカスパーゼ２、アポトーシス関連システインペプチダーゼ（神経前駆体細胞発現、発生的に下方制御される　２）（ＣＡＳＰ２）（ＮＰ＿１１６７６４．２）

【０２７６】

【化１０７】

MAAPSAGSWSTFQHKELMAADRGRRILGVCGMHPHHQETLKKNRVVLAKQLLLSELLEHLLEKDIITLEMRELIQ
AKVGSFSQNVELLNLLPKRGPQAFDAFCEALRETKQGHLEDMLLTTLSGLQHVLPPLSCDYDLSLPFPVCESCPL
YKKLRLSTDTVEHSLDNKDGPVCLQVKPCTPEFYQTHFQLAYRLQSRPRGLALVLSNVHFTGEKELEFRSGGDVD
HSTLVTLFKLLGYDVHVLCDQTAQEMQEKLQNFAQLPAHRVTDSCIVALLSHGVEGAIYGVDGKLLQLQEVFQLF
DNANCPSLQNKPKMFFIQACRGDETDRGVDQQDGKNHAGSPGCEESDAGKEKLPKMRLPTRSDMICGYACLKGTA
AMRNTKRGSWYIEALAQVFSERACDMHVADMLVKVNALIKDREGYAPGTEFHRCKEMSEYCSTLCRHLYLFPGHP
PT

配列番号７９　ヒトキラー細胞免疫グロブリン様受容体、２ドメイン、短い細胞質テイル１（ＫＩＲ２ＤＳ１）（ＮＭ＿０１４５１２）

【０２７７】

【化１０８】

caccggcagc accatgtcgc tcacggtcgt cagcatggcg tgtgttgggt tcttcttgct
gcaggggggcc tggccacatg agggagtcca cagaaaacct tccctcctgg cccacccagg
tcgcctggtg aaatcagaag agacagtcat cctgcaatgt tggtcagatg tcatgtttga
acacttcctt ctgcacagag aggggatgtt taacgacact ttgcgcctca ttggagaaca
ccatgatggg gtctccaagg ccaacttctc catcagtcgc atgaagcaag acctggcagg
gacctacaga tgctacggtt ctgttactca ctccccctat cagttgtcag ctcccagtga
ccctctggac atcgtgatca taggtctata tgagaaacct tctctctcag cccagccggg
ccccacggtt ctggcaggag agaatgtgac cttgtcctgc agctcccgga gctcctatga
catgtaccat ctatccaggg aaggggaggc ccatgaacgt aggctccctg cagggaccaa
ggtcaacgga acattccagg ccaactttcc tctgggccct gccacccatg gagggaccta
cagatgcttc ggctctttcc gtgactctcc atacgagtgg tcaaagtcaa gtgacccact
gcttgtttct gtcacaggaa acccttcaaa tagttggcct tcacccactg aaccaagctc
cgaaaccggt aaccccagac acctacatgt tctgattggg acctcagtgg tcaaaatccc
tttcaccatc ctcctcttct ttctccttca tcgctggtgc tccgacaaaa aaaatgctgc
tgtaatggac caagagcctg cagggaacag aacagtgaac agcgaggatt ctgatgaaca

【０２７８】
【化１０９】

agaccatcag gaggtgtcat acgcataatt ggatcactgt gttttcacac agagaaaaat
cactcgccct tctgagaggc ccaagacacc cccaacagat accagcatgt acatagaact
tccaaatgct gagcccagat ccaaagttgt cttctgtcca cgagcaccac agtcaggcct
tgaggggatc ttctagggag a

配列番号８０　ヒトキラー細胞免疫グロブリン様受容体、２ドメイン、短い細胞質テイル１（ＫＩＲ２ＤＳ１）（ＮＰ＿０５５３２７．１）
【０２７９】
【化１１０】

MSLTVVSMACVGFFLLQGAWPHEGVHRKPSLLAHPGRLVKSEETVILQCWSDVMFEHFLLHREGMFNDTLRLIGE
HHDGVSKANFSISRMKQDLAGTYRCYGSVTHSPYQLSAPSDPLDIVIIGLYEKPSLSAQPGPTVLAGENVTLSCS
SRSSYDMYHLSREGEAHERRLPAGTKVNGTFQANFPLGPATHGGTYRCFGSFRDSPYEWSKSSDPLLVSVTGNPS
NSWPSPTEPSSETGNPRHLHVLIGTSVVKIPFTILLFFLLHRWCSDKKNAAVMDQEPAGNRTVNSEDSDEQDHQE
VSYA

配列番号８１　ヒトマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ２（ＭＡＰ４Ｋ２）（ＮＭ＿００４５７９）
【０２８０】

【化１１１】

cagagccacg ggcgcccgcc ccgccccgcg ccgccccgcg ccggctccgc agctcgcgcc
cgcccgcctg ccggcccgcc cggcgccggg ccatggcgct gctgcgggat gtgtcgctgc
aggacccgcg ggaccgcttc gagctgctgc agcgcgtggg ggccgggacc tatggcgacg
tctacaaggc ccgcgacacg gtcacgtccg aactggccgc cgtgaagata gtcaagctag
acccagggga cgacatcagc tccctccagc aggaaatcac catcctgcgt gagtgccgcc
accccaatgt ggtggcctac attggcagct acctcaggaa tgaccgcttg tggatctgca
tggagttctg cggaggggge tccctgcagg agatttacca tgccactggg cccctggagg
agcggcagat tgcctacgtc tgccgagagg cactgaaggg gctccaccac ctgcattctc
aggggaagat ccacagagac atcaagggag ccaaccttct cctcactctc cagggagatg
tcaaactggc tgactttggg gtgtcaggcg agctgacagc gtctgtggcc aagaggaggt
ctttcattgg gactccctac tggatggctc ccgaggtggc tgctgtggag cgcaaaggtg
gctacaatga gctatgtgac gtctgggccc tgggcatcac tgccattgag ctgggcgagc
tgcagccccc tctgttccac ctgcacccca tgagggccct gatgctcatg tcgaagagca
gcttccagcc gcccaaactg agagataaga ctcgctggac ccagaatttc caccactttc
tcaaactggc cctgaccaag aatcctaaga agaggccgac agcagagaag ctcctgcagc
acccgttcac gactcagcag ctccctcggg ccctcctcac acagctgctg gacaaagcca
gtgaccctca tctggggacc ccctcccctg aggactgtga gctggagacc tatgacatgt
ttccagacac cattcactcc cgggggcagc acggcccagc cgagaggacc ccctcggaga
tccagtttca ccaggtgaaa tttggcgccc cacgcaggaa ggaaactgac ccactgaatg
agccgtggga ggaagagtgg acactactgg gaaaggaaga gttgagtggg agcctgctgc
agtcggtcca ggaggccctg gaggaaagga gtctgactat tcggtcagcc tcagaattcc
aggagctgga ctccccagac gataccatgg gaaccatcaa gcgggccccg ttcctagggc
cactccccac tgaccctcca gcagaggagc ctctgtccag tcccccagga accctgcccc
cacctccttc aggccccaac agctccccac tgctgcccac ggcctgggcc accatgaagc
agcgggagga tcctgagagg tcatcctgcc acgggctccc cccaactccc aaggtgcata
tgggcgcctg cttctccaag gtcttcaatg gctgcccccc gcggatccac gctgctgtca
cctggattca ccctgttact cgggaccagt tcctggtggt aggggccgag gaaggcatct
acacactcaa cctgcatgaa ctgcatgagg atacgctgga gaagctgatt tcacatcgct
gctcctggct ctactgcgtg aacaacgtgc tgctgtcact ctcagggaaa tccacgcaca
tctgggccca tgacctccca ggcctgtttg agcagcggag gctacagcaa caggttcccc
tctccatccc caccaaccgc ctcacccagc gcatcatccc caggcgcttt gctctgtcca
ccaagattcc tgacaccaaa ggctgcttgc agtgtcgtgt ggtgcggaac ccctacacgg
gtgccacctt cctgctggcc gccctgccca ccagcctgct cctgctgcag tggtatgagc
cgctgcagaa gtttctgctg ctgaagaact tctccagccc tctgcccagc ccagctggga
tgctggagcc gctggtgctg gatgggaagg agctgccgca ggtgtgtgtt ggggccgagg
ggcctgaggg gcccggctgc cgcgtcctgt tccatgtcct gcccctggag gctggcctga
cgcccgacat cctcatccca cctgagggga tcccaggctc ggcccagcag gtgatccagg
tggacaggga cacaatccta gtcagctttg aacgctgtgt gaggattgtc aacatgcagg
gcgagcccac ggccacactg gcacctgagc tgacctttga tttccccatc gagactgtgg
tgtgcctgca ggacagtgtg ctggccttct ggagccatgg gatgcaaggc cgaagcctgg
ataccaatga ggtgacccag gagatcacag atgaaacaag gatcttccga gtgcttgggg
cccacagaga catcatcctg gagagcattc ccactgacaa cccagaggcg cacagcaacc
tctacatcct cacgggccac cagagcacct actaagagca gcgggcctgt ccaggggctc
cccgccccac cccacgcctt agctgcaggc ccttttgggc aaaggggccc atcctagacc

【０２８１】

【化１１２】

agaggagccc aggccctggc cctgctgggg ctgaaggtca gaagtaatcc tgagaaatgt
ttcaggcctg gggagggagg ggagcccccg acgcctctgc aataactgga ccaggggggag
ctgctgtcac tcccccatcc ccgaggcagc ccagtcccta gtgcccaagg cagggaccct
gggcctgggc catccattcc attttgttcc acatttcctt tctactcttt ctgccaagag
cctgcccctg catttgtcct gggaaacacg gtatttaaga gagaactata ttggtattaa
agctggtttg ttttaaaaaa aaaa

配列番号８２　ヒトマイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ２（ＭＡＰ４Ｋ２）（ＮＰ＿００４５７０．２）

【０２８２】

【化１１３】

MALLRDVSLQDPRDRFELLQRVGAGTYGDVYKARDTVTSELAAVKIVKLDPGDDISSLQQEITILRECRHPNVVA
YIGSYLRNDRLWICMEFCGGGSLQEIYHATGPLEERQIAYVCREALKGLHHLHSQGKIHRDIKGANLLLTLQGDV
KLADFGVSGELTASVAKRRSFIGTPYWMAPEVAAVERKGGYNELCDVWALGITAIELGELQPPLFHLHPMRALML
MSKSSFQPPKLRDKTRWTQNFHHFLKLALTKNPKKRPTAEKLLQHPFTTQQLPRALLTQLLDKASDPHLGTPSPE
DCELETYDMFPDTIHSRGQHGPAERTPSEIQFHQVKFGAPRRKETDPLNEPWEEEWTLLGKEELSGSLLQSVQEA
LEERSLTIRSASEFQELDSPDDTMGTIKRAPFLGPLPTDPPAEEPLSSPPGTLPPPPSGPNSSPLLPTAWATMKQ
REDPERSSCHGLPPTPKVHMGACFSKVFNGCPLRIHAAVTWIHPVTRDQFLVVGAEEGIYTLNLHELHEDTLEKL
ISHRCSWLYCVNNVLLSLSGKSTHIWAHDLPGLFEQRRLQQQVPLSIPTNRLTQRIIPRRFALSTKIPDTKGCLQ
CRVVRNPYTGATFLLAALPTSLLLLQWYEPLQKFLLLKNFSSPLPSPAGMLEPLVLDGKELPQVCVGAEGPEGPG
CRVLFHVLPLEAGLTPDILIPPEGIPGSAQQVIQVDRDTILVSFERCVRIVNMQGEPTATLAPELTFDFPIETVV
CLQDSVLAFWSHGMQGRSLDTNEVTQEITDETRIFRVLGAHRDIILESIPTDNPEAHSNLYILTGHQSTY

配列番号８３　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５）（ＮＭ＿００２９９４）

【０２８３】

【化１１４】

gtgcagaagg cacgaggaag ccacagtgct ccggatcctc caatcttcgc tcctccaatc
tccgctcctc cacccagttc aggaacccgc gaccgctcgc agcgctctct tgaccactat
gagcctcctg tccagccgcg cggcccgtgt ccccggtcct tcgagctcct tgtgcgcgct
gttggtgctg ctgctgctgc tgacgcagcc agggcccatc gccagcgctg gtcctgccgc
tgctgtgttg agagagctgc gttgcgtttg tttacagacc acgcaaggag ttcatcccaa
aatgatcagt aatctgcaag tgttcgccat aggcccacag tgctccaagg tggaagtggt
agcctccctg aagaacggga aggaaatttg tcttgatcca gaagcccctt ttctaaagaa
agtcatccag aaaattttgg acggtggaaa caaggaaaac tgattaagag aaatgagcac
gcatggaaaa gtttcccagt cttcagcaga gaagttttct ggaggtctct gaacccaggg
aagacaagaa ggaaagattt tgttgttgtt tgtttatttg tttttccagt agttagcttt
cttcctggat tcctcacttt gaagagtgtg aggaaaacct atgtttgccg cttaagcttt
cagctcagct aatgaagtgt ttagcatagt acctctgcta tttgctgtta ttttatctgc
tatgctattg aagttttggc aattgactat agtgtgagcc aggaatcact ggctgttaat
ctttcaaagt gtcttgaatt gtaggtgact attatatttc caagaaatat tccttaagat
attaactgag aaggctgtgg atttaatgtg gaaatgatgt ttcataagaa ttctgttgat
ggaaatacac tgttatcttc acttttataa gaaataggaa atattttaat gtttcttggg
gaatatgtta gagaatttcc ttactcttga ttgtgggata ctatttaatt atttcacttt
agaaagctga gtgtttcaca ccttatctat gtagaatata tttccttatt cagaatttct
aaaagtttaa gttctatgag ggctaatatc ttatcttcct ataattttag acattcttta
tctttttagt atggcaaact gccatcattt acttttaaac tttgatttta tatgctattt
attaagtatt ttattaggag taccataatt ctggtagcta aatatatatt ttagatagat
gaagaagcta gaaaacaggc aaattcctga ctgctagttt atatagaaat gtattctttt
agtttttaaa gtaaaggcaa acttaacaat gacttgtact ctgaaagttt tggaaacgta
ttcaaacaat ttgaatataa atttatcatt tagttataaa aatatatagc gacatcctcg
aggccctagc atttctcctt ggatagggga ccagagagag cttggaatgt taaaaacaaa
acaaaacaaa aaaaaacaag gagaagttgt ccaagggatg tcaatttttt atccctctgt
atgggttaga ttttccaaaa tcataatttg aagaaggcca gcatttatgg tagaatatat
aattatatat aaggtggcca cgctggggca agttccctcc ccactcacag ctttggcccc
tttcacagag tagaacctgg gttagaggat tgcagaagac gagcggcagc ggggagggca
gggaagatgc ctgtcgggtt tttagcacag ttcatttcac tgggattttg aagcatttct
gtctgaatgt aaagcctgtt ctagtcctgg tgggacacac tggggttggg ggtgggggaa
gatgcggtaa tgaaaccggt tagtcagtgt tgtcttaata tccttgataa tgctgtaaag
tttatttttа caaatatttc tgtttaagct atttcacctt tgtttggaaa tccttccctt
ttaaagagaa aatgtgacac ttgtgaaaag gcttgtagga aagctcctcc ctttttttct
ttaaaccttt aaatgacaaa cctaggtaat taatggttgt gaatttctat ttttgctttg
tttttaatga acatttgtct ttcagaatag gattctgtga taatatttaa atggcaaaaa
caaaacataa ttttgtgcaa ttaacaaagc tactgcaaga aaaataaaac atttcttggt

【０２８４】

【化１１５】

aaaaacgtat gtatttatat attatatatt tatatataat atatattata tatttagcat
tgctgagctt tttagatgcc tattgtgtat cttttaaagg ttttgaccat tttgttatga
gtaattacat atatattaca ttcactatat taaaattgta ctttttttact atgtgtctca
ttggttcata gtctttattt tgtcctttga ataaacatta aaagatttct aaacttcaaa
aaaaaaaaaa aaaaa

配列番号８４　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　５（ＣＸＣＬ５）（ＮＰ＿００２９８５．１）

【０２８５】
【化１１６】

MSLLSSRAARVPGPSSSLCALLVLLLLLTQPGPIASAGPAAAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQC
SKVEVVASLKNGKEICLDPEAPFLKKVIQKILDGGNKEN

配列番号８５　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　３（ＣＸＣＬ３）（ＮＭ＿００２０９０）
【０２８６】
【化１１７】

gctccgggaa tttccctggc ccggccgctc cgggctttcc agtctcaacc atgcataaaa
agggttcgcc gatcttgggg agccacacag cccgggtcgc aggcacctcc ccgccagctc
tcccgcttct cgcacagctt cccgacgcgt ctgctgagcc ccatggccca cgccacgctc
tccgccgccc ccagcaatcc ccggctcctg cgggtggcgc tgctgctcct gctcctggtg
gccgccagcc ggcgcgcagc aggagcgtcc gtggtcactg aactgcgctg ccagtgcttg
cagacactgc agggaattca cctcaagaac atccaaagtg tgaatgtaag gtcccccgga
ccccactgcg cccaaaccga agtcatagcc acactcaaga atgggaagaa agcttgtctc
aaccccgcat cccccatggt tcagaaaatc atcgaaaaga tactgaacaa ggggagcacc
aactgacagg agagaagtaa gaagcttatc agcgtatcat tgacacttcc tgcagggtgg
tccctgccct taccagagct gaaaatgaaa aagagaacag cagctttcta gggacagctg
gaaaggactt aatgtgtttg actatttctt acgagggttc tacttattta tgtatttatt
tttgaaagct tgtattttaa tattttacat gctgttattt aaagatgtga gtgtgtttca
tcaaacatag ctcagtcctg attatttaat tggaatatga tgggttttaa atgtgtcatt
aaactaatat ttagtgggag accataatgt gtcagccacc ttgataaatg acagggtggg
gaactggagg gtgggggat tgaaatgcaa gcaattagtg gatcactgtt agggtaaggg
aatgtatgta cacatctatt ttttatactt ttttttaaa aaaagaatgt cagttgttat
ttattcaaat tatctcacat tatgtgttca acatttttat gctgaagttt cccttagaca
ttttatgtct tgcttgtagg gcataatgcc ttgtttaatg tccattctgc agcgtttctc
tttcccttgg aaaagagaat ttatcattac tgttacattt gtacaaatga catgataata
aaagttttat gaaaaaaaaa aaaaaa

配列番号８６　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド　３（ＣＸＣＬ３）（ＮＰ＿００２０８１．２）
【０２８７】
【化１１８】

MAHATLSAAPSNPRLLRVALLLLLLVAASRRAAGASVVTELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVNVRSPGPHCAQTEVI
ATLKNGKKACLNPASPMVQKIIEKILNKGSTN

配列番号８７　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１３（ＣＣＬ１３）（ＮＭ＿００５４０８）
【０２８８】
【化１１９－１】

aaaaggccgg cggaacagcc agaggagcag agaggcaaag aaacattgtg aaatctccaa
ctcttaacct tcaacatgaa agtctctgca gtgcttctgt gcctgctgct catgacagca
gctttcaacc cccagggact tgctcagcca gatgcactca acgtcccatc tacttgctgc
ttcacattta gcagtaagaa gatctccttg cagaggctga agagctatgt gatcaccacc
agcaggtgtc cccagaaggc tgtcatcttc agaaccaaac tgggcaagga gatctgtgct
gacccaaagg agaagtgggt ccagaattat atgaaacacc tgggccggaa agctcacacc
ctgaagactt gaactctgct acccctactg aaatcaagct ggagtacgtg aaatgacttt
tccattctcc tctggcctcc tcttctatgc tttggaatac ttctaccata attttcaaat
aggatgcatt cggttttgtg attcaaaatg tactatgtgt taagtaatat tggctattat
ttgacttgtt gctggtttgg agtttatttg agtattgctg atcttttcta aagcaaggcc
ttgagcaagt aggttgctgt ctctaagccc ccttcccttc cactatgagc tgctggcagt
gggtttgtat tcggttccca ggggttgaga gcatgcctgt gggagtcatg gacatgaagg
gatgctgcaa tgtaggaagg agagctcttt gtgaatgtga ggtgttgcta aatatgttat
tgtggaaaga tgaatgcaat agtaggactg ctgacatttt gcagaaaata cattttattt

【０２８９】
【化１１９－２】

aaaatctcct aaaaaaaaaa a

配列番号８８　ヒトケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１３（ＣＣＬ１３）（ＮＰ＿００５３９９．１）

【０２９０】

【化１２０】

MKVSAVLLCLLLMTAAFNPQGLAQPDALNVPSTCCFTFSSKKISLQRLKSYVITTSRCPQKAVIFRTKLGKEICA
DPKEKWVQNYMKHLGRKAHTLKT

配列番号８９　ヒトα－フェトタンパク質（ＡＦＰ）（ＮＭ＿００１１３４）

【０２９１】

【化１２１】

tccatattgt gcttccacca ctgccaataa caaaataact agcaaccatg aagtgggtgg
aatcaatttt tttaattttc ctactaaatt ttactgaatc cagaacactg catagaaatg
aatatggaat agcttccata ttggattctt accaatgtac tgcagagata agtttagctg
acctggctac catatttttt gcccagtttg ttcaagaagc cacttacaag gaagtaagca
aaatggtgaa agatgcattg actgcaattg agaaacccac tggagatgaa cagtcttcag
ggtgtttaga aaaccagcta cctgcctttc tggaagaact ttgccatgag aaagaaattt
tggagaagta cggacattca gactgctgca gccaaagtga agagggaaga cataactgtt
ttcttgcaca caaaaagccc actccagcat cgatcccact tttccaagtt ccagaacctg
tcacaagctg tgaagcatat gaagaagaca gggagacatt catgaacaaa ttcatttatg
agatagcaag aaggcatccc ttcctgtatg cacctacaat tcttctttgg gctgctcgct
atgacaaaat aattccatct tgctgcaaag ctgaaaatgc agttgaatgc ttccaaacaa
aggcagcaac agttacaaaa gaattaagag aaagcagctt gttaaatcaa catgcatgtg
cagtaatgaa aaatttggg acccgaactt tccaagccat aactgttact aaactgagtc
agaagtttac caaagttaat tttactgaaa tccagaaact agtcctggat gtggcccatg
tacatgagca ctgttgcaga ggagatgtgc tggattgtct gcaggatggg gaaaaaatca
tgtcctacat atgttctcaa caagacactc tgtcaaacaa aataacagaa tgctgcaaac
tgaccacgct ggaacgtggt caatgtataa ttcatgcaga aaatgatgaa aaacctgaag
gtctatctcc aaatctaaac aggtttttag gagatagaga ttttaaccaa ttttcttcag
gggaaaaaaa tatcttcttg gcaagttttg ttcatgaata ttcaagaaga catcctcagc
ttgctgtctc agtaattcta agagttgcta aaggatacca ggagttattg gagaagtgtt
tccagactga aaaccctctt gaatgccaag ataaaggaga agaagaatta cagaaataca
tccaggagag ccaagcattg gcaaagcgaa gctgcggcct cttccagaaa ctaggagaat
attacttaca aaatgcgttt ctcgttgctt acacaaagaa agcccccag ctgacctcgt
cggagctgat ggccatcacc agaaaaatgg cagccacagc agccacttgt tgccaactca
gtgaggacaa actattggcc tgtggcgagg gagcggctga cattattatc ggacacttat
gtatcagaca tgaaatgact ccagtaaacc ctggtgttgg ccagtgctgc acttcttcat
atgccaacag gaggccatgc ttcagcagct tggtggtgga tgaaacatat gtccctcctg
cattctctga tgacaagttc attttccata aggatctgtg ccaagctcag ggtgtagcgc
tgcaaacgat gaagcaagag tttctcatta accttgtgaa gcaaaagcca caaataacag
aggaacaact tgaggctgtc attgcagatt tctcaggcct gttggagaaa tgctgccaag
gccaggaaca ggaagtctgc tttgctgaag agggacaaaa actgatttca aaaactcgtg
ctgctttggg agtttaaatt acttcagggg aagagaagac aaaacgagtc tttcattcgg
tgtgaacttt tctctttaat tttaactgat ttaacacttt ttgtgaatta atgaaatgat
aaagactttt atgtgagatt tccttatcac agaaataaaa tatctccaaa tg

配列番号９０　ヒトα－フェトタンパク質（ＡＦＰ）（　ＮＰ＿００５３９９．１）

【０２９２】

【化１２２】

MKWVESIFLIFLLNFTESRTLHRNEYGIASILDSYQCTAEISLADLATIFFAQFVQEATYKEVSKMVKDALTAIE
KPTGDEQSSGCLENQLPAFLEELCHEKEILEKYGHSDCCSQSEEGRHNCFLAHKKPTPASIPLFQVPEPVTSCEA
YEEDRETFMNKFIYEIARRHPFLYAPTILLWAARYDKIIPSCCKAENAVECFQTKAATVTKELRESSLLNQHACA
VMKNFGTRTFQAITVTKLSQKFTKVNFTEIQKLVLDVAHVHEHCCRGDVLDCLQDGEKIMSYICSQQDTLSNKIT
ECCKLTTLERGQCIIHAENDEKPEGLSPNLNRFLGDRDFNQFSSGEKNIFLASFVHEYSRRHPQLAVSVILRVAK
GYQELLEKCFQTENPLECQDKGEEELQKYIQESQALAKRSCGLFQKLGEYYLQNAFLVAYTKKAPQLTSSELMAI
TRKMAATAATCCQLSEDKLLACGEGAADIIIGHLCIRHEMTPVNPGVGQCCTSSYANRRPCFSSLVVDETYVPPA
FSDDKFIFHKDLCQAQGVALQTMKQEFLINLVKQKPQITEEQLEAVIADFSGLLEKCCQGQEQEVCFAEEGQKLI
SKTRAALGV

配列番号９１　ヒトＣ型レクチンドメイン４、メンバーＥ（ＣＬＥＣ４Ｅ）（ＮＭ＿０１４３５８）

【０２９３】

【化１２３】

atattctaca tctatcggag ctgaacttcc taaaagacaa agtgtttatc tttcaagatt
cattctccct gaatcttacc aacaaaacac tcctgaggag aaagaaagag agggagggag
agaaaaagag agagagagaa acaaaaaacc aaagagagag aaaaaatgaa ttcatctaaa
tcatctgaaa cacaatgcac agagagagga tgcttctctt cccaaatgtt cttatggact
gttgctggga tccccatcct atttctcagt gcctgtttca tcaccagatg tgttgtgaca
tttcgcatct ttcaaacctg tgatgagaaa aagtttcagc tacctgagaa tttcacagag
ctctcctgct acaattatgg atcaggttca gtcaagaatt gttgtccatt gaactgggaa
tattttcaat ccagctgcta cttcttttct actgacacca tttcctgggc gttaagttta
aagaactgct cagccatggg ggctcacctg gtggttatca actcacagga ggagcaggaa
ttcctttcct acaagaaacc taaaatgaga gagtttttta ttggactgtc agaccaggtt
gtcgagggtc agtggcaatg ggtggacggc acacctttga caaagtctct gagcttctgg
gatgtagggg agcccaacaa catagctacc ctggaggact gtgccaccat gagagactct
tcaaacccaa ggcaaaattg gaatgatgta acctgtttcc tcaattattt tcggatttgt
gaaatggtag gaataaatcc tttgaacaaa ggaaaatctc tttaagaaca gaaggcacaa
ctcaaatgtg taaagaagga agagcaagaa catggccaca cccaccgccc cacacgagaa
atttgtgcgc tgaacttcaa aggacttcat aagtatttgt tactctgata taaataaaaa
taagtagttt taaatgttat aattcatgtt actggctgaa gtgcattttc tctctacgtt
agtctcaggt cctcttccca gaatttacaa agcaattcac tacctttgc tacatttgcc
tcatttttta gtgttcgtat gaaagtacag ggacacggag ccaagacaga gtctagcaaa
gaaggggatt ttggaaggtg ccttccaaaa atctcctgaa tccgggctct gtagcaggtc
ctcttctttc tagcttctga caagtctgtc ttctcttctt ggtttcatac cgttcttatc
tcctgcccaa gcatatatcg tctctttact cccctgtata atgagtaaga agcttcttca
agtcatgaaa cttattcctg ctcagaatac cggtgtggcc tttctggcta caggcctcca
ctgcaccttc ttagggaagg gcatgccagc catcagctcc aaacaggctg taaccaagtc
cacccatccc tggggcttcc tttgctctgc cttattttca attgactgaa tggatctcac
cagattttgt atctattgct cagctaggac ccgagtccaa tagtcaattt attctaagcg
aacattcatc tccacacttt cctgtctcaa gcccatccat tatttcttaa cttttatttt
agctttcggg ggtacatgtt aaaggctttt tatataggta aactcatgtc gtggaggttt
gttgtacaga ttatttcatc acccaggtat taagcccagt gcctaatatt gtttttttcg
gctcctctcc ctcctcctac cttccgccct caagtagact ccagtgtctg ttattccctt
ctttgtgttt atgaattctc atcatttagc tcccacttat aagtgaggac atgcagtatt
tggttttctg ttcccatgtt tgctaaggat aatggtttcc agttctaccg atgttcccac
aaaagacata attttctttt ttaaggctgc ttagtattcc atggtatcta tgtatcacat
tttctctatc caatctattg ttgactcaca tttagattga ttccatgttt ttgctattgt
gaatagtgct gcaatgaaca ttcgtgtgca tgtgtctttа tggtagaaag atttatattt
ctctgagtat gtatccagta atagcccatt catttattgc ataaaattct accaatac

配列番号９２　ヒトＣ型レクチンドメイン４、メンバーＥ（ＣＬＥＣ４Ｅ）（ＮＰ＿０５５１７３）

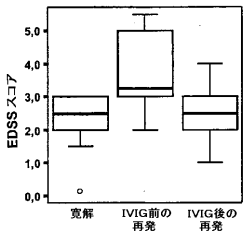
【０２９４】

【化１２４】

MNSSKSSETQCTERGCFSSQMFLWTVAGIPILFLSACFITRCVVFRIFQTCDEKKFQLPENFTELSCYNYGSGSV
KNCCPLNWEYFQSSCYFFSTDTISWALSLKNCSAMGAHLVVINSQEEQEFLSYKKPKMREFFIGLSDQVVEGQWQ
WVDGTPLTK SLSFWDVGEPNNIATLEDCATMRDSSNPRQNWNDVTCFLNYFRICEMVGINPLNKGKSL

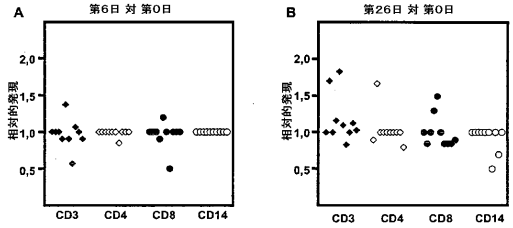
【図１】

Fig 1



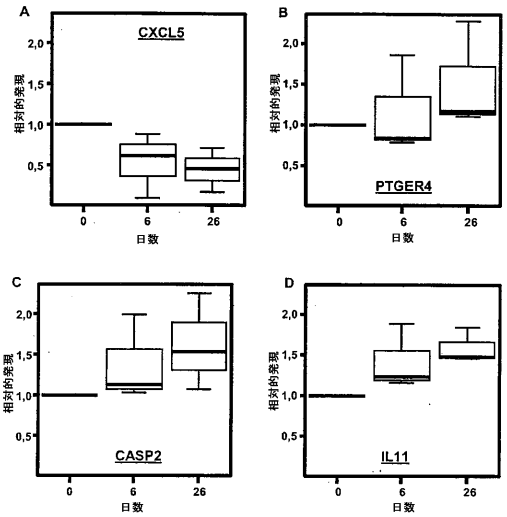
【図２】

Fig 2 A-B



【図３】

Fig 3 A-D



【配列表】

2010535825000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/006608

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12Q

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/059604 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD [GB]; HERATH HERATH MUDIYANSELAGE AT [GB];) 1 August 2002 (2002-08-01) page 1, lines 7-10 the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2005/027733 A (SURROMED INC [US]; KANTOR AARON B [US]; BECKER CHRISTOPHER H [US] PPD) 31 March 2005 (2005-03-31) paragraph [0066] the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2006/077126 A (SCHERING AG [DE]; ZIPP-NITSCH FRAUKE [DE]; INFANTE-DUARTE CARMEN [DE];) 27 July 2006 (2006-07-27) paragraph [0001] page 2, paragraph 4 the whole document	1-10, 13-21

-/--

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

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 January 2009	09/04/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Helliot, Bertrand

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/006608

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/003327 A1 (ACHIRON ANAT [IL] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraph [0079] the whole document	1-10, 13-21
A	US 2004/053251 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 18 March 2004 (2004-03-18) paragraphs [0004], [0036] table 5 the whole document	1-10, 13-21
A	US 2006/183117 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 17 August 2006 (2006-08-17) paragraphs [0011], [0015] the whole document	1-10, 13-21
A	US 2004/014109 A1 (PERICAK-VANCE MARGARET A [US] ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) claim 1 the whole document	1-10, 13-21
A	WO 2005/067391 A (TECHNION RES & DEV FOUNDATION [IL]; YOUDIM MOUSSA B H [IL]; MANDEL SIL) 28 July 2005 (2005-07-28) page 6, lines 10-14	1-10, 13-21

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/006608

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2008/006608

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 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- A method of providing a prognosis of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject treated with intravenous immunoglobulin (IVIG);
- A method of identifying a compound that prevents or treats multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease;

wherein the expression level of TRERF1 in the sample is determined.

---

2. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of C19orf28 in the sample is determined.

---

3. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CDKN1C in the sample is determined.

---

4. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of BRCA1 in the sample is determined.

---

5. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of SH3BP4 in the sample is determined.

---

6. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of COL3A1 in the sample is determined.

---

7. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- Same method as herein above, wherein the expression level of B3GALT2 in the sample is determined.

---

8. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of GPLD1 in the sample is determined.

---

9. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of MTMR7 in the sample is determined.

---

10. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of TMEFF1 in the sample is determined.

---

11. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of NDUFAS in the sample is determined.

---

12. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of COL3A1 in the sample is determined.

---

13. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of FAT2 in the sample is determined.

---

14. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL5 in the sample is determined.

---

15. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

International Application No. PCT/EP2008/006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

- Same method as herein above, wherein the expression level of LOC51333 in the sample is determined.

---

16. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of NPR3 in the sample is determined.

---

17. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of EGR2 in the sample is determined.

---

18. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of IL11 in the sample is determined.

---

19. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially), 14-21 and 26-27 (completely).

- Same method as herein above, wherein the expression level of XCL2 in the sample is determined.
- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

---

20. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of PTGER4 in the sample is determined.

---

21. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CASP2 in the sample is determined.

---

22. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of KIR2DS1 in the sample is determined.

International Application No. PCT/EP2008 /006608

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

23. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of MAP4K2 in the sample is determined.

---

24. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL5 in the sample is determined.
- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

---

25. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CXCL3 in the sample is determined.
- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

---

26. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CLEC4E in the sample is determined.

---

27. claims: 1 (partially), 2-12 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely), 22 (partially), 23 (completely), 24 (partially), 25 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of CCL13 in the sample is determined.
- Methods of treating or preventing multiple sclerosis, Alzheimer's disease, or Parkinson's disease in a subject.

---

28. claims: 1 (partially), 2-10 (completely), 13 (partially) and 14-21 (completely)

- Same method as herein above, wherein the expression level of AFP in the sample is determined.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/006608

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02059604 A	01-08-2002	EP 1354199 A2 JP 2004532386 T	22-10-2003 21-10-2004
WO 2005027733 A	31-03-2005	NONE	
WO 2006077126 A	27-07-2006	JP 2008526245 T US 2008194711 A1	24-07-2008 14-08-2008
US 2006003327 A1	05-01-2006	NONE	
US 2004053251 A1	18-03-2004	NONE	
US 2006183117 A1	17-08-2006	NONE	
US 2004014109 A1	22-01-2004	NONE	
WO 2005067391 A	28-07-2005	JP 2007525211 T US 2007281299 A1	06-09-2007 06-12-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
A61K	***39/395***	***(2006.01)***	A61K	39/395	D	4C086
G01N	***33/50***	***(2006.01)***	A61K	39/395	N	
G01N	***33/53***	***(2006.01)***	G01N	33/50	Z	
G01N	***33/15***	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	
C12Q	***1/68***	***(2006.01)***	G01N	33/15	Z	
C12N	*15/09*	*(2006.01)*	C12Q	1/68	A	
			C12N	15/00	A	

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

(71)出願人 501453189
バクスター・ヘルスケヤー・ソシエテ・アノニム
ＢＡＸＴＥＲ ＨＥＡＬＴＨＣＡＲＥ Ｓ．Ａ．
スイス国 ８１５２ グラットパーク （オプフィコン）， サーガウアーシュトラーセ １３０
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ライパート， ビルギット
オーストリア国 アーテー－２２３２ ドイチュ ワグラム， ハイネガッセ ２
(72)発明者 エルリッヒ， ハルトムート
オーストリア国 アーテー－１１８０ ウィーン， ドクター ハインリッヒ－マイアー－シュトラーセ ２０／１
(72)発明者 シュワルツ， ハンス－ペーター
オーストリア国 アー－１１８０ ウィーン， ポエッツラインドルファー シュトラーセ ５０／９／２
(72)発明者 エロバーラ， イリナ
フィンランド国 エフアイ－３３２４０ タンペレ， バラランカツ ４－６ エー ２

Ｆターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA25 BB20 CA02 CA11 CA17 CA24 CA25 CA26
CB01 CB03 CB08 CB13 DA20 DA36 DA54 DA77 FB01 FB02
FB03 FB07 FB12 GC12 GC15 JA06
4B024 AA11 CA01 CA09 CA11 CA20 HA11 HA12
4B063 QA01 QA13 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35
QR55 QR59 QR62 QS25 QX01
4C084 AA17 NA14 ZA022 ZA162 ZC022 ZC782
4C085 AA08 CC22 CC23 DD63 EE01
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZC02 ZC78

专利名称(译)	IVIG调节趋化因子治疗多发性硬化症，阿尔茨海默病和帕金森病		
公开(公告)号	JP2010535825A	公开(公告)日	2010-11-25
申请号	JP2010520478	申请日	2008-08-11
[标]申请(专利权)人(译)	巴克斯特国际公司 巴克斯特医疗保健股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	巴克斯特国际公司 巴克斯特Herusukeya，兴业ANONYME		
[标]发明人	ライパートビルギット エルリッヒハルトムート シュワルツハンスペーター エロバーライリナ		
发明人	ライパート, ビルギット エルリッヒ, ハルトムート シュワルツ, ハンス-ペーター エロバーラ, イリナ		
IPC分类号	A61K45/00 A61P25/00 A61P25/28 A61P25/16 A61K31/713 A61K39/395 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/15 C12Q1/68 C12N15/09		
CPC分类号	A61P25/00 A61P25/16 A61P25/28 C12Q1/6886 C12Q2600/118 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	A61K45/00.ZNA A61P25/00 A61P25/28 A61P25/16 A61K31/713 A61K39/395.D A61K39/395.N G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/15.Z C12Q1/68.A C12N15/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA13 2G045/AA16 2G045/AA25 2G045/BB20 2G045/CA02 2G045/CA11 2G045/CA17 2G045/CA24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/CB08 2G045/CB13 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/DA54 2G045/DA77 2G045/FB01 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB07 2G045/FB12 2G045/GC12 2G045/GC15 2G045/JA06 4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA09 4B024/CA11 4B024/CA20 4B024/HA11 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QX01 4C084/AA17 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA162 4C084/ZC022 4C084/ZC782 4C085/AA08 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/DD63 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA14 4C086/ZA02 4C086/ZA16 4C086/ZC02 4C086/ZC78		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/955610 2007-08-13 US		
其他公开文献	JP2010535825A5 JP5555626B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了使用显示过表达的分子标记物提供治疗与脑炎性疾病相关的疾病（包括MS，例如复发缓解型多发性硬化症（RRMS），阿尔茨海默氏病和帕金森病）的预后的方法。或静脉注射免疫球蛋白（IVIG）治疗的患者表达不足。还提供了鉴定可用于治疗或预防MS的化合物的方法，例如复发缓解型多发性硬化症（RRMS），阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。

特徴	IVIG 患者	IVMP 患者(コントロール)
患者数	10	5
年齢(年、平均±SD)	40±10.6	35.3±8.8
性別(男性 対 女性)	3対7	0対5
疾患の持続期間(年、平均±SD)	5.6±3.5	5.2±3.6
現在の再発時間 対 以前の再発時間 (月、平均±SD)	17.6±21.0	5±3.2
寛解期におけるEDSSスコア (平均±SD)	2.3±0.95	3.2±2.4
急性再発におけるEDSSスコア(平均±SD)	3.7±1.1	4.2±2.0