

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) 公表特許公報 ( A ) (11)特許出願公表番号

特表2003 - 519477

(P2003 - 519477A)

(43)公表日 平成15年6月24日(2003.6.24)

(51) Int.Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 6 1 K 31/7088	4 B 0 2 4
A 6 1 K 31/7088		35/76	4 B 0 6 3
35/76		39/00	H 4 B 0 6 4
38/00		39/395	D 4 B 0 6 5
39/00			N 4 C 0 8 4

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 99数) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 550357(P2001 - 550357)

(86)(22)出願日 平成13年1月5日(2001.1.5)

(85)翻訳文提出日 平成14年7月8日(2002.7.8)

(86)国際出願番号 PCT/FR01/00038

(87)国際公開番号 W001/049828

(87)国際公開日 平成13年7月12日(2001.7.12)

(31)優先権主張番号 00/00129

(32)優先日 平成12年1月6日(2000.1.6)

(33)優先権主張国 フランス(FR)

(71)出願人 アンスティチュ ナショナル ドゥ ラ  
サンテ エ ドゥ ラ ルシエルシュ メ  
ディカル  
フランス国 75654 パリ セデックス 1  
3リュ ドゥ トルビアック 101

(71)出願人 ビオ、メリュー  
フランス国マルシ・レトワール69280、シュ  
マン・ドゥ・ロルム

(72)発明者 トレポ、クリスチャン  
フランス国、エフ - 69500 ブロン、パサー  
ジュ・ドゥ・ヴェルディア・スュード 4

(74)代理人 弁理士 津国 肇 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 突然変異B型肝炎ウイルス、その核およびタンパク質の構成成分およびその使用

(57)【要約】

本発明は、以下の特徴 ( i ) ゲノムは部分的に二本鎖で環状のDNAを有する、 ( ii ) 該ゲノムは、遺伝子プレ - S、S、C、PおよびX遺伝子を含む、 ( iii ) プレ - S 遺伝子は表面抗原をコードし、S 遺伝子はHBsAgエンベロープタンパク質をコードし、C 遺伝子はHBeAgタンパク質およびHBcAgタンパク質をコードし、P 遺伝子はDNAポリメラーゼ/逆転写酵素をコードし、X 遺伝子はHBxAgタンパク質をコードする：を有する。本発明は、遺伝子Sが、配列番号1に参照されたDNAヌクレオチド配列を含み、プレ - S 遺伝子は、配列番号3に参照されたヌクレオチド配列を含むことを特徴とする。本発明はまた、DNA分子、RNA分子、修飾表面タンパク質、並びに、特に、診断、治療およびワクチン目的におけるその使用に関する。

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】** 以下の特徴：

- (i) ゲノムは、部分的に二本鎖で環状のDNAを有し、
- (ii) 該ゲノムは、プレ-S、S、C、PおよびX遺伝子を含み、
- (iii) プレ-S遺伝子は、表面抗原をコードし、S遺伝子は、エンベロープタンパク質HBsAgをコードし、C遺伝子は、タンパク質HBeAgおよびタンパク質HBcAgをコードし、P遺伝子は、DNAポリメラーゼ/逆転写酵素をコードし、X遺伝子は、タンパク質HBxAgをコードする

を有する単離されたmHBVウイルスであって、S遺伝子は、配列番号1に参照されたDNAヌクレオチド配列を含むこと、および、プレ-S遺伝子は、配列番号3に参照されたDNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とする単離されたmHBVウイルス。

**【請求項2】** 配列番号2および配列番号4から選択されたペプチド配列からなることを特徴とする、修飾された表面タンパク質。

**【請求項3】** DNAまたはRNAヌクレオチドであって、配列番号1のヌクレオチド325～336および/または配列番号1のヌクレオチド235～237および/または配列番号1のヌクレオチド391～393および/または配列番号1のヌクレオチド478～480および/または配列番号1のヌクレオチド28～30および/または配列番号1のヌクレオチド39～41および/または配列番号1のヌクレオチド358～360および/または配列番号1のヌクレオチド385～387および/または配列番号1のヌクレオチド118～120および/または配列番号1のヌクレオチド628～630を含む、少なくとも12ヌクレオチド、好ましくは少なくとも15または18ヌクレオチド、有利には少なくとも21ヌクレオチドのDNAまたはRNAヌクレオチド配列、および/または配列番号3のヌクレオチド250～252を含む少なくとも21ヌクレオチドの配列を含む断片を含むか、または、該DNAヌクレオチド配列の転写産物であることを特徴とし、ただし、該断片が配列番号1のヌクレオチド628～630を含む場合、該断片は、配列番号1の325～336および/または235～237および/または391～393および/または478～480および/

または28～30および/または39～41および/または358～360および/または385～387および/または118～120、および/または配列番号3のヌクレオチド250～252も含む、DNAまたはRNAヌクレオチド断片。

【請求項4】 配列番号1および配列番号3のDNAヌクレオチド配列、または、前記配列番号1および配列番号3の相補的配列、または、配列番号1および配列番号3の配列の転写産物であるRNAヌクレオチド配列を含むヌクレオチド配列を含むことを特徴とする、DNAまたはRNAヌクレオチド断片。

【請求項5】 配列番号1および配列番号3に対応するDNAヌクレオチド配列、または、前記配列番号1および配列番号3の配列の相補的配列からなるか、または、配列番号1および配列番号3の配列の転写産物に対応するRNAヌクレオチド配列からなることを特徴とする、DNAまたはRNAヌクレオチド断片。

【請求項6】 配列番号1、配列番号3、請求項3～5のいずれか一項記載のその断片、およびその相補的配列から選択されたDNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とする、DNA分子。

【請求項7】 配列番号1、配列番号3、請求項3～5のいずれか一項記載のその断片、およびその相補的配列から選択されたDNAヌクレオチド配列の転写産物であるRNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とする、RNA分子。

【請求項8】 少なくとも4アミノ酸、好ましくは少なくとも5または6アミノ酸、有利には少なくとも7アミノ酸、特に6～15アミノ酸、有利には6～10または8～12アミノ酸のペプチド配列を含み、かつ、配列番号2のアミノ酸109～112および/または79および/または131および/または160および/または10および/または14および/または120および/または129および/または40および/または210、および/または配列番号4のアミノ酸84を含む少なくとも7アミノ酸のペプチド配列を含む断片を含むことを特徴とし、ただし、該断片が、配列番号2のアミノ酸210を含む場合、該断片は、配列番号2のアミノ酸109～112および/または79および/または131および/または160および/または10および/または14および/ま

たは120および/または129および/または40、および/または配列番号4のアミノ酸84も含む、タンパク質断片。

【請求項9】 配列番号2および配列番号4のペプチド配列を含むペプチド配列からなることを特徴とする、請求項8記載のタンパク質断片。

【請求項10】 配列番号2および配列番号4から選択されたペプチド配列からなることを特徴とする、請求項8記載の断片。

【請求項11】 配列番号2および配列番号4からなることを特徴とする、請求項8記載のタンパク質断片。

【請求項12】 配列番号2、配列番号4、請求項8～11のいずれか一項記載のその断片から選択されたペプチド配列を含むことを特徴とする、修飾された表面タンパク質。

【請求項13】 その発現に必要なエレメントの制御下に配置された、請求項7または8に定義したようなDNA断片の発現を可能とする、原核または真核生物を起源とする細胞中の機能的発現カセット。

【請求項14】 真核または低級真核生物を起源とする細胞内で機能的であることを特徴とする、請求項13記載の発現カセット。

【請求項15】 真核生物を起源とする細胞が、COSおよびCHO細胞から選択され、低級真核生物を起源とする細胞が、サッカロミセス・セレビジアエ (*Saccharomyces cerevisiae*) およびピチア・パストリス (*Pichia pastoris*) の細胞から選択されることを特徴とする、請求項14記載の発現カセット。

【請求項16】 請求項13～15のいずれか一項記載の発現カセットを含むベクター。

【請求項17】 請求項13～15のいずれか一項記載の発現カセットまたは請求項16記載のベクターを含む、原核または真核生物、好ましくは真核または低級真核生物、有利にはCOSまたはCHO細胞を起源とする細胞、または、サッカロミセス・セレビジアエまたはピチア・パストリスを起源とする細胞。

【請求項18】 請求項13～15のいずれか一項記載の発現カセット、請求項16記載のベクター、または請求項17記載の細胞によって産生される表面タンパク質。

【請求項19】 請求項4または5記載の修飾表面タンパク質または請求項9～12のいずれか一項記載のタンパク質断片を調製するための方法であって、適切な培養培地中で請求項17記載の宿主細胞を培養すること、ここで、該宿主細胞は、請求項6に定義したようなDNAヌクレオチド配列または請求項3～5のいずれか一項に定義したようなヌクレオチド断片を含む発現ベクターで形質転換されており、および、産生された該修飾された表面タンパク質を必要な純度まで精製することからなるタンパク質断片を調製するための方法。

【請求項20】 請求項2および8～12のいずれか一項に定義したようなペプチド配列を有すること、または、請求項18および19に定義したようなタンパク質からなることを特徴とする、免疫原性ペプチド。

【請求項21】 請求項20に定義したような免疫原性ペプチドを用いる哺乳動物の免疫化によって得られることを特徴とする、モノクローナルまたはポリクローナル抗体。

【請求項22】 とりわけ、請求項2、8～12、18および19のいずれか一項に定義したようなタンパク質またはタンパク質断片を含むことを特徴とする、診断組成物。

【請求項23】 生物学的試料中の、配列番号2および/または配列番号4からなる少なくとも1つの突然変異表面タンパク質に対して指向された抗体を検出するための方法であって、この方法によると、生物学的試料を、抗体/抗原複合体の形成の可能な予め決定した条件下で、請求項22に定義したような診断組成物と接触させ、そして該複合体の形成を検出する、方法。

【請求項24】 とりわけ、請求項21に定義したようなモノクローナル抗体またはポリクローナル抗体を含むことを特徴とする、診断組成物。

【請求項25】 生物学的試料中の、配列番号2および/または配列番号4からなる少なくとも1つの突然変異表面タンパク質を検出するための方法であって、この方法によると、生物学的試料を、抗体/抗原複合体の形成の可能な予め決定した条件下で、請求項24に定義したような診断組成物と接触させ、そして該複合体の形成を検出する、方法。

【請求項26】 少なくともmHBVウイルスに感染したヒトの処置を目的

とする薬学的組成物の調製のための生物学的材料であって、該組成物が、

(i) 場合により、その配列が、配列番号5に同定された配列および/または配列番号6に同定された配列の全部または一部、および/または少なくとも1つの、天然タンパク質および/または組換えタンパク質および/または合成ポリペプチドまたは野生型HBs抗原および/または野生型プレ-Sタンパク質の断片に対応する少なくとも1つの天然タンパク質および/または組換えタンパク質および/または合成ポリペプチドまたはその断片と結合された、その配列が配列番号2に同定された配列および/または配列番号4に同定された配列の、全部または一部に対応する、少なくとも1つの天然タンパク質および/または組換えタンパク質および/または合成ポリペプチドまたはその断片のいずれか；または、

(ii) 場合により配列番号5および配列番号6に参照された少なくとも1つのタンパク質に特異的なモノクローナルまたはポリクローナル抗体または該抗体の断片、および/または、少なくとも1つの野生型HBsまたはプレ-Sタンパク質に特異的な、少なくとも1つのモノクローナルまたはポリクローナル抗体または該抗体の断片と結合された、配列番号2および4に参照された少なくとも1つのタンパク質またはその断片に特異的な、少なくとも1つのモノクローナルまたはポリクローナル抗体または該抗体の断片

を含む、生物学的材料。

【請求項27】 場合により、適切なベヒクルおよび/またはアジュバントおよび/または希釈剤、および薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせられた、請求項2、8～12、18および19のいずれか一項に定義されたようなタンパク質またはタンパク質断片を含むことを特徴とする、免疫原性またはワクチン組成物。

【請求項28】 場合により、適切なベヒクルおよび/またはアジュバントおよび/または希釈剤、および薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせられた、請求項26に定義したような生物学的材料を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項29】 定義されたストリンジェントな条件下で、請求項6および7に定義したようなDNAまたはRNAヌクレオチド配列、または請求項3～5のいずれか一項に定義したようなヌクレオチド断片とハイブリダイズすることが

できることを特徴とする、プローブ。

【請求項30】 定義されたストリンジェントな条件下で、請求項6および7に定義したようなDNAまたはRNAヌクレオチド配列または請求項3～5のいずれか一項に定義したようなヌクレオチド断片とハイブリダイズすることができることを特徴とする、プライマー。

【請求項31】 請求項6および7に定義したようなDNAまたはRNAヌクレオチド配列または請求項3～5のいずれか一項に定義したようなヌクレオチド断片と結合することができることを特徴とする、抗核酸抗体。

【請求項32】 請求項29、30および31のいずれか一項に定義したような少なくとも1つのプローブまたは1つのプライマーまたは1つの抗核酸抗体からなることを特徴とする、診断組成物。

【請求項33】 ウイルスDNAおよび/またはRNAの診断法であって、この方法によると、血清または血漿の試料を患者から採取し、必要であれば、該試料を、処理してそのDNAおよび/またはRNAを抽出し、該試料を、請求項29および30に定義したような少なくとも1つのプローブまたは1つのプライマーと、定義されたストリンジェントな条件下で接触させて配置し、試料中のウイルスDNAおよび/またはRNAの存在を、該ウイルスDNAおよび/またはRNAと、少なくとも1つのプローブとのハイブリダイゼーションを示すことによってか、または、該DNAおよび/またはRNAの増幅のいずれかによって検出する、診断法。

【請求項34】 ウイルスDNAおよび/またはRNAの診断法であって、この方法によると、血清または血漿の試料を患者から採取し、必要であれば、該試料を、処理してそのDNAおよび/またはRNAを抽出し、該試料を、請求項31に定義したような少なくとも1つの抗核酸抗体と接触させて配置し、場合により該抗体を任意の適切なマーカーで標識し、そして核酸/抗体複合体の形成が示される、診断法。

【請求項35】 mHBVウイルス(mHBsAg)の少なくとも1つの突然変異表面タンパク質またはその断片をコードするDNA配列を含むワクチン組成物であって、該タンパク質mHBsAgは、配列番号2に示したタンパク質H

B<sub>s</sub>の修飾された決定基aを含み、該DNAは、適切なベヒクルまたは希釈剤と混合されている、ワクチン組成物。

【請求項36】 さらに、配列番号4に示した少なくとも1つの突然変異表面タンパク質またはその断片をコードするDNA配列、および/または、配列番号5および/または配列番号6に示した少なくとも1つの表面タンパク質またはその断片をコードするDNA配列、および/または、少なくとも1つの野生型HB<sub>s</sub>抗原および/または野生型プレ-S領域をコードするDNA配列を含むことを特徴とする、請求項35記載の組成物。

【請求項37】 配列番号2および/または配列番号4および/または配列番号5および/または配列番号6に同定されたタンパク質から選択したタンパク質の合成を特異的に妨害することができる、アンチセンスまたは抗原性オリゴヌクレオチド。

【請求項38】 とりわけ、請求項37に定義したような少なくとも1つのアンチセンスオリゴヌクレオチドまたは抗原性オリゴヌクレオチドを含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項39】 治療またはワクチン目的の少なくとも1つの遺伝子を含むことを特徴とするベクターであって、該遺伝子は、特に、

(i) 配列番号2および/または配列番号4および/または配列番号5および/または配列番号6に同定されたタンパク質から選択した少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片；

(ii) または、(i)で同定された少なくとも1つのタンパク質またはその断片に付着できる、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体の少なくとも全部または一部；

(iii) または、(i)で定義した少なくとも1つのタンパク質を阻害する少なくとも1つの分子；

(iv) または、(i)で定義した少なくとも1つのタンパク質または該タンパク質の断片に付着できる、および/またはその機能を阻害できる、少なくとも1つのリガンドまたはリガンドの任意の部分のいずれかをコードする、ベクター。

【請求項40】 とりわけ、請求項39に定義したようなベクターを含み、目的の該遺伝子が、インビボでのその発現を確実にするエレメントに依存して作成されることを特徴とする、治療またはワクチン組成物。

【請求項41】 医薬またはワクチン組成物の調製のための生物学的材料であって、哺乳動物、ヒトまたは動物でのその投与が可能な形の、少なくとも1つの細胞、特に自然には抗体を産生しない細胞、生物、並びに、その任意の前培養物を含み、該細胞は、配列番号2および/または配列番号4および/または配列番号5および/または配列番号6に同定されたタンパク質から選択した少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片をインビボでコードするか、または、配列番号2および/または配列番号4および/または配列番号5および/または配列番号6に同定されたタンパク質から選択した少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片の機能および/または固定および/または発現を阻害する少なくとも1つの分子をコードするか、または、配列番号2および/または配列番号4および/または配列番号5および/または配列番号6に同定されたタンパク質から選択した少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片に結合できる少なくとも1つの抗体または抗体断片をコードする、少なくとも1つの遺伝子を含む少なくとも1つの核酸配列で、インビトロで、遺伝学的に修飾されている、生物学的材料。

【請求項42】 請求項6、7および3～5のいずれか一項に定義したような少なくとも1つのヌクレオチド配列またはヌクレオチド断片により、または請求項39に定義したようなベクターにより形質転換された、特に、COSおよびCHO細胞などの真核細胞、および酵母細胞、特にサッカロミセス・セレビジアエおよびピチア・パストリスから得られた細胞などの低級真核細胞から選択された、遺伝学的に修飾された細胞。

【請求項43】 とりわけ、請求項41および42に定義したような細胞を含むことを特徴とする、医薬またはワクチン組成物。

【請求項44】 治療剤の評価法であって、この方法によると、動物に、天然、組換えまたは合成、または血漿または血清から得られたタンパク質またはその断片の少なくとも1つの規定の投与量を1回投与または反復投与または特定の

時間間隔で投与し、該タンパク質が、配列番号2および/または配列番号4、好ましくは配列番号2および配列番号4に同定されており、そして場合により、天然、組換えまたは合成、または血漿または血清から得られたタンパク質またはその断片の少なくとも1つであり、該タンパク質が、配列番号5および/または配列番号6、好ましくは配列番号5および配列番号6に同定されているタンパク質、および/または、野生型HBs抗原および/または野生型プレ-Sタンパク質、好ましくは野生型HBs抗原および野生型プレ-Sタンパク質に対応する、天然、組換えまたは合成、または血漿または血清から得られたタンパク質またはその断片の少なくとも1つであり、生物学的試料を動物から、好ましくは血液または血清から採取し、次に、以下：

(i) 該タンパク質またはタンパク質群に特異的な抗体または抗体群のアッセイ；および/または

(ii) 例えば該タンパク質またはタンパク質群に特異的なヘルパーTリンパ球のインビトロでの活性化試験によって、該タンパク質またはタンパク質群またはその断片に対して誘導された細胞性免疫応答のアッセイ、を実施する、評価法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

5種類のウイルス肝炎、A型、B型、C型、D型、E型肝炎は、今日極めてよく知られている。各場合とも、ウイルスが肝臓に侵入し、肝細胞の破壊と共に炎症状態を誘起する。

**【0002】**

B型肝炎は、ウイルス、すなわちヒトB型肝炎ウイルス(HBV)により引き起こされる。HBVウイルスは、Blumbergら：白血病血清中の「新規」抗原、JAMA191:541(1965)により発見された。該ウイルスは、性的接触または出生時の伝染により、血液中で伝達される。

**【0003】**

大半の場合、HBVによる感染は全く症状が現れず、無症候性急性肝炎に關与する。急性肝炎は、消化疾患、腹痛、尿の着色および異常で変色した便、無力症および黄疸を特徴とする。急性肝炎は、急速な肝壊死を伴い劇症型へと発達し得る。

**【0004】**

また、ウイルス感染は急性肝炎を示した患者、または、感染が無症候であった個体において、慢性型へと発達し得る。慢性保因者は、種々の重度の肝病変、および、原発性肝癌を発生する危険性の増加を示す。感染が慢性であることの多いアジアおよびアフリカでは、原発性肝癌は、重大な公衆衛生問題を提示する。さらに、慢性保因者は、ウイルスの貯蔵所であり、蔓延させており、公衆衛生問題を世界的な問題にひろめている。

**【0005】**

HBVによる感染は、人間における最も一般的なウイルス感染の1つである。明確な地理的な発症を有する、広域に生じている疾病である。欧州および北米では、人口の約0.1%ないし1%が感染し、一方、アジアおよびアフリカでは人口の20%がHBV保因者である。世界中で約3億5000万人が、HBVに感染していると推定されている。

**【0006】**

輸血後のウイルス感染の階層的構成により、HBVが、最初に伝染し、その後  
にHCVおよび次いでHIVであることが示される。

【0007】

HBVは、直径42nmの小DNAウイルスであり、肝親和性DNAウイルス（ヘパドナウイルス）の群に属し、ヘパドナウイルス科に分類される。そのゲノム構造は顕著に緻密である。該ウイルスは、外エンベロープおよびヌクレオカプシドを含む。エンベロープは、基本的に、3つの表面抗原（HBsAg：B型肝炎表面抗原）からなり、これは、HBV感染の診断に主な役割を果たす。ヌクレオカプシドは、コア抗原（HBcAg）、DNAポリメラーゼ/逆転写酵素、並びに、ウイルスゲノムを含む。ウイルスコアは、ウイルスの感染エレメントを構成し、外膜は、ウイルスの主な抗原性決定基（エピトープ）であるHBs抗原を有する。ウイルスコアは、ヌクレオカプシド内に留まる。それは直径が約28nmである。

【0008】

その小さなサイズ（3200塩基対）にも関わらず、HBVの環状で部分的に二本鎖のDNAは、その重複している遺伝子S、C、PおよびXから始まる、4種類のウイルス産物をコードする。

【0009】

S遺伝子は、ビリオンの外表面上に発現される、HBsAgエンベロープタンパク質をコードする。HBsAgエンベロープタンパク質は、2つの主なポリペプチドである24kDaポリペプチドおよびその28kDaグリコシル化形からなる。特定の数のHBsAgの亜決定基（subdeterminants）が同定されている。亜決定基aは、全てのHBsAg単離物が有している。しかし、HBsAgは、さらに、サブタイプdまたはy、wまたはrの特異的抗原を含む。S遺伝子の上流にあるプレ-S遺伝子は、種々のHBV表面抗原をコードする。

【0010】

P遺伝子は、DNAポリメラーゼ/逆転写酵素をコードし、これは、ウイルス複製の機序に非常に重要である。

【0011】

C遺伝子は、ヌクレオカプシドの2つのタンパク質をコードする：分泌された可溶性タンパク質であるHBeAg、および、細胞内コアタンパク質であるHBcAg。HBeAgは、ウイルス複製増加の血清学的マーカーである。

【0012】

X遺伝子は、HBxAgをコードし、これは、種々の生物学的効果を有し、特に、ウイルスおよび細胞遺伝子の転写をトランス活性化できる。

【0013】

HBVが個体に感染すると、ウイルスDNAは、宿主の肝細胞内で全てを複製する。

【0014】

HBVによる感染後、患者の血清中で検出できる最初のマーカーは、HBsAg抗原であるが、このマーカーは6ヶ月を超えて存続することは稀である。HBs抗原が血清から消失すると、抗HBsAg抗体が検出可能となり、持続する。HBc抗原は、HBsエンベロープ抗原により捕獲されるので、患者の血清中では日常的には検出できないが、抗HBc抗体の存在は、HBs抗原の出現後の最初または第二の週に容易に実証できる。

【0015】

しかし、現在、前記のマーカーを使用した、慣用的な血清学的試験では、HBV変種の検出はできないことは確かである。慣用的な血清学的マーカーを使用してHBV感染を実証できなくても、HBVの保因者であり、慢性B型肝炎を発生した患者が存在するという事実は、最も重要であり、特に臓器移植の観点および患者の処置のために、より良好な試験が開発される必要があることを示す。

【0016】

HBV変種の存在は、長年疑われてきた。この仮定は、慣用的な血清学的マーカー(HBsAgおよび抗HBc)の検出のない下での、慢性肝炎患者の血清および/または肝臓中のウイルスDNAの検出に基づく。

【0017】

ウイルスのDNA配列の保因者である患者のHBsAgを検出できないことは、表面抗原の発現が低い、または、Sタンパク質の抗原性決定基のレベルでの突

然変異の存在などの、数個の説明を有し得る。最初の場合、ウイルス同時感染により、HBV複製は抑制され得る (Jilg W.ら、J.Hepatol.1995、23:14~20; Jylberbergら、臨床感染症、1996、23:1117~1125、Ushidaら、J.of Med.Virol.1997、52:399~405.Hoferら、Eur.J.Clin.; Microbiol.Infect.Dis.1998、17:6~13)。別の説明は、HBs抗原が、抗HBs抗体との免疫複合体のインビボでの形成中に遮蔽されるというものであり得る。

#### 【0018】

本発明者らは、今回、捕獲および検出の両方において、ポリクローナル抗体を使用した特定の市販の血清学的試験により検出されなかった、B型肝炎の新規変種または突然変異体を同定および特徴づけた。新規変種または突然変異体は、とりわけ、HBs抗原をコードする遺伝子のレベルで突然変異を有する。本発明の出願の目的では、彼等はこの新規な変種または突然変異体をmHBVと称した。

#### 【0019】

さらに、本発明者らは、市販で入手可能な試験の陰性は、HBs抗原の亜決定基aのレベルでのこれらの突然変異に原因があり得ることを示した。事実、亜決定基aは、HBVの表面抗原の主な抗原性部位であり、このレベルでの突然変異は、既存の試験により検出できないことを説明する。

#### 【0020】

したがって、本発明は、ゲノムDNAが、HBsm抗原(突然変異HBs抗原)をコードするS遺伝子のヌクレオチド配列を含む、mHBVウイルスに関し、前記ヌクレオチド配列は、配列番号1に参照する。mHBVのゲノムDNAは、配列番号3に参照されたプレ-S遺伝子のヌクレオチド配列も含む。

#### 【0021】

mHBVウイルスは、以下

- (i) ゲノムは部分的に二本鎖である環式DNAを有する、
- (ii) 前記ゲノムは遺伝子プレ-S、S、C、PおよびXを含む、
- (iii) プレ-S遺伝子は表面抗原をコードし、S遺伝子はHBsAgエンベロプタンパク質をコードし、C遺伝子はHBeAgタンパク質およびHBcAgタンパク質をコードし、P遺伝子はDNAポリメラーゼ/逆転写酵素をコード

し、X遺伝子はHBxAgタンパク質をコードする：という特徴を有し、S遺伝子は、参照配列番号1を有するDNAヌクレオチド配列を含むこと、および、プレ-S領域は、参照配列番号3を有するDNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とし；mHBVウイルスのゲノムの残りは、野生型HBVウイルスのゲノムにほぼ同一であり、これは、mHBVウイルスのゲノムの完全なシーケンシングにより本発明者らにより実証された。

#### 【0022】

本発明はまた、配列番号1、配列番号3、以下に定義したようなその断片、およびその相補配列から選択されたDNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とするDNA分子、並びに、配列番号1、配列番号3、その断片およびその相補配列から選択されたDNAヌクレオチド配列の転写産物であるRNAヌクレオチド配列を含むことを特徴とするDNA分子に関する。

#### 【0023】

本発明はまた、配列番号2、配列番号4および以下に定義したようなその断片から選択されたペプチド配列を含む、または、からなることを特徴とする、修飾表面タンパク質に関する。

#### 【0024】

本発明はまた、少なくとも12ヌクレオチド、好ましくは少なくとも15ヌクレオチドまたは18ヌクレオチド、有利には少なくとも21ヌクレオチドのDNAまたはRNAヌクレオチド断片に関し、本発明は、配列番号1のヌクレオチド325～336および/または配列番号1のヌクレオチド235～237および/または配列番号1のヌクレオチド391～393および/または配列番号1のヌクレオチド478～480および/または配列番号1のヌクレオチド28～30および/または配列番号1のヌクレオチド39～41および/または配列番号1のヌクレオチド358～360および/または配列番号1のヌクレオチド385～387および/または配列番号1のヌクレオチド118～120および/または配列番号1のヌクレオチド628～630および/または配列番号3のヌクレオチド249～251、および/または配列番号3のヌクレオチド250～252を含むDNAヌクレオチド配列を含むか、または、前記DNAヌクレオチド

配列の転写産物；配列番号1および配列番号3のDNAヌクレオチド配列、または、配列番号1または配列番号2の前記配列の相補配列、または、配列番号1および配列番号3の配列の転写産物であるRNAヌクレオチド配列を含む、ヌクレオチド配列を含むDNAまたはRNAヌクレオチド断片；および、配列番号1および配列番号3または配列番号1および配列番号3の前記の配列の相補的配列に対応する、DNAヌクレオチド配列からなることを特徴とする、または、配列番号1および配列番号3の配列の転写産物に対応するRNAヌクレオチド配列からなることを特徴とする、DNAまたはRNAヌクレオチド断片に関する。

【0025】

有利には、配列番号3のヌクレオチド250～252を含む前記断片は、少なくとも21ヌクレオチドを含む断片である。

【0026】

さらに有利には、前記断片が配列番号1のヌクレオチド628～630を含む場合、前記断片はまた、配列番号1の325～336、および/または235～237、および/または391～393、および/または478～480、および/または28～30、および/または39～41、および/または358～360、および/または385～387、および/または118～120、および/または配列番号3のヌクレオチド250～252を含む。

【0027】

本発明はさらに、少なくとも4アミノ酸、好ましくは少なくとも5または6アミノ酸、有利には少なくとも7アミノ酸、特に6～15アミノ酸、有利には6～10または8～12アミノ酸であり、配列番号2のアミノ酸109～112および/または79および/または131および/または160および/または10および/または14および/または120および/または129および/または40および/または210、および/または配列番号4のアミノ酸84を含む、ペプチド配列を含むことを特徴とする、タンパク質断片；配列番号2および配列番号4のペプチド配列を含む、ペプチド配列を含む、または、からなるタンパク質断片；ペプチド配列が配列番号2および配列番号4から選択された配列からなるタンパク質断片に関する。

## 【0028】

有利には、配列番号4のアミノ酸84を含む前記断片は、少なくとも7アミノ酸を含む断片である。

## 【0029】

より有利には、前記断片が配列番号2のアミノ酸ヌクレオチド210を含む場合、前記断片はまた、配列番号2のアミノ酸109~112および/または79および/または131および/または160および/または10および/または14および/または120および/または129および/または40、および/または配列番号4のアミノ酸84を含む。

## 【0030】

突然変異HBsAgタンパク質は、野生型HBsAgタンパク質とは異なる、特に、野生型タンパク質に対して指向されるポリクローナル抗体により認識されない、抗原性および/または免疫学的特徴を有する。

## 【0031】

突然変異タンパク質(HBsAgm)および/または突然変異表面タンパク質プレ-S(プレ-Sm)は、ペプチド合成により、または、当業者に公知の遺伝子組換え技術により得ることができる。

## 【0032】

組換えDNA分子およびヌクレオチド配列の作成、操作および確認法は、当業者に公知である。HBsAgmタンパク質および/またはプレ-Smタンパク質をコードする遺伝子を修飾するために、および、本発明のHBsAgmおよび/またはプレ-Smタンパク質を得るために、コドンCAA、ACT、ACA、AGA、CAT、AAA、AGC、AGA、GGG、GGC、AGT、AGGまたはアミノ酸Gln、Thr、Thr、Arg、His、Lys、Ser、Arg、Gly、Arg、Ser、Argをコードする任意の他のコドンをそれぞれ、配列番号2の109、110、111、112、79、131、160、10、14、129、40および210位に、および/または、ThrをコードするコドンACAまたはこのアミノ酸をコードする任意の他のコドンを、配列番号4の84位に挿入することが必要である。

## 【0033】

mHBVの重要な突然変異が、ヴィルジュイフ(villejuif)のインフォビオジェンサーバーで入手可能である、NBRF/PTRベースのHBs抗原の102配列と比較した、mHBVのヌクレオチドおよびタンパク質配列のクローニング、シーケンスおよびアラインメントにより、同定および実証されている。

## 【0034】

適切な配列修飾を実施するのに数個の方法が利用可能である。1つの適切な方法は、一連のウイルスまたは酵母コドンを使用した、所望の配列の、ホスホルアミジトまたは亜リン酸化学によるデノボ合成である。DNA合成は、市販のエレメントから出発して行なうことができる。前記DNA合成の例は、HaydenおよびMandecki、DNA7:571(1988)により記載されている。別の方法は、適切な一本鎖ベクター中での、HBVゲノムをすでに含むベクターから出発した適切な制限断片のクローニング、および、その後、例えばBolsteinら、Science、229、1193(1982)により記載のようなインビトロでの特異的突然変異誘発の実施である。pBR322にクローニングしたサブタイプayのHBVゲノムを含む、組換えプラスミドpRIT10601を含む、E.coli K12、C600株の培養液は、ブダペスト条約の条項下で、アクセス番号ATCC39132下で1982年6月2日にATCCに寄託された。HBsAgmタンパク質をコードするS遺伝子の配列、または、これもポリペプチドプレ-Sをコードするより長い配列は、慣用的な技術により、該クローンから切出すことができる。適切な制限断片は、例えば、pRIT10601のS遺伝子のコード領域の断片XbaI-AccIである。インビトロでの突然変異誘発のためのベクテリオゼーション系は、市販で入手可能である。その後、突然変異遺伝子断片を、S遺伝子に再導入する。必要な配列修飾を得る別の方法は、Hoら、Gene、77、51(1989)に記載のようなPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)の使用である。各場合とも、突然変異タンパク質のコード配列を、適切なプロモーターの制御下で、適切な宿主細胞で発現される。したがって、HBsAgmタンパク質をコードするS遺伝子の発現および/またはプレ-S遺伝子によりコードされる突然変異表面タンパク質の発現、または、これらのタンパク質の断片の発現の可能な(該遺伝子は、その発現に必

要なエレメントの制御下に配置されている)、真核または原核生物由来の細胞において、機能的な発現カセットを使用することが可能である。微生物系の中で、エシェリヒア・コリおよびサッカロミセス・セレビジアエは、組換えタンパク質の発現に広く使用されているが、E. coliなどの原核系でのHBs抗原の発現は、非常に困難であることが判明した。好ましくは、細胞は、真核生物から得られた細胞、例えばCHOまたはCOS細胞、有利には、低級真核生物から得られた細胞、例えば酵母細胞である。HBsAgm組換えタンパク質は、Harfordら、Develop.Biol.Standard.54:125頁(1983)、Valenzuelaら、Nature 298、347頁(1982)およびBitterら、J.Med.Virol.25、123頁(1988)に記載のようにサッカロミセス・セレビジアエの細胞で得ることができるか、または、Greggら、Biotechnology、5、479頁(1987)に記載のようにピチア・パストリスで発現できる。mHBVの表面タンパク質は、米国特許第5,614,384号にKniskemらにより記載のようなサッカロミセス・セレビジアエの突然変異株でも発現できる。

#### 【0035】

したがって、本発明はまた、その発現に必要なエレメントの制御下に配置された、DNA配列の発現または前記に定義したようなDNA断片の発現を可能とする、原核または真核生物を起源とする細胞中の機能的発現カセット；発現カセットを含むベクター、および、原核または真核生物、好ましくは低級真核生物から得られた細胞、有利には、発現カセットまたはベクターを含む、サッカロミセス・セレビジアエから、または、ピチア・パストリスから得られた細胞、並びに、発現カセット、ベクターまたは細胞により産生される表面タンパク質を包含する。

#### 【0036】

本発明の修飾組換え表面タンパク質の調製法は、上記に定義したような宿主細胞を、適切な培養培地中で培養することからなり、前記宿主細胞は、配列番号1および/または配列番号3に示したようなDNAヌクレオチド配列、その断片およびその相補配列、または前記に定義したようなヌクレオチド断片を含む発現ベクターで形質転換し、そして、産生された該修飾表面タンパク質を必要な純度ま

で精製することからなる。

【0037】

本発明の別の目的は、前記に定義したようなペプチド配列を有し、前記のプロトコールに従って得られた組換えタンパク質からなる免疫原性ペプチド、および、哺乳動物、好ましくはマウスまたはウサギを、該免疫原性ペプチドで免疫化することによる、モノクローナルまたはポリクローナル抗体の産生におけるその使用である。ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の産生は、当業者の一般的な知見の一部を形成する。参照として、本発明者らは、モノクローナル抗体の産生については、Kohler G.およびMilstein C. (1975) : 予め規定された特異性を有する抗体を分泌する融合細胞の連続培養、Nature 256 : 495 ~ 497およびGalfrè G.ら (1977) Nature、266 : 522 ~ 550、および、ポリクローナル抗体の産生については、Roda A.、Bolelli G.F. : 胆汁酸に対する高力価の抗体の作製、Journal of Steroid Biochemistry、第13巻、449 ~ 454頁 (1989) を記載し得る。抗体はまた、マウスまたはウサギを、mHBVのウイルス粒子で免疫化することにより作製できる。モノクローナル抗体の作製のために、免疫原を、免疫化基質としてキーホールリムペットヘモシアニン (KLHペプチド) に、または血清アルブミン (SAペプチド) に結合できる。動物に、フロイント完全アジュバントと一緒に免疫原を注射する。免疫化動物由来のハイブリドーマ培養液からの血清および上清を、慣用的な技術、例えばエライザまたはウェスタンブロット試験を使用して、その特異性および選択性について解析する。最も特異的かつ最も感度の高い抗体を産生するハイブリドーマを選択する。モノクローナル抗体はまた、インビトロで、産生されたハイブリドーマの細胞培養により、または、マウスにハイブリドーマを腹腔内注射した後に腹水液を回収することにより作製できる。作製様式、上清または腹水に関わらず、その後、抗体を精製する。使用される精製法は、基本的には、イオン交換ゲル上でのろ過および排除クロマトグラフィーまたはアフィニティクロマトグラフィー (プロテインAまたはG) である。充分数の抗体を、機能的試験でスクリーニングし、最良の性能を有する抗体を同定する。遺伝子工学により作製される、インビトロでの抗体、抗体断片または抗体誘導体、例えばキメラ抗体の作製は、当業者に公知である。

## 【0038】

より具体的には、抗体断片について、本発明者らは天然抗体のF(a b)2、F a b ; F a b 、 s F v (Blazarら、1997、Journal of Immunology 159 : 5821 ~ 5833およびBirdら、1988、Science 242 : 423 ~ 426)を意味し、誘導体について、本発明者らはとりわけ、天然抗体のキメラ誘導体を意味する(例えば、Arakawaら、1996、J.Biochem.120 : 657 ~ 662およびChaudrayら、1989、Nature 339 : 394 ~ 397参照)。

## 【0039】

かくして得られたモノクローナルまたはポリクローナル抗体は、生物学的試料中の、配列番号2および/または配列番号4からなる少なくとも1つの突然変異表面タンパク質を検出する方法に使用する、診断組成物に取込み、この方法によると、生物学的試料を、抗体/抗原複合体の形成の可能な予め決定した条件で該診断組成物と接触させて配置し、該複合体の形成を検出する。特に、得られたモノクローナル抗体は、必要な突然変異タンパク質に特異的であり、野生型タンパク質、例えば野生型HBsAgタンパク質を認識しない。

## 【0040】

本発明はまた、生物学的試料中の自己抗体の検出のための診断組成物(該組成物は、とりわけ、前記に定義したようなタンパク質または突然変異タンパク質断片を含む)、および、生物学的試料中の、配列番号2および/または配列番号4からなる少なくとも1つの突然変異表面タンパク質に対して指向される該自己抗体の検出法に関し、この方法によると、生物学的試料を、抗体/抗原複合体の形成の可能な予め決定した条件で、診断組成物と接触させ、該複合体の形成を検出する。

## 【0041】

種々の血清型のB型肝炎のビリオンのゲノムのクローニングは公知である。参照として、本発明者らは、とりわけ、Millerら、Hepatology、9(1989)、322頁を引用し得る。

## 【0042】

本発明はまた、mHBVウイルスに対するワクチンに関する。このワクチンは

、市販で入手可能なワクチンの調製にすでに使用されている、既知の方法に従って調製する。このワクチンは、天然形または組換え形の、少なくともタンパク質HBsAgおよび/またはタンパク質プレ-Sm、または、ペプチド配列がHBsAgおよび/またはプレ-Smのアミノ酸配列に対応する合成ポリペプチド、または、該タンパク質のおよび該ポリペプチドの断片を含む。天然形のHBsAgおよび/またはプレ-Smタンパク質は、mHBV感染患者の血漿から回収する。組換え形のHBsAgおよび/またはプレ-Smタンパク質は、その発現に必要なエレメントの制御下に配置された、HBsAgタンパク質をコードするS遺伝子および/またはプレ-Sm領域をコードするプレ-Sm遺伝子の発現を可能とする、真核または原核生物を起源とする細胞中での機能的な発現カセットの使用により得られる。好ましくは、細胞は、真核生物から得られた細胞、例えば酵母細胞である。ワクチン作製用のHBsAgおよび/またはプレ-Sm組換えタンパク質は、Harfordら、Develop.Biol.Standard.54:125頁(1983)、Valenzuelaら、Nature 298、347頁(1982)およびBitterら、J.Med.Virol.25、123頁(1988)に記載のようなサッカロミセス・セレビジアエの細胞中で得ることができるか、または、Greggら、Biotechnology、5、479頁(1987)に記載のようなピチア・パストリスで発現できる。ワクチンはまた、欧州特第0278940号に記載のような、HBsAgタンパク質および/またはプレ-Smタンパク質を含むハイブリッド免疫原性粒子から出発して調製できる。該粒子は、例えば、HBVゲノム中のS遺伝子のすぐ前にあるコード配列、すなわちプレ-Sコード配列によりコードされるHBsAgの前駆タンパク質の全部または一部を含むことができる。ワクチンは、さらに、患者の血漿から単離および精製されるか、または、遺伝子組換えにより得られるか、または、ペプチド合成により得られた、本発明のプレ-Smタンパク質または該タンパク質の断片を含むことができる。有利には、ワクチンは、選択的に後に定義するタンパク質HBsAgおよび/またはプレ-Smと会合した、または、野生型の、その断片および/またはタンパク質HBsAgおよび/またはプレ-Sまたはその断片を有する、タンパク質HBsAgおよび前記に定義したプレ-Smを含み；タンパク質HBsAg、プレ-Sm、HBsAgおよびプレ-Sは、タンパク

質HBsAgmおよびプレ-Smに与えられた一般的な定義と従うと理解する。

【0043】

本発明に記載の免疫原性またはワクチン組成物は、選択的にベヒクルおよび/または適切なアジュバントおよび/または薬学的に許容可能な賦形剤と配合した、上記に定義したようなタンパク質またはタンパク質断片を含む組成物である。HBsAgmタンパク質および/またはプレ-Smタンパク質またはその断片を含むワクチンは、慣用的に調製し、免疫防御量のHBsAgmタンパク質および/またはプレ-Smタンパク質および/またはその断片を、好ましくは緩衝食塩水溶液中に含み、水酸化アルミニウムおよびリン酸塩などの既知のアジュバントを利用して混合または吸着する。

【0044】

本発明はまた、本発明の1つ以上のタンパク質(群)、または、免疫原性ペプチドまたはその断片(群)をコードする核酸分子を含むワクチンに関する。核酸ワクチン、特にDNAワクチンは、一般に、筋肉内または皮下注射により、薬学的に許容可能なベヒクルと組合せて投与する。前記核酸ワクチンは、さらに、上記に定義した、タンパク質HBsAgm および/またはプレ-Sm および/またはHBsAgおよび/またはプレ-Sをコードする、核酸分子を含み得る。これらのワクチンは、細菌起源のDNAプラスミドまたはベクター上に発現される、強力なプロモーター、好ましくは哺乳動物プロモーターにより発現が制御される、本発明の少なくとも1つのタンパク質または抗原をコードする少なくとも1つの遺伝子からなる。DNAワクチンを筋肉内または皮下注射により投与すると、転写および翻訳され、それがコードするタンパク質が免疫系に提示され、体液性および細胞性応答を誘起する。DNAワクチンの主な利点の1つは、それらを作成および操作できることである。それは、細菌DNAに存在するCpG配列の形でそれ自体のアジュバントを供給できる。DNAワクチンは、感染細胞においてタンパク質の新規合成を誘発し、抗原性ペプチドとMHC1の決定基の組合せが生じ、よって、細胞毒性T細胞が活性化される。さらに、DNAワクチンは、ベクターまたはプラスミドで測定可能な免疫応答を誘導せず、よって反復使用が可能である。

## 【0045】

「免疫防御」なる語は、充分量のタンパク質、特にHBsAgタンパク質および/またはプレ-Smタンパク質またはその断片を、個体に投与して、防御に十分な抗体産生（体液性免疫応答）、および、副作用を生じることなく、感染因子に対する防御を付与する細胞毒性細胞により媒介される免疫応答（細胞性免疫応答）を誘導することを意味する。2種類の応答は、抗体は3次元形の抗原を認識し、一方、細胞毒性細胞は、主要組織適合性複合体（MHC）によりコードされる糖タンパク質と会合した、該抗原の一部を認識することに違いがある。細胞毒性Tリンパ球（CTL）は、ウイルス感染細胞の防御において不可欠な役割を果たす。それらは、直接的に細胞毒性により作用するが、また特異的および非特異的補助を他の免疫細胞、例えばマクロファージ、B細胞および他のT細胞に供給することによっても作用する。感染細胞は、抗原を、プロテアーゼを含む細胞内事象を通じて変換する。変換された抗原は、CTL上のT細胞受容体のレベルで、HLAクラスI分子に結合したペプチドの形で、細胞の表面に提示される。クラスIMHC分子も、外来ペプチドに結合し、細胞内変換を伴うことなくそれらをCTLに提示できる。Chisariら（Microbiol.Pathogen、6:31（1989））により、肝病変は、HBVによりコードされる抗原に対する、HLAクラスIにより制限されるCD8+細胞毒性T細胞の応答により媒介され得ることが示唆された。疾病の慢性段階のHBV保因者の血漿から精製したHBsAgタンパク質または組換えHBsAgタンパク質または合成ペプチドを使用した、市販で入手可能なHBVに対するワクチンのみが、約90%の症例に、真の防御をヒトに与える。結果として、免疫化されていない、または免疫化されているが防御されないヒトは、感染の可能性のある有意な貯蔵所である。それ故、個体の細胞免疫応答を刺激し、HBV抗原に対する適切な応答を得ることが重要である。Moriyamaら、Science、248:361~364（1990）は、HBVの主要エンベロップ抗原（HBsAg）は、エンベロップの特異的抗体により、および、クラスIMHC分子により制限されるCD8+細胞毒性Tリンパ球により認識され得る形で、肝細胞の表面上に発現されていると報告した。

## 【0046】

したがって、本発明はまた、配列番号2から得られる、クラスI MHC分子により制限される細胞毒性Tリンパ球の応答を誘導するペプチド(そのペプチド配列は、少なくとも6アミノ酸、好ましくは少なくとも8または9アミノ酸、有利には8~12の連続アミノ酸からなり、該配列は、配列番号2から選択され、クラスI MHC分子により制限される細胞毒性Tリンパ球の応答を誘導する)、および、免疫原性組成物におけるその使用に関する。

#### 【0047】

投与するタンパク質またはペプチドの量は、アジュバントを加えるか否かに依存するが、一般に10ないし50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のタンパク質またはペプチドである。したがって、一般的に、成人では20  $\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ のタンパク質、小児では10  $\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ の投与量で投与する。HBsAgタンパク質および/またはプレ-Sタンパク質および/またはその断片はまた、ワクチンの製剤化のために、野生型のHBsAgおよび/またはプレ-Sタンパク質または該タンパク質の断片と混合できる。それらはまた、二価または多価ワクチンの製剤化のために、他の生物のタンパク質のエピトープを有するハイブリッド粒子と、または、他の免疫原性化合物と混合できる。ワクチンの調製は、特に、「ワクチン」Vollerら編、1978、米国ミズーリ州バルチモア所在ユニバーシティ・パーク・プレスに記載されている。

#### 【0048】

ワクチンは、規定投与量で、1回以上の筋肉内または皮下注射で投与し、その後、必要であればブースターまたは複数のブースターを投与する。ワクチンの免疫化効果は、ワクチン接種した個体における、抗HBsAgおよび/または抗プレ-Sタンパク質抗体の決定によりモニタリングする。核酸ワクチンの場合、インビボでの投与に使用する組成物中の核酸の濃度は、約100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ から10  $\text{mg}/\text{ml}$ 、好ましくは1  $\text{mg}/\text{ml}$ である。

#### 【0049】

目的の得られたタンパク質(群)またはペプチド(群)またはその断片(群)の単独または組合せ投与は、予防および/または処置に使用する。投与するこれらのタンパク質またはペプチドは、投与する個体において、HBVの病原性は示

さないが、体液性または細胞性免疫応答を誘導できることを特徴とする。該タンパク質は、「修飾」と呼ばれるが、その免疫原性は保存されている。修飾分子は、合成および/または組換え技術により、または化学的または物理的処理により修飾された天然分子から出発して得ることができる。

#### 【0050】

ワクチンタンパク質(群)またはペプチド(群)は、以下のように同定する: 「修飾」候補分子を、機能的試験で解析し、それらがその毒性を欠失したことを調べ、その免疫原性を(i)投与した抗原に特異的なCD4+Tリンパ球のインビトロでの増殖試験(T細胞アッセイ)、または、投与した抗原に特異的なCD8+リンパ球のインビトロでの細胞毒性の試験を実施することにより、および(ii)とりわけ、天然タンパク質に対して指向される循環抗体の比率を測定することにより確認する。これらの修飾形は、適切なアジュバントを用いて、標準的な手順により、ヒトを免疫化するのに使用される。

#### 【0051】

ワクチンに使用する核酸はまた、(i)投与する抗原に特異的なCD4+Tリンパ球のインビトロでの増殖試験(T細胞アッセイ)、または、投与した抗原に特異的なCD8+リンパ球のインビトロでの細胞毒性試験を実施することにより、および(ii)とりわけ、ウイルスDNAによりコードされるタンパク質に対して指向される循環抗体の比率を測定することにより解析する。

#### 【0052】

調製したワクチンは注射可能であり、すなわち液状溶液または懸濁液中にある。選択的に、調製物はまた乳化してもよい。抗原性分子は、医薬的に許容され、活性成分と適合性である、賦形剤と混合できる。好ましい賦形剤の例は、水、食塩水溶液、デキストロース、グリセロール、エタノールまたは均等物およびその組合せである。所望であれば、ワクチンは、少量の補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝化剤またはアジュバント、例えば水酸化アルミニウム、ムラミルジペプチド、またはその変種を含むことができる。ペプチドの場合、より大きな分子(KLH、強縮性毒素)へのその結合により、数倍免疫原性は増加する。ワクチンは、注射により、例えば筋肉内に慣用的に投与する。他の投与経路を

もつ他の好ましい製剤は、坐剤であり、時に経口製剤もある。

【0053】

「薬学的に許容可能なベヒクル」なる語は、レミントンの製薬科学、第16版、Mack Publishing Co.に記載のような、ヒトまたは動物に投与できる担体およびベヒクルを意味する。薬学的に許容可能なベヒクルは、好ましくは、等張、低張であるか、または僅かに高張を示し、比較的低いイオン強度を有する。薬学的に許容可能な賦形剤およびアジュバントの定義は、前記のレミントンの製薬科学にも記載されている。

【0054】

本発明の1つの態様はまた、抗野生型HBsAgおよび/または抗野生型プレ-Sタンパク質抗体および/または該タンパク質の断片に対して指向される抗体、特に中和抗体と選択的に配合された、治療または予防剤、すなわち少なくとも抗HBsAg mタンパク質および/または抗-プレ-S mタンパク質抗体および/または該タンパク質の断片に対して指向される抗体を含む、mHBVウイルスによる感染の処置または予防のための、治療または予防調製物、並びに、疾病の処置または予防におけるその使用に関する。免疫グロブリン(抗体、特に抗HBs抗体のその力価は、B型肝炎について制御されている)を、偶発的に汚染した、B型肝炎に対するワクチン接種を受けていない対象および感染母からの新生児において予防に使用できる。治療または予防調製物の定義はまた、前記のワクチンまたは免疫原性組成物も含む。

【0055】

治療または予防剤の効力は、動物モデルを使用して評価する。動物に、選択的にHBsAg m および/またはプレ-S m タンパク質と、および/または野生型HBsAg および/または野生型プレ-Sタンパク質と配合した、血清または血漿から単離および精製により、遺伝子組換えによりまたはペプチド合成により得られた、本発明の少なくとも1つのHBsAg mまたはプレ-S mタンパク質、好ましくは両方を注射する。注射は、種々の確立された濃度で、マウスまたはラットなどの哺乳動物で、筋肉内、皮下または他の経路により行なう。陰性対照を平行して実施する。注射は単回投与量または反復投与量で行ない、各投与間

の時間間隔は異なる。投与の数時間から数週間後、生物学的試料を、好ましくは血液または血清から採取する。以下をこれらの試料について実施する：

【0056】

(i) 目的のタンパク質(群)またはペプチド(群)またはその断片の特異的抗体の単独または組合せてのアッセイ、および/または

(ii) 投与した抗原に特異的なヘルパーT細胞のインビトロでの活性化試験を実施することにより、または、Scheibenbogenら、1997、Clinical Cancer Research 3: 221~226により記載のいわゆるELISPOT技術に従って細胞毒性Tリンパ球を定量することにより、目的のタンパク質(群)またはペプチド(群)またはその断片に対して、および、該タンパク質またはペプチドまたはその断片から得られた任意の免疫原性ペプチドに対して誘導された細胞免疫応答のアッセイ。

【0057】

該決定は、特に、患者に自然に発達した免疫応答の実証を試みることにより、個体のワクチンアプローチの効力の評価に、または、潜在的な病的状態の診断および/または予後に有利である。

【0058】

その後、動物を屠殺し、治療剤の効力を

(i) 目的のタンパク質のリガンドおよび/またはその断片、特にモノクローナルまたはポリクローナル抗体または該抗体の断片を使用した、古典的な免疫組織学的解析により、

(ii) 目的のタンパク質またはその断片をコードする核酸配列の知識に基づいて、または、目的の該タンパク質またはその断片のポリペプチド配列の知識に基づいて、規定した核酸断片またはオリゴヌクレオチドを使用した、インサイツ(in situ)ハイブリダイゼーションの古典的な技術により；および/または

(iii) 目的のタンパク質またはその断片のヌクレオチドまたはポリペプチド配列に基づいて規定した、核酸断片またはプライマーを使用した、インサイツPCR増幅技術により実証する。

【0059】

生体外でのヒトにおける、治療剤または予防剤の効力の評価および治療モニタリングを、以下のように決定する：治療活性および/または治療モニタリングについて試験する治療剤を、筋肉内、皮下または他の経路などの種々の経路によりヒトに投与する。種々の投与量をヒトに投与する。最初の投与時の患者の臨床歴は、完全に既知である。1回以上の投与を、数日から数年の範囲の、種々の各投与間の時間間隔で行なうことができる。生物学的試料、好ましくは血液および血清をの治療剤の、治療剤投与後に規定の時間間隔で採取する。種々の解析をこれらの試料に対して実施する。治療剤の初回投与直前に、該試料を採取し、同じ解析も実施する。古典的な臨床および生体検査も、以下の記載した補足的な解析と共に異なる解析時間に平行して行なう。以下の解析を実施する：エライザおよび/またはウェスタンブロットによる、少なくとも1つのタンパク質および/またはその断片の1つに固定できる抗体または抗体断片を使用した、血清または血液中の目的のタンパク質の定性および定量測定、および/または、該タンパク質の活性の測定、および/または、単離および精製天然タンパク質または天然タンパク質の断片を使用した、エライザおよび/またはウェスタンブロットによる、血液または血清試料中の、目的のタンパク質またはその断片に特異的な抗体のアッセイ、および/または、組換えタンパク質または該組換えタンパク質の断片または合成ポリペプチド、および/または、目的のタンパク質またはタンパク質群および前記したようなこれらのタンパク質から得られる任意の免疫原性ペプチドに対して誘導される細胞免疫応答のアッセイ、および/または、当業者に公知の技術による、ヌクレオチドハイブリダイゼーションによる（サザンブロット、ノザンブロット、E L O S A「酵素結合オリゴソルベントアッセイ」（Katz JBら、Am.J.Vet.Res.1993年12月；54（12）：2021～56およびFrancois Malletら、Journal of Clinical Microbiology、1993年6月、1444～1449頁）、目的のタンパク質またはタンパク質群または目的の該タンパク質の断片をコードするDNAおよび/またはRNA断片の検出、および/または、目的のタンパク質またはタンパク質群をコードする核酸断片を使用した、例えばPCR、RT-PCRによるDNAおよび/またはRNA増幅により、および/または、好ましくは肝臓からの組織の生検による、およびタンパク質またはタンパク質群の特徴的な効果の観察

。

## 【0060】

治療剤が抗体、抗体断片、または抗体および/または抗体断片の混合物である場合、患者に、タンパク質活性を阻害するための、可溶性中和抗体または抗体断片、または免疫複合体の形成によりタンパク質を排除するための、特異的な可溶性の抗体または抗体断片を投与する。中和抗体はポリクローナルまたはモノクローナルであるか、または、タンパク質の活性部位を認識する抗体断片であり、それ自体に付着することにより、タンパク質の機能を阻害する。非中和抗体は、タンパク質の免疫優勢領域を認識でき、免疫複合体を形成することによりそれを排除できる、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体または該抗体の断片である。抗体がそれ自体をタンパク質に特異的に付着する能力は、記載された慣用的な技術により、例えばエライザまたはウェスタンブロット試験により、タンパク質または天然若しくは合成免疫原性ペプチドを使用して解析する。抗体力価を決定する。抗体がタンパク質の機能を中和する能力は、種々の方法で解析でき、例えば、抗体の存在下で、タンパク質または免疫原性ペプチドの活性の減少を決定することにより解析できる。標的タンパク質または該タンパク質の一部に対して指向されるモノクローナルまたはポリクローナル抗体は、表面抗原に対する抗体の作製に使用される慣用的な技術により作製される。マウスまたはウサギを、(i)天然または組換えタンパク質、(ii)または該タンパク質から得られた任意の免疫原性ペプチド、(iii)または、目的のタンパク質またはペプチドおよびMHC分子を発現するネズミ細胞で免疫化する。Balb/cマウス系を使用することが最も多い。

## 【0061】

それ故、本発明は、少なくともmHBVウイルスに感染したヒトの処置を目的とした薬学的組成物の調製用の生体物質に関し、該組成物は、以下を含む：

(i) 参照配列番号2および4を有する配列の全部または一部に配列が対応する、少なくとも1つの天然タンパク質および/または組換えタンパク質および/または合成ポリペプチドまたはその断片を、独立的にまたは組合せて、選択的に、配列が参照配列番号5および6を有する少なくとも1つの天然タンパク質および

／または組換えタンパク質および／またはポリペプチドまたはその断片の全部または一部、および／または、野生型HBVの天然および／または組換えタンパク質および／または合成ポリペプチドまたはその断片と配合して含む。本発明者らは、事実、NBRF-PIRバンクで入手可能なタンパク質配列を用いたクローニング、シーケンス、およびアラインメント後に、同じ個体から単離し、2つの重要な突然変異を有する、遺伝子型Dという別の変種を同定された。最初の突然変異は、配列番号5に同定されたHBsAgタンパク質の201位のアミノ酸Argに関し、第二の突然変異は、配列番号6に同定されたプレ-S領域の102位のアミノ酸Glyに関する。これらの2つのアミノ酸をそれぞれコードするコドンは、S遺伝子の628～630位および完全ゲノム配列に対する782～784位のコドンAGG、および、プレ-S領域の304～306位および完全ゲノムの配列に対する3151～3153位のコドンGGAである；

(ii) または、少なくとも1つの該タンパク質またはその断片に特異的である、少なくとも1つのモノクローナルまたはポリクローナル抗体または該抗体の断片（該抗体または断片は、単独または組合せて使用でき、それ自体を、上記の定義を満たす少なくとも1つのタンパク質に付着できる）。この抗体は、中和または非中和性であり得、すなわち、タンパク質活性を中和できるまたはできない。これらの抗体は、特に、免疫優勢エピトープに対してまたは抗原に対して特異的に指向される免疫応答を生じるので、治療組成物に適用可能であるという点で非常に有用である。

#### 【0062】

本発明はまた、DNAまたはRNAのヌクレオチド配列に、または、上記に定義したようなヌクレオチド断片に結合できる、リガンドに関する。したがって、リガンドにより、本発明者らは、DNAまたはRNAのヌクレオチド配列またはヌクレオチド断片に結合できる任意の分子、例えば部分的にまたは完全に相補的なヌクレオチド断片、相補的ポリヌクレオチド、抗核酸抗体を意味する。ヌクレオチド断片またはポリヌクレオチドの作製は、当業者の一般的な知見内である。本発明者らは特に、制限酵素の使用、および自動合成機での化学合成を記載し得る。DNAまたはRNAのヌクレオチド配列について、または、前記に定義した

ようなヌクレオチド断片について決定したストリンジェントな条件下で、ハイブリダイゼーションできるプローブおよびプライマーは、この定義内に含まれる。適切なストリンジェントな条件を規定するのは当業者の能力内である。特徴的なストリンジェントな条件は、調査下でハイブリッドの $T_m$ （融点）のほぼ12から20 低い温度で選択した、温度と食塩水濃度の組合せに対応するものである。1点突然変異さえ識別するストリンジェントな条件は、少なくとも1979年には知られていた。以下は、例として引用し得る：Wallace R.B.ら、DNA.Nucleic Acids Res.6、3543~3557(1979)、Wallace R.B.ら、Science、209、1396~1400(1980)、Itakura K.およびRiggs A.D.、Science、209、1401~1405(1980)、Suggs S.V.ら、PNAS、78、6613~6617(1981)、Wallace R.B.ら、DNA、Nucleic Acids Res.9、3647~3656(1981)、Wallace R.B.ら、DNA、Nucleic Acids Res、9、879~894(1981)およびConner B.J.ら、PNAS、80、278~282(1983)。さらに、抗核酸抗体の作製技術も既知である。例として、本発明者らは以下を例として引用し得る；Philippe Crosら、Nucleic Acids Research.1994、第22巻、15号、2951~2957；Anderson,W.F.ら(1988) Bioessays、8(2)、69~74；Lee,J.S.ら(1984) FEBS Lett.168、303~306；Malfoy,B.ら(1982) Biochemistry、21(22)、5463~5467；Stollar,B.D.ら、J.J.(編) Methods in Enzymology、アカデミックプレス、70~85頁；Traincard,F.ら(1989) J.Immunol.Meth.123、83~91およびTraincard,F.ら(1989) Mol.Cell.Probes、3、27~38)。

#### 【0063】

ヌクレオチド断片により、本発明者らは、同じ分子単位に結合した断片、または、特に複数の差次的スプライシングまたは選択的合成による、天然または人工的に得られた数個の同種または異種サブユニットを含む分子複合体中の断片を意味する。

#### 【0064】

したがって、本発明者らは、少なくとも1つのプローブまたは1つのプライマーまたは1つの抗核酸抗体を含む、診断組成物を定義する。

#### 【0065】

さらに、本発明のプライマー、プローブおよび抗核酸抗体は、ウイルスDNA

および/またはRNAの診断法に使用し、この方法によると、血清または血漿の試料を患者から採取し、該試料を必要であれば処理して、DNAおよび/またはRNAを抽出し、該試料を、少なくとも1つのプローブまたは1つのプライマーまたは前記に定義したような1つの抗核酸抗体と、リガンドがプローブまたはプライマーである場合に決定したストリンジェントな条件下で接触させ、試料中のウイルスDNAおよび/またはRNAの存在を、該ウイルスDNAおよび/またはRNAと、少なくとも1つのプローブのハイブリダイゼーションの実証により、または、該DNAおよび/またはRNAの増幅により検出し、または、リガンドが抗核酸抗体である場合に決定したインキュベート条件では、かくして形成された複合体を検出する。抗核酸抗体を使用する場合、抗体自体を、形成された複合体を検出するための任意の適切なマーカーで標識するか、または、複合体の形成を、抗標識核酸-抗体に対する抗体をインキュベート培地に添加することによっても検出できる。プローブを使用する場合、ハイブリダイゼーション複合体の存在は、直接的に、標的配列に相補的またはほぼ相補的であるプローブ(該プローブは任意の適切なマーカーで標識されている)を使用することにより、または、標的配列の一部に相補的またはほぼ相補的である捕獲プローブ、および、標的配列の別の部分に相補的またはほぼ相補的である標識された「検出」プローブを使用することからなる、1または2段階のいわゆる「サンドイッチ」技術を適用することにより実証できる。プライマーを使用する場合、これらは、増幅産物の検出のために直接標識できる。

#### 【0066】

本発明はまた、少なくともmHBVによる感染の処置を目的とする薬学的組成物の調製のための生体物質に関し、該組成物は、以下を含む：(i)配列番号1および配列番号3の核酸配列またはその相補配列の少なくとも1つに、特に配列番号1の核酸配列またはその相補配列にハイブリダイズできる少なくとも1つの核酸配列を、選択的に配列番号5および配列番号6をコードするヌクレオチド配列またはその相補配列の少なくとも1つと、および/または野生型HBVの少なくとも1つの核酸配列とハイブリダイズできる核酸配列と組合せて；または前記配列の断片、(ii)または、治療目的の少なくとも1つの遺伝子を含む少なくと

も1つの核酸配列、および、該核酸配列により遺伝子的に修飾する目的である標的細胞においてインビボで該遺伝子の発現を確実にするエレメント、(iii)または、本発明のタンパク質またはタンパク質群またはその断片、または、少なくとも1つの該タンパク質またはその断片の特異的抗体を自然に産生していない少なくとも1つの哺乳動物細胞を含み；該哺乳動物細胞は、インビトロで、少なくとも1つの核酸配列または核酸配列の断片、または、同じ遺伝子または異なる遺伝子（治療目的の該遺伝子は、目的のタンパク質またはタンパク質群の全部または一部またはその断片（群）を、または、該哺乳動物細胞の表面上で発現する目的のタンパク質またはタンパク質群の特異的抗体をコードする）から得られた核酸断片に対応する核酸配列の組合せにより遺伝子的に修飾されている（Toesら、1997、PNAS 94：14660～14665）。薬学的組成物は、単一の標的に対して指向される単一の治療剤、または、数個の標的に対して指向される組合わせて使用される治療剤を含むことができる。

#### 【0067】

したがって、本発明はまた、上記に定義したような核酸配列にハイブリダイズできる、少なくとも1つの核酸配列を含む薬学的組成物の調製のための、生体物質に関する。

#### 【0068】

核酸配列および/またはベクター（アンチセンスまたはタンパク質をコードする）により、特に、遺伝子が発現される細胞を標的化することが可能となる。

#### 【0069】

核酸配列またはアンチセンスオリゴヌクレオチドは、標的mRNA中のアンチセンスの位置に応じて、ポリソームの形成および/または機能の阻害により、目的の標的タンパク質の合成を特異的に妨害できる。それ故、アンチセンスオリゴヌクレオチドによる阻害の標的として、翻訳開始コドンを含む配列が頻繁に選択されるのは、開始複合体の形成を防ぐことを目的とする。アンチセンスオリゴヌクレオチドによる阻害の他の機序は、アンチセンスオリゴヌクレオチド/mRNAハイブリッドを消化するリボヌクレアーゼHの活性化、または、標的がmRNAスプラインシング部位であるアンチセンスオリゴヌクレオチドによるスプライ

シング部位での妨害を含む。アンチセンスオリゴヌクレオチドはまた、DNA配列に相補的であり、よって、いわゆるDNA二本鎖ラセンの大きい溝におけるフーグスティーン型水素結合によるアンチセンスオリゴヌクレオチド対形成である3本鎖ラセンを形成することにより転写レベルで妨害できる。この特殊な場合では、それらを抗原性オリゴヌクレオチドと称するのがより正確である。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、勿論、ハイブリダイズしなければならないDNAまたはRNA標的に厳密に相補的であり得るが、標的とハイブリダイズする条件では厳密に相補的ではなくてもよい。さらに、それらは、非修飾であるか、または、ヌクレオチド間結合のレベルで修飾されているアンチセンスオリゴヌクレオチドである。全てのこれらの概念が、当業者の一般的な知見内に含まれる。

【0070】

それ故、本発明は、とりわけ、上記に定義したような核酸配列またはアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む、薬学的組成物に関する。

【0071】

本発明はまた、本発明で同定された目的のタンパク質の遺伝子に関連した、治療目的の少なくとも1つの遺伝子を含むベクター、および、少なくともmHBVウイルスに感染した患者の処置を目的とする薬学的組成物の調製用の生体物質の使用に関し、該組成物は、治療目的の遺伝子を含む核酸配列および目的の該遺伝子を発現するためのエレメントを含む。遺伝子は、突然変異していなくても突然変異していてもよい。それらはまた、標的細胞のゲノムに組込むことができないように修飾された核酸、または、スペルミンなどの物質により安定化された核酸からなり得る。

【0072】

かかる治療目的の遺伝子は、特に以下をコードする：

- (i) 本発明の少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片；
- (ii) または、それ自体を、本発明の少なくとも1つのタンパク質に付着できる、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体の少なくとも全部または一部。特に、これは、天然膜貫通抗体、または該抗体の断片または誘導体であり得、ただし、該抗体または抗体断片または誘導体は、本発明の目的のために遺伝子修飾され

た哺乳動物の標的細胞表面上に発現され、それ自体を、該細胞の活性化プロセスに關与する細胞毒性エフェクター細胞またはヘルパーTリンパ球の表面上に存在するポリペプチドに付着できる；

(iii) または、少なくとも1つの本発明のタンパク質の少なくとも1つの阻害分子；

(iv) または、それ自体を、本発明の少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片に付着できるおよび/またはその機能を阻害できる、少なくとも1つのリガンドまたはリガンドの任意の部分。

#### 【0073】

膜貫通抗体により、本発明者らは、その特異的抗原を認識できそれ自体を特異的抗原に付着できる、少なくとも機能的な領域が、標的細胞の表面上に発現されており、該認識および付着が可能である抗体を意味する。さらに特定すると、本発明に記載の抗体は、該機能的領域を規定するアミノ酸、および、標的細胞の膜脂質二重層内へのまたはこの二重層の外表面へのアンカーを可能とするアミノ酸配列（膜貫通ポリペプチド）を含む融合ポリペプチドからなる。数多くの膜貫通ポリペプチドをコードする核酸配列が文献に記載されている。

#### 【0074】

「インビボでの該遺伝子の発現を確実にするエレメント」は、特に、標的細胞への導入後に、該遺伝子の発現を確実にするのに必要なエレメントを意味する。それは特に、該細胞中で効果的であるプロモーター配列および/または調節配列、および選択的に標的細胞表面上でポリペプチドの発現が可能となるのに必要とされる配列に適用する。使用するプロモーターは、ウイルスプロモーター、遍在または組織特異的、または合成プロモーターであり得る。例として、本発明者らは、ウイルスRSV（ラウス肉腫ウイルス）、MPSV、SV40（シミアンウイルス）、CMV（サイトメガロウイルス）またはワクシニアウイルスのプロモーターなどのプロモーターを記載し得る。さらに、特定の細胞型に特異的である、または、規定の条件で活性化できる、プロモーター配列を選択することが可能である。文献は、該プロモーター配列に関する大量の情報を含む。

#### 【0075】

本発明の1つの態様によると、治療遺伝子は、裸DNAまたはRNAの核酸配列からなり、すなわち細胞へのその導入（核酸配列導入）を容易にする化合物を全く含まない。しかし、標的細胞へのその導入を促進し本発明の遺伝子修飾細胞を得るためには、核酸配列は、「ベクター」の形、より特定するとウイルスベクターの形、例えばアデノウイルスまたはレトロウイルスベクター、ポックスウイルスから得られた、特にワクシニアウイルスからまたは修飾ウイルスアンカラ（MVA）から、または非ウイルスベクターから得られたベクター、例えば少なくとも1つの担体分子または物質と複合体を形成またはコンジュゲートした少なくとも1つの核酸配列からなるベクターの形であり得る。文献は、多くのこれらのウイルスおよび非ウイルスベクターの例を含む。

#### 【0076】

該ベクターは、さらにそして好ましくは、核酸配列の移行を、特定の細胞型またはある特定の組織、例えば細胞毒性細胞および抗原提示細胞に向けて指向することを可能とする、標的化エレメントを含むことができる。それらはまた、活性物質の移行を、ある好ましい細胞内区画、例えば核またはペルオキシソームに向けて指向できる。それはまた、細胞内部への浸透または細胞内区画の溶解を容易にするエレメントの問題であり得る。これらの標的化エレメントは広く文献に記載されている。それは、例えば、単独でまたは組合せて、ペプチド、オリゴヌクレオチド、抗原、抗体、膜受容体の特異的リガンド、および、抗リガンドと反応できるリガンドの全体または一部の問題であり得る。

#### 【0077】

本発明は、標的細胞にインビボで導入でき、治療目的の遺伝子をインビボで発現できる、治療遺伝子を含む少なくとも1つのベクターを含む、薬学的組成物の調製のための生体物質に関する。本発明の利点は、長期にわたり、処置患者に発現される基底レベルの分子を維持できることに存する。治療目的の遺伝子をコードするベクターまたは核酸を注射する。これらのベクターおよび核酸は、標的細胞に輸送されなければならず、これらの細胞をトランスフェクトしなければならず、ここでそれらはインビボで発現されなければならない。

#### 【0078】

本発明はまた、前の段落で記載したようなヌクレオチド配列および/またはベクター、すなわち特に

(i) 本発明の少なくとも1つのタンパク質またはその断片、  
(ii) または、それ自体を本発明の少なくとも1つのタンパク質に付着できるポリクローナルまたはモノクローナル抗体の少なくとも全部または一部、をコードする治療目的の遺伝子に対応する配列のインビボでの発現に関する。それは、天然膜貫通抗体、または該抗体の断片または誘導体であり得、ただし該抗体、または抗体断片または誘導体は、遺伝子的に修飾した哺乳動物の標的細胞表面上に発現され、該抗体は、それ自体を、細胞毒性エフェクター細胞またはヘルパーTリンパ球の表面上に存在するポリペプチドに付着でき、該細胞の活性化プロセスに関与する。それは、抗体、少なくとも本発明のタンパク質から選択した少なくとも1つのタンパク質の阻害分子、または本発明の少なくとも1つのタンパク質に付着できるおよび/またはその機能を阻害できるリガンドまたはリガンドの任意の部分をコードする遺伝子により遺伝子的に修飾された細胞の保因者である哺乳動物の血液循環中に該抗体を分泌できる細胞により発現される、抗体断片の問題であり得る。

#### 【0079】

特定の態様によると、遺伝子療法を使用して、少なくとも1つの本発明のタンパク質、特にHBsAgmに対する、および/または本発明の少なくとも1つのタンパク質の機能および/または発現および/または代謝を阻害する任意の分子に対する、および/または本発明の少なくとも1つのタンパク質のリガンドに対する、特に1つ以上の受容体に対する免疫応答を指令する。このために、ベクターを用いた形質転換に標的化する細胞は、免疫系に属する細胞、またはリンパ球型(CD4/CD8)の細胞、または抗原提示細胞である。

#### 【0080】

特定の態様によると、抗原提示細胞(APC)は、特にインビボで遺伝子的に修飾されている。マクロファージ、樹状細胞、小グリア細胞、および星状膠細胞などのAPCは、免疫応答の開始に役割を果たす。それらは、抗原を捕獲し、細胞内で初回刺激し、免疫原をCD4+およびCD8+T細胞に提示するのに関与

するクラスI MHCおよびクラスII MHC膜貫通分子を発現する最初の細胞成分であり、それらはT細胞の活性化に参与する特異的補助タンパク質を産生する(Debrickら、1991、J.Immunol.147:2846; Reisら、1993、J Ep Med 178:509; Kovacsovics-bankowskiら、1993、PNAS 90:4942; Kovacsovics-bankowskiら、1995、Science 267:243; Svenssonら、1997、J.Immunol.158:4229; Norburyら、1997、Eur.J.Immunol.27:280)。ワクチン接種では、該抗原提示細胞への遺伝子の移行、すなわち、細胞内産生およびその形質転換後に、クラスI MHCおよびクラスII MHC分子により、それぞれこれらの細胞表面上で、CD8+および/またはCD4+細胞に提示できるポリペプチドをコードする遺伝子の移行を標的化できる遺伝子療法システムを自由に有することが有利であり得る。

#### 【0081】

本発明者らは、抗原提示細胞表面上で、インビボで、本発明のタンパク質と反応できる、抗体および/またはリガンド、例えば受容体の全部または一部の発現を選択する。その後、該細胞は、特異的にタンパク質を貪食し、断片が抗原提示細胞表面に提示されるように、該タンパク質を変換する。

#### 【0082】

ポリペプチドまたは受容体と反応できる抗体をコードする、非常に多くの遺伝子の例が文献に提案されている。当業者は、該抗体をコードする核酸配列を得ることができるだろう。本発明者らは、例えば、抗体YTH12.5(抗CD3)(Routledgeら、1991、Eur.J.Immunol.21:2717~2725)、Arakawaら、1996、J.Biochem.120:657~662に記載の抗CD3の軽鎖および重鎖をコードする遺伝子を記載し得る。これらの抗体の核酸配列は、当業者の一般に使用するデータベースから容易に同定可能である。また、ATCCから入手可能なハイブリドーマから開始して、特異的オリゴヌクレオチド、または、cDNAバンクを使用した技術を使用して、RT-PCRなどの増幅技術により、これらの種々の抗体の重鎖および/または軽鎖をコードする核酸配列をクローニングできる(Maniatisら、1982、分子クローニング、実験マニュアル、C S Hラボラトリー、コールドスプリングハーバー、ニューヨーク)。かくしてクローニングした配列は、ベクターにクローニングするのに利用可能である。本発明の好ましい場合によると、抗体

の重鎖をコードする核酸配列を、ウサギ糖タンパク質またはgp160などの膜貫通ポリペプチドをコードする核酸配列との相長的組換えにより融合する(Polydefkisら、1990、J.Exp.Med.171:875~887)。これらの分子生物学の技術は、完全に十分に記載されている。

#### 【0083】

本発明者らは、インビボで抗原提示細胞表面上に、少なくとも1つの本発明のタンパク質に対応する免疫原性断片を発現することを選択する。このために、本発明者らは、完全なポリペプチド、またはリガンドおよび/または特異的受容体と反応するために選択したポリペプチドを発現するためにベクターを使用することを選択できる。インビボで脊椎動物の細胞に導入された、核酸またはポリヌクレオチドによりコードされる免疫原性ペプチドを、産生および/または分泌し、調製し、その後、MHC分子に関連して抗原提示細胞(APC)に提示できる。かくしてインビボで移行されたAPCは、インビボで発現された免疫原に対して指向される免疫応答を誘導する。APCは、抗原を捕獲するための種々の機序を有する:(a)免疫グロブリン受容体(Fc)などの膜受容体による抗原の捕獲、または補体では、受容体の媒介する食作用後に抗原の細胞内区画への効率的な送達を可能とする顆粒球、単球またはマクロファージの表面上で利用可能、(b)液相飲作用によるAPCへの侵入。

#### 【0084】

特定の態様によると、細胞毒性エフェクター細胞またはヘルパーTリンパ球は、その表面上に、これらの細胞により自然には発現されない、ポリペプチドまたは該ポリペプチドの1つ以上のリガンドを発現するように、特にインビボで遺伝子的に修飾され、これらの細胞に、ポリペプチドをコードする遺伝子を含む核酸配列を導入することにより、その活性化を誘導できる。

#### 【0085】

本発明によると、本発明の少なくとも1つのタンパク質に対して指向される抗体の全部または一部をコードする治療目的の遺伝子を含み、処置する患者の標的細胞表面上に発現できる、核酸配列を選択することも可能であり、該抗体は、それ自体を、細胞毒性エフェクター細胞またはTヘルパーリンパ球により自然には

発現されないポリペプチドに付着できる。

【0086】

「細胞毒性エフェクター細胞」は、マクロファージ、星状膠細胞、細胞毒性Tリンパ球(TCL)およびキラー細胞(NK)並びにその誘導体、例えばLAK(Versteeg 1992 Immunology today 13:244~247;Brittendeら、1996、Cancer 7:1226~1243)を意味する。「ヘルパーTリンパ球」は、活性化後に、免疫応答のエフェクター細胞を活性化する因子特にCD4を分泌できるものを意味する。これらの細胞表面上に発現され、該細胞の活性化に關与する、ポリペプチドおよび特に受容体は、特に、TCR複合体またはCD3の全体または一部、複合体CD8、CD4、CD28、LFA-1、4-1BB(Meleroら、1998、Eur J Immunol 28:1116~1121)、CD47、CD2、CD1、CD9、CD45、CD30、CD40の全部または一部、サイトカイン受容体の全部または一部(Finkeら、1998、Gene therapy 5:31~39)、例えばIL-7、IL-4、IL-2、IL-15またはGM-CSF、NK細胞の受容体複合体の全部または一部、例えばNKAR、Nkp46等(Kawanoら、1998 Immunology 95:5690~5693;Pessinoら、1998、J Exp Med 188:953~960)、Nkp44、マクロファージ受容体の全部または一部、例えばFc受容体(Deoら、1997、Immunology Today 18:127~135)からなる。

【0087】

種々の異種遺伝子および/またはベクターを、細胞、特に哺乳動物細胞に導入する数多くのツールが開発されている。これらの技術は、2つのカテゴリーに分類できる：第一のカテゴリーは、マイクロインジェクション、電気穿孔法または粒子衝撃などの物理的技術を含む。第二のカテゴリーは、分子および細胞生物学の技術の使用に基づき、これによると、物質を細胞にインピボで導入するのを容易にする生物学的または合成ベクターを用いて遺伝子を形質移入する。現在、最も効率的なベクターはウイルスベクター、特にアデノウイルスおよびレトロウイルスベクターである。これらのウイルスは、形質膜を横断し、その遺伝子物質の破壊を回避し、そのゲノムを細胞核に導入する天然特性を有する。これらのウイルスは十分に研究され、いくつかはすでにワクチン接種、免疫療法、または遺伝

子欠陥の捕捉に、ヒト適用に実験的に使用されている。しかし、このウイルスアプローチは、特に、これらのウイルスゲノムにクローニングする容量の限界、生物および環境で産生されるウイルス粒子の蔓延の危険性、レトロウイルスの場合に宿主細胞への挿入による人工的突然変異誘発の危険性、および、処置中にインビボで強力な炎症免疫応答を誘導する危険性による限界を有し、これは可能な回数注射を制限する (McCoyら、1995、Human Gene Therapy 6 : 1553 ~ 1560 ; Yangら、1996、Immunity 1 : 433 ~ 422)。これらのウイルスベクター系の代替物が存在する。非ウイルス法、例えばリン酸カルシウムを用いた同時沈降法、ウイルス系を模倣した受容体の使用 (要約についてはCottenおよびWagner 1993、Current Opinion in Biotechnology、4 : 705 ~ 710)、またはポリアミドアミンなどのポリマーの使用 (HaenslerおよびSzoka 1993、Bioconjugate Chem.4 : 372 ~ 379)。他の非ウイルス技術は、DNA、RNA、タンパク質または医薬的に活性な物質などの生物学的巨大分子の導入効力が科学的文献で広く記載されている、リポソームの使用に基づく。この領域では、細胞膜および/または核酸に強力な親和性を有するカチオン性脂質の使用をチームは提案した。事実、核酸分子それ自体は、ある細胞の形質膜をインビボで通過できるが (国際公開公報第90/11092号)、効力は特に核酸のポリアニオン性に依存することが示された。1989年以来 (Felgerら、Nature 337 : 387 ~ 388)、カチオン性脂質は、大きなアニオン性分子 (これらの分子の陰性荷電を中和する) の導入を容易にし、細胞へのその導入を支持するために提案されてきた。種々のチームがこの種のカチオン性脂質を開発した : DOTMA (Felgerら、1987、PNAS 84 : 7413 ~ 7417)、DOG Sまたはトランスフェクタム (登録商標) (Behrら、1989、PNAS 86 : 6982 ~ 6986)、DMRIEおよびDORIE (Felgnerら、1993 methods 5 : 67 ~ 75)、DC-CHOL (GaoおよびIluang 1991、BBRC 179 : 280 ~ 285)、DOTAP (登録商標) (McLachlanら、1995、Gene therapy 2 : 674 ~ 622) またはリポフェクタミン (登録商標)、および国際公開公報第9116024号、国際公開公報第9514651号、国際公開公報第9405624号に記載の他の分子。他のグループは、巨大分子、特にアニオン性巨大分子の細胞への導入を容易にするカチオン性ポリマーを開発した。WO第95/24221号は、樹状ポリマー

の使用を記載し、文書国際公開公報第96/02655号は、ポリエチレンイミンまたはポリプロピレンイミンの使用を記載し、文書第US-A-5595897号および仏国特許第2719316号は、ポリリジンコンジュゲートの使用を記載する。

【0088】

本発明者らは、特定の細胞型に標的化したインビボでの形質転換を得ることを望んでいるので、使用するベクターは、それ自体「標的化」できなければならない。

【0089】

本発明はまた、薬学的組成物の調製用の生体物質に関し、該組成物は、哺乳動物、ヒトまたは動物での投与に可能な形の、少なくとも1つの細胞、特に自然には抗体を産生しない細胞、生物、並びに必要であればその前培養物を含み、該細胞は、本発明の少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質の断片、または、本発明の少なくとも1つのタンパク質または1つのタンパク質断片の機能および/または固定および/または発現を阻害する少なくとも1つの分子、または、本発明の少なくとも1つのタンパク質に結合できる少なくとも1つの抗体または抗体部分をインビボでコードする、少なくとも1つの治療遺伝子を含む少なくとも1つの核酸配列により、インビトロで遺伝子的に修飾されている。

【0090】

より特定すると、該標的細胞は、処置する個体、または別の哺乳動物を起源とする。後者の場合、該標的細胞は、ヒトと適合性になるように処理されていることに注意すべきである。これらの細胞は、細胞系で確立され、優先的にはMHC I I + またはMHC I I + 誘導性、例えばリンパ球、単球、星状膠細胞、オリゴデンドロサイトである。

【0091】

本発明はまた、治療目的の少なくとも1つの遺伝子（治療目的の該遺伝子は、上記したような、分子または分子断片をコードする核酸配列を含む）および該遺伝子の細胞中での発現を確実にするエレメントを含む、少なくとも1つの核酸配列を、自然には抗体を産生しない哺乳動物細胞に、任意の適切な手段により導入

することを特徴とする、修飾細胞、並びに、上記したような細胞の調製法に関する。より特定すると、それは、真核細胞、特にCOSおよびCHO細胞、および、低級真核生物から得られた細胞、例えば酵母細胞、特にサッカロミセス・セレビジアエおよびピチア・パストリスから得られた細胞、特に以前に記載したような少なくとも1つのヌクレオチド配列および/またはベクターにより形質転換された細胞に関する。

#### 【0092】

特定の態様によると、患者からの細胞（樹状細胞、マクロファージ、星状膠細胞、CD4+Tリンパ球、CD8+Tリンパ球またはその他）または同種細胞を、本発明の少なくとも1つのタンパク質またはタンパク質断片の精製調製物と接触させて配置する。タンパク質またはその断片を内部移行し、調製し、細胞表面上に提示し、タンパク質またはその断片に対する特異的免疫応答を誘導するためにMHC Iおよび/またはMHC II分子と会合させる。その後、かくして「活性化された」細胞を、抗原特異的免疫応答を誘導する、患者に投与する。

#### 【0093】

特殊な場合、抗原提示細胞をインビトロで修飾して、形質転換細胞中で抗原を発現し、これはMHC Iおよび/またはMHC II分子に会合し、細胞表面上に提示され、修飾細胞を投与した患者に完全において標的化された免疫反応が誘導される。

#### 【0094】

ワクチンアプローチは、常に必ずしも満足ではなく、免疫優勢エピトープに対してだけに指向される限定された免疫応答をもたらし得る。さらに、細胞表面上でのMHC系の糖タンパク質による抗原の正しくない提示により、処置する患者において、適切な抗タンパク質免疫が発生しない。これらの問題を軽減するために、著者は、ワクチン法の骨格内で、細胞毒性Tリンパ球により特異的に認識され得るペプチド部分に対応する最小の抗原性断片の選択、および、MHC I分子に会合し、細胞表面上に提示されて、処置患者において完全に標的化された免疫反応を誘導するような細胞中でのその発現を提案した（Toesら、1997、PNAS 94：14660～14665）。より特定すると、ワクシニアウイルスに導入されたミニ遺伝

子から発現される非常に小さいエピトープ(7から約13アミノ酸)が、細胞型の免疫化を誘導できることが示された。さらに、数個のミニ遺伝子が同じベクターから一緒に発現できることも示された(この特殊な作成は「ビーズの糸」と呼ばれる)。かかる作成は、同系CTL型の免疫反応を誘導するという利点を付与する(Whittonら、1993、J.of Virology 67:348~352)。

#### 【0095】

MHC I分子による抗原性断片の提示は、同定された細胞内法(総説についてはGrottrupら、1996 Immunology Today 17:429~435)に基づき、その経緯で、非常に短い抗原性ペプチド(約7~13または8~12アミノ酸)が、より複雑なポリペプチドの分解により産生され、これに対して最終免疫反応が指令される。その後、これらの短いペプチドはMHC IまたはMHC II分子に会合して、タンパク質複合体を形成し、これは、細胞表面に移行されて、該ペプチドを循環中の細胞毒性Tリンパ球または循環中のヘルパーTリンパ球にそれぞれ提示する。

#### 【0096】

特定の態様によると、細胞、例えば樹状細胞、マクロファージ、星状膠細胞、CD4+Tリンパ球、CD8+Tリンパ球は、その表面上に標的化ペプチドの特異的抗体を発現するように修飾されている。ペプチドは細胞表面上に発現される抗体により中和される。これらの細胞(これは好ましくは患者から採取する)は、標的ポリペプチドの特異的抗体の全部または一部を発現するように修飾された、好ましくは細胞毒性の、免疫系の細胞である。

#### 【0097】

1968年に、Boyumは、血液の密度勾配遠心分離により、単核細胞(リンパ球および単球)を良好な収率(理論収率50%、すなわち血液1mlあたり10<sup>6</sup>個の細胞)で分離できる迅速な技術を記載した。このプロトコールによると、無菌条件で得た50mlの末梢血を20分間150gで20で遠心分離する。回収した細胞を、初期末梢血の2容量の無菌PBS中に希釈する。10mlのこの懸濁液を、3mlのフィコール-ハイパック溶液(リンパ球分離培地、Flow)に堆積する。減速のためにブレーキをかけることなく、20分間400gで20

で遠心分離した後、単核細胞が、濃い乳白色の層のPBS-フィコール界面で沈降し、ここではほぼ全ての赤血球および多核が、管の底で沈降物を形成している。単核細胞を回収し、無菌PBSで洗浄する。

【0098】

抗原提示細胞を最初に0.5%(w/v)のPBS-BSA緩衝液で洗浄し、その後計測する。その後、それらを種々の還元阻害剤の存在下で、3回、10 $\mu$ Mから10mM(最終)のDTNB(5,5-ジチオ-ビス-2-ニトロ安息香酸)またはNEM(N-エチルマレイミド)を含むPBS-BSA0.5%中でプレインキュベートする。細胞表面上での次の段階である抗原の固定または抗原の内部移行も、種々の濃度の阻害剤の存在下で行なう。

【0099】

8 $\times$ 10<sup>6</sup>細胞を、マイクロウェル中、ヨウ素-125(1 $\mu$ g)で放射標識した飽和量のタンパク質の存在下で内部移行する。1時間4 $\circ$ で攪拌しながらインキュベートした後、抗原を細胞表面上に固定する。細胞懸濁液を2回PBS-BSA中で洗浄し、細胞残渣を70 $\mu$ lの緩衝液にとり、37 $\circ$ で2時間までの種々の期間インキュベートする。細胞および上清を800gで5分間4 $\circ$ での遠心分離により分離する。より長いインキュベート時間では、細胞表面上での予備段階である抗原のプレ固定を省略する。細胞を、RPMI-10%SVF培地に、20mMHepesの存在下で10<sup>6</sup>細胞/mlまで希釈する。細胞を、過剰の抗原の存在下、種々の時間37 $\circ$ でインキュベートする(1 $\mu$ gの分子/5 $\times$ 10<sup>7</sup>単球/マクロファージ細胞または/10<sup>8</sup>B-EBV細胞)。

【0100】

本発明の範囲に定義した全ての治療剤を、少なくともmHBVウイルスによる感染を予防および/または処置するのに使用する。それらはまた、インビトロまたはインビボでその効力を評価するのにも使用できる。

【0101】

生体物質を、インビボで、特に注射形で、筋肉内または皮下経路または任意の他の等価な手段により投与する。投与は、単回または反復投与量で、1回または数回、特定の時間間隔後に行なうことができる。最善の適切な投与経路および投

与量は、個体、疾病の段階および/または発達などの多くのパラメータに応じて、または、核酸および/またはタンパク質および/またはペプチドおよび/または分子および/または導入する細胞または標的臓器/組織に応じて変更する。

#### 【0102】

処置を実施するために、ヒトまたは動物に投与するための、有利には薬学的に許容可能なベヒクルと配合した、前記したような生体物質を含む薬学的組成物を使用することが可能である。これらのベヒクルの使用は文献に記載されている（例えばレミントンの製薬科学、第16版、1980、Mack Publishing Co.）。該薬学的に許容可能なベヒクルは好ましくは、等張、低張であるか、または、僅かに高張を示し、比較的低いイオン強度、例えばスクロース溶液を有する。さらに、該組成物は、例えば、発熱性物質を含まない、溶媒、水性または部分的に水性のベヒクル、例えば滅菌水、および分散培地を含み得る。これらの薬学的組成物のpHは適切に調整し、慣用的な技術に従って緩衝化する。

#### 【0103】

それ故、本発明は、(i)本発明のmHBVウイルスに感染した患者を処置する方法（この方法によると、該患者は、必要であればアジュバントおよび/または希釈剤および/または賦形剤および/または薬学的に許容可能なベヒクルと配合した、前記に定義したような生体物質を投与する）および(ii)本発明の少なくともmHBVウイルスによる感染を予防する方法（この方法によると、個体に、必要であればアジュバントおよび/または希釈剤および/または薬学的に許容可能なベヒクルと配合した、上記に定義したような生体物質、特にワクチン組成物を投与する）に関する。

#### 【0104】

最後に、本発明は、mHBVウイルス(HBsAgm)の突然変異表面タンパク質またはその断片をコードするDNA配列を含む組成物に関し、該タンパク質HBsAgmは、配列番号2に示したタンパク質HBsの修飾決定基aを含み、該DNAは、ベヒクルおよび/またはアジュバントおよび/または賦形剤および/または適切な希釈剤と混合され、それはまた、配列番号4に参照された、突然変異表面タンパク質をコードする突然変異コード配列プレ-S、および/または

、配列番号5に参照された突然変異表面タンパク質またはその断片をコードするDNA配列、および/または配列番号6に参照された突然変異領域プレ-SをコードするDNA配列を含み得る。

#### 【0105】

##### 実施例1：mHBV変種または突然変異体の同定

患者は、慢性非A型、非B型肝炎の病歴をもつ86才の男性であり、その病状は、肝硬変段階に達していた。彼は、全く同定される危険因子を示さなかった。彼の血中トランスアミナーゼレベルは、正常よりもかなり高かった（正常レベルに比べて1～2倍）。彼は、PCRによるRNAの検出試験において、HCVもHGVもHDVも陽性でなかった。TTVウイルスの潜在的検出も、PCRにより行ない、陰性と判明した。

#### 【0106】

1. 血清学的試験：HBsAg抗原の検出は、患者の血清中で、最初に、サノフィ・ジアグノスティクス・パスツールにより市販されている第二世代のMonolisa試験（商標名）、および、第二にbioMérieux社により市販されているVIDAS（商標名）HBsAg検出キットを用いて実施した。結果は、使用した各検出試験で陰性であった。抗HBs抗体の検出は、患者の血清中、Sorin社により市販されているエライザDiaSorin試験（商標名）を使用して実施した。抗HBs抗体を検出するための試験結果も陰性であった。全抗HBc抗体の検出は、アボット・ジアグノスティクス社のCORABrDNA（商標名）競合試験により、オルト・ジアグノスティクス・システムにより市販されているエライザ・オルト・HBcエライザ試験を使用して実施した。結果は、患者において、血清1mlあたり $10^4$ 個のDNA分子の存在を示し、これに対し、疾病の慢性段階でHBV-陽性患者に通常見出されるのは $10^8$ 個のDNA分子/mlである。

#### 【0107】

2. 肝臓での免疫標識：免疫標識を、HBsAg（ジャンセン社から市販）に対して指向されるポリクローナルウサギ抗体および蛍光抗ウサギ抗体（DAKO社）を使用して、HBsAg抗原について、免疫蛍光により肝試料に実施した。

ペルオキシダーゼによる標識は、Vitvitski-Trepoら、Hepatology、6：1278～1283（1990）に記載のように、HBc抗原および抗ウサギ抗体（DAKO）に対して指向されるポリクローナルウサギ抗体を使用して行なった。これらの試験により、患者の肝臓の、HBsAgおよびHBcAg抗原の存在は陰性であることが判明した。

【0108】

3. PCRによるウイルスゲノムの検出試験：PCRによる血清中でのウイルスゲノムの検出は、HBVについては、ロシュ社により市販されているエクスパンド・ハイ・フィデリティPCRシステムの試験を使用して、HCVについてはアボット社のAMPLICOR試験（商標名）を使用して行なった。140μlの血清を、核酸の抽出に使用した。核酸を、DNAおよびRNAの同時精製が可能な、キアゲン社により市販されている核酸抽出キットを使用して抽出した。血清を、溶解緩衝液の存在下、10分間、室温でインキュベートし、その後、シリカカラムを通した。DNAを、50μlの滅菌水を用いてカラムから溶出した。全血または肝臓生検からの核酸の全含有物を、それぞれ血液および組織について、キアゲン社により市販されているキットを使用して抽出した。

【0109】

HBVのDNAは、2段階でネスト化した増幅により、HBVのS遺伝子によく保存されていることが知られる領域で選択したプライマーを用いて検出した。

【0110】

第一段階の増幅：最初の35回の増幅サイクル前に、95 で5分間、95 で45秒間、48 で45秒間、72 で1分間予め加熱した。その後、10分間の伸長段階を実施した。

【0111】

プライマー1（P011）：5 CCT GCT GGT GGC TCC  
AGT TC3 （Pichoudら、Hepatology、1999、1：230～237）

【0112】

プライマー2（P0R4）：5 TAC CCA AAG ACA AAA  
GAA AAT TGG3

## 【0113】

第二段階の増幅は、95 で5分間の予備加熱、95 で25秒間、37 で45秒間、72 で1分間での増幅を5サイクル、および、95 で45秒間、48 で45秒間、および72 で1分間での他の35サイクルを有する40サイクルである。終了時に、伸長段階を実施した。

## 【0114】

プライマー3 : 5 TAG TAA ACT GAG CCA RGA GA  
A AC3

プライマー4 : 5 GTT GAC AAR AAT CCT CAC AA  
T AC3

RはAまたはGを示す。

## 【0115】

PCRは、140 µlの血清、200 µlの全血、および、パラフィン中ホルマリンで凍結または固定した肝生検からの25mgから抽出した、10 µlの全核酸から開始して実施した。

## 【0116】

X遺伝子のPCR増幅も、Uchidaら、Microbiol. Immunol. 1994、38、281~285に記載の技術に従って実施した。X遺伝子の増幅は興味深い。なぜなら、X遺伝子の産物は、HBVプロモーターをトランス活性化するからであり、HBVのコアのプロモーターがX遺伝子と重複するからである。結果的に、X遺伝子産物またはコアのプロモーターまたは両方に影響を及ぼす突然変異は、ウイルスの転写および複製のレベルの減少をもたらす得、市販の試験により検出できない理由を説明する。

## 【0117】

第1回 : プライマー1 : 5 CCA TAC TGC GGA ACT CC  
T AG3

プライマー2 : 5 ATT TGC TCG CAG CCG GT  
C TG3

第2回 : プライマー3 : 5 TTT TGC CAG CCG GTC TG

3

プライマー4 : 5 A T T T G C T C G C A G C C G G T  
C T G 3

## 【0118】

対照血清中に希釈したプラスミドの連続希釈液により、PCRの感度を決定できる。HBVのSおよびX遺伝子におけるネスト化したPCRにより、HBVの10個のゲノムを検出できる。

## 【0119】

4. 血清中のHBVのDNAの定量：定量は、ロシュ社により市販されているAmplacor HBVモニター（商標名）の試験を使用して行なった。試験は、1mlあたり $4 \times 10^2$ から $4 \times 10^7$ 個のコピーのHBVのDNAを検出できる、HBVのプレ-C/C領域で選択したプライマーを含む。50  $\mu$ lの血清をこの試験に使用した（Kesslerら、Clin.Chem.1998：36；601～604）。

## 【0120】

5. HBVの完全ゲノムの増幅：HBVゲノムの増幅は、Guntherら、Journal of Virology、1995年9月、5437～5444頁により記載の技術を使用して、以下のプライマーを使用して実施した：

プライマー1 (P1) : 5 C C G G A A A G C T T G A G C T C  
T T C T T T T T C A C C T C T G C C T A A T C A 3

プライマー2 (P2) : 5 C C G G A A A G C T T G A G C T C  
T T C A A A A G T T G C A T G G T G C T G G 3

1. 5mmol/lのMgCl<sub>2</sub>、200  $\mu$ mol/lのデオキシヌクレオチド三リン酸、2. 6UのTaqおよびPwo DNAポリメラーゼの混合物（ハイ・フィデリティ、ロシュ社により市販）を含む、ロシュ社により市販されているキット・エキスパンド・ハイ・フィデリティ（商標名）を、1  $\mu$ mol/lの上記の各プライマーと共に使用した。

## 【0121】

技術は、循環中のビリオンに見られるHBVゲノムは環状であるが、鎖は共有結合で閉じておらず、それ故、PCRプライマーと迅速にハイブリダイズできる

という事実、および、マイナス鎖の5' および3' 末端には短い末端重複性があるという事実を活用する。プライマーP1の3' 末端は、重複性配列を含む、マイナス鎖の5' 末端に相補的であり、一方、プライマーP2の3' 末端は、重複性配列で始まる、プラス鎖の配列に相補的である。2つのプライマーの5' 末端は、HBVのゲノムには稀にしか見られない、HindIII、SacIおよびSapIの制限酵素部位を含む。

#### 【0122】

加温して開始した後、40サイクルのPCRを、パーキンエルマー社により市販されているPCR増幅装置中、94℃で40秒間での変性、60℃で1.30分間のハイブリダイゼーション、および72℃で3分間の伸長、各サイクル後に10秒間の増大をもって実施した。10分間の最終伸長を、サイクルの終了時に行なった。

#### 【0123】

ウイルスポリメラーゼの作用によるプラスDNA鎖の作成は、DNTPの存在下で37℃の温度で一晩血清をインキュベートし、Hantzら、Antimicrobiol. Agent Chemether、1984、25:240~246に記載の通りに実施した。ゲノムを増幅しないか、またはほんの僅かしか増幅しなかった場合、全ゲノムのPCRアリコート、プライマーP1とプライマーPor1またはプライマーP2とプライマーPol1の組合せを使用して再増幅した。これらの半ネスト化PCRにより、各々、互いに約300塩基対重複した、約1800塩基対の断片を得ることが可能となる。

#### 【0124】

6. PCR産物の解析: PCR反応産物のアリコートを、アガロースゲル上での電気泳動にかけた(増幅産物の推定サイズに応じて1~2%)。ゲルを、臭化エチジウムでまたはGELSTAR株で染色し、写真撮影した。その後、DNAを、アマシャムにより市販されているナイロン膜(Hybon N+ナイロン膜)に、0.4M NaOHの存在下で転写した。その後、ナイロン膜を、HBVの3.2kb DNAプローブとのハイブリダイゼーションにかけ、ファルマシア・バイオテック社により市販されている「すぐ使用できる」キットであるラムダ

ムプライマーキットを使用して<sup>32</sup>Pで標識した。

【0125】

7. PCR産物の精製：HBVの特定のバンドを増幅すると、PCR反応産物の残りを、アガロースゲル電気泳動にかけ、染色し、特定のバンドを、312nmの波長でのUV照射下でメスを使用して切出した。その後、DNAを、Bio101により市販されているジーンクリーンキットを使用してアガロースゲルから単離し、少量の水に溶出した。

【0126】

8. PCR産物のクローニング：使用したクローニング戦略は、PCR産物の性質に依存する。亜ゲノムHBsおよびHBxの増幅は、天然トランスフェラーゼ型の活性を有し、ヌクレオチド、通常アデノシンを、増幅断片の3'末端に付加する、Taqポリメラーゼを使用して実施した。これらの断片を、その3'末端にチミンをコードする追加のコドンを含む線形クローニングベクターである、pGEM-Tベクター（プロメガ）に直接クローニングした。PCRまたはその後の半ネスト化PCR増幅による完全ゲノムの増幅は、TaqおよびPwoポリメラーゼの混合物を用いて実施し、増幅した断片は平滑末端断片であるか、または、3'末端において平滑末端または追加のA残基を有する分子の混合物である。該断片は、全断片を、平滑末端断片（パーフェクトリー・ブラント・クローニング・キット、ノバゲン）に変換した後に平滑末端ベクターであるpSTBLUe-1ベクターにクローニングするか、またはA残基を、dATPの存在下でTaqポリメラーゼと共に断片をインキュベートすることにより3'末端に付加し、その後、それらをpGEM-Tベクターにクローニングする。ライゲーション後、製造業者の推奨する説明に従って、ライゲーション産物を、プロメガ社により市販されているPCRレジソ・プレップス・レジソを使用して精製し、水に溶出した。アリコートを用いて、電気穿孔法によりE.coli XL-2 Blueの細胞を形質転換するのに使用する。形質転換した細胞を、アンピシリン（100 µg/ml）、IPTG（80 µL）およびX-gal（70 µg/ml）を含むLB寒天プレート上に蒔き、一晚37℃でインキュベートした。

【0127】

9. HBV組換えプラスミドの同定：最初のスクリーニングは、挿入断片を含まないと推定される青のコロニーではなく、目的の挿入断片を含み得る白色コロニーを選択することを含む。形質転換が特に成功したようである場合、すなわち、陰性対照を構成する青のコロニーに比べて一貫した量の白色コロニーを観察した場合、その後、白色コロニーを液体培地（100 µg/mlのペニシリンを含むテリフィックブロス）中で直接、一晚37℃で攪拌しながら増幅する。その他の点では、白色コロニーを、アンピシリンを含む2つのLB寒天プレートに移す。プレートの1つは、寒天の表面上にナイロン膜を有する。約100個のコロニーを各プレートに移すことができる。プレートを一晩37℃でインキュベートする。ナイロン膜を含まないプレートを4℃で保存する。ナイロン膜を、細菌を溶解するためにNaOHで処理し、その後中和し、乾燥する。DNAをUV照射により固定した後、膜を、特異的な<sup>32</sup>P-標識HBVプローブとのハイブリダイゼーションにかける。その後、適切なコロニーを、主なプレートからとり、液体培地中で増幅する。

#### 【0128】

10. プラスミドDNAの精製：DNAを、キアゲン社により市販されているQtips-20を使用して、ミニプレップにより、会社の推奨する説明に従って精製する。他のDNAは、アルカリ溶解、上清をイソプロパノールで沈降、残渣を再懸濁およびフェノールでその後クロロホルムで処理、およびエタノールで沈降により手作業で調製する。どちらの場合も、DNAは最終的に30 µlのTEに再懸濁する。DNAの量は、アガロースゲル電気泳動により推定する。

#### 【0129】

11. シークエンス：約350 ngのプラスミドを、パーキンエルマー社により市販されているBigDyeシークエンシングキットおよび増幅装置（パーキンエルマーの9600サーマルサイクラー）を使用して、5 pmolのプライマーを用いてシークエンスする。セファデックスG50での遠心クロマトグラフィーによるシークエンス産物の精製後、シークエンス産物を、アプライド・バイオシステムズにより市販されているABIプリズム377シークエンサーで解析する。最初のシークエンスは、通常、pGEM-TおよびpSTBlue-1ベクターの

クローニングキットに同時に重複する、T7およびSP6プロモーターの配列に相補的なプライマーを用いて実施する。500～600塩基対未満の短い断片では、2つの挿入断片の鎖の配列に関する良好な情報は、通常、これらの2つのプライマーを用いて得ることができる。完全HBVゲノムなどのより長い挿入断片では、HBV特異的プライマーを、両方の方向で、ほぼ500塩基対の間隔で、HBVゲノムから選択し、よって2つの鎖を完全にシーケンスできる。各断片の数個のクローンをシーケンスする。

#### 【0130】

12. 配列解析：大半のデータ解析は、インフォバイオジェンのサーバー（ヴィルジュイフ、フランス）で入手可能なプログラムを使用して実施した。生配列のデータは、シーケンサーのプログラムを使用して修正する。この段階で、アンビギュアス（機械はNと称する）およびアンビギュアスの近くの明らかな塩基エラーのみを修正する。その後、BLASTによる探索を実施し、大半の場合、本発明のクローンに最も近い、HBV配列の塩基を同定する。この配列の、およびクローンの配列の、CLUSTAL Wソフトウェアを使用した完全なアラインメントにより、追加の修正が可能となる。機械による塩基の脱落または配列の終わりの塩基の付加などの明らかなエラーのみを修正する。クローンの2本鎖上の部分的に修正した配列を合わせ、アラインする。データにより最善に支持される配列を選択することにより、あらゆる矛盾を解決する。最後に、同じ患者からの種々のクローンの修正した配列を比較し、差異を再度確認する。増幅した配列の生物学的解析を容易にするために、データベースに見られるHBVの完全ゲノムの81個の配列を、CLUSTAL Wを使用してアラインした。このアラインメントの系統樹解析により、本発明の配列は、以前にHBs遺伝子の配列アラインメントにより決定した、遺伝子型A～Fに対応する、6つの主な群に属することが示される。潜在的なHBVゲノムから得られた配列をこのアラインメントに加える場合に、これらのゲノムを特定の遺伝子型に帰すること、または、潜在的HBVゲノムが依然として未知の遺伝子型に属することを確立することが可能である。さらに、データベースに見られるHBVの種々のタンパク質のアミノ酸配列（プレS/s、HBs、HBc、HBx、プレC/cおよびpol）をアラ

インした。これにより、本発明のクローンのヌクレオチド配列から推定したアミノ酸配列を、非潜在的HBVゲノムからおそらく得られたすでに記載したHBVのタンパク質配列と比較することができる。したがって、以前に記載したHBV単離物には存在せず、単純に遺伝子型の多様性に起因するものではない、本発明の潜在的HBVウイルスのタンパク質における突然変異を同定することが可能であった。

#### 【0131】

13. 機能的解析：機能的解析を、完全ゲノムの増幅から得られたクローンを用いて実施した。クローンを、制限酵素SapIで切断した。この酵素の認識および切断部位はCTCTTCNNNNである。この部位は、全ゲノムの増幅に使用するプライマーP1およびP2に存在する。これにより、粘着末端と共に全ゲノムから挿入断片が放出され、マイナス鎖の末端重複性のために、余分な配列を含まない完全HBVゲノムの再環化が生じる。制限酵素SapIで切断した後、DNAをフェノールで抽出し、エタノールで沈降する。その後、DNAを、HBV複製に許容可能なヒト肝癌細胞系であるHuH7細胞に、ロシュ社により市販されているトランスフェクション試薬FuGene-6を使用してトランスフェクトする。挿入断片の再環化は、細胞中で起こり、転写およびウイルス複製が可能となる。陰性対照は、挿入断片を含まないpGEMベクターで形質転換した細胞からなり、陽性対照は、無傷またはEcoRI制限酵素で切断した、EcoRI部位でクローニングした野生型HBVの完全ゲノムのダイマーである。トランスフェクションは、可溶性分泌アルカリホスファターゼを発現するプラスミドであるpSEAPでの同時トランスフェクションにより制御され、その活性は、トランスフェクションの48時間後に培養培地中で測定する。培地を毎日交換し、2日目から実験の最後（通常5または6日）までの培地を集める。培地中のHBs抗原の存在は、アボット社により市販されているAusriaキットを使用して測定する。実験の終了時に、細胞を溶解し、DNA、RNAおよびタンパク質を抽出する。培地を保存し、PEGでの沈降により濃縮する。種々の調製物中のウイルスタンパク質、DNAまたはRNAの存在を解析する。亜ゲノムクローンでは、断片を、HBs遺伝子、HBx遺伝子、または複製周期時のコアプロモー

ターの突然変異の作用を研究するために完全ゲノムに関するHBV発現ベクターに、或いは、突然変異タンパク質の特性を研究するために、特に突然変異HBsタンパク質が正常に合成および分泌されるかどうか、そして市販の検出試験により認識されるかどうかを見出すためにHBsまたはHBxの発現ベクターに挿入する。

#### 【0132】

14. 結果：上記のプロトコールに従って、患者の完全HBVゲノムをPCRにより増幅し、クローニングした。2回のPCR増幅を実施し、独立的なクローニングを行なった。系統学的解析により、ゲノムは遺伝子型Aであるが、ファミリーの境界線にあり、遺伝子型Aの新規亜群を示し得ることが示される。構造および調節の重要なエレメントは、ヌクレオチド配列に保存され、野生型に比べて、HBxからおよびp o lから推定されるアミノ酸配列には主な変化はない。それ故、ゲノムは、その複製に適合性である。しかし、アミノ酸配列およびHBsAgタンパク質は、特にa決定基において、多くの置換を有し、これは、ウイルス粒子の表面上に曝露される抗原の一部に対応し、市販で入手可能な血清学的試験により認識される。HBsAmタンパク質のアミノ酸配列の109～112位における連続的な置換およびHBsAgmのレベルで単離された他の置換が存在することは特に興味深い。主な置換は、野生型HBsAgのタンパク質レベルで見られるLIPGではなく、HBsAgm Q T T R (アミノ酸109～112)である。これらの置換は、とりわけ、HBsAgmタンパク質の抗原性の変化を誘導でき、市販で入手可能な試験により認識されない理由を説明できる。さらに、突然変異はまた、プレ-Smタンパク質のアミノ酸Thr (配列番号4の84位)による、配列番号4に参照された、野生型タンパク質の84位に見られるアミノ酸I l eの置換からなる、プレ-Smタンパク質のレベルで見出される。

#### 【0133】

実施例2：m HBV突然変異体または変種の同定

慢性非A型、非B型肝炎の病歴をもつ86才の同じ患者において、別の突然変異HBVウイルスも同定された(m HBV)。このウイルスのゲノムを、実施例1に記載のように、増幅し、クローニングし、シーケンスした。系統学的解

析により、そのゲノムは遺伝子型Dであることが示される。配列解析により、mHBVは、HBc遺伝子のすぐ前に、プレC/cに終止コドンをもつプレ-Cコア突然変異体であることが示される。さらに、それは、配列番号6に同定されたプレ-Sタンパク質の102位におけるArgのGlyによる置換、およびHBs末端の近辺での突然変異からなる、ちょうどHBsの開始と共に、プレ-S部分に突然変異をもつ、配列番号5の210位においてセリンのアルギニンによる置換からなるHBsmと共有する。単純化するために、配列番号6および配列番号5をコードするヌクレオチド配列は、本発明の記載に含まれないが、本発明らは、Glyは、完全ゲノムの配列に比べて、プレ-S領域の304～306位または完全ゲノムの配列に関する3151～3153位のGGAコドンによりコードされ、Argは、S遺伝子の628～630位または完全ゲノムの配列に関する782～784位のAGGコドンによりコードされることを断言できる完全シーケンスを実施した。

【配列表】

## LISTE DE SEQUENCES

<110> BIOMERIEUX  
INSERM

<120> NOUVEAU VIRUS MUTE DE L'HEPATITE B, SES CONSTITUANTS  
NUCLEIQUES ET PROTEIQUES ET LEURS APPLICATIONS

<130> IFB 99 INS HBVM

<140>

<141>

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 681

<212> ADN

<213> virus de l'hépatite B muté HBVm

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(678)

<400> 1

atg gag aac atc aca tca gga ttc cta aga ccc ctg ctc ggg tta cag	48
Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Arg Pro Leu Leu Gly Leu Gln	
1 5 10 15	
gcg ggg ttt ttc ttg ttg aca aga atc ctc aca ata ccg cag agt cta	96
Ala Gly Phe Phe Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu	
20 25 30	
gac tcg tgg tgg act tct ctc agt ttt cta ggg gga tca ccc gtg tgt	144
Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Ser Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys	
35 40 45	
ctt ggc caa aat tcg cag tcc cca acc tcc aat cac tca cca acc tcc	192
Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser	
50 55 60	
tgt cct cca act tgt cct ggt tat cgc tgg atg tgt ctg cgg cat ttt	240
Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg His Phe	
65 70 75 80	
atc ata ttc ctc ttc atc ctg ctg cta tgc ctc atc ttc tta ttg gtt	288
Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val	
85 90 95	
ctt ctg gat tat caa ggt atg ttg ccc gtt tgt cct caa act aca aga	336
Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Gln Thr Thr Arg	
100 105 110	
tca aca aca acc agt acg gga tca tgc aaa acc tgc acg att cct gct	384
Ser Thr Thr Thr Ser Thr Gly Ser Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala	
115 120 125	

cgc ggc aaa tct atg ttt ccc tca tgt tgc tgt aca aaa cct acg gat 432  
 Arg Gly Lys Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp  
 130 135 140

gga aat tgc acc tgt att ccc atc cca tgc tct tgg gct ttc gca agc 480  
 Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Ser  
 145 150 155 160

tac cta tgg gag tgg gcc tca gtc cgt ttc tct tgg ctc agt tta cta 528  
 Tyr Leu Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu  
 165 170 175

gtg ccc ttt gtt cag tgg ttc gta ggg ctt tcc ccc act gtt tgg ctt 576  
 Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu  
 180 185 190

tca gct ata tgg atg atg tgg tat tgg ggg cca agt ctg tac agc atc 624  
 Ser Ala Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile  
 195 200 205

gtg agg ccc ttt ata ccg ctg tta cca att ttc ttt tgt ctc tgg gta 672  
 Val Arg Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val  
 210 215 220

tac att taa 681  
 Tyr Ile  
 225

<210> 2  
 <211> 226  
 <212> PRT  
 <213> virus de l'hépatite B muté HBVm

<400> 2  
 Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Arg Pro Leu Leu Gly Leu Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu  
 20 25 30  
 Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Ser Phe Leu Gly Gly Ser Pro Val Cys  
 35 40 45  
 Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg His Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val  
 85 90 95  
 Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Gln Thr Thr Arg  
 100 105 110  
 Ser Thr Thr Thr Ser Thr Gly Ser Cys Lys Thr Cys Thr Ile Pro Ala  
 115 120 125

Arg Gly Lys Ser Met Phe Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Thr Asp  
 130 135 140

Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Ala Ser  
 145 150 155 160

Tyr Leu Trp Glu Trp Ala Ser Val Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu  
 165 170 175

Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu  
 180 185 190

Ser Ala Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Ser Ile  
 195 200 205

Val Arg Pro Phe Ile Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val  
 210 215 220

Tyr Ile  
 225

<210> 3  
 <211> 522  
 <212> ADN  
 <213> virus de l'hépatite B muté HBVm

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(522)

<400> 3  
 atg gga ggt tgg tca tca aaa cct cgc aaa ggc atg ggg acg aat ctt 48  
 Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu  
 1 5 10 15

tct gtt ccc aac cct ctg gga ttc ttt ccc gat cat cag ttg gac cct 96  
 Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro  
 20 25 30

gca ttc gga gcc aac tca aac aat cca gat tgg gac ttc aac ccc atc 144  
 Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile  
 35 40 45

aag gac cac tgg cca gca gcc aac cag gta gga gtg gga gca ttc ggg 192  
 Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly  
 50 55 60

cca ggg ttc acc cct cca cac ggc ggt gtt ttg ggg tgg agc cct cag 240  
 Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln  
 65 70 75 80

gct cag ggc aca ttg acc aca gtg cca aca att cct cct cct gca tcc 288  
 Ala Gln Gly Thr Leu Thr Thr Val Pro Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser  
 85 90 95

acc aat cgg cag tca gga agg cag ccc act ccc atc tct cca cct ctc 336  
 Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu  
 100 105 110

aga gac agt cat cct cag gcc atg cag tgg aat tcc act gcc ttc cac 384  
 Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His  
 115 120 125

caa gct ctg cag gat ccc aga gtc agg ggt ctg tat ctt cct gct ggt 432  
 Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly  
 130 135 140

ggc tcc agt tca gga aca gta aac cct gct ccg aat att gcc tct cac 480  
 Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His  
 145 150 155 160

atc tcg tca atc tcc gcg agg act ggg gac cct gtg acg aac 522  
 Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn  
 165 170

<210> 4

<211> 174

<212> PRT

<213> virus de l'hépatite B muté HBVm

<400> 4

Met Gly Gly Trp Ser Ser Lys Pro Arg Lys Gly Met Gly Thr Asn Leu  
 1 5 10 15

Ser Val Pro Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp His Gln Leu Asp Pro  
 20 25 30

Ala Phe Gly Ala Asn Ser Asn Asn Pro Asp Trp Asp Phe Asn Pro Ile  
 35 40 45

Lys Asp His Trp Pro Ala Ala Asn Gln Val Gly Val Gly Ala Phe Gly  
 50 55 60

Pro Gly Phe Thr Pro Pro His Gly Gly Val Leu Gly Trp Ser Pro Gln  
 65 70 75 80

Ala Gln Gly Thr Leu Thr Thr Val Pro Thr Ile Pro Pro Pro Ala Ser  
 85 90 95

Thr Asn Arg Gln Ser Gly Arg Gln Pro Thr Pro Ile Ser Pro Pro Leu  
 100 105 110

Arg Asp Ser His Pro Gln Ala Met Gln Trp Asn Ser Thr Ala Phe His  
 115 120 125

Gln Ala Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Gly  
 130 135 140

Gly Ser Ser Ser Gly Thr Val Asn Pro Ala Pro Asn Ile Ala Ser His  
 145 150 155 160

Ile Ser Ser Ile Ser Ala Arg Thr Gly Asp Pro Val Thr Asn  
 165 170

<210> 5

<211> 226

<212> PRT

<213> virus de l'hépatite B muté

<400> 5

Met Glu Asn Ile Thr Ser Gly Phe Leu Gly Pro Leu Leu Val Leu Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser Leu  
 20 25 30  
 Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Thr Val Cys  
 35 40 45  
 Leu Gly Gln Asn Ser Gln Ser Pro Thr Ser Asn His Ser Pro Thr Ser  
 50 55 60  
 Cys Pro Pro Thr Cys Pro Gly Tyr Arg Trp Met Cys Leu Arg Arg Phe  
 65 70 75 80  
 Ile Ile Phe Leu Phe Ile Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu Val  
 85 90 95  
 Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val Cys Pro Leu Ile Pro Gly  
 100 105 110  
 Ser Ser Thr Thr Ser Thr Gly Pro Cys Arg Thr Cys Thr Thr Pro Ala  
 115 120 125  
 Gln Gly Thr Ser Met Tyr Pro Ser Cys Cys Cys Thr Lys Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Gly Asn Cys Thr Cys Ile Pro Ile Pro Ser Ser Trp Ala Phe Gly Lys  
 145 150 155 160  
 Phe Leu Trp Glu Trp Ala Ser Ala Arg Phe Ser Trp Leu Ser Leu Leu  
 165 170 175  
 Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu  
 180 185 190  
 Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu Tyr Asn Ile  
 195 200 205  
 Leu Arg Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val  
 210 215 220  
 Tyr Ile  
 225

<210> 6

<211> 389

<212> PRT

<213> virus de l'hépatite B muté

<400> 6

Met Gly Gln Asn Leu Ser Thr Ser Asn Pro Leu Gly Phe Phe Pro Asp  
 1 5 10 15  
 His Gln Leu Asp Pro Ala Phe Arg Ala Asn Thr Ala Asn Pro Asp Trp  
 20 25 30



```

Val Trp Leu Ser Val Ile Trp Met Met Trp Tyr Trp Gly Pro Ser Leu
      355                               360                   365

Tyr Asn Ile Leu Arg Pro Phe Leu Pro Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys
      370                               375                   380

Leu Trp Val Tyr Ile
      385

```

### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

図1は、本発明の遺伝子型Aのクローンx27\_\_16の完全配列を示す。下線した配列は、種々の遺伝子の開始および終止コドンに対応する。

#### 【図2】

図2は、本発明の遺伝子型Dのクローンx27\_\_9の完全配列を示す。下線した配列は、種々の遺伝子の開始および終止コドンに対応する。

#### 【図3】

図3は、NBRF/PIRバンクで見出された102個の配列のHBsとアラインさせた、HBs遺伝子のアミノ酸配列を示す。

#### 【図4】

図4は、NBRF/PIRバンクで見出された102個のプレ-Sとアラインさせた、クローンx27\_\_16およびクローンx27\_\_9のプレ-S領域の全体のアミノ酸配列を示す。

【図1】

Figure 1

TTCCACTGCCTTCCACCAAGCTCTGCAGGATCCCAGAGTCAGGGGTCTGTATCTTCCTGC 60  
 TGGTGGCTCCAGTTCAGGAACAGTAAACCCCTGCTCCGAATATTGCCTCTCACATCTCGTC 120  
 HBs  
 AATCTCCGCGAGGACTGGGGACCCTGTGACGAACATGGAGAACATCACATCAGGATTCCT 180  
 AAGACCCCTGCTCGGGTTACAGCGGGGTTTTCTTGTGACAAGATCCTCACAATACC 240  
 GCAGAGCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAGTTTTCTAGGGGGATCACCCGTGTGTCT 300  
 TGGCCAAAATT CGCAGTCCCCAACCTCCAATCACTCACCAACCTCCTGTCTCCAACCTG 360  
 TCCTGTTATCGCTGGATGTGTCTCGGGCATTATCATATTCTCTCATCTGCTGCT 420  
 ATGCCATCTCTCTTATTGGTTCTCTGGATTATCAAGGTATGTTGCCCGTTTGTCTCA 480  
 AACTACAAGATCAACAACAACCAGTACGGGATCATGCAAAACCTGCACGATTCTGCTCG 540  
 CGGCAAATCTATGTTCCCTCATGTTGCTGTACAAAACCTACGGATGGAAATTGCACCTG 600  
 TATPCCATCCCATCGTCTTGGGCTTTCGCAAGCTACCTATGGGAGTGGGCTCAGTCCG 660  
 TTTCTCTTGGCTCAGTTTACTAGTGCCCTTTGTTTCAAGTGGTTCGTAGGGCTTTCCCCAC 720  
 TGTTTGGCTTT CAGCTATATGGATGATGTGGTATTGGGGCCAAGTCTGTACAGCATCGT 780  
 Fin HBs  
 GAGGCCCTTTATAACCGCTGTTACCAATTTCTTTTGTCTCTGGGTATACATTTAAACCCT 840  
 AGCAAACAAAAGATGGGGTTATTCCTAAACTTCATGGGTTACATAATTGGAAGTTGG 900  
 GGAACCTTGGCCACAGGATCATATTGTACAAAAGATCAAACACTGTTTTAGAAAACCTTCCT 960  
 GTTAACAGGCCTATTGATTGGAAGTATGTCAAAGAATTGTAGGTCTTTTGGGCTTTGCT 1020  
 GCTCCATTTACACAATGTGGATATCCTGCCTTAATGCCTTTGTATGCTTGTATACAAGCT 1080  
 AAACAGGCTTTCACTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTTCTAAGTAAACAGTACATGACC 1140  
 CTTTACCCCGTTGCTCGGCAACGGCCTGGTCTGTGCCAAGTGTGCTGACGCAACCCCC 1200  
 ACTGGCTGGGGCTTGGCCATAGGCCATCAGCGCATGCGTGGATCCTTTGTGGCTCTCTG 1260  
 CCGATCCATACTGCGGAACCTCTAGCCGCTTGTGCTGCGCAGCCGGTCTGGAGCAAAA 1320  
 HBx  
 CTCATCGGCACTGACAACTCTGTGCTCCTCTCGCGGAAATATACATCGTTTCCATGGCTG 1380  
 CTAGGCTGTTCTGCCAACTGGATCCTTCGCGGGACGTCTTTGTTTACGTCCCGTCGGCG 1440  
 CTGAATCCCGCGGACGACCCCTCTCGGGGCCGCTTGGGACTCTCTCGTCCCTTCTCCGT 1500  
 CTGCCGTTCCAGCCGACCACGGGGCGCACCTCTCTTACGCGGTCTCCCGTCTGTGCCT 1560  
 TCTCATCTGCCGGTCCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGTTGCATGGAGACCACCG 1620  
 Fin pol  
 TGAACGCCCATCAGATCCTGCCAAGGTCTTATATAAGAGGACTCTTGGACTCCAGCAA 1680



【図2】

Figure 2

CTCCACAACCTTCCACCAAACCTCTGCAAGATCCCAGAGTGAGAGGCCTGTATCTCCCTGC 60  
 TGGTGGCTCCAGTTCAGGAACAGTAAACCCTGTTCCGACTACTGTCTCTCACATATCGTC 120  
 AATCTTCTCGAGGATTGGGGACCCCTGCGCTGAACATIGGAGAACATCACATCAGGATTCCCT 180  
 AGGACCCCTGCTCGTGTACAGGCGGGGTTTTTCTTGTGACAAGAATCCTCACAATACC 240  
 GCAGAGTCTAGACTCGTGGTGGACTTCTCTCAATTTTCTAGGGGGAACAACCGTGTGTCT 300  
 TGGCCAAAATTCGCAGTCCCCAACCTCCAATCACTCACCAACCTCTTGTCTCCGACTTG 360  
 TCCTGGTTATCGCTGGATGTGTCTGCGGCGTTTTATCATCTTCTCTTCATCCTGTGTCT 420  
 ATGCCTCATCTCTTGTGGTTCTTCTGGACTATCAAGGTATGTTGCCGTTTGTCTCT 480  
 AATCCAGGATCTTCAACCACCAGCACGGGACCATGCAGAACCTGCACGACTCCTGCTCA 540  
 AGGAACCTCTATGTATCCCTCCTGCTGCTGTACCAAACCTTCGGACGGAAATTCACCTG 600  
 TATTCOCATCCCATCATCCTGGGCTTTCGGAAAATTCCTATGGGAGTGGGCCTCAGCCCG 660  
 TTTCTCCTGGCTCAGTTTACTAGTGCCATTTGTTTCAGTGGTTCGTAGGGCTTCCCCCAC 720  
 TGTTGGCTTTCAGTTATATGGATGATGTGGTATTGGGGGCCAAGTCTGTACAACATCTT 780  
 GAGGCCCTTTTTACCCTGTTACCAATTTTCTTTTGTCTTGGGTATACATTTAAACCCCT 840  
 AACAAAACAAAAGATGGGGTACTCTTTACATTTTATGGGCTATGTCATTGGGAAGTTAT 900  
 GGGTCATTGCCACAGGATCACATCATAACAGAAAATCAAAGAATGTTTATAGAAAACCTCCT 960  
 GTTAACAGGCCATTGATTTGAAAGTCTGTCAACGTATTGTGGGTCTTTGGGGTTTGCT 1020  
 GCCCTTTTTACACAATGTGGTTATCCTGCTTTAATGCCTTGTATGCCTGTATTCAATCT 1080  
 AAGCAGGCTTCTCTTCTCGCCAACTTACAAGGCCTTCTGTGTAAACAATACCTGAAC 1140  
 CTTTACCCCGTTGCCCGACAACGGCCAGGTCTGTGCCAAGTGTGCTGACGCAACCCCC 1200  
 ACTGGCTGGGGCTTGGTCATGGGCCATCAGCGCATGCGTGAACCTTCTGGCTCCTCTG 1260  
 CCGATCCATACCGCGGAACCTTAGCCGCTTGTGTTTGGCTCGCAGCAGGTCTGGAGCAAAC 1320  
 ATTCTCGGGACGGATAACTCTGTTGTTCTCTCCCGCAATATACATCCTTTCCATIGGCTG 1380  
 CTAGGCTGTGCTGCCAACTGGATCCTGCGGGGACGTCTTTGTTTACGTCCCGTCCGGCG 1440  
 CTGAATCCCGCGGACGACCCCTCTCGGGGCGCTTGGGACTATCTCGTCCCTTCTCCGT 1500  
 CTGCCGTTTCGACCGACCACGGGGCGCACCTCTCTTTACGCGGACTCCCGTCTGTGCCT 1560

【図 2 - 1】

Figure 2 (suite)

TCTCATCTGCCGGACCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTGCACGTGCGCATGGAGACCACCG 1620  
 Fin Pol  
TGAACGCCCACCAATTCTTGCCCCAAGGTCTTACATAAGAGGACTCTTGGACTTTCTGTAA 1680  
 TGTCAACGACCGACCTTGAGGCATACTTCAAAGACTGTTTGTAAAGGAATGGGAGGAGT 1740  
 TGGGGGAGGAGATTAGATTAATGATCTTTGTATTAGGAGGCTGTAGGCATAAATTGGTCT 1800  
 PréC Fin HBx  
 CGCACCAGCACCACTGCAACTTTTTCACCTCTGCCTAATCATCTCTTGTTCATGTCCTAC 1860  
 Codon 29 HBc  
 TGTTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGGGTGGCTTTAGGGCATGGACATTGATCCTTATAA 1920  
 AGAATTTGGAGCTTCTGTGGAGTTGCTCTCGTTTTTGCCTTCTGACTTCTTTCCTCCGT 1980  
 ACGAGATCTTCTAGATACCGCCTCAGCTCTATATCGGGAAGCCTTAGAGTCTCTGAGCA 2040  
 TTGTTCACTCACCATACGGCACTCAGGCAAGCAATTCTTTGCTGGGGGAACTAATGAC 2100  
 TCTAGCCACCTGGGTGGGTGGTAATTTGGACGATCCAACATTCAGGGACCTAGTAGTCAG 2160  
 TTATGTTAACTAATATGGGCCATAAGTTCAGGCAACTATTGTGGTTTTACATTTCTTG 2220  
 TCTCACTTTTGAAGAGGAACGGTCATTGAGTATTTGGTGTCTTTCGGAGTGTGGATTGG 2280  
 Pol  
 CACTCCTCCACCTTATAGACCACCAAAATGCCCTATCTTATCAACACTTCCGGGAGACTAC 2340  
 TGTGTTAGACGACGAGGCAGGTCCCCTAGAAGAAGAAGTCCCTCGCCTCGCAGACGAAG 2400  
 Fin HBc  
 GTCTCAATCGCCGCTCGCAGAAGATCTCAATCTCGGAATCTCAATGTTAGTATTCCCTT 2460  
 GGACTCATAAGETGGGAACTTTACGGGGCTTTATTCTTCTACTGTTCCCTGTCTTTAACC 2520  
 CTCATTGGAAAACACCTCTTTTCCCTAACATACATTTACACCAAGACATTATCAAAAAAT 2580  
 GTGAACAATTTGTAGGCCCACTCACAGTCAATGAGAAAAGAAGACTGCAATTGATCATGC 2640  
 CTGCTAGGTTTTATCCAATGTACCAATATTTGCCATTGGATAAGGGTATCAAACCTT 2700  
 ATTATCCAGAACATCTAGTTAATCATTACTTCCAAACCAGACATTATTTACACACTCTAT 2760  
 GGAAGCGGGTATATATATCAGAGAGAAAACAACATAGCGCCTCATTTTGTGGATCAC 2820  
 PréS1  
 CATATTCTTGGGAACAAGAGCTACAGCATGGGGCAGAATCTTCCACCAGCAATCCTCTG 2880  
 GGATTCTTTCCCGACCACAGTTGGATCCAGCCTTCAGAGCAAACACCGCAAATCCAGAT 2940  
 TGGGACTTCAATCCCAACAAGGACACCTGGCCAGACGCCAACAAGGTAGGAGCTGGAGCA 3000  
 TTCGGGCTGGGATTCACCCCACCACACGGAGGCCTTTTGGGTGGAGCCCTCAGGCTCAG 3060  
 GGCATACTACAAACCTTGCCAGCAAATCCGCCTCTGCCTCTACCAATCGCCAGTCCGGA 3120  
 PréS2  
 AGGCAGCCTACCCCTCTGTCTCCACCTTTGGGAAACACTCATCCTCAGGCCATGCAGTGG 3180

【図 3】

Figure 3

JQ1570 MENIASGLLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ2060 MENIASGFLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ2061 MENIASGFLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ2057 MENIASGLLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 SAVLJ3 MENIASGLLGPLLVLQAGFFSLTKILTIPSLDSWWTSLNFLGETPVCLGQNSQSQISSH 60  
 SAVLJ2 MENIASGLLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ2058 MENITSGLLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 SAVLJ1 MENIASGLLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ2059 MENTASGFLGPLLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSH 60  
 JQ1575 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S47411 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 SAVLVD MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 SAVLKS MENITSGFLGPLPVQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSRSPTSNNH 60  
 SAVLVE MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2045 MENITSGLLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2046 MENITSGLLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2047 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 x27-16 MENITSGFLRPLLGLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLSFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ1577 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2048 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2052 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2053 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2055 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2051 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2054 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 SAVLHV MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2050 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S36654 MENITSGSLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2056 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGVPVCPGLNSQSPTSNNH 60  
 S20749 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2075 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 SAVLBH MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S20753 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S20745 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2077 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2076 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ1571 MENITSGFLGPLLVLQAGFFWLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2068 MESITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S41869 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 SAVLAH MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2063 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ1572 MENITSGFLGPLLVLQAGFFWLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2065 MENITSGLLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2066 MENITSGLLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2072 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S47407 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2073 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 S32202 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2067 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2069 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2070 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60  
 JQ2081 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPISNNH 60  
 SAVLAJ MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPISNNH 60  
 JQ2080 MENITSGFLGPLLVLQAGFFLLTRILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNNH 60

【図 3 - 1】

Figure 3 (suite 1)

JQ2078	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
S41871	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
SAVLA1	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPKSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
x27-9	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
JQ2083	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
JQ2079	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
S41870	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTSNH	60
JQ1573	MESITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSSH	60
JQ2085	MESITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNH	60
JQ1578	MESITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNH	60
JQ2087	MESITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNH	60
JQ2090	MESITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNH	60
JQ2091	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNH	60
JQ2092	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNH	60
JQ2226	MONITSGLLGPELLVLQAVCFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGPGCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2230	MONITSGLLGPELLVLQAVCFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGPGCPGQNSQSPTSNH	60
JQ1574	MENITSGFLGPELLVLQAGFFWLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ2101	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFWLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ1576	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFWLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2106	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFWLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2104	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
S35528	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
SAVLAR	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2102	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2097	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ2099	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ2098	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ2100	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNH	60
JQ2108	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2109	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2111	MDKTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2112	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
SAVLA	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
SAVLN1	MENTASGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2105	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2110	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2116	MENTTSGFLRPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2115	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2113	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGAAPTCLGQNSQSPTSNH	60
JQ2114	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ1581	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2094	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2095	MENTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGEAPRCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2096	MENTTSGFLGPELLVLQAVFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGEAPRCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2103	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
S43492	MESTTSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGTPKCPGQNSQSPTSNH	60
SAVLAD	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTRILTIPOSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNH	60
JQ2123	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNH	60
SAVLCF	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNH	60
S67506	MENITSGFLGPELLVLQAGFFLLTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTSNH	60
	*.: ** *	
JQ1570	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120
JQ2060	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120
JQ2061	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120
JQ2057	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120
SAVLJ3	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120
SAVLJ2	SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIIFLCILLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP	120

【図3-2】

Figure 3 (suite 2)

JQ2058 SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLJ1 SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2059 SPTCCPPICPGYRWMCLRRFIIFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1575 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S47411 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLVD SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLKS SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLVE SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2045 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2046 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2047 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGA 120  
x27-16 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGS 120  
JQ1577 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2048 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2052 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2053 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTEP 120  
JQ2055 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2051 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2054 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLHV SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2050 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S36654 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2056 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S20749 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2075 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLBH SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S20753 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S20745 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2077 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2076 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1571 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2068 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S41869 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLAH SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2063 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1572 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2065 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2066 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2072 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S47407 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2073 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S32202 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2067 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2069 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2070 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2081 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLAJ SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2080 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2078 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S41871 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLA1 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
x27-9 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2083 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2079 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S41870 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1573 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2085 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1578 SPTSCPPICPGYRWMCLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120

【図3-3】

Figure 3 (suite 3)

JQ2087 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2090 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2091 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2092 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2226 LPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2230 LPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1574 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2101 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1576 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2106 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2104 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S35528 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLAR SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2102 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2097 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2099 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2098 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2100 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2108 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2109 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2111 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2112 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLA SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLN1 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2105 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2110 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2116 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2115 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2113 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2114 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ1581 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2094 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2095 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2096 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2103 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S43492 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLAD SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
JQ2123 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
SAVLCF SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
S67506 SPTSCPPICPGYRWMLRRFIIFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTSTGP 120  
\* .\*\*\* \*.\*\*\*\*\*. : \*\*\*\*\* \*\*\*\*\* \*\*\*\*\* : \*\*\* \*\* :\*\*\*. .

JQ1570 CRTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2060 CRTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2061 CRTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2057 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLJ3 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLJ2 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2058 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLJ1 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2059 CKTCTTPAQGTSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ1575 CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
S47411 CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLVD CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLKS CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLVE CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2045 CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2046 CKTCTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPSSWAFAYLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180

【図 3 - 4】

Figure 3 (suite 4)

JQ2047	CKTCTTTAQQNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
x27-16	CKTCTIIPARGKSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFASYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ1577	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2048	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2052	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2053	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2055	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2051	CKTCTTAAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2054	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
SAVLHV	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2050	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPTDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
S36654	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPM DANCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2056	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
S20749	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFACYLWEWASVRFWSLSLLVPFV	180
JQ2075	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
SAVLBB	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S20753	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S20745	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2077	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2076	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1571	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2068	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S41869	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
SAVLAH	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2063	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1572	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2065	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2066	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2072	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S47407	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2073	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S32202	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2067	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2069	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2070	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2081	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
SAVLAJ	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2080	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2078	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S41871	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
SAVLA1	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
x27-9	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2083	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2079	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
S41870	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1573	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2085	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1578	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2087	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2090	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2091	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2092	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2226	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWALGKYLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2230	CKTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWALGKYLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1574	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2101	CRTCTTTPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ1576	CKTCTIIPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180
JQ2106	CKTCTIIPAQGNSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASARFWSLSLLVPFV	180

【図3-5】

Figure 3 (suite 5)

JQ2104 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
S35528 CKTCTIPAQGTSMFPSCWCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLAR CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDANCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2102 CRTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2097 CRTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2099 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLNLLVPFV 180  
JQ2098 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2100 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRLSWSLSLLVPFV 180  
JQ2108 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2109 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEGASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2111 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2112 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLA CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLN1 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2105 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2110 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2116 CKTCTSPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2115 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2113 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2114 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ1581 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFVRFWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
JQ2094 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFVRFWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
JQ2095 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFVRFWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
JQ2096 CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFVRFWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
JQ2103 CRTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
S43492 CKTCTIPAQNTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
SAVLAD CKTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFANFLWEWASVRFWSLSLLVPFV 180  
JQ2123 CKTCTIPAQGTSLIPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
SAVLCF CKTCTIPAQGTSLIPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
S67506 CRTCTIPAQGTSLYPSCCCTKPSDGNCTCIPI PSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLAPFV 180  
\*:\* \* .: \* \* . \*:\* .\*\*\*\*\*.:\*\* :\*\*\* .\*:\*:\*\*.\*\*\* \*\*

JQ1570 QWFVGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2060 QWFVGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2061 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2057 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLJ3 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLJ2 QWFVGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2058 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLJ1 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2059 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFMPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ1575 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
S47411 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLVD QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLK5 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLVE QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2045 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVSFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2046 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSQYSIVSFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2047 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYGIVSFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
x27-16 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVRFPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ1577 QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2048 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2052 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2053 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2055 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLRVYI 226  
JQ2051 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
JQ2054 QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226  
SAVLHV QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPNLYNLSPFIPLLPFFFCLWVYI 226

【図3-6】

Figure 3 (suite 6)

JQ2050	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S36654	QWFVGLSPTFWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2056	QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLRVYI	226
S20749	QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2075	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLBH	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S20753	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S20745	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2077	QWFVGLSPTVWLSVIWIMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2076	QWFVGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1571	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2068	QWFVGLSPTVWLSVIWIMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVSI	226
S41869	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPL-----	215
SAVLAH	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2063	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1572	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2065	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2066	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2072	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S47407	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2073	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S32202	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2067	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2069	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2070	QCFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2081	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
SAVLAJ	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
JQ2080	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
JQ2078	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
S41871	QWFVGLSPTVWLLGIWMMWYWGHSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLA1	QWFVGLSPTVWLLVIWMMWYWGPKLFTILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
x27-9	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSRPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2083	QSFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2079	QWFDGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYSILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S41870	QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYSIVMPFIPL-----	215
JQ1573	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2085	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYE	226
JQ1578	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYDILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2087	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWAYI	226
JQ2090	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2091	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2092	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2226	QWCVGLSPTVWLLVIWMIWYWGPNLCSILSPFIPLLPIFCYLWVSI	226
JQ2230	QWCVGLSPTVWLLVIWMIWYWGPNLCSILSPFIPLLPIFCYLWVSI	226
JQ1574	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLHNILNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2101	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLHNILNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1576	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2106	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2104	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
S35528	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLAR	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2102	QWFAGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2097	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2099	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2098	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2100	QWFVGLSPTVWLSVIWMIWYWGPSLYNLSNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2108	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSNPFPLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2109	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNLSPFPLPLLPIFFCLWVYI	226

【図3-7】

Figure 3 (suite 7)

JQ2111	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2112	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLA	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLN1	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2105	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFYLWVYI	226
JQ2110	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2116	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2115	QWFVGLSPTVWPSAIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2113	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2114	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1581	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2094	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2095	QWFVGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2096	QWFDGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2103	QWFVGLSPTVWLSAIWMMWYWGPSLYNILSFFLPLLPIFFCLWVYI	226
S43492	QWSAGLSPTVWLSVIWTMWWYWGPSLYNILSPFLPLLPILCCLWAYI	226
SAVLAD	QWFAGLSPTVWLSVIWMMWYWGPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2123	QWFAGLSPTVWLLAIWMMWYWGPNLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLCF	QWFAGLSPTVWLLAIWMMWYWGPNLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S67506	QWFAGLSPTAWLLVIWMIWYWGPNLYNILNPFIPLLPIFFCLWVYI	226
	* . * * * ** :*:** . *: .* **	

【图4】

Figure 4

JQ1573	-----	
JQ2085	-----	
JQ1578	-----	
JQ2087	-----	
JQ2090	-----	
JQ2091	-----	
JQ2092	-----	
JQ1570	-----	
JQ2060	-----	
JQ2057	-----	
SAVLJ2	-----	MGTN 4
JQ2058	-----	
SAVLJ3	-----	MGTN 4
SAVLJ1	-----	MGTN 4
JQ2061	-----	
JQ2059	-----	
JQ1575	-----	
SAVLVE	-----	MGTN 4
JQ2045	-----	
SAVLVD	-----	MGGWSSKPRKGMGTN 15
JQ2046	-----	
S47411	-----	MGGWSSKPRKGMGTN 15
SAVLKS	-----	MGGWSSKPRKGMGTN 15
JQ2047	-----	
JQ2051	-----	
JQ2052	-----	
JQ2053	-----	
JQ2055	-----	
JQ2054	-----	
JQ2050	-----	
SAVLBV	-----	
JQ1577	-----	
JQ2048	-----	
S36654	-----	MGTN 4
JQ2056	-----	
JQ1574	-----	
JQ2101	-----	
JQ1576	-----	
JQ2106	-----	
JQ2097	-----	
JQ2099	-----	
JQ2098	-----	
JQ2100	-----	
JQ2108	-----	
JQ2109	-----	
JQ2111	-----	
JQ2104	-----	
S35528	-----	MGGWSSKPRQGMGTN 15
SAVLAR	-----	
JQ2102	-----	
S43492	MQLIITSKLGIIYILOGRLAFYIREKLVAVPHFVGHHLGNKSYSMGGWSSKPRQGMGTN	60
SAVLA	-----	MGGWSSKPRQGMGTN 15
JQ2112	-----	
SAVLN1	-----	

【図 4 - 1】

Figure 4 (suite 1)

JQ2105	-----	
JQ2110	-----	
JQ2116	-----	
JQ2115	-----	
JQ2113	-----	
JQ2114	-----	
JQ1581	-----	
JQ2094	-----	
JQ2095	-----	
JQ2096	-----	
JQ2103	-----	
SAVLAD	-----	
JQ2123	-----	
SAVLCP	-----	MGQN 4
S67506	-----	MGQN 4
JQ2069	-----	
JQ2070	-----	
JQ2065	-----	
JQ2066	-----	
JQ2063	-----	
JQ1572	-----	
JQ2068	-----	
JQ2072	-----	
S47407	-----	MGQN 4
JQ2073	-----	
S32202	-----	MGQN 4
JQ2067	-----	
S41869	-----	MGQN 4
S41870	-----	MGQS 4
SAVLAH	-----	MGQN 4
S20753	-----	MGQN 4
JQ2081	-----	
SAVLAJ	-----	MGQN 4
JQ2080	-----	
JQ2078	-----	
JQ2075	-----	
S20745	-----	MGQN 4
JQ1571	-----	
SAVLA1	-----	MGQN 4
SAVLBH	-----	MGQN 4
JQ2077	-----	
JQ2076	-----	
S41871	-----	MGQN 4
JQ2079	-----	
JQ2083	-----	
S20749	-----	MGQN 4
JQ2226	-----	
JQ2230	-----	MGAPLSTTRRGMGQN 15
x27-16	-----	MGGWSSKPRKGMGTN 15
x27-9	-----	MGQN 4
JQ1573	-----	
JQ2085	-----	
JQ1578	-----	
JQ2087	-----	
JQ2090	-----	
JQ2091	-----	
JQ2092	-----	

【図 4 - 2】

Figure 4 (suite 2)

JQ1570 -----  
 JQ2060 -----  
 JQ2057 -----  
 SAVLJ2 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFKANSENPDWDLNPNKDNWPDANKVGVGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 JQ2058 -----  
 SAVLJ3 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFKANSNPDWDLNPHKDNWPDANKVGVGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 SAVLJ1 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFKANSENPDWDLNPHKDNWPDANKVGVGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 JQ2061 -----  
 JQ2059 -----  
 JQ1575 -----  
 SAVLVE LSVPNPLGFLPDHQLDPAFGANSTNPDWDFNPKDHWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 JQ2045 -----  
 SAVLVD LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPKDDWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 75  
 JQ2046 -----  
 S47411 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPKDHWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 75  
 SAVLKS LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPKDHWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 75  
 JQ2047 -----  
 JQ2051 -----  
 JQ2052 -----  
 JQ2053 -----  
 JQ2055 -----  
 JQ2054 -----  
 JQ2050 -----  
 SAVLHV -----  
 JQ1577 -----  
 JQ2048 -----  
 S36654 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPKDHWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 JQ2056 -----  
 JQ1574 -----  
 JQ2101 -----  
 JQ1576 -----  
 JQ2106 -----  
 JQ2097 -----  
 JQ2099 -----  
 JQ2098 -----  
 JQ2100 -----  
 JQ2108 -----  
 JQ2109 -----  
 JQ2111 -----  
 JQ2104 -----  
 S35528 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPNKDHWDGIVGAGDFGPGFTPPHGGLL 75  
 SAVLAR -----  
 JQ2102 -----  
 S43492 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPNKDHWEAKQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 120  
 SAVLA LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNPDWDFNPNKQWPEANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 75  
 JQ2112 -----  
 SAVLN1 -----  
 JQ2105 -----  
 JQ2110 -----  
 JQ2116 -----  
 JQ2115 -----  
 JQ2113 -----  
 JQ2114 -----  
 JQ1581 -----  
 JQ2094 -----  
 JQ2095 -----  
 JQ2096 -----  
 JQ2103 -----

【図4-3】

Figure 4 (suite 3)

SAVLAD -----  
 JQ2123 -----  
 SAVLCP LSTSNPLGFFPEHQLDPAFKANTNNPDWDFENKDYWPEATKVGAGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 S67506 LSVSNPLGFFPEHQLDPLFKANSNNPDWDFENKDNWPEATKVGAGAFGPGFTPPHGGLL 64  
 JQ2069 -----  
 JQ2070 -----  
 JQ2065 -----  
 JQ2066 -----  
 JQ2063 -----  
 JQ1572 -----  
 JQ2068 -----  
 JQ2072 -----  
 S47407 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDYFNENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2073 -----  
 S32202 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2067 -----  
 S41869 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 S41870 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 SAVLAH LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 S20753 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2081 -----  
 SAVLAJ LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2080 -----  
 JQ2078 -----  
 JQ2075 -----  
 S20745 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ1571 -----  
 SAVLA1 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDSWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 SAVLBH LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2077 -----  
 JQ2076 -----  
 S41871 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
 JQ2079 -----  
 JQ2083 -----  
 S20749 LSTSNPLGFFPDHQLDPASRANTANPDWDFENKDTWPDANKDGAGAFGLGLTPPHGGLL 64  
 JQ2226 -----  
 JQ2230 LSVPNPLGFFPDHQLDPLFRANSSSPDWDFNTNKDSWPMANKVGVGGYGPFTPPHGGLL 75  
 x27-16 LSVPNPLGFFPDHQLDPAFGANSNNPDWDFNPIKDHWPAANQVGVGAFGPGFTPPHGGLL 75  
 x27-9 LSTSNPLGFFPDHQLDPAFRANTANPDWDFENKDTWPDANKVGAGAFGLGFTPPHGGLL 64  
  
 JQ1573 -----  
 JQ2085 -----  
 JQ1578 -----  
 JQ2087 -----  
 JQ2090 -----  
 JQ2091 -----  
 JQ2092 -----  
 JQ1570 -----  
 JQ2060 -----  
 JQ2057 -----  
 SAVLJ2 GWSPQAQGLLTTPVPAAPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRDTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPG 124  
 JQ2058 -----  
 SAVLJ3 GWSPQAQGILTTVPPTAPPASTNRQLGRKPTPLSPPLRDTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
 SAVLJ1 GWSPQAQGILTSVPAAPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRDTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
 JQ2061 -----  
 JQ2059 -----  
 JQ1575 -----  
 SAVLVE GWSPQAQGILTTVSTIPPPASTNRQSGRQPTPISPPLRDSHPQAMQWNSTALHQALQDPR 124

【 図 4 - 4 】

Figure 4 (suite 4)

JQ2045 -----  
 SAVLVD GWSPQAQGILTTVSTIPPPASTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTAFHQTLQDPR 135  
 JQ2046 -----  
 S47411 GWSPQAQGILTTVSTIPPPAYTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTAFHQALQDPK 135  
 SAVLKS GWSPQAQGMLTFVSTIPPPASANRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTAFHQALQDPR 135  
 JQ2047 -----  
 JQ2051 -----  
 JQ2052 -----  
 JQ2053 -----  
 JQ2055 -----  
 JQ2054 -----  
 JQ2050 -----  
 SAVLHV -----  
 JQ1577 -----  
 JQ2048 -----  
 S36654 GWSPQAQGILTTVPAVPPPPASTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTAFHQALQDPR 124  
 JQ2056 -----  
 JQ1574 -----  
 JQ2101 -----  
 JQ1576 -----  
 JQ2106 -----  
 JQ2097 -----  
 JQ2099 -----  
 JQ2098 -----  
 JQ2100 -----  
 JQ2108 -----  
 JQ2109 -----  
 JQ2111 -----  
 JQ2104 -----  
 S35528 GWSPQAQGILTTVPAAPPPASTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTTFHQALLDPR 135  
 SAVLAR -----  
 JQ2102 -----  
 S43492 GWSPQAQGTLLTVPAAPPPASTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTTFHQALLDPR 180  
 SAVLA GWSPQAQGI LTTVPAAPPPASTNRQSGRQPTFISPPLRDSDHPQAMQWNSTTFHQALLDPR 135  
 JQ2112 -----  
 SAVLN1 -----  
 JQ2105 -----  
 JQ2110 -----  
 JQ2116 -----  
 JQ2115 -----  
 JQ2113 -----  
 JQ2114 -----  
 JQ1581 -----  
 JQ2094 -----  
 JQ2095 -----  
 JQ2096 -----  
 JQ2103 -----  
 SAVLAD -----  
 JQ2123 -----  
 SAVLCP GLSPQAQGI LTTLPANPPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRDTHPQAMQWNSTTFHQALQDPR 124  
 S67506 GWSSQAQGAITTLPALPPPAATNRQSGRQPTFISPPLRDTHPQAMKWNSTVFHQTLQDPR 124  
 JQ2069 -----  
 JQ2070 -----  
 JQ2065 -----  
 JQ2066 -----  
 JQ2063 -----  
 JQ1572 -----  
 JQ2068 -----

【図 4 - 5】

Figure 4 (suite 5)

JQ2072 -----  
S47407 GWSPQAQGIIQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2073 -----  
S32202 GWSPQAQGIIQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2067 -----  
S41869 GWSPQAQGILQTVFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
S41870 GWSPQAQGILQTVFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
SAVLAH GWSPQAQGILQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
S20753 GWSPQAQGILHTVFNPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2081 -----  
SAVLAJ GWSPQAQGIQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMHWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2080 -----  
JQ2078 -----  
JQ2075 -----  
S20745 GWSPQAQGILQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ1571 -----  
SAVLA1 GWSPQAQGILQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
SAVLBH GWSPQAQGILETLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2077 -----  
JQ2076 -----  
S41871 GWSPQAQGILQTVFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2079 -----  
JQ2083 -----  
S20749 GWSPQAQGILHTVFNPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLRDTHPQAVQWNSTTFHQTLQDPR 124  
JQ2226 -----MQWNSTQFHQALLDPR 16  
JQ2230 GWSPQAQGVLTTLFADPPPASTNRRSGRKPTFVSPPLRDTHPQAMQWNSTQFHQALLDPR 135  
x27-16 GWSPQAQGTILTVPFTIPPPASTNRQSGRQPTFISPLLRDSDHPQAMQWNSTAFHQALQDPR 135  
x27-9 GWSPQAQGILQTLFANPPPASTNRQSGRQPTPLSPPLGNTHPQAMQWNSTTFHQTLQDPR 124

JQ1573 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2085 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1578 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2087 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2090 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2091 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2092 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1570 -----MENIASGLLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2060 -----MENIASGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2057 -----MENIASGLLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLJ2 VRALYFPAGGSSSGTVSPAQNTVSAISSILSKTGDPVPMENIASGLLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2058 -----MENITSGLLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLJ3 VRALYFPAGGSSSGTVNPVQNTASSISSILSTTGDPVPMENIASGLLGPLLVLQAGFFS 184  
SAVLJ1 VRALYFPAGGSSSGTVSPAQNTVSAISSILSKTGDPVPMENIASGLLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2061 -----MENIASGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2059 -----MENTASGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1575 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLVE VRGLYLPAGGSSSGTVNPAPNIASHISSISARTGDPVTIMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2045 -----MENITSGLLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLVD VRGLYLPAGGSSSGTVNPAPNIASHISSISARTGDPVTNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 195  
JQ2046 -----MENITSGLLGPLLVLQAGFFL 21  
S47411 VRGLYFPAGGSSSGTVNPAPNIASHISSISARTGDPVTNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 195  
SAVLKS VRGLYFPAGGSSSGTVNPAPNIASHISSISARTGDPVTNMENITSGFLGFLPVLQAGFFL 195  
JQ2047 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2051 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2052 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2053 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2055 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2054 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21

【 図 4 - 6 】

Figure 4 (suite 6)

JQ2050 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLHV -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1577 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2048 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S36654 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVNIASHISSTSSRTGDPASKMENITSGSLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2056 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1574 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
JQ2101 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
JQ1576 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
JQ2106 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
JQ2097 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2099 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2098 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2100 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2108 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2109 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2111 -----MDKTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2104 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S35528 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPISSIFSRTGDPAPNMESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 195  
SAVLAR -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2102 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S43492 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPISSIFSRTGDPAPNMESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 240  
SAVLA VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPISSIFSRTGDPAPNMESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 195  
JQ2112 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLN1 -----MENTASGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2105 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2110 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2116 -----MENTTSGFLRPLLVLQAGFFL 21  
JQ2115 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2113 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2114 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1581 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2094 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2095 -----MENTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2096 -----MENTTSGFLGPLLVLQAVFFL 21  
JQ2103 -----MESTTSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLAD -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2123 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLCP VRGLYFPAGGSSSGTLNPVENTASHISSVFSTGDPAPNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
S67506 VRGLYFPVGGSSSGTVNPVPTTASHISSIFSRTGDPAPNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2069 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2070 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2065 -----MENITSGLLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2066 -----MENITSGLLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2063 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ1572 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
JQ2068 -----MESITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
JQ2072 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S47407 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPISSIFSRI GDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2073 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S32202 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPISSIFSRI GDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2067 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
S41869 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVLTASPLSSIFSRI GDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
S41870 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVLTASPLSSISARTGDPVTIMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
SAVLAH VRGLYFPAGGSSSGTVNPVLTASPLSSIFSRI GDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
S20753 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVLTASPLSSISARTGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
JQ2081 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
SAVLAJ VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTSPISSIFSRI GDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184

【図4-7】

Figure 4 (suite 7)

JQ2080 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 JQ2078 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 JQ2075 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 S20745 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASHLSSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
 JQ1571 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFW 21  
 SAVLA1 VRGLYLPAGGSSSGTVNPVPTTVSPISSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
 SAVLBH VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTVSPISSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
 JQ2077 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 JQ2076 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 S41871 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTVSHISSIFARTGEPVTIMENITSGFLGPQLVLQAGFFL 184  
 JQ2079 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 JQ2083 -----MENITSGFLGPLLVLQAGFFL 21  
 S20749 VRGLYFPAGGSSSGTVNPVPTTASPLSSIFSRIGDPVTNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
 JQ2226 VRALYFPAGGSSSGTQNPAPTIASLTSIFSKTGGPAMNMDNITSGLLGPLLVLQAVCF 76  
 JQ2230 VRALYFPAGGSSSGTQNPAPTIASLTSIFSKTGGPAMNMDNITSGLLGPLLVLQAVCF 195  
 x27-16 VRGLYLPAGGSSSGTVNPAPNIASHISSISARTGDPVTNMENITSGFLRPLLGLQAGFFL 195  
 x27-9 VRGLYLPAGGSSSGTVNPVPTTVSHISSIFSRIGDPALNMENITSGFLGPLLVLQAGFFL 184  
 \*.. : \*\* \* \* \* \* \*

JQ1573 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSSHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2085 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1578 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2087 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2090 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2091 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPISNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2092 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1570 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2060 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2057 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLJ2 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2058 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLJ3 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 SAVLJ1 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2061 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2059 LTKILTIPQSLDSWWTSLNFLGGTPVCLGQNSQSQISSHSPTCCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1575 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLVE LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2045 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLVD LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 255  
 JQ2046 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 S47411 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 255  
 SAVLKS LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSRSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 255  
 JQ2047 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2051 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2052 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2053 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2055 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2054 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2050 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSTVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLHV LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1577 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2048 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 S36654 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGSPVCLGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2056 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGVPVCPGLNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1574 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2101 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1576 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2106 LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTSNHSPTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81

【図4-8】

Figure 4 (suite 8)

JQ2097 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2099 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGKNLQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2098 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2100 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNLQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2108 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2109 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2111 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2104 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 S35528 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 255  
 SAVLAR LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2102 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 S43492 LTRILTI PQSLDSWLTSLNFLGGTPKCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 300  
 SAVLA LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 255  
 JQ2112 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLN1 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2105 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2110 LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2116 LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2115 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2113 LTRILTI PQSLHSWWTSLNFLGAAPTCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2114 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1581 LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2094 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2095 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGEAPRCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2096 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGEAPRCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2103 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLAD LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPTCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2123 LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLCP LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 S67506 LTKILTI PQSLDSWWTSLNFLGGAPVCPGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2069 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2070 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2065 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2066 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2063 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ1572 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2068 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2072 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 S47407 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2073 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 S32202 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2067 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 S41869 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 S41870 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPICPGYRWMCLRRFI 244  
 SAVLAH LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 S20753 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2081 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLAJ LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2080 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2078 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2075 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCAGYRWMCLRRFI 81  
 S20745 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ1571 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 SAVLA1 LTKILTI PKSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 SAVLBH LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244  
 JQ2077 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 JQ2076 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 81  
 S41871 LTRILTI PQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS NHSPSTSCPPTCPGYRWMCLRRFI 244

【図 4 - 9】

Figure 4 (suite 9)

JQ2079	LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS	NHSPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	81
JQ2083	LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS	NHSPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	81
S20749	LTRILTIQSLDSWWTSLNFRGGTTVCLGQNSQSPTS	NHSPTSCPPTCPGYRWMCLRGFI	244
JQ2226	LTKILTIQSLDSWWTSLNFLGGTLPCCPGQNSQSPTS	NHLPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	136
JQ2230	LTKILTIQSLDSWWTSLNFLGGTLPCCPGQNSQSPTS	NHLPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	255
x27-16	LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGTLPCCPGQNSQSPTS	NHSPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	255
x27-9	LTRILTIQSLDSWWTSLNFLGGTTVCLGQNSQSPTS	NHSPTSCPPTCPGYRWMCLRRFI	244
	***:***** **.* ** **.* * * . * * * ;* * . * * .*** * .***** : **		
JQ1573	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2085	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ1578	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2087	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2090	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2091	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2092	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTLAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ1570	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2060	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPCRTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2057	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
SAVLJ2	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	304
JQ2058	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
SAVLJ3	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	304
SAVLJ1	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	304
JQ2061	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2059	IFLCILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ1575	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
SAVLVE	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSKFPSCCCK	304
JQ2045	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
SAVLVD	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	315
JQ2046	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
S47411	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	315
SAVLK5	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	315
JQ2047	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGACKTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2051	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2052	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2053	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STEPCKTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2055	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2054	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2050	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
SAVLHV	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPKCTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ1577	IFLFILLLCLIFLLVLLDCQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPCRTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
JQ2048	IFLFILLLCLIFLLVLLDCQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPCRTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	141
S36654	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTTTT	STGPCRTCTTPAQGNSMFPPSCCCK	304
JQ2056	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTT	STGPKCTCTTPAQGNSMYPSCCCK	141
JQ1574	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPCRTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2101	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPCRTCTTPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ1576	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2106	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2097	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STVPCRTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2099	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2098	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2100	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2108	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2109	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2111	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
JQ2104	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141
S35528	IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCWCK	315
SAVLAR	IFLFILLLCLIFLLVLLDFQGMLPVCPLIPGTSTT	STGPKCTCTIPAQGTSMFPPSCCCK	141

【 図 4 - 1 0 】

Figure 4 (suite 10)

JQ2102 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKRTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
S43492 IFLFILLLCLIFLLVLLDYKGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQNTSMFSPSCCCTK 360  
SAVLA IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 315  
JQ2112 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
SAVLN1 IFLFILLLCLIFLLVLLDYHGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2105 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2110 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2116 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTSPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2115 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2113 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2114 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ1581 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2094 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2095 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2096 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2103 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
SAVLAD IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 141  
JQ2123 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSLIPSCCCTK 141  
SAVLCF IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSLIPSCCCTK 304  
S67506 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSLYPSCCCTK 304  
JQ2069 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2070 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2065 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2066 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2063 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ1572 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2068 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2072 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S47407 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2073 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S32202 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2067 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S41869 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
S41870 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
SAVLAH IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
S20753 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2081 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
SAVLAJ IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2080 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2078 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2075 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S20745 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ1571 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
SAVLA1 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
SAVLBH IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2077 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2076 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S41871 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
JQ2079 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
JQ2083 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 141  
S20749 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 304  
JQ2226 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 196  
JQ2230 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLLPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 315  
x27-16 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFSPSCCCTK 315  
x27-9 IFLFILLLCLIFLLVLLDYQGMLPVCPLIPGSSTTTSTGPKCTCTIPAQGTSMYPSCCCTK 304  
\*\*\* \*\*\*\*\* :\*\*\* \*\* :\*\*\* .\*:\*\* .: \* \* .\*:\*

JQ1573 PSDGNCTCIPSPSSWAFGKFLWEWASARFWSLWLLVFPVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWY 201

【 図 4 - 1 1 】

Figure 4 (suite 11)

JQ2085 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ1578 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2087 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2090 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2091 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2092 PSDGNCTCIPIPSSWAFGKFLWEWASARFSWLSLLVPFVQWFAGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ1570 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMIWYW 201  
 JQ2060 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMIWYW 201  
 JQ2057 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWFW 201  
 SAVLJ2 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMIWFW 364  
 JQ2058 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWFW 201  
 SAVLJ3 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWFW 364  
 SAVLJ1 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 364  
 JQ2061 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2059 PTAGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ1575 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 SAVLVE PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 364  
 JQ2045 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 SAVLVD PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 375  
 JQ2046 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 S47411 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 375  
 SAVLKS PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 375  
 JQ2047 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2051 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2052 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2053 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2055 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2054 PSDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2050 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 SAVLHV PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ1577 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2048 PTDGNCTCIPIPSSWAFAKYLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 S36654 PTDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 364  
 JQ2056 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ1574 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2101 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ1576 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2106 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2097 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2099 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2098 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2100 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMIWYW 201  
 JQ2108 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2109 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEGASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2111 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2104 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 S35528 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 375  
 SAVLAR PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2102 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMIWFW 201  
 S43492 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 420  
 SAVLA PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 375  
 JQ2112 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 SAVLN1 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2105 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2110 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2116 PSDGNCTCIPIPSSWAFATFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201  
 JQ2115 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSAIWMMWYW 201  
 JQ2113 PSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFWSLSLLVPFVQWFVGLSPTVWLSVIWMMWYW 201



## 【図4-13】

Figure 4 (suite 13)

JQ2058	GPSLYNILSPFMPDLLPIFFCLWVYI	226
SAVLJ3	GPSLYNILSPFMPDLLPIFFCLWVYI	389
SAVLJ1	GPSLYNILSPFMPDLLPIFFCLWVYI	389
JQ2061	GPSLYNILSPFMPDLLPIFFCLWVYI	226
JQ2059	GPSLYNILSPFMPDLLPIFFCLWVYI	226
JQ1575	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLVE	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2045	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLVD	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	400
JQ2046	GPSQYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S47411	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	400
SAVLKS	GPSLYSIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	400
JQ2047	GPSLYGIVSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2051	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2052	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2053	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2055	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2054	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2050	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLHV	GPNLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1577	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2048	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S36654	GPSLYNILSPFTPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2056	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1574	GPSLHNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2101	GPSLHNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ1576	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2106	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2097	GPSLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2099	GPSLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2098	GPSLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2100	GPSLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2108	GPSLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	226
JQ2109	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2111	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2104	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S35528	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	400
SAVLAR	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2102	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S43492	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	445
SAVLA	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	400
JQ2112	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLN1	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2105	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2110	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2116	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2115	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2113	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2114	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1581	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2094	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2095	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2096	GPSLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2103	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLAD	GPSLYNILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2123	GPNLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLCF	GPNLYNILSPFIPLLPIFFCLWVYI	389
S67506	GPNLYNILNPFLLPIFFCLWVYI	389

## 【図4-14】

Figure 4 (suite 14)

JQ2069	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2070	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2065	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2066	GPSLYNLSPPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2063	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ1572	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2068	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVSI	226
JQ2072	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S47407	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2073	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S32202	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2067	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S41869	GPSLYSILSPFLPL-----	378
S41870	GPSLYSIVMPFIPL-----	378
SAVLAH	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
S20753	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2081	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
SAVLAJ	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	389
JQ2080	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
JQ2078	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWAYI	226
JQ2075	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S20745	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ1571	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
SAVLA1	GPKLFTILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
SAVLBH	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2077	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2076	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	226
S41871	GHSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2079	GPSLYSILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
JQ2083	GPSLYSILSPFIPLLPIFFCLWVYI	226
S20749	GPSLYSILSPFLPLLPIFFCLWVYI	389
JQ2226	GPNLCSILSPFIPLLPIFCYLWVSI	281
JQ2230	GPNLCSILSPFIPLLPIFCYLWVSI	400
x27-16	GPSLYSIVRPFIPLLPIFFCLWVYI	400
x27-9	GPSLYNLRPFELPLLPIFFCLWVYI	389
	* . * : . * **	

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter. Application No PCT/FR 01/00038
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C12N7/00 G01N33/576 A61K39/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N		
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, STRAND, BIOSIS, MEDLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BOSCH V ET AL: "THE DUCK HEPATITIS B VIRUS P-GENE CODES FOR PROTEIN STRONGLY ASSOCIATED WITH THE 5'-END OF THE VIRAL DNA MINUS STRAND" VIROLOGY,US,RAVEN PRESS, NEW YORK, NY, vol. 166, 1988, pages 475-485, XP000579721 ISSN: 0042-6822 the whole document	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
20 April 2001		02/05/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Panzica, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter-  
 national Application No  
 PCT/FR 01/00038

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TRAN A ET AL: "EMERGENCE OF AND TAKEOVER BY HEPATITIS B VIRUS (HBV) WITH REARRANGEMENT IN THE PRE-S/S AND PRE-C/C GENES DURING CHRONIC HBV INFECTION" JOURNAL OF VIROLOGY,US,NEW YORK, US, vol. 65, no. 7, 1991, pages 3566-3574, XP000914642 ISSN: 0022-538X abstract figure 3 ---	1-12
X	STEMLER M ET AL: "MAPPING OF B-CELL EPITOPES OF THE HUMAN HEPATITIS B VIRUS X PROTEIN" JOURNAL OF VIROLOGY,US,NEW YORK, US, vol. 64, no. 6, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 2802-2809, XP000670057 ISSN: 0022-538X the whole document ---	1-12
X	MOCHIZUKI T ET AL: "SYNTHESIS OF PEPTIDE FRAGMENTS RELATED TO HEPATITIS B VIRUS GENE P (HBVP) PRODUCT AND ITS APPLICATION FOR PRODUCTION OF ANTIBODY" PEPTIDE CHEMISTRY, PROCEEDINGS 29TH SYMPOSIUM ON PEPTIDE CHEMISTRY, TOKYO, 1989, pages 345-350, XP000671136 the whole document ---	1-12
X	HIROAKI OKAMOTO ET AL: "TYPING HEPATITIS C VIRUS BY POLYMERASE CHAIN REACTION WITH TYPE-SPECIFIC PRIMERS: APPLICATION TO CLINICAL SURVEYS AND TRACING INFECTIOUS SOURCES" JOURNAL OF GENERAL VIROLOGY,GB,SOCIETY FOR GENERAL MICROBIOLOGY, READING, vol. 73, no. PART 03, 1 March 1992 (1992-03-01), pages 673-679, XP000384411 ISSN: 0022-1317 the whole document ---	1-44
X	EP 0 414 374 A (SMITHKLINE BIOLOG) 27 February 1991 (1991-02-27) abstract page 2 -page 4 example 10 ---	1-44
X	EP 0 533 492 A (AMGEN INC) 24 March 1993 (1993-03-24) abstract page 2, line 29 -page 5, line 42 --- -/--	1-44

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern ... Application No  
PCT/FR 01/00038

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94 12617 A (INT BIOTECHNOLOGY LAB INC) 9 June 1994 (1994-06-09) abstract page 2, line 8 - line 28; figures 9,15,22 ---	1-44
X	TAKAHASHI K. ET AL.: "Hepatitis B virus genomic sequence in the circulation of hepatocellular carcinoma patients: comparative analysis of 4 full-length isolates" EMBL DATABASE, 1 November 1998 (1998-11-01), XP002151489 HEIDELBERG, DE AC: 091534 ---	2-25
X	STUYVER L. ET AL.: "Three cases of severe sub-fulminant hepatitis in heart transplanted patients after nosocomial transmission of a mutant hepatitis B virus" EMBL DATABASE, 1 November 1999 (1999-11-01), XP002151490 HEIDELBERG, DE AS:Q9WRK4 ---	2-25
X	KOECHER A.G. ET AL.: "major surface antigen precursor" EMBL DATABASE, 1 August 1990 (1990-08-01), XP002151491 HEIDELBERG, DE AC: P17101 ---	2-25
X	PREIKSCHAT P. ET AL.: "Identification of common mutations in hepatitis B virus genomes from long-term immunosuppressed virus carriers with severe liver disease" EMBL DATABASE, XP002151492 HEIDELBERG, DE AC: Q9WP62 -----	2-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: of Application No

PCT/FR 01/00038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
EP 0414374 A	27-02-1991	AT 159031 T	15-10-1997		
		AU 714652 B	06-01-2000		
		AU 1896897 A	19-06-1997		
		AU 5972890 A	31-01-1991		
		AU 7752894 A	16-02-1995		
		CA 2021762 A	26-01-1991		
		CN 1052331 A	19-06-1991		
		DE 69031556 D	13-11-1997		
		DE 69031556 T	14-05-1998		
		DK 414374 T	09-03-1998		
		ES 2109921 T	01-02-1998		
		GR 3025819 T	31-03-1998		
		HK 1003032 A	30-09-1998		
		HU 57266 A	28-11-1991		
		IE 902690 A	27-02-1991		
		JP 3069907 B	24-07-2000		
		JP 3080083 A	04-04-1991		
		KR 181940 B	01-04-1999		
		NO 304268 B	23-11-1998		
		NZ 234615 A	23-12-1992		
		PL 168597 B	29-03-1996		
		PT 94791 A, B	20-03-1991		
		SG 48175 A	17-04-1998		
		ZA 9005763 A	28-08-1991		
		PL 168408 B	29-02-1996		
		PL 168787 B	30-04-1996		
		US 6103519 A	15-08-2000		
		EP 0533492 A	24-03-1993	AU 1228295 A	13-04-1995
				AU 1228395 A	13-04-1995
				AU 657168 B	02-03-1995
AU 2670392 A	27-04-1993				
CA 2096650 A	21-03-1993				
FI 932248 A	02-07-1993				
JP 6503231 T	14-04-1994				
NO 931821 A	07-07-1993				
WO 9305811 A	01-04-1993				
WO 9412617 A	09-06-1994	AU 5679394 A	22-06-1994		



(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

- (72)発明者 マンドラン, ベルナール  
フランス国、エフ - 69100 ヴィルールバンヌ、リュ・デ・ラ・ドゥア 21
- (72)発明者 カイ, アラン  
フランス国、エフ - 69001 リヨン、ブレイス・サトネ 4
- (72)発明者 シュマン, イザベル  
フランス国、エフ - 69300 カリュイール、モンテ・デ・ソルダ 2
- (72)発明者 コミュリアン - プラデル, フローランス  
フランス国、エフ - 69250 ボレミュー・オ・モン・ドール、シュマン・デュ・パヴィヨン 114

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA14 BA33 CA04 DA02  
DA12 EA02 EA04 GA11 HA12  
HA15  
4B063 QA19 QQ08 QQ43 QQ53 QR08  
QR42 QR56 QS25 QS34 QX02  
4B064 AG26 AG27 AG33 CA06 CA10  
CA19 CA20 CC24 DA01 DA15  
4B065 AA77X AA80X AA90X AB01  
BA02 CA24 CA45 CA46  
4C084 AA02 AA03 AA07 AA13 BA01  
BA02 BA16 BA17 BA22 CA53  
NA14 ZA752 ZB332  
4C085 AA13 AA14 CC21  
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 NA14  
ZA75 ZB33  
4C087 AA01 AA02 AA03 BC83 CA12  
NA14 ZA75 ZB33  
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA02  
DA75 DA76 DA86 EA31 EA53  
FA72 FA74

专利名称(译)	突变乙型肝炎病毒，其核和蛋白质成分及其用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003519477A</a>	公开(公告)日	2003-06-24
申请号	JP2001550357	申请日	2001-01-05
[标]申请(专利权)人(译)	法国国家健康医学研究院 生物梅里埃公司		
申请(专利权)人(译)	Ansutichu国家德拉桑特等德拉RECHERCHE医疗 比奥，梅里埃		
[标]发明人	トレボクリスチャン マンドランベルナール カイアラン シュマンイザベル コミュリアンプラデルフローランス		
发明人	トレボ,クリスチャン マンドラン,ベルナール カイ,アラン シュマン,イザベル コミュリアン-プラデル,フローランス		
IPC分类号	G01N33/53 A61K31/7088 A61K35/76 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P1/16 A61P31/20 C07K14/02 C07K16/08 C12N1/19 C12N5/02 C12N5/10 C12N7/00 C12N7/01 C12N15/09 C12N15/36 C12P21/02 C12P21/08 C12Q1/68 C12R1/865 C12R1/91 C12R1/93 G01N33/566 G01N33 /576 C12R1/84		
CPC分类号	A61K39/00 A61K2039/505 A61P1/16 A61P31/20 C07K14/005 C12N7/00 C12N2730/10122		
FI分类号	A61K31/7088 A61K35/76 A61K39/00.H A61K39/395.D A61K39/395.N A61K48/00 A61P1/16 A61P31 /20 C07K14/02 C07K16/08 C12N1/19 C12N7/00 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/53.D G01N33/53. M G01N33/566 G01N33/576.B C12P21/08 C12R1/865 C12R1/84 C12R1/91 C12R1/93 C12N15/00. ZNA.A C12N5/00.B A61K37/02		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA14 4B024/BA33 4B024/CA04 4B024/DA02 4B024/DA12 4B024/EA02 4B024 /EA04 4B024/GA11 4B024/HA12 4B024/HA15 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ43 4B063/QQ53 4B063/QR08 4B063/QR42 4B063/QR56 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4B064/AG26 4B064 /AG27 4B064/AG33 4B064/CA06 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA15 4B065/AA77X 4B065/AA80X 4B065/AA90X 4B065/AB01 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA03 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/BA01 4C084 /BA02 4C084/BA16 4C084/BA17 4C084/BA22 4C084/CA53 4C084/NA14 4C084/ZA752 4C084/ZB332 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC21 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/EA16 4C086/MA01 4C086 /NA14 4C086/ZA75 4C086/ZB33 4C087/AA01 4C087/AA02 4C087/AA03 4C087/BC83 4C087/CA12 4C087/NA14 4C087/ZA75 4C087/ZB33 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045 /CA02 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA31 4H045/EA53 4H045/FA72 4H045/FA74		
优先权	2000000129 2000-01-06 FR		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明提供以下特征 ( i ) 基因组具有部分双链和环状DNA, ( ii ) 基因组包括基因pre-S, S, C, P和X基因, ( iii ) ) pre-S基因编码表面抗原, S基因编码HBsAg包膜蛋白, C基因编码HBeAg和HBcAg蛋白, P基因编码DNA聚合酶/逆转录酶, X基因 它编码HBxAg蛋白: 本发明的特征在于基因S包含SEQ ID NO: 1所示的DNA核苷酸序列, 而pre-S基因包含SEQ ID NO: 3所示的核苷酸序列。 本发明还涉及DNA分子, RNA分子, 修饰的表面蛋白及其用途, 特别是用于诊断, 治疗和疫苗目的。

