

(51)Int.Cl ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] （参考）
C 1 2 N 15/09	ZNA	A 0 1 K 67/027	2 G 0 4 5
A 0 1 K 67/027		A 6 1 K 45/00	4 B 0 2 4
A 6 1 K 45/00		48/00	4 B 0 6 3
48/00		A 6 1 P 25/18	4 B 0 6 5
A 6 1 P 25/18		C 0 7 K 14/47	4 C 0 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求（全 77数） 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001－572867(P2001－572867)	(71)出願人	三菱ウェルファーマ株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(86)(22)出願日	平成13年4月2日(2001.4.2)	(72)発明者	コ克蘭、スーザン イギリス国、グラスゴウ ジー12 8キュー キュー、ユニヴァーシティ オヴ グラス ゴウ、ウェスト メディカル ビルディン グ、ヨシトミ リサーチ インスティテュ ート オヴ ニューロサイエンス イン グラスゴウ(ワイアールアイエヌジー)(番地 なし)
(85)翻訳文提出日	平成14年9月27日(2002.9.27)	(74)代理人	弁理士 高島 一
(86)国際出願番号	PCT/GB01/01486		
(87)国際公開番号	W001/075440		
(87)国際公開日	平成13年10月11日(2001.10.11)		
(31)優先権主張番号	0007880.8		
(32)優先日	平成12年3月31日(2000.3.31)		
(33)優先権主張国	イギリス(GB)		
(31)優先権主張番号	0012768.8		
(32)優先日	平成12年5月26日(2000.5.26)		
(33)優先権主張国	イギリス(GB)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 精神分裂病関連遺伝子

(57)【要約】

精神分裂病の診断および／または治療の開発に使用される単離されたポリヌクレオチドフラグメントが提供される。本明細書に開示された1つ以上のポリヌクレオチドを用いる精神分裂病の診断方法もさらに提供される。精神分裂病関連遺伝子の発現を制御する化合物のスクリーニング方法も提供される。患者において観察される機能低下を類似させた精神分裂病の慢性動物モデル、および動物にPCPを投与することを含む動物モデルの作製方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 精神分裂病を診断するための、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントの使用。

【請求項2】 精神分裂病を診断するための、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントに由来する1つ以上のポリペプチド配列の使用。

【請求項3】 精神分裂病の診断方法であって、精神分裂病の指標として、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントの使用を含む方法。

【請求項4】 精神分裂病の診断方法であって、精神分裂病の指標として、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントに由来する1つ以上のポリペプチド配列の使用を含む方法。

【請求項5】 精神分裂病治療用医薬の製造における、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントの使用。

【請求項6】 精神分裂病の治療用の医薬の製造における、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、

配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントに由来する1つ以上のポリペプチド配列の使用。

【請求項7】 配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号4からなる群から選択される核酸配列を有する単離されたポリヌクレオチド配列。

【請求項8】 配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号4からなる群から選択される核酸配列と少なくとも80%の同一性または相同性を有する単離された核酸。

【請求項9】 少なくとも90%の同一性または相同性を有する、請求項8に記載の単離された核酸。

【請求項10】 長さが少なくとも15ヌクレオチドである、請求項8に記載の単離された核酸。

【請求項11】 配列番号1、2、3および4からなる群から選択される配列またはそれらの相補配列と特異的にハイブリダイズできる核酸。

【請求項12】 配列番号1、2、3および4からなる群から選択される配列、またはそれらの相補配列と少なくとも80%の配列同一性または相同性を有する、請求項11に記載の核酸。

【請求項13】 長さが少なくとも15ヌクレオチドである、請求項11または12に記載の核酸。

【請求項14】 精神分裂病を診断するための請求項13に記載の核酸の使用。

【請求項15】 請求項7～13に記載のポリヌクレオチドフラグメントを含む組換え核酸分子。

【請求項16】 ポリヌクレオチドフラグメントの発現の制御のために、該ポリヌクレオチドフラグメントに制御可能に結合した調節制御配列を含むことを特徴とする請求項15に記載の組換え核酸分子。

【請求項17】 プラスミドである、請求項16に記載の組換え核酸分子。

【請求項18】 ウイルスベクターに由来する、請求項16に記載の組換え核酸分子。

【請求項19】 請求項7～17のいずれか1項に記載のポリヌクレオチドフラグメントまたは組換え分子によって形質転換された原核または真核宿主細胞。

【請求項20】 ポリヌクレオチド配列の発現を調節する化合物の同定における配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントの使用。

【請求項21】 ポリペプチド配列の発現を調節する化合物の同定における配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメントに由来する1つ以上のポリペプチド配列の使用。

【請求項22】 前記同定された化合物により、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の過剰発現が生じる、請求項20または21に記載のポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の使用。

【請求項23】 前記同定された化合物により、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の過少発現が生じる、請求項20または21に記載のポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列の使用。

【請求項24】 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択されるポリヌクレオチドフラグメントまたはサブフラグメントに相補的なアンチセンスヌクレオチドフラグメント、またはそのフラグメント。

【請求項25】 精神分裂病治療用医薬の製造における、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択されるポリヌクレオチドフラグメントまたはサブフラグメントに相補的なアンチセンスヌクレオチドフラグメント、またはそのフラグメントの

使用。

【請求項26】 精神分裂病関連遺伝子の発現を調節する化合物のスクリーニング方法であって、

(a) 試験化合物を、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5 (PDEI α)、配列番号7、9および11 (CIRL 1、2および3)、配列番号13 (trkE)、配列番号15 (ネトリンレセプター)、配列番号17および19 (アイナプシン1A/AB)、ならびに配列番号21 (TNF α) からなる群から選択される遺伝子の発現を可能とする形質転換細胞と接触させること；

(b) 該細胞において精神分裂病関連因子の発現を検出すること；および

(c) コントロール (ビヒクル) と比較して、精神分裂病関連因子の誘導を促進または抑制する化合物を選択すること；
を含む方法。

【請求項27】 本発明の動物モデルを使用して、化合物の抗精神分裂病効果を測定する方法であって、

(a) 局所的脳内グルコース利用 (LCGU) を測定すること、または配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5 (PDEI α)、配列番号7、9および11 (CIRL 1、2および3)、配列番号13 (trkE)、配列番号15 (ネトリンレセプター)、配列番号17および19 (アイナプシン1A/AB)、ならびに配列番号21 (TNF α) からなる群によって表される1つ以上の遺伝子の発現レベルを検出すること；および

(b) コントロール群と比較すること；

を含む方法。

【請求項28】 配列番号1、2、3、4、5、7、9、11、13、15、17、19および21からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む1つ以上の遺伝子の発現が、インビボで調節されたトランスジェニック動物。

【請求項29】 配列番号1、2、3、4、5、7、9、11、13、15、17、19および21からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む1つ以上の遺伝子の発現が調節された細胞系。

【請求項30】 配列番号1、配列番号2、配列番号3および配列番号4からなる群から選択されたポリヌクレオチドフラグメント由来のポリペプチドまたはそのフラグメントと免疫反応性である抗体。

【請求項31】 精神分裂病の診断のための、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択されるポリヌクレオチドフラグメント由来のポリペプチドまたはそのフラグメントと免疫反応性である抗体の使用。

【請求項32】 請求項7乃至13のいずれかに記載のポリヌクレオチドフラグメントまたはその誘導体と、医薬として許容し得る担体を共に含有する医薬組成物。

【請求項33】 請求項32に記載のポリペプチドフラグメントまたはその誘導体と、医薬として許容し得る担体を共に含有する医薬組成物。

【請求項34】 ポリペプチドに対して効果がある候補化合物を試験するための、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5、配列番号7、9および11、配列番号13、配列番号15、配列番号17および19、ならびに配列番号21からなる群から選択される1つ以上のポリヌクレオチド配列またはそれらのフラグメント由来の1つ以上のポリペプチド配列の使用。

【請求項35】 精神分裂病の慢性動物モデル。

【請求項36】 動物にPCPを付加することによって開発された、請求項35に記載の慢性動物モデル。

【請求項37】 精神分裂病の慢性動物モデルの開発方法であって、

(a) ヒトにおける精神分裂病の発症を表現する精神病状態を動物に誘発するために、PCPを動物に投与すること；および

(b) 当該動物におけるPCPにより誘発された精神病状態を維持するために、一定期間にわたって、PCPをさらに投与し、この動物における精神分裂病の慢性状態に類似させること；を含む方法。

【請求項38】 動物に精神病状態を誘導するために使用されるPCPの投

与量が $1 \sim 5 \text{ mg kg}^{-1}$ の範囲内である、請求項37に記載の方法。

【請求項39】 動物に精神病状態を誘導するために使用されるPCPの投与量が $2 \sim 4 \text{ mg kg}^{-1}$ の範囲内である、請求項38に記載の方法。

【請求項40】 動物に精神病状態を誘導するために使用されるPCPの投与量が約 2.58 mg kg^{-1} である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】 請求項37～40のいずれか1項に記載の方法によって作製される動物モデル。

【請求項42】 動物が、ラット、マウス、モルモットまたはウサギからなる群から選択される、請求項35、36または41のいずれかに記載の動物モデル。

【請求項43】 精神分裂病の治療のための新規薬剤のスクリーニングのための、請求項35、36、41または42のいずれかに記載の動物モデルの使用。

【請求項44】 精神分裂病状態と関連する遺伝子の同定における請求項35、36、41または42のいずれかに記載の動物モデルの使用。

【請求項45】 パルブアルブミンまたはCIRL1を指標として使用することを含む、非定型的抗精神病薬のスクリーニング方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

本発明は、精神分裂病に関与するおよび／または関連すると仮定される遺伝子の同定に関する。本発明はまた、精神分裂病における機能低下を類似させた慢性動物モデルの開発、薬物スクリーニングおよび精神分裂病に関連する遺伝子／タンパク質の同定における当該モデルの使用、ならびに同定された特定の遺伝子および精神分裂病の治療／診断におけるそれらの使用に関する。

【0002】

精神分裂病は、世界人口の1%が罹患している荒廃的な精神病であり、その病因は未だによくわかっていない。今までのところ、関与する遺伝子についての理解は乏しく、また、この疾患の全ての特性を類似させた慢性精神分裂病動物モデルは開発されていない。

【0003】

現代の抗精神病薬開発の1つの目標は、精神分裂病に特徴的な陰性症状および認知障害の改善において現行の治療よりも効果的な薬物を製造することである。定型および非定型な抗精神病薬（例えば、ハロペリドールおよびクロザピン）は、陽性症状を減ずるのには効果的であるが、この疾患に関連する陰性症状および認知障害に対しては効果がない（ハロペリドール）かまたは最小限の効果しか有しない（クロザピン）(Goldberg, Tら)。陰性症状および認知障害に対して優れた作用を有する改良された抗精神病薬の開発は、どの遺伝子が精神分裂病に関与するのかおよび／または関連するのかという知識の欠如により、あるいはこれらの症状を正確に類似させた動物モデルの欠如により、ひどく妨げられている。

【0004】

多くの推定上の精神分裂病モデルが今日までに記載されている。これらは、発達障害モデル (development model) (Lillirankら)、社会的隔離 (Jones, G.H. ら) または社会的相互作用 (Sams Dodd, F. ら) から、薬理学的モデル (Snyder, S.H. ら) までの範囲にわたる。目下の薬理学的な精神分裂病モデルの主な欠点は、薬物の急性投与に基づいていることである。このモデルは、薬物を投与して精神病の状態

を生じさせることを含むが、抗精神病薬の活性を試験するために、これらの薬物は、アンフェタミンやフェンサイクリジン（PCP）に曝露する前に動物に投与される。これでは、精神分裂病を発症する前に患者に抗精神病薬を投与するのと同じことであろう。このモデルはまた、抗精神病治療がこの疾患に対する有益な効果を得るまで1ヶ月もかかり得るという事実を説明できない。従って、現在の精神分裂病モデルは、この疾患の臨床的プロファイルに正確に類似してはいない。

【0005】

さらに、遺伝子について、すなわち、より詳細には、精神分裂病に罹患した患者におけるいかなる遺伝子の発現の変化／変異についても、ほとんど知られていない。

【0006】

従って、本発明の目的の1つは、上記した欠点のうち少なくとも1つを除去するおよび／または軽減することである。

【0007】

本発明は、部分的には、薬物フェンサイクリジン（PCP）を用いた精神分裂病の慢性動物モデルの開発、ならびに精神分裂病に関与するおよび／または関連すると考えられる遺伝子を同定するためのこのモデルの使用に基づいている。PCPがヒトにおいて精神分裂病様の症状を生じさせること、そして精神分裂病における精神病の状態を悪化させることは長年にわたって知られていたが(Allen, R.M.ら)、これは、患者において観察される機能低下を類似させる精神分裂病の慢性動物モデルを開発するためには今日まで用いられてこなかった。

【0008】

本発明はまた、部分的には、精神分裂病患者の血液中で特異的に発現する遺伝子の解明に部分的に基づいている。

【0009】

従って、第1の局面によれば、精神分裂病の診断および／または治療の開発に用いるための単離されたポリヌクレオチドフラグメントが提供される。単離されたポリヌクレオチドフラグメントを、添付の図面1、2、3、4、5a、6a、

6c、6e、7a、8a、9a、9cおよび10aに示す。本発明者らは、現在、本明細書中に開示される動物モデルまたは精神分裂病患者由来の血液サンプルにおいて特異的に発現することが観察された10の遺伝子を同定している。これらの遺伝子は、YSG1～10と命名された。YSG3（図1：配列番号1）、YSG4（図2：配列番号2）、YSG6（図3：配列番号3）、およびYSG9（図4：配列番号4）は、データベーススクリーニングに基づいて新規な配列であることがわかっている。残りの配列は、公知の遺伝子であるが、以前は精神分裂病と関連付けられていなかった遺伝子である；YSG1（図5a：配列番号5）は、ホスホジエステラーゼ1 α に関連する；YSG2（図6a、6c、6e：それぞれ配列番号7、9および11）は、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシンレセプター（CIRL1、2および3）に関連する；YSG5（図7a：配列番号13）は、上皮ジスコイジンドメインレセプター1、trkEに関連する；YSG7（図8a：配列番号15）は、ネトリンレセプターUNC5H1に関連する；YSG8（図9a、9c：それぞれ配列番号17および19）はシナプシン1Aおよび1Bに関する；そしてYSG10（図10a：配列番号21）はTNF α に関する。

【0010】

従って、本発明は、配列番号1で表されるDNA配列を有するポリヌクレオチド；配列番号2で表されるDNA配列を有するポリヌクレオチド；配列番号3で表されるDNA配列を有するポリヌクレオチド；または配列番号4で表されるDNA配列を有するポリヌクレオチドを提供する。

【0011】

本発明はまた、配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5（PDE1 α ）、配列番号7、9および11（CIRL1、2および3）、配列番号13（trkEレセプター）、配列番号15（ネトリンレセプター）、配列番号17および19（シナプシン1A／1B）、ならびに配列番号21（TNF α ）からなる群より選択される1つ以上のポリヌクレオチドを指標として用いることを含む、精神分裂病の診断方法を提供する。

【0012】

上記ポリヌクレオチドフラグメントは、本明細書中で記載されるような慢性動物モデルまたは精神分裂病の患者の血液中で特異的に発現することが発見され、それゆえに、推測上、精神分裂病に関与するおよび／または関連するとみなされている。

【0013】

本明細書中で使用される「ポリヌクレオチドフラグメント」とは、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を意味し、リボ核酸配列およびデオキシリボ核酸配列の両方を意味する。原則的に、この用語は、分子の1次構造を意味する。従って、この用語は、二本鎖DNAおよび一本鎖DNAならびに二本鎖RNAおよび一本鎖RNA、ならびにそれらの修飾物を包含する。

【0014】

さらなる局面では、本発明は、精神分裂病を診断するおよび／または精神分裂病のための治療を開発するのに用いるためのポリペプチドをコードするポリヌクレオチドフラグメントを提供する。

【0015】

特に、このポリペプチドは、図5b、6b、6d、6f、7b、8b、9b、9dおよび10bに示され、配列番号6、8、10、12、14、16、18、20および22に関する。

【0016】

一般に、「ポリペプチド」なる用語は、生物学的活性を有するアミノ酸の分子鎖を意味する。これは特定の長さの産物を意味せず、必要であれば、例えばグリコシル化、ミリストイル化、アミド化、カルボキシル化またはホスホリル化によりインビボおよび／またはインビトロで修飾され得る；従って、とりわけ、ペプチド、オリゴペプチドおよびタンパク質が挙げられる。本明細書中で開示されるポリペプチドは、当該分野で公知の合成または組換え技術により得ることができ

【0017】

従って、この用語は、例えば、特定の遺伝子からの種々の転写物およびこれらの転写物のスプライシング変異体から得ることが可能なポリペプチドなどを包含

するように拡張される。

【0018】

本明細書中で示されるポリヌクレオチドフラグメントおよびポリペプチド配列について、個体間に天然の変異が存在し得ることが理解されるだろう。これらの変異は、全配列におけるヌクレオチドおよび／またはアミノ酸の相違により、あるいは当該配列におけるヌクレオチドまたはアミノ酸の欠失、置換、挿入または逆位によって示され得る。

【0019】

当該分野で周知のように、遺伝コードの縮重により、同一のアミノ酸について別のコドンをもたらすコドン中の塩基置換が可能となる。従って、本明細書中に開示される配列に基づくいかなるこのような派生的ヌクレオチド配列もまた、本発明の範囲に包含されることが明らかである。

【0020】

従って、本発明は、添付の図面に示される配列と少なくとも80%、特に、少なくとも90%、就中少なくとも95%の相同性または類似性を有するヌクレオチドおよび／またはポリペプチド配列をさらに包含する。

【0021】

本発明はまた、本明細書中に開示されるポリヌクレオチド配列と類似するヌクレオチド配列を包含する。類似する配列は、ストリンジェントな条件下で本発明のポリヌクレオチド配列にハイブリダイズされたままの配列を包含すると理解される。通常、被検類似配列と本発明のヌクレオチド配列とを、一般に50℃～70℃の間の温度で、一定期間、2倍強度のSSC（2×NaCl 17.5 g／lおよびクエン酸ナトリウム（SC）8.8 g／l）で緩衝化した生理食塩水（0.1%のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を含む）中でハイブリダイズさせ、次いで、同じ温度であるがSSC濃度を低減させた緩衝液を用いて支持体をすすぐことができる。配列の類似性の程度に依存して、このような低濃度の緩衝液は、通常、1倍強度のSSC（0.1% SDSを含む）、2分の1倍強度のSSC（0.1% SDSを含む）および10分の1倍強度のSSC（0.1% SDSを含む）である。類似性の程度が最も大きい配列は、そのハイブリダイゼーショ

ンに対する、低濃度の緩衝液中での洗浄による影響が最も少なかった配列である。類似の配列と本発明の配列は、それらの間のハイブリダイゼーションが10分の1倍強度のSSC（0.1%SDSを含む）中における洗浄またはインキュベーションにより実質的に影響されない程度に類似していることが最も好ましい。

【0022】

さらに、図面に記載されたポリヌクレオチドフラグメントに由来するフラグメントが用いられ得る。

【0023】

さらに、コードされたポリペプチドに由来するフラグメントもまた本発明に包含される。

【0024】

このようなポリペプチドの誘導体を生じる、上述したこのような修飾の全ては、特徴的なポリペプチドの特性が、本質において実質的に影響を受けないままである限り本発明に包含される。

【0025】

本明細書中に示される情報は、配列またはその誘導体を遺伝的に操作するために（例えば、当該分野で一般的に公知の組換えDNA技術により配列をクローニングするために）用いることができる。他種の哺乳動物からの（および特にヒトにおける）相同配列のクローニングは、広く知られた技術により、本明細書中に開示される情報を用いて実施することができる；例えば、オリゴヌクレオチドを、図面に示される配列のコンセンサス領域および／または機能的ドメインに対してデザインし、そのようなオリゴヌクレオチド、および／またはこれらのオリゴヌクレオチドプライマーを用いて産生されたポリメラーゼ連鎖反応産物を、例えばポリメラーゼ連鎖反応またはハイブリダイゼーションにより他の生物から相同配列をクローニングするためのプローブとして用いることができる。

【0026】

本発明のポリヌクレオチドフラグメントを、発現制御配列に結合することができる。このような制御配列は、プロモーター、オペレーター、インデューサー、リボソーム結合部位などを含み得る。当業者は所定の宿主に対する適切な制御配

列を選択することができる。

【0027】

本発明のヌクレオチド配列は、種々の発現制御DNA配列に結合して、いわゆる組換え核酸分子を生じ得る。従って、本発明はまた、発現可能なヌクレオチド配列を含む発現ベクターを包含する。次いで、当該組換え核酸分子を、適切な宿主の形質転換に用いることができる。

【0028】

このような組換え核酸分子は、好ましくは、例えばプラスミドに由来するか、あるいはバクテリオファージまたはウイルス中に存在する核酸配列に由来し、これらはベクター分子と呼ばれる。

【0029】

本発明のヌクレオチド配列をクローニングするのに用いることができる特定のベクターは、当該分野で公知である(例えば、Rodriguez RLおよびDT Denhardt編、Vectors: A survey of molecular cloning vectors and their uses, Butterworths, 1988)。

【0030】

本発明の組換え核酸分子の構築に用いられる方法は、当業者に公知であり、とりわけ、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, 1989に記載されている。

【0031】

本発明はまた、本発明のポリヌクレオチドフラグメントを(適切であれば)発現可能な形態で含む形質転換細胞に関する。本明細書中で用いられる「形質転換」とは、使用する方法(例えば、リン酸カルシウム共沈殿、直接取り込み、エレクトロポレーション法または形質導入)に関係なく、インビボ、イクスビボまたはインビトロで異種核酸配列を宿主に導入することを意味する。

【0032】

異種核酸配列は、自己複製により維持することができ、あるいは宿主のゲノムにインテグレートすることもできる。この組換えDNA分子には、挿入された核酸配列の発現を制御し得る、指定された宿主に適合する適当な調節配列を備えて

いることが好ましい。

【0033】

組換え核酸分子の発現に最も広範に用いられている宿主は、細菌、酵母、昆虫細胞および哺乳動物細胞である。各系は、用いられるベクター、考えられる組換えポリペプチドの産生および精製の容易さ、ならびに3次構造、グリコシル化状態、生物学的活性および安定性という点での産物の確実性に関して利点と欠点とを有し、これは当業者の選択の問題である。

【0034】

本発明のポリヌクレオチドフラグメントを発現することに加えて、ある状況下では、細胞または宿主におけるポリヌクレオチドフラグメントの発現または活性を実質的に阻止するかまたは低減することが有利である。従って、本発明のさらなる局面によれば、本発明のポリヌクレオチドフラグメントまたはサブフラグメントに相補的なアンチセンスヌクレオチドフラグメントが提供される。合成オリゴヌクレオチド配列の使用または当業者に公知の等価な化学的実在物（例えば、ペプチド核酸）の使用は、「アンチセンスヌクレオチドフラグメント」の範囲内に包含される。細胞によって転写されたときにこのようなアンチセンスフラグメントを産生するヌクレオチド配列を含むヌクレオチドフラグメントもまた提供される。通常、相補的なmRNAフラグメントに結合してRNA二重らせんを形成するアンチセンスRNAフラグメントが提供され、それによってRNase Hが該分子を切断できるようにし、そして該分子が細胞によってポリペプチドへと翻訳されることを不可能にする。

【0035】

本発明のさらなる局面は、本発明のポリペプチドに特異的な抗体またはそれらのエピトープを提供する。抗原に特異的な抗体の製造および精製は、通常の技術の問題であり、用いられる方法は当業者に明らかである。「抗体」なる用語は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体 (mAbs)、ヒト化、すなわちキメラ抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、Fab発現ライブラリーにより産生されるフラグメント、抗イディオタイプ (anti-Id) 抗体およびエピトープに結合する上記のいずれかのフラグメントを包含

するが、これらに限定されない。このような抗体は、特定のポリペプチドの発現または活性を調節するのに、あるいは当該ポリペプチドをインビボまたはインビトロで検出するのに用いることができる。

【0036】

本発明はさらに、精神分裂病の治療において治療薬として使用するための試薬の製造のための組換えまたは合成ポリペプチドを提供する。特に、本発明は、組換えまたは合成ポリペプチドを医薬上許容されるそれらの担体と共に含む医薬組成物を提供する。

【0037】

本発明はまた、例えば個体における本明細書中で同定される遺伝子の発現または配列を測定してアレル変異を試験することによる、精神分裂病の予知的および／または診断的評価方法、ならびに／あるいは精神分裂病に罹患しやすい素質のある者の同定方法に関する。さらに、本発明は、このような障害に対する薬剤の効力を評価する方法、およびこのような障害の治療についての臨床試験に関与する患者の進行をモニタリングする方法を提供する。

【0038】

従って、本発明はさらに、ポリヌクレオチドフラグメントの発現および／または本明細書中で同定されたポリペプチド配列の活性を調節する化合物の同定方法を提供する。このようにして同定された化合物は、精神分裂病の治療に用いることができる。

【0039】

従って、

(a) 配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5 (P D E I α)、配列番号7、9および11 (C I R L 1、2および3)、配列番号13 (t r k E)、配列番号15 (ネトリンレセプター)、17および19 (シナプシン1 A／A B)、ならびに配列番号21 (T N F α) からなる群より選択される遺伝子を発現し得る形質転換細胞に試験化合物を接触させること、

(b) 当該細胞における精神分裂病関連因子の発現を検出すること、および

(c) コントロール (ビヒクル) と比較して、精神分裂病関連因子の誘導を促

進または抑制する化合物を選択することを含む、精神分裂病関連遺伝子の発現を調節する化合物のスクリーニング方法が提供される。

【0040】

(a) 局所的脳内グルコース利用 (local cerebral glucose utilisation) (LCGU) を測定するか、あるいは配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4、配列番号5 (PDE1 α)、配列番号7、9および11 (CIRL1、2および3)、配列番号13 (trkE)、配列番号15 (ネトリンレセプター)、配列番号17および19 (シナプシン1A/1B)、ならびに配列番号21 (TNF α) からなる群により表される1または2以上の遺伝子の発現のレベルを検出すること、および

(b) コントロール群と比較することを含む、本発明の動物モデルを用いた化合物の抗精神分裂病効果の測定方法もまた提供される。

【0041】

本明細書中で同定された遺伝子の生物学的機能は、関連するインビボ系およびインビトロ系を用いて、より直接的に評価することができる。インビボ系には、精神分裂病の症状を自然に発症する動物系、またはこのような症状を発症するように操作された動物系（例えば、本明細書中に記載されたモデル）が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、このような系には、トランスジェニック動物系が挙げられ得るが、これに限定されない。インビボ系には、同定された遺伝子/ポリペプチド発現細胞種を含む細胞ベースの系が挙げられ得るが、これらに限定されない。この細胞は、野生型であっても、あるいは精神分裂病に寄与することが公知であるかまたは疑われる改変を含む非野生型細胞であってもよい。

【0042】

当該同定された遺伝子の生物学的機能のさらなる特徴付けにおいて、当該同定された遺伝子の発現は、インビボ系および/またはインビトロ系で調節することができ（すなわち、例えば、トランスジェニック動物および/または細胞株内で過剰発現されるかまたは過少発現されるか）、それに続く系に及ぼす影響をアッ

セイすることができる。あるいは、同定された遺伝子の産物の活性は、目的のインビボ系および／またはインビトロ系における活性のレベルを増加させるかまたは減少させることにより調節することができ、次いでそれに続く影響をアッセイすることができる。

【0043】

このような特徴付けにより得られた情報は、関連のある精神分裂病の治療または制御方法を示唆し得る。例えば、関連する治療には、遺伝子発現および／または遺伝子産物活性の調節が含まれ得る。本明細書中に記載されたような特徴付けの手順は、このような調節がポジティブまたはネガティブであるべきことを示し得る。本明細書中で用いられる「ポジティブな調節」は、目的の遺伝子または遺伝子産物の遺伝子発現または活性における増加を意味する。本明細書中で用いられる「ネガティブな調節」は、遺伝子発現または活性における減少を意味する。

【0044】

インビトロ系は、本発明の当該同定された遺伝子の産物を結合し得る化合物を同定するように設計され得る。同定された化合物は、例えば、野生型および／または変異体遺伝子の産物の活性を調節するのに有用であり得るか、当該同定された遺伝子産物の生物学的機能を精巧に作り上げるのに有用であり得るか、あるいは正常な同定された遺伝子産物の相互作用を破壊し得る。

【0045】

別の局面において、本発明は、患者において観察される機能低下を類似させた精神分裂病の慢性動物モデルを提供するが、この動物モデルは、動物へのPCPの付加により開発された。

【0046】

さらなる局面において、本発明は、

- a) ヒトにおける精神分裂病の発症を表現する精神病状態を動物に誘発するために、PCPを動物に投与すること、および
- b) 当該動物におけるPCPにより誘発された精神病状態を維持するために、一定期間にわたって、PCPをさらに投与し、この動物における精神分裂病の慢性状態に類似させること

を含む、精神分裂病の慢性動物モデルの開発方法を提供する。

【0047】

本発明はまた、本発明の方法により製造された動物モデルに関する。

【0048】

本発明の動物は、任意の適切な非ヒト動物であり得る。通常、この動物は、ラット、マウス、モルモット、ウサギなどである。

【0049】

上記したように、本発明は、慢性動物モデルの開発に関する。「慢性」なる用語は、急性すなわち急激に発症させた疾患とは反対に、根深いすなわち長期にわたって続く疾患に関する。

【0050】

本発明者らは、2つの段階を含む慢性的処置パラダイムを開発した。最初の段階は、ラットなどの動物に精神病状態を誘発すると仮定されたPCPで一定期間処置することを含み、これはヒトにおける精神分裂病の発症を代弁する。第2段階は、長期の抗精神病治療を包含し得る期間にわたって、このPCPにより誘発された精神病状態を維持することに関連するものであり、これはヒトにおいて観察される抗精神病薬の効力の治療的遅延に関連する。精神病状態の観察は、多くの方法で測定され得る。しかし、この「精神病状態」の測定は、本発明者らによって、類似のヒト画像診断の研究において観察されるPCPに誘発された前頭皮質機能低下 (hypofrontality) として測定され、これは慢性精神分裂病に関連する陰性症状および認知障害と相関がある(Wolkin,A.ら)。

【0051】

PCPの動物への最初の投与は、精神病状態を誘発するのに十分でなければならない。PCPのさらなる投与は、PCPにより誘発された精神病状態を維持するのに十分でなければならない。本発明者らは、精神病状態を誘発するのに必要とされるPCPの最初の量は、動物において精神分裂病の慢性状態を維持および類似させるのに不十分であり得ることを観察した。

【0052】

0.86mg/kg⁻¹のレベルが、動物モデルにおいて精神分裂病の急性状態を

誘発するに十分であることは以前に観察されているが、本発明者らは、このレベルは慢性状態を維持および誘発するには不十分であることを見出した。本発明者らは、ラットモデルにおいて精神分裂病の慢性状態を維持および誘発するために、 2.58 mg kg^{-1} のレベルを用いた。このように、本発明は、精神分裂病の慢性動物モデルの開発方法を提供し、この方法は、精神分裂病の慢性状態を誘導するために、動物に、 $1-5 \text{ mg kg}^{-1}$ のPCP、例えば、 2.58 mg kg^{-1} のレベルのような $2-4 \text{ mg kg}^{-1}$ のレベルを投与することを含む。

【0053】

選択された脳領域内でのドーパミン利用に及ぼすこのPCP処置パラダイムの効果についても、HPLC分析により調査した。精神分裂病患者の血漿およびCSF内でのドーパミン代謝物のレベルが確定され、慢性精神分裂病患者はホモバニリン酸(HVA)およびジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)の両方のレベルがコントロールに比較して低いことが見出された(Heritch, A. J)。このことは、精神分裂病患者の脳内でドーパミンのターンオーバーが減少したことを暗示している。

【0054】

実用的疾患動物モデルとしての有効性に関し、基本的でありかつ考慮しなければならないある判断基準が存在する。第1の基準である構築妥当性(construct validity)は、モデルがこの疾患の中心的な特性である根本的な神経生物学的異常に類似する能力として定義される。精神分裂病の病因学は少しも明らかになっていないので、この疾患に類似させるのは難しい。第2の基準である外観的妥当性(face validity)は、モデルが、この疾患で特徴的に観察される症状に類似した症状を生じなければならないこととして定義される。第3の基準である予見的妥当性(predictive validity)は、疾患に対して確定した作用を有する薬物が、動物モデルにおけるパラメータを正常な状態に回復させるべきである一方、他のクラスの薬物は不活性であるべきであることとして定義される。

【0055】

本明細書に記載される慢性PCPモデルは、これらの基準を見事に満足する。該モデルは、精神分裂病において観察される効果と類似する効果をヒトにおいて

生じさせることが知られている薬物を使用する。

【0056】

この精神病的状態は同一の機構によっては引き起こされないかもしれないが、生じた事実から、この精神病的状態はおそらく、精神分裂病と関連する障害において暗示される系と同一の系（例えば、グルタミン酸作動性の系(Tamminga,C.)およびドーパミン作動性の系(Angrist,B.ら))により仲介されると思われる。このモデルはまた、特定の神経系回路（皮質視床回路および側頭辺縁回路）において改変された機能を示したが、精神分裂病における異常であることがわかっている(Swerdlow,N.R.らおよびWeinberger,D.R.)。このモデルはまた、代謝機能不全を伴う外観的妥当性を有し、また、レセプター結合における変化がこのモデルおよび精神分裂病において観察される。前頭前野皮質の機能不全の可逆性欠如が臨床的観察を反映しているものの、このモデルの予見的妥当性を評価するのはより難しい。しかし、公知の抗精神病薬によって聴覚系内での機能不全を減ずることは、このモデルが予見的妥当性を有することを示唆する。

【0057】

このモデルはまた、精神分裂病患者の死後組織において減少することがわかっているパルブアルブミンの発現についても研究された。このモデルにおけるパルブアルブミンの発現もまた、精神分裂病患者において観察されたように、前頭前野皮質において減少した。従って、このモデルは、精神分裂病に関連する脳障害の確立されたパターンを再現する。この観察は、新規な抗精神病薬の開発に有用であり得る。

【0058】

このモデルは、新規精神分裂病治療薬のスクリーニングにおいて特に応用できることがわかる。すなわち、試験化合物を、この動物モデルに投与し、それらが精神病の症状に及ぼす影響を観察することができる。従って本発明はまた、本発明の動物モデルを用いて同定される新規な抗精神分裂病薬に関する。

【0059】

このモデルはまた、その発現が「正常な」動物と比較して変化している遺伝子の検出を可能にする。「正常な」動物とは、慢性の精神病状態が誘発されておら

ず、正常な挙動を示す動物である。

【0060】

このようにして同定された遺伝子は、精神分裂病の状態と関連し得る。それゆえ、このような遺伝子を同定することにより、発現を正常に戻すようにデザインされた治療の研究および／または開発が可能となる。

【0061】

【実施例】

本発明を、非限定的な実施例により、および添付の図面（CLOはクロザピンを示し、HALはハロペリドールを示す）を参照して、ここでさらに説明する。

【0062】

実施例1—ラットモデルの開発

腹腔内（i. p.）注射の初期処置期間（毎日1回、5日間）を実行し、次いで、腹腔内注射の維持スケジュールを週に3回（60時間毎）、さらに21日間にわたって実行した。脳組織中での薬物の長い半減期のために、モデルの維持段階の間、PCPを断続的に曝露するのが好ましかった(Misra,A.L.ら)。選択されたPCPの用量は、NMDAチャンネルの選択的阻害（ 0.86 mg kg^{-1} ）および薬理的に選択性が小さいがPCPが誘発する細胞死についてのより少ないED₅₀用量（ 2.58 mg kg^{-1} ）を示した。本モデルとの比較として、本発明者らはまた、定量的C-2-デオキシグルコースオートラジオグラフィーを用いて(Sokoloff,L.)、以前に刊行されたPCPでの半慢性的処置(Jentsch,J.D.ら)の効果も研究した。

【0063】

局所的脳内グルコース利用（LCGU）は、自由に動いているラットについての最初の方法を改変して(Crane.A.M.ら)、最初の誘発段階から72時間後（第8日目）、およびその後に維持段階（第29日目）が続くこの誘発段階の72時間後に測定した。LCGUは、PCPへの最後の曝露の72時間後に測定されたので、PCPのLCGUへの影響は、この薬物の急激な影響とは無関係であろう。表1は、該モデルの誘発および維持段階からの結果を示す。 2.58 mg kg^{-1} のPCP用量は、代謝機能不全を誘発し、このことは、内側眼窩皮質、縁前方皮

質、聴覚経路および視床の網様体核内でモデルの両方の段階の後に明らかであった。しかし、モデルの初期段階の間に、これらの領域内で低用量PCP (0.86 mg kg^{-1}) によって生じた代謝機能不全は、それに続くモデルの第2の段階では、維持されなかった。従って、 2.59 mg kg^{-1} の用量を用いて、本発明者らは、精神分裂病の患者におけるヒト画像診断の研究における所見に類似する新規な処置パラダイムを確立した。これと比較して、以前に刊行された、PCP (5 mg kg^{-1} を1日2回、7日間)を用いた半慢性的処置(Jentschら)は、いかなる脳の領域内においても、LCGUに対する有意な影響を生じなかった(データは示さない)。

【0064】

要約すると、この慢性PCPモデルを用いる動物研究から提供されたデータは、ヒト画像診断の研究および精神分裂病患者由来の精神分裂病脳組織の死後の研究から以前に刊行されたデータによく似ている。ヒト画像診断の研究は、前頭前野機能不全を精神分裂病の陰性症状と関連づけ(Wolkin, A.ら、1992)、そして側頭辺縁系(聴覚系および海馬を含む)および視床の異常を精神分裂病の陽性症状と関連づける(Tamminga, C.A.ら、1992)ので、このモデルは、この疾患の陽性および陰性症状の両方に類似することが提唱され得る。このように、このモデルは、既存の精神分裂病の動物モデルよりも優れた構築的、外観的および予見的妥当性を有する。

【0065】

【表1】

PCP誘発機能不全の誘発および維持

		LCGU ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$)					
		第8日			第29日		
		0.86	2.58		0.86	2.58	
	ヒヒケル	PCP	PCP	ヒヒケル	PCP	PCP	
前頭前野皮質							
m0層	131 $\pm$ 4	110 $\pm$ 2*	105 $\pm$ 4*	125 $\pm$ 4	122 $\pm$ 3	108 $\pm$ 5*	
m0層 II&III	137 $\pm$ 4	127 $\pm$ 2	127 $\pm$ 5	147 $\pm$ 3	135 $\pm$ 4	124 $\pm$ 5	
m0層 V&VI	140 $\pm$ 1	129 $\pm$ 5*	115 $\pm$ 1*	137 $\pm$ 2	136 $\pm$ 3	111 $\pm$ 3*	
PrL層 I	134 $\pm$ 2	132 $\pm$ 6	104 $\pm$ 2*	135 $\pm$ 1	133 $\pm$ 2	107 $\pm$ 4*	
PrL層 II&III	154 $\pm$ 3	150 $\pm$ 7	133 $\pm$ 2*	152 $\pm$ 2	149 $\pm$ 2	116 $\pm$ 1*	
PrL層 V&VI	114 $\pm$ 3	115 $\pm$ 3	96 $\pm$ 3*	114 $\pm$ 2	112 $\pm$ 3	89 $\pm$ 2*	
視床							
Rt	116 $\pm$ 2	106 $\pm$ 2	86 $\pm$ 2*	118 $\pm$ 4	108 $\pm$ 4	89 $\pm$ 2*	
MD	114 $\pm$ 4	112 $\pm$ 4	115 $\pm$ 4	121 $\pm$ 6	122 $\pm$ 5	116 $\pm$ 3	

		LCGU ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$)					
		第8日			第29日		
		0.86	2.58		0.86	2.58	
	ヒヒケル	PCP	PCP	ヒヒケル	PCP	PCP	
聴覚系							
Au層 I	159 $\pm$ 11	127 $\pm$ 2	135 $\pm$ 3*	158 $\pm$ 13	167 $\pm$ 14	137 $\pm$ 5*	
Au層 II, III&IV	171 $\pm$ 13	152 $\pm$ 3	166 $\pm$ 5	184 $\pm$ 8	189 $\pm$ 12	162 $\pm$ 6	
Au層 V&VI	122 $\pm$ 8	114 $\pm$ 4	120 $\pm$ 4	128 $\pm$ 9	137 $\pm$ 10	115 $\pm$ 3	
AuD層 I	155 $\pm$ 12	126 $\pm$ 3*	135 $\pm$ 3*	167 $\pm$ 9	159 $\pm$ 11	130 $\pm$ 7*	
AuD層 II, III&IV	178 $\pm$ 14	151 $\pm$ 4*	151 $\pm$ 4*	189 $\pm$ 9	178 $\pm$ 10	146 $\pm$ 7*	
AuD層 V&VI	127 $\pm$ 7	106 $\pm$ 2*	104 $\pm$ 2*	133 $\pm$ 7	128 $\pm$ 9	101 $\pm$ 4*	
DLL	116 $\pm$ 7	91 $\pm$ 4*	83 $\pm$ 4*	118 $\pm$ 7	116 $\pm$ 8	96 $\pm$ 5*	
VLL	125 $\pm$ 9	98 $\pm$ 5*	93 $\pm$ 3*	121 $\pm$ 6	118 $\pm$ 13	99 $\pm$ 4*	
蝸牛核	126 $\pm$ 4	107 $\pm$ 3*	98 $\pm$ 3*	124 $\pm$ 3	117 $\pm$ 2	94 $\pm$ 4*	

【0066】

表1：全てのデータは、平均LCGU ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$) $\pm$ SEM ($n = 5 \sim 6$) として表した。別個の脳領域について個別の一方方向ANOVA (one-way ANOVA) を用い、次いで適切な場合には、 $p < 0.05$ の統計的有意性 (*

コントロールと比較して $p < 0.05$)でもってFischerの最小有意差h o c後試験 (least significant difference post hoc test) により統計的解析を行った。第8日目のデータは、5日間の腹腔内注射 (1日に1回、 0.86 mg kg^{-1} または 2.58 mg kg^{-1} のPCPあるいはビヒクル (滅菌生理食塩水) を注射) 後のPCPへの最後の曝露の後72時間で測定したLCGUを表す。第29日目のデータは、 0.86 mg kg^{-1} または 2.58 mg kg^{-1} のPCPあるいはビヒクル (滅菌生理食塩水) の、第1～5日目における1日1回の腹腔内注射ならびに第8、10、12、15、17、19、22、24および26日目における1日1回の腹腔内注射後のPCPへの最後の曝露の後72時間で測定したLCGUを表す。

【0067】

略号：mO、内側眼窩皮質；PrL、縁前方皮質；Rt、視床の網様体核；MD、視床の背側正中核；Au、第1の聴覚皮質；AuD、第2の聴覚皮質の背側核；DLLおよびVLL、外側毛帯の背側核および腹側核。

【0068】

実施例2—ラットモデルの試験

このモデルにおける、抗精神病薬の効果を確定するために、次いで、 2.58 mg kg^{-1} の用量のPCP (これは、第1の研究において代謝機能不全を生じた) を用いて、第2の研究を抗精神病治療と組み合わせて行った。薬物の一定の血漿濃度 (これは、ヒトにおける薬物の治療上の血漿レベルを反映する) を維持するために、抗精神病薬を浸透圧ミニポンプにより21日間投与した。

【0069】

表2は、ビヒクルで処置したラットと比較した、ハロペリドールおよびクロザピンの単独ならびにPCP処置と組み合わせた効果を示す。内側眼窩皮質、縁前方皮質内、海馬のCA1領域および視床の網様体核内では、コントロールと比較して、PCP処置した後に代謝機能不全が再び観察された。クロザピンおよびハロペリドールはまた、これらの領域内で代謝機能不全を生じ、そしてPCPによって生じる機能不全を調節できなかった。聴覚系、第2聴覚皮質の背側核、外側毛帯の背側および外側核ならびに蝸牛核では、PCPは再び代謝機能不全を誘発

した。しかし、これらの領域内で、クロザピンおよびハロペリドールはそれら自身では有意な機能不全を生じなかったが、PCPと組み合わせて用いた場合、PCPにより誘発された機能不全を回復した。ハロペリドールおよびクロザピンが前頭前野機能低下を調節することができないことは、臨床的研究からのデータと一致し、かつこの前頭前野機能低下が精神分裂病の陰性症状および認知障害と関連するという理論とも一致する。抗精神病薬が陽性症状に与える影響は、画像診断の研究に関してはあまり研究されていない。側頭葉構造（海馬および聴覚皮質）内でのハロペリドールおよびクロザピンの効果に関しては、刊行された証拠は今日までのところ存在しない。

【0070】

しかし、両方の抗精神病薬が聴覚系（聴覚皮質、外側毛帯および蝸牛核）内でのグルコース利用の減少を回復する能力は、定型および非定型抗精神病薬が、精神分裂病の陽性症状の程度を改良し得るという臨床的証拠と一致する。

【0071】

この慢性PCPモデルの有効性をさらに実証するために、この処置法が前頭前野皮質内で5-HT_{2A}レセプターに与える影響を研究した。慢性PCP処置により、層IIおよび層III（コントロール158±6、PCP139±4 fmol mg⁻¹）および層VおよびVI（コントロール82±4、PCP69±3 fmol mg⁻¹）において5-HT_{2A}レセプターは有意に減少した。これは、精神分裂病患者由来の5-HT_{2A}レセプター結合の死後の研究(Laurelle, M.ら)と完全に一致する。

【0072】

この慢性PCPモデルの有効性をさらに実証するために、この処置法がパルブアルブミンmRNA発現に及ぼす影響を研究した。慢性PCP処置の後、前頭前野皮質の縁前方領域内で、パルブアルブミンmRNAの減少が観察された（コントロール0.0717±0.0011、PCP0.0536±0.0023 相対光学的密度（ROD））。このPCPにより誘発される減少は、クロザピン（0.0693±0.0050 ROD）により回復されるが、ハロペリドール（0.0557±0.0022 ROD）によっては回復されない。PCPは、視床の腹

側網様体核内で、パルブアルブミンmRNAを有意に減少させた（コントロール 0.6416 ± 0.0122 、PCP 0.5032 ± 0.0194 ROD）が、これはクロザピン（ 0.6354 ± 0.0173 ROD）およびハロペリドール（ 0.06199 ± 0.0137 ROD）の療法によって回復された（図12を参照のこと）。このパルブアルブミン発現の減少は、前頭前野皮質内(Beasley&Reynolds, 1997)および視床前部 (Danosら、1998)での精神分裂病の死後組織の研究と一致する。ハロペリドールではなくクロザピンが前頭前野皮質内でパルブアルブミン発現の減少を回復させる能力は、それが精神分裂病において認知障害／および陰性症状を軽減する能力と一致する。従って、パルブアルブミン不全が回復されることは、非定型的抗精神病活性を検出するための有用な指標であり得る。

【0073】

方法

5-HT_{2A} レセプター結合：前頭前野皮質レベルからの切片を、50mM トリスHCL 緩衝液（pH 7.4）中、室温でプレインキュベートした後、2回連続して洗浄し内因性のリガンドを除去した。全結合を、1 μM プラゾジンおよび1 μM のテトラベナジン（非5-HT_{2A} 結合をブロックするため）存在下で、0.71 nM (Wolkin, A.ら)の³H-ケタンセリンを用いて測定した。非特異的結合を、50 nM スピペロンを用いて規定した。切片を、適切なリガンド溶液を用いて、1時間、室温でインキュベートし、次いで、氷冷した緩衝液中で、2回、10分間にわたって洗浄し、次いで、氷冷水ですすぎ、速やかに風乾させた。次いで、この切片を、予め補正した(Wolkin, A.ら) ³H-標準を用いてフィルムに露光した(Biomax MR, Kodak)。オートラジオグラムを、MCID デンシトメトリーシステムを用いて分析した。結果を、一方向ANOVAを用いて、次いでstudent Newman-Keulsのhoc後試験 (student Newman-Keuls post hoc test)を用いて統計的に解析した。

【0074】

インサイチュハイブリダイゼーション：45マーオリゴヌクレオチドプローブを、ラットパルブアルブミン遺伝子 (GenBank受託番号A819345) の塩基

223～267に対してデザインした。インサイチュハイブリダイゼーションを、WisdenおよびMorris(1994)の方法に従って行なった。

【0075】

【表2】

ハロペリドールおよびクロザピンがPCP誘発機能不全に及ぼす影響

LCGU ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$)

	ヒビケル			PCP		
	ヒビケル	クロザピン	ハロペリドール	ヒビケル	クロザピン	ハロペリドール
前頭前野皮質						
m0 層 I	127 $\pm$ 7	93 $\pm$ 4*	93 $\pm$ 4*	104 $\pm$ 5*	104 $\pm$ 5*	105 $\pm$ 4
m0 層 II&III	138 $\pm$ 6	109 $\pm$ 4*	106 $\pm$ 4*	121 $\pm$ 6	112 $\pm$ 6*	116 $\pm$ 4*
m0 層 V&VI	135 $\pm$ 9	106 $\pm$ 5*	102 $\pm$ 4*	113 $\pm$ 6	115 $\pm$ 5*	119 $\pm$ 4
PrL 層 I	139 $\pm$ 5	119 $\pm$ 4*	114 $\pm$ 4*	109 $\pm$ 4*	118 $\pm$ 6*	115 $\pm$ 3*
PrL 層 II&III	152 $\pm$ 7	139 $\pm$ 5	131 $\pm$ 4	127 $\pm$ 5*	134 $\pm$ 7	134 $\pm$ 4
PrL 層 V&VI	116 $\pm$ 5	98 $\pm$ 4*	93 $\pm$ 4*	97 $\pm$ 3*	104 $\pm$ 5	97 $\pm$ 3*
視床						
Rt	112 $\pm$ 6	95 $\pm$ 4*	86 $\pm$ 4*	79 $\pm$ 2*	81 $\pm$ 2*	80 $\pm$ 1*
MD	130 $\pm$ 6	124 $\pm$ 6	117 $\pm$ 5	133 $\pm$ 6	113 $\pm$ 3	119 $\pm$ 6
聴覚系						
Au 層 I	153 $\pm$ 5	136 $\pm$ 6	142 $\pm$ 9	138 $\pm$ 3	140 $\pm$ 5	141 $\pm$ 8
Au 層 II, III&IV	183 $\pm$ 8	169 $\pm$ 6	167 $\pm$ 9	174 $\pm$ 4	166 $\pm$ 6	174 $\pm$ 10
Au 層 V&VI	126 $\pm$ 2	126 $\pm$ 4	112 $\pm$ 9	120 $\pm$ 2	118 $\pm$ 4	117 $\pm$ 7
AuD 層 I	157 $\pm$ 8	136 $\pm$ 4	139 $\pm$ 9	126 $\pm$ 5*	135 $\pm$ 5	133 $\pm$ 7

LCGU($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$)

	ヒビケル			PCP		
	ヒビケル	クロザピン	ハロペリドール	ヒビケル	クロザピン	ハロペリドール
AuD 層 II, III&IV	170 $\pm$ 10	154 $\pm$ 5	153 $\pm$ 9	141 $\pm$ 6*	152 $\pm$ 6	156 $\pm$ 10
AuD 層 V&VI	122 $\pm$ 2	115 $\pm$ 6	108 $\pm$ 7	105 $\pm$ 2*	107 $\pm$ 4	106 $\pm$ 6*
DLL	112 $\pm$ 5	99 $\pm$ 5	92 $\pm$ 4	89 $\pm$ 4*	108 $\pm$ 5	107 $\pm$ 2
VLL	120 $\pm$ 4	109 $\pm$ 5	106 $\pm$ 5	98 $\pm$ 6*	118 $\pm$ 5	110 $\pm$ 3
蝸牛核	125 $\pm$ 2	108 $\pm$ 7	99 $\pm$ 9*	92 $\pm$ 4*	119 $\pm$ 8	115 $\pm$ 2
海馬						
CA1 分子層	106 $\pm$ 3	102 $\pm$ 5	92 $\pm$ 5	93 $\pm$ 2	87 $\pm$ 2*	97 $\pm$ 4
CA1 放射状層	82 $\pm$ 3	80 $\pm$ 4	66 $\pm$ 4*	67 $\pm$ 2*	66 $\pm$ 3*	74 $\pm$ 4
CA1 錐体細胞層	79 $\pm$ 3	78 $\pm$ 4	63 $\pm$ 4*	63 $\pm$ 2*	62 $\pm$ 2*	70 $\pm$ 4
CA1 上昇層	73 $\pm$ 3	72 $\pm$ 4	59 $\pm$ 4*	59 $\pm$ 2*	57 $\pm$ 2*	64 $\pm$ 4
CA3 分子層	96 $\pm$ 2	96 $\pm$ 4	90 $\pm$ 4	90 $\pm$ 2	84 $\pm$ 2	94 $\pm$ 6
CA3 放射状層	76 $\pm$ 2	83 $\pm$ 5	73 $\pm$ 1	70 $\pm$ 3	69 $\pm$ 2	76 $\pm$ 5
CA3 錐体細胞層	75 $\pm$ 3	81 $\pm$ 4	71 $\pm$ 4	69 $\pm$ 2	69 $\pm$ 3	74 $\pm$ 5
CA3 上昇層	69 $\pm$ 3	74 $\pm$ 4	64 $\pm$ 4	60 $\pm$ 3	62 $\pm$ 1	69 $\pm$ 5

【0076】

表2：全てのデータは、平均LCGU ($\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{分}$) $\pm$ SEM (

n = 6) として表した。それぞれの別個の脳領域について個別の二方向ANOVA (two-way ANOVA) を用い、続いて、適切な場合には、 $p < 0.05$ の統計学的有意性 (*コントロールに比較して $p < 0.05$) でもってTukeyのhoc後試験 (post hoc test) により統計学的分析を行った。処置パラダイムは以下の通りである：第1～5日目における、PCP (2.58 mg kg^{-1}) またはビヒクル (生理食塩水) の1日1回の腹腔内注射 (段階1)、第8日目に予め水に浸した浸透圧ミニポンプの埋め込み (ビヒクル、クロザピン 20 mg kg^{-1} /日、ハロペリドール 1 mg kg^{-1} /日)、第8、10、12、15、17、19、22、24 および26日目における、1日1回のPCPまたはビヒクルの腹腔内注射 (段階2)、そして該動物を第29日目に殺した。略号は、表1の説明文のものと同一である。

【0077】

実施例3—精神分裂病およびその治療に重要であり得る新規遺伝子の発見のためのPCPモデルの使用

2つの異なる分子生物学的アプローチを用い、本明細書中に記載のPCPモデルを使用して、精神分裂病に関する新規遺伝子を同定した。

【0078】

1) アトラスアレイ (Atlas Arrays)

ラットの4つの群を、(a) 慢性的PCP (実施例1を参照)、(b) 慢性的ビヒクル (コントロール)、(c) 慢性的PCP + 慢性的クロザピンおよび (d) 慢性的PCP + 慢性的ハロペリドールで処置した。

【0079】

YRING PCPモデルに従って、ラットにPCP (2.58 mg/kg) またはビヒクルを5日にわたって腹腔内注射した。第7日目に、これらに、それぞれ 20 mg/kg /日または 1 mg/kg /日で薬物を投与するような濃度のクロザピンまたはハロペリドールのいずれかあるいはビヒクルを含む浸透圧ミニポンプを埋め込んだ。同じ日に、ラットに、PCP (2.58 mg/kg) またはビヒクルのいずれかの一連の腹腔内注射 (2.5日毎) を開始した。この投薬プログラムにより、以下の処置群が生ずる：

腹腔内	ミニポンプ	N°
ビヒクル	ビヒクル	6
PCP	ビヒクル	6
PCP	クロザピン	6
PCP	ハロペリドール	6

【0080】

ミニポンプ埋め込みの21日後、動物を頸椎脱臼により殺し、そして前頭前野皮質を解剖し、そして -70°C で保存した。次いで、以下のプロトコルに従ってRNAを調製し、そして製造者(Clontech)の説明書に従って、ラットアトラスアレイキットを用いて対応するcDNA合成およびハイブリダイゼーション処置を実行した。この処置によりいくつかの遺伝子が影響を受けた。特に興味を持たれるのはE3C（カルシウム非依存性 α -ラトロトキシンレセプターCIRL）であり、これはPCP処置方法の後に増加を示し、そして抗精神病薬ハロペリドールおよびクロザピンによって覆った。第2の実験は、1群当たり $n=4$ で同じ処置法を用いて行われた（各値は、3匹のラット由来のプールされた前頭前野皮質組織である）。CIRLの著しい増加が、慢性的PCPの後に確認され、それに加えて、ビヒクルで処置したコントロール群と比較して、慢性的PCP後にUNC5H1（ネトリンレセプター）およびシナプシン（1Aおよび1B）の発現が顕著に増加した（以下の表を参照のこと）。

【0081】

【表3】

遺伝子	ビヒクル コントロール	慢性的PCP	有意性； t検定
CIRL-1	4542 $\pm$ 804	9145 $\pm$ 669	$p<0.009$
UNC5H1	1410 $\pm$ 480	3936 $\pm$ 472	$p<0.015$
シナプシン 1A&1B	17365 $\pm$ 1144	23020 $\pm$ 1412	$p<0.025$

【0082】

結果を、平均相対光学密度 $\pm$ SEMとして表す。統計学的有意性は、 $p<0.05$ であると規定された。1群当たり $N=3/4$ 。

【0083】

アトラスアレイのためのRNA調製のためのプロトコル

解剖手順からの凍結組織をリボライサー管(ribolyser tube)内に予め入れておく。

- 1) Qiagen溶解緩衝液 (lysis buffer) (β -メルカプトエタノール含有、最終濃度3%)を1.1ml添加する。
- 2) リボライサー中6.5gで、20秒のホモジナイゼーションを3回行う。
- 3) 遠心分離器中で3分間回転させる。
- 4) 新しい管にデカンテーションし、再び3分間回転させる。
- 5) 上清をさらに溶解緩衝液で希釈することが望まれる場合、この段階で決定する。
- 6) 等容積の精製フェノール/CHCl₃ (pH4.7)を添加し、30秒間攪拌し、そして氷上に10分間放置する。
- 7) 再び攪拌し、そして4℃にて、5～10分間、1500gで回転させる。
- 8) 上清をデカンテーションし、そして100 μ lのH₂Oを添加する。等容積のフェノール/CHCl₃ (pH4.7)を添加し、攪拌し、1500gで5～10分間回転させる。
- 9) 上清をデカンテーションし、そして100 μ lのH₂Oを添加する。等容積のCHCl₃を添加し、攪拌し、1500gで5～10分間回転させる。
- 10) 上清を新しい管にデカンテーションする。
- 11) さらに溶解緩衝液で再抽出し、そして工程6～9を進行させ、ステージ10で画分をプールする(上清にH₂Oを加えないこと)。
- 12) 上清の容積を測定し、0.1容積の2M NaOAcおよび2.5容積(全容積)のエタノールを添加し、混合し、そして-80℃で少なくとも1時間放置する。
- 13) 1500gで15～20分、4℃にて回転させる。
- 14) ペレットを70% EtOHで洗浄する。
- 15) 5分間回転させる。
- 16) 上清をデカンテーションし、高速回転させ、上清の残りをピペットで除去

する。

17) ペレットを風乾する（乾燥しすぎないこと）。

18) ペレットを、 $60\mu\text{l}$ の H_2O 中に再び懸濁させる。

19) OD_{260} を測定する。

20) (H_2O でさらなる再抽出を行う以外は) Message Clean (Genhunter) プロトコルに従ってRNAをDNase Iで処理する。

21) 可能な限り少量の H_2O ($12\mu\text{l}$) 中に再び懸濁させて、アトラスのcDNA合成工程のために、RNAを濃縮したまま保つ。

22) 最終容積が $5\mu\text{l}$ である $20\mu\text{g}$ のRNAを、アトラスアレイマニュアルで概説されているプロトコルに従ってcDNAを産生するために用いる。

【0084】

2) CIRLの重要性の更なる証明

ヒト精神分裂病患者脳および年齢の釣り合ったコントロール組織のサンプル (Sheffield大学のG Reynolds教授から得た) を、CIRLの発現における変化に関し、RT-PCRで試験した。

【0085】

さらに、ラットの4群を、アトラスアレイ実験で第32頁に詳細に記載したように、a) 慢性PCP、慢性ビヒクル (コントロール)、c) 慢性PCP+クロザピン、およびd) 慢性PCP+慢性ハロペリドールで処置した。次いで、CIRLの特定のアイソフォームのためのRT-PCRを前頭前野皮質において行った。

【0086】

脳組織調製方法 (ラットおよびヒト)

RT-PCRプロトコル

全RNAの単離

1% β -メルカプトエタノールを含有する溶解緩衝液 (Qiagen) 1ml を、脳組織約 $50-100\text{mg}$ に加えた。組織サンプルを、リボライザー (Hybaid) を用い、各々20秒続く6.5gでの3回の粉碎によってホモゲナイズした。次いで、サンプルを、室温で微量遠心機で3分間回転させた。上清を取り出し、さら

に3分間再回転させた。上清を新しいチューブにデカントし、それに、等容積の70%エタノールを加えた。次のRNA単離操作は、製造業者 (Qiagen) のプロトコルに従い行った。

【0087】

cDNAの合成

cDNA合成を、製造業者 (Life Technologies) のプロトコルに従い行った。要約すると、オリゴdTプライミングを用い、全RNA 3-5 μ gを逆転写した。cDNA合成後、サンプルを小分けし、-70°Cで保存した。各々の小分けのcDNA量によって、各PCR反応につき、インプットのRNA鋳型濃度約75 ngによって4回の異なるサイクルでPCR滴定が可能となろう。

【0088】

PCR

発現レベルの変化は、半定量的PCRによって測定した。異なるサンプル間の発現レベルを、各サンプルに存在する β -アクチンのmRNAの量に対し標準化した。簡単に述べると、既知量の鋳型をPCR増幅した。サンプルを、4回の連続サイクルで取り出したが、取り出す第1サイクルは時には、対数増幅が検出されたときに依存して、変わった。サンプルをアガロースゲル上で分離し、GelStar溶液 (Flowgen) で染色した。結果は、サイクル数の増加に対し、相対的光学密度の $\log_{10}$ としてプロットした。線型回帰分析を行った。 β -アクチン滴定の場合、値は、回帰線とY軸との交点から得た。これらの値を単一サンプルに対し標準化した。この工程で生じた標準化係数を用いて、標的遺伝子発現レベルからのデータを標準化した。

【0089】

結果

コントロールと比較して、精神分裂病死後脳組織におけるブロードマン領域11で増加したCIRL1のmRNAのレベルは、CIRLの変化が精神分裂病状態において重要であり得ることを示唆する (図13参照)。

【0090】

ラット脳におけるCIRLの選択された特定アイソフォームの分析は、慢性P

CP処置は、前頭前野皮質におけるCIRL1、CIRL2 (AB) およびCIRL3 (AA) の発現を減少させることを示した (図14、15および16参照)。定型的抗精神病薬であるハロペリドールではなく、非定型的抗精神病薬のクロザピンによって、PCPにより誘発されるCIRL1のmRNAレベルの減少が回復した。両方の薬剤は、PCPによって誘発されるCIRL2とCIRL3の減少を回復させた。

【0091】

これらのデータは、抗精神病薬活性の治療標的としてCIRLを支持する。

【0092】

3) ディファレンシャルディスプレイ (Differential Display)

ラットの4つの群を、(a) 慢性的PCP、(b) 慢性的ビヒクル (コントロール)、(c) 慢性的PCP+慢性的クロザピン、(d) 慢性的ビヒクル+慢性的クロザピンで処置した (上記の通り)。

【0093】

ディファレンシャルディスプレイを、LiangおよびPardeeの方法に従って実行した (Molecular Biotechnology, 110, 261-267, 1998)。前頭前野皮質組織を解剖し、そして全RNAを、Qiagenの「RNeasy」キットを用いて抽出した。次いで、オリゴ (dT) プライマーを用い、MMLV逆転写酵素を使用してcDNAを合成した。得られたcDNAを、Clontech「Delta」ディファレンシャルディスプレイキットを用いるポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) のためのテンプレートとして用いた。Clontechの「Delta」ディファレンシャルディスプレイキットマニュアルに従って、任意のプライマーと「Advantage 2」ポリメラーゼの種々の対の組み合わせを用いた。ディファレンシャルディスプレイ産物を6%アクリルアミドゲル上で電気泳動し、X線フィルムに露光した。ビヒクル処置した動物およびPCP処置した動物由来の前頭前野皮質間で差異をもって発現しているcDNAフラグメントに対応するバンドを切り出し、オリジナルのプライマーを用いて再増幅した。次いで、これらの処置群に由来するさらなる前頭前野皮質を用いて、差異のある発現を確認した。差異のある発現が確認されたcDNAをサブクローニングし、配列を決定し、次いで公知の遺伝子またはESTとの相同性について

、得られた配列情報を「DNA Data Bank of Japan」のデータベースと比較した。

【0094】

ホスホジエステラーゼ1 α についての既知の遺伝子と同様に差異をもって発現したとして、3つの新規な配列が同定された（配列番号1、2、3および4）。上記で同定されたヌクレオチド配列の発現における変化のさらなる確認は、ラットモデルの慢性的PCP処置の後に、半定量的RT-PCRにより確認された（データは示さない）。

【0095】

4) RT-PCR

ラットの4群を、(a) 慢性PCP、(b) 慢性ビヒクル（コントロール）、(c) 慢性PCP+慢性クロザピン（上記）、または(d) 慢性PCP+慢性ハロペリドール（上記）で処置した。組織を、TNF α のmRNAに特異的なプライマーを用いて、上記のように、RNA抽出とRT-PCRのために処理した。

【0096】

急性PCP処置は、ラット前頭前野皮質におけるTNF α のレベルを減少させた（図17参照）。この効果は、薬剤処理後2時間および24時間で明らかであった。

【0097】

PCPと抗精神病薬で慢性的に処置した群において（詳細は、第32頁参照）、ハロペリドールと組み合わせたPCPは、慢性PCP群とは有意に異なっていた（図18参照）。

【0098】

更なる研究は、分裂病患者の下前頭回眼窩部におけるTNF α のmRNAレベルにおける有意な増加を示した（図19参照）。

【0099】

これらの結果は、精神分裂病の発症と治療におけるTNF α の関係を示す。

【0100】

実施例4-c DNAマクロアレイを用いて測定したヒト血液サンプル中で発現量の異なる遺伝子

材料および方法

精神分裂病患者および健康なボランティア由来のヒト男性の血液サンプルを、Gartnaval Royal Hospital, Glasgow, UKから、同意のもとに得た。サンプルのプロファイルを表4に示す。

【0101】

全RNAを、TRIzol LS Reagent(Gibco/BRL)を用いてヒト血液から単離し、そしてDNase Iで処理した。4～8 μ gの全RNAを、cDNAのためのテンプレートとして用いた。 33 P放射標識したcDNAを、アトラス（登録商標）ヒトサイトカイン／レセプターアレイ(Clontech)を用いてハイブリダイズした。アレイを洗浄し、次いでX線フィルムに曝露した。フィルム上のスポットを、デンストメトリーにより分析した。独立したサンプルのt-検定によりデータを分析した。統計的有意性は $p < 0.05$ であると規定された。

【0102】

結果およびディスカッション

この研究において、268の遺伝子のうち24～93だけを測定することができた。これは、いくつかの理由に起因し得る。第1に、多くのサイトカインは発現が乏しい。第2に、第1鎖cDNA (1st strand cDNA) 合成の効率は、mRNAの代わりに全RNAを用いたために低くなった可能性があるだろう。入手可能なサンプルは量が限られているので、全RNAを利用した。最後に、いくつかの膜は極めて高いバックグラウンドを有しており、これはこの膜を煮沸しても洗い落とせなかった。

【0103】

最初に、インプットRNAの量を補正するために、遺伝子の発現レベルを、3つのハウスキーピング遺伝子、ユビキチン、リボソームタンパク質S9およびホスホリパーゼA2のそれぞれと比較した。シグナルを標準化するために異なるハウスキーピング遺伝子を用いた場合、わずかに異なった結果が得られた。従って、偏差を少なくするため、3つのハウスキーピング遺伝子からのそれぞれの相対的な発現レベルを平均化した。上皮ジスコイジンドメインレセプター1であるterkE (23 j) のみが、精神分裂病とコントロールとの間で有意な差を示した

(図8を参照のこと)。このキナーゼは、神経成長因子のレセプターであり、ほとんどの組織中で低レベルで発現し、発現は脳および肺中で最も高いと主張されている(Perezら)。最近の論文は、精神分裂病患者における *trkC* mRNA レベルが前頭皮質内で減少したことを示した(Schrammら)。*trkC*は、ニューロトロフィン-3の高親和性レセプターである。ニューロトロフィンおよびそれらのレセプターは、精神分裂病における分子病理と関連している(Bayer&Falkai)。TrkEもまた、*trkC*と同様の減少を示すかもしれない。

【0104】

【表4】

ヒト血液サンプルのプロファイル

精神分裂病患者					
コード番号	喫煙者	年齢	体重	投薬	病歴
01	いいえ	30	89	Clz 500mg/日	14 年
02	いいえ	40	98	Clz 250mg/日	20 年
25	はい	55	70	Clz 250mg/日	20 年
27	いいえ	42	103	Clz 600mg/日	24 年
34	いいえ	46	80	Fpz 75mg/2 週間	23 年
				Clz 100mg/日	
				ジクロフェナクナトリウム	
42.6±9.1					

コントロール					
コード番号	喫煙者	年齢	体重	投薬	病歴
04	はい	32	76	-	-
24	いいえ	44	95	-	-
28	いいえ	27	73	-	-
32	いいえ	35	84	-	咽頭炎
35	いいえ	37	70	プロキサモールとともに (Co Proxamol)	-
35.0±6.3					

【0105】

参考文献

【0106】

【表5】

1. Goldberg, T. et al. The impact of clozapine on cognitive impairment and psychiatric symptomatology in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 162, 43-48 (1993).
2. Allen, R.M. & Young, S.J. Phencyclidine-induced psychosis. *Am. J. Psychiatry* 135, 1081-1084 (1978).
3. Wolkin, A. et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 142, 564-571 (1985).
4. Misra, A.L., Pontani, R.B. & Bartolomeo, J.G. Disposition of [³H] phencyclidine in the rat after single and multiple doses. *Life Sci.* 27, 2501-2508 (1980).
5. Jentsch, J.D., Tran, A, Le, D, Tounge, K.D. & Roth, R.H. Subchronic phencyclidine administration reduces mesolimbic prefrontal dopamine utilisation and impairs prefrontal cortical-dependent cognition in the rat. *Neuropsychopharm.* 17, 92-99 (1997).
6. Sokoloff, L.. The 14-C-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilisation : theory, procedure and normal values in the conscious and anaesthetised albino rat. *J. Neurochem.* 28, 897-916 (1977).
7. Crane, A.M. & Porrino, L.J. Adaptation of the quantitative 2-[14-C]-deoxyglucose method for use in freely moving rats. *Brain Res.* 499, 87-92 (1989).
8. Laurelle, M. et al. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia, a postmortem study. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 810-818 (1993).
9. Heritch, A.J. Evidence for reduced and dysregulated turnover of dopamine in schizophrenia. *Schiz. Bull.* 16 (4), 605-615 (1990).
10. Tamminga, C. Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Critical. Rev. Neurol.* 12 (1&2), 21-36 (1998).
11. Angrist, B. & van Kammen D.P. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends Neurosci.* 7, 388-390 (1984).
12. Swerdlow, N.R. & Koob, G.F. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav. Brain Sci.* 10, 197-245 (1987).
13. Weinberger, D.R. A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J. of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 5, 241-253 (1993).
14. Bertolino, A et al. Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: A proton magnetic resonance

【0107】

【表6】

- spectroscopic imaging study. *Cereb. Cortex* 7, 740-748 (1997).
15. Jones, G.H., Marsden, C.A. & Robbins, T.W. Increased sensitivity to amphetamine and reward-related stimuli following social isolation in rats: Possible disruption of dopamine-dependent mechanisms of the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 102, 364-372 (1990).
 16. Sams-Dodd, F. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: A possible animal model of schizophrenia. *Behav. Pharmacol.* 7, 3-23 (1996).
 17. Snyder, S.H. Psychotogenic drugs as models of schizophrenia. *Neuropsychopharm.* 1, 197-199 (1988).
 18. Wolkin, A. et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 959-965 (1992).
 19. Tamminga, C.A. et al. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 49 522-530 (1992).
 20. Perez, J.L., Shen X., Finkernagel S., Sciorra L., Jenkins, N.A., Gilbert D.J., Copeland, N.G. and Wong, T.W. (1994). Identification and chromosomal mapping of a receptor tyrosine kinase with a putative phospholipid binding sequence in its ectodomain. *Oncogene*, 9, 211-219.
 21. Schramm, M., Falkai, P., Feldmann, N., Knable, M.B. and Bayer, T.A. (1998). Reduced tyrosine kinase receptor C mRNA levels in the frontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 257, 65-68.
 22. Bayer, T.A. and Falkai, P. (1997). Schizophrenia a subtle defect in neurotrophic gene function? *Neurol. Psychiatr. Brain Res.*, 5, 151-156.
 23. Beasley, C.A. and Reynolds, G.P. (1997). Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schiz. Res.*, 24, 349-355.
 24. Danos, P., Baumann, B., Bernstein H-G., Franz, M., Stauch, R., Northoff, G., Krell, D., Falkai, P. and Borgerts, B. (1998). Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons.
 25. Wisen, W & Morris, B.J. In situ hybridisation with synthetic probes. In *In situ hybridisation protocols for the brain*. 9-34. Wisden, W & Morris, B.J. (Eds), Academic press, London.

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された配列のヌクレオチド配列を示す。

【図2】

本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された配列のヌクレオチド配列を示す。

【図3】

本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された配列のヌクレオチド配列を示す。

【図4】

本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された配列のヌクレオチド配列を示す。

【図5】

図5 aは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、ホスホジエステラーゼ1 α のヌクレオチド配列を示す。

図5 bは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、ホスホジエステラーゼ1 α のポリペプチド配列を示す。

【図6】

図6 aは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシニンレセプターのヌクレオチド配列を示す。
。

図6 bは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシニンレセプターのポリペプチド配列を示す。
。

図6 cは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシニンレセプターのヌクレオチド配列を示す。
。

図6 dは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシニンレセプターのポリペプチド配列を示す。
。

図6 eは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシンレセプターのヌクレオチド配列を示す。

図6 fは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、カルシウム非依存性 α -ラトロトキシンレセプターのポリペプチド配列を示す。

【図7】

図7 aは、正常なコントロールと比較して、精神分裂病患者の血中で特異的に発現することが観察された、上皮ジスコイジンドメインレセプター (t r k E) のヌクレオチド配列を示す。

図7 bは、正常なコントロールと比較して、精神分裂病患者の血中で特異的に発現することが観察された、上皮ジスコイジンドメインレセプター (t r k E) のポリペプチド配列を示す。

【図8】

図8 aは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、ネトリンレセプターのヌクレオチド配列を示す。

図8 bは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、ネトリンレセプターのポリペプチド配列を示す。

【図9】

図9 aは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、シナプシン1 Aのヌクレオチド配列を示す。

図9 bは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、シナプシン1 Aのポリペプチド配列を示す。

図9 cは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、シナプシン1 Bのヌクレオチド配列を示す。

図9 dは、本発明のラットモデルの脳内で特異的に発現することが観察された、シナプシン1 Bのポリペプチド配列を示す。

【図10】

図10 aは、正常コントロールと比較して精神分裂病患者とPCP処置ラット

の脳で特異的に発現することが観察された、Y S G 9（配列番号19）のヌクレオチド配列を示す。

図10bは、正常コントロールと比較して精神分裂病患者とPCP処置ラットの脳で特異的に発現することが観察された、Y S G 9（配列番号19）のポリペプチド配列を示す。

【図11】

ヒト血液サンプルにおける遺伝子の相対的な発現レベルを示すヒストグラムである。

【図12】

本発明の動物モデルの脳組織におけるパルブアルブミンの発現を示す。

【図13】

精神分裂病（灰色の破線、n=6）とコントロール（黒、n=8）死後組織のBA11領域に存在するCIRL1のmRNAのレベルを示す。TCTCCTGGCTGTGCCTGGAGGGCおよびGGCTTGAGCACAGATCAGCTTCGGは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図14】

慢性PCP処置と抗精神病薬処置後、ラット脳の前頭前野皮質に存在するCIRL1のmRNAのレベル（ビヒクルービヒクルがn=11であることを除いて全ての群でn=12）を示す。TCTCCTGGCTGTGCCTAGAGGGCおよびGGCTTGAGCACGGATGAGCTTCGGは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図15】

慢性PCP処置と抗精神病薬処置後、ラット脳の前頭前野皮質に存在するCIRL2変異体ABのmRNAのレベル（ビヒクルービヒクルがn=11であることを除いて全ての群でn=12）を示す。GGAAAACATTAAGTCTTGGGTGおよびGTGAATGTCCTTGATTAAGGGTは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図16】

慢性PCP処置と抗精神病薬処置後、ラット脳の前頭前野皮質に存在するCIRL3変異体AAのmRNAのレベル（ビヒクルービヒクルがn=11であることを除いて全ての群でn=12）を示す。GTAGTTCATGCTTTCAGCCGTおよびAGAAGCC

CCTCTCTGTTGAGは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図17】

PCP (2mg/kg) の単一 i. p. 注入後2時間と24時間でのTNF α の発現プロファイル (全ての処置群でn=4) を示す。AGGAGGAGAAGTTCCCAAATG およびTTGTCCCTTGAAGAGAACCTGは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図18】

慢性PCP処置と抗精神病薬処置後、ラット脳の前頭前野皮質に存在するTNF α のレベル (ビヒクルービヒクルがn=11であることを除いて全ての群でn=12) を示す。AGGAGGAGAAGTTCCCAAATGおよびTTGTCCCTTGAAGAGAACCTGは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図19】

精神分裂病患者 (n=4) とコントロール (n=5) の死後眼窩前頭皮質のTNF α のレベルを示す。GGTAGGAGACGGCGATGCおよびCAGGCAGTCAGATCATCTTCは、上記産物を増幅するために用いたプライマー配列であった。

【図1】

YSG3 (配列番号1) ラットの遺伝子配列

TCCAGACTCTGAAAGCACACAAGAACGGTCATGGAATCTNAGCAAAGCCTAACCAAGAAA
AGCTCCAGTTCTCCTGTTTCGGCAGGGCGTGCGCATCGGCAGTGCCAGGGAATGCTTGGT
GCATGAACAGGACCCCCAGGTGAGCCATATTTGCAGTAAGAGTCATCAGCATTGCTCCTG
AGAAGCCTCAGGCTCAGAAGAAAGCTTTTGCTAGCAAATTGTTAGGGTCTGGGAAGTAAT
GCTCAGGGCTAGGATAGCATACCCAAGGCCCGTGCTGCATCCCAACACTG

【図2】

YSG4 (配列番号2) ラットの遺伝子配列

AACATTCCAAACAAAAGACACTAATATTTAGGCATGCATGTGATCTTGTTCAACTTCTCT
GTTTTTAGTTATTTGTGTAAACATTATCATTACGAATTGCATTTTTTGAACTTTTCTATT
TTCAGGCAATGAGAACAAATACAGAGGTACAGAACTAAGTATTACACACGCACACACACA
CACACACACACACACACACAGA
GAGAGAGAGAGAAGGGAAGGTAAAGGTGGACTTAAAAACATTGCTCTAAATGGGAAGTC
TCAAGCAAGTCTCTTCACTCAGACCTCGGGGGTCCTTCAT

【図3】

YSG6 (配列番号3) ラットの遺伝子配列

GCAGGATGCAACCGGACATTTCTCCTTTGTAGAGTGAGGATCCACAGAAGTGTTGTGAT
ACCCGAAGGGCAGCAGCAGGCTGCTGCTGTGTCTGTGATATTAAATCCCATTGTTAATCA
CTAAGGATTAATTGTTAAAGGATAAACACAAGGTGTTTGTGGCTCCCAGCAATCTTGA
AATTAAATAAGAAAGGAGGTTTGGGACCAACTCCTGAGTGAGTAGATAGCCCTAGAAGGA
ACTGCTTCACCCAGAACCTGGGTCCCAGGGTTCTAGACCAGGGAGGGGCCAAGCAAGTGA
ATGGTTTTGCCAGGAAGCTGGAACCTAAGGAGCTGTTTGGCAGG

【図4】

YSG9 (配列番号4) ラットの遺伝子配列

CACAGCCTCTGTTAAAAGGCATCTGGGTCTTGGTAAATGGCTTTTTATCTGTGTTATTTA
TGTGTCCAACATTTTATGTGTGTGCCGAGTTCAGAGGGTAAGCCACATGCTACCACAGA
CTCAGCCAGGGAAATCCAGTACAATGGGTCCAAGCACTTAATTCATTAATTTATTTTGA
GACAGCCACGTGTAGCCCAGGGTGGCTTTAACTCACAATGTAGCAGAGGCTGGCTTTGA
ACTTTTTATCCTCCTGATTCTAATTCCCATGCTAGAATTAGAGGCTTTTGCCACCA

【図5】

aYSG1 (配列番号5) (ホスホジエステラーゼ1 α 、ラット) の遺伝子配列

ATGGCAAGACAAGGCTGTCTCGGGTCATTCCAGGTAATATCCTTGTTTCAC
TTTTGCCATCAGTGTCAATATCTGCTTAGGATTCACAGCAAGTCGAATTA
AGAGGGCAGAAATGGGATGAAGGACCTCCACAGTGCTGTCTGACTCTCCA

【図5】

TGGACCAACACCTCTGGATCCTGCAAAGGTAGATGCTTTGAGCTTCAAGA
GGTTGGCCCTCCAGACTGTCGGTGTGACAACCTGTGTAAGAGCTACAGCA
GCTGCTGCCACGATTTTCGATGAGCTCTGTTTGAAAACAGTCCGAGGCTGG
GAGTGCACCAAAGACAGAAGTGGGGAAGTACGAAACGAGGAAAATGCCTG
TCACTGCCCAGAAGACTGCTTGTCCAGGGGAGACTGCTGTACCAACTACC
AAGTGGTCTGCAAAGGAGAATCACACTGGGTAGATGATGCTGCGAGAAAT
CAAAGTTCCGAATGCCTGCAGGTTTGTCCGCCTCCGTTAATCATCTTCTC
TGTGGATGGTTTCCGTGCATCATACATGAAGAAAGGCAGCAAGGTTATGC
CCAACATTGAGAACTGCGGTCTGTGGCACCCTATGTCCCCTACACGAGG
CCTGTGTACCCACAAAAACCTTCCCTAATCTATATACGCTGGCCACTGG
TTTATATCCGGAATCCCATGGAATTGTGCGTAATTCAATGTATGATCCTG
TCTTTGATGCTTCGTTCCATCTACGAGGGCGAGAGAAGTTTAATCATAGG
TGGTGGGGAGGCCAACCGCTATGGATTACAGCCACCAAGCAAGGGGTGAG
AGCTGGAACATTCTTTTGGTCTGTGAGCATCCCTCATGAACGGAGGATCC
TAACCATTCTTCAGTGGCTTCTCTGCCAGACAACGAGAGGCCTTCAGTT
TATGCCTTCTACTCAGAGCAGCCTGATTTTTCTGGACACAAGTACGGCCC
TTTTGGCCCTGAGATGACAAATCCTCTGAGGGAGATTGACAAGACCGTGG
GGCAGTTAATGGATGGACTGAAACAACTCAGGCTGCATCGCTGTGTGAAC
GTTATCTTTGTTGGAGACCATGGAATGGAAGATGTGACATGTGACAGAAC
TGAGTTCTTGAGCAACTATCTGACTAATGTGGATGACATTACTTTAGTGC
CTGGAACCTCTGGGAAGAATTGAGCCAAATCTATCAATAATTCTAAATAT
GACCCTAAAACCATTTATGCTAACCTCACGTGCAAAAAACCGGATCAGCA
CTTTAAGCCTTACATGAAACAGCACCTTCCCAAACGGTTGCACTATGCCA
ACAACAGAAGAATTGAAGACATCCATTTATTGGTTCGATCGAAGATGGCAT
GTTGCAAGGAAACCTTTGGACGTTTATAAGAAACCATCAGGAAAATGTTT
TTTCCAGGGTGACCACGGCTTTGATAACAAGGTCAATAGCATGCAGACTG
TTTTCGTAGGTTATGGCCCAACTTTTAAGTACAGGACTAAAGTGCCTCCA
TTTGAAAACATTGAACTTTACAATGTTATGTGCGATCTCCTAGGCTTGAA
GCCCCGTCCCAATAATGGAACCTCATGGAAGCTTGAATCACCTACTGCGTA
CAAATACCTTTTAGGCCAACCATGCCAGACGAAGTCAGCCGACCTAACTAC
CCAGGGATTATGTACCTTCAGTCCGAGTTTGACCTGGGCTGCACCTGTGA
CGATAAGGTAGAGCCAAAGAACAAATTGGAAGAACTCAATAAACGTCTTC
ATACCAAAGGATCAACAGAAGCTGAAACCGGGAAATTCAGAGGCAGCAAA
CATGAAAACAAGAAAAACCTTAATGGAAGTGTTGAACCTAGAAAAGAGAG
ACATCTCCTGTATGGACGGCCTGCAGTGCTCTATCGGACTAGCTATGATA
TCTTATACCATACGGACTTTGAAAGTGGTTATAGTGAAATATTCTTAATG
CCTCTCTGGACATCGTATACCATTTCTAAGCAGGCTGAGGTCTCCAGCAT
CCCAGAACACCTGACCAACTGTGTTTCGTCCTGATGTCCGTGTGTCTCCAG
GATTCAGTCAGAACTGTTTAGCTTATAAAAATGATAAACAGATGTCATAT
GGATTCCTTTTTCTCCCTACCTGAGCTCCTCCCCAGAAGCTAAGTATGA
TGCAATTCCTCGTAACCAACATGGTTCCAATGTACCCCGCCTTCAAACGTG
TTTGGGCTTATTTCCAAAGGGTTTGGTGAAGAAATATGCTTCAGAAAGG
AATGGAGTCAACGTAATAAGTGGACCGATTTTTGACTACAATTACGATGG
CCTACGTGACACTGAAGATGAAATTAAACAGTATGTGGAAGGCAGCTCTA
TACCTGTCCCCACCCACTACTACAGCATCATCACCAGCTGCCTGGACTTC
ACTCAGCCTGCAGACAAGTGTGACGGTCCCCTCTCTGTGTCTTCCTTCAT
CCTTCCTCACCGACCCGACAATGATGAGAGCTGTAATAGCTCCGAGGATG
AGTCGAAGTGGGTAGAGGAACTCATGAAGATGCACACAGCTCGGGTGCGG
GACATTGAGCACCTCACTGGTCTGGATTTCTACCGGAAGACTAGCCGTAG

【図5】

CTATTCGGAAATTCTGACCCTCAAGACATACCTGCATACATATGAGAGCG
AGATTTAA

b

YSG1 (配列番号6) (ホスホジエステラーゼ1 α 、ラット) のペプチド配列

MARQGCLGSFQVISLFTFAISVNICLGFTASRIKRAEWDEGPPTVLSDSP
WTNTSGSCKGRCFELQEVGPPDCRCDNLCKSYSSCCHDFDELCLKTVRGW
ECTKDRSGEVRNEENACHCPEDCLSRGDCCTNYQVVKGESHVDDAARN
QSSECLQVCPPLIIIFSVDGFRASYMKKGSKVMPNIEKLRSCGTHVPYTR
PVYPTKTFPNLYTLATGLYPESHGIVGNSMYDPVFDASFHLRGREKFNHR
WWGGQPLWITATKQGVRACTFFWSVSI PHERRILTILQWLSLPDNERPSV
YAFYSEQPDFSGHKYGPFGPEMTNPLREIDKTVGQLMDGLKQLRLHRCVN
VIFVGDHGMEDVTCDRTEFLSNYL TNVDDITLVPGT LGRI RAKSINNSKY
DPKTI IANLTCKKPDQHF KP YMKQHL PKRLHYANNRRIEDIHLLVDRRW
VARKPLDVYKKPSGKCFQGDHGF DNKVN SMQTVFVGYGPTFKYRTKVPP
FENIELYNVMCDLLGLKPAPNNGTHGSLNHLRLTNTFRPTMPDEVSRPNY
PGIMYLQSEFDLGCTCDDKVEPKNKLEELNKRLHTKGSTEAE TGKFRGSK
HENKKNLNGSVEPRKERHLLYGRPAVLYRTSYDILYHTDFESGYSEIFLM
PLWTSYTISKQAEVSSIPEHLTNCVRPDVRVSPGFSQNC LAYKNDKQMSY
GFLFPYPYLSSSPEAKYDAFLVTNMVPMYP AFKRVWAYFQ RVLVKKYASER
NGVNVISGPIFDYNYDGLRDTEDIKQYVEGSSIPVPTHYYSIITSCLDF
TQPADKCDGPLSVSSFILPHRPDNDESCN SSEDESKWVEELMKMHTARVR
DIEHLTGLDFYRKTSRSYSEILTLKTYLHTYESEI

【図6】

a

YSG2 (配列番号7) (CIRL、ラット) CIRL-1変異体BB

(他の変異体: AA、AB、BA) の遺伝子配列

ATGGCCCGCTTGGCTGCAGCACTCTGGAGTCTCTGTGTGACGACTGTCCT
CGTCACCTCTGCTACCCAAGGCCTGAGCCGGGCTGGACTCCCATTTGGAT
TGATGCGCCGGGAGCTAGCATGCGAAGGCTACCCCAT TGAGCTGCGGTGC
CCGGGCAGTGACGTCATCATGGTGAGAAATGCAAATATGGGCGCACAGA
TGACAAGATCTGCGATGCCGACCCTTTTCAGATGGAGAACGTGCAGTGCT
ACCTGCCTGACGCCTTCAAAATCATGTACAGAGATGTAATAACCGAACC
CAGTGTGTGGTGGTGGCCGGCTCTGACGCCTTTCTGACCCCTGTCTCTGG
AACCTACAAGTACCTGGAGGTGCAGTACGACTGTGTCCCTTACAAAGTGG
AGCAGAAAGTCTTCGTGTGCCAGGGACACTGCAGAAGGTGCTGGAGCCC
ACCTCCACACATGAATCGGAGCACCAGTCTGGCGCATGGTGCAAGGACCC
ACTGCAGGCAGGTGACCGTATCTACGTTATGCCCTGGATCCCCTACCGCA
CGGACACACTGACCGAGTATGCTTCTGAGGAGTATGTGGCTGCACGC
CACACCACCGTACAGACTGCCCAACCGTGTAGATGGCACTGGCTTTGT
GGTATATGATGGTGCCGTCTTCTATAACAAGGAACGTA CTGCAACATTG
TCAAATATGACCTGCGGACCCGCATCAAGAGCGGAGAAACAGTCATAAAC
ACAGCCAACTACCACGACACCTCACCTTATCGCTGGGGAGGCAAAACCGA
CATTGACCTGGCAGTGGATGAGAACGGGCTGTGGGT CATCTATGCCACCG

【図6】

AGGGGAACAACGGGCGTCTGGTGGTGAGCCAGCTCAACCCCTACACACTG
CGTTTCGAGGGCACCTGGGAAACAGGCTATGACAAGCGCTCAGCCTCCAA
TGCCCTTCATGGTGTGTGGTGTCTCTATGTGCTGCGCTCTGTTTATGTGG
ATGACGACAGTGAGGCAGCAGGCAACCGCGTGGACTATGCCTTTAACACC
AATGCAAACCGAGAGGAGCCCGTCAGTCTCGCCTTCCCCAACCCCTACCA
GTTTGTATCTTCTGTTGACTACAATCCCCGGGACAACCAGCTGTATGTGT
GGAACAACCTATTTTCGTGGTGCCTACAGCCTGGAGTTTGGACCCCCAGAT
CCCAGTGCTGGCCCAGCCACTTCCCCACCTCTCAGTACCACCACCACAGC
TCGGCCTACGCCCCCTCACCAGCACAGCCTCACCTGCAGCCACCCTCCAC
TCCGCCGGGCGCCCCCTCACCACGCACCCAGTAGGTGCCATCAACCAGCTG
GGACCTGACCTGCCTCCAGCCACAGCCCCAGCACCAGTACCCGGCGGCC
TCCAGCCCCCAATCTGCATGTGTCCCCTGAGCTCTTCTGTGAACCCCGAG
AGGTCCGGCGGGTCCAGTGGCCAGCTACCCAGCAGGGTATGCTGGTAGAG
AGACCTTGCCCCAAGGGAACCTCGAGGAATTGCCTCGTTCCAGTGCCTCCC
AGCTCTGGGGCTCTGGAATCCTCGGGGCCCTGACCTCAGCAACTGCACTT
CCCCCTGGGTCAACCAAGTCGCCCAGAAGATCAAGAGTGGAGAGAATGCA
GCCAACATTGCTAGTGAGCTGGCCCCGCCACACGCGGGGCTCCATCTATGC
TGGGGACGTGTCCTCATCGGTGAAGCTGATGGAGCAACTGCTAGATATCC
TGGATGCCCAGCTCCAGGCCCTACGGCCCATTTGAACGAGAGTCAGCTGGC
AAGAACTACAATAAGATGCACAAGCGAGAGAGAACCTGCAAGGACTATAT
CAAGGCTGTGGTGGAGACAGTGGACAACCTGCTTCGGCCAGAGGCACCTTG
AGTCATGGAAAGACATGAATGCCACCGAACAGGTCCATACGGCCACCATG
CTCCTAGATGTCTTAGAGGAGGGTGCCTTCCTGCTGGCCGACAATGTGAG
AGAACCTGCTCGCTTCTTGGCTGCCAAGCAGAATGTGGTCTTGGAGGTCA
CTGTCTTGAGCACAGAGGGTCAAGTGCAGGAGTTGGTGTTCCTCCAGGAG
TATGCCAGTGAGAGCTCCATTGAGCTGTCCGCCAACACCATCAAGCAGAA
CAGCCGCAATGGTGTGGTGAAGGTTGTCTTCATTCTCTACAACAACCTGG
GCCTCTTCTTGTCCACGGAGAATGCCACAGTGAAGCTGGCAGGTGAGGCA
GGGACCGGTGGCCCTGGAGGTGCCTCCCTGGTGGTTAACTCACAGGTGAT
CGCAGCATCCATCAATAAGGAGTCCAGCCGTGTCTTCCTCATGGACCCTG
TCATCTTTACTGTGGCCCACTTGGAGGCCAAGAACCCTTCAATGCAAAC
TGCTCCTTCTGGAATACTCAGAGCGCTCCATGCTGGGCTACTGGTCAAC
CCAGGGCTGCCGACTGGTGGAGTCCAATAAGACCCATACCACATGTGCCT
GCAGCCACCTCACCAACTTCGCAGTGCTCATGGCTCACCGAGAGATCTAC
CAAGGCCGTATTAATGAGCTGTTGCTGTGAGTCATCACCTGGGTGGCAT
TGTCATCTCCCTGGTCTGTCTGGCTATCTGCATCTCCACCTTCTGCTTCC
TGCGGGGCCTGCAGACCGACCGCAACACCATCCACAAGAACCTGTGCATC
AACCTCTTCTTGCAGAGCTGCTCTTCTGCTTGGATAGACAAAACCTCA
GTATGAGGTGCCTGCCCTATCTTTGCGGGCCTGCTGCACTACTTCTTCC
TGGCCGCCTTCTCCTGGCTGTGCCTAGAGGGCGTGACCTCTACCTCCTG
CTGGTTCGAGGTGTTTCGAGAGCGAATATTCACGCACCAAGTACTATTACCT
GGGCGGCTACTGCTTCCCAGCCCTGGTGGTAGGCATCGCAGCCGCCATTG
ACTACCGAAGCTACGGCACTGAGAAGGCCTGCTGGCTGAGGGTGGATAAC
TATTTTCATCTGGAGCTTCATTGGGCCCCTCTCCTTTGTTATTGTGGTGAA
CCTGGTGTTCCTCATGGTGACCCTGCACAAGATGATCCGAAGCTCATCCG
TGCTCAAGCCTGACTCCAGCCGCCTTGACAACATCAAGTCCTGGGCGCTG
GGTGCCATTGCACTGCTCTTCTGCTGGGCCTCACCTGGGCTTTCGGCCT
CCTCTTCATCAACAAGGAGTCAGTAGTAATGGCTTACCTCTTCACAACCT
TCAACGCCTTCCAGGGGGTCTTCATCTTTGTCTTTCCTGCGCCTTACAG

【図6】

AAAAAGGTGCACAAGGAGTACAGCAAGTGCCTGCGTCACTCCTACTGCTG
 CATTGCTCCCCACCTGGGGGGGCTCACGGCTCCCTTAAGACCTCAGCCA
 TGCGAAGTAACACCCGCTACTACACAGGGACCCAGGTACCCGGGCAGGGA
 AGGCATATCCACCAGGTCTCTCTGGGGCCGAGAGGCAGGAGTGCTCTGCC
 AGAGTCTCAGAAAGATCCTGGAGGGCAGAGTGGTCCTGGAGACCCCCTCA
 CGTTTGGGCTGTGTCCCAGCCGAATCCGGAGGATGTGGAATGACACCGTG
 AGGAAGCAGACAGAGTCGTCTTTATGGCAGGGGACATCAACAGCACCCC
 CACCTGAACCGAGGTACCATGGGGAACCACCTACTGACCAACCCTGTGC
 TACAGCCCCGTGGGGGCACTAGCCCATAACAATACTCATTCAGAGTCT
 GTGGGCTTCAATCCCTCCTCGCCCCAGTCTTCAACTCCCCAGGAAGCTA
 CAGGGAACCTAAGCACCCCTTGGGCGGCCGGGAAGCCTGTGGCATGGACA
 CACTGCCCCCTTAATGGCAACTTCAACAACAGCTACTCCTTGCGAAGTGGT
 GATTTCCCTCCGGGGGATGGGGGTCTGAGCCACCCCGAGGCCGAAACCT
 AGCGGATGCTGCGGCCTTTGAGAAGATGATCATCTCAGAGCTGGTGACA
 ACAACCTTCGGGGGGCCAGTGGGGGCGCCAAAGGTCCTCCACCAGAGCCT
 CCTGTGCCACCCGTGCCAGGAGTCAGTGAGGACGAGGCTGGTGGGCCTGG
 GGGTGCTGACCGGGCTGAGATTGAACTTCTCTACAAGGCCCTGGAGGAGC
 CACTGCTGCTGCCCCGGGCCAGTCGGTGCTGTACCAGAGTGATCTGGAT
 GAGTCGGAGAGCTGTACGGCAGAGGATGGGGCCACCAGCCGGCCCCCTCTC
 CTCCCCCTCCCGGCCGGGACTCCCTCTATGCCAGCGGGGCCAACCTGCGGG
 ACTCGCCCTCCTACCCGGACAGCAGCCCCGAAGGGCCTAATGAGGCCCTG
 CCCCCTCCCCACCTGCTCCCCCTGGGCCCCCAGAAATCTACTACACCTC
 TCGCCCGCCGGCCCTGGTGGCTCGGAATCCCTACAGGGCTACTACCAGG
 TGCGGCGGCCAGCCATGAGGGCTACCTGGCAGCCCCAGCCTTGAGGGG
 CCAGGGCCCGATGGGGAATGGGCAAATGCAGTTGGTCACTAGTCTCTGA

b

YSG2 (配列番号8) (CIRL、ラット) CIRL-1変異体BBのペプチド配列

MARLAAALWSLCVTTVLVTSATQGLSRAGLPFGLMRRELACEGYPIELRC
 PGSDVIMVENANYGRTDDKICDADPFQMENTVQCYLPDAFKIMSQRNNRT
 QCVVAGSDAFDPDPCPGTYKYLEVQYDCVPYKVEQKVFVCPGTLQKVLEP
 TSTHESEHQSGAWCKDPLQAGDRIYVMPWIPYRTDTLTEYASWEDYVAAR
 HTTYRLPNRVDGTGFVVYDGAVFYNKERTRNIVKYDLRTRIKSGETVIN
 TANYHDTSPYRWGGKTDIDLAVDENGLWVIYATEGNNGRLVVSQNLNPTL
 RFEGTWETGYDKRSASNAFMVCGVLYVLRVSVYVDDDSEAAGNRVDYAFNT
 NANREEPVSLAFPNPYQFVSSVDYNPRDNQLYVWNNYFVVRYSLEFGPPD
 PSAGPATSPPLSTTTTARPTPLTSTASPAATTPLRRAPLTTHPVGAINQL
 GPDLPATAPAPSTRRPPAPNLHVSPELFCEPREVRRVQWPATQQGMLVE
 RPCPKGTRGIASFQCLPALGLWNPRGPDLNCTSPWVNQVAQKIKSGENA
 ANIASELARHTRGSIYAGDVSSSVKLMEQLLDILDAQLQALRPIERESAG
 KNYNKMHKRERTCKDYIKAVVETVDNLLRPEALESWKDMNATEQVHTATM
 LLDVLEEGAFLLADNVREPARFLAAKQNVVLEVTVLSTEGQVQELVFPQE
 YASESSIQLSANTIKQNSRNGVVKVVFILYNNLGLFLSTENATVKLAGEA
 GTGGPGGASLVNSQVIAASINKESSRVFLMDPVIFTVAHLEAKNHFAN
 CSFWNYSERSMLGYWSTQGCRLVESNKTHHTCACSHLTNFAVLMHREIY
 QGRINELLSSVITWVGIVISLVCLAICISTFCFLRGLQTDNRNTIHKNLCT

【図6】

NLFLAELLFLVGIDKTQYEVACPIFAGLLHYFFLAAFSWLCLEGVHLYLL
 LVEVFSEYSRTKYLYLGGYCFPALVVGIAAAIDYRSYGTEKACWLRVDN
 YFIWSFIGPVSVFIVVNLVFLMVTLLHKMIRSSSVLKPDSRLDNISWAL
 GAIALLLFLLGLTWAFGLLLFINKESVVMAYLFTTFNAFQGVFI FVFHICALQ
 KKVHKEYSKCLRHSYCCIRSPPGGAHGSLKTSAMRSNTRYTGTQVPGQG
 RHIHQVSLGPRGRSALPESQKDPGGQSGPGDPLTFGLCPSRIIRMWNDTV
 RKQTESSFMAGDINSTPTLNRGTMGNHLLTNPVLQPRGGTSPYNTLIAES
 VGFNPSSPPVFNPSPGSYREP KHP LGGREACGMDTLPLNGNFNNSYSLRSG
 DFPPGDGGPEPPRGRNLADAAFEKMI ISELVHNNLRGASGGAKGPPPEP
 PVPPVPGVSEDEAGGPGGADRAEIELLYKALEEPLLLPRAQSVLYQSDLD
 ESECTAEDGATSRPLSSPPGRDSL YASGANLRDSPSYPDSSPEGPNEAL
 PPPPPAPPGPPEIYYTSRPPALVARNPLQGYQVRRPSHEGYLAAPSLEG
 PGPDGDGQMLVTSL

C

YSG2 (配列番号9) (CIRL、ラット) CIRL-1 変異体BC

(他の変異体: AA、AB、AC、BA、BB) の遺伝子配列

ATGGTGTCTTCTGGTTGCAGAAATGCGAAGTCTCTGGTTTATCATGATAAT
 CAGTTTCTCACCGAATACCGAAGTTTCAGCAGAGCAGCCTTGCCATTG
 GGTTAGTTAGACGAGAGCTGTCCTGTGAAGGTTATTCTATAGACCTGCGA
 TGTCCGGGCAGTGACGTCATCATGATCGAGAGCGCAAACCTACGGTCGGAC
 GGACGACAAGATCTGCGACGCGAGACCCCTTTCAGATGGAGAACAACAGACT
 GCTACCTCCCTGATGCCTTCAAAATCATGACTCAAAGGTGCAACAACCGA
 ACACAGTGTGTAGTAGTTACCGGGTCAGATGTATTTCTGATCCATGTCC
 CGGAACCTTACAAATACCTTGAAGTTCAATATGAATGTGTCCCTTACATGG
 AGCAAAAAGTTTTTGTGTGTCTGGAACCTTGAAAGCAATTGTGGACTCT
 CCAAGTATCTATGAAGCTGAGCAAAAGGCAGGTGCTTGGTGCAAGGACCC
 CCTTCAGGCTGCAGATAAAATTTATTTTATGCCCTGGACTCCCTACCGCA
 CCGATACCTTAATAGAATATGCTTCTTTAGAAGATTTTCAAACAGCCGC
 CAGACAACAACATACAACTTCCAAACCGAGTGGACGGTACTGGATTGT
 GGTGTATGACGGGGCAGTCTTCTTCAACAAAGAAAGAACGAGAAACATTG
 TTAAATTTGACTTGAGGACTAGAATCAAGAGTGGGGAGGCCATAATCAAC
 TACGCCAACTACCATGACACCTCACCTACAGATGGGGGGGGAAGACTGA
 CATTGACCTGGCAGTGGATGAAAATGGCTTGTGGGTCATCTACGCCACCG
 AGCAGAACAACCGAATGATCGTGATTAGCCAGCTCAATCCGTACACTCTC
 CGATTGCAAGCAACCTGGGAGACGACGTATGACAAGCGTGCGGCGTCCAA
 TGCTTTTCATGATATGCGGGGTCTCTACGTGGTCAGGTGAGTGTACCAAG
 ACAATGAAAGCGAAGCTGGCAAGAACGTCATCGACTACATTTACAACACA
 AGGTTGAGCCGGGGAGAGCACGTGGACGTTCCCTTCCCCAACCAAGTACCA
 GTACATCGCTGCAGTGGATTACAACCAAGAGACAACCAACTCTACGTAT
 GGAACAATAACTTTATCTTACGGTATTCTCTGGAGTTTGGTCCACCCGAC
 CCTGCCCAAGTGCCTACCACAGCTGTGACAATAACTTCTTCAGCTGAGCT
 GTTCAAAACCAAGTGTCAACCACAAGCAGTACTTCACAGAGAGGCCCCG
 TGAGCAGCACAGTCGCTGGTCCTCAGGAAGGAAGCCGAGGGACAAAGCCA
 CCTCCAGCAGTCTCTACAACCAAAATTCCTCCTGTAACAAATATTTTTCC
 CCTGCCAGAGAGATTCTGCGAAGCGTTAGAAATGAAGGGGATAAAGTGGC
 CTCAGACACAAAGGGGGATGATGGTTGAGCGACCGTGTCCCAAGGGAACA

【図6】

AGAGGAACGGCCTCGTATCTCTGCATGGCTTCCACAGGAACCTGGAACCC
 GAAGGGCCCGGATCTTAGCAACTGCACCTCTCACTGGGTGAATCAGCTGG
 CCCAGAAGATCAGAAGTGGAGAGAATGCTGCAAGTCTGGCCAACGAACTG
 GCTAAGCACACCAAGGGGACGGTGTTCGCTGGGGATGTGAGCTCCTCTGT
 GAGACTGATGGAACAGTTGGTGGACATCCTGGATGCCCAGCTGCAGGAGC
 TGAAACCGAGCGAGAAGGACTCGGCCGGGAGGAGTTATAACAAGCTCCAA
 AAACGAGAGAAGACATGCAGGGCTTACCTTAAGGCCATTGTGGACACAGT
 AGATAACCTTCTGAGAGCCGAGACTTTGGACTGCTGGAAACACATGAATT
 CCTCAGAGCAGGCGCACACAGCCACCATGCTGTTGGACACCTTGGAAGAA
 GGAGCATTTGTCTGGCAGACAACCTTTTGGAAACCAACCCGGGTCTCAAT
 GCCAACGGATAATATTGTTCTAGAAGTCGCTGTCTCAGCACGGAAGGAC
 AGGTCCAAGACTTCACCTTCCATCTCGGCTTCAAGGGGGCCTTCAGCTCC
 ATCCAGCTCTCAGCCAACACCGTCAAGCAAAACAGCAGAAACGGGCTGGC
 AAAGGTGGTATTTCATCATTTACCGGAGTCTGGGACCATTCTGAGCACCG
 AAAATGCGACCGTCAAACCTGGGCGCAGACCTCCTGGGTGGAACAGCACC
 ATCGCAGTGAACCTCGCACGTCTTTTCACTCTCCATCAATAAGGAGTCCAG
 CCGTGTGTACTTGACAGACCCGGTGCTTTTTTCAATGCCACACATTGATT
 CTGACAATTATTTCAACGCAAACCTGCTCCTTCTGGAACTACTCAGAGAGA
 ACCATGATGGGATATTGGTCTACCCAGGGCTGCAAGCTGGTTGACACTAA
 TAAAACTCGCACGACGTGTGCATGCAGCCACCTAACCAATTTTGCTATTC
 TCATGGCCACAGGGAAATTGTGTACAAAGATGGCGTCCACAAATTGCTG
 CTGACAGTCATCACCTGGGTGGGCATCGTTGTCTCCCTCGTCTGCCTGGC
 TATCTGCATCTTCACCTTCTGCTTCTTCCGAGGCCTGCAAAGCGACCGCA
 ACACGATCCACAAGAACCTGTGTATCAACCTCTTCATCGCTGAGTTTATT
 TTCCTAATAGGCATTGATAAAACACAGTACACGATTGCGTGCCCCGTGTT
 TGCAGGACTCCTGCACTTTTTCTTCTGCTGCTTTTTCTGGATGTGCC
 TAGAAGGTGTGCAGCTCTACCTCATGTTGGTTGAAGTTTTTCGAGAGTGAA
 TACTCAAGGAAGAAGTATTACTATGTCGCCGGGTACCTCTTCCCTGCCAC
 AGTGGTCCGTGTTTCAGCTGCTATCGACTACAAGAGTTACGGGACACTAG
 AGGCTTGCTGGCTTCACGTTGATAACTATTTTCATATGGAGTTTCATTGGG
 CCTGTTACTTTTCATCATTCTGCTAAATATTATTTTCTGGTGATCACGCT
 GTGCAAAATGGTGAAACATTCAAACACTTTGAAACCAGATTCTAGCAGGT
 TGGAAAACATTAATAATTACCGTGTGTTGTGATGGATACTATAATACGGAC
 TTACCTGGGTCTTGGGTGCTCGGTGCGTTCCGCCCTGCTGTGTCTCCTGGG
 CCTAACCTGGTCCTTTGGGTGCTTTTTGTTAACGAGGAGACCGTTGTCA
 TGGCTTATCTCTTCAACGCCTTTAATGCTTTCCAGGGACTGTTTATTTTC
 ATCTTCCACTGTGCTCTTCAAAGAAAGTACGGAAAGAGTATGCCAAGTG
 CTTCAGACACTGGTACTGCTGTGGTGGCCTCCCGACCGAGAGCCCGCACA
 GCTCTGTAAAGGCGTCCACCTCCCGCACCAGTGCTCGTTACTCCTCTGGT
 ACACAGAGCCGTATAAGAAGGATGTGGAATGACACCGTGAGGAAGCAGTC
 TGAATCGTCTTTTATCTCAGGTGACATCAATAGCACTTCTACCTTAATC
 AAGGAATGACTGGCAATTACCTACTAACAAACCCTCTTCTTCGACCCAC
 GGCCTAACCAACCCCTATAACACATTGCTCGCTGAAACAGTTGTATGTAA
 TGCCCTTCAGCGCCCGTGTTTAACTCACCAGGACATTCAGTGAACAATA
 CCCGGGACACCAGCGCCATGGATACTCTACCGCTAAATGGTAACTTCAAC
 AACAGCTACTCCCTGCGCAAGGCCGACTACCACGACGGCGTGAGGTTGT
 GGACTGTGGACTAAGTCTGAACGACACCGCGTTTGAGAAAATGATCATTT
 CAGAGTTAGTGCACAACAACCTCCGGGGTAGCAACAAAACCCACAACCTTG
 GAGCTCAAGCTCCCAGTTAAACCCGTGATTGGCGGCAGCAGCAGCGAAGA

【図6】

TGACGCGATCGTGGCCGACGCCTCATCTTTGATGCACGGTGATAACCCAG
 GGCTGGAATTCCGCCACAAAGAGCTGGAGGCACCGCTCATCCCTCAGCGG
 ACTCACTCGCTTCTGTACCAACCCAGAAAAAGTGAAACCCGAGGCAAC
 CGACAGCTACGTCTCCAGCTGACGGCCGAGGCCGACGAGCACCTCCAGT
 CCCCCAACAGAGACTCTCTGTACACGAGCATGCCCAACCTAAGAGACTCT
 CCCTACCCGGAGAGCAGCCCGGACATGGCAGAGGACCTGTCTCCCTCCAG
 GAGGAGCGAGAACGAGGACATTTACTACAAAAGTATGCCCAATCTTGGGG
 CTGGCCGCCAGCTCCAGATGTGCTACCAGATCAGCAGAGGCAATAGCGAT
 GGCTACATCATCCCCATTAACAAAGAAGGGTGCATCCCAGAGGGGGACGT
 CAGGGAAGGACAGATGCAGCTGGTAACAAGTCTTTAA

d

YSG2 (配列番号10) (CIRL、ラット) CIRL-2変異体BCのペプチド配列

MVSSGCRMRLWFIMIISFSPNTEGFSRAALPFGLVRRELSCEGYSIDLR
 CPGSDVIMIESANYGRITDDKI CDADPFQMENTDCYLPDAFKIMTQRCNNR
 TQCVVVTGSDVFPDPCPGTYKYLEVQYECVPYMEQKVFCPGTLKAIVDS
 PSIYEAEQKAGAWCKDPLQAADKIYFMPWTPYRTDTLIEYASLEDFQNSR
 QTTTYKLPNRVDGTGFVVYDGAVFFNKERTRNIVKFDLRTRIKSGEAI IN
 YANYHDTSPYRWGGKTDIDLAVDENGLWVIYATEQNNGMIVISQLNPYTL
 RFEATWETTYDKRAASNAFMI CGVLYVVRVYQDNESEAGKNVIDYIYNT
 RLSRGEHVDVFPFNQYQYIAAVDYNPRDNQLYVWNNNFILRYSLEFGPPD
 PAQVPTTAVTITSSAELFKTTVSTTSSTSQRGPVSSTVAGPQEGSRGTP
 PPAVSTTKIPPVTNIFPLPERFCEALEMKGIKWPQTQRGMMVERPCPKGT
 RGTASYLCMASTGTWNPKGPDLSNCTSHWVNQLAQKIRSGENAAASLANEL
 AKHTKGTVFAGDVSSSVRLMEQLVDILDAQLQELKPSEKDSAGRSYNKLQ
 KREKTCRAYLKAI VDTV DNLRAETLDCWKHMNSSEQAHTATMLLD TLEE
 GAFVLADNLLLEPTRVSMPTDNI VLEVAVLSTEGVQVQDFTFHLGFKGAFSS
 IQLSANTVKQNSRNLAKVVFIIYRSLGPFLSTENATVKLGADLLGRNST
 IAVNSHVLSVSINKESSRVYLTDPVLFSPHIDSDNYFNANCSFWNYSER
 TMMGYWSTQGCKLVD TNKTRTTCACSHLTNFAILMAHREIVYKDG VHKLL
 LTVITWVGIVVSLVCLAI CIFTFCFRGLQSDRNTIHKNL CINLFIAEFI
 FLIGIDKTQYTIACPVFAGLLHFFFLAAFSWMCLEGVQLYLMLVEVFES
 YSRKKYYYVAGYLF PATVVGVSAAIDYKSYGTLEACWLHVDNYFIWSFIG
 PVTFIILLNII FLVITLCKMVKHSNTLKPDS SRLENINNYRVCDGYNTD
 LPGSWVLGAFALLCLLGLTWSFGLLFVNEETVVMAYLFTAFNAFQGLFIF
 IFHCALQKKVRKEYAKCFRHWYCCGGLPTESPHSSVKASTSRTSARYSSG
 TQSRIRRMWNDTVRKQSESSFISGDINSTSTLNQGMTGNYLLTNPLLRPH
 GTNNPYNTLLAETVVCNAPSAPVFNSPGHSLNNTRDTSAMDTLPLNGNFN
 NSYSLRKADYHGDGVQVVD CGLSLNDTAFEKMI ISELVHNNLRGSNKTHNL
 ELKLPVKPVIGGSSSEDDAIVADASSLMHGDNPGLFRHKELEAPLIPQR
 THSLLYQPQKKVKPEATDSYVSQLTAEADEHLQSPNRDSLYTSMPNLRDS
 PYPESPDMADLSPSRSENE DIYYKSMPNLGAGRQLQMCYQISRGNSD
 GYIIPINKEGCIPEGDVREGQMQLVTSL

【図6】

e

YSG2 (配列番号11) (CIRL、ラット) CIRL-3変異体BA

(他の変異体: AA、AB、AC、BB、BC) の遺伝子配列

ATGTGTCCACCTCAGCTGTTTCATCCTCATGATGCTTTTAGCACCTGTAGT
 TCATGGTGGCAAGCACAAATGAGAGACATCCAGCCCTCGCTGCTCCACTGC
 GACATGCTGAGCACAGCCCAGGAGGCCCTCTCCCTCCCAGACATCTTCTT
 CAGCAGCCAGCTGCAGAGCGCTCTACAGCTCATCGAGGACAAGGGCCACG
 TGGAACTGCCAGAGGAGTTCGCGGACCCGGTGCCCCAGGAGCACAGATTG
 CAGCCCAAGCTTTCAGCCGTGCCCCAATTCCTCATGGCAGTGGTCCGCAGA
 GAGCTCTCCTGTGAGAGCTACCCATTGAGCTACGCTGTCCAGGCACAGA
 CGTCATCATGATCGAAAGCGCCAACTACGGGAGGACAGATGACAAGATCT
 GTGACTCGGACCCTGCTCAGATGGAGAATATTTCGGTGTTATCTGCCAGAT
 GCCTATAAGATTATGTCTCAAAGATGCAATAACAGAACCCAGTGTGCAGT
 GGTGGCAGGTCCTGATGTATTTCCAGACCCATGTCCGGGAACATATAAAT
 ACCTTGAAGTGCAGTATGAATGTGTCCCTTACAAAGTGGAAACAAAAAGTT
 TTTCTTTGTCCCGGACTGCTCAAAGGAGTGTACCAGAGCGAACACTTGTT
 TGAATCTGACCACCAATCTGGGGCATGGTGCAAAGACCCTCTACAGGCTT
 CTGACAAGATTTACTATATGCCCTGGACTCCCTACAGAACCGATACCCTG
 ACAGAGTATTCATCCAAAGATGACTTCATTGCTGGAAGGCCGACAACCTAC
 ATACAAGCTCCCTCACAGAGTGGATGGTACTGGATTTGTAGTATATGATG
 GTGCCCTGTTCTTCAACAAGGAGCGTACAAGGAACATAGTAAAGTTTGAT
 TTGAGGACTAGGATAAAGAGTGGAGAGGCAATCATAGCAAATGCTAACTA
 CCATGATACCTCCCATAACCGATGGGGTGGCAAGTCCGACATAGACTTGG
 CAGTGGATGAAAACGGATTATGGGTAATCTATGCAACAGAACAGAACAAAT
 GGCAAAATTGTTATTAGCCAGTTGAACCCTTACACCCTACGGATTGAGGG
 GACATGGGACACTGCCTATGATAAAAGGTCTGCTTCCAATGCATTTATGA
 TTTGTGGGATTCTGTATGTGGTCAAGTCTGTATATGAGGATGACGACAAT
 GAGGCCACCGGTAATAAGATTGACTACATTTACAATACTGACCAAAGCAA
 GGATAGCCTGGTGGATGTACCCTTTCCCAACTCATAACAGTACATAGCAG
 CCGTGGACTACAATCCCAGGGACAATCTGCTGTACGTGTGGAACAACCTAC
 CATGTTGTCAAATACTCCTTGGACTTCGGGCCTCTGGATAGCAGATCAGG
 GCCAGTGCATCATGGACAAGTTTCCTACATCTCTCCACCGATTACCTTG
 ACTCTGACCTGGAAGGCCCCCTGTGAGAGGGATTTCTACCACAGGACCC
 CTGGGTATGGGAAGCACGACCACCAGCACCACCCTCCGGACTACCACCTG
 GAACCTAGGGAGGAGTACAACGCCATCCTTGCCTGGCAGAAGAAACCGCA
 GTACCAGTACGCCGTCCCCAGCGATTGAGGTGCTGGATGTTACCACACAC
 CTGCCATCTGCAGCCTCCCAAATCCCAGCGATGGAAGAGAGCTGCGAGGC
 TGTGGAAGCCCGAGAGATCATGTGGTTTAAGACCCGACAGGGGCAAGTAG
 CAAAGCAGTCATGCCCAGCAGGAACCATAGGTGTATCACTTACCTGTGT
 CTTGCTCCTGATGGAATATGGGATCCCCAAGGACCAGATCTCAGCAACTG
 CTCTTCTCCTTGGGTCAATCACATAACACAGAAGCTGAAATCTGGAGAAA
 CAGCTGCCAATATTGCCAGAGAGCTAGCAGAACAGACCAGAAATCATTTG
 AACGCCGGGGATATCACCTACTCAGTTCTGTCCATGGACCAACTGGTTGG
 CCTCCTGGACGTACAGCTCAGGAATTTGACACCAGGGGGGAAGGACAGTG
 CTGCCCCAAGCTTGAACAAGCTTCAGAAAAGAGAGCGCTCTTGACAGGCC
 TATGTCCAGGCGATGGTGGAGACAGTTAACAATCTCCTTCAGCCACAAGC
 TCTGAATGCGTGGAGGGACCTGACGACAAGTGATCAACTACGCGCAGCCA
 CCATGTTGCTCGACACTGTGGAGGAGAGTGCTTTCGTGTTAGCCGATAAC

【図6】

CTTTTGAAGACCGACATTGTCAGGGAGAATACAGACAATATTTCAGTTGGA
GGTTGCAAGGCTGAGCACGGAAGGAAACCTAGAAGATCTAAAATTTCCAG
AAAACACGGGCCACGGAAGCACTATACAGCTTTCCGCAAACACGTTAAAG
CAAAATGGCCGGAATGGAGAGATTAGAGTGGCCTTTGTCCTGTATAACAA
CCTGGGTCCTTATTTATCTACGGAGAATGCCAGTATGAAGTTGGGCACAG
AAGCTATGTCCACAAATCACTCAGTTATCGTCAATTCCCCTGTTATTACA
GCAGCAATAAATAAGGAATTCAGTAATAAAGTGTATTTGGCTGATCCTGT
GGTATTTACTGTAAACATATCAAGCAGTCAGAGGAAAATTTCAACCCTA
ACTGTTTCATTTTGGAGCTATTCCAAGCGCACAATGACAGGTTATTGGTCA
ACACAAGGCTGTGCACTCCTGACAACGAACAAGACACACACTACGTGCTC
CTGTAACCACCTCACCAACTTCGCAGTATTAATGGCACATGTGGAAGTTA
AGCACAGCGATGCCGTCCACGATCTTCTTCTGGATGTGATCACGTGGGTC
GGAATCCTGTTGTCTCTTGTGTTGTCTCCTGATCTGCATCTTCACATTCTG
CTTCTTCCGTGGGCTCCAGAGCGACCGTAACACCATTCACAAGAACCTGT
GCATCAGCCTGTTTGTGGCAGAAGTCTCTTCTGATTGGGATCAACAGA
ACCGACCAACCGATTGCCTGTGCAGTGTGCGGCTCTTTTGCATTTCTT
CTTCTTGGCGGCCTTCACCTGGATGTTTCTAGAAGGGGTACAGCTGTATA
TCATGCTGGTGGAGGTCTTTGAGAGTGAGCATTCCCGTAGGAAGTACTTC
TATCTGGTTGGCTACGGGATGCCCCGCACTCATCGTGGCCGTTTCTGCTGC
AGTCGACTACAGGAGCTATGGAACAGACAAAGTATGTTGGCTTCGCCTTG
ACACCTACTTCATTTGGAGTTTATAGGACCAGCGACCTTGATAATTATG
CTGAATGTAATCTTCCTCGGGATTGCTTTATACAAAATGTTTCACCATAC
TGCCATACTGAAACCTGAATCAGGCTGTCTTGATAATATCAAGTCATGGG
TTATAGGTGCAATAGCGCTGCTCTGCCTATTAGGATTGACCTGGGCCTTT
GGACTCATGTATATTAATGAAAGCACAGTCATCATGGCGTATCTCTTCAC
CATTTTCAATTCTCTACAGGGGATGTTTATATTTCATTTTCCACTGTGTCC
TACAGAAGAAGGTACGGAAAGAGTATGGGAAATGCCTACGGACGCATTGC
TGTAGTGGGAAAAGCACGGAGAGTTTCGATTGGCTCAGGGAAAACATCTGG
TTCTCGAACTCCAGGACGGTATTCCACAGGCTCACAGAGCCGGATTCCGA
GAATGTGGAATGACACCGTCCGAAAGCAGTCAGAGTCATCCTTCATCACT
GGAGACATAAACAGCTCAGCGTCGCTCAACAGAGAGGGGCTTCTGAACAA
TGCCAGGGATACAAGTGTGATGGATACTCTACCACTGAATGGTAACCATG
GCAACAGTTACAGCATTGCTGGCGGCGAATACCTGAGCAACTGTGTGCAA
ATTATAGACCGTGGCTATAACCACAACGAGACCGCCCTAGAAAAAAGAT
CCTAAAGGAACTCACTTCCAACCTATATCCCTTCATACCTGAACAACCAAG
AGCGCTCCAGCGAACAGAACCGGAACATGATGAACAACTGGTGGACAAC
TTAGGCAGTGGGAGTGAAGATGACGCCATAGTCCTGGATGACGCAGCGTC
CTTTAACCAACGAGGAGAGTCTGGGCCTGGAACTCATTACAGAGGAATCGG
ATGCTCCCTTGCTGCCCCCGAGGGTTTACTCCACCGATAACCACCAGCCA
CACCATTACAGCAGGAGGCGGCTCCCCAGGACCACAGCGAGAGCTTCTT
CCCTCTGCTAACCGACGAGCACACAGAAGACCCGCAGTCACCGCACAGGG
ACTCTCTGTACACCAGCATGCCGGCCCTGGCCGGTGTGCCCGCTGCAGAC
AGTGTGACCACCAGCACCCAGACCGAAGCCGCAGCGGCCAAGGGTGGTGA
CGCCGAAGATGTTTACTACAAAAGCATGCCAAACCTGGGCTCCAGAAACC
ATGTGCACCCGCTGCACGCCTACTACCAGCTAGGGCGAGGCAGCAGCGAT
GGATTTCATAGTTCTCCCAATAAAGATGGGGCCTCTCCGGAGGGGACTTC
CAAAGGACCGGCGCACTTGGTCACTAGTCTATAG

【図6】

f

YSG2 (配列番号12) (CIRL、ラット) CIRL-3変異体BAのペプチド配列

MCPPQLFILMMLLAPVVHGGKHNERHPALAAPLRHAEHSPGGPLPPRHLL
QQPAAERSTAHRGQGPRGTARGVRGPGAPGAQIAAQAFSRAPIPMAVVR
ELSCESYPIELRCPGTDVIMIESANYGRTDDKICDSDPAQMENIRCYLPD
AYKIMSQRNNRTQCAVVAGPDVFPDPCPGTYKYLEVQYECVPYKVEQKV
FLCPGLLKGVYQSEHLFESDHQSGAWCKDPLQASDKIYYMPWTPYRTDTL
TEYSSKDDFIAGRPTTTYKLPHRVDGTGFVVYDGAFFNKERTRNIVKFD
LRTRIKSGEAIANANYHDTSPYRWGGKSDIDLAVDENGLWVIYATEQNN
GKIVISQLNPYTLRIEGTWDTAYDKRSASNAFMICGILYVVKSVYEDDDN
EATGNKIDYIYNTDQSKDSLVDVFPNSYQYIAAVDYNPRDNLLYVWNNY
HVVKYSLDGFLDSRSGPVHHGQVSYISPPIHLSDLERPPVRGISTTGP
LGMGSTTTSTTLRTTTWNLGRSTTPSLPGRNRSTSTPSPAIEVLDTTH
LPSAASQIPAMEESCEAVEAREIMWFKTRQGQVAKQSCPAGTIGVSTYLC
LAPDGIWDPQGPDLSSNCSSPWVNHITQKLKSGETAANIARELAEQTRNHL
NAGDITYSVRAMDQLVGLLDVQLRNLTTPGGKDSAARSLNKLQKRERS
CRA YVQAMVETVNNLLQPQALNAWRDLTTSQDLRAATMLLDTVEESA
FVLADN LLKTDIVRENTDNIQLEVARLSTEGNLEDLKFPE
NTGHGSTIQLSANTLK QNGRNGEIRVAFVLYNNLGPYLSTENAS
MKLGTEAMSTNHSVIVNSPVIT AAINKEFSNKVYLADPVVFTV
KHQSEENFNPNCSFWSYSKRTMTGYWS TQGCRLLTNKTH
TTTCSNHLTNFAVLMAHVEVKHSDAVHDLDDVITWV
GILLSLVCLLICIFTFCFFRGLQSDRNTIHKNLCISLFVAEL
LFLIGINR TDQPIACAVFAALLHFFFLAAFTWMFLEGVQLY
IMLVEVFESHSRRKYF YLVGYGMPALIVAVSAAVDYRSY
GTDKVCWLRLDTYFIWSFIGPATLIIM LNVI FLGIALYK
MFHHTAILKPESGCLDNKSWVIGAIALLCLLGLTWAF
GLMYINESTVIMAYLFTIFNSLQGMFIFIFHCVLQKKVR
KEYGKCLRTHC CSGKSTESSIGSGKTSGSRTPGRYSTGS
QSRI RMWNDTVRKQSESSFIT GDINSSASLNREGLLN
NARDTSVMDTLPLNGNHGNSYSIAGGEYLSNCVQ
IIDRGYNHNETALEKKILKELTSNYIPSYLNNHERSSE
QNRNMMNKLVDN LGSGSEDDAIVLDDAASFNHEESL
GLELIHEESDAPLLPPRVYSTDNHQP HHYSRRRLPQD
HSESFFPLLTDEHTEDPQSPHRDSLYTSMPALAGVPAAD
SVTTSTQTEAAAKGGDAEDVYYKSMPNLGSRNHVHPLH
AYYQLGRGSSD GFIVPPNKDGASPEGTSKGPAHLVTSL

【図7】

a

YSG5 (配列番号13) (TRK E、ヒト) の遺伝子配列

GAGAGATGCTGCCCCACCCCCTTAGGCCCGAGGGATCAGGAGCTATGGGACCAGAGGCC
CTGTCATCTTTACTGCTGCTGCTCTTGGTGGCAAGTGGAGATGCTGACATGAAGGGACAT
TTTGATCCTGCCAAGTGCCGCTATGCCCTGGGCATGCAGGACCGGACCATCCCAGACAGT
GACATCTCTGCTTCCAGCTCCTGGTCAGATTCCACTGCCGCCCGCCACAGCAGGTTGGAG
AGCAGTGACGGGGATGGGGCCTGGTGCCCCGCAGGGTCGGTGTTTCCCAAGGAGGAGGAG
TACTTGCAGGTGGATCTACAACGACTCCACCTGGTGGCTCTGGTGGGCACCCAGGGACGG
CATGCCGGGGGCCTGGGCAAGGAGTTCTCCCGGAGCTACCGGCTGCGTTACTCCCGGGAT
GGTCGCCGCTGGATGGGCTGGAAGGACCGCTGGGGTCAGGAGGTGATCTCAGGCAATGAG
GACCCTGAGGGAGTGGTGCTGAAGGACCTTGGGCCCCCATGGTTGCCCGACTGGTTTCGC

【図7】

TTCTACCCCCGGGCTGACCGGGTCATGAGTGTCTGTCTGCGGGTAGAGCTCTATGGCTGC
 CTCTGGAGGGATGGACTCCTGTCTTACACCGCCCCTGTGGGGCAGACAATGTATTTATCT
 GAGGCCGTGTACCTCAACGACTCCACCTATGACGGACATACCGTGGGCGGACTGCAGTAT
 GGGGGTCTGGGCCAGCTGGCAGATGGTGTGGTGGGGCTGGATGACTTTAGGAAGAGTCAG
 GAGCTGCGGGTCTGGCCAGGCTATGACTATGTGGGATGGAGCAACCACAGCTTCTCCAGT
 GGCTATGTGGAGATGGAGTTTGGAGTTTGACCGGCTGAGGGCCTTCCAGGCTATGCAGGTC
 CACTGTAACAACATGCACACGCTGGGAGCCCGTCTGCCTGGCGGGGTGGAATGTCGCTTC
 CGGCGTGGCCCTGCCATGGCCTGGGAGGGGGAGCCCATGCGCCACAACCTAGGGGGCAAC
 CTGGGGGACCCCAGAGCCCGGGCTGTCTCAGTGCCCTTGGCGGCCGTGTGGCTCGCTTT
 CTGCAGTGCCGCTTTCCTCTTTGCGGGGCCCTGGTTACTCTTCAGCGAAATCTCCTTCATC
 TCTGATGTGGTGAACAATTCTCTCCGGCACTGGGAGGCACCTTCCCGCCAGCCCCCTGG
 TGGCCGCTGGCCACCTCCCACCAACTTCAGCAGCTTGGAGCTGGAGCCCAGAGGCCAG
 CAGCCCGTGGCCAAGGCCGAGGGGAGCCCGACCGCCATCCTCATCGGCTGCCTGGTGGCC
 ATCATCCTGCTCCTGCTGCTCATCATTGCCCTCATGCTCTGGCGGCTGCACTGGCGCAGG
 CTCCTCAGCAAGGCTGAACGGAGGGTGTGGAGAGGAGCTGACGGTTCACCTCTCTGTC
 CCTGGGGACACTATCCTCATCAACAACCGCCAGGTCTTAGAGAGCCACCCCGTACCAG
 GAGCCCCGGCCTCGTGGAATCCGCCCCACTCCGCTCCCTGTGTCCCAATGGCTCTGCC
 TACAGTGGGGACTATATGGAGCCTGAGAAGCCAGGCGCCCCGCTTCTGCCCCACCTCCC
 CAGAACAGCGTCCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCTGCAGGGCGTCAACGGG
 GGCAACACCTATGCTGTGCCTGCACTGCCCCCAGGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCAGA
 GTGGATTTCCTCGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGGCGAGGGCCAGTTTGGG
 GAGGTGCACCTGTGTGAGGTGACAGCCCTCAAGATCTGGTCACTTGAATTTCCCCCTT
 AATGTGCGTAAGGGACACCCTTTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACC
 AAGAATGCCAGGAATGATTTCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTGAGGCTCAAGGACCCA
 AACATCATTCGGCTGCTGGGCGTGTGTGTGAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGAC
 TACATGGAGAACGGCGACCTCAACCAGTTCCTCAGTGCCACCAGCTGGAGGACAAGGCA
 GCCGAGGGGGCCCCCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGGCCACCATCAGCTACCCAATG
 CTGCTGCATGTGGCAGCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTAGCCACACTCAACTTT
 GTACATCGGGACCTGGCCACGCGGAACCTGCCTAGTTGGGGAAAATTTACCATCAAAATC
 GCAGACTTTGGCATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGG
 GCAGTGCTGCCCATCCGCTGGATGGCTGGGAGTGATCCTCATGGGGAAGTTTACGACT
 GCGAGTGACGTGTGGGCCTTTGGTGTGACCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCC
 CAGCCCTTTGGGCAGCTCACCGACGAGCAGGTCACTGAGAACGCGGGGGAGTTCTTCCGG
 GACCAGGGCCGGCAGGTGTACCTGTCCCGGCCGCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAG
 CTGATGCTTCGGTGTGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCTTTTCCCAGCTGCAT
 CGGTTCTCTGGCAGAGGATGCACTCAACACGGTGTGAATCACACATCCAGCTGCCCCCTCCC
 TCAGGGAGTGATCCAGGGGAAGCCAGTGACACTAAAACAAGAGGACACAATGGCACCTCT
 GCCCTTCCCCCTCCCGACAGCCCATCACCTCTAATAGAGGCAGTGAGACTGCAGGTGGGCT
 GGGCCACCCAGGGAGCTGATGCCCTTCTCCCCCTTCTTGGACACACTCTCATGTCCCTT
 TCCTGTTCTTCTTCTCTAGAACGCCCTGTGCGCCACCCAGCTGGTCTGTGGATGGGATC
 CTCTCCACCCCTCCTCTAGCCATCCCTTGGGGAAGGGTGGGGAGAAATATAGGATAGACAC
 TGGACATGGCCCATTTGGAGCACCTGGGCCCCACTGGACAACACTGATTCTCTGGAGAGGTG
 GCTGCGCCCCCAGCTTCTCTCTCCCTGTACACACTGGACCCCACTGGCTGAGAATCTGG
 GGGTGAGGAGGACAAGAAGGAGAGGAAAATGTTTCTTGTGCCTGCTCCTGTACTTGTCC
 TCAGCTTGGGCTTCTTCTCTCCATCACCTGAAACACTGGACCTGGGGGTAGCCCCGCC
 CCAGCCCTCAGTCACCCCCACTTCCACCTGCAGTCTTGTAGCTAGAACTTCTCTAAGCC
 TATACGTTTCTGTGGAGTAAATATTGGGATTGGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAG
 CCTTGGGGTTGGACATCTCTAGTGTAGCTGCCACATTGATTTTTCTATAATCACTTGGGG
 TTTGTACATTTTTGGGGGGAGAGACACAGATTTTTTACACTAATATATGGACCTAGCTTGA

【図7】

GGCAATTTTAATCCCCTGCACTAGGCAGGTAATAATAAAGGTTGAGTTTCCACAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAA

b

YSG5 (配列番号14) (TRK E、ヒト) の遺伝子配列

MGPEALSSLLLLLLVASGDADMKGHFDPKCRYALGMQDRTIPDSISASSSWSDDSTAAR
 HSRLESSDGDGAWCPAGSVFPKEEEYLQVDLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEFSRSYRL
 RYSRDGRRWMGWKDRWGQEVISGNEDPEGVVLKDLGPPMVARLVRFYPRADRVMSVCLRV
 ELYGCLWRDGLLSYTPVGQTMYLSEAVYLNDSYDGHTVGGGLQYGGGLGQLADGVVGLDD
 FRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYVEMEFEDRLRAFQAMQVHCNNMHTLGARLPGG
 VECRFRRGPAMAWEGEPMRHNLGGLNLDPRARAVSVPLGGRVARFLQCRFLFAGPWLFLS
 EISFISDVVNSSPALGGTFPPAPWWPPGPPPTNFSSLELEPRGQQPVAKAEGSPTAILI
 GCLVAIIILLLLLIIALMLWRLHWRRLLSKAERRVLEEELTVHLSVPGDTILINNRPGPRE
 PPPYQEP RPGRNPPHSAPCVPNGSAYS GDYMEPEKPGAPLLPPPQNSVPHYAEADIVTL
 QGVTGGNTYAVPALPPGAVGDGPPRVDFPRSRLRFKEKLGEQGFEVHLCEVDSPODLVS
 LDFPLNVRKGHPLLVAVKILRPDATKNARNDFLKEVKIMSRLKDPNIIRLLGVCVQDDPL
 CMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYL
 ATLN FVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNLYAGDYRVQGRAVLPIRWMWECILM
 GKFTTASDVWAFGVTLWEVLMCLCRAQPFQGLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACP
 QGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFLAEDALNTV

【図8】

a

YSG7 (配列番号15) (UNC5H1、ラット) の遺伝子配列

ATGGCCGTCCGGCCCGGCCTGTGGCCAGTGCTCCTGGGCATAGTCCTCGCCGCCTGGCTT
 CGTGGTTCCGGGTGCCCAGCAGAGTGCCACGGTGGCCAATCCAGTGCCCGGTGCCAACCCC
 GACCTGCTGCCCCACTTCCTGGTAGAGCCTGAGGACGTGTACATTGTCAAGAACAAGCCG
 GTGTTGTTGGTGTGCAAGGCTGTGCCTGCCACCCAGATCTTCTTCAAGTGCAATGGGGAA
 TGGGTCCGCCAGGTGATCACGTAATTGAACGCAGCACCGACAGCAGCAGCGGATTGCCA
 ACCATGGAGGTCCGTATCAACGTATCGAGGCAGCAGGTAGAGAAAGTGTTTGGGCTGGAG
 GAATACTGGTGCCAGTGTGTGGCATGGAGCTCCTCGGGTACCACCAAAAGTCAGAAGGCC
 TACATCCGGATTGCCTATTTGCGCAAGAACTTTGAGCAGGAGCCACTGGCCAAGGAAGTG
 TCACTGGAGCAAGGCATTGTACTACCTTGTGCGCCCCCAGAAGGAATCCCCCAGCTGAG
 GTGGAGTGGCTTCGAAATGAGGACCTCGTGGACCCCTCCCTCGATCCCAATGTGTACATC
 ACGCGGGAGCACAGCCTAGTCGTGCGTCAGGCCCCGCTGGCCGACACGGCCAACCTACACC
 TGTGTGGCCAAGAACATCGTAGCCCGTCGCCGAAGCACCTCTGCAGCGGTCAATTGTTTAT
 GTGAACGGTGGGTGGTCGACGTGGACTGAGTGGTCCGTCTGCAGCGCCAGCTGTGGGCGT
 GGCTGGCAGAAACGGAGCCGGAGCTGCACCAACCCGGCACCTCTCAACGGGGGCGCCTTC
 TGTGAGGGGGCAGAAATGTCCAGAAAACAGCCTGCGCCACTCTGTGCCAGTGATGGGAGC
 TGGAGTTCGTGGAGTAAGTGGTCAGCCTGTGGGCTTGACTGCACCCACTGGCGGAGCCGC
 GAGTGCTCTGACCCAGCACCCCGCAATGGAGGTGAGGAGTGTCGGGGTGCTGACCTGGAC
 ACCCGCAACTGTACAGTGACCTCTGCCTGCACACCGCTTCTTGCCCCGAGGACGTGGCT
 CTCTACATCGGCCTTGTGCTGTGGCTGTGTGCCTCTTCTTGCTGTTGCTGGCCCTTGGA
 CTCATTTACTGTGCGCAAGAAGGAAGGGCTGGACTCCGATGTGGCCGACTCGTCCATCCTC
 ACCTCGGGCTTCCAGCCTGTGAGCATCAAGCCCAGCAAAGCAGACAACCCCCACCTGCTC
 ACCATCCAGCCAGACCTCAGCACCACCACTACCACCTACCAGGGCAGTCTATGTTTCGAGG

【図8】

CAGGATGGACCCAGCCCCAAGTTCCAGCTCTCTAATGGTCACCTGCTCAGCCCACTGGGG
 AGTGGCCGCCATACGTTGCACCACAGCTCACCCACCTCTGAGGCTGAGGACTTCGTCTCC
 CGCCTCTCCACCCAAAACACTACTTTTCGTTCCCTGCCCCGCGGCACCAGCAACATGGCCTAC
 GGGACCTTCAACTTCCTCGGGGGCCGGCTGATGATCCCTAATACGGGGATCAGCCTCCTC
 ATACCCCCGGATGCCATCCCCGAGGAAAGATCTACGAGATCTACCTCACACTGCACAAG
 CCAGAAGACGTGAGGTTGCCCTAGCTGGCTGTGACACCCTGCTGAGTCCAGTCGTTAGC
 TGTGGGCCCCCAGGAGTCTGCTCACCCGGCCAGTCATCCTTGCAATGGACCACTGTGGA
 GAGCCCAGCCCTGACAGCTGGAGTCTGCGCCTCAAAAAGCAGTCCTGCGAGGGCAGTTGG
 GAGGATGTGCTGCACCTTGGTGAGGAGTCACCTTCCCACCTCTACTACTGCCAGCTGGAG
 GCCGGGGCCTGCTATGTCTTCACGGAGCAGCTGGGCGCTTTGCCCTGGTAGGAGAGGCC
 CTCAGCGTGGCTGCCACCAAGCGCCTCAGGCTCCTTCTGTTTGCTCCCGTGGCCTGTACG
 TCCCTTGAGTACAACATCCGAGTGTACTGCCTACACGACACCCACGACGCTCTCAAGGAG
 GTGGTGCAGCTGGAGAAGCAGCTAGGTGGACAGCTGATCCAGGAGCCTCGCGTCTGCAC
 TTCAAAGACAGTTACCACAACCTACGTCTCTCCATCCACGACGTGCCAGCTCCCTGTGG
 AAGAGCAAGCTACTTGTGCTAGCTACCAGGAGATCCCTTTTTTACCACATCTGGAACGGCACC
 CAGCAGTATCTGCACCTGCACCTTCACCCTGGAGCGCATCAACGCCAGCACCAGCGACCTG
 GCCTGCAAGGTGTGGGTGTGGCAGGTGGAGGGAGATGGGCAGAGCTTCAACATCAACTTC
 AACATCACTAAGGACACAAGGTTTGTGTAATTGTTGGCTCTGGAGAGTGAAAGGGGGGGTC
 CCAGCCCTGGTGGGCCCCAGTGCCTTCAAGATCCCCTTCCCTCATTCGGCAAAAGATCATC
 GCCAGTCTGGACCCACCCTGCAGCCGGGGCGCGACTGGAGAACTCTAGCCCAGAACTT
 CACCTGGACAGCCATCTTAGCTTCTTTGCCTCCAAGCCCAGCCCTACAGCCATGATCCTC
 AACCTATGGGAGGCACGGCACTTCCCCAACGGCAACCTCGGCCAGCTGGCAGCAGCTGTG
 GCCGGACTGGGCCAACCAGATGCTGGCCTCTTCACGGTGTGCGAGGCCGAGTGTTGA

b

YSG7 (配列番号16) (UNC5H1、ラット) のペプチド配列

MAVRPGLWPVLLGIVLAAWLRGSGAQQSATVANPVPGANPDLLPHFLVEPEDVYIVKNKP
 VLLVCKAVPATQIFFKCNGEWVRQVDHVIERSTDSSSGLPTMEVRINVSRRQQVEKVFGL
 EYWCQCVAWSSSGTTKSQKAYIRIAYLRKNFEQEPLAKEVSLEQGIVLPCRPPGPIPAE
 VEWLNRNEDLVDPSLDPNVYITREHSLVVRQARLADTANYTCVAKNIVARRRSTSAIVY
 VNGGWSTWTEWSVCSASCGRGWQKRSRSCNTPAPLNGGAFCEGQNVQKTACATLCPVDGS
 WSSWSKWSACGLDCTHWSRECSDPAPRNGGEECRGADLDTRNCTSDLCLHTASCPEDVA
 LYIGLVAVAVCLFLLLLALGLIYCRKKEGLDSDVADSSILTSGFQPVSIKPSKADNPHELL
 TIQPDLSTTTTTYQGSLSRQDGPSPKFQLSNHLLSPLGSGRHTLHHSSPTSEAEDFVS
 RLSTQNYFRSLPRGTSNMAYGTFFNLGGRLMIPNTGISLLIPDAIPRGKIYEIYLTLLHK
 PEDVRLPLAGCQTLSPVVSCGPPGVLLTRPVILAMDHCGEPSPDWSLRLKKQSCGESW
 EDVLHLGEESSPHLYYCQLEAGACYVFTEQLGRFALVGEALSVAATKRLRLLLFAPVACT
 SLEYNIRVYCLHDTHDALKEVVQLEKQLGGQLIQEPRVLHFKDSYHNLRLSIHDVPSSLW
 KSKLLVSYQEIPFYHIWNGTQQYLHCTFTLERINASTDLACKVWVWQVEGDGQSFNINF
 NITKDTRFAELLALESEGGVPALVGPSAFKIPFLIRQKIIASLDPPCSRGA DWRTLAQKL
 HLDShLSFFASKPSPTAMILNLWEARHFPNGNLGQLAAAVAGLGQPDAGLFTVSEAE

【図9】

a

YSG8 (配列番号17) (シナプシンI、ラット) シナプシンIAの遺伝子配列

ATGAACTACCTGCGGCGCCGCTGTCGGACAGCAACTTCATGGCCAATCT
GCCTAATGGGTATATGACAGACCTGCAGCGCCCGCAACCACCTCCGCCGC
CGCCCTCAGCCGCCAGCCCAGGGGCCACTCCCGGATCCGCTGCTGCCTCT
GCTGAGAGGGCCTCCACAGCTGCTCCAGTGGCCTCTCCAGCAGCCCCTAG
TCCCGGGTCCTCGGGGGCGGTGGCTTCTTCTCCTCGCTGTCTAACGCGG
TCAAACAGACCACAGCAGCTGCAGCCGCCACCTTCAGTGAGCAGGTGGGC
GGTGGCTCTGGGGGCGCAGGCCGCGGGGGCGCCGCCGCGCCAGGGTGCTGCT
GGTCATCGACGAGCCGCACACCGACTGGGCAAAATACTTCAAAGGAAGA
AGATCCATGGAGAAATTGACATTAAAGTAGAGCAAGCTGAATTCTCCGAT
CTCAATCTTGTGGCTCATGCCAATGGTGGATTCTCCGTGGACATGGAAGT
TCTTCGGAATGGGGTCAAAGTTGTGAGGTCTCTGAAGCCAGACTTTGTGC
TGATCCGCCAGCATGCCCTCAGCATGGCACGTAATGGAGACTACCGCAGT
TTGGTCATTGGGCTGCAGTATGCTGGGATCCCCAGTGTTAACTCTTTGCA
TTCTGTCTACAACCTTTTGTGACAAACCCTGGGTGTTTGCCAGATGGTTC
GACTACACAAGAAGCTTGGAACAGAGGAATTCCTCTGATTGATCAGACT
TTCTATCCCAATCATAAAGAGATGCTCAGCAGCACAAACATACCCTGTAGT
TGTGAAGATGGGCCACGCACACTCTGGGATGGGCAAGGTCAAGGTAGACA
ACCAACATGACTTCCAGGATATTGCAAGTGTTGTGGCACTGACTAAGACA
TATGCCACTGCTGAGCCCTTCATTGATGCTAAATACGATGTGCGTGTCCA
GAAGATTGGGCAGAACTACAAGGCCTACATGAGGACATCAGTGTGAGGGA
ACTGGAAGACCAATACAGGCTCTGCTATGCTTGAGCAGATTGCTATGTCT
GACAGGTACAAGTTGTGGGTAGACACGTGCTCAGAGATTTTTGGGGGACT
TGACATCTGCGCAGTGGAAGCACTGCATGGCAAGGACGGAAGGGATCACA
TTATTGAGGTGGTGGGCTCCTCCATGCCACTCATTGGGGATCACCAGGAT
GAAGACAAGCAGCTCATCGTGGAACCTTGTGGTCAACAAGATGACTCAGGC
TCTGCCTCGGCAGCGGGATGCTTCCCTGGCAGGGGTTCACACAGCCAGA
CTCCATCCCCAGGAGCCCTGCCCTTGGGCCGCCAGACCTCCACAGCAGCT
GCAGGACCTCCTGCTCAACAACGACCCCCACCCAGGGAGGCCCTCCACA
ACCAGGCCCAGGACCTCAGCGCCAGGGACCCCCGCTGCAACAGCGCCAC
CCCCACAAGGCCAGCAACATCTTTCTGGCCTTGGACCCCCAGCTGGCAGC
CCTCTGCCCCAGCGCCTACCAAGTCCCACAGCAGCACCTCAGCAGTCCGC
CTCTCAGGCCACACCAATGACCCAGGGTCAAGGCCGCCAGTACAGGCCAG
TGGCAGGAGGCCCCGGAGCACCTCCAGCAGCCCGCCCGCCGGCCTCCCCA
TCTCCACAGCGTCAGGCAGGGCCCCCACAGGCTACCCGTCAGGCATCTAT
CTCTGGTCCAGCTCCACCGAAGGTCTCAGGAGCCTCACCCGGAGGGGCAGC
AGCGCCAAGGCCCTCCCCAGAAACCCCCAGGCCCTGCTGGTCCCATTCGT
CAGGCCAGCCAGGCAGGTCCCGGACCTCGCACTGGGCCACCCACCACACA
GCAGCCCCGGCCAGCGGCCAGGTCTGCTGGACGTCCCACCAAACCAC
AGCTGGCTCAGAAACCCAGCCAGGATGTGCCACCACCCATCATTGCTGCT
GCCGGGGGACCCCCGCACCCCCAGCTCAACAAATCCCAGTCTCTGACCAA
TGCCTTCAACCTTCCAGAGCCAGCCCCGCCAGGCCAGCCTTAGCCAGG
ATGAGGTGAAAGCTGAGACCATCCGCAGCCTGAGGAAGTCTTTCGCCAGC
CTCTTCTCCGACTGA

【図9】

b

YSG8 (配列番号18) (シナプシンI、ラット) シナプシンIAのペプチド配列

MNYLRRRLSDSNFMANLPNGYMTDLQRPQPPPPPPSAASPGATPGSAAAS
 AERASTAAPVASPAAPSPGSSGGGGFFSSLNAVKQTTAAAAATFSEQVG
 GSGGAGRGGAARVLLVIDEPHTDWAKYFKGKKIHGEIDIKVEQAEFSD
 LNLVAHANGGFSVDMEVLRNGVKVVRSLKPDFVLIRQHAFSMARNGDYRS
 LVIGLQYAGIPSVNSLHSVYNFCDKPWVFAQMVRLHKKLGTEEFPLIDQT
 FYPNHKEMLSSTTYPVVVKMGHAHSGMGKVVDNQHDFQDIASVVALTKT
 YATAEPFIDAKYDVRVQKIGQNYKAYMRTSVSGNWKTNTGSAMLEQIAMS
 DRYKLWVDTCEIFGGLDICAVEALHGKDGRDHIIEVVGSSMPLIGDHQD
 EDKQLLIVELVVNKMTOALPRQRDASPGRGSHSQTPSPGALPLGRQTSQQP
 AGPPAQQRPPPPQGGPPQPGPGPQRQGPPLQQRPPPPQGQHLGLGPPAGS
 PLPQRLPSPTAAPQOSASQATPMTQGQGRQSRPVAGGPGAPPAARPPASP
 SPQRQAGPPQATRQASISGPAPPKVSGASPGGQQRQGPQKPPGPAGPIR
 QASQAGPGPRTGPPTTQQPRPSGPGPAGRPTKPQLAQKPSQDVPPPIIAA
 AGGPPHPQLNKSQSLTNAFNLPEPAPPRPSLSQDEVKAETIRSLRKSFAS
 LFSD

c

YSG8 (配列番号19) (シナプシンI、ラット) シナプシンIBの遺伝子配列

ATGAACTACCTGCGGCGCCGCTGTCTGGACAGCAACTTCATGGCCAATCT
 GCCTAATGGGTATATGACAGACCTGCAGCGCCCGCAACCACCTCCGCCGC
 CGCCCTCAGCCGCCAGCCAGGGGCCACTCCCGGATCCGCTGCTGCCTCT
 GCTGAGAGGGCCTCCACAGCTGCTCCAGTGGCCTCTCCAGCAGCCCCTAG
 TCCCGGGTCTCTCGGGGGCGGTGGCTTCTTCTCCTCGCTGTCTAACGCGG
 TCAAACAGACCACAGCAGCTGCAGCCGCCACCTTCAGTGAGCAGGTGGGC
 GGTGGCTCTGGGGGCGCAGGCCGCGGGGGCGCCGCCAGGGTGCTGCT
 GGTTCATCGACGAGCCGCACACCGACTGGGCAAATACTTCAAAGGGAAGA
 AGATCCATGGAGAAATTGACATTAAAGTAGAGCAAGCTGAATTCTCCGAT
 CTCAATCTTGTGGCTCATGCCAATGGTGGATTCTCCGTGGACATGGAAGT
 TCTTCGGAATGGGGTCAAAGTTGTGAGGTCTCTGAAGCCAGACTTTGTGC
 TGATCCGCCAGCATGCCTTCAGCATGGCACGTAATGGAGACTACCGCAGT
 TTGGTCATTGGGCTGCAGTATGCTGGGATCCCCAGTGTTAACTCTTTGCA
 TTCTGTCTACAACTTTTGTGACAAACCCTGGGTGTTTGCCAGATGGTTC
 GACTACACAAGAAGCTTGAACAGAGGAATTCCCTCTGATTGATCAGACT
 TTCTATCCCAATCATAAAGAGATGCTCAGCAGCACAAACATACCCTGTAGT
 TGTGAAGATGGGCCACGCACACTCTGGGATGGGCAAGGTCAAGGTAGACA
 ACCAACATGACTTCCAGGATATTGCAAGTGTGTGGCACTGACTAAGACA
 TATGCCACTGCTGAGCCCTTCATTGATGCTAAATACGATGTGCGTGTCCA
 GAAGATTGGGCAGAACTACAAGGCCTACATGAGGACATCAGTGTGAGGGA
 ACTGGAAGACCAATACAGGCTCTGCTATGCTTGAGCAGATTGCTATGTCT
 GACAGGTACAAGTTGTGGGTAGACACGTGCTCAGAGATTTTGGGGGACT
 TGACATCTGCGCAGTGGAAGCACTGCATGGCAAGGACGGAAGGGATCACA
 TTATTGAGGTGGTGGGCTCCTCCATGCCACTCATTGGGGATCACCAGGAT

【図9】

GAAGACAAGCAGCTCATCGTGGAACCTTGTGGTCAACAAGATGACTCAGGC
TCTGCCTCGGCAGCGGGATGCTTCCCCTGGCAGGGGTCCCACAGCCAGA
CTCCATCCCCAGGAGCCCTGCCCTTGGGCCGCCAGACCTCCCAGCAGCCT
GCAGGACCTCCTGCTCAACAACGACCCCCACCCAGGGAGGCCCTCCACA
ACCAGGCCCAGGACCTCAGCGCCAGGGACCCCCGCTGCAACAGCGCCAC
CCCCACAAGGCCAGCAACATCTTTCTGGCCTTGGACCCCCAGCTGGCAGC
CCTCTGCCCCAGCGCCTACCAAGTCCCACAGCAGCACCTCAGCAGTCCGC
CTCTCAGGCCACACCAATGACCCAGGGTCAAGGCCGCCAGTCACGGCCAG
TGGCAGGAGGCCCGGAGCACCTCCAGCAGCCCGCCCGCCGGCCTCCCCA
TCTCCACAGCGTCAGGCAGGGCCCCCACAGGCTACCCGTAGGCATCTAT
CTCTGGTCCAGCTCCACCGAAGGTCTCAGGAGCCTCACCCGGAGGGCAGC
AGCGCCAAGGCCCTCCCCAGAAACCCCCAGGCCCTGCTGGTCCCATTCTGT
CAGGCCAGCCAGGCAGGTCCCGGACCTCGCACTGGGCCACCCACCACACA
GCAGCCCCGGCCAGCGGCCAGGTCTGCTGGACGTCCCAACAAACCAC
AGCTGGCTCAGAAACCCAGCCAGGATGTGCCACCACCCATCATTTGCTGCT
GCCGGGGGACCCCCGCACCCCCAGCTCAAAGCCAGCCCCGCCAGGCCCA
GCCTTAG

d

YSG8 (配列番号20) (シナブシンI、ラット) シナブシンI Bのペプチド配列

MNYLRRRLSDSNFMANLPNGYMTDLQRPQPPPPPPSAASPGATPGSAAAS
AERASTAAPVASPAAPSPGSSGGGGFFSSLSNAVKQTTAAAAATFSEQVG
GGSGGAGRGGAAARVLLVIDEPHTDWAKYFKGKKIHGEIDIKVEQAEFSD
LNLVAHANGGFSVDMEVLRNGVKVVRSLKPDFVLIHQHAFSMARNGDYRS
LVIGLQYAGIPSVNSLHSVYNFCDKPWVFAQMVRLHKKLGTEEFPLIDQT
FYPNHKEMLSSTTYPVVVKMGHAHSGMGKVVDNQHDFQDIASVVALTKT
YATAEPFIDAKYDVRVQKIGQNYKAYMRTSVSGNWKTNNTGSAMLEQIAMS
DRYKLWVDTCSEIFGGLDICAVEALHGKDGRDHIIEVVGSSMPLIGDHQD
EDKQLIVELVVNKMTQALPRQRDASPRGSHSQTSPGALPLGRQTSQQP
AGPPAQQRPPPQGGPPQPGPGPQRQGPPLQQRPPPQGGQHLGLGPPAGS
PLPQRLPSPTAAPQQSASQATPMTQGQGRQSRPVAGGPGAPPAARPPASP
SPQRQAGPPQATRQASISGPAPPKVSGASPGGQQRQGPQKPPGPAGPIR
QASQAGPGPRTGPPTTQQPRPSGPGPAGRPTKPQLAQKPSQDVPPPIIAA
AGGPPHPQLKASPAQAQP

【図10】

aYSG10 (配列番号21) (TNF- α 、ラット) シナプシンI Bの遺伝子配列

ATGAGCACAGAAAGCATGATCCGAGATGTGGAAGTGGCAGAGGAGGCGCTCCCCAAAAAG
 ATGGGGGGCCTCCAGAACTCCAGGCGGTGTCTGTGCCTCAGCCTCTTCTCATTCCTGCTC
 GTGGCGGGGGCCACCACGCTCTTCTGTCTACTGAACTTCGGGGTGATCGGTCCCAACAAG
 GAGGAGAAGTTCCCAAATGGGCTCCCTCTCATCAGTTCCATGGCCCAGACCTCACACTC
 AGATCATCTTCTCAAACTCGAGTGACAAGCCCGTAGCCACGTCGTAGCAAACCACCAA
 GCAGAGGAGCAGCTGGAGTGGCTGAGCCAGCGTGCCAACGCCCTCCTGGCCAATGGCATG
 GATCTCAAAGACAACCAACTGGTGGTACCAGCAGATGGGCTGTACCTTATCTACTCCCAG

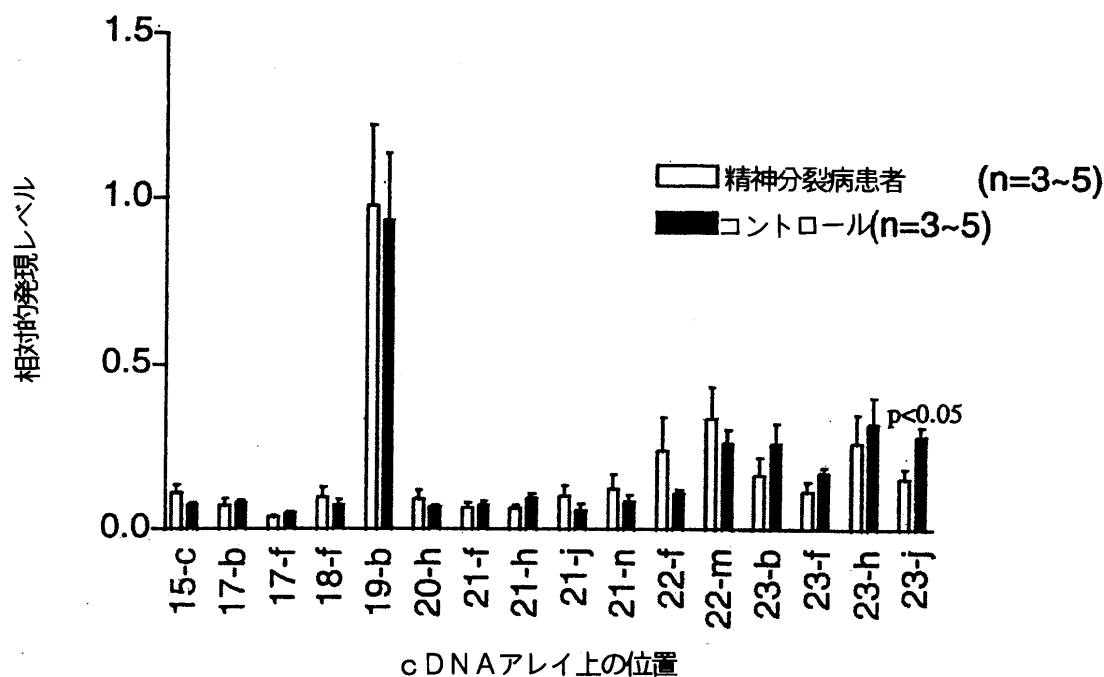
【図10】

GTTCTCTTCAAGGGACAAGGCTGCCCCGACTATGTGCTCCTCACCCACACCGTCAGCCGA
 TTTGCCATTTTCATACCAGGAGAAAGTCAGCCTCCTCTCCGCCATCAAGAGCCCTTGCCCT
 AAGGACACCCCTGAGGGAGCTGAGCTCGAGCCCTGGTATGAGCCCATGTACCTGGGAGGA
 GTCTTCCAGCTGGAGAAGGGGACCTGCTCAGCGCTGAGGTCAACCTGCCCAAGTACTTA
 GACATCACGGAGTCCGGGCAGGTCTACTTTGGAGTCATTGCTCTG

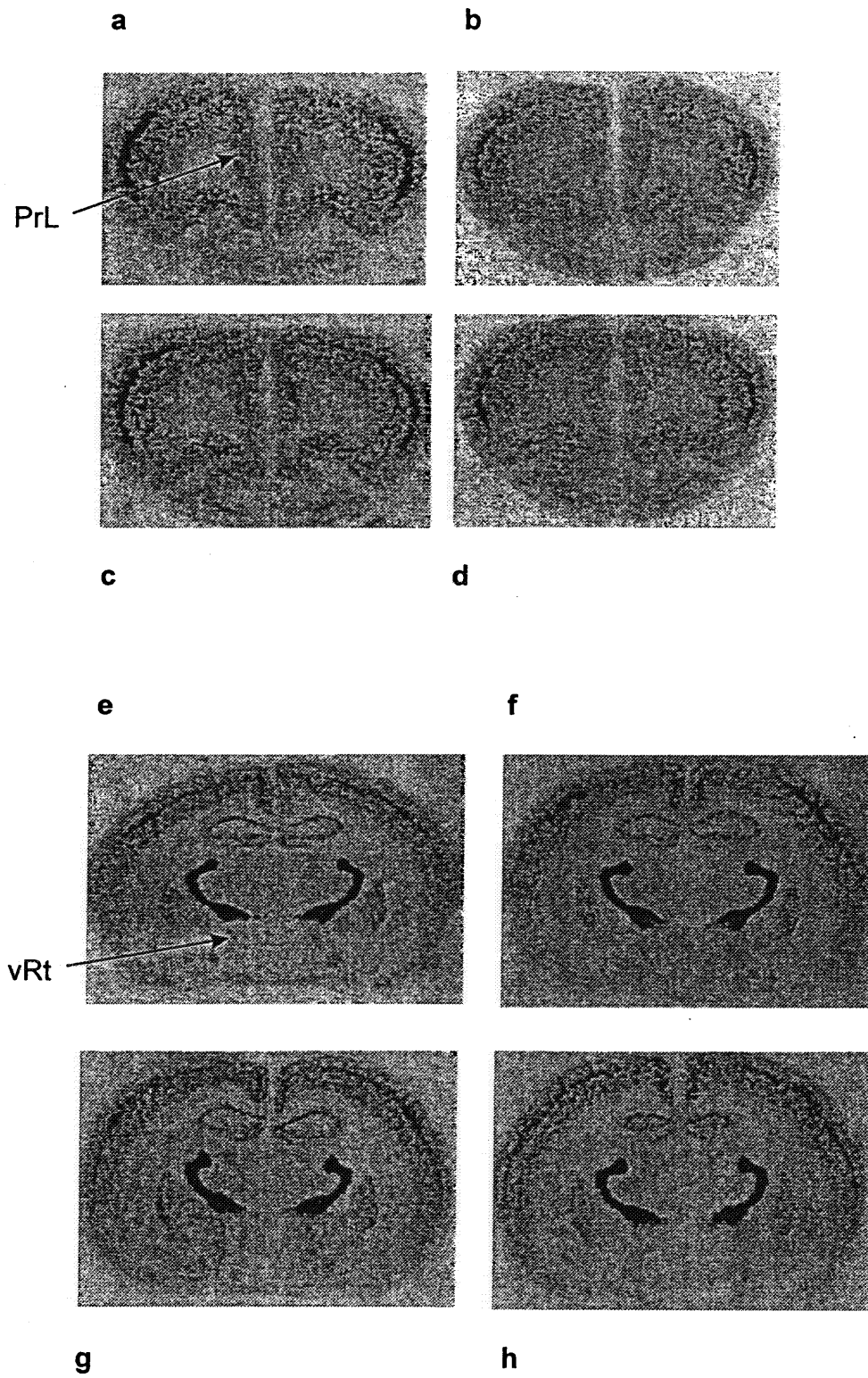
bYSG10 (配列番号22) (TNF- α 、ラット) のペプチド配列

MSTESMIRDVELAEEALPKKMGGGLQNSRRCLCLSLFSFLLVAGATTFLCLLNFGVIGPNK
 EEKFPNGLPLISSMAQTTLRSSSQNSSDKPVAHVVANHQAEQLEWLSQRANALLANGM
 DLKDNQLVVPADGLYLIYSQVLFKGQGPCDYVLLTHTVSRFAISYQEKVSLLSAIKSPCP
 KDTPEGAELKPWYEPMYLGGVFQLEKGDLLSAEVNLPKYLDITESGQVYFGVIAL

【図11】

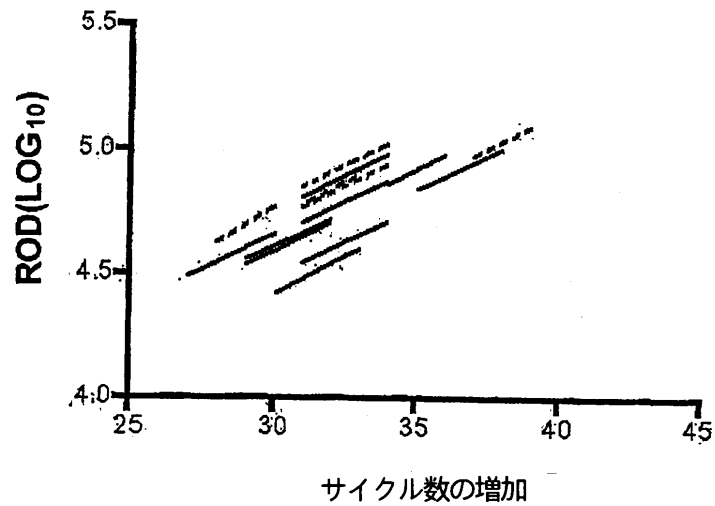


【図12】



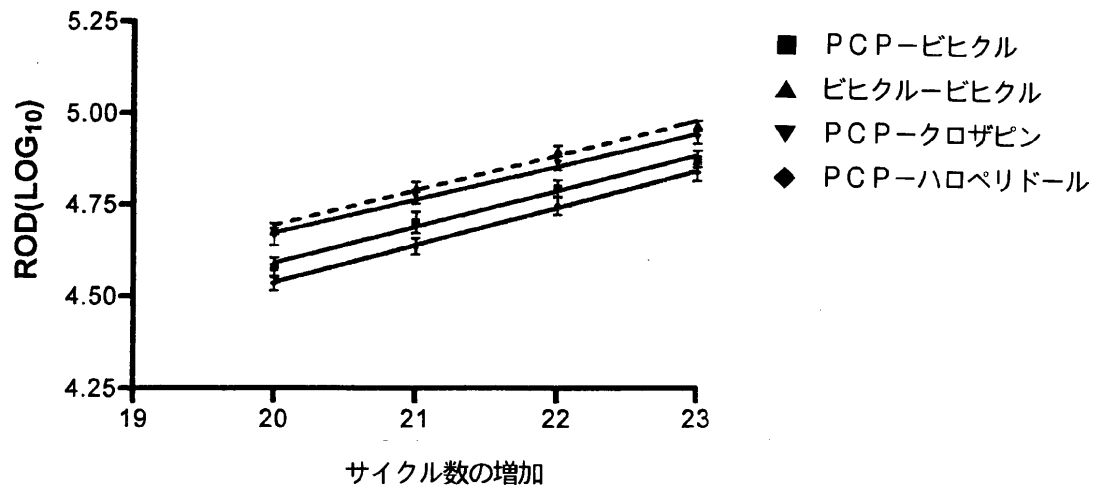
【図13】

ヒト死後脳からのブロードマン領域に
おけるCIRL1のmRNAのレベル

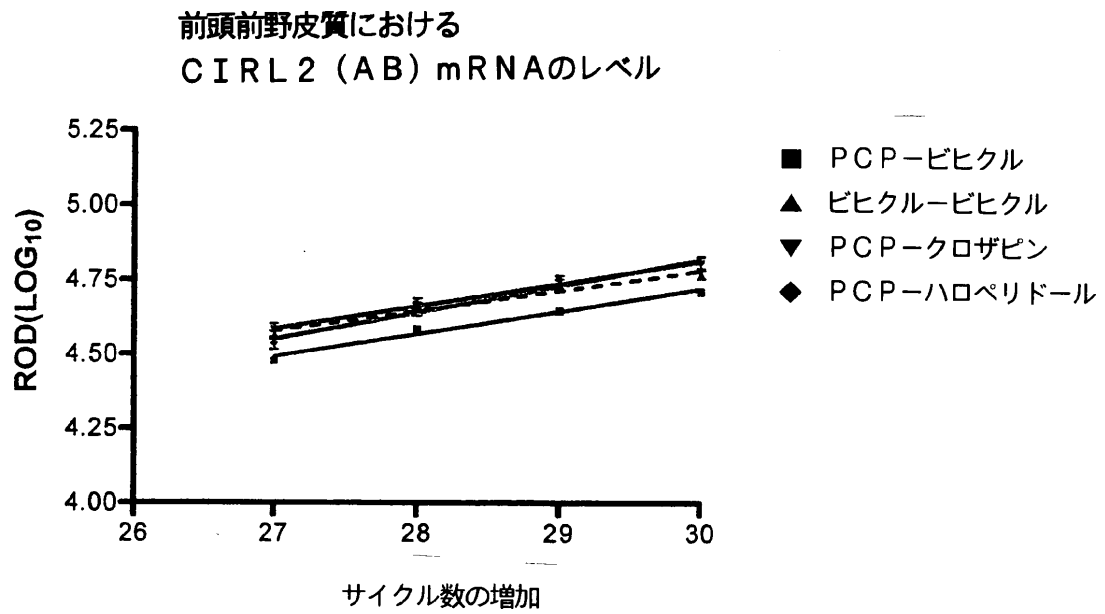


【図14】

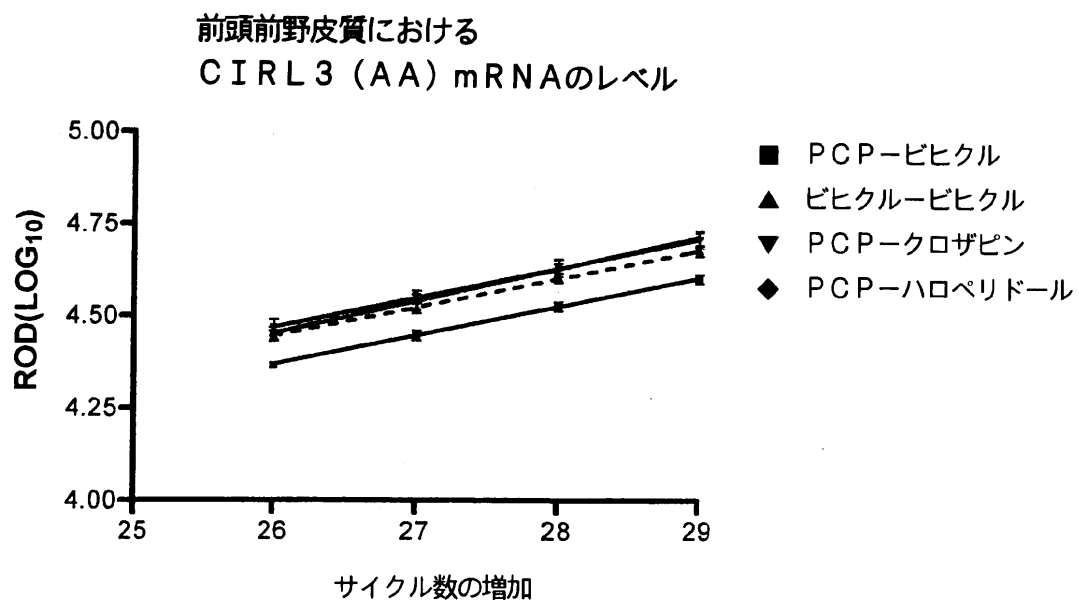
前頭前野皮質における
CIRL1のmRNAのレベル



【図15】

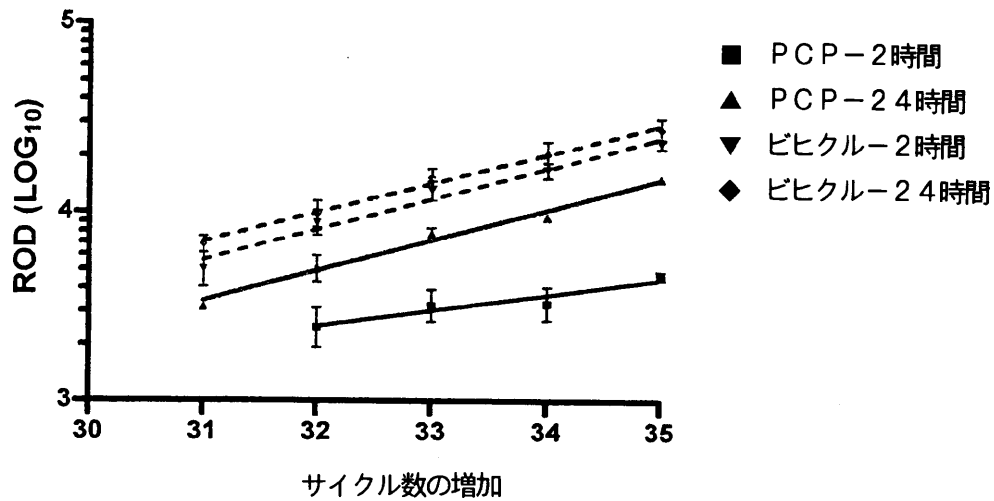


【図16】



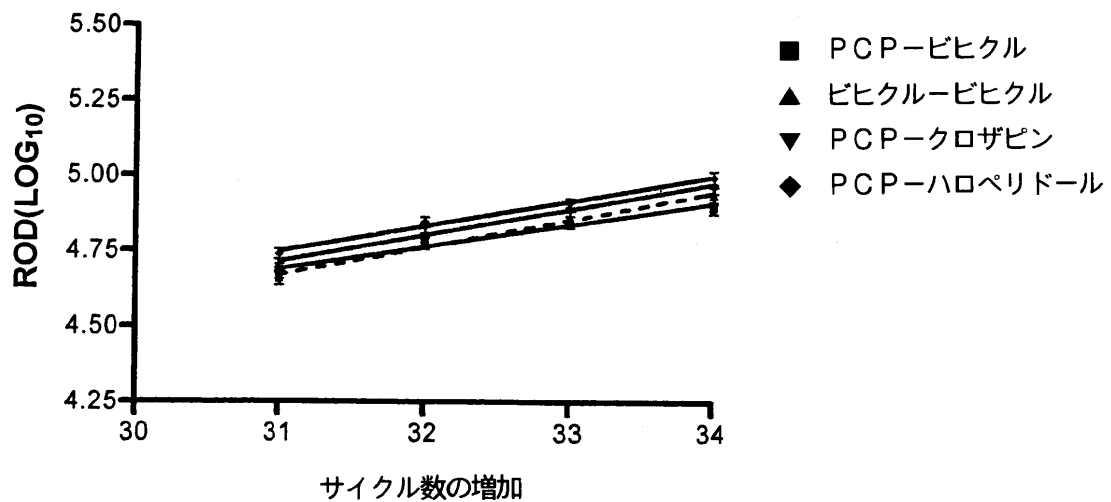
【図17】

PFCにおけるTNF α のレベルに対する
PCP投与の効果



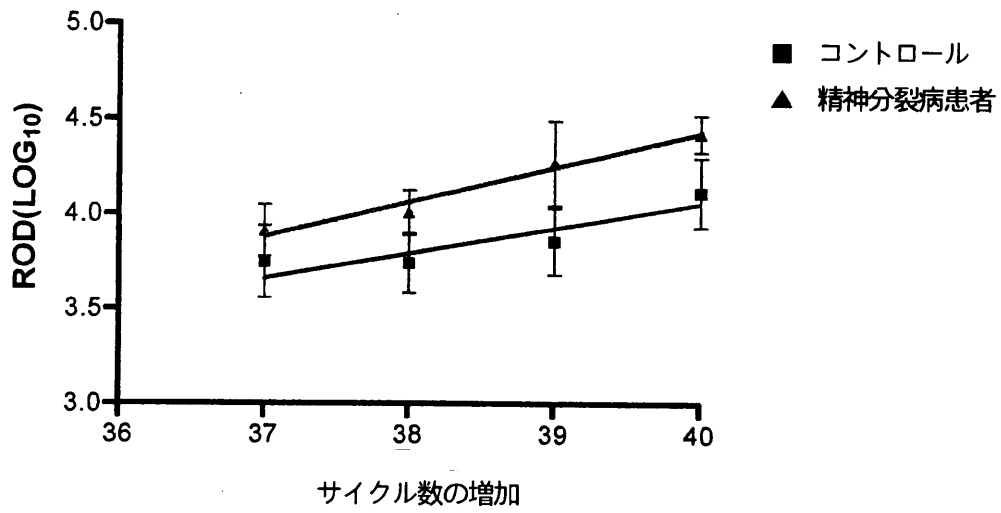
【図18】

ラット前頭前野皮質における
TNF α のmRNAのレベル



【図19】

ヒト死後脳下前頭回眼窩部における
TNF α のmRNAのレベル



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No. PG GB 01/01486
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	G01N33/50	C12Q1/68	C07K14/47	C07H21/04	C12N15/63	
	C07K16/18	A61K31/7088	C12N5/10	A01K67/027	A61K49/00	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	C12Q	A01K	G01N	C07K	C12N	A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EP0-Internal, BIOSIS						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	WO 98 39440 A (UNIV NEW YORK) 11 September 1998 (1998-09-11) claims 18,19				1-34,45	

A	WO 99 07739 A (UNIV ROCKEFELLER) 18 February 1999 (1999-02-18) claims 22-24				1-34,45	

E	EP 1 132 483 A (PRESIDENT OF NIIGATA UNIVERSITY) 12 September 2001 (2001-09-12) claim 1				1	

	-/--					
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
27 June 2002				16. 09. 2002		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer OSBORNE, H		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC GB 01/01486

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOHNSTON N ET AL: "Identification of differentially expressed messages in the hippocampi and frontal cortices of mentally ill individuals" SCHIZOPHRENIA RESEARCH, vol. 29, no. 1-2, 7 - 13 January 1998, pages 90-91, XP008004871 see abstract ---	1-34,45
A	QUI Y ET AL: "The use of DNA microarray to study genes affecting a phenotype related with schizophrenia in a mouse model" THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, vol. 65, no. 4, 19 - 23 October 1999, page AA417 XP002203420 see Abstract No 2359 ---	1-35
A	SHIMIZU E ET AL: "Glutamate dehydrogenase mRNA is immediately induced after phencyclidine treatment in the rat brain" SCHIZOPHRENIA RESEARCH, vol. 25, no. 3, 20 June 1997 (1997-06-20), pages 251-58, XP008004870 page 256, right-hand column, paragraph 1 ---	1-34,45
A	EDGAR P ET AL: "Comparative proteome analysis of hippocampus implicates chromosome 6q in schizophrenia" MOLECULAR PSYCHIATRY, vol. 5, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 85-90, XP008004869 see Abstract -----	1-34,45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 01/01486**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

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

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

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-34, 45 all partially

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 1.

2. Claims: 1-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 2.

3. Claims: 1-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 3.

4. Claims: 1-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 4.

5. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 5.

6. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 7.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

7. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 9.

8. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 11.

9. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 13.

10. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 15.

11. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 17.

12. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 17.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

13. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 19.

14. Claims: 1-6,20-34,45 all partially

Isolated gene sequences/gene products associated with schizophrenia; use of said sequences as indicators to diagnose schizophrenia, to monitor therapy, and to screen for drugs effective in treating schizophrenia, wherein the gene sequence(s)/gene product(s) relate to SEQ ID NO 21.

15. Claims: 35-44

A non-human animal for chronic schizophrenia and uses thereof in drug screening and diagnostic methods.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 01/01486

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9839440	A	11-09-1998	AU 6685398 A WO 9839440 A2	22-09-1998 11-09-1998
WO 9907739	A	18-02-1999	US 6040168 A US 2002064811 A1 AU 8772598 A WO 9907739 A2	21-03-2000 30-05-2002 01-03-1999 18-02-1999
EP 1132483	A	12-09-2001	JP 2001245661 A EP 1132483 A2	11-09-2001 12-09-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)	
C 0 7 K	14/47	C 0 7 K	16/18	4 H 0 4 5
	16/18	C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/15		1/19	
	1/19		1/21	
	1/21	C 1 2 Q	1/02	
	5/10		1/68	A
C 1 2 Q	1/02	G 0 1 N	33/15	Z
	1/68		33/48	N
G 0 1 N	33/15		33/50	Z
	33/48		33/53	D
	33/50	C 1 2 N	15/00	Z N A A
	33/53		5/00	A

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

(72)発明者 パターソン、ギャリー

イギリス国、グラスゴウ ジー12 8キュー
ーキュー、ユニヴァーシティ オヴ グラ
スゴウ、ウェスト メディカル ビルディ
ング、ヨシトミ リサーチ インスティテ
ュート オヴ ニューロサイエンス イン
グラスゴウ (ワイアールアイエヌジー)
(番地なし)

(72)発明者 大橋 良孝

東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号
三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内

(72)発明者 モリス、ブライアン
 イギリス国、グラスゴウ ジー12 8キュー
 ーキュー、ユニヴァーシティ オヴ グラ
 スゴウ、ウェスト メディカル ビルディ
 ング、ヨシトミ リサーチ インスティテ
 ユート オヴ ニューロサイエンス イン
 グラスゴウ (ワイアールアイエヌジー)
 (番地なし)

(72)発明者 プラット、ジュディス
 イギリス国、グラスゴウ ジー12 8キュー
 ーキュー、ユニヴァーシティ オヴ グラ
 スゴウ、ウェスト メディカル ビルディ
 ング、ヨシトミ リサーチ インスティテ
 ユート オヴ ニューロサイエンス イン
 グラスゴウ (ワイアールアイエヌジー)
 (番地なし)

F ターム(参考) 2G045 AA29 AA34 AA35 CB01 DA13
 DA36 FB02
 4B024 AA01 AA11 CA04 CA09 DA02
 DA05 DA11 EA02 EA03 EA04
 FA02 GA01 GA11 HA12
 4B063 QA01 QA18 QQ42 QQ52 QR08
 QR33 QR42 QR55 QR59 QR62
 QR74 QR80 QS05 QS25 QS34
 QS36 QX02
 4B065 AA01X AA57X AA90X AA91Y
 AA93Y AB01 AB02 BA01
 BA08 CA24 CA25 CA44 CA46
 4C084 AA01 AA13 AA17 BA35 NA14
 ZA181 ZC781
 4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40
 EA21 EA50 FA72 FA74

专利名称(译)	精神分裂症相关基因		
公开(公告)号	JP2003531587A	公开(公告)日	2003-10-28
申请号	JP2001572867	申请日	2001-04-02
申请(专利权)人(译)	三菱制药株式会社		
[标]发明人	コ克蘭スーザン パターソンギャリー 大橋良孝 モリスブライアン プラットジュディス		
发明人	コ克蘭、スーザン パターソン、ギャリー 大橋 良孝 モリス、ブライアン プラット、ジュディス		
IPC分类号	A01K67/027 A61K38/00 A61K45/00 A61K48/00 A61K49/00 A61P25/18 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12Q1/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/48 G01N33/50 G01N33/53		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61K49/0008 A61P25/18 C07K14/47 C12Q1/6883 C12Q2600/136 C12Q2600/158		
FI分类号	A01K67/027 A61K45/00 A61K48/00 A61P25/18 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12Q1/02 C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/48.N G01N33/50.Z G01N33/53.D C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A		
F-TERM分类号	2G045/AA29 2G045/AA34 2G045/AA35 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA36 2G045/FB02 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/CA04 4B024/CA09 4B024/DA02 4B024/DA05 4B024/DA11 4B024/EA02 4B024/EA03 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/GA01 4B024/GA11 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR33 4B063/QR42 4B063/QR55 4B063/QR59 4B063/QR62 4B063/QR74 4B063/QR80 4B063/QS05 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA90X 4B065/AA91Y 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB02 4B065/BA01 4B065/BA08 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA01 4C084/AA13 4C084/AA17 4C084/BA35 4C084/NA14 4C084/ZA181 4C084/ZC781 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/EA21 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA74		
代理人(译)	高島肇		
优先权	2000007880 2000-03-31 GB 2000012768 2000-05-26 GB		
其他公开文献	JP2003531587A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供用于精神分裂症的诊断和/或治疗的发展的分离的多核苷酸片段。还提供了使用本文公开的一种或多种多核苷酸诊断精神分裂症的方法。还提供了筛选调节精神分裂症相关基因表达的化合物的方法。还提供了模仿在患者中观察到的功能减退的精神分裂症的慢性动物模型，以及制备包括对动物施用PCP的动物模型的方法。

遺伝子	ビヒクル コントロール	慢性的PCP	有意性; t検定
CIRL-1	4542±804	9145±669	p<0.009
UNC5H1	1410±480	3936±472	p<0.015
シグナル 1A&1B	17365±1144	23020±1412	p<0.025