

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4358989号
(P4358989)

(45) 発行日 平成21年11月4日(2009.11.4)

(24) 登録日 平成21年8月14日(2009.8.14)

(51) Int. Cl.		F I	
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A
A 6 1 K	38/55	(2006.01)	A 6 1 K 37/64
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	15/02	(2006.01)	A 6 1 P 15/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 5 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-526631 (P2000-526631)
 (86) (22) 出願日 平成10年12月23日(1998.12.23)
 (65) 公表番号 特表2002-505081 (P2002-505081A)
 (43) 公表日 平成14年2月19日(2002.2.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/008424
 (87) 国際公開番号 W01999/033974
 (87) 国際公開日 平成11年7月8日(1999.7.8)
 審査請求日 平成17年10月17日(2005.10.17)
 (31) 優先権主張番号 197 57 572.2
 (32) 優先日 平成9年12月23日(1997.12.23)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)
 (31) 優先権主張番号 198 00 363.3
 (32) 優先日 平成10年1月8日(1998.1.8)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 502126219
 ファリス バイオテック ゲゼルシャフト
 ミット ベシュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 デー30625 ハノ
 ーファー フェオドールーリネンシュト
 ラーセ 31
 (74) 代理人 110000109
 特許業務法人特許事務所サイクス
 (72) 発明者 フォースマン ヴォルフ ゲオルグ
 ドイツ連邦国、ハノーファー D-306
 25、フェオドールーリネンシュトラ
 ーセ 31
 (72) 発明者 メーゲルト ハンス-ユルゲン
 ドイツ連邦国、ハノーファー D-301
 63、モルトケプラッツ 8

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セリンプロテアーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

HF 7665 (配列番号4)であることを特徴とするセリンプロテアーゼ阻害剤。

【請求項2】

請求項1に記載のセリンプロテアーゼ阻害剤をコードする核酸。

【請求項3】

薬学的賦形剤とともに、請求項1に記載のセリンプロテアーゼ阻害剤を含む薬剤。

【請求項4】

請求項1に記載のセリンプロテアーゼ阻害剤をkg体重に対して0.01から1000 mg含む請求項3に記載の薬剤。

【請求項5】

急性又は慢性頸部炎症、バルトリン腺及び他の腔領域炎症、扁桃炎、咽頭炎及び喉頭炎、粘液の過剰形成を伴う急性又は慢性炎症症状及びその結果発生する急性緊急状態、線溶亢進による手術後の出血の治療、並びに α_1 -プロテイナーゼ阻害剤欠損における肺気腫形成の予防のための薬剤調製のための請求項1に記載のセリンプロテアーゼ阻害剤の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、セリンプロテアーゼ阻害剤、セリンプロテアーゼ阻害剤をコードするcDNA、そのような阻害剤又はそれらをコードする核酸を含む薬剤、様々な症状の治療のための薬剤

調製のための本発明の化合物の使用、本発明の化合物のエピトープに対する抗体又は抗体フラグメント、本発明の化合物の遺伝子とハイブリダイズするポリ又はオリゴヌクレオチド、本発明の化合物を検出するための診断薬、及び本発明の抗体又はポリ若しくはオリゴヌクレオチドを含む薬剤に関する。

【0002】

タンパク質分解工程は、全ての生物において重要な生理学的役割を担っている；非特異的タンパク質反応と特異的タンパク質反応とは、はっきりと区別されるべきである。前者は、例えば、エンドペプチダーゼによる消化管における食物の消化並びにリソソームプロテアーゼによる使用された内在物質及び食作用を受けた物質の細胞内分解を含む。特異的タンパク質分解は、トリプシノーゲンのトリプシンへ、キモトリプシノーゲンのキモトリプシンへの転換のような、前駆酵素をその活性形態へ転換するため、並びにカルリクレイン - キニン(callicrein - kinin)系及び血液凝固系に主として働く。関係するプロティナーゼの反応性部位の構造に応じて、それらは、セリンプロテアーゼ(例えば、キモトリプシン、トリプシン、エラスターゼ及びカテプシンG)、アスパルテートプロテアーゼ(例えば、カテプシンD、カテプシンE及びペプシン)、システインプロテアーゼ(例えば、カテプシンB、カテプシンH及びカテプシンL)、及びメタロプロテアーゼ(例えば、コラゲナーゼ及びテルモリシン)に分類される。

10

【0003】

ある系においてしばしば行われるタンパク分解工程の修正を可能にするために、生物は多数の他のタンパク質、プロテアーゼ阻害剤を提供されている(調査のためにはLaskowskiとKato、1980、及びBodeとHuber、1992を参照)。従って、肝臓で合成されるヒト血漿プロテアーゼ阻害剤 α_1 -抗キモトリプシン及び α_1 -プロティナーゼ阻害剤は、多形核リンパ球のプロティナーゼカテプシンG及びエラスターゼによる非特異的な攻撃から肺組織を保護する。プロテアーゼとその特異的阻害剤間でのバランスが崩壊した時、病理学上の効果が現れる。例えば、 α_1 -プロティナーゼ阻害剤に対するエラスターゼの過剰な比率は、標準の集団の因子と比較して、遺伝的に発病する障害を有する患者において因子が約20から30にまで肺気腫形成の危険性を増加させる(CarrelとOwen、1980)。喫煙者においては、肺気腫形成は、煙草の煙に含まれる酸化物による、 α_1 -プロティナーゼ阻害剤の反応性部位に存在するアミノ酸であるメチオニンの酸化により助長される(MillerとKuschner、1969；Ohlssonら、1980)。グラム陰性細菌感染の場合でも、そのエンドトキシンは食細胞の崩壊を生じさせ、その結果、プロテアーゼ阻害剤の増加に起因するコントロールされていない組織損傷及び炎症を発生させることのあるリソソームプロテアーゼの分泌を生じさせることがある。このため、特定のプロテアーゼ阻害剤は治療における高い可能性を有している(Fritz、1980)。

20

30

【0004】

本発明の目的は、他のセリンプロテアーゼ阻害剤を提供することにある。加えて、本発明の阻害剤をコードする遺伝子又はcDNAが提供される。

【0005】

本発明のセリンプロティナーゼ阻害剤の具体的な特徴は、このセリンプロティナーゼ阻害剤は4つのシステインを含むドメインを有しており、かつ、第1と第2のシステインの間に0から20のアミノ酸配列が存在するか、又は、このセリンプロティナーゼ阻害剤は6つのシステインを含むドメインを有しており、第1と第2のシステインの間に7から20のアミノ酸配列が存在することである。

40

【0006】

好ましくは、13のアミノ酸配列が第1と第2システインの間に存在し、及び/又は18のアミノ酸配列が第2と第3のシステインの間に存在し、及び/又は2つのアミノ酸配列が第3と第4のシステインの間に存在する。

【0007】

特に好ましいのは、第1と第2のシステインの間の配列が下記から選ばれ、

【0008】

50

【化5】

HEFQAFMKNKGLF、 SEYRKSRRKNGRLF、
 DDFKKGERDGF I、 SEFRDQVRNGTL I、
 SAFRPFVRNGRLG、 SEYRHYVRNGRLP、
 KEYEKQVRNGRLF、 DEFRRLLQNGKLF、
 SQYQNQAKNG I LF、 AEYREQMKNGRLS、 又は
 NEYRKLVRNGKLA、 DEFRSQMKNKGL I

及び / 又は、第2と第3のシステインの間の配列が下記から選ばれ、

【0009】

【化6】

PQDKKFFQSLDGI MF I NK、 TRENDPIQGPDGKMHGNT、
 TRENDPVLGPDGKTHGNK、 TREHNPVRGPDGKMHGNT、
 TRES DPVRGPDGRMHGNT、 TRENDPIEGLDGK I HGNT、
 TRENDPIRGPDGKMHGNL、 TRENDPVRGPDGKTHGNK、
 TRENDPIQGPDGKVHGNT、 TRES DPVRDADGKSYNNQ、 又は
 TRES DPVRGPDGKTHGNK

及び / 又は、第3と第4のシステインの間の配列は下記から選択されるものである。

【0010】

【化7】

AT、AL、AM、SM、又は、TM

【0011】

特に好ましいのは、本発明のセリンプロテアーゼ阻害剤が下記式のうち1つに対応することである：

【0012】

【化8】

R_1 -C-HEFQAFMKNKGLF-C-PQDKKFFQSLDGI MF I NK-C-AT-C- R_2
 R_1 -C-DDFKKGERDGF I -C-PDYEA VCGTDGKTYDNR-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SAFRPFVRNGRLG-C-TRENDPVLGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-KEYEKQVRNGRLF-C-TRES DPVRGPDGRMHGNT-C-AL-C- R_2
 R_1 -C-SQYQNQAKNG I LF-C-TRENDPIRGPDGKMHGNL-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-NEYRKLVRNGKLA-C-TRENDPIQGPDGKVHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRKSRRKNGRLF-C-TRENDPIQGPDGKMHGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-SEFRDQVRNGTL I -C-TREHNPVRGPDGKMHGNT-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-SEYRHYVRNGRLP-C-TRENDPIEGLDGK I HGNT-C-SM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRRLLQNGKLF-C-TRENDPVRGPDGKTHGNK-C-AM-C- R_2
 R_1 -C-AEYREQMKNGRLS-C-TRES DPVRDADGKSYNNQ-C-TM-C- R_2
 R_1 -C-DEFRSQMKNKGL I -C-TRES DPVRGPDGKTHGNK-C-TM-C- R_2 、

式中、 R_1 は、NH₂、アミノ酸、又は100アミノ酸以下のペプチドであり、 R_2 はCOOH、CONH₂、アミノ酸、又は100アミノ酸以下のペプチドである。

【0013】

更に好ましいのは、セリンプロテアーゼ阻害剤は1以上のジスルフィド架橋を含むことである。特に、第1と第4システインの間及び / 又は第2と第3のシステインの間に1つのジスルフィド架橋を含むか、又は、第1と第5システインの間及び / 又は第2と第4システインの間及び / 又は第3と第6システインの間にジスルフィド架橋を含むものが適している。

【0014】

本発明のセリンプロテアーゼ阻害剤の好ましい代表は、化合物HF 6479及びHF 7665、並びに図1及び2に示されているタンパク質VAKTI-1及びVAKTI-2のフラグメントである。

【0015】

本発明の好ましい化合物のアミノ酸配列に加えて、本発明の化合物をコードするcDNAにつ

10

20

30

40

50

いての更なる情報は、図1から3を参照することができる。特に、対応するモチーフ及びプライマーのハイブリダイゼーション部位が示されている。

【0016】

本発明の化合物HF 3479は、質量6,479ダルトンであり、かつ、HF 7665は、7,665ダルトンである；その両方は血液濾過物から精製される。

【0017】

本発明によれば、本発明の化合物をコードするcDNA、特に図1から2による核酸配列を有するcDNAも請求項に挙げられる。

【0018】

本発明の化合物は薬剤として有用である。この場合、それらは、薬学的に適用可能な賦形剤と共に投与される。

【0019】

本発明のプロテアーゼ阻害剤を含む本発明の薬剤は、患者の体重に対して1から100 mg/kgの分量で好ましくは投与される。投与形態としては、ペプチド活性物質のための全ての製剤(galenic)配合物を使用することができる。本発明の核酸を含む薬剤は、患者に応じてkg体重の0.1から100 mgの分量で好ましくは投与される。この場合、製剤(galenic)投与形態は、作用する部位に達する前に代謝の影響により核酸を不活性化することのない核酸投与に適しているものが使用される。例えば、核酸が含有されるリポソームは製剤投与形態として使用することができる。

【0020】

本発明の化合物は、急性又は慢性頸部炎症、パルトリン腺又は他の腔領域炎症、扁桃炎、咽頭炎及び喉頭炎、粘液の過剰形成を伴う急性又は慢性炎症症状及びその結果発生する急性緊急状態、線溶亢進による手術後の出血の治療、並びに α_1 -プロテイナーゼ阻害剤欠損における肺気腫形成の予防に特に使用することができる。

【0021】

本発明の化合物は、内因性障害を修正するためのセリンプロテイナーゼ阻害剤欠乏において投与することができる。核酸は、直接又は適切な賦形剤と組み合わせて遺伝子治療に使用することができる。適するベクターは、特に、対応する遺伝子が結合された、弱められたアデノウイルスを含む。

【0022】

本発明のポリペプチド、特に、VAKITI-I及びVAKTI-IIは、抗体調製物又は抗体フラグメントのために用いることができる。これらは、適当な哺乳動物を免疫化することにより簡単に調製することができる。公知の操作によって、抗体はヒト化(humanized)されることができ、そのような抗体は、治療における使用のために用いることも可能である。抗体又は抗体フラグメントは、その後、プロテアーゼ阻害剤が毒性を持つ様式で発現される疾患の制御のために使用することができる。更に、本発明の核酸に相補的であるアンチセンス核酸は、プロテアーゼ阻害剤遺伝子の過剰発現において治療的使用において用いることもできる。

【0023】

本発明の化合物は、ペプチド又はヌクレオチドの公知の合成方法により簡単に調製することができる。遺伝子工学による化合物の調製も可能である。

【0024】

当業者は、本発明のポリペプチドのフラグメントも使用することが可能であることを認識するであろう。但し、それらはセリンプロテイナーゼ阻害剤の阻害性を維持するものである。当業者は、そのようなフラグメントを見つける方法を知っている。従って、これは、例えば、本発明の化合物の選択された酵素的切断により達成することができる。側鎖変性アミノ酸を使用することもできる。N-又はC-末端変性ポリペプチドも使用することができる。特に、リン酸化、糖化、メチル化、アセチル化、又は同様に変性されたポリペプチドを使用することができるが、但し、それらはセリンプロテイナーゼ阻害剤活性に実質的に影響を与えない。

10

20

30

40

50

【0025】

コドンの使用に従って変性されたトリプレット構造を有する本発明の核酸誘動体も使用することができる。加えて、本発明の核酸は、天然化合物、例えば、一般的に酵素による攻撃に対してより安定なデザインのアンチセンス構造を得るためのアンチセンス技術において使用される対応するSODN誘動体と比較してヌクレアーゼによる分解に対してより適しているものも含む。

【0026】

ポリペプチドと相同である構造も使用することができる。特に、それらは、アミノ酸が交換されたポリペプチド構造を含む。従って、例えば、高度保存領域における保存性アミノ酸置換は下記のように考えることができる：イソロイシン、バリン及びロイシンアミノ酸は他のこれらアミノ酸のいずれによっても交換することができ、アスパラギン酸はグルタミン酸へ及びその逆で交換することができ、グルタミンはアスパラギン酸へ及びその逆へ、セリンをトレオニンへ及びその逆へ交換することができる。高度には保存されていない領域での保存性アミノ酸置換は、下記のとおりである：イソロイシン、バリン及びロイシンのうちいずれのアミノ酸もこれらのアミノ酸のうちいずれかへ、アスパラギン酸はグルタミン酸へ及びその逆へ、グルタミンはアスパラギン酸へ及びその逆へ、セリンはトレオニンへ及びその逆へ、グリシンはアラニンへ及びその逆へ、アラニンはバリンへ及びその逆へ、ロイシン、イソロイシン又はバリンのうちいずれかのアミノ酸はメチオニンへ、リシンはアルギニンへ及びその逆は、アルギニン又はリシンの内のいずれかのアミノ酸はアスパラギン酸又はグルタミン酸のうちいずれかのアミノ酸へ、アルギニン又はリシンのうちいずれかのアミノ酸はヒスチジンへ、グルタミンはグルタミン酸へ及びその逆へ、及びアスパラギンはアスパラギン酸へ及びその逆へ変換することができる。

【0027】

本発明のペプチドの作用の態様は、下記の実施例に例示される。

【0028】

【実施例】

HF 7665によるプロテアーゼ阻害の測定

測定組成：

84 μ l 測定緩衝液 (0.1M HEPES、 pH 7.5; 0.5M NaCl)
 1 μ l トリプシン (1mg/ml in 1mM HCl, 20mM CaCl₂)
 5 μ l L-BABNA (6mg/ml N- -ベンゾイル-L-アルギニン-p-ニトロアニ
 リドハイドロクロライド)
 10 μ l プロテアーゼ阻害剤 (H₂O 中 10 μ M又は 75 μ g/ml HF 7665)

【0029】

反応は、クロモゾーム基質添加により始められ、基質転換は分光光度計により λ =405nmで観測された。5分後、10 μ lのプロテアーゼ阻害剤又は対応する参照が添加され更に吸収の経過が観察された。

【0030】

HF 7665は、最終濃度約1 μ M or 7.5 μ g/mlにおいてトリプシンへの阻害作用を有していることが示された。対応する分量のBSA (7.5 μ g/ml) 及びアセトニトリル/TFA (0.8% ACN/0.001% TFA)を用いた参照実験は、トリプシン阻害を示さなかった。更に、キモトリプシンにおけるHF 7665の阻害作用は同様の試験において観察されなかった。

【0031】

図3は、基質転換はHF 7665の添加後、トリプシン阻害により約30%減少したことを示している。

【配列表】

10

20

30

40

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Prof. Dr. Wolf-Georg Forssmann
- (B) STRASSE: Feodor-Lynen-Str. 31
- (C) ORT: Hannover
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 30625

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Serin-Proteinase-Inhibitoren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 34

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 177 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
 1                               5           10           15
Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
 20                               25           30
Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
 35                               40           45
Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
 50                               55           60
Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
 65                               70           75           80
Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
 85                               90           95
Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
 100                              105          110
Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
 115                              120          125
Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
 130                              135          140
Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Val Arg
 145                              150          155          160

```

30

40

Ser Ile Val Ser Leu Met Gly Asn Thr Gly Arg Leu Thr Ser Asn Ser
 165 170 175

Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 922 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

10

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Lys Ile Ala Thr Val Ser Val Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu
 1 5 10 15
 Ile Gln Asp Ala Ala Ser Lys Asn Glu Asp Gln Glu Met Cys His Glu
 20 25 30
 Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe Cys Pro Gln Asp Lys
 35 40 45
 Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile Asn Lys Cys Ala
 50 55 60
 Thr Cys Lys Met Ile Leu Glu Lys Glu Ala Lys Ser Gln Lys Arg Ala
 65 70 75 80
 Arg His Leu Ala Arg Ala Pro Lys Ala Thr Ala Pro Thr Glu Leu Asn
 85 90 95
 Cys Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile Cys Pro
 100 105 110
 Asp Tyr Tyr Glu Ala Val Cys Gly Thr Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Asn
 115 120 125
 Arg Cys Ala Leu Cys Ala Glu Asn Ala Lys Thr Gly Ser Gln Ile Gly
 130 135 140
 Val Lys Ser Glu Gly Glu Cys Lys Ser Ser Asn Pro Glu Gln Asp Val
 145 150 155 160
 Cys Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly Cys Thr
 165 170 175
 Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly Asn
 180 185 190
 Lys Cys Ala Met Cys Ala Glu Leu Phe Leu Lys Glu Ala Glu Asn Ala
 195 200 205
 Lys Arg Glu Gly Glu Thr Arg Ile Arg Arg Asn Ala Glu Lys Asp Phe
 210 215 220
 Cys Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe Cys Thr
 225 230 235 240

20

30

Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly Asn
 245 250 255
 Lys Cys Ala Leu Cys Ala Glu Ile Phe Lys Arg Arg Phe Ser Glu Glu
 260 265 270
 Asn Ser Lys Thr Asp Gln Asn Leu Gly Lys Ala Glu Glu Lys Thr Lys
 275 280 285
 Val Lys Arg Glu Ile Val Lys Leu Cys Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala
 290 295 300
 Lys Asn Gly Ile Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly
 305 310 315 320
 Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Leu Cys Ser Met Cys Gln Val Tyr
 325 330 335 10
 Phe Gln Ala Glu Asn Glu Glu Lys Lys Lys Ala Glu Ala Arg Ala Arg
 340 345 350
 Asn Lys Arg Glu Ser Gly Lys Ala Thr Ser Tyr Ala Glu Leu Cys Asn
 355 360 365
 Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala Cys Thr Arg Glu
 370 375 380
 Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly Asn Thr Cys
 385 390 395 400
 Ser Met Cys Glu Val Phe Phe Gln Ala Glu Glu Glu Glu Lys Lys Lys
 405 410 415 20
 Lys Glu Gly Glu Ser Arg Asn Lys Arg Gln Ser Lys Ser Thr Ala Ser
 420 425 430
 Phe Glu Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg
 435 440 445
 Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys
 450 455 460
 Met His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Arg Ala Arg Ala Lys Ala Lys Arg Glu Ala Ala Lys Glu Ile Cys
 485 490 495
 Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile Cys Thr Arg
 500 505 510 30
 Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly Asn Lys
 515 520 525
 Cys Ala Met Cys Ala Ser Val Phe Lys Leu Glu Glu Glu Glu Lys Lys
 530 535 540
 Asn Asp Lys Glu Glu Lys Gly Lys Val Glu Ala Glu Lys Val Lys Arg
 545 550 555 560
 Glu Ala Val Gln Glu Leu Cys Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn
 565 570 575
 Gly Arg Leu Pro Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp
 580 585 590

Gly Lys Ile His Gly Asn Thr Cys Ser Met Cys Glu Ala Phe Phe Gln
 595 600 605
 Gln Glu Ala Lys Glu Lys Glu Arg Ala Glu Pro Arg Ala Lys Val Lys
 610 615 620
 Arg Glu Ala Glu Lys Glu Thr Cys Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln
 625 630 635 640
 Asn Gly Lys Leu Phe Cys Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro
 645 650 655
 Asp Gly Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Ala Met Cys Lys Ala Val Phe
 660 665 670
 Gln Lys Glu Asn Glu Glu Arg Lys Arg Lys Glu Glu Glu Asp Gln Arg
 675 680 685 10
 Asn Ala Ala Gly His Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Thr Gln
 690 695 700
 Asp Glu Cys Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 705 710 715 720
 Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr
 725 730 735
 Asn Asn Gln Cys Thr Met Cys Lys Ala Lys Leu Glu Arg Glu Ala Glu
 740 745 750
 Arg Lys Asn Glu Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Asn Gly Thr Gly Ser Glu
 755 760 765 20
 Ser Gly Lys Asp Thr Cys Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly
 770 775 780
 Lys Leu Ile Cys Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly
 785 790 795 800
 Lys Thr His Gly Asn Lys Cys Thr Met Cys Lys Glu Lys Leu Glu Arg
 805 810 815
 Glu Ala Ala Glu Lys Lys Arg Lys Arg Met Lys Thr Gly Ala Ile Gln
 820 825 830
 Glu Lys Gly Ala Ile Gln Glu Lys Gly Ala Met Thr Lys Arg Ile Cys
 835 840 845
 Val Val Asn Phe Glu Ala Cys Arg Glu Met Glu Ser Leu Ser Ala Pro
 850 855 860 30
 Glu Lys Ile Thr Leu Phe Glu Ala His Met Ala Arg Cys Thr Ser Ile
 865 870 875 880
 Asn Val Leu Cys Val Arg Ala Ser Leu Ile Glu Lys Leu Met Lys Glu
 885 890 895
 Lys Arg Lys Met Lys Arg Asn Gln Val Ala Ser Pro Gln Ile Met Gln
 900 905 910
 Arg Met Ser Ala Val Asn Phe Glu Thr Ile
 915 920

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 55 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Lys	Asn	Glu	Asp	Gln	Glu	Met	Cys	His	Glu	Phe	Gln	Ala	Phe	Met	Lys	
1				5					10					15		
Asn	Gly	Lys	Leu	Phe	Cys	Pro	Gln	Asp	Lys	Lys	Phe	Phe	Gln	Ser	Leu	
			20					25					30			
Asp	Gly	Ile	Met	Phe	Ile	Asn	Lys	Cys	Ala	Thr	Cys	Lys	Met	Ile	Leu	
		35					40					45				
Glu	Lys	Glu	Ala	Lys	Ser	Gln										
	50					55										

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 68 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

20

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Glu	Ser	Gly	Lys	Ala	Thr	Ser	Tyr	Ala	Glu	Leu	Cys	Asn	Glu	Tyr	Arg	
1				5					10					15		
Lys	Leu	Val	Arg	Asn	Gly	Lys	Leu	Ala	Cys	Thr	Arg	Glu	Asn	Asp	Pro	
			20					25					30			
Ile	Gln	Gly	Pro	Asp	Gly	Lys	Val	His	Gly	Asn	Thr	Cys	Ser	Met	Cys	
		35				40						45				
Glu	Val	Phe	Phe	Gln	Ala	Glu	Glu	Glu	Glu	Lys	Lys	Lys	Lys	Glu	Gly	
	50					55					60					
Glu	Ser	Arg	Asn													
	65															

30

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 748 Basenpaare
 (B) ART: Nucleotid
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

40

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACGTGT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA GGTCAATTGT CAGCCTGATG	540
GGAAATACTG GGAGGCTAAC TTCAAATAGT AAGTAGGTGC TGTCTCTTTC CTTCTTAGGT	600
GGGAGCCTTG GAAGGAATTA ATTCTTGCTT TATGTGAAAT GGAATAACCA GTTACTGCC	660
ACTAATATGA AAAAGCTAAT TATAGTCTCT GAAACTGGAT CAGATTACTT TGGTGGTTAA	720
GATCTTTCAA TCTATTGCTG CTTTGTAT	748

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 3531 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

20

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

ATGCATGGAG TGGACCTGTA GCGACTTGC ATCGTCTTCA ACATGAAGAT AGCCACAGTG	60
TCAGTGCTTC TGCCCTTGGC TCTTTGCCCTC ATACAAGATG CTGCCAGTAA GAATGAAGAT	120
CAGGAAATGT GCCATGAATT TCAGGCATTT ATGAAAAATG GAAAACGTGT CTGTCCCCAG	180
GATAAGAAAT TTTTTCAAAG TCTTGATGGA ATAATGTTCA TCAATAAATG TGCCACGTGC	240
AAAATGATAC TGGAAAAAGA AGCAAAATCA CAGAAGAGGG CCAGGCATTT AGCAAGAGCT	300
CCCAAGGCTA CTGCCCAAC AGAGCTGAAT TGTGATGATT TTAAAAAAGG AGAAAGAGAT	360
GGGGATTTTA TCTGTCCTGA TTATTATGAA GCTGTTTGTG GCACAGATGG GAAAACATAT	420
GACAACAGAT GTGCACTGTG TGCTGAGAAT GCGAAAACCG GGTCCCAAAT TGGTGTAATA	480
AGTGAAGGGG AATGTAAGAG CAGTAATCCA GAGCAGGTGA TATGCAGTGC TTTTCGGCCC	540
TTTGTTAGAA ATGGAAGACT TGGATGCACA AGGGAAAAATG ATCCTGTTCT TGGTCTGAT	600
GGGAAGACGC ATGGCAATAA GTGTGCAATG TGTGCTGAGC TGTTTTAAA AGAAGCTGAA	660

30

AATGCCAAGC	GAGAGGGTGA	AACTAGAATT	CGACGAAATG	CTGAAAAGGA	TTTTTGCAAG	720
GAATATGAAA	AACAAGTGAG	AAATGGAAGG	CTTTTTTGTA	CACGGGAGAG	TGATCCAGTC	780
CSTGGCCCTG	ACGGCAGGAT	GCATGGCAAC	AAATGTGCC	TGTGTGCTGA	AATTTTCAAG	840
CGGCGTTTTT	CAGAGGAAAA	CAGTAAAAACA	GATCAAAAT	TGGGAAAAGC	TGAAGAAAAA	900
ACTAAAGTTA	AAAGAGAAAT	TGTGAAACTC	TGCAGTCAAT	ATCAAAATCA	GGCAAAGAAT	960
GGAATACTTT	TCTGTACCAG	AGAAAATGAC	CCTATTCTGT	GTCCAGATGG	GAAAATGCAT	1020
GGCAACTTGT	GTTCCATGTG	TCAAGTCTAC	TTCCAAGCAG	AAAATGAAGA	AAAGAAAAAG	1080
GCTGAAGCAC	GAGCTAGAAA	CAAAAGAGAA	TCTGGAAAAG	CAACCTCATA	TGCAGAGCTT	1140
TGCAATGAAT	ATCGAAAGCT	TGTGAGGAAC	GGAAAACCTG	CTTGCACCAG	AGAGAACGAT	1200
CCTATTCAGG	GCCCAGATGG	GAAAGTGCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGTTTTT	1260
TTCCAAGCAG	AAGAAGAAGA	AAAGAAAAAG	AAGGAAGGCG	AATCAAGAAA	CAAAAGACAA	1320
TCTAAGAGTA	CAGCTTCCTT	TGAGGAGTTG	TGTAGTGAAT	ACCGCAAATC	CAGGAAAAAC	1380
GGACGGCTTT	TTGCACCAG	AGAGAATGAC	CCCATCCAGG	GCCCAGATGG	GAAAATGCAT	1440
GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAGGCCTTC	TTTCAACAAG	AAGAAAGAGC	AAGAGCAAAG	1500
GCTAAAAGAG	AAGCTGCAAA	GGAAATCTGC	AGTGAATTTT	GGGACCAAGT	GAGGAATGGA	1560
ACACTTATAT	GCACCAGGGA	GCATAATCCT	GTCCGTGGAC	CAGATGGCAA	AATGCATGGA	1620
AACAAGTGTG	CCATGTGTGC	CAGTGTGTTC	AAACTTGAAG	AAGAAGAGAA	GAAAAATGAT	1680
AAAGAAGAAA	AAGGGAAAGT	TGAGGCTGAA	AAAGTTAAGA	GAGAAGCAGT	TCAGGAGCTG	1740
TGCAGTGAAT	ATCGTCTATTA	TGTGAGGAAT	GGACGACTCC	CCTGTACCAG	AGAGAATGAT	1800
CCTATTGAGG	GTCTAGATGG	GAAAATCCAC	GGCAACACCT	GCTCCATGTG	TGAAGCCTTC	1860
TTCCAGCAAG	AAGCAAAAGA	AAAAGAAAGA	GCTGAACCCA	GAGCAAAAGT	CAAAAGAGAA	1920
GCTGAAAAGG	AGACATGCGA	TGAATTTTCGG	AGACTTTTGC	AAAATGGAAA	ACTTTTCTGC	1980
ACAAGAGAAA	ATGATCCTGT	GCCTGGCCCA	GATGGCAAGA	CCCATGGCAA	CAAGTGTGCC	2040
ATGTGTAAGG	CAGTCTTCCA	GAAAGAAAAT	GAGGAAAGAA	AGAGGAAAGA	AGAGGAAGAT	2100
CAGAGAAATG	CTGCAGGACA	TGGTTCCAGT	GGTGGTGGAG	GAGGAAACAC	TCAGGACGAA	2160
TGTGCTGAGT	ATCGGGAACA	AATGAAAAT	GGAGACTCA	GCTGTACTCG	GGAGAGTGAT	2220
CCTGTACGTG	ATGCTGATGG	CAATCGTAC	AACAATCAGT	GTACCATGTG	TAAAGCAAAA	2280
TTGAAAGAG	AAGCAGAGAG	AAAAATGAG	TATTCTCGCT	CCAGATCAAA	TGGGACTGGA	2340
TCAGAATCAG	GGAAGGATAC	ATGTGATGAG	TTTAGAAGCC	AAATGAAAAA	TGGAAAACCT	2400
ATCTGCACTC	GAGAAAGTGA	CCCTGTCCGG	GGTCCAGATG	GCAAGACACA	TGGTAATAAG	2460
TGTACTATGT	GTAAGGAAAA	ACTGGAAAGG	GAAGCAGCTG	AAAAAAAAG	AAAGAGGATG	2520
AAGACAGGAG	CAATACAGGA	GAAAGGAGCA	ATACAGGAGA	AAGGAGCAAT	GACAAAGAGG	2580
ATCTGTGTGG	TGAATTTCGA	AGCATGCAGA	GAAATGGAAA	GCTTATCTGC	ACCAGAGAAA	2640
ATAACCTGT	TCGAGGCCCA	TATGGCAAGA	TGCACATCAA	TAAATGTGCT	ATGTGTCAGA	2700

10

20

30

40

GCATCTTTGA TCGAGAAGCT AATGAAAGAA AAAAGAAAGA TGAAGAGAAA TCAAGTAGCA 2760
 AGCCCTCAAA TAATGCAAAG GATGAGTGCA GTGAATTTTCG AAACCTATATA AGGAACAATG 2820
 AACTCATCTG CCCTAGAGAG AATGACCCAG TGCACGGTGC TGATGGAAAG TTCTATACAA 2880
 ACAAGTGCTA CATGTGCAGA GCTGTCTTTC TAACAGAAGC TTTGGAAAGG GCAAAGCTTC 2940
 AAGAAAACC ATCCCATGTT AGAGCTTCTC AAGAGGAAGA CAGCCCAGAC TCTTTCAGTT 3000
 CTCTGGATTG TGAGATGTGC AAAGACTACC GAGTATTGCC CAGGATAGGC TATCTTTGTC 3060
 CAAAGGATTT AAAGCCTGTC TGTGGTGACG ATGGCCAAAC CTACAACAAT CCTTGCATGC 3120
 TCTGTCTATG AAACCTGATA CGCCAAACAA ATACACACAT CCGCAGTACA GGGAAAGTGTG 3180
 AGGAGAGCAG CACCCAGGA ACCACCGCAG CCAGCATGCC CCCGTTTGAC GAATGACAGG 3240
 AAGATTGTTG AAAGCCATGA GGGAAAAAAT AAACCCAGT TTTGAATCAC CTACCTTCAC 3300
 CATCTGTATA TACAAAGAAT TTTTCGGAGC TTGTTTTATT TGCTATAGAA AACAAATACG 3360
 AGCTTTTGGG AATGGAATCA CTGATTTTCA GTCTTTTCCA TTTCTTTCCT CCTAGAATCT 3420
 GTGATCTGAG GGTATAAAGA CATTCCACC AAGTTTGAGC CCTCAAAATG TCCTGATTAC 3480
 AATGCTGTCT GTCCAACCTGC CTGTTCAATA AAAGTAAACT CAGCAGAAAA A 3531

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

His Glu Phe Gln Ala Phe Met Lys Asn Gly Lys Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Ser Glu Tyr Arg Lys Ser Arg Lys Asn Gly Arg Leu Phe
 1 5 10

10

20

30

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Asp Asp Phe Lys Lys Gly Glu Arg Asp Gly Asp Phe Ile
 1 5 10

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Ser Glu Phe Arg Asp Gln Val Arg Asn Gly Thr Leu Ile
 1 5 10

20

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Ser Ala Phe Arg Pro Phe Val Arg Asn Gly Arg Leu Gly
 1 5 10

30

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Ser Glu Tyr Arg His Tyr Val Arg Asn Gly Arg Leu Pro
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

10

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Lys Glu Tyr Glu Lys Gln Val Arg Asn Gly Arg Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Asp Glu Phe Arg Arg Leu Leu Gln Asn Gly Lys Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

30

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

Ser Gln Tyr Gln Asn Gln Ala Lys Asn Gly Ile Leu Phe
 1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

40

- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:
 Ala Glu Tyr Arg Glu Gln Met Lys Asn Gly Arg Leu Ser
 1 5 10
- (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:
- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:
 Asn Glu Tyr Arg Lys Leu Val Arg Asn Gly Lys Leu Ala
 1 5 10
- (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:
- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 13 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:
 Asp Glu Phe Arg Ser Gln Met Lys Asn Gly Lys Leu Ile
 1 5 10
- (2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:
- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid
- (xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:
 Pro Gln Asp Lys Lys Phe Phe Gln Ser Leu Asp Gly Ile Met Phe Ile
 1 5 10 15
 Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
 1 5 10 15

Asn Thr

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Leu Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
 1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

30

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

Thr Arg Glu His Asn Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
 1 5 10 15

Asn Lys

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Arg Met His Gly
 1 5 10 15

Asn Lys

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Glu Gly Leu Asp Gly Lys Ile His Gly
 1 5 10 15

Asn Thr

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

30

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Arg Gly Pro Asp Gly Lys Met His Gly
 1 5 10 15

Asn Leu

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
 1 5 10 15

Asn Lys

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Thr Arg Glu Asn Asp Pro Ile Gln Gly Pro Asp Gly Lys Val His Gly
 1 5 10 15

Asn Thr

20

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Asp Ala Asp Gly Lys Ser Tyr Asn
 1 5 10 15

Asn Gln

30

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 18 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

Thr Arg Glu Ser Asp Pro Val Arg Gly Pro Asp Gly Lys Thr His Gly
 1 5 10 15

Asn Lys

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Ala Thr
 1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

30

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Ala Leu
 1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

40

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Ala Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Ser Met
1

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 2 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Thr Met
1

【 図 1 】

図1
VAKTI-1 cDNA及びアミノ酸配列への翻訳

```

Frame 2      M K I A
            10 19 28 37 46 55
ATG CAT GGA GTC GAG CAG TAG GCG ACT TGC ATC GTC TTC AAC ATG AAG ATA GCC
10 19 28 37 46 55
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
T V S V L L P L A L C L I Q D A A S I K N
ACA GTG TCA GTC CTT CTG CCC TTG GCT CTT TGC CTC ATA CAA GAT GCT GCC AGT AAG AAT
64 73 82 91 100 109
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
E D Q E M C H E F Q A F H K N G K L E C
GAA GAT CAG GAA ATG TGC CAT GAA TTT CAG GCA TTT ATG AAA AAT GGA AAA CTG TTC TGT
124 133 142 151 160 169
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
P Q D K K F F Q S L D G I M F I N K C A
CCC CAG GAT AAG AAA TTT TTT CAA AGT CTT GAT GGA ATA ATG TTC ATC AAT AAA TGT GCC
184 193 202 211 220 229
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
T C R M I L E K E A K S Q I K R A R H L A
ACG TGC AAA ATG ATA CTG GAA AAA GAA GCA AAA TCA CAG AAG AGG GCC AGG CAT TTA GCA
244 253 262 271 280 289
R A P K A T A P T E L N C D D F K K G E
AGA GAT CCC AAG GCT ACT GCC CCA ACA GAG CTG AAT TGT GAT TTT AAA AAG GGA GAA
304 313 322 331 340 349
R D G D F I C P D Y Y E A V C G T D G K
AGA GAT GGG GAT TTT ATC TGT CTT GAT TAT TAA GCT GGT TGT TGT ACA GAT GGG AAA
364 373 382 391 400 409
T Y D N R C A L C A E N A K T G S Q I G
ACA TAT GAC AAC AAG TGT GCA CTG TGT GCT GAG AAT GCG AAA ACC GGG TCC CAA ATT GGT
424 433 442 451 460 469
V K S E G E C K S S N P E Q V R S I V S
GTA AAA AGT GAA GGG GAA TGT AAG ACC AGT AAT CCA GAG CAG GAT GTA TGC AGT GCT TTT
484 493 502 511 520 529
L M G N T G E R L T S N S K STOP
CTG ATG GGA AAT ACT GAG AGG CTA ACT TCA AAT AGT AAG TAG GTG GTC CAG TCC TCT TCC TTC
544 553 562 571 580 589
TFA GGT GGG ACC CTT GGA AGG AAT TAA TTC TTG CTT TTT GTG AAA TGG AAT ACC CAG TAA
604 613 622 631 640 649
CTG CCC ACT AAT ATG AAA AAG CTA ATT AIA GTC TCT GAA ACT GGA TCA GAT TAC TTT GGT
664 673 682 691 700 709
GGT TAA GAT CTT TCA ATC TAT TGC TGT TTT GTA T
724 733 742 749

```

【 図 2 】

図2
VAKTI-2 cDNA及びアミノ酸配列への翻訳

```

Frame 2      M K I A
            10 19 28 37 46 55
ATG CAT GGA GTC GAG CAG TAG GCG ACT TGC ATC GTC TTC AAC ATG AAG ATA GCC
10 19 28 37 46 55
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
T V S V L L P L A L C L I Q D A A S I K N
ACA GTG TCA GTC CTT CTG CCC TTG GCT CTT TGC CTC ATA CAA GAT GCT GCC AGT AAG AAT
64 73 82 91 100 109
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
E D Q E M C H E F Q A F H K N G K L E C
GAA GAT CAG GAA ATG TGC CAT GAA TTT CAG GCA TTT ATG AAA AAT GGA AAA CTG TTC TGT
124 133 142 151 160 169
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
P Q D K K F F Q S L D G I M F I N K C A
CCC CAG GAT AAG AAA TTT TTT CAA AGT CTT GAT GGA ATA ATG TTC ATC AAT AAA TGT GCC
184 193 202 211 220 229
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
T C R M I L E K E A K S Q I K R A R H L A
ACG TGC AAA ATG ATA CTG GAA AAA GAA GCA AAA TCA CAG AAG AGG GCC AGG CAT TTA GCA
244 253 262 271 280 289
トリプシン カザールドメイン
R A P K A T A P T E L N C D D F K K G E
AGA GAT CCC AAG GCT ACT GCC CCA ACA GAG CTG AAT TGT GAT TTT AAA AAG GGA GAA
304 313 322 331 340 349
R D G D F I C P D Y Y E A V C G T D G K
AGA GAT GGG GAT TTT ATC TGT CTT GAT TAT TAA GCT GGT TGT TGT ACA GAT GGG AAA
364 373 382 391 400 409
T Y D N R C A L C A E N A K T G S Q I G
ACA TAT GAC AAC AAG TGT GCA CTG TGT GCT GAG AAT GCG AAA ACC GGG TCC CAA ATT GGT
424 433 442 451 460 469
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
V K S E G E C K S S N P E Q V R S I V S
GTA AAA AGT GAA GGG GAA TGT AAG ACC AGT AAT CCA GAG CAG GAT GTA TGC AGT GCT TTT
484 493 502 511 520 529
R F F V R N G R L G C T R E N D P V L G
CGG CCC TTT GGT AAG AAT GGA AGA CTT GCA TGC ACA AGG GAA AAT GAT CTT GCT GCT GCT
544 553 562 571 580 589
F D G K T H G N K C A H C A E L F L K E
CCT GAT GGG AAG ACG CAT GGC AAT AAG TGT GCA ATG TGT GCT GCA CTG TTT TTA AAA GAA
604 613 622 631 640 649
A E N A K R E G E T R I R R N A E K D F
GCT GAA AAT GCC AAG CCA GAG GGT GAA ACT AGA ATT CCA GCA AAT GCT GAA AAG GAT TTT
664 673 682 691 700 709
|-----MEMO-1-----|-----HF6479-----|
*
C K E Y E K Q V R N G R L F C T R E S D
TGC AAG GAA TAT GAA AAA CAA GTG AAG AAT GGA AGG CTT TTT TGT TCA CCG GAG AGT GAT
724 733 742 751 760 769
F V R G F D G R N H G N K C A L C A E I
CCA CCG CTT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT GCT
784 793 802 811 820 829
F K R R P S E E N S K T D Q N L G K A E
TTC AAC CCG CGT TTT TCA GAG GAA AAC AGT AAA ACA GAT CAA AAT TTT GGA AAA GCT GAA
844 853 862 871 880 889

```

10

20

【図3】

繰り返し 4

E K T K V K R E I V K L C S Q V Q N Q A
GAA AAA ACT AAA GTT AAA AGA GAA ATT GTG AAC CTC TGC AGT CAA TAT CAA AAT CAG CGA
904 913 922 931 940 945

K N C I L F C T R E R D F I R G E D G K
AAG AAT GGA AFA CTT TTC TCT ACC AGA GAA AAT GAC CCT ATT GGT CCA GAT GGG AAA
964 973 982 991 1000 1009

N H G N L C S M C Q V Y T C C A A G A A A T G A A G A A A C
ATG CAT GGC AAC GTG TGT TCC ATG TGT CAA GTC TAC TTC CAA GCA GAA AAT GAA GAA AAC
1024 1033 1042 1051 1060 1069

K K A E A R A R N K R E S G K A F S Y A
AAA AAG GCT GAA GCA CGA GCT AGA AAC AAA AGA GSA TCT GCA AAA GCA ACC TCA TAT GCA
1084 1093 1102 1111 1120 1129

繰り返し 5

E L C H E Y R K L V R N G K L A C T R E
GAG CTT TCC AAT GAA TAT CAA AAG CTT GTG AGC AAC GSA AAA CTT CCT TCC ACC AGA GAG
1144 1153 1162 1171 1180 1189

N D P I Q G F D G K V H G N T C S M C E
AAC GAT CCT ATT CAG CGC CCA GAT GGG AAA GTC CAC GGC AAC ACC TCC TCC ATG TGT GAG
1204 1213 1222 1231 1240 1249

V F F O A S E E E K K K K E E G E S R N I K
GTT TTT TTC CAA GCA GAA GAA GAA AAA AAG AAG AAG GAA GGC GAA TCC ACR AAC AAA
1264 1273 1282 1291 1300 1309

繰り返し 6

R O S K S T A S P F E D L C S E Y R K S R
AGA CAA TCT AAT ACT ACA GCT CCT TTT GAG GAG TGT TGT AGT GAA TAC GGG AAA TCC AGG
1324 1333 1342 1351 1360 1369

K N G R L F C T R E N D P I Q G P D G K
AAA AAC GGA CGG CTT TTT TGC ACC AGA GAG AAT GAC CCC ATC CAG GGC CCA GAT GGG AAA
1384 1393 1402 1411 1420 1429

N H G N T C S M C E A F F Q Q E E R A R
ATG CAT GGC AAC ACC TCC ATG TGT GAG GGC TTT TTT CAA CAA GAA GAA GCA GCA GAA
1444 1453 1462 1471 1480 1489

繰り返し 7

A K A K R E A A K E I C S E F R D Q V R
GCA AAG CCT AAA AGA GAA CCA GCT AAG AAG AAT TGC AGT GAA TTT CGG AAC CAA GTG AGG
1504 1513 1522 1531 1540 1549

E G V L V T S R F H M F V R F D G F M
AAT GGA CCA CTT ATA TGC ACC AGG GAG CQT AAT CCT GTC CQT GSA CCA GAT GGC AAA ATG
1564 1573 1582 1591 1600 1609

H G N R K A M C A S V F K L E E E E K K
CAT GCA AAC AAG TGT CCG ATC TGT GGC AGT GTG TTC AAA CTT GAA GAA GAA GAG AAG AAA
1624 1633 1642 1651 1660 1669

N D K E E K G K V E A E K V K R E A V Q
AAT GAT AAA GAA GAA GAA GGG AAT GGT GAG CTT GAA AAA GTT AAG AAG GAA GCA GTT CAG
1684 1693 1702 1711 1720 1729

繰り返し 8

E L C S E Y R H Y V R N G R L P C T R E
GAG CTG TGC AGT GAA TAT CCT CAT TAT GTG AGG AAT GGA CGA CTC CCC TGT ACC AGA GAG
1744 1753 1762 1771 1780 1789

【図4】

N D P I E G L D G K I H G N T C S M C E
AAT GAT CCT ATT GAG GGT CTA GAT GGG AAA ATC CAC GGC AAC ACC TGC TCC ATG TGT GAA
1804 1813 1822 1831 1840 1849

A F F O O E A K E K E R A E P R A K V K
GCC TTC TTC CAG CAA GAA CCA AAA GAA AAA GAA GAA GCT GAA CCC AGA GCA AAA GTC AAA
1864 1873 1882 1891 1900 1909

繰り返し 9

H E A E K E T C G E F R R L L Q N G K L
AGA GAA GCT GAA AAG GAG ACA TGC GAT GAA TTT CGG AGA CTT TTG CAA AAT GGA AAA CTT
1924 1933 1942 1951 1960 1969

F C T R E N D P V R S F D G K T H G N K
TTC TCC ACA AGA GAA AAT GAT CCT GTG CQT GGC CCA GAT GGC AAC ACC CMT GGC AAG AAG
1984 1993 2002 2011 2020 2029

C A M C K A V F Q K E N Y E R K R K E E
TGT GCC ATG TGT AAG GCA GTC TTC CGG AAA GAA GAA GAT GAG GAA AGA AAG AGG AAA GAA GAG
2044 2053 2062 2071 2080 2089

E D Q R N A A G H G S S G G G G G N T O
GAA GAT CAG AGA AAT GCT GCA GGA CAT GGT TCC AGT GGT GGT GGA GGA GAA RAC ACT CAG
2104 2113 2122 2131 2140 2149

繰り返し 10

D E C A E Y R E Q M K N G R L S C T R E
GAC GAA TGT GCT GAG TAT CCG GAA CAA ATC AAT GGA AGL CAC AGC TCC ACC TGT ACT GGG GAG
2164 2173 2182 2191 2200 2209

S D F V R D A D G K S Y N N Q C T M C K
AGT GAT CCT GTA CQT GAT CCT GAT GGC AAA TCC TAC AAC AAT CAG TGT ACC ATG TGT AAA
2224 2233 2242 2251 2260 2269

A K L E R E A E R K N E Y S R S R S N G
GCA AAA TTG GAA AGA GAA CCA GAG AGA AAA AAT GAG TAT TCT GCT ACC AGA TCA AAT GGG
2284 2293 2302 2311 2320 2329

繰り返し 11

T G S E S G K D T C D E F I R S Q M K N G
ACT GGA TCA GAA TCA GGG AAG GAT ACA TGT GAT GGT TTA ACA AGC CAA ATG AAA AAT GGA
2344 2353 2362 2371 2380 2389

R L I C T K E S D P V R G P D G K F H G
AAA CTT ATC TGC ACT CCA GAA AGT GAC CCT GTC CGG GGT CCA GAT GGC AAC AAG CAA CAT GGT
2404 2413 2422 2431 2440 2449

N K C F M L C K E K L E R E A A E K K R K
AAT AAG TGT ACT ATC TGT AAG GAA AAA CTG GAA AGG GAA GCA GCT GAA AAA AAA AAG AAG
2464 2473 2482 2491 2500 2509

R M K T G A I O E K G A I O E K G A H T
AGG ATG AAG ACA GCA ATA CAG GAG AAA GAA GCA ATA CAG GAG AAA GCA GCA GCA ATG ACA
2524 2533 2542 2551 2560 2569

K R I C V V N F E A C R E M E S L S A P
AAG AGG ATC TGT CTC GTS AAT TTC GAA GCA TCC AGA GAA AAT GCA AAA ATG GAA AAC TTA TCT GCA CCA
2584 2593 2602 2611 2620 2629

【図5】

E K I T L F E A H M A R C T S I N V L C
GAG AAA ATA ACC CTG TTC GAG GCC CAT ATG GCA AGA TGC ACA TCA ATA AAT GTG CTA TGT
2644 2653 2662 2671 2680 2689

V R A S L I E K L M K E K R K M K R N Q
CTC AGA CCA TCT TTG ATC GAG AAG CTA ATG AAA GAA AAA AAG AAG AAG AAA AAT CAA
2704 2713 2722 2731 2740 2749

V A S F O I M O R H S A V N F I T T STOP
GTA CCA AGC CCT CAA ATA ATG CAA AGG ATG ACT GCA CTA AAT TTC GAA ACT ATA TAA GGA
2764 2773 2782 2791 2800 2809

ACA ATG AAC TCA TCT GCC CTA GAG AGA ATG ACC CAG TGC AGC GTG CTG ATG GAA AGT TCT
2824 2833 2842 2851 2860 2869

ATA CAA ACA AGT CCT ACA TGT GCA GAG CTG TCT TTA CAG AAG CTT TGG AAA GGG CAA
2884 2893 2902 2911 2920 2929

AGC TTC AAG AAC AAC CAT CCC ATG TTA GAG CTT CTC AAG AGG AAG ACA GGC CAG ACT CTT
2944 2953 2962 2971 2980 2989

TCA GTT CTC TGG ATT CTG AGA TGT GCA AAG ACT ACC GAG TAT TCC CCA GGA TGG CCT ATC
3004 3013 3022 3031 3040 3049

TTT GTC CAA AGG ATT TAA AGC CTG TCT GTG GTG AGC ATG GCC AAA CCT ACA ACA ATC CTT
3064 3073 3082 3091 3100 3109

GCA TGC TCT GTC ATG AAA ACC TGA TAC CCC AAA CAA ATA CAC ACA TCC GCA GTA CAG GSA
3124 3133 3142 3151 3160 3169

AGT GTG AGG AGA GCA GCA CCC CAG GAA CCA CCG CAG CCA GCA TCC CCC CCT TGT ACC AAT
3184 3193 3202 3211 3220 3229

GAC AGG AAG AAT GTT GAA AGC CAT GAG GAA AAA AAT AAA CCC CAG TTT TGA ATC ACC TAC
3244 3253 3262 3271 3280 3289

CIT CAC CAT CTG TAT ATA CAA AGA ATT TTT CGG AGC TTG TTT TAT TTC TCA TAG AAA ACA
3304 3313 3322 3331 3340 3349

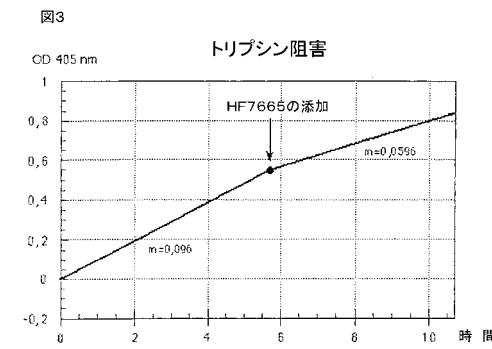
ATA CAG AGC TTT TGG GAA TGG AAT CAC TGA TTT TCA GTC TTT TCC ATT TCT TTC CTC CTA
3364 3373 3382 3391 3400 3409

GAA TCT GTG ATC TGA GGG TAT AAA GAC ATT TCC ACC AAG TTT GAG CCC TCA AAA TGT CCT
3424 3433 3442 3451 3460 3469

ポリアデニル化シグナル
GAT TAC AAT GCT GTC TGT CCA ACT GCC TST TCA ATA AAA GTA AAC TCA GCA GAA AAA...
3484 3493 3502 3511 3520 3529

..... HF(A)-Tail

【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 K 14/81 (2006.01) C 0 7 K 14/81

(72)発明者 スタンドカー ルジャー
ドイツ連邦国、ハノーファー D - 3 0 6 2 5、ドーマイヤー ヴェグ 2 5
(72)発明者 クレウツマン ペーター
ドイツ連邦国、マクデブルク D - 3 9 1 1 6、ラウテンブレイト 1 1

審査官 長井 啓子

(56)参考文献 特開平 1 - 0 2 7 4 7 3 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 1 5 6 7 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C12N 15/00
SwissProt/PIR/GeneSeq
GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq
BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)