

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-501605

(P2007-501605A)

(43) 公表日 平成19年2月1日(2007.2.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00 Z N A A	2 G O 4 1
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53 D	4 B O 2 4
G O 1 N 27/62 (2006.01)	G O 1 N 27/62 V	4 B O 6 3
C O 7 K 14/47 (2006.01)	C O 7 K 14/47	4 B O 6 4
C O 7 K 16/18 (2006.01)	C O 7 K 16/18	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 344 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-522332 (P2006-522332)	(71) 出願人	504289071
(86) (22) 出願日	平成16年8月6日 (2004.8.6)		ジェノバ・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月7日 (2006.4.7)		GENOVA LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/008860		英国領バーミューダ、エイチエム12、ハ
(87) 国際公開番号	W02005/015206		ミルトン、ビクトリア・ストリート22番
(87) 国際公開日	平成17年2月17日 (2005.2.17)		、キャノンズ・コート
(31) 優先権主張番号	60/493, 985	(71) 出願人	597011463
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003.8.8)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
(31) 優先権主張番号	60/493, 599		ュトラーセ 35
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003.8.8)	(74) 代理人	100062144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	60/493, 867	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003.8.8)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 心血管疾患に関連する分泌ポリペプチド種

(57) 【要約】

本発明は、心血管疾患を有する患者の血漿において増加したレベルで循環するヒト分泌型ポリペプチドを開示する。本発明はまた、診断、予後および創薬のための、これらポリペプチド、それらをコードするポリヌクレオチド、およびこれらのポリペプチドに特異的な抗体を含む組成物の使用方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象において心血管疾患をスクリーニングおよび／または診断する方法であって、

a) 前記対象の生体サンプルにおけるポリペプチドのレベルを検出および／または定量するステップ、なお、このポリペプチドは

i) 心血管疾患血漿ポリペプチド (CPP) 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

ii) CPP 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも 75% の配列同一性を有する変異体；および

iii) 少なくとも 10 アミノ酸長の、上記 i) または ii) で定義したようなポリペプチドの断片

から選択される；

b) 前記レベルを対照サンプルのレベルと比較するステップ

を含み、対照レベルに対する前記レベルの上昇が心血管疾患の指標となる、方法。

【請求項 2】

対象において心血管疾患を予測する方法であって、

a) 前記対象の生体サンプルにおけるポリペプチドのレベルを検出および／または定量するステップ、なお、このポリペプチドは

i) 心血管疾患血漿ポリペプチド (CPP) 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

ii) CPP 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも 75% 配列同一性を有する変異体；および

iii) 少なくとも 10 アミノ酸長の、上記 i) または ii) で定義したようなポリペプチドの断片

から選択される；

b) 前記レベルを対照サンプルのレベルと比較するステップ

を含み、対照レベルに対する前記レベルの上昇が心血管疾患発症の危険性を示す、方法。

【請求項 3】

前記心血管疾患が冠動脈疾患 (CAD) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記生体サンプルが血漿である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記方法が *ex vivo* で行われる、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記ポリペプチドが質量分析により検出および／または定量される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ポリペプチドが酵素免疫測定法により検出および／または定量される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

心血管疾患血漿ポリペプチド (CPP) 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含み、異種ポリペプチド配列と融合された、単離されたポリペプチド。

【請求項 9】

CPP 149～402 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドと選択的に結合する、抗心血管疾患血漿ポリペプチド (CPP) 抗体。

【請求項 10】

抗体を心血管疾患血漿ポリペプチド (CPP) に結合する方法であって、

i) 抗体結合を可能にする条件下で、請求項 9 に記載の抗体を生体サンプルと接触させ

10

20

30

40

50

るステップ；

i i) 混入物を除去するステップを含む、方法。

【請求項 1 1】

前記抗体が標識基と結合している、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記生体サンプルがヒト血漿である、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 3】

心血管疾患血漿ポリペプチド (C P P) モジュレーターを同定する方法であって、

i) 試験化合物を C P P 1 4 9 ~ 4 0 2 からなる群から選択されるポリペプチドと、少なくとも 1 つの C P P 生物活性が許容される条件下で接触させるステップ； 10

i i) 前記の少なくとも 1 つの C P P 生物活性のレベルを判定するステップ；

i i i) 前記レベルを、前記試験化合物を含まない対照サンプルのレベルと比較するステップ；および

i v) 心血管疾患の予防および／または治療処置のための C P P モジュレーターとしてのさらなる試験に向け、前記レベルを変化させる試験化合物を選択するステップを含む、方法。

【請求項 1 4】

C P P 1 5 4、1 5 5、1 8 1 ~ 1 9 2、1 9 7、1 9 8、2 1 0、2 1 4、2 5 8 ~ 2 6 8、2 7 3、2 7 5 ~ 2 8 9、2 9 2、2 9 4 ~ 2 9 7、3 0 2 ~ 4 0 2 からなる群から選択される心血管疾患血漿ポリペプチド (C P P) のアミノ酸配列を有する、単離されたポリペプチド。 20

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載のポリペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項 1 6】

心血管疾患のモジュレーターを同定する方法であって、

(a) 心血管疾患に罹患しやすい、または心血管疾患に罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；

(b) 心血管疾患に罹患しにくい、または心血管疾患に罹患していない、対応する対照非ヒト動物に (a) の候補薬剤を投与するステップ； 30

(c) ステップ (a) の非ヒト試験動物から得られた生体サンプルとステップ (b) の対照動物から得られた生体サンプルにおける、

i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

i i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも 7 5 % の配列同一性を有する変異体；および

i i i) 少なくとも 1 0 アミノ酸長の、上記 i) または i i) で定義したようなポリペプチドの断片

から選択されるポリペプチドのレベルを検出および／または定量するステップ；および 40

(d) ステップ (c) のポリペプチドのレベルを比較するステップを含む、非ヒト試験動物から得られた生体サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルの、対照動物から得られた生体サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルへの移行が、その候補薬剤が心血管疾患のモジュレーターであることを示す、方法。

【請求項 1 7】

心血管疾患に罹患しやすい、または心血管疾患に罹患している非ヒト試験動物が

i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

i i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも 50

も 75 % の配列同一性を有する変異体；および

i i i) 少なくとも 10 アミノ酸長の、上記 i) または i i) で定義したようなポリペプチドの断片

から選択されるポリペプチドの血漿レベルの増加を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

心血管疾患を有している、または心血管疾患を発症する危険性を有している対象の薬剤による処置の有効性をモニタリングするための方法であって、

(a) その薬剤の投与前にその対象から投与前生体サンプルを得ること；

(b) 前記対象の生体サンプルにおける、

i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から 10
選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；

i i) 表 3 に挙げられているアミノ酸配列 (C P P 1 4 9 ~ 4 0 2) からなる群から
選択されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なく
とも 75 % の配列同一性を有する変異体；および

i i i) 少なくとも 10 アミノ酸長の、上記 i) または i i) で定義したようなポリ
ペプチド

から選択されるポリペプチドのレベルを検出および／または定量すること；

(c) その対象から 1 以上の投与後生体サンプルを得ること；

(d) その投与後サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルを検出すること；

(e) その投与前サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルを、その投与後サンプル 20
におけるそのポリペプチドのレベルと比較すること；および

(f) それに応じて、その薬剤の投与を調整すること
を含む、方法。

【請求項 19】

胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症状の処
置のための方法であって、前記疾病を患うヒトを含む哺乳類に有効量の C P P 2 3 2 ポリ
ペプチドを投与することを含む、方法。

【請求項 20】

前記腸管運動障害が、過敏性腸症候群、糖尿病、胃不全麻痺、食道痙攣、ヒルシスプル
ング病、慢性腸偽閉塞、硬皮症およびアカラシアからなる群から選択される胃腸運動障害 30
である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記の腸運動障害に関連する症候が、嚥下困難、胸やけ、ガス、膨満感、悪心、嘔吐、
便秘および下痢からなる群から選択される症候である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症状のモ
ジュレーターを同定する方法であって、

i) 試験化合物を C P P 2 3 2 と、C P P 2 3 2 生物活性が許容されるサンプル条件下
で接触させるステップ；

i i) 前記 C P P 2 3 2 生物活性のレベルを判定するステップ； 40

i i i) 前記レベルを、前記試験化合物を含まない対照サンプルのレベルと比較するス
テップ；および

i v) 胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症
状心血管疾患の予防および／または治療処置のための C P P 2 3 2 モジュレーターとして
のさらなる試験に向け、前記レベルを変化させる試験化合物を選択するステップ
を含む、方法。

【請求項 23】

C P P 2 3 2 生物活性のレベルが表 4 に示される 1 以上の遺伝子の発現レベルを判定す
ることにより測定される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

胆石またはセリアック病の予後または診断のための方法であって、C P P 2 3 2 の血漿レベルを検出することを含み、レベルの上昇が胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症状の指標となる、方法。

【請求項 2 5】

胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症状の予後または診断のための方法であって、

i) 対象から得られる好適な組織のサンプルにおいて、表 4 に示される少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルを検出して第一の値を得ること；および

i i) その第一の値を無病対象からの前記遺伝子の発現レベルと比較することを含み、無病対象からのサンプルに比した場合の、対象サンプルにおける発現レベルの大小が、その患者が胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動障害に関連する症候および症状に罹りやすいか、または罹患していることを示す、方法。

10

【請求項 2 6】

表 4 に示される少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つの遺伝子の発現レベルが検出される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 C P P 2 3 2 が、配列番号 7 0 6 に示されるアミノ酸配列に対して 1 以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも 7 5 % の配列同一性を有する変異体である、請求項 1 9 ~ 2 6 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

本発明は、心血管疾患を有する個体の血漿において示差的に分泌されるポリペプチド種、そのようなポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド、その多型変異体、ならびに心血管疾患診断のため、および創薬のための検出アッセイにおける該核酸およびポリペプチドまたはその組成物の使用に関する。

【0 0 0 2】

心血管疾患は、あらゆる先進工業国において重大な健康危機である。冠動脈疾患 (C A D) は、アテローム性動脈硬化症または動脈硬化を特徴とする。アテローム性動脈硬化症は、最も有病率の高い心血管疾患で、心臓発作、卒中および四肢壊疽の主因であり、そのため、米国では主要な死因となっている。アテローム性動脈硬化症は、多くの細胞種および分子的因子が関与する複雑な疾病である (例えば、Ross, 1993, Nature 362: 801-809 に記載)。普通の場合では、動脈壁の内皮および平滑筋細胞 (S M C) の損傷に対する防御応答は、炎症に先行し、かつ、炎症を伴う繊維脂肪および繊維病変または斑の形成よりなっている。アテローム性動脈硬化症の進行病変は、関連する動脈の閉塞であり、多くの異なる形態の損傷に対する過剰な炎症性の繊維増殖応答に起因すると考えられている。血管内皮の損傷または機能不全は、個体がアテローム動脈硬化性心血管疾患の加速的進行を受けやすい多くの症状に共通した特徴である。

30

【0 0 0 3】

アテローム斑が関連する血管を閉塞させ、血流を制限するために、虚血が起こる。虚血は、灌流が不十分なために起こる器官の組織への酸素供給の欠乏を特徴とする状態である。このような不十分な灌流には、アテローム動脈硬化性もしくは再狭窄性病変、貧血または卒中をはじめとする多くの自然原因が考えられる。心臓虚血の最も多い原因は、心外膜冠動脈のアテローム動脈硬化性疾患である。アテローム性動脈硬化症では、これらの脈管の内腔が小さくなることによって、基礎的状态での心筋灌流の絶対減少が起こるか、または流量要求が増大した際に灌流の適切な増加が制限される。冠血流量は、動脈血栓、痙攣、および、まれに、冠動脈塞栓、ならびに、梅毒性大動脈炎が原因で起こる入口部狭窄によっても制限され得る。肺動脈から左冠動脈前下行枝の異常起始のような先天性異常が幼児期の心筋虚血および梗塞の原因と考えられているが、成人ではこのことが原因で起こる

40

50

ことは非常にまれである。

【0004】

心筋虚血は、高血圧症または大動脈狭窄が原因で起こる重篤な心室肥大において見られるような、心筋酸素要求が異常に高まった場合にも起こり得る。後者は、冠動脈アテローム性動脈硬化症によって起こるものと区別できないアンギナを伴う可能性がある。極度に重症の貧血の場合またはカルボキシヘモグロビンの存在下で見られるような、血液の酸素運搬能の低下が、心筋虚血の原因であることがまれにある。虚血には、しばしば、左心室肥大による酸素要求の増大や冠動脈アテローム性動脈硬化症に伴う酸素供給の減少のような2つ以上の原因が共存している。

【0005】

広範囲にわたる臨床研究によって、心血管疾患の危険性を高める因子が確認された。これらの危険因子のうち、年齢、性別および家族歴のような一部のものは変えることのできないものである。他の危険因子としては、以下のものが挙げられる：喫煙、高血圧、高脂脂肪食および高コレステロール食、糖尿病、運動不足、肥満症およびストレス。

【0006】

幸いにも、多くの誘因は、ライフスタイルの変化を通じて制御可能なものである。喫煙者の心血管疾患の危険性は、非喫煙者の2倍を上回っている。これまでの喫煙量には関係なく、喫煙を止めることで、疾患を発症する危険性が急速に低下する。血清コレステロールレベルは、心血管疾患の有病率と直接関連しており、高血圧症または高血圧は重要な危険因子である。物理的活性によって、種々の機構を通じて心血管疾患を発症する危険性が低下すると仮定されており、その活性により心筋酸素供給が増大し、酸素要求が低下し、かつ、心筋収縮が促進され、その電気インパルスの安定性が高まる。酸素要求および心筋運動の低下は、安静時の心拍数および血圧の低下により示される。物理的活性により、冠動脈の径が大きくなり、引き延ばし能力が高まり、側副動脈形成が増加し、かつ、冠動脈アテローム性動脈硬化症の進行速度も低下する。活性により、肥満症および血清脂肪酸が減少する。

【0007】

安静時では、心血管疾患の目立った症候はないが、活性またはストレスが高まったときに胸部圧迫感のような症候が起こり得る。現れる他の最初の徴候としては、胸やけ、悪心、嘔吐、しびれ、息切れ、ひどい冷や汗、原因不明の疲労および不安感がある。心血管疾患のより重篤な症候が、胸痛（狭心症）、調律異常（不整脈）、卒中または心臓発作（心筋梗塞）である。卒中および心臓発作は、脳組織および心臓組織各々での動脈閉塞に起因する。症候が異なるため、患者によって選択する検査および処置が全く異なる。

【0008】

心血管疾患の範囲および重篤性の判定に有用な診断テストとしては、心電図（EKG）、負荷試験、核医学検査、冠動脈血管造影、安静時EKG、EKG多面的情報診断指標、ホルターモニター、遅延電位、EKGマッピング、心エコー図、タリウムスキャン、PET、MRI、CT、血管造影図およびIVUSが挙げられる。さらなる危険因子対策および有用な診断法も一般的であり、医療分野の技術を有する者によって用いられることが最良である。疾患の重症度に応じて、多くの異なる治療的アプローチがある。多くの人にとって、心血管疾患は、ライフスタイルの変化および投薬によって管理される疾患であるが、手術の必要性を示すより重篤な診断もある。

【0009】

虚血性アテローム性動脈硬化症の処置への外科アプローチとしては、バイパス移植術、冠動脈血管形成術、レーザー血管形成術、アテローム切除術、動脈内膜切除術および経皮経管血管形成術（PCPTA）が挙げられる。これらのアプローチ後の再狭窄（閉塞が再発し、さらに悪化することが多い）による再発率は非常に高い（30～50%）。再狭窄の多くは、さらなる炎症、平滑筋蓄積および血栓症によるものと思われる。心血管疾患へのさらなる治療的アプローチには、虚血性心疾患および四肢疾患のような症状において脈管形成を促す処置も加えられている。

10

20

30

40

50

【0010】

大部分のCADおよび心血管疾患の症候の性質が明らかではないため、確定診断は難しい。より定量的な診断方法では、個体間の変動と個々人の測定値間の変動との両方に悩まされる。そのため、診断的測定法を標準化し、十分に立証された広範囲にわたる病歴を有する個体に適用しなければならない。さらに、現在の診断方法では、得られた観察または測定値についての根底にある原因が明らかにならないことが多い。そのため、特定の陽性結果に基づいた治療戦略では原因となる問題が解決できないと思われ、さらに、それは個体に有害である可能性もある。

【0011】

ヌクレオチド検出を利用する診断方法としては、遺伝学的アプローチおよび発現プロファイリングがある。例えば、心血管疾患に関連していることが分かっている遺伝子を、配列決定、ハイブリダイゼーションに基づく技術またはPCRのような一般的な遺伝子型決定法を利用して、突然変異についてスクリーニングし得る。もう1つの例では、既知遺伝子の発現を、RT-PCR、種々のハイブリダイゼーションに基づく技術および配列決定をはじめとする標準的な技術により追跡し得る。これらの戦略では、医師が、mRNAプロセッシングおよびスプライシング、翻訳速度、mRNA安定性、ならびにタンパク質分解プロセッシング、リン酸化、グリコシル化およびアミド化のような翻訳後修飾における違いを検出できないことが多い。

【0012】

心血管疾患に関する技術分野の診断事情において現行の欠点に取り組むために、本発明は、冠動脈疾患を有する個体の血漿において、対照血漿に対して示差的に増加する特定の血漿ポリペプチドを提供する。実際のポリペプチド種を提供することによって、mRNAプロセッシングおよびスプライシング、翻訳速度、mRNA安定性、ならびにタンパク質分解プロセッシング、リン酸化、グリコシル化およびアミド化のような翻訳後修飾における違いが明らかになる。従って、本発明のポリペプチドは、「心血管疾患血漿ポリペプチド」またはCPPと称する。これらのポリペプチド配列はCPP149~402として示し、表3のトリプシン作用ペプチドから選択されるアミノ酸配列の少なくとも1つを含む。

【0013】

本発明は、冠動脈疾患(CAD)を有する個体から得られる血漿において高いレベルで存在している「心血管疾患血漿ポリペプチド」(CPP)、CPPの断片および翻訳後修飾種を開示する。よって、本発明のCPPは、CAD、冠動脈性心臓病(CHD)、末梢血管疾患、脳虚血(卒中)、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症および他の心血管疾患の危険性を判定するための重要な診断ツールである。CPPは分泌因子であり、それ自体、容易に検出可能であり、創薬、診断、および心血管疾患の予防に有用である。

【0014】

発明の概要

本発明は、好ましくは、心血管疾患の患者からの血漿中で増加する分泌ポリペプチド種に関連する組成物を対象とする。これらのポリペプチド種は、本明細書では「心血管疾患血漿ポリペプチド(Cardiovascular disorder Plasma Polypeptides)」またはCPPと呼ぶ。このような心血管疾患血漿ポリペプチドは、CPP149~402からなる群から選択されるポリペプチドを含む。好ましいCPPは、CPP149~297からなる群から選択されるポリペプチドを含む。さらにより好ましいCPPは、CPP149~194からなる群から選択されるポリペプチドを含む。いっそうより好ましいCPPは、CPP149~151からなる群から選択されるポリペプチドを含む。組成物には、CPP前駆体、モノクローナル抗体をはじめとするCPPに特異的な抗体、およびそれに由来する他の結合組成物が含まれる。さらに、これらの組成物を作製および使用方法が含まれる。本発明の前駆体としては、非修飾前駆体、表3に挙げられているトリプシン作用ペプチドのタンパク質分解前駆体、およびCPP149~402のアミノ酸配列の別のタンパク質分解部位から生じた前駆体が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0015】

本発明の好ましい実施形態は、リン酸化、グリコシル化、アセチル化、アミド化のような翻訳後修飾を受けているか、またはC-、N-またはO-結合型炭水化物基を有しているCPPを含む。さらに好ましいのは、高次構造をもたらず、例えば、ジスルフィド結合および水素結合のような分子内または分子間相互作用を有するCPPである。また、示唆的なmRNAプロセッシングまたはスプライシングによって生じるCPPも好ましい。好ましくは、これらのCPPは、心血管疾患患者の血漿中に存在する翻訳後修飾種、構造変異体、またはスプライス変異体である。

【0016】

別の態様において、本発明は、CPP149～402からなる群から選択される配列と少なくとも75パーセント同一の配列を含むCPPを含む。好ましくは、本発明は、CPP149～402から選択される配列のいずれか1つと少なくとも80パーセント、好ましくは少なくとも85パーセント、より好ましくは少なくとも90パーセントの同一性を含むポリペプチドを含む。最も好ましくは、本発明は、CPP149～402からなる群から選択される配列と少なくとも95パーセント同一の配列を含むポリペプチドを含む。

10

【0017】

別の態様において、本発明は、抽出集団において少なくとも2パーセントの頻度で存在するCPPの天然変異体を含む。より好ましくは、このような天然変異体は、抽出集団において少なくとも5パーセント、さらにより好ましくは少なくとも10パーセントの頻度で存在する。最も好ましくは、このような天然変異体は、抽出集団において少なくとも20パーセントの頻度で存在する。抽出集団とは、集団遺伝学の分野における試験の、認められた任意の集団であり得る。好ましくは、抽出集団は白色人種、黒色人種またはアジア人種である。より好ましくは、抽出集団はフランス人、ドイツ人、イギリス人、スペイン人、スイス人、日本人、中国人、アイルランド人、韓国人、シンガポール人、アイスランド人、北アメリカ人、イスラエル人、アラブ人、トルコ人、ギリシア人、イタリア人、ポーランド人、太平洋諸島系人、フィンランド人、ノルウェー人、スウェーデン人、エストニア人、オーストリア人またはインド人である。より好ましくは、抽出集団はイスラント人、サーミ人、フィンランド人、白色人種系フランス人、スイス人、中国人系シンガポール人、韓国人、日本人、ケベック州人、北米ピマ族インディアン、ペンシルベニア州アマン派の人々およびアマン派の信徒、ニューファンドランド人またはポリネシア人である。

20

30

【0018】

本発明の好ましい態様は、単離されたCPP、すなわち、CPPとは有意に異なる等電点を有するか、あるいは有意に異なる見掛けの分子量を有するタンパク質またはタンパク質イソ型を含まないCPPを含む組成物を提供する。CPPの等電点および分子量は、親和性およびサイズに基づく分離クロマトグラフィー、二次元ゲル解析および質量分析により示し得る。

【0019】

好ましい態様において、本発明は表3に挙げられているアミノ酸配列(CPP149～402)からなる群から選択される配列を含む特定のポリペプチド種を提供する。好ましくは、CPP149～402は、表1に示されるように、公開データベースの対応するポリペプチドエントリーの配列に由来するさらなる連続するアミノ酸を含む。好ましい種は、i) CPP149～402のいずれか1つのアミノ酸配列を含み；ii) 心血管疾患を有する個体の血漿により高いレベルで見られ；かつiii) 表1に示される対応するポリペプチドエントリーの配列に由来するさらなるアミノ酸を含むポリペプチドである。

40

【0020】

さらなる態様において、本発明は、修飾型CPPを含む。このような修飾としては、基の保護／ブロック、抗体分子または他の細胞リガンドとの結合、ならびにタンパク質の検出および単離を可能にする、酵素標識、蛍光標識、同位元素標識またはアフィニティー標識のような検出可能な標識が挙げられる。化学修飾は、限定されるものではないが、臭化シアン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、V8プロテアーゼ、NaBH₄に

50

よる特異的化学切断、アセチル化、ホルミル化、酸化、還元またはツニカマイシンの存在下での代謝合成をはじめとする公知の技術により実施し得る。

【0021】

ポリペプチドの溶解度の上昇、安定性の増大および循環時間の延長、または免疫原性の低下などのさらなる利点を提供し得る本発明のポリペプチドの化学修飾した誘導体も本発明により提供される（例えば、ポリエチレングリコール、エチレングリコール／プロピレングリコールコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコールのような水溶性ポリマー）。C P Pは、分子内の任意の位置で修飾されているか、または分子内の所定の位置で修飾されており、1、2、3以上の結合した化学的部分を含み得る。

10

【0022】

他の実施様態において、本発明は、少なくとも1つのC P P生物学的活性のモジュレーターを同定する方法であって、i) C P P生物学的活性の試験モジュレーターを、表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択される配列を含むポリペプチドと接触させるステップ、ii) 前記C P P生物学的活性のレベルを検出するステップ、およびiii) 前記C P P生物学的活性のレベルを、前記試験モジュレーターを含まない対照試料のものと比較するステップを含む方法を提供する。C P Pタンパク質生物学的活性のレベルにおける差が低下である場合、試験モジュレーターは、少なくとも1つのC P P生物学的活性のインヒビターである。C P P生物学的活性のレベルにおける差が増加である場合、前記試験物質は、少なくとも1つのC P P生物学的活性のアクチベーターである。

20

【0023】

本発明の別の態様では、心血管疾患のモジュレーターを同定する方法が提供され、その方法は、(a) 心血管疾患に罹患しやすい、または心血管疾患に罹患している非ヒト試験動物に候補薬剤を投与するステップ；(b) 心血管疾患に罹患しにくい、または心血管疾患に罹患していない、対応する対照非ヒト動物に(a)の候補薬剤を投与するステップ；(c) ステップ(a)の非ヒト試験動物から得られた生体サンプルとステップ(b)の対照動物から得られた生体サンプルにおける、(i) 表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；(ii) 表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して1以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも75%の配列同一性を有する変異体；および(iii) 少なくとも10アミノ酸長の、上記i)またはii)で定義したようなポリペプチドの断片から選択される少なくとも1つのポリペプチドのレベルを検出および／または定量するステップ；および(d) ステップ(c)のポリペプチドのレベルを比較するステップを含み、非ヒト試験動物から得られた生体サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルの、対照動物から得られた生体サンプルにおけるそのポリペプチドのレベルへの移行が、その候補薬剤が心血管疾患のモジュレーターであることを示す。本発明の好ましい実施形態は、心血管疾患に罹患しやすい、または心血管疾患に罹患している非ヒト試験動物が、(i) 表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；(ii) 表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して1以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも75%の配列同一性を有する変異体；および(iii) 少なくとも10アミノ酸長の、上記i)またはii)で定義したようなポリペプチドの断片から選択される少なくとも1つのポリペプチドの血漿レベルの上昇を含む場合を提供する。

30

40

【0024】

別の態様では、本発明は、本発明のC P Pをコードするポリヌクレオチド、表3に挙げられているアミノ酸配列（C P P 149～402）からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド、診断的および分析的アッセイ（例えば、PCR、ハイブリダイゼーションに基づく技術）のための、C P P遺伝子配列に

50

相補的なオリゴヌクレオチド、ならびにC P Pを発現させるためのベクターを含む。

【0025】

別の態様では、本発明は、C P PをコードするDNAを含むベクターを提供する。本発明はまた、このようなベクターを含む宿主細胞およびトランスジェニック非ヒト動物も含む。また、C P PまたはC P P前駆体を作製する方法も提供される。1つの好ましい方法には、(a)上記で開示した発現ベクターを含む宿主細胞を準備するステップ、(b)その宿主細胞を、DNAセグメントが発現する条件下で培養するステップ、および(c)そのDNAセグメントによってコードされているタンパク質を回収するステップが含まれる。別の好ましい方法には、(a)C P Pを発現し得る宿主細胞を準備するステップ、(b)その宿主細胞を、前記C P Pの発現を可能とする条件下で培養するステップ、および(c)前記C P Pを回収するステップが含まれる。一実施様態では、発現ベクターはさらに、DNAセグメントに作動可能なように連結された分泌シグナル配列を含み、細胞は、培養培地中にそのタンパク質を分泌し、そのタンパク質を培地から回収する。C P Pを作製する特に好ましい方法には、「C P P組成物の化学製造」と題された節および実施例2で記載するように、標準的なペプチド合成技術を用いた化学合成が含まれる。

【0026】

別の態様において、本発明は、上記のポリペプチド、ペプチド断片またはペプチドのいずれかに特異的な単離された抗体を含む。好ましくは、本発明の抗体はモノクローナル抗体である。C P Pと排他的に結合する抗体、すなわち、高親和性を有する他のポリペプチドを認識しない抗体がさらに好ましい。抗C P P抗体は、精製、診断および予後適用を有する。精製および診断に好ましい抗C P P抗体は、標識基と結合される。診断に関して好ましいC P P関連疾患としては、冠動脈疾患(C A D)、冠動脈性心疾患(C H D)、末梢血管疾患、脳虚血(卒中)、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症および他の心血管疾患が挙げられる。診断方法としては、限定されるものではないが、C P P抗原に特異的な抗体または抗体由来組成物を使用する方法が挙げられる。特定の組織サンプルおよび体液(好ましくは、血漿)中のC P Pを検出するための診断方法も、組織におけるC P Pの発現レベルを検出するための診断方法も、本発明の一部をなす。例えば、in vivo診断法および薬物スクリーニングアッセイのための、1以上の上記抗体とともに、医薬上許容される担体を含む組成物もまた、本発明の範囲内である。

【0027】

本発明はさらに、体液、好ましくは血液血漿のサンプルにおいて、少なくとも1つのC P Pのレベルを検出することを含む、心血管疾患の診断のための方法を提供する。最も好ましくは、この診断方法はex vivoで実施される。さらに、組織および体液、好ましくは血漿中のC P Pの量を検出および測定するために、C P P遺伝子および/またはメッセンジャーRNA、および抗C P P抗体と相補的なプライマーを含む、C P P組成物を使用する方法が含まれる。これらの方法はまた、臨床スクリーニング、予後、治療結果のモニタリング、特定の治療処置に最も応答しやすい患者の同定、薬物スクリーニングおよび創薬、ならびに薬物処置のための新規標的の同定のために適している。

【0028】

本発明のなおさらなる態様は、心血管疾患を有している、または心血管疾患を発症する危険性を有している対象の薬剤による処置の有効性をモニタリングするための方法に関し、その方法は、(a)その薬剤の投与前にその対象から投与前生体サンプルを得ること；(b)前記対象の生体サンプルにおける、(i)表3に挙げられているアミノ酸配列(C P P 149~402)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；(i i)表3に挙げられているアミノ酸配列(C P P 149~402)からなる群から選択されるアミノ酸配列に対して1以上のアミノ酸置換、欠失または挿入を有し、少なくとも75%の配列同一性を有する変異体；および(i i i)少なくとも10アミノ酸長の、上記i)またはi i)で定義したようなポリペプチドから選択される少なくとも1つのポリペプチドのレベルを検出および/または定量すること；および(c)その対象から1以上の投与後生体サンプルを得ること；(d)その投与後サンプルにおけるその少なくとも1つ

のポリペプチドのレベルを検出すること；（e）その投与前サンプルにおけるその少なくとも1つのポリペプチドのレベルを、その投与後サンプルにおけるその少なくとも1つのポリペプチドのレベルと比較すること；および（f）それに応じて、その薬剤の投与を調整することを含む。

【0029】

本発明は、上記の方法に使用し得る、単回用もしくは複数回用調製物または抗体とともに、他の試薬、標識基、基質、必要に応じて、使用説明書を含み得るキットを提供する。このキットを疾患の診断に用いることができるし、または、新規診断薬および／または治療薬の同定のためにアッセイすることもできる。

【0030】

一実施形態において、冠動脈疾患（CAD）は、少なくとも1つの症候の発現により定義される。このような症候は、その疾患が進行するにつれて重症度が高まる。CADは、多くの場合、左心室容量と拍出量の減少を伴う。CAD初期症候としては、コレステロールおよび低密度リポタンパク質（特に、酸化型）、ならびに多血小板血漿凝集体の血漿レベルの上昇が挙げられる。血管内皮が炎症にตอบสนองし、それを受けて、斑形成が増加し、炎症性因子およびフィブリノーゲン因子のレベルが上昇する。さらに、CADまたはアテローム性動脈硬化症は、血管石灰化および動脈硬化を特徴とする。生じた血管の部分的閉塞によって、高血圧症および虚血性心疾患が引き起こされる。最終的な完全血管閉塞によって、心筋梗塞、卒中または壊疽が起こる。

【0031】

好ましい実施形態では、本発明の少なくとも1つのC P Pの血漿レベルの上昇の検出が、個体がCADを発症する危険性の増加を示す。好ましくは、前記検出が、個体がCADを発症する可能性が少なくとも1.05倍、1.1倍、1.15倍、より好ましくは、少なくとも1.2倍増大するというを示す。あるいは、本発明の少なくとも1つのC P Pの血漿レベルの上昇の検出が、個体がCADを有しているというを示す。対照サンプルと比べた場合に認められた増加量が、CADの予測または診断の確からしさと相関する。個々の血漿C P Pレベルは、家族歴およびその他の危険因子によって変わるため、それぞれを個別に調べるのが好ましい。好ましい実施形態においては、本発明の方法により、ヒト血漿サンプルにおいてC P Pが検出される。特に好ましい技術は、質量分析と免疫検出である。好ましくは、CADの予測または診断は、対照に対する試験C P Pレベルが、少なくとも1.1倍、1.15倍、1.2倍、1.25倍、より好ましくは1.5倍高いことに基づく。

【0032】

本発明はさらに、個体におけるC P P 149～402 C P Pの異常な発現またはプロセッシングと関連した疾患予防または処置するために、C P P調節組成物を用いる方法が含まれる。好ましいC P P関連疾患としては、冠動脈疾患（CAD）、冠動脈性心疾患（CHD）、末梢血管疾患、脳虚血（卒中）、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症および他の心血管疾患が挙げられる。本発明の好ましい実施形態は、個体においてC P P関連疾患を予防または処置する方法であり、その方法は、C P P関連疾患に罹患している、またはC P P関連疾患の危険性のある個体を決定するステップ、およびC P P調節組成物を前記個体に導入するステップを含む。

【0033】

本発明のさらなる態様は、明細書および特許請求の範囲においても記載されている。

【0034】

発明の詳細な説明

以下に詳述する本発明は、哺乳動物個体における心血管疾患のスクリーニング、診断および予後のために；特定の治療処置に最も応答しやすい個体を同定するために；心血管疾患治療の結果をモニタリングするために；C P Pモジュレーターをスクリーニングするために、および創薬のために有用な、方法、組成物、キットを提供する。本発明はまた、心血管疾患を処置または予防するために、治療組成物を哺乳類個体に投与することを含む。

10

20

30

40

50

哺乳類個体は、非ヒト哺乳類であり得るが、好ましくはヒト、より好ましくは成人である。限定するものではないが、開示を明確にするために、本発明は、血液血漿サンプルの解析に関して記載される。しかしながら、当業者ならば、以下で記載されるアッセイおよび技術が、心血管疾患を有する、または発症する危険性のある個体からの、他の体液サンプル（例えば、脳脊髄液、リンパ液、胆汁、血清、唾液または尿）または組織サンプルに適用可能であることが分かるであろう。本発明の方法および組成物は、生個体のスクリーニング、診断および予後のために有用であるが、また、同疾病を発症する危険性のある家族員を特定するために、個体における死後診断にも有用であり得る。

【0035】

定義

本明細書において、「核酸」および「核酸分子」とは、DNA分子（例えば、cDNAまたはゲノムDNA）およびRNA分子（例えば、mRNA）ならびにヌクレオチド類似体を用いて作製されたDNAまたはRNAの類似体を含むものとする。核酸分子は、一本鎖であってもよいし、または二本鎖であってもよいが、好ましくは、二本鎖DNAである。本明細書を通じて、「ヌクレオチド配列」という表現は、ポリヌクレオチドまたは核酸を区別しないで呼ぶために使用される。より正確には、「ヌクレオチド配列」という表現は、核物質そのものを包含するものであるため、特異的なDNAまたはRNA分子を生化学的に特徴付ける配列情報（すなわち、4塩基文字から選択される文字の連続）に限定されない。また、「核酸」、「オリゴヌクレオチド」と「ポリヌクレオチド」は、本明細書において互換的に用いられる。

【0036】

「単離された」核酸分子とは、その核酸の天然源に存在している他の核酸分子から分離されたものである。好ましくは、「単離された」核酸が、その核酸が得られる生物体のゲノムDNA内でその核酸に自然にフランキングする配列（すなわち、その核酸の5'および3'末端に存在する配列）を含まない。例えば、種々の実施形態において、単離されたC/P核酸分子は、その核酸が得られる細胞のゲノムDNAにおいてその核酸分子に自然状態でフランキングしている約5 kb未満、4 kb、3 kb、2 kb、1 kb、0.5 kbまたは0.1 kbのヌクレオチド配列を含み得る。さらに、cDNA分子のような「単離された」核酸分子は、他の細胞材料を実質的に含まないものであってもよく、あるいは、組換え技術により作製する場合には培養培地を実質的に含まず、または、化学的に合成する場合には化学的前駆体または他の化学薬品を実質的に含まないものであり得る。C/P核酸分子は、核酸の全てまたは一部をハイブリダイゼーションプローブとして使用し、標準的なハイブリダイゼーション技術およびクロニング技術（例えば、Sambrook, J., Fritsch, E. F., and Maniatis, T. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989に記載されているようなもの）を利用して単離することができる。

【0037】

本明細書において、「～とハイブリダイズする」とは、中ストリンジェンシーまたは高ストリンジェンシーハイブリダイゼーション用の条件、好ましくは、ハイブリダイゼーションおよび洗浄条件が、互いに少なくとも60%相同であるヌクレオチド配列が互いにハイブリダイズした状態となるような条件を表すものとする。好ましくは、その条件は、互いに少なくとも約70%、より好ましくは少なくとも約80%、さらに好ましくは少なくとも約85%、90%、95%または98%相同である配列が一般に互いにハイブリダイズした状態となるようなものである。ストリンジェントな条件は当業者に公知であり、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出すことができる。好ましい限定されない例において、核酸の総合作用のためのストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は以下のとおりである：ハイブリダイゼーションステップは、6×SSCバッファー、5×デンハートの溶液、0.5% SDSおよび100 μg/mlのサケ精子DNAの存在下で65℃にて実現される。ハイブリダイゼーションステップに続いて4種類の洗浄ステップ：

10

20

30

40

50

好ましくは、65℃にて2×SSCおよび0.1%SDSバッファーによる、5分間の洗浄2回、

好ましくは、65℃にて2×SSCおよび0.1%SDSバッファーによる、30分間の洗浄1回、

好ましくは、65℃にて0.1×SSCおよび0.1%SDSバッファーによる、10分間の洗浄1回

が行われ、これらのハイブリダイゼーション条件は約20ヌクレオチド長の核酸分子に好適なものである。当然のことではあるが、上記のハイブリダイゼーション条件は、所望の核酸の長さに応じて、当業者に周知の技術によって調整すべきものであり、例えば、Hames B. D. and Higgins S. J. (1985) *Nucleic Acid Hybridization: A Practical Approach* 10
h. Hames and Higgins Ed., IRL Press, Oxford; および *Current Protocols in Molecular Biology*にて開示されている教示に従って調整する。

【0038】

「相同性パーセント」は、本明細書において、核酸配列およびアミノ酸配列の両方に対して用いられる。アミノ酸または核酸「同一性」は、アミノ酸または核酸「相同性」と同じことである。2つのアミノ酸配列または2つの核酸の相同性パーセントを決定するため、最良の比較を目的としてそれらの配列をアラインする（例えば、第2のアミノ酸または核酸配列との最良のアラインメントを得るために、第1のアミノ酸または核酸配列の配列内にギャップを挿入することができるし、比較を目的として非相同配列を無視することもできる）。比較を目的としてアラインする参照配列の長さは、その参照配列の長さの少なくとも30%、好ましくは、少なくとも40%、より好ましくは、少なくとも50%、さらに好ましくは、少なくとも60%、さらにいっそう好ましくは、少なくとも70%、80%、90%または95%である。次いで、対応するアミノ酸の位置またはヌクレオチドの位置にあるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列のある位置に第2配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドが存在している場合には、それらの分子はその位置で相同である。2配列間の相同性パーセントは、それらの配列が一致する位置の数の関数である（すなわち、%相同性＝一致する位置の数／位置の総数100）。 20

【0039】

配列の比較および2配列間の相同性パーセントの決定は、数学アルゴリズムを利用して 30
行うことができる。配列の比較に利用される数学アルゴリズムの好ましい限定されない例は、Karlin and Altschul (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 2264-68のアルゴリズムを、Karlin and Altschul (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 5873-77に見られるように改変したものであり、これらの開示は出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる。このようなアルゴリズムは、Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-10のNBLASTおよびXBLASTプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。BLASTヌクレオチド検索を、NBLASTプログラム、スコア＝100、ワード長＝12により実行して、本発明の配列と相同なヌクレオチド配列を得ることができる。BLASTタンパク質検索を、XBLASTプログラム、スコア＝50、ワード長＝3により実行して、本発明のポリペプチド配列と相同なアミノ酸配列を得ることができる 40
。比較を目的としてギャップを入れたアラインメントを得るため、Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Research* 25 (17) : 3389-3402に記載されているように、Gapped BLASTを使用してもよい。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを使用する場合には、プログラム（例えば、XBLASTおよびNBLAST）それぞれのデフォルトパラメーターが使用できる。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>参照（これらの開示は出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる）。配列の比較に利用される数学アルゴリズムのもう1つの好ましい限定されない例は、Myers and Miller, *CABIOS* (1989)のアルゴリズムである（これらの開示は出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる）。このようなアルゴリズムは、GCG配列アラインメントソフトウェアパッケージの一部であるALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれている。アミノ酸 50

配列の比較に A L I G N プログラムを使用する場合、P A M 1 2 0 重み残基表 (weight residue table)、ギャップ長ペナルティー 1 2 およびギャップペナルティー 4 が使用できる。

【0040】

「ポリペプチド」とは、重合体の長さに関係なく、アミノ酸の重合体を指す。よって、ペプチド、オリゴペプチドおよびタンパク質がポリペプチドの定義に含まれる。また、この用語は、ポリペプチドの翻訳後修飾を明示も排除もせず、例えば、グリコシル基、アセチル基、リン酸基、アミド基、脂質基、カルボキシル基、アシル基または炭水化物基の共有結合を含むポリペプチドがポリペプチドという用語に明らかに包含される。また、アミノ酸の 1 以上の類似体（例えば、非天然アミノ酸、無関係の生物系において単に自然発生するアミノ酸、哺乳類系由来の改変アミノ酸などを含む）を含有するポリペプチド、置換結合や当技術分野で公知の他の修飾がなされた天然および非天然双方のポリペプチドも定義に含まれる。 10

【0041】

「タンパク質」とは、本明細書において「ポリペプチド」と同義的に使用でき、この用語は、さらに、ペプチド結合以外の結合によって連結され得る 2 以上のポリペプチドの重合体を指す場合もあり、例えば、タンパク質を構成するこのようなポリペプチドはジスルフィド結合によって連結されていてもよい。「タンパク質」とは、同一アミノ酸配列を有しているが、特に、このようなタンパク質が真核生物宿主において発現される際に付加され得るような異なる翻訳後修飾を有しているポリペプチドファミリーも包含し得る。 20

【0042】

「単離された」または「精製された」タンパク質もしくはその生物学的に活性な部分は、本発明のタンパク質（すなわち、C P P またはその生物学的に活性な断片）が誘導される細胞または組織起源由来の細胞物質または他の夾雑タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学的に合成する場合には化学的前駆体または他の化学薬品を実質的に含まないか、または化学的に合成する場合には、化学的前駆体または他の化学薬品を実質的に含まない。「細胞物質を実質的に含まない」とは、そのタンパク質が、それが単離または組換え生産される細胞の細胞成分と分離されている、本発明のタンパク質の調製物を含む。一実施形態において、「細胞物質を実質的に含まない」とは、本発明のタンパク質以外のタンパク質が約 3 0 %（乾燥重量で）未満である、より好ましくは、本発明のタンパク質以外のタンパク質が約 2 0 % 未満である、さらに好ましくは、本発明のタンパク質以外のタンパク質が約 1 0 % 未満である、最も好ましくは、本発明のタンパク質以外のタンパク質が約 5 % 未満である、本発明のタンパク質の調製物を含む。本発明のタンパク質またはその生物学的に活性な部分を組換え生産する場合には、それが培養培地を実質的に含まないことも好ましく、すなわち、培養培地がタンパク質調製物量の約 2 0 % 未満、より好ましくは約 1 0 % 未満、最も好ましくは約 5 % 未満である。 30

【0043】

「化学的前駆体または他の化学薬品を実質的に含まない」とは、そのタンパク質が、そのタンパク質の合成に關与する化学的前駆体または他の化学薬品と分離されている、本発明のタンパク質の調製物を含む。一実施形態において、「化学的前駆体または他の化学薬品を実質的に含まない」とは、化学的前駆体または非タンパク質化学薬品が約 3 0 %（乾燥重量で）未満である、より好ましくは、化学的前駆体または非タンパク質化学薬品が約 2 0 % 未満である、さらに好ましくは、化学的前駆体または非タンパク質化学薬品が約 1 0 % 未満である、最も好ましくは、化学的前駆体または非タンパク質化学薬品が約 5 % 未満である、本発明のタンパク質の調製物を含む。 40

【0044】

「組換えポリペプチド」とは、本明細書において、人為的に設計されたポリペプチドであり、それらの最初の自然環境では連続したポリペプチド配列としては見られない少なくとも 2 つのポリペプチド配列を含むポリペプチドを指すか、または組換えポリヌクレオチドから発現されたポリペプチドを指す。 50

【0045】

「心血管疾患血漿ポリペプチド」または「C P P」とは、表3に挙げられているペプチド配列のいずれか1つで示される配列を含むポリペプチドを指す。表3に挙げられている各ペプチドは、表1に示されているようなC P P 149～402の1つに相当する。従って、C P P 149～402のポリペプチド配列は、表3に挙げられている対応するペプチドのアミノ酸配列を含む。好ましくは、C P P 149～402は、表1に示されているような公開データベースにおける対応するポリペプチドエントリーの配列からの、さらなる連続するアミノ酸を含む。このようなポリペプチドは本明細書に記載のように翻訳後修飾を受けていてもよい。C P Pはまた、複雑な二次構造および三次構造をもたらしジスルフィド結合または水素およびアミド結合のようなアミノ酸側鎖相互作用などの他の構造修飾または化学修飾を有していてもよい。C P Pはまた、欠失突然変異体、付加突然変異体、交換突然変異体または切断突然変異体のような突然変異ポリペプチド、このようなポリペプチドを含む融合ポリペプチド、およびC P P 149～402の配列の少なくとも3個、好ましくは、8個、10個、12個、15個または21個の連続したアミノ酸のポリペプチド断片も包含する。さらに、C P P 149～402からなる群から選択される配列のC P Pタンパク質分解前駆体および中間体も含まれる。本発明は、C P P遺伝子またはC P P mRNA種、好ましくはヒトC P P遺伝子およびmRNA種の核酸配列によってコードされるポリペプチドを包含し、C P P 149～402の配列からなるか、それから実質的になるか、またはそれを含む単離されたC P Pを含む。好ましいC P Pは、C P P 149～402の少なくとも1つの生物活性を保有している。

【0046】

「生物活性」とは、本明細書において、C P Pによって果たされる任意の1つの機能を指す。これらとしては、限定されるものではないが：（1）個体が心血管疾患を有しているか、または有することになることを示すこと；（2）心血管疾患を有する個体の血流を通じて通常よりも高いレベルで循環すること；（3）抗原性または抗C P P特異的抗体と結合する能力；（4）免疫原性または抗C P P特異的抗体を生成する能力；（5）水素結合、アミド結合、または好ましくはジスルフィド結合のような分子内アミノ酸側鎖相互作用を形成すること；（6）C P P標的分子との相互作用；および（7）特異的タンパク質分解のような翻訳後プロセッシングを受けることが挙げられる。

【0047】

本明細書において、「C P Pモジュレーター」とは、本発明のC P Pの発現または生物活性のいずれかを調節（すなわち、増強または低減）し得る分子（例えば、ポリヌクレオチド、ポリペプチド、小分子または抗体）である。C P P発現または活性を増強するC P Pモジュレーターは、C P Pアクチベーターまたはアゴニストといわれている。逆に、C P P発現または活性を抑制するC P Pモジュレーターは、C P P阻害剤またはアンタゴニストといわれている。C P Pモジュレーターが、発現または活性を少なくとも5、10または20%増強／低減することが好ましい。C P P阻害剤としては、抗C P P抗体、そのフラグメント、アンチセンスポリヌクレオチド、二本鎖RNA、および本明細書において記載するようなスクリーニングアッセイによって同定された分子が挙げられる。C P Pアゴニストとしては、ポリヌクレオチド発現ベクターおよび本明細書において記載するよう

【0048】

「C P P関連疾患」または「C P P関連疾病」とは、心血管疾患を表す。好ましい疾患としては、冠動脈疾患（CAD）、冠動脈性心臓病（CHD）、末梢血管疾患、脳虚血（卒中）、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、高血圧症および他の心血管疾患が挙げられる。好ましくは、個体がこのような疾患を発症する可能性またはこのような疾患を既に有している可能性が、少なくとも1つのC P Pのが通常の血漿レベルよりも高いことで示される。

【0049】

本発明の別の態様は、抗C P P抗体に関する。「抗体」とは、本明細書において、免疫

グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、C P P またはその生物学的に活性な断片もしくは相同体のような、抗原と特異的に結合する（免疫反応する）抗原結合部位を有する分子を指す。好ましい抗体はC P Pと排他的に結合し、高い親和性を有する他のポリペプチドを認識しない。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分の例としては、抗体をペプシンのような酵素で処理することによって作製し得るF（a b）およびF（a b'）₂断片が挙げられる。本発明は、C P Pまたはその生物学的に活性な断片もしくは相同体と結合するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を提供する。「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」とは、本明細書において、C P Pの特定のエピトープと免疫反応し得る唯一の種類の抗原結合部位を有する抗体分子の集団を指す。よって、モノクローナル抗体組成物は、一般に、それが免疫反応する特定のC P Pに対して単一種の結合親和性を示す。好ましいC P P抗体は標識基と結合されている。 10

【0050】

本明細書において、「標識基」とは、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド（抗体を含む）と結合して、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドの検出または精製を可能にするいずれかの化合物である。標識基は、直接検出または精製し得るし、あるいは前記標識基に特異的な抗体をはじめとする二次的化合物によって間接的に検出または精製し得る。有用な標識基としては、放射性同位元素（例えば、³²P、³⁵S、³H、¹²⁵I）、蛍光化合物（例えば、5-ブロモデオキシウリジン、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル、フィコエリトリンアセチルアミノフルオレン、ジゴキシゲニン）、発光化合物（例えば、ルミノール、GFP、ルシフェリン、エクオリン）、酵素もしくは酵素補助因子検出標識（例えば、ペルオキシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、ガラクトシダーゼもしくはアセチルコリンエステラーゼ）またはストレプトアビジン、GSTもしくはビオチンのような二次因子により認識される化合物が挙げられる。好ましくは、標識基は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドと、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドの生物活性を妨げないように結合される。 20

【0051】

放射性同位元素は、例えば、放射能放出、フィルム露光の直接計数により、またはシンチレーション計数により検出し得る。酵素標識は、適当な基質の生成物への変換（通常、蛍光反応を生じる）の測定により検出し得る。蛍光および発光化合物、ならびに蛍光および発光反応は、例えば、放射能放出、蛍光顕微鏡、蛍光活性化細胞選別または照度計により検出し得る。 30

【0052】

本明細書において、抗体に関し、抗体が目的の標的を認識し、それと結合するが、目的の標的を含むサンプル、例えば、生体サンプル中の他の分子を実質的に認識せず、それと結合もしない場合に、抗体は標的と「選択的に結合する」または「特異的に結合する」という。

【0053】

本明細書において、「ベクター」とは、核酸分子と連結されている別の核酸を輸送し得る前記核酸分子を指す。1つのタイプのベクターが「プラスミド」であり、これは、付加的なDNAセグメントを連結し得る環状二本鎖DNAループを指す。もう1つのタイプのベクターが、付加的なDNAセグメントをウイルスゲノムに連結し得るウイルスベクターである。特定のベクターは、それらのベクターが導入される宿主細胞で自己複製可能である（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクターおよびエピソーム哺乳類ベクター）。他のベクター（例えば、非エピソーム哺乳類ベクター）は、宿主細胞に導入した際に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、その結果、宿主ゲノムとともに複製される。さらに、特定のベクターは、それらのベクターが作動可能なように連結される遺伝子の発現を命令することができる。このようなベクターを、本明細書では「発現ベクター」と呼ぶ。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、多くの場合、プラスミドの形態である。本 40 50

明細書において、「プラスミド」と「ベクター」は、プラスミドがベクターの最も一般に使用される形態であるように、互換的に用いられる。しかしながら、本発明では、同等の機能を果たすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス）のような発現ベクターのその他の形態を含むものとする。

【0054】

本明細書において、「有効量」とは、所望の効果を与えるのに十分な薬剤、好ましくは、本発明のC P Pモジュレーターの量を表す。例えば、抗心血管疾患有効量は、個体における心血管疾患の症候を少なくとも1%、2%、5%、10%、15%または好ましくは、25%軽減するのに必要な薬剤の量である。この用語は、個体における心血管疾患に起因する症候を改善するのに必要な薬剤の量も表し得る。心血管疾患の一般的な症候としては、胸部圧迫感、胸やけ、悪心、嘔吐、しびれ、息切れ、ひどい冷や汗、原因不明の疲労および不安感が挙げられる。心血管疾患のより重篤な症候が、胸痛（狭心症）、調律異常（不整脈）、卒中または心臓発作である。患者に対する有効量は、評価される症候の診断方法、処置する病状、患者の全般的な健康状態、投与方法および副作用の重篤性のような因子によって変動し得る。

10

【0055】

本発明のC P P

本発明の心血管疾患血漿ポリペプチド（C P P）はC P P 149～402で示され、表3に挙げられているペプチド配列からなる群から選択される配列を含む。C P P 149～402は心血管疾患を有する、または心血管疾患を発症する危険性のある個体の血液血漿中に分泌され、通常より高いレベルで循環する。好ましいC P Pは、C P P 149～297からなる群から選択されるポリペプチドを含む。さらにより好ましいC P Pは、C P P 149～194からなる群から選択されるポリペプチドを含む。いっそうより好ましいC P Pは、C P P 149～151からなる群から選択されるポリペプチドポリペプチドを含む。

20

【0056】

さらに、C P Pは、表3に挙げられているペプチド配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチドを含む。好ましくは、C P P 149～402は、表1に示されている対応するポリペプチドエントリーの配列からの付加的な連続するアミノ酸を含む。このような付加的アミノ酸を選択されたC P P配列とインフレイムで融合させて連続するアミノ酸配列を形成する。

30

【0057】

興味深いことに、本発明のC P Pのレベルは心血管疾患を患っている個体の血漿中で劇的に増加する。本発明のC P Pはそれ自体、有用な診断ツールを提供し、そこでは、通常レベルより高いC P Pが、心血管疾患の発症の危険性の増大または心血管疾患の存在を示す。さらに、C P Pは心血管疾患の予防または処置を目的とした、薬物設計のため、また、治療戦略のために有用である。

【0058】

本明細書において「心血管疾患血漿ポリペプチド」および「C P P」は、本発明のペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質のいずれか、および全てを含めて用いられる。また、本発明のポリヌクレオチドによってコードされているポリペプチド、ならびにそのようなポリペプチドを含む融合ポリペプチドも本発明の一部をなす。本発明は、表3に示されているペプチド配列からなる群から選択されるアミノ酸配列からなるか、それから実質的になるか、またはそれを含む、単離または精製されたC P Pをはじめ、ヒトに由来するC P Pを包含する。さらに、表3に示されているペプチド配列からなる群から選択される配列の非修飾前駆体、タンパク質分解前駆体および中間体も含む。

40

【0059】

本発明は、C P P生物活性を有する、少なくとも3つアミノ酸、好ましくは少なくとも8～10個のアミノ酸の連続スパンを含む単離ポリペプチド、精製ポリペプチドおよび組換えポリペプチドを包含する。好ましい実施形態では、この連続するアミノ酸のストレッ

50

チは、C P P 配列におけるアミノ酸の欠失、付加、交換または末端切断を含む突然変異または機能的突然変異の部位を含む。本発明はまた、本発明の C P P スクレオチド配列によってコードされているポリペプチド、またはその相補配列もしくはその断片に関する。

【0060】

本発明の一態様は、単離された C P P、およびその生物学的に活性な部分、ならびに抗 C P P 抗体を作製するための免疫原としての使用に好適なポリペプチド断片に関する。一実施形態では、標準的なタンパク質精製技術を利用した適当な精製スキームにより、血漿、細胞または組織源から天然の C P P ペプチド単離することができる。別の実施形態では、組換え DNA 技術により C P P を作製する。組換え発現の代わりに、「C P P 組成物の化学製造」と題した節および実施例 2 に記載するようなペプチド合成技術を利用して、C P P を化学的に合成してもよい。

10

【0061】

一般に、生物学的に活性な部分は、C P P の少なくとも 1 つの活性を有するドメインまたはモチーフを含む。生物学的に活性な C P P は、例えば、表 3 に挙げられているペプチド配列からなる群から選択される配列に少なくとも 1 個、2 個、3 個または 5 個のアミノ酸の変化を含むか、あるいはこのような配列のアミノ酸に少なくとも 1 %、2 %、3 %、5 %、8 %、10 % または 15 % の変化を含み得る。

【0062】

C P P の特性決定

本発明のポリペプチド C P P 149 ~ 402 は表 1 および 3 に示されている。これらのポリペプチドは冠動脈疾患患者の血漿から高いレベルで単離され、実施例 1 に記載のように M i c r o P r o t (登録商標) 法に従って特性決定した。

20

【0063】

各 C P P に関し、表 1 は次のような内容を示している。

- ・関連のポリペプチド配列に相当する、公開データベースにおける受託番号
- ・タンパク質のタイプ、および
- ・公開データベースにおけるポリペプチドに関する、観測されたポリペプチドを定義するアミノ酸の位置

【0064】

タンパク質のタイプについては、「親」は、その長さがアミノ酸の欄に挙げられている位置で示されるが、それ以外には公開データベースの配列との違いが知られていないポリペプチド配列を表す。「断片」は、アミノ酸の欄に示されている位置にわたる特定の新たに定義された断片を表す。「非トリプシン作用断片」は、非トリプシン作用部分で始まるか、または終わる、新たに定義された断片を表す。これらはそれ自体、これまでに知られていないタンパク質の *in vivo* プロセッシングを反映している。「イソ型」は、そのポリペプチド種が実施例 1 に記載の方法により、いくつかの異なる溶出クラスターとして検出されたことを表す。これらは表 2 において明白であり、トリプシン作用ペプチドに関する一次元および二次元分画における溶出位置を示している。同様に、「断片のイソ型」は、アミノ酸の欄で定義されている新たに定義された断片であるポリペプチド種がいくつかの異なる溶出クラスターとして検出されたことを表す。最後に、「変異体」は、公開データベースに由来するポリペプチドを表す。この変異体の性質は括弧内に記載されている。

30

40

【0065】

表 1 に挙げられている受託番号の大部分は S w i s s P R O T / T r E M B L データベースを参照したものであり、双方とも、例えば <http://www.expasy.ch> で公開されている。しかしながら、C P P 195、267、285、288、289、298 ~ 301、320、359、367、368、396 および 401 は、表 1 に詳細に示されているように、公開特許出願に見られる配列として定義されている。さらに、C P P 302 ~ 307、389、397 および 402 の受託番号は、表 1 に詳細に示されているように、G e n B a n k エントリー上でいくつかのソフトウェアを実行することによって得られる推定タンパク質配列に相当する。最後に、C P P 196、199、381、383 および 385

50

に関する受託番号は、NCBI、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>から得られるタンパク質エントリーを表す。

【表 1】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 149	P01031	親	678-751
CPP 150	P09871	親	16-688
CPP 151	P35858	親	28-605
CPP 152	P00736	親	18-463
CPP 153	P00736	親	464-705
CPP 154	P00736	断片	88-103
CPP 155	P00736	断片	472-486
CPP 156	P00747	親	20-97
CPP 157	P00751	親	26-764
CPP 158	P01024	親	23-1663
CPP 159	P01024	親	672-748
CPP 160	P01024	親	955-1303
CPP 161	P01024	親	1304-1320
CPP 162	P01028	親	20-675
CPP 163	P01028	親	680-756
CPP 164	P02248	親	1-76
CPP 165	P02765	親	301-340
CPP 166	P02775	親	35-128
CPP 167	P02775	親	44-128
CPP 168	P04004	親	20-63

10

20

【 0 0 6 6 】

30

【表 2】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 169	P05155	親	23-500
CPP 170	P05543	親	21-415
CPP 171	P05546	親	20-499
CPP 172	P06681	親	21-752
CPP 173	P07858	親	80-126
CPP 174	P10159	親	1-153
CPP 175	P10909	親	23-449
CPP 176	P24592	親	25-240
CPP 177	P43652	親	22-599
CPP 178	Q01459	親	39-385
CPP 179	Q13790	親	147-308
CPP 180	Q08554	親	30-134
CPP 181	O15204	断片	57-301
CPP 182	Q9BX49	断片	1167-1300
CPP 183	P02788	断片	20-362
CPP 184	P29279	断片	27-180
CPP 185	Q9BUG3	断片	115-316
CPP 186	Q9BUG3	断片	208-331
CPP 187	Q14212	断片のイソ型	768-780
CPP 188	Q16819	断片	654-712

10

20

【表 3】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 189	P08697	断片	40-445
CPP 190	P08697	断片	367-491
CPP 191	P35443	断片のイソ型	22-124
CPP 192	P35443	断片のイソ型	22-124
CPP 193	P17936	イソ型	28-291
CPP 194	P17936	イソ型	28-291
CPP 195	WO 00/55350の配列 番号1435	親	1-103
CPP 196	AAH17387	親	1-314
CPP 197	P10451	断片	302-314
CPP 198	P10451	断片	249-268
CPP 199	AAH27917	親	1-94
CPP 200	075841	親	1-259
CPP 201	095633	親	1-263
CPP 202	095867	親	19-125
CPP 203	P00001	親	1-104
CPP 204	P00734	親	364-622
CPP 205	P00740	親	227-461
CPP 206	P00747	親	20-580
CPP 207	P00748	親	20-372
CPP 208	P00918	親	1-259
CPP 209	P00995	親	24-79
CPP 210	P00995	断片	42-79
CPP 211	P01024	親	1002-1303

10

20

30

【 0 0 6 7 】

【表 4】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 212	P01028	親	680-1446
CPP 213	P01042	親(低分子量イソ型)	1-427
CPP 214	P01042	断片	390-427
CPP 215	P01160	親	26-55
CPP 216	P02008	親	1-141
CPP 217	P02748	親	22-559
CPP 218	P02760	親	20-203
CPP 219	P03952	親	20-390
CPP 220	P03952	親	391-638
CPP 221	P04080	親	1-98
CPP 222	P05156	親	19-583
CPP 223	P05408	親	27-212
CPP 224	P06734	親	150-321
CPP 225	P07311	親	1-98
CPP 226	P07339	親	169-412
CPP 227	P07711	親	292-333
CPP 228	P07858	親	129-333
CPP 229	P08709	親	61-212
CPP 230	P10124	親	28-158
CPP 231	P10645	親	134-225
CPP 232	P12872	親	26-47
CPP 233	P16949	親	1-148

10

20

30

【表 5】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 234	P28799	親	206-261
CPP 235	P30086	親	1-186
CPP 236	P49773	親	1-125
CPP 237	P50213	親	28-366
CPP 238	P51460	親	106-131
CPP 239	P54108	親	21-245
CPP 240	P55774	親	21-89
CPP 241	Q01469	親	1-135
CPP 242	Q01524	親	20-100
CPP 243	Q02747	親	22-115
CPP 244	Q07654	親	22-80
CPP 245	Q14624	親	29-930
CPP 246	Q8N729	親	1-165
CPP 247	Q92876	親	22-244
CPP 248	Q93091	親	24-150
CPP 249	Q96AR3	親	1-463
CPP 250	Q96PD5	親	22-576
CPP 251	Q9NQ38	親	23-77
CPP 252	Q9NUN1	親	1-132
CPP 253	Q9NZT1	親	1-146

10

20

【 0 0 6 8 】

【表 6】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 254	Q9P061	親	1-137
CPP 255	Q9UBU2	親	34-259
CPP 256	Q9UHS1	親	1-49
CPP 257	Q9Y287	親	244-266
CPP 258	P32926	断片	24-49
CPP 259	Q08397	断片	26-94
CPP 260	P11684	断片	65-91
CPP 261	P19022	断片	24-159
CPP 262	Q9UBU3	断片	52-117
CPP 263	P50281	断片	21-111
CPP 264	Q9NRR1	断片	23-98
CPP 265	Q16270	断片	96-282
CPP 266	Q16270	断片	27-95
CPP 267	W000/58473の配列 番号5054	断片	23-156
CPP 268	P13497	断片	23-120
CPP 269	Q9BU40	親	22-450
CPP 270	P48745	親	28-187
CPP 271	P31151	イソ型	1-100
CPP 272	P31151	イソ型	1-100
CPP 273	O15467	断片	27-70
CPP 274	Q99969	イソ型	16-163
CPP 275	P19823	断片のイソ型	94-112
CPP 276	P19823	断片のイソ型	94-112
CPP 277	Q14624	断片	48-111
CPP 278	P07357	断片	413-584

10

20

30

【表 7】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 279	014791	断片	28-113
CPP 280	014791	断片	234-288
CPP 281	P13598	断片	22-223
CPP 282	P13796	断片	413-530
CPP 283	Q12794	断片	227-401
CPP 284	P01028	断片	20-138
CPP 285	EP1067182の配列番号46	断片	47-136
CPP 286	P01024	断片	882-927
CPP 287	P80108	断片	811-840
CPP 288	AAB31205	断片	54-115
CPP 289	W000/77037の配列番号106	変異体 (A->V91)	1-440
CPP 290	P36955	イソ型	16-418
CPP 291	P17936	イソ型	28-291
CPP 292	P54108	断片	21-51
CPP 293	P55056	イソ型	27-127
CPP 294	P01028	変異体 (S>A1286)	680-1446
CPP 295	P02654	変異体 (EWFSETFQ->DWFSETFR 66-73)	27-83
CPP 296	P27169	変異体 (M>L54)	1-354
CPP 297	Q9BZG9	変異体 (A80->ASTTS CCQYDLCNGTGLATPAT LALAPILLATLWGLL)	21-80
CPP 298	EP1130094の配列番号3169	親	1-298
CPP 299	W001/64835の配列番号20308	親	1-97
CPP 300	W001/64835の配列番号25042	親	1-99

10

20

30

【 0 0 6 9 】

【表 8】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 301	W001/75067の配列番号49121	親	1-243
CPP 302	NT_006983.5 929043..955958上のGenscan予測ポリペプチド-配向:逆	親	1-59
CPP 303	NT_004680.5 4031784..4033209上のGrailExp予測ポリペプチド-配向:正	親	1-117
CPP 304	NT_022140.5 527383..539838上のFGENESH予測ポリペプチド-配向:正	親	1-251
CPP 305	NT_010498.5 281257..281600上のGrailExp予測ポリペプチド-配向:正	親	1-87
CPP 306	NT_005523.4 336789..389942上のFGENESH+予測ポリペプチド-配向:正	親	1-55
CPP 307	NT_007671.5 520080..645788上のGenscan予測ポリペプチド-配向:逆	101~107の断片	1-348
CPP 308	P02760	断片	44-57
CPP 309	P02774	断片	394-402
CPP 310	P02774	断片	243-264
CPP 311	Q01064	断片	303-317

10

20

30

【表 9】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイ プ	アミノ酸
CPP 312	095558	断片	243-252
CPP 313	P03952	断片	614-624
CPP 314	P50213	断片	179-188
CPP 315	Q9Y6F2	断片	204-217
CPP 316	Q92823	断片	315-338
CPP 317	P18564	断片	754-763
CPP 318	Q96E80	断片	235-243
CPP 319	P01031	断片	79-90
CPP 320	W001/75067の配列 番号50843	断片	631-642
CPP 321	Q9NWZ5	断片	309-328
CPP 322	O15455	断片	813-823
CPP 323	Q9NZI5	断片	302-312
CPP 324	P00751	断片	520-530
CPP 325	P02751	断片	1117-1129
CPP 326	P02751	断片	1285-1301
CPP 327	P02751	断片	2165-2176
CPP 328	P00751	断片	51-74
CPP 329	Q13790	断片	233-246
CPP 330	P01028	断片	589-614
CPP 331	P01028	断片	23-48
CPP 332	P10909	断片	225-232

10

20

【 0 0 7 0 】

30

【表 1 0】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 333	P10909	断片	121-131
CPP 334	P10909	断片	181-203
CPP 335	P10909	断片	183-194
CPP 336	P10909	断片	68-78
CPP 337	Q9ULB5	断片	143-152
CPP 338	P54198	断片	306-317
CPP 339	P02023	非トリプシン断片	69-82
CPP 340	Q15485	断片	170-192
CPP 341	P51956	断片	49-56
CPP 342	Q13616	断片	682-689
CPP 343	Q9UDX3	断片	188-196
CPP 344	Q9BY02	断片	252-258
CPP 345	Q00796	断片	330-339
CPP 346	Q14624	断片	99-111
CPP 347	P01024	断片	980-999
CPP 348	P05155	断片	217-233
CPP 349	Q96PD5	断片	22-40
CPP 350	Q9BXX0	断片	197-213
CPP 351	Q13129	断片	550-561
CPP 352	P80108	断片	800-808
CPP 353	P80108	断片	811-821
CPP 354	Q9UII5	断片	264-273
CPP 355	P22064	断片	1363-1389
CPP 356	O15079	断片	156-172

10

20

30

【表 1 1】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 357	P12883	断片	1177-1193
CPP 358	P81605	断片	20-42
CPP 359	W001/64835の配列番号16233	断片	47-58
CPP 360	Q9NP47	断片	1-20
CPP 361	P08253	断片	80-98
CPP 362	Q9UK55	断片	78-88
CPP 363	P05546	断片	23-30
CPP 364	P05546	断片	484-492
CPP 365	P05156	断片	562-583
CPP 366	P26927	断片	21-30
CPP 367	EP1067182の配列番号46	断片	200-215
CPP 368	EP1067182の配列番号46	断片	470-491
CPP 369	P49747	断片	722-738
CPP 370	P05109	断片	8-18
CPP 371	P98160	断片	1889-1912
CPP 372	P98160	断片	4260-4274
CPP 373	P98160	断片	4284-4297
CPP 374	P00450	断片	23-42
CPP 375	Q9BX49	断片	41-61
CPP 376	P24592	断片	166-180
CPP 377	P19827	断片	42-54
CPP 378	P19827	断片	565-577

10

20

30

【 0 0 7 1 】

【表 1 2】

表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 379	P19827	断片	342-360
CPP 380	P00738	非トリプシン断片	121-135
CPP 381	BAB84934	断片	148-156
CPP 382	P30460	断片	46-68
CPP 383	AAH22375	断片	76-85
CPP 384	Q12794	断片	241-257
CPP 385	AAL76329	断片	250-258
CPP 386	O14815	断片	595-602
CPP 387	P10643	断片	179-191
CPP 388	Q9UKS6	断片	91-99
CPP 389	NT_027013.1 57067 ..162719上のGenscan予測ポリペプチド-配向:逆	断片	247-257
CPP 390	Q9Y2P0	断片	504-513
CPP 391	P02248	非トリプシン断片	19-27
CPP 392	O14791	断片	321-331
CPP 393	P49327	断片	1534-1547
CPP 394	P16066	断片	948-957
CPP 395	Q9H5U8	断片	106-112
CPP 396	W000/61627の配列番号161	断片	41-61
CPP 397	NT_006036.3 47582 ..152257上のGenscan予測ポリペプチド-配列:逆	断片	249-261
CPP 398	P07360	断片	185-201
CPP 399	Q02818	断片	448-461
CPP 400	P33908	断片	105-123
CPP 401	W001/75067の配列番号46781	断片	309-318
CPP 402	NT_007615.5 33344 58..3346441のGenscan予測ポリペプチド-配向:正	断片	1-9

10

20

30

40

【0072】

本発明のCPPは、血漿サンプルがまず分子量をもとに分離されることから、全て分子量約20kD以下である。より分子量の大きなポリペプチド種は別の方法で分離され、特性決定される。実施例1に記載されるように、血漿サンプルに対して幾種類かのクロマトグラフィー分離を行う。これらのクロマトグラフィー法についての詳細は実施例1に示されている。

【0073】

50

最初の分離は、塩濃度を高めて溶出する陽イオン交換クロマトグラフィーカラムにて行う。18の画分を回収する。表3のCEXの欄は、どの画分が各トリプシン作用ペプチドを含んでいたかを示したものである。表2は、本明細書の実施例1のステップ3に記載のプロトコールに従い、各画分が溶出するNaCl濃度を示している。陽イオン交換による分離は、あるポリペプチド種全体の正電荷を示したものである。陽イオン交換の後、逆相HPLC分離を行う。表3のRP1の欄は、30画分のうちどれに各トリプシン作用ペプチドが溶出したかを示している。表2は実施例1のステップ4に記載のプロトコールに従う溶出条件(%B)を示している。逆相による分離は、あるポリペプチド種全体の疎水性を示している。最後の欄は、5番目の欄の各トリプシン作用配列に対して、対応するCEXおよびRP1画分において対応するプロテオームに関してトリプシン作用配列が見られたRP2画分数を示す(第二の逆相HPLC分離、実施例1参照)。最後の欄の各RP2画分数の次の括弧内にOlavスコアが示されているが、これらのスコアは、とりわけ、MS-MSデータ同定ソフトウェアにより検出した際のノイズに対する試験MS-MSシグナル強度を反映していることから、サンプル中のタンパク質濃度を示す。

【表 1 3】

表 2

CEX画分番号	NaCl濃度(mM)	RP1画分番号	% B
1-5	75	1	4.1
6-8	100	2	12.5
9-14	175	3	20.8
15-16	225	4	25.96
17	275	5	27.88
18	1000	6	29.8
		7	31.73
		8	33.65
		9	35.7
		10	37.5
		11	39.42
		12	41.34
		13	43.27
		14	45.2
		15	47.1
		16	49.02
		17	50.95
		18	52.87
		19	54.8
		20	56.71
		21	58.64
		22	60.56
		23	62.48
		24	64.4
		25	68.25
		26	69
		27	70.17
		28	72.1
		29	74
		30	87.5

10

20

30

【0074】

40

表1に示されるように、C P P 1 9 1および1 9 2はポリペプチド断片のイソ型であり、それ自体、ユニークな溶出プロフィールを示す。C P P 1 9 1で示されるイソ型はR P 1カラムから、画分2 4またはその前に溶出するが（表3参照）、C P P 1 9 2はR P 1カラムから画分2 9に溶出する。同様に、C P P 1 9 3および1 9 4は同じ親ポリペプチドのイソ型である。C P P 1 9 3は、C E Xカラムからの溶出がC P P 1 9 4と異なる。C P P 1 9 3は画分9またはその前に溶出するが、C P P 1 9 4は画分5またはその前に溶出する。同様に、C P P 2 7 1および2 7 2は同じ親ポリペプチドのイソ型であり、それ自体、ユニークな溶出プロフィールを示す。C P P 2 7 1で示されるイソ型はC E Xカラムから画分1 5に溶出するが（表3参照）、C P P 2 7 2はC E Xカラムから画分1 0に溶出する。同様に、C P P 2 7 5および2 7 6は新たに定義された同じポリペプチド断

50

片のイソ型である。C P P 2 7 5はC E Xカラムから画分6に溶出するが、C P P 2 7 6は画分1に溶出する。これは、この血漿ポリペプチドの示差的なタンパク質分解または修飾（例えば、リン酸化、グリコシル化、アミド化）などの翻訳後プロセッシングから生じる各イソ型の化学特性の違いを示す。

【0075】

C P P 2 7 4、2 9 0、2 9 1および2 9 3は特異的な溶出プロファイルを有するイソ型である。これら各々について、1以上のさらなるイソ型が存在し、本発明の方法により検出されたが、表1または3には挙げられていない。C P P 2 7 4はR P 1画分2 6およびその上に溶出するが、同じ親ポリペプチドについて検出された他のイソ型はR P 1画分2 3およびその下に溶出する。C P P 2 9 0はC E X画分1 1およびその上に溶出するが、同じ親ポリペプチドについて検出された他のイソ型はC E X画分1 2および1 3に溶出する。C P P 2 9 1はC E X画分1 6およびその上に溶出するが、同じ親ポリペプチドについて検出された他のイソ型はC E X画分1 5およびその下に溶出する。C P P 2 9 3はC E X画分1 3およびその下に溶出するが、同じ親ポリペプチドについて検出された他のイソ型はC E X画分1 4およびその下に溶出する。最後に、C P P 1 8 7は、C E X画分1 4またはその後に溶出する、新たに定義された断片のイソ型である。C E X画分1 0に溶出する同じ断片の別のイソ型も存在するが、この他のイソ型は本発明の方法によって示差的に発現されたものとは認められなかったため、表1および3には挙げられていない。

10

【0076】

適用可能であれば、C A Dにおけるタンパク質レベルと対照血漿サンプルの比は2つの方法で算出される。第一の方法は、C P Pを含む各サンプルからの画分数によりC A D／対照比を算出する。例えば、C P P 1 5 1では、この計算は $7 / 1$ （表3参照）となり、C A D血漿においてC P P 1 5 1が7倍高いことを示し；C P P 1 7 0では、この計算は $7 / 2$ となり（表3参照）、C A D血漿においてC P P 1 7 0が3. 5倍高いことを示し；C P P 2 3 1では、この計算は $16 / 7$ となり（表3参照）、C A D血漿においてC P P 2 3 1が2. 3倍高いことを示し；C P P 3 4 5では、この計算は $13 / 4$ となり（表3参照）、C A D血漿においてC P P 3 4 5が3. 25倍高いことを示す。あるいは、もっと正確には、質量分析データ解析ソフトウェアにおいて各ペプチドについて得られたO l a vスコアを用いてウェイト比を得る。C P P 1 5 1では、計算は $286. 69 / 16. 81$ で、17. 05となる。よって、C P P 1 5 1はC A D血漿において対照よりも17. 05倍高いレベルで存在する。C P P 1 7 0では、計算は $241. 02 / 44. 98$ で、5. 4となる。よって、C P P 1 7 0はC A D血漿において対照よりも5. 4倍高いレベルで存在する。C P P 2 3 1では、計算は $832. 6 / 312. 4$ で、2. 7となる。よって、C P P 2 3 1はC A D血漿において対照よりも2. 7倍高い濃度で存在する。C P P 3 4 5では、計算は $326. 4 / 110. 7$ で、2. 95となる。よって、C P P 3 4 5はC A D血漿において対照よりも2. 95倍高い濃度で存在する。C P P 1 4 9、1 5 3～1 5 5、1 7 3～1 7 4、1 8 3、1 8 5～1 8 8、1 9 1～1 9 2、1 9 4、1 9 6、1 9 8～2 0 3、2 0 5、2 0 8、2 1 5、2 1 7、2 2 1～2 2 6、2 2 8～2 3 0、2 3 2、2 3 3、2 3 8、2 4 0、2 4 1、2 4 3、2 4 4、2 4 6、2 4 8、2 5 2～2 5 8、2 6 0、2 6 2、2 6 6、2 6 8、2 6 9～2 7 3、2 7 5、2 8 0～2 8 3、2 8 7、2 9 7、2 9 9～3 0 4、3 0 6、3 0 8～3 1 3、3 1 5～3 1 8、3 2 0、3 2 2、3 2 4～3 3 1、3 3 3、3 3 4、3 3 6、3 3 7、3 4 0、3 4 2～3 4 4、3 4 6～3 4 8、3 5 0～3 5 5、3 5 7～3 7 3、3 7 5、3 7 6、および3 7 8～4 0 2はC A D血漿サンプルでしか検出されなかった。M i c r o P r o t（登録商標）プロセスは、数百p Mの範囲の血漿濃度という存在量の極めて小さいタンパク質を検出することができる。従って、このポリペプチドは正常な血漿中にはほとんど存在しないような低レベルで存在する。C P Pはそれ自体、有用な診断ツールを提供し、C P Pレベルの上昇は心血管疾患の発症の高い危険性、または心血管疾患の存在を示す。

20

30

40

【0077】

50

【表 1 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 149	CAD	13	9	AFTECCVVASQLR (1)	11 (23.01)
CPP 149	CAD	13	9	CCYDGACVNNDCEQR (2)	10 (63.91)
CPP 149	CAD	14	9	AFTECCVVASQLR (1)	11 (43.91)
CPP 149	CAD	14	9	CCYDGACVNNDCEQR (2)	11 (53.8)
CPP 149	CAD	15	9	AFTECCVVASQLR (1)	8 (51.21)
CPP 149	CAD	15	9	CCYDGACVNNDCEQR (2)	8 (64.41)
CPP 149	CAD	15	11	AFTECCVVASQLR (1)	7 (56.95)
CPP 149	CAD	16	8	AFTECCVVASQLR (1)	9 (25.59), 8 (49.34)
CPP 149	CAD	16	9	AFTECCVVASQLR (1)	9 (25.57)
CPP 149	CAD	17	10	AFTECCVVASQLR (1)	7 (45.67)
CPP 149	CAD	17	10	CCYDGACVNNDCEQR (2)	7 (65.33), 7 (33.65)
CPP 150	CAD	14	23	SNALDIIFQDGLTGQK (7)	11 (28.08)
CPP 150	CAD	14	23	SSNNPHSPIVEEFQVPYNK (8)	11 (47.34)
CPP 150	CAD	14	23	TNFDNDIALVR (9)	11 (27.34)
CPP 150	CAD	14	23	VEDPESTLFGSVIR (10)	8 (51.35)
CPP 150	CAD	14	24	DVVQITCLDGFVVEGR (3)	12 (59.39)
CPP 150	CAD	14	24	EDTPNSVWEPK (4)	9 (34.35)

10

20

【表 1 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 150	CAD	14	24	QFGPYCGHGFPGPLNIETK (6)	12 (35.75), 8 (36.91), 11 (14.14), 10 (40.26), 9 (42.19)
CPP 150	CAD	14	24	SNALDIIFQTDLTGQK (7)	8 (69.04), 9 (78.1), 12 (36.86)
CPP 150	CAD	14	24	SSNNPHSPIVEEFQVPYNK (8)	9 (53.51)
CPP 150	CAD	14	24	TNFDNDIALVR (9)	11 (36.54), 9 (31.79), 12 (34.86), 8 (24.51), 10 (37.77)
CPP 150	CAD	14	25	QFGPYCGHGFPGPLNIETK (6)	9 (36.88)
CPP 150	CAD	14	25	SNALDIIFQTDLTGQK (7)	5 (11.07)
CPP 150	CAD	14	25	TNFDNDIALVR (9)	5 (24.81), 9 (42.6)
CPP 150	CAD	14	25	VEDPESTLFGSVIR (10)	9 (29.04)
CPP 150	CAD	14	26	GDSGGAFQVQDPNDK (5)	8 (25.09)
CPP 150	CAD	14	26	SNALDIIFQTDLTGQK (7)	7 (35.36), 8 (29.35)
CPP 150	CAD	14	26	TNFDNDIALVR (9)	7 (24.29)
CPP 150	CAD	14	27	GDSGGAFQVQDPNDK (5)	8 (15.95)
CPP 150	CAD	14	27	QFGPYCGHGFPGPLNIETK (6)	5 (7.82)
CPP 150	CAD	14	27	SNALDIIFQTDLTGQK (7)	6 (46.3), 8 (27.08)
CPP 150	CAD	14	27	TNFDNDIALVR (9)	7 (24.36), 8 (30.52), 5 (35.92)
CPP 150	CAD	14	28	SSNNPHSPIVEEFQVPYNK (8)	8 (58.81)

10

20

30

【 0 0 7 8 】

【表 16】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 150	CAD	14	28	TNFDNDIALVR (9)	10 (29.28)
CPP 150	CAD	14	29	QFGPYCGHGFPGPLNIETK (6)	7 (38.91), 11 (35.24)
CPP 150	CAD	14	29	SSNNPHSPIVEEFQVPYNK (8)	8 (47.95)
CPP 150	CAD	14	29	TNFDNDIALVR (9)	11 (47), 20 (17.3), 10 (47.12), 13 (40.61), 16 (42.83), 19 (22.88), 14 (37.4), 7 (50.49), 17 (36.69), 12 (51.81), 8 (39.74)
CPP 150	CAD	14	30	GDSGGAFVQDPNDK (5)	8 (33.78)
CPP 150	CAD	14	30	QFGPYCGHGFPGPLNIETK (6)	11 (30.27)
CPP 150	CAD	14	30	TNFDNDIALVR (9)	7 (31.18)
CPP 150	対照	14	22	TNFDNDIALVR (9)	12 (22.82)
CPP 150	対照	14	23	TNFDNDIALVR (9)	11 (28.77), 10 (17.64)
CPP 151	CAD	10	22	SFEGLGQLEVLTLHDHNLQEVK (14)	8 (7.02)
CPP 151	CAD	13	23	LAELPADALGPLQR (11)	12 (27.28)

10

20

【表 17】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 151	CAD	13	23	LAYLQPALFSGLAELR (12)	11 (60.62), 11 (50.23)
CPP 151	CAD	13	23	LEALPNSLLAPLGR (13)	12 (39.3)
CPP 151	CAD	13	23	VAGLLEDTFPGLLGLR (15)	12 (42.96), 11 (59.28)
CPP 151	対照	12	21	SFEGLGQLEVLTLTDHNQLQEVK (14)	14 (16.81)
CPP 152	CAD	14	23	FCGQLGSP LGNPPGK (16)	4 (39.84)
CPP 152	CAD	14	23	LVFQQFDLEPSEGCFYDYVK (18)	5 (68.56), 7 (65.16), 10 (54.06), 12 (73.28)
CPP 152	CAD	14	23	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES GDSR (19)	7 (87.85), 12 (74.85)
CPP 152	CAD	14	23	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	5 (28.75)
CPP 152	CAD	14	24	FCGQLGSP LGNPPGKK (17)	12 (24.48)
CPP 152	CAD	14	24	LVFQQFDLEPSEGCFYDYVK (18)	4 (50.55)
CPP 152	CAD	14	24	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	5 (70.72), 9 (54.35), 12 (41.72)
CPP 152	CAD	14	25	LVFQQFDLEPSEGCFYDYVK (18)	4 (52.95), 5 (65.06), 7 (65.74), 8 (55.36)
CPP 152	CAD	14	25	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES GDSR (19)	3 (52.43)
CPP 152	CAD	14	25	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	3 (48.81), 3 (63.64), 6 (62.07), 7 (39.6), 7 (70.13), 8 (54.91)
CPP 152	CAD	14	26	LVFQQFDLEPSEGCFYDYVK (18)	8 (37.04)

10

20

30

【0079】

【表 18】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 152	CAD	14	26	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES SR (19)	3 (92.41), 5 (49.69), 6 (35.32)
CPP 152	CAD	14	26	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	5 (31.37), 6 (27.83), 8 (37.71)
CPP 152	CAD	14	27	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	2 (19.57), 3 (41.58), 8 (30.18)
CPP 152	CAD	14	28	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES SR (19)	9 (47.27), 11 (64.58)
CPP 152	CAD	14	28	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	9 (47.19)
CPP 152	CAD	14	29	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES SR (19)	7 (68.03)
CPP 152	CAD	14	30	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES SR (19)	4 (84.07)
CPP 152	対照	14	20	TLDEFTIIQNLQPQYQFR (20)	6 (45.03)
CPP 152	対照	14	21	FCGQLGSPLGNPPGK (16)	8 (10.33)
CPP 152	対照	14	21	QRPPDLDTSSNAVDLLFFTDES SR (19)	8 (54.21)
CPP 153	CAD	14	24	MGNFPWQVFTNIHGR (21)	5 (33.29)
CPP 153	CAD	14	24	VLNYVDWIK (23)	3 (22.38)
CPP 153	CAD	14	27	VLNYVDWIK (23)	6 (13.7), 5 (6.88), 2 (21.73)
CPP 153	CAD	14	29	QDACQGDSGGVFAVR (22)	10 (28.19)

10

20

30

【表 19】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 153	CAD	14	29	VLNYVDWIK (23)	9 (23.81), 8 (26.48)
CPP 154	CAD	4	13	FCGQLGSPLGNPPGKK (24)	15 (28.28)
CPP 155	CAD	4	8	MGNFPWQVFTNIHGR (25)	8 (23.27)
CPP 155	CAD	5	9	MGNFPWQVFTNIHGR (25)	8 (39.87), 10 (52.74), 8 (52.02)
CPP 155	CAD	5	10	MGNFPWQVFTNIHGR (25)	7 (48.35), 7 (19.97)
CPP 156	CAD	2	8	QLGAGSIEECAAK (31)	11 (10.7)
CPP 156	CAD	3	9	QLGAGSIEECAAK (31)	11 (26.19)
CPP 156	CAD	3	10	CEEDEEFTCR (27)	8 (24)
CPP 156	CAD	3	10	QLGAGSIEECAAK (31)	8 (44.49)
CPP 156	CAD	3	12	QLGAGSIEECAAK (31)	6 (19.48)
CPP 156	CAD	4	9	CEEDEEFTCR (27)	13 (22.3)
CPP 156	CAD	4	9	QLGAGSIEECAAK (31)	11 (22.19), 12 (51.71)
CPP 156	CAD	4	9	QLGAGSIEECAAKCEEDEEFTCR (32)	11 (77.3)
CPP 156	CAD	4	10	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	9 (66.55)
CPP 156	CAD	4	10	QLGAGSIEECAAK (31)	9 (25.82), 9 (37.74), 8 (23.06)
CPP 156	CAD	4	11	QLGAGSIEECAAK (31)	9 (29.37)
CPP 156	CAD	4	12	QLGAGSIEECAAK (31)	7 (24.25)
CPP 156	CAD	4	12	QLGAGSIEECAAKCEEDEEFTCR (32)	7 (60.23)
CPP 156	CAD	5	9	AFQYHSK (26)	11 (30.53)
CPP 156	CAD	5	9	QLGAGSIEECAAK (31)	10 (29.78)
CPP 156	CAD	5	11	QLGAGSIEECAAK (31)	8 (27.95)
CPP 156	CAD	6	9	QLGAGSIEECAAK (31)	10 (10.57)

10

20

30

【0080】

【表 2 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 156	CAD	6	10	CEEDEEFTCR (27)	8 (39.59)
CPP 156	CAD	6	10	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	8 (37.76), 8 (59.51), 8 (46.56), 8 (28.34)
CPP 156	CAD	6	10	EQQCVIMAENR (29)	8 (34.63)
CPP 156	CAD	6	10	QLGAGSIEECAAK (31)	8 (48.75)
CPP 156	CAD	6	11	CEEDEEFTCR (27)	8 (36.4)
CPP 156	CAD	6	11	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	8 (21.67), 8 (70.69)
CPP 156	CAD	7	8	QLGAGSIEECAAK (31)	9 (33.81)
CPP 156	CAD	7	9	QLGAGSIEECAAK (31)	10 (33.31)
CPP 156	CAD	7	10	CEEDEEFTCR (27)	8 (49.99)
CPP 156	CAD	7	10	EQQCVIMAENR (29)	8 (24.34)
CPP 156	CAD	7	10	QLGAGSIEECAAK (31)	8 (23.68), 8 (36.81)
CPP 156	CAD	11	9	EQQCVIMAENR (29)	12 (31.12)
CPP 156	CAD	14	11	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	10 (83.54)
CPP 156	CAD	16	12	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	7 (78.79)
CPP 156	対照	2	8	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	10 (90.54)
CPP 156	対照	2	8	QLGAGSIEECAAK (31)	10 (38.13)
CPP 156	対照	5	17	QLGAGSIEECAAK (31)	3 (31.01)
CPP 156	対照	6	9	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	11 (47.17), 9 (64.04)
CPP 156	対照	6	9	EQQCVIMAENRK (30)	11 (17.26)
CPP 156	対照	6	9	QLGAGSIEECAAK (31)	9 (21.78), 10 (32.09)
CPP 156	対照	6	11	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	8 (50.95)
CPP 156	対照	7	8	CEEDEEFTCR (27)	10 (32.59)

10

20

30

【表 2 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 156	対照	7	8	QLGAGSIEECAAK (31)	9 (10.74), 10 (34.73)
CPP 156	対照	8	12	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	7 (40.68)
CPP 156	対照	17	13	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	7 (83.51), 7 (75.78)
CPP 156	対照	17	15	EPLDDYVNTQGASLFSVTK (28)	5 (30.96), 6 (75.55)
CPP 157	CAD	9	17	LEDSTYHCSR (34)	7 (28.93)
CPP 157	CAD	9	17	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (44.08)
CPP 157	CAD	10	9	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	14 (55.39), 16 (65.72)
CPP 157	CAD	10	15	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	8 (42.58), 8 (26.24), 9 (43.72)
CPP 157	CAD	10	15	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	9 (46.51)
CPP 157	CAD	10	16	LEDSTYHCSR (34)	7 (41.29)
CPP 157	CAD	10	16	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (61.91), 8 (69.88), 7 (35.71)
CPP 157	CAD	10	16	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	7 (82.42)

10

20

【 0 0 8 1 】

30

【表 2 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 157	CAD	10	18	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	5 (42.29)
CPP 157	CAD	10	22	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	3 (42.6), 5 (19.09), 4 (47.86), 7 (18.59)
CPP 157	CAD	10	22	TPWSLARPPQGSCSLEGVEIK (37)	6 (56.49)
CPP 157	CAD	10	22	WSGQTAICDNGAGYCSNPGPIGT R (38)	3 (63.15)
CPP 157	CAD	10	26	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	1 (32.27)
CPP 157	CAD	10	26	STGSWSTLK (36)	1 (11.64)
CPP 157	CAD	10	29	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	3 (29.53)
CPP 157	CAD	11	9	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	14 (60.9), 16 (70.03), 15 (64.14)
CPP 157	CAD	11	11	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	9 (53.72)
CPP 157	CAD	11	15	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	10 (38.06), 8 (33.79), 9 (40.18)
CPP 157	CAD	11	15	WSGQTAICDNGAGYCSNPGPIGT R (38)	9 (40.68)
CPP 157	CAD	11	16	AIHCPRPHDFENGEYWPR (33)	7 (23.87)
CPP 157	CAD	11	16	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (50.03), 8 (58.93)

10

20

30

【表 2 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 157	CAD	11	17	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	8 (79.92), 7 (53.86), 8 (51.16)
CPP 157	CAD	11	18	AIHCPRPHDFENGWPR (33)	6 (32.59)
CPP 157	CAD	11	18	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	5 (35.86)
CPP 157	CAD	11	18	TPWSLARPPQGSCSLEGVEIK (37)	6 (31.52)
CPP 157	CAD	11	19	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	6 (55.79)
CPP 157	CAD	11	22	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	3 (23.36)
CPP 157	CAD	11	23	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	4 (69.33)
CPP 157	CAD	11	24	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	2 (30.29)
CPP 157	CAD	11	24	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	1 (58.69)
CPP 157	CAD	13	13	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (48.6), 7 (19.75)
CPP 157	CAD	13	17	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	8 (38.4)
CPP 157	対照	9	15	LEDVITYHCSR (34)	9 (21.98)
CPP 157	対照	9	15	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	9 (39.71)

10

20

30

【 0 0 8 2 】

【表 2 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 157	対照	9	15	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	9 (65.32)
CPP 157	対照	9	17	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (18.6)
CPP 157	対照	10	11	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	8 (57.41)
CPP 157	対照	10	16	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	6 (84.19)
CPP 157	対照	10	16	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	6 (77.33)
CPP 157	対照	10	17	AIHCPRPHDFENGEYWPR (33)	7 (57.86)
CPP 157	対照	10	17	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (48.78)
CPP 157	対照	10	17	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	7 (35.91)
CPP 157	対照	10	19	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	7 (30.73)
CPP 157	対照	10	20	WSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGT R (38)	4 (56.94)
CPP 157	対照	11	15	LEDSTVYHCSR (34)	8 (11.66)
CPP 157	対照	11	15	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (35)	8 (48.65), 8 (33.75)
CPP 157	対照	11	15	STGSWSTLK (36)	8 (29.47)

10

20

30

【表 2 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	1	8	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	15 (54.79)
CPP 158	CAD	1	9	SPMYSIITPNILR (66)	13 (26.57), 24 (27) , 22 (28.74), 13 (35.97), 22 (37.01) , 24 (40.56), 13 (45.34), 23 (45.81)
CPP 158	CAD	1	10	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTV HDFPGK (56)	17 (47.96), 20 (59 .63), 19 (74.34), 20 (76.85)
CPP 158	CAD	1	10	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTV HDFPGKK (57)	14 (46.86), 16 (71 .41), 15 (73.96), 19 (83.65)
CPP 158	CAD	1	10	SPMYSIITPNILR (66)	18 (10.47), 18 (11 .6), 18 (33.15)
CPP 158	CAD	1	11	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTV HDFPGK (56)	19 (96.89)
CPP 158	CAD	2	7	AELQCPQPAA (40)	23 (10.73)
CPP 158	CAD	2	7	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	24 (22.66), 24 (34 .54), 24 (50.59), 24 (60.94), 24 (77 .94)
CPP 158	CAD	2	7	IWDVVEK (53)	24 (22.55)
CPP 158	CAD	2	8	AELQCPQPAA (40)	16 (16.37), 15 (18 .32)
CPP 158	CAD	2	8	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	15 (104.71)

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 2 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (Olavスコア)
CPP 158	CAD	2	8	IWDVVEK (53)	15 (12.05), 16 (12.69)
CPP 158	CAD	2	8	SPMYSIITPNILR (66)	24 (11.61), 23 (49.73)
CPP 158	CAD	2	9	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	15 (19.53)
CPP 158	CAD	2	9	IWDVVEK (53)	15 (21.54)
CPP 158	CAD	2	9	SPMYSIITPNILR (66)	24 (56.22)
CPP 158	CAD	2	10	SPMYSIITPNILR (66)	14 (48.12)
CPP 158	CAD	3	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	15 (34.12), 15 (45.11)
CPP 158	CAD	3	11	SPMYSIITPNILR (66)	17 (11.68)
CPP 158	CAD	3	12	AELQCPQPAA (40)	9 (15.73), 11 (20.11), 10 (40.32)
CPP 158	CAD	3	12	FVTVQATFGTQVVEK (47)	11 (29.43)
CPP 158	CAD	3	12	GVFVLNK (49)	9 (20.25), 10 (26.54)
CPP 158	CAD	3	12	IWDVVEK (53)	10 (15.6)

10

20

【表 2 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	3	12	VVLVAVDK (75)	9 (18.82), 17 (20), 10 (20.38), 16 (20.84)
CPP 158	CAD	3	13	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	9 (92.42), 10 (117.03)
CPP 158	CAD	4	9	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	13 (26.42)
CPP 158	CAD	4	10	SPMYSIITPNILR (66)	11 (37.3), 12 (63.29)
CPP 158	CAD	4	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	9 (27.82), 13 (28.99), 15 (41.59), 12 (69.21), 13 (69.75), 13 (90.94)
CPP 158	CAD	4	11	KLVLSEK (55)	13 (26.34)
CPP 158	CAD	4	11	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKK (57)	16 (95.09)
CPP 158	CAD	4	11	VVLVAVDK (75)	13 (10.58), 13 (18.79)
CPP 158	CAD	4	12	AELQCPQPA (40)	9 (16.91), 8 (17.34), 9 (28.98)
CPP 158	CAD	4	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (29.69), 15 (46.89), 9 (57.31), 9 (63.26), 9 (92.96), 9 (95.59), 9 (96.93), 9 (103.5), 8 (103.88)
CPP 158	CAD	4	12	GVFVLNK (49)	9 (25)
CPP 158	CAD	4	12	IWDVVEK (53)	9 (14.03), 10 (16.97)
CPP 158	CAD	4	12	QPVPGQMTLK (63)	10 (18.79), 9 (34.45)
CPP 158	CAD	4	12	VVLVAVDK (75)	9 (23.91)
CPP 158	CAD	5	9	ADIGCTPGSGK (39)	12 (26.1), 13 (46.47)
CPP 158	CAD	5	9	AELQCPQPA (40)	12 (19.84), 11 (22.41), 13 (24.77)
CPP 158	CAD	5	9	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	13 (90.74)
CPP 158	CAD	5	9	IWDVVEK (53)	13 (17.95)

10

20

30

40

【表 2 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	5	10	AELQCPQPAA (40)	8 (23.97)
CPP 158	CAD	5	10	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	7 (48.56), 9 (49.81), 13 (60.36), 8 (74.9), 9 (82.14), 8 (103.86)
CPP 158	CAD	5	11	AELQCPQPAA (40)	9 (12.48)
CPP 158	CAD	5	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (67.74), 8 (73.4)
CPP 158	CAD	5	11	IWDVVEK (53)	12 (11.17), 8 (16.31)
CPP 158	CAD	5	12	AELQCPQPAA (40)	9 (18.55), 8 (30.16)
CPP 158	CAD	5	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	7 (32.53), 9 (39.49), 9 (50.64), 7 (50.9), 8 (59.74), 8 (59.77), 8 (63.57), 9 (72.08), 8 (76.73), 7 (86.1), 13 (91.65), 7 (92.62)
CPP 158	CAD	5	12	GVFVLNK (49)	9 (19.59), 8 (21.53)

10

20

30

【表 2 9】

表3					
CPP 158	CAD	5	12	IWDVVEK (53)	7 (15.14), 8 (16.47)
CPP 158	CAD	5	12	VVLVAVDK (75)	13 (12.66), 8 (18.78), 9 (25.1)
CPP 158	CAD	5	13	AELQCPQPAA (40)	7 (18.61)
CPP 158	CAD	5	13	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	9 (24.79), 7 (56.16), 9 (58.56), 9 (71.49), 8 (87.36)
CPP 158	CAD	5	13	IWDVVEK (53)	9 (26.39)
CPP 158	CAD	5	13	QPVPGQMTLK (63)	9 (31.9)
CPP 158	CAD	6	13	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (32.56), 8 (63.52)
CPP 158	CAD	6	13	GVFVLNK (49)	8 (20.83)
CPP 158	CAD	6	13	IWDVVEK (53)	9 (12.47), 9 (15.18)
CPP 158	CAD	6	13	LSINTHPKPLSITVR (58)	11 (10.81)
CPP 158	CAD	6	13	VVLVAVDK (75)	9 (21.13)
CPP 158	CAD	7	10	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	11 (74.99)
CPP 158	CAD	7	11	ADIGCTPGSGK (39)	13 (25.52), 12 (31.01)
CPP 158	CAD	7	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	14 (48.67), 11 (65.58), 13 (75.51), 14 (103.84), 12 (104.34), 15 (107.63), 11 (109.97)
CPP 158	CAD	7	11	GVFVLNKK (50)	14 (19.41), 12 (23.29), 13 (31.7)
CPP 158	CAD	7	11	IWDVVEK (53)	12 (16.36), 13 (16.89), 13 (17.89), 15 (18.39)

10

20

30

【0085】

【表 3 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	7	11	QPVPGQQMTLK (63)	14 (31.3), 15 (39.84)
CPP 158	CAD	7	11	VVLVAVDK (75)	11 (14.2), 15 (18.49), 11 (19.97), 12 (23.48)
CPP 158	CAD	7	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	15 (19.25), 8 (39.31), 8 (40.39), 8 (42.83), 12 (47.62), 8 (48.74), 14 (55.42), 11 (62.07), 8 (67.37), 8 (69.62), 9 (73.23), 8 (80.82), 9 (82.18), 9 (82.46), 10 (83.02), 9 (90.7), 13 (92.21), 9 (99.51)
CPP 158	CAD	7	12	GVFVLNK (49)	12 (23.14)
CPP 158	CAD	7	12	IWDVVEK (53)	9 (17.19), 8 (19.08), 9 (20.72), 8 (24.11)
CPP 158	CAD	7	12	QPVPGQQMTLK (63)	8 (15.4), 9 (21.67)
CPP 158	CAD	7	12	VVLVAVDK (75)	12 (16.43), 11 (18.78), 9 (19.97), 8 (21.89)

10

20

30

【表 3 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	8	10	AELQCPQPAA (40)	7 (19.6)
CPP 158	CAD	8	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	6 (99.36)
CPP 158	CAD	8	13	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	7 (43.8), 6 (59.17), 8 (66.79), 11 (68.64), 7 (83.94), 9 (84.66), 7 (98.94), 7 (102.76), 12 (109.68), 10 (112.38)
CPP 158	CAD	9	9	AELQCPQPAA (40)	10 (12.53), 11 (20.73), 11 (26.19), 10 (32.11)
CPP 158	CAD	9	9	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	11 (15.3), 10 (15.64), 11 (20.34), 11 (28.67), 10 (30.33), 11 (39.74), 10 (43.96), 10 (54.06), 11 (55.14), 10 (68.19), 11 (70.72), 11 (77.6), 11 (97.72)
CPP 158	CAD	9	9	IWDVVEK (53)	11 (10.12), 10 (13.38), 11 (14.44), 11 (16.38)
CPP 158	CAD	9	10	IWDVVEK (53)	8 (23.37)
CPP 158	CAD	9	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (102.58), 8 (108.17)
CPP 158	CAD	9	11	IWDVVEK (53)	8 (21.02), 8 (25.47)
CPP 158	CAD	9	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	7 (41.6), 7 (68.37)

10

20

30

40

【0086】

【表 3 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	18	19	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	8 (66.91), 10 (70.28)
CPP 158	CAD	18	21	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	7 (85.01)
CPP 158	CAD	18	22	EPGQDLVVLPISITTFIPSR (43)	6 (48.4)
CPP 158	CAD	18	22	EYVLPSFEVIVEPTEK (45)	6 (32.34)
CPP 158	CAD	18	22	QELSEAEQATR (61)	5 (17.43)
CPP 158	CAD	18	23	TELRPGETLNVNLLR (68)	5 (75.24)
CPP 158	CAD	18	23	TIYTPGSTVLYR (69)	6 (43.42)
CPP 158	CAD	18	24	EPGQDLVVLPISITTFIPSR (43)	7 (10.79), 6 (17.46), 4 (41), 5 (45.98)
CPP 158	CAD	18	24	TELRPGETLNVNLLR (68)	4 (76.91)
CPP 158	CAD	18	24	TIYTPGSTVLYR (69)	7 (29.64)
CPP 158	CAD	18	24	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	9 (17.95), 12 (29.2), 5 (48.53), 4 (72.67)
CPP 158	CAD	18	24	VQLSNDFDEYIMAIEQTIK (74)	5 (32.36)
CPP 158	CAD	18	25	EPGQDLVVLPISITTFIPSR (43)	4 (32.13), 5 (36.84), 8 (36.95)
CPP 158	CAD	18	25	EYVLPSFEVIVEPTEK (45)	4 (30.05)
CPP 158	CAD	18	25	FISLGEACK (46)	8 (27.56)
CPP 158	CAD	18	25	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (51)	6 (79.93)

10

20

30

【表 3 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	18	25	QELSEAEQATR (61)	6 (26.22)
CPP 158	CAD	18	25	QLYNVEATSYALLALLQLK (62)	6 (66.2), 8 (67.92)
CPP 158	CAD	18	25	SNLDEDIAEENIVSR (65)	8 (45.98)
CPP 158	CAD	18	25	SSLSVPYVIVPLK (67)	8 (22.67), 8 (38.98)
CPP 158	CAD	18	25	TELRPGETLNVNFLLR (68)	5 (37.78), 4 (57.89)
CPP 158	CAD	18	25	VELLHNPAFCSLATTK (71)	6 (35.77), 8 (42.78)
CPP 158	CAD	18	25	VFSLAVNLIAIDSQVLCGAVK (72)	8 (48.47), 6 (53.35)
CPP 158	CAD	18	25	VQLSNDFDEYIMAIEQTIK (74)	8 (68.7), 8 (69.84), 6 (86.68)
CPP 158	CAD	18	25	YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK (78)	8 (31.94), 8 (53.89)
CPP 158	CAD	18	25	YYTYLIMNK (79)	4 (33.9)
CPP 158	CAD	18	26	EPGQDLVVLPLSITDFIPSR (43)	8 (17.54), 5 (30.2), 6 (43.34), 9 (55.95)
CPP 158	CAD	18	26	EVVADSVWVDVK (44)	5 (37.57)
CPP 158	CAD	18	26	FYYIYNEK (48)	5 (16.78)
CPP 158	CAD	18	26	TELRPGETLNVNFLLR (68)	9 (46.56), 5 (75.68)
CPP 158	CAD	18	26	TIYTPGSTVLYR (69)	11 (13.95), 6 (27.31), 10 (32.95), 8 (38.36), 5 (55.45)
CPP 158	CAD	18	26	TVMVNIENPEGIPVK (70)	9 (21.74)
CPP 158	CAD	18	26	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	11 (29.58), 5 (74.65), 10 (106.9)
CPP 158	CAD	18	26	YFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYR (77)	5 (30.1)

10

20

30

40

【 0 0 8 7 】

【表 3 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	18	27	EPGQDLVVLPLSITTFIPSR (43)	9 (31.78)
CPP 158	CAD	18	27	IPIEDGSGEVVLSR (52)	9 (10.62)
CPP 158	CAD	18	27	LSINTHPSQKPLSITVR (58)	10 (47.8)
CPP 158	CAD	18	27	LVAYYTLIGASGQR (59)	5 (26.66)
CPP 158	CAD	18	27	TELRPGETLNVNFLLR (68)	8 (43.19)
CPP 158	CAD	18	27	TIYTPGSTVLYR (69)	7 (37.16)
CPP 158	CAD	18	27	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	10 (37.55), 9 (71.72), 5 (79.72), 8 (82.14), 11 (98.45)
CPP 158	CAD	18	27	YFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYR (77)	5 (34.38)
CPP 158	CAD	18	28	AYYENSPQQVFSTEFVK (41)	10 (33.69)
CPP 158	CAD	18	28	EPGQDLVVLPLSITTFIPSR (43)	6 (49.09)
CPP 158	CAD	18	28	EYVLPSFEVIVEPTEK (45)	11 (12.94)
CPP 158	CAD	18	28	IPIEDGSGEVVLSR (52)	9 (33.64)
CPP 158	CAD	18	28	LSINTHPSQKPLSITVR (58)	10 (33.46)
CPP 158	CAD	18	28	SGIPIVTSPIYQIHFTK (64)	5 (41.36)
CPP 158	CAD	18	28	TELRPGETLNVNFLLR (68)	8 (47.62), 9 (51.97), 5 (52.21)

10

20

30

【表 3 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	18	28	TIYTPGSTVLRY (69)	11 (7), 8 (24.46), 9 (24.52)
CPP 158	CAD	18	28	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	9 (15.43), 12 (52.36), 9 (60.26), 11 (61.09), 6 (82.87), 10 (88.98), 5 (104.49)
CPP 158	CAD	18	28	VVLVAVDK (75)	9 (14.03)
CPP 158	CAD	18	28	YFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYR (77)	6 (38.19)
CPP 158	CAD	18	28	YYTYLIMNK (79)	5 (26.38)
CPP 158	CAD	18	29	EPGQDLVVLPLSITTDIFPSFR (43)	4 (28.96), 9 (46.4)
CPP 158	CAD	18	29	EYVLPSFEVIVEPTEK (45)	7 (21.84)
CPP 158	CAD	18	29	IPIEDGSGEVVLSR (52)	10 (18.02)
CPP 158	CAD	18	29	SGIPIVTSPYQIHFTK (64)	8 (34.78)
CPP 158	CAD	18	29	SPMYSIITPNILR (66)	5 (58.97)
CPP 158	CAD	18	29	TELRPGETLNVNFLLR (68)	10 (19.55), 8 (35.34), 9 (39.49), 7 (65.17)
CPP 158	CAD	18	29	TIYTPGSTVLRY (69)	7 (33.01), 8 (38.59)
CPP 158	CAD	18	29	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	11 (27.75), 6 (28.14), 10 (39.26), 9 (44.92), 5 (76.21), 8 (97.85), 4 (121.29)
CPP 158	CAD	18	29	YYTYLIMNK (79)	9 (29.08)
CPP 158	CAD	18	30	AYYENSPQQVFSTEFVK (41)	8 (16.29)
CPP 158	CAD	18	30	FYYIYNEK (48)	8 (14.11)

10

20

30

【 0 0 8 8 】

【表 3 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	CAD	18	30	TIYTPGSTVLYR (69)	8 (20.91)
CPP 158	CAD	18	30	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	9 (25.54), 5 (58.74), 8 (87.37)
CPP 158	対照	1	12	SPMYSIITPNILR (66)	9 (29.47), 9 (45.67), 9 (59.96)
CPP 158	対照	1	13	KLVLSEK (55)	9 (24.85), 9 (26.46), 10 (32.38)
CPP 158	対照	1	13	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKK (57)	9 (66.74)
CPP 158	対照	1	13	LVLSEK (60)	11 (32.79)
CPP 158	対照	1	13	SPMYSIITPNILR (66)	11 (37.09), 10 (42.74), 11 (47.31), 9 (48.92), 9 (49.82), 10 (52.14), 9 (59.52), 10 (66.03)
CPP 158	対照	1	14	SPMYSIITPNILR (66)	8 (32.25), 8 (38.4), 7 (38.88)
CPP 158	対照	2	11	KLVLSEK (55)	14 (22.57)
CPP 158	対照	3	8	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	8 (63.68)
CPP 158	対照	3	12	AELQCPQPA (40)	9 (13.72)
CPP 158	対照	3	12	GVFVLNK (49)	9 (25.7)
CPP 158	対照	3	12	IWDVVEK (53)	9 (16.76)
CPP 158	対照	3	12	SPMYSIITPNILR (66)	8 (38.05)
CPP 158	対照	3	12	VVLVAVDK (75)	12 (16.9), 9 (21.91)
CPP 158	対照	3	13	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQAQR (42)	8 (96.53)

10

20

30

【表 3 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	対照	4	8	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	10 (95.99)
CPP 158	対照	4	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	9 (38.88)
CPP 158	対照	4	12	SPMYSIITPNILR (66)	8 (36.06)
CPP 158	対照	4	13	VVLVAVDK (75)	9 (18.78)
CPP 158	対照	5	13	AELQCPQPAA (40)	7 (11.4)
CPP 158	対照	5	15	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	5 (101.99)
CPP 158	対照	5	16	AELQCPQPAA (40)	4 (17.12), 5 (18.88)
CPP 158	対照	5	16	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	5 (29.3), 4 (46.15), 5 (57.33), 3 (64.58), 5 (80.95), 8 (86.52), 3 (103.24)
CPP 158	対照	5	16	IWDVVEK (53)	5 (15.98), 4 (16.71), 3 (19.08)
CPP 158	対照	5	16	LESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTV HDFPGK (56)	5 (96.89)
CPP 158	対照	5	16	VVLVAVDK (75)	8 (18.84), 4 (22.32)
CPP 158	対照	5	17	AELQCPQPAA (40)	5 (14.59), 9 (15.03), 3 (21.07), 5 (24.94)
CPP 158	対照	5	17	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	9 (28.82), 4 (69.69), 5 (76.3), 5 (87.18)
CPP 158	対照	5	17	IWDVVEK (53)	3 (19.39)

10

20

30

【 0 0 8 9 】

【表 3 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	対照	5	17	QPVPGQQMTLK (63)	5 (16.41)
CPP 158	対照	5	18	IWDVVEK (53)	3 (12.34)
CPP 158	対照	6	10	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQR (42)	9 (54.39), 10 (65.21)
CPP 158	対照	6	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQR (42)	12 (53.82), 13 (62.13), 11 (95.69), 10 (97.39), 12 (106.88)
CPP 158	対照	6	11	IWDVVEK (53)	12 (12.49), 11 (19.07)
CPP 158	対照	6	11	QPVPGQQMTLK (63)	12 (18.22), 11 (30.61)
CPP 158	対照	6	11	VVLVAVDK (75)	12 (14.41), 12 (14.53)
CPP 158	対照	7	8	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQR (42)	13 (35.15)
CPP 158	対照	7	10	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQR (42)	12 (24.86), 12 (43.63), 17 (54.61), 11 (56.52), 12 (71.06), 12 (71.52), 12 (88.09), 10 (94.2), 10 (94.57), 15 (96.54), 16 (98.69), 12 (108.71), 14 (111), 11 (112.93)
CPP 158	対照	7	10	GVFVLNKK (50)	12 (17.9)

10

20

30

【表 3 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 158	対照	7	10	IWDVVEK (53)	12 (15.36)
CPP 158	対照	7	10	IWDVVEKADIGCTPGSGK (54)	13 (53.8)
CPP 158	対照	7	10	QPVPGQQMTLK (63)	11 (24.88), 12 (25.99), 14 (30.85)
CPP 158	対照	7	10	VVLVAVDKGVFVLNK (76)	13 (42.02), 13 (56.09)
CPP 158	対照	7	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	12 (53.72)
CPP 158	対照	7	11	IWDVVEK (53)	13 (11.06)
CPP 158	対照	7	11	QPVPGQQMTLK (63)	13 (20.52)
CPP 158	対照	8	11	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (47.31), 10 (60.01), 11 (76.29)
CPP 158	対照	8	11	GVFVLNK (49)	11 (20.31)
CPP 158	対照	8	12	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	8 (50.3), 8 (57.18), 8 (82.82), 7 (95.63)
CPP 158	対照	8	12	IWDVVEK (53)	8 (22.04)
CPP 158	対照	9	8	AELQCPQPA (40)	10 (25.32)
CPP 158	対照	9	8	DYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAR (42)	10 (46.99)
CPP 158	対照	18	22	LSINTHPSQKPLSITVR (58)	6 (53.66)
CPP 158	対照	18	22	TELRPGETLNVNLLR (68)	6 (90.38)
CPP 158	対照	18	24	FYYIYNEK (48)	4 (19.65)
CPP 158	対照	18	24	LSINTHPSQKPLSITVR (58)	4 (10.46)
CPP 158	対照	18	24	TELRPGETLNVNLLR (68)	5 (24.63), 4 (45.75)
CPP 158	対照	18	24	TIYTPGSTVLYR (69)	7 (14.07)

10

20

30

【 0 0 9 0 】

【表 4 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 158	対照	18	25	FYYIYNEK (48)	8 (15.1)
CPP 158	対照	18	25	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	8 (25.63)
CPP 158	対照	18	26	EPGQDLVVLPLSITTDIFPSFR (43)	7 (42.4)
CPP 158	対照	18	26	LSINTHPSQKPLSITVR (58)	5 (45.67)
CPP 158	対照	18	27	TELRPGETLNVNFLLR (68)	5 (41.17)
CPP 158	対照	18	28	FYYIYNEK (48)	5 (15.26)
CPP 158	対照	18	28	TELRPGETLNVNFLLR (68)	5 (57.9)
CPP 158	対照	18	28	VPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAK (73)	5 (50.83)
CPP 158	対照	18	30	TELRPGETLNVNFLLR (68)	5 (15.56)
CPP 159	CAD	5	9	VFLDCCNYITELR (83)	8 (45.18)
CPP 159	CAD	18	7	FISLGEACK (80)	8 (24.85)
CPP 159	CAD	18	8	FISLGEACK (80)	7 (29.34), 7 (32.11)
CPP 159	CAD	18	8	VFLDCCNYITELR (83)	6 (27.89), 9 (46.66), 7 (59.13), 7 (32.84), 8 (50.47)
CPP 159	CAD	18	9	VFLDCCNYITELR (83)	8 (56.29)
CPP 159	CAD	18	9	VFLDCCNYITELRR (84)	8 (26.62)
CPP 159	CAD	18	11	VFLDCCNYITELR (83)	7 (64.78), 6 (20.59)
CPP 159	CAD	18	12	VFLDCCNYITELR (83)	4 (45.7), 5 (53.14)

10

20

30

【表 4 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 159	CAD	18	13	FISLGEACK (80)	4 (38.73)
CPP 159	CAD	18	13	VFLDCCNYITELR (83)	4 (42.01), 5 (38.88), 5 (40.01)
CPP 159	CAD	18	14	VFLDCCNYITELR (83)	3 (34.19)
CPP 159	CAD	18	15	VFLDCCNYITELRR (84)	3 (20.53)
CPP 159	対照	18	8	FISLGEACK (80)	7 (27.47)
CPP 159	対照	18	8	FISLGEACKK (81)	7 (37.97)
CPP 159	対照	18	8	VFLDCCNYITELR (83)	7 (33.61)
CPP 159	対照	18	8	VFLDCCNYITELRR (84)	7 (21.56)
CPP 159	対照	18	9	VFLDCCNYITELR (83)	7 (48.35)
CPP 159	対照	18	12	KVFLDCCNYITELR (82)	4 (42.57)
CPP 159	対照	18	12	VFLDCCNYITELR (83)	4 (35.58), 5 (45.17)
CPP 159	対照	18	13	KVFLDCCNYITELR (82)	5 (31.95)
CPP 159	対照	18	14	FISLGEACK (80)	3 (30.95)
CPP 159	対照	18	14	VFLDCCNYITELR (83)	3 (38.82), 4 (38.93)
CPP 160	CAD	9	25	QKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLR (93)	8 (18.47)
CPP 160	CAD	9	26	QPSSAFAAFVK (95)	7 (26.06)
CPP 160	CAD	10	25	AGDFLEANYMNLQR (85)	8 (44.65)
CPP 160	CAD	10	25	DICEEQVNSLPGSITK (88)	8 (41.08)
CPP 160	CAD	10	25	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	8 (70.26), 9 (47.39)
CPP 160	CAD	10	25	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	10 (57.23), 9 (82.16), 8 (42.39)
CPP 160	CAD	10	25	QPSSAFAAFVK (95)	10 (11.04)
CPP 160	CAD	10	25	SYTVAIAGYALAQMGR (96)	8 (29.32)

10

20

30

【 0 0 9 1 】

【表 4 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 160	CAD	10	26	QPSSAFAAFVK (95)	7 (12.63)
CPP 160	CAD	11	24	QKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLR (93)	8 (34.68)
CPP 160	CAD	11	24	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	8 (46.34)
CPP 160	CAD	12	24	AGDFLEANYMNLQR (85)	7 (25.02)
CPP 160	CAD	12	24	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	7 (41.64), 8 (79.62)
CPP 160	CAD	12	24	QGALELIK (92)	7 (12.89), 8 (9.44)
CPP 160	CAD	12	24	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	7 (35.33)
CPP 160	CAD	12	24	YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK (98)	8 (42.13)
CPP 160	CAD	13	25	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	8 (32.41)
CPP 160	CAD	13	25	QPSSAFAAFVK (95)	8 (12.74)
CPP 160	CAD	13	26	AGDFLEANYMNLQR (85)	7 (47.85), 8 (29.92)
CPP 160	CAD	13	26	APSTWLTAYVVK (86)	7 (47.89), 8 (18.15)
CPP 160	CAD	13	26	DFDFVPPVVR (87)	8 (17.62)
CPP 160	CAD	13	26	DICEEQVNSLPGSITK (88)	8 (36.3)

10

20

【表 4 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 160	CAD	13	26	GYTQQLAFR (89)	8 (37.19), 7 (36.29)
CPP 160	CAD	13	26	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	8 (80.04)
CPP 160	CAD	13	26	NNNEKDMALTAFVLISLQEAK (91)	7 (39.83)
CPP 160	CAD	13	26	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	7 (61.75)
CPP 160	CAD	13	26	QPSSAFAAFVK (95)	7 (22.31), 8 (28.35)
CPP 160	CAD	13	26	SYTVAIAGYALAQMGGR (96)	7 (53.18), 8 (14.25)
CPP 160	CAD	13	26	YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK (98)	8 (27.66)
CPP 160	CAD	14	25	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	10 (44.26)
CPP 160	CAD	14	25	YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK (98)	8 (35.62)
CPP 160	CAD	14	26	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	8 (39.65)
CPP 160	CAD	14	27	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	7 (19.09), 8 (77.63)
CPP 160	CAD	15	25	GYTQQLAFR (89)	8 (43.78)
CPP 160	CAD	15	25	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	8 (63.98)
CPP 160	CAD	15	25	QPSSAFAAFVK (95)	10 (27.14)
CPP 160	CAD	15	25	VFSLAVNLIIDSQVLCGAVK (97)	8 (72.97)
CPP 160	CAD	15	26	AGDFLEANYMNLQR (85)	8 (38.57)
CPP 160	CAD	15	26	APSTWLTAYVVK (86)	8 (62.41)
CPP 160	CAD	15	26	DICEEQVNSLPGSITK (88)	7 (35.8), 8 (31.86), 8 (23.21), 7 (34.87)

10

20

30

【 0 0 9 2 】

【表 4 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 160	CAD	15	26	GYTQQLAFR (89)	7 (39.94), 8 (39.2)
CPP 160	CAD	15	26	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (90)	7 (65.61), 8 (52.07), 8 (97.09)
CPP 160	CAD	15	26	QLYNVEATSYALLALLQLK (94)	8 (69.91), 7 (89.68), 7 (19.41), 8 (58.79), 9 (82.1)
CPP 160	CAD	15	26	QPSSAFAAFVK (95)	7 (25.61), 8 (13.11)
CPP 160	CAD	15	26	VFSLAVNLI/AIDSQVLCGAVK (97)	7 (59.76), 8 (48.74)
CPP 160	CAD	15	26	YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQK (98)	7 (57.04), 8 (72.76)
CPP 160	CAD	15	27	QPSSAFAAFVK (95)	8 (26.3)
CPP 160	対照	9	23	QPSSAFAAFVK (95)	9 (10.6)
CPP 160	対照	10	25	GYTQQLAFR (89)	8 (32.74)
CPP 160	対照	11	25	QPSSAFAAFVK (95)	8 (11.76)
CPP 160	対照	14	23	GYTQQLAFR (89)	12 (40.65)
CPP 161	CAD	2	4	IHWESASLLR (99)	12 (24.1)
CPP 161	CAD	4	6	IHWESASLLR (99)	8 (29.97), 8 (43.54)

10

20

【表 4 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	CAD	4	8	IHWESASLLR (99)	9 (27.13)
CPP 161	CAD	5	5	IHWESASLLR (99)	13 (27.09), 9 (15.79), 12 (23.56)
CPP 161	CAD	5	6	IHWESASLLR (99)	8 (35.97), 9 (42.06), 9 (33), 9 (21.71), 8 (13.36), 9 (22.86)
CPP 161	CAD	5	7	IHWESASLLR (99)	9 (30.42), 9 (36.21), 10 (16)
CPP 161	CAD	6	5	IHWESASLLR (99)	17 (37.09)
CPP 161	CAD	6	6	IHWESASLLR (99)	9 (34.97), 8 (35.04), 11 (33.45), 9 (35.63), 7 (30.15), 7 (30.53), 10 (30.31), 10 (35.79), 11 (23.52)
CPP 161	CAD	6	7	IHWESASLLR (99)	8 (13.98), 9 (33.52)
CPP 161	CAD	7	4	IHWESASLLR (99)	15 (44.65), 8 (19.02), 14 (23.11), 16 (13.12), 11 (19.76)
CPP 161	CAD	7	5	IHWESASLLR (99)	15 (45.06), 15 (23.84)
CPP 161	CAD	7	6	IHWESASLLR (99)	9 (12.18), 7 (18.89), 8 (32.05)
CPP 161	CAD	7	9	IHWESASLLR (99)	7 (20.02), 6 (20.03)
CPP 161	CAD	8	5	IHWESASLLR (99)	10 (35.66), 10 (18.87), 11 (30)

10

20

30

【 0 0 9 3 】

【表 4 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 161	CAD	8	5	ITHRIHWESASLLR (100)	9 (56.71), 10 (60.78)
CPP 161	CAD	8	6	IHWESASLLR (99)	8 (38.19), 7 (37.58), 7 (24.71), 8 (31.5), 8 (17.76), 8 (32.2), 7 (38.8), 9 (28.25), 8 (35.1), 7 (22.27), 8 (28.28), 8 (36.49), 8 (36.54), 8 (22.98), 7 (14.65), 7 (15.22)
CPP 161	CAD	8	7	IHWESASLLR (99)	9 (44.42), 8 (18.88), 7 (44.09), 7 (22.11), 8 (15.03), 8 (23.51), 8 (16.73), 8 (25.77)
CPP 161	CAD	8	8	IHWESASLLR (99)	7 (27.44), 6 (28.24), 7 (24.29), 7 (42.52)
CPP 161	CAD	9	5	IHWESASLLR (99)	10 (26.34), 9 (33.42), 7 (24.67), 10 (40.32), 11 (29.76), 10 (15.89), 11 (33.53), 13 (30.15), 9 (31.79), 8 (23.29)

10

20

30

【表 4 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	CAD	9	5	ITHRIHWESASLLR (100)	8 (9.72)
CPP 161	CAD	9	6	IHWESASLLR (99)	7 (28.25), 7 (36.75), 9 (33.98), 8 (46.98), 10 (20.03)
CPP 161	CAD	9	7	IHWESASLLR (99)	8 (30.71)
CPP 161	CAD	10	4	IHWESASLLR (99)	10 (19.75)
CPP 161	CAD	10	5	IHWESASLLR (99)	17 (19.61), 14 (34.48), 15 (20.46)
CPP 161	CAD	10	6	IHWESASLLR (99)	10 (26.91)
CPP 161	CAD	11	4	IHWESASLLR (99)	10 (15.07)
CPP 161	CAD	11	5	IHWESASLLR (99)	10 (33.6), 10 (23.43)
CPP 161	CAD	11	6	IHWESASLLR (99)	7 (35.32)
CPP 161	CAD	11	8	IHWESASLLR (99)	6 (20.3), 7 (29.09)
CPP 161	CAD	12	4	IHWESASLLR (99)	4 (27.27), 5 (16.21)
CPP 161	CAD	12	5	IHWESASLLR (99)	5 (46.18), 5 (10), 6 (26.04), 5 (39.21), 4 (46.72), 7 (19.33), 5 (26.35), 5 (48.55), 6 (28.35), 4 (31.24), 4 (13.4)
CPP 161	CAD	13	4	IHWESASLLR (99)	6 (28.68), 9 (35.28), 7 (25.97), 10 (18.6), 7 (15.28)

10

20

30

【 0 0 9 4 】

【表 4 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	CAD	13	5	IHWESASLLR (99)	10 (15.28), 10 (31.71), 10 (29.15), 7 (25.6), 11 (39.17), 9 (30.62), 11 (34.02), 12 (26.53), 10 (38.74), 10 (34.36), 8 (40.05), 10 (34.48), 10 (40.3), 9 (37.98)
CPP 161	CAD	13	8	IHWESASLLR (99)	8 (22.51), 8 (20.31)
CPP 161	CAD	13	9	IHWESASLLR (99)	8 (38.68)
CPP 161	CAD	14	4	IHWESASLLR (99)	8 (36.91), 6 (30.59), 9 (33.26), 8 (38.06), 9 (12.02), 9 (42.45), 8 (17.13), 9 (20.65), 7 (16.35), 10 (22.84), 9 (30.15), 8 (20.73), 8 (17.79), 8 (36), 8 (36.9), 7 (39.49), 11 (24.91), 8 (21.74), 12 (18.33), 7 (17.96), 8 (35.88), 7 (22.16), 9 (23.85)

10

20

30

【表 4 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	CAD	14	5	IHWESASLLR (99)	8 (38.66), 8 (34.11), 8 (38.88), 8 (33.82), 8 (25.87), 8 (52.06), 8 (30.44), 6 (21.08), 8 (40.23), 8 (23.47), 8 (31.71), 9 (33.14)
CPP 161	CAD	14	6	IHWESASLLR (99)	6 (34.32), 6 (20.68), 6 (25.82), 7 (13.49), 13 (31.23), 12 (21.88), 7 (31.04), 6 (44.15), 5 (42.95), 7 (42.5), 10 (19.37), 7 (25.06), 6 (16.19), 7 (29.94), 7 (16.72), 6 (29.66), 7 (33.94), 8 (21.64), 8 (26.82)
CPP 161	CAD	14	7	IHWESASLLR (99)	7 (24.17), 7 (45.73), 6 (28.52), 6 (36.78), 7 (29.43), 6 (37.32), 8 (33.54), 6 (24.17), 6 (32.3), 6 (41.33), 6 (38.49), 7 (26.21), 7 (42.83), 7 (40.5), 7 (35.43), 7 (26.87), 7 (36.12), 7 (31.03), 6 (27.13), 6 (22.06), 9 (32.44), 10 (25.98), 7 (30.84), 7 (

10

20

30

40

【表 5 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 161	CAD	14	8	IHWESASLLR (99)	5 (19.85), 5 (24.12), 7 (42.36), 5 (28.9), 5 (45.81), 5 (45.99), 5 (29.4), 5 (55.19), 5 (54.8), 5 (33.64), 5 (17.38), 5 (42.77), 5 (27.18), 4 (51.31), 4 (42.83), 7 (46.13)
CPP 161	CAD	14	8	ITHRIHWESASLLR (100)	5 (12.57)
CPP 161	CAD	14	9	IHWESASLLR (99)	5 (27.08), 4 (26.41), 5 (48.92), 5 (44.42), 7 (45.78), 5 (36.34), 3 (35.79), 9 (35.45), 5 (29.61), 5 (31.1)
CPP 161	CAD	14	10	IHWESASLLR (99)	4 (38.93), 4 (21.29), 4 (30.9), 4 (34.91), 6 (29.37), 4 (27.2), 5 (39.13), 4 (29.5), 4 (42.39), 4 (12.14)
CPP 161	CAD	14	12	IHWESASLLR (99)	3 (17.76), 3 (30.12)

10

20

30

【表 5 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
					12 (15.97), 8 (38.84), 9 (26.76), 9 (35.46), 13 (21.28), 8 (26.94), 9 (30.93), 9 (32.09), 6 (43.26), 11 (32.29), 8 (27.82), 10 (33.97), 8 (23.24), 7 (14.21), 9 (40.64), 8 (32.48), 8 (39.13), 9 (41.54), 10 (26.85), 9 (25.35), 9 (16.86), 8 (32.96), 8 (33.8)
CPP 161	CAD	15	5	IHWESASLLR (99)	
CPP 161	CAD	15	5	ITHRIHWESASLLR (100)	9 (0.44)
CPP 161	CAD	15	6	IHWESASLLR (99)	7 (15.73), 8 (20.85), 7 (34.41), 7 (30.97), 7 (24.04)
CPP 161	CAD	15	9	IHWESASLLR (99)	5 (23.01), 5 (46.5)
CPP 161	CAD	16	5	IHWESASLLR (99)	8 (28.61), 9 (19.32), 8 (19.04), 9 (27.99)
CPP 161	CAD	16	6	IHWESASLLR (99)	6 (18.15), 7 (22.39)
CPP 161	CAD	17	6	IHWESASLLR (99)	6 (19.84), 6 (19.98), 6 (15.29), 6 (28.65), 5 (27.81), 6 (15.83), 6 (38.22), 6 (12.26), 7 (18.51), 6 (17.91), 7 (27.49), 6 (18.68)
CPP 161	CAD	17	7	IHWESASLLR (99)	7 (37.99)
CPP 161	CAD	17	8	IHWESASLLR (99)	6 (36.66)

10

20

30

40

【表 5 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 161	CAD	18	5	IHWESASLLR (99)	9 (31.77), 8 (28.28)
CPP 161	CAD	18	6	IHWESASLLR (99)	6 (29.58), 7 (28.88), 6 (31.96)
CPP 161	CAD	18	7	IHWESASLLR (99)	8 (32.49), 7 (20.99), 9 (30.09), 9 (30.46)
CPP 161	対照	2	7	IHWESASLLR (99)	12 (36.99)
CPP 161	対照	3	7	IHWESASLLR (99)	9 (19.31)
CPP 161	対照	3	8	IHWESASLLR (99)	7 (32.77)
CPP 161	対照	4	6	IHWESASLLR (99)	6 (23.08)
CPP 161	対照	4	7	IHWESASLLR (99)	7 (27.1), 8 (11.56), 7 (11.34), 8 (26.02), 7 (34.96), 7 (30.44), 7 (19.43)
CPP 161	対照	5	9	IHWESASLLR (99)	7 (24.96), 6 (39.16), 6 (38.95), 5 (41.88), 7 (19.14), 6 (36.39), 5 (13.2)
CPP 161	対照	5	10	IHWESASLLR (99)	6 (24.68), 6 (25.82), 5 (34.16)
CPP 161	対照	6	5	IHWESASLLR (99)	13 (22.7), 12 (32.03), 12 (32.53)

10

20

30

【表 5 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	対照	6	6	IHWESASLLR (99)	8 (34.19), 8 (23.5)
CPP 161	対照	7	5	IHWESASLLR (99)	13 (25.99)
CPP 161	対照	7	10	IHWESASLLR (99)	5 (23.34)
CPP 161	対照	8	6	IHWESASLLR (99)	7 (43.82), 8 (31.78), 7 (23.24), 7 (27.97), 8 (46.71), 7 (25.37), 7 (38.81), 7 (20.49), 7 (20.72), 7 (13.35)
CPP 161	対照	8	6	ITHRIHWESASLLR (100)	7 (71.46)
CPP 161	対照	8	7	IHWESASLLR (99)	8 (16.99), 7 (12.95), 8 (28.52)
CPP 161	対照	9	5	IHWESASLLR (99)	10 (19.67), 12 (46.51), 12 (29.99), 9 (43.45), 9 (22.03), 11 (29.78), 8 (44.22), 10 (30.5), 11 (48.52), 9 (41.04), 7 (44.86), 13 (40.59), 12 (32.47)
CPP 161	対照	9	5	ITHRIHWESASLLR (100)	9 (8.89), 9 (29.26), 7 (40.95)
CPP 161	対照	10	6	IHWESASLLR (99)	7 (26.42), 6 (18.71), 6 (28.77), 7 (12.04)
CPP 161	対照	11	5	IHWESASLLR (99)	8 (19.81), 8 (17.39), 8 (20.94)

10

20

30

【0097】

【表 5 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	対照	12	5	IHWESASLLR (99)	7 (18.15)
CPP 161	対照	12	5	ITHRIHWESASLLR (100)	8 (56.69)
					9 (22.91), 7 (30.95), 8 (23.76), 8 (46.18), 7 (31.71), 9 (33.58), 8 (29.67), 7 (23.71), 7 (28.93), 8 (25.15)
CPP 161	対照	13	5	IHWESASLLR (99)	
CPP 161	対照	13	5	ITHRIHWESASLLR (100)	8 (63.9)
					8 (25.91), 8 (21.59), 7 (27.16), 8 (36.31), 7 (23.79), 7 (16.05)
CPP 161	対照	14	4	IHWESASLLR (99)	
					7 (14.11), 7 (30.54), 7 (14.29), 7 (44.59), 7 (28.49), 7 (15.28), 7 (15.43), 7 (16.18), 7 (16), 8 (11.57), 7 (10.83), 7 (41.48), 7 (41.52), 8 (12.27), 7 (50.42), 7 (20.52), 7 (26.35), 8 (22.42), 8 (28.03), 7 (43.76)
CPP 161	対照	14	5	IHWESASLLR (99)	

10

20

30

【表 5 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 161	対照	14	6	IHWESASLLR (99)	6 (36.29), 6 (23.37), 6 (31.95)
CPP 161	対照	14	7	IHWESASLLR (99)	6 (16.19)
					8 (44.49), 7 (13.51), 7 (27.52), 7 (22.94), 7 (15.26), 9 (25.37), 8 (25.04), 7 (23.9), 7 (15.8), 9 (25.71), 7 (25.09), 9 (34.61), 7 (16.76), 7 (26.01), 7 (12.36), 7 (21.14), 7 (26.73), 7 (26.37), 7 (25.96), 7 (18.22), 7 (34.93), 7 (17.92)
CPP 161	対照	15	5	IHWESASLLR (99)	
CPP 161	対照	15	6	IHWESASLLR (99)	6 (16.93)
CPP 161	対照	16	6	IHWESASLLR (99)	6 (30.78), 6 (16.51)
CPP 161	対照	16	7	IHWESASLLR (99)	7 (25.78), 6 (39.26), 6 (47.66)
CPP 161	対照	17	5	IHWESASLLR (99)	7 (36.36), 7 (30.11)
CPP 161	対照	17	6	IHWESASLLR (99)	6 (42.25), 6 (56.2), 6 (19.73), 6 (31.55)
CPP 161	対照	17	9	IHWESASLLR (99)	4 (20.18), 4 (14.72)
CPP 162	CAD	3	12	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDVPR (105)	11 (83.67)

10

20

30

【表 5 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 162	CAD	4	11	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDV PR (105)	13 (101.14)
CPP 162	CAD	5	11	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDV PR (105)	13 (109.07)
CPP 162	CAD	5	12	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDV PR (105)	9 (90.33), 9 (79.11), 8 (93.94), 9 (134.43)
CPP 162	CAD	6	11	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDV PR (105)	13 (75.94), 12 (65.48), 12 (64.95)
CPP 162	CAD	7	10	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDV PR (105)	12 (64.65)
CPP 162	CAD	7	12	DFALLSLQVPLK (101)	11 (34.48)
CPP 162	CAD	7	12	VDFTLSSER (108)	10 (16.29)
CPP 162	CAD	9	12	DFALLSLQVPLK (101)	11 (40.79), 12 (34.43)
CPP 162	CAD	9	12	SCGLHQLLR (106)	11 (34.54)
CPP 162	CAD	9	13	DFALLSLQVPLK (101)	13 (20.54), 14 (29.64), 12 (25.37)
CPP 162	CAD	9	13	SCGLHQLLR (106)	14 (28.15)
CPP 162	CAD	10	12	DFALLSLQVPLK (101)	12 (39.74)
CPP 162	CAD	10	16	LHLETDSLALVALGALDTALYAAG SK (104)	7 (111.12)
CPP 162	CAD	11	12	TTNIQGINLLFSSR (107)	15 (35.99)
CPP 162	CAD	11	13	TTNIQGINLLFSSR (107)	18 (44.55)
CPP 162	CAD	12	14	GPEVQLVAHSPWLK (102)	10 (45.81)

10

20

30

【表 5 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 162	CAD	14	27	HLVPGAPFLLQALVR (103)	4 (20.86), 5 (21.97)
CPP 162	CAD	18	12	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDVPR (105)	10 (61.42)
CPP 162	CAD	18	19	LHLETDSLALVALGALDTALYAAGSK (104)	8 (39.08)
CPP 162	対照	5	16	LLLFSPSVVHLGVPLSVGVQLQDVPR (105)	5 (84.95), 5 (40.94), 4 (64.33), 4 (77.76)
CPP 162	対照	9	12	SCGLHQLLR (106)	12 (45.25)
CPP 162	対照	11	12	DFALLSLQVPLK (101)	12 (43.62)
CPP 162	対照	11	18	HLVPGAPFLLQALVR (103)	7 (16.95)
CPP 162	対照	17	25	HLVPGAPFLLQALVR (103)	4 (28.88)
CPP 162	対照	18	18	HLVPGAPFLLQALVR (103)	8 (28.58)
CPP 162	対照	18	25	HLVPGAPFLLQALVR (103)	3 (33.76)
CPP 163	CAD	3	6	AINEKLGQYASPTAK (110)	8 (23.26)
CPP 163	CAD	4	6	LGQYASPTAK (115)	8 (18.79)
CPP 163	CAD	5	7	LGQYASPTAK (115)	12 (29.61)
CPP 163	CAD	8	8	LGQYASPTAK (115)	7 (42.82)
CPP 163	CAD	9	6	LGQYASPTAK (115)	8 (34.2)
CPP 163	CAD	9	7	LGQYASPTAK (115)	9 (32.29), 10 (45.91), 12 (18.44), 11 (25.68), 8 (27.79)
CPP 163	CAD	9	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (45.35), 7 (25.7), 7 (57.54)
CPP 163	CAD	9	8	LGQYASPTAK (115)	7 (18.43)
CPP 163	CAD	10	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	13 (55.88)

10

20

30

【 0 0 9 9 】

【表 5 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	10	6	LGQYASPTAK (115)	12 (29.78), 11 (33.08), 13 (25.28)
CPP 163	CAD	10	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	13 (30.51), 14 (34.68), 13 (48.57)
CPP 163	CAD	10	7	LGQYASPTAK (115)	13 (40.34), 12 (43.39)
CPP 163	CAD	10	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	12 (96.74)
CPP 163	CAD	10	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (32.87)
CPP 163	CAD	11	6	LGQYASPTAK (115)	11 (40.23)
CPP 163	CAD	11	7	LGQYASPTAK (115)	12 (23.48)
CPP 163	CAD	11	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (33.1)
CPP 163	CAD	11	8	LGQYASPTAK (115)	8 (38.22), 7 (20.77)
CPP 163	CAD	11	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	7 (37.94)
CPP 163	CAD	12	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (11.34), 7 (32.82), 7 (63.68), 7 (42.65)
CPP 163	CAD	12	7	EPFLSCCQFAESLRK (114)	8 (27.22)
CPP 163	CAD	12	7	LGQYASPTAK (115)	14 (17.1), 9 (45.48), 10 (29.95), 15 (20.16), 7 (47.03), 13 (27.23)
CPP 163	CAD	12	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	7 (71.5)

10

20

30

【表 5 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 163	CAD	12	8	LGQYASPTAK (115)	6 (35.9)
CPP 163	CAD	13	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (28.57), 14 (43.33)
CPP 163	CAD	13	7	LGQYASPTAK (115)	11 (52.72), 13 (33.31)
CPP 163	CAD	13	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	13 (80.8), 11 (54.56), 12 (53.77), 14 (93.43)
CPP 163	CAD	13	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	9 (46.61), 7 (37.25), 8 (63.84)
CPP 163	CAD	13	8	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (110.34), 8 (57.46), 7 (96.09)
CPP 163	CAD	13	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	9 (17.44), 8 (36.92)
CPP 163	CAD	13	9	LGQYASPTAK (115)	8 (27.45)
CPP 163	CAD	13	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (10.24)
CPP 163	CAD	14	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (41.47), 14 (50.55), 12 (15.32), 12 (29.32), 11 (43.25), 12 (63.53), 11 (31.59), 10 (25.16), 12 (27.33), 15 (25.86), 14 (52.75), 13 (46.66)
CPP 163	CAD	14	7	EPFLSCCQFAESLRK (114)	11 (21.28)

10

20

30

【 0 1 0 0 】

【表 6 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	14	7	LGQYASPTAK (115)	12 (35.34), 9 (47.32), 15 (29.56), 11 (41.99), 13 (27.81), 13 (29.51), 12 (25.05), 10 (47.56), 14 (33.39), 11 (45.97)
CPP 163	CAD	14	7	NVNFQKAINKEK (119)	12 (11.63)
CPP 163	CAD	14	7	VQQPDCREPFLLSCCQFAESLR (120)	10 (47.54), 14 (106.49)
CPP 163	CAD	14	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (60.39), 9 (80.59), 8 (23.09), 7 (86.89)
CPP 163	CAD	14	8	LGQYASPTAK (115)	9 (33.96)
CPP 163	CAD	14	8	VQQPDCREPFLLSCCQFAESLR (120)	8 (11.31), 8 (78.63)
CPP 163	CAD	14	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (60.2), 8 (65.39), 7 (60.47), 9 (40.14)
CPP 163	CAD	14	9	VQQPDCREPFLLSCCQFAESLR (120)	8 (54.89), 8 (44.75)
CPP 163	CAD	14	10	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (50.11), 6 (62.05)
CPP 163	CAD	14	11	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (72.03), 7 (30.23)
CPP 163	CAD	14	11	LGQYASPTAK (115)	6 (41.98)
CPP 163	CAD	14	11	VQQPDCREPFLLSCCQFAESLR (120)	7 (55.92)
CPP 163	CAD	14	12	LGQYASPTAK (115)	5 (25.51)
CPP 163	CAD	15	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	9 (28.64)

10

20

30

【表 6 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	15	6	LGQYASPTAK (115)	9 (50.39)
CPP 163	CAD	15	6	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	9 (109.41)
					9 (40.86), 13 (37.81), 10 (40.64), 14 (22.97), 9 (50.15), 11 (49.73), 11 (28.28), 11 (30.92), 13 (17.35), 12 (14.28), 11 (20.07), 9 (40.34), 11 (23.88), 13 (10.26), 13 (51.97), 14 (19.24), 12 (45.52), 13 (23.64), 12 (20.34), 12 (24.12), 12 (16.94), 12 (56)
CPP 163	CAD	15	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	
CPP 163	CAD	15	7	EPFLSCCQFAESLRK (114)	10 (28.37)
CPP 163	CAD	15	7	LGQYASPTAK (115)	9 (22), 14 (47.62), 9 (32.5), 11 (29.54), 10 (23.89)
CPP 163	CAD	15	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	16 (43.89), 17 (67.19), 14 (74.13), 15 (82.51), 7 (72.89)

10

20

30

【 0 1 0 1 】

【表 6 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	15	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (62.58), 7 (29.43), 7 (45.97), 7 (56.15), 7 (34.27), 7 (43.98), 10 (49.49), 9 (56.79), 7 (19.61), 9 (46.88), 7 (79.27)
CPP 163	CAD	15	8	LGQYASPTAK (115)	7 (30.08), 10 (14.4), 7 (27.33)
CPP 163	CAD	15	8	LPMMR (117)	7 (16.72)
CPP 163	CAD	15	8	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	11 (102.95), 10 (45.03), 13 (76.94)
CPP 163	CAD	15	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (61.03), 7 (68.24), 8 (52.9)
CPP 163	CAD	15	9	LGQYASPTAK (115)	7 (37.63), 9 (30.42), 8 (44.04)
CPP 163	CAD	15	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	7 (15.73)
CPP 163	CAD	15	11	EPFLSCCQFAESLR (113)	6 (36.7), 7 (16.17)
CPP 163	CAD	15	11	LGQYASPTAK (115)	6 (36.21), 6 (34.82), 7 (37.13)
CPP 163	CAD	16	6	CCQDGVTR (111)	8 (38.36), 9 (21.4)

10

20

30

【表 6 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	16	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (67.53), 10 (45.7), 7 (28.86), 8 (32.3), 9 (42.97), 8 (72.81), 13 (52.99), 9 (60), 10 (24.48), 7 (25.7), 9 (48.88), 9 (89.29), 9 (54.06), 10 (76.66), 13 (41.04), 11 (14.85), 7 (62.25), 9 (37.73), 9 (11.13), 12 (49.31)
CPP 163	CAD	16	6	EPFLSCCQFAESLRK (114)	11 (12.58)
CPP 163	CAD	16	6	LGQYASPTAK (115)	12 (15.18), 10 (31.21), 14 (11.72), 11 (18.25), 8 (10.19), 12 (39.01), 16 (12.8), 10 (27.36), 11 (34.28), 11 (26.88), 10 (45.42), 12 (33.02), 8 (44.16), 8 (43.71), 13 (17.51), 9 (32.58), 7 (52.47), 9 (48.7)
CPP 163	CAD	16	6	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	16 (59.9), 15 (75.01), 14 (78.12), 12 (88.69), 13 (101.05)
CPP 163	CAD	16	7	CCQDGVTRLPMR (112)	14 (38.3), 14 (28.92)

10

20

30

40

【 0 1 0 2 】

【表 6 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
					13 (58.52), 16 (28.94), 15 (34.26), 12 (25.41), 12 (61.55), 13 (71.91), 7 (44.81), 9 (52.26), 7 (46.76), 12 (30.47), 13 (42.57), 8 (35.73), 9 (60.78), 13 (58.14), 13 (19.1), 9 (47.84)
CPP 163	CAD	16	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	
CPP 163	CAD	16	7	EPFLSCCQFAESLRK (114)	9 (11.5), 8 (16.3)
					13 (28.87), 7 (26.87), 15 (46.25), 16 (33.53), 18 (24.78), 8 (24.12), 15 (16.36), 8 (29.34)
CPP 163	CAD	16	7	LGQYASPTAK (115)	
CPP 163	CAD	16	7	NVNFQKAIN EK (119)	12 (13.79)
CPP 163	CAD	16	7	VQQPD CREPFLSCCQFAESLR (120)	13 (32.51), 8 (87.04), 8 (84.77)
CPP 163	CAD	16	8	AINEK (109)	7 (12.82)
					7 (24.26), 7 (29.89), 7 (14.17), 7 (31.02), 7 (22.53)
CPP 163	CAD	16	8	CCQDGVTR (111)	
					7 (65.45), 7 (28.15), 7 (11.85), 7 (9.45), 7 (16.08), 7 (23.92), 7 (40.26), 7 (11.27), 7 (33.27), 7 (6.69), 7 (38.3), 7 (12.16)
CPP 163	CAD	16	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	

10

20

30

40

【表 6 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	16	8	LGQYASPTAK (115)	7 (18.14), 7 (16.42), 7 (15.46), 7 (18.58)
CPP 163	CAD	16	8	LPMMR (117)	7 (20.27)
CPP 163	CAD	16	8	NVNFQK (118)	7 (17.95), 7 (22.64)
CPP 163	CAD	16	8	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	7 (7.66), 6 (116.53)
CPP 163	CAD	16	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (31.95), 7 (52.33), 8 (47.63), 7 (8.67), 7 (32.53), 6 (45.99), 6 (30.53)
CPP 163	CAD	16	9	LGQYASPTAK (115)	7 (53.15), 8 (44.11), 7 (16.81)
CPP 163	CAD	16	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (86.39), 6 (92.55), 7 (65.86), 8 (72.15), 7 (99.84), 8 (76.46)
CPP 163	CAD	16	10	EPFLSCCQFAESLR (113)	5 (37.41), 7 (51.47), 7 (59.69), 6 (48.32), 6 (46.85)
CPP 163	CAD	16	10	LGQYASPTAK (115)	5 (31.05), 7 (34.81), 7 (23.22), 6 (34.51), 6 (29.7)
CPP 163	CAD	16	10	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	5 (107.41), 5 (54.86)

10

20

30

【 0 1 0 3 】

【表 6 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	16	11	EPFLSCCQFAESLR (113)	6 (16.08), 7 (40.1)
CPP 163	CAD	16	11	LGQYASPTAK (115)	7 (41.42), 6 (19.06)
CPP 163	CAD	16	11	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	7 (65.1)
CPP 163	CAD	16	13	CCQDGVTRLPMR (112)	9 (39.67), 8 (19.9), 9 (37.66), 9 (17.5)
CPP 163	CAD	16	13	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (19.16), 5 (38.62)
CPP 163	CAD	16	13	EPFLSCCQFAESLRK (114)	8 (10.56)
CPP 163	CAD	16	13	LGQYASPTAK (115)	9 (43.88), 7 (36.04), 8 (36.32)
CPP 163	CAD	16	13	LGQYASPTAKR (116)	9 (23.33)
CPP 163	CAD	16	13	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	5 (85.07), 9 (93.19), 8 (83.59)
CPP 163	CAD	16	14	CCQDGVTRLPMR (112)	3 (41.95), 9 (34.46)
CPP 163	CAD	16	14	LGQYASPTAK (115)	3 (51.25), 9 (42.93), 4 (26.56)
CPP 163	CAD	16	14	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	3 (66.49), 9 (117.33)
CPP 163	CAD	16	15	AINKLGQYASPTAK (110)	9 (18.48)
CPP 163	CAD	16	15	EPFLSCCQFAESLR (113)	3 (73.2), 9 (12.13), 8 (20.92)
CPP 163	CAD	16	15	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	9 (122.5), 8 (123.25), 8 (104.46), 3 (98.05)

10

20

30

【表 6 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	CAD	16	17	LGQYASPTAK (115)	1 (11.06)
CPP 163	CAD	16	17	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	1 (81.82), 1 (98.36)
CPP 163	CAD	17	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	6 (40.9), 6 (34.23), 6 (52.59)
CPP 163	CAD	17	8	LGQYASPTAK (115)	6 (31.75)
CPP 163	CAD	17	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (25.18), 6 (32.38), 7 (54.09), 7 (59.33)
CPP 163	CAD	17	9	LGQYASPTAK (115)	6 (35.23)
CPP 163	CAD	17	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	10 (67.37)
CPP 163	CAD	18	7	LGQYASPTAK (115)	8 (19.28), 11 (23.01)
CPP 163	対照	9	5	LGQYASPTAK (115)	17 (31.13)
CPP 163	対照	10	6	LGQYASPTAK (115)	8 (30.71)
CPP 163	対照	10	7	LGQYASPTAK (115)	8 (32.97)
CPP 163	対照	11	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	12 (56.03), 10 (56.17)
CPP 163	対照	11	6	LGQYASPTAK (115)	11 (48.86), 10 (36.01), 10 (32.29), 10 (43.12)
CPP 163	対照	11	6	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	11 (57.67)
CPP 163	対照	11	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	14 (36.42)
CPP 163	対照	11	7	LGQYASPTAK (115)	12 (33.3), 13 (47.81)
CPP 163	対照	11	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	12 (62.35)

10

20

30

【0104】

【表 6 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	対照	12	6	LGQYASPTAK (115)	9 (38.91)
CPP 163	対照	12	7	LGQYASPTAK (115)	11 (33.88), 12 (21.65), 10 (35.19), 11 (22.12)
CPP 163	対照	13	7	CCQDGVTRLPMR (112)	13 (39.81)
CPP 163	対照	13	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	12 (69.41), 12 (41.19), 11 (24.59)
CPP 163	対照	13	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	14 (82.94), 13 (113.97), 12 (110.18)
CPP 163	対照	14	6	AINEKLGQYASPTAK (110)	11 (47.48)
CPP 163	対照	14	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	10 (55.65), 9 (56.72), 10 (75.25), 13 (40.32), 10 (52.16), 12 (34.7), 10 (51.12), 9 (23.84), 12 (55.83), 10 (30.65)
CPP 163	対照	14	6	EPFLSCCQFAESLRK (114)	10 (20.57)
CPP 163	対照	14	6	LGQYASPTAK (115)	8 (27.21), 12 (33.4), 10 (36.08), 11 (27.43), 9 (38.32), 13 (25.33), 10 (41.45)

10

20

30

【表 6 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 163	対照	14	6	LGQYASPTAKR (116)	9 (29.79), 8 (30.06), 8 (39.91), 8 (32.11), 11 (26.14)
CPP 163	対照	14	6	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	9 (48.16), 8 (94.75)
CPP 163	対照	14	7	AINEKLGQYASPTAK (110)	11 (14.92)
CPP 163	対照	14	7	CCQDGVTRLPMR (112)	13 (54.78)
CPP 163	対照	14	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	12 (35.19), 12 (19.06), 13 (45.58), 13 (12.33)
CPP 163	対照	14	7	LGQYASPTAK (115)	13 (10.19), 12 (42.93), 11 (40.32), 13 (44.27), 12 (33.01), 10 (37.1)
CPP 163	対照	14	7	LGQYASPTAKR (116)	13 (19.01)
CPP 163	対照	14	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	12 (11.77), 14 (119.39), 10 (127.54), 11 (44.35), 11 (118.47), 13 (122.29), 12 (124.74)
CPP 163	対照	15	5	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (19.89), 9 (10.68)
CPP 163	対照	15	5	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	12 (89.55), 13 (26.07), 10 (63.79), 15 (103.78), 14 (102.8)
CPP 163	対照	15	6	AINEKLGQYASPTAK (110)	8 (56.22)

10

20

30

【 0 1 0 5 】

【表 7 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (Olavスコア)
CPP 163	対照	15	6	EPFLSCCQFAESLR (113)	10 (36.7), 12 (67.29), 9 (77.48), 11 (61.17), 11 (31.25), 9 (81.29), 9 (61.5), 10 (63.81), 9 (52.75), 10 (43.84), 9 (51.58)
CPP 163	対照	15	6	EPFLSCCQFAESLRK (114)	11 (46.18)
CPP 163	対照	15	6	LGQYASPTAK (115)	7 (33.63), 10 (35.1), 11 (47.82), 11 (35.12), 12 (33.48)
CPP 163	対照	15	6	LGQYASPTAKR (116)	8 (45.31)
CPP 163	対照	15	6	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (129.53), 8 (95.54), 13 (48.12), 12 (100.24), 8 (107.56), 8 (109.49), 11 (100.67), 8 (97.71), 8 (122.57)
CPP 163	対照	15	7	LGQYASPTAK (115)	15 (12.11), 13 (42.29), 14 (22.74), 12 (23.07)
CPP 163	対照	15	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	16 (66.56), 14 (85.7), 12 (80.89), 15 (36.53)
CPP 163	対照	16	7	LGQYASPTAK (115)	7 (12.93), 8 (19.52)

10

20

30

【表 7 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	対照	16	8	EPFLSCCQFAESLR (113)	7 (11.35), 7 (50.17), 7 (86.09), 7 (39.58), 6 (37.03), 7 (18.08), 7 (21.17), 7 (13.68), 7 (17.55), 7 (75.4)
CPP 163	対照	16	8	LGQYASPTAK (115)	8 (47.9), 7 (13.58), 7 (56.16), 7 (18.79), 7 (33.98), 7 (12.73), 7 (20.96), 7 (32.41), 6 (34.24), 7 (37.82), 7 (28.6)
CPP 163	対照	16	8	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (74.93)
CPP 163	対照	16	9	EPFLSCCQFAESLR (113)	8 (27.02)
CPP 163	対照	16	9	LGQYASPTAK (115)	6 (40.09)
CPP 163	対照	16	9	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (86.96), 6 (88.4)
CPP 163	対照	16	10	CCQDGVTRLPMR (112)	5 (20.5)
CPP 163	対照	16	10	EPFLSCCQFAESLR (113)	6 (22.52), 6 (52.27)
CPP 163	対照	16	10	LGQYASPTAK (115)	5 (38.66), 6 (16.97), 6 (45.24)
CPP 163	対照	16	10	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	6 (127.61), 5 (92.51)
CPP 163	対照	16	11	EPFLSCCQFAESLR (113)	6 (36.26)
CPP 163	対照	16	11	LGQYASPTAK (115)	6 (36.43)

10

20

30

【0106】

【表 7 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 163	対照	16	11	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	6 (94.41)
CPP 163	対照	16	12	EPFLSCCQFAESLR (113)	4 (32.6), 4 (38.11), 5 (29.79)
CPP 163	対照	16	12	LGQYASPTAK (115)	3 (22.56), 4 (30.08)
CPP 163	対照	16	12	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	5 (31.53), 4 (48.5)
CPP 163	対照	16	13	EPFLSCCQFAESLR (113)	3 (24.36)
CPP 163	対照	16	13	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	4 (97.45)
CPP 163	対照	16	15	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	8 (101.48), 8 (99.8), 8 (71.21)
CPP 163	対照	17	7	EPFLSCCQFAESLR (113)	11 (54.26), 8 (19.91), 11 (30.88)
CPP 163	対照	17	7	LGQYASPTAK (115)	9 (42.75), 10 (18.81), 8 (37.36), 11 (42.89)
CPP 163	対照	17	7	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	10 (74.21), 9 (96.06), 11 (88.82), 8 (90.83)
CPP 163	対照	17	10	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (120)	6 (41.79)
CPP 164	CAD	7	10	ESTLHLVLR (121)	14 (36.19)
CPP 164	CAD	8	11	ESTLHLVLR (121)	9 (37.4), 8 (29.62), 10 (21.57)

10

20

30

【表 7 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 164	CAD	8	11	LIFAGK (123)	10 (14.43)
CPP 164	CAD	8	11	TITLEVEPSDTIENVK (126)	10 (17.71), 10 (19.23)
CPP 164	CAD	8	11	TLSDYNIQK (127)	9 (19.49), 10 (19.74), 9 (26.55)
CPP 164	CAD	8	12	ESTLHLVLR (121)	7 (40.32), 9 (33.75)
CPP 164	CAD	8	12	IQDKEGIPPDQQR (122)	8 (30.87), 8 (28.25), 8 (32.73)
CPP 164	CAD	8	12	TITLEVEPSDTIENVK (126)	8 (40.69), 8 (41.16), 7 (32.81), 7 (47.46)
CPP 164	CAD	8	12	TLSDYNIQK (127)	7 (30.59), 9 (34.04)
CPP 164	CAD	8	13	TITLEVEPSDTIENVK (126)	8 (20.58)
CPP 164	CAD	9	11	MQIFVK (124)	15 (31.89)
CPP 164	CAD	9	11	TITLEVEPSDTIENVK (126)	15 (57.35), 16 (56.69)
CPP 164	対照	8	11	ESTLHLVLR (121)	14 (31), 13 (34.67), 11 (18.58), 13 (39.15), 14 (24.8)
CPP 164	対照	8	11	IQDKEGIPPDQQR (122)	13 (17.3)
CPP 164	対照	8	11	MQIFVK (124)	14 (9.91)
CPP 164	対照	8	11	QLEDGRTLSDYNIQK (125)	13 (54.51)
CPP 164	対照	8	11	TITLEVEPSDTIENVK (126)	11 (20.94), 11 (49.74), 13 (21.01), 14 (19.8)
CPP 164	対照	8	11	TLSDYNIQK (127)	13 (38.15), 14 (25.27)

10

20

30

【0 1 0 7】

【表 7 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 164	対照	8	11	TLSDYNIQKESTLHLVLR (128)	13 (5.31)
CPP 164	対照	8	12	TLSDYNIQK (127)	8 (41.82)
CPP 165	CAD	5	4	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	8 (26.54)
CPP 165	CAD	5	5	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (21.61)
CPP 165	CAD	5	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	15 (23.74)
CPP 165	CAD	6	13	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	16 (32.38), 16 (26.61)
CPP 165	CAD	7	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	12 (58.69)
CPP 165	CAD	7	10	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (44.22), 9 (46.99)
CPP 165	CAD	7	11	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (56.76), 9 (4.56)
CPP 165	CAD	7	12	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (33.2)
CPP 165	CAD	8	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (68.21), 7 (21.92), 10 (76.38)

10

20

【表 7 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 165	CAD	8	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (25.54), 10 (35.5), 13 (61.78), 11 (46.1), 12 (71.85), 12 (64.69), 12 (43.21), 10 (43.62), 13 (69.91)
CPP 165	CAD	8	10	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	9 (72.8), 8 (56.02), 9 (20.66)
CPP 165	CAD	8	11	AHYDLRHTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (130)	8 (62.38)
CPP 165	CAD	8	11	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	9 (60.54), 8 (45.5), 9 (49.76), 10 (28.18), 9 (59.14), 8 (42.23), 9 (58.3), 9 (40.76), 12 (39.61), 10 (18.22), 10 (29.6), 9 (25.33), 8 (35.57), 8 (18.87), 10 (47.46), 10 (42.73)
CPP 165	CAD	8	13	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (30.69), 9 (59.56)
CPP 165	CAD	9	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	9 (58.44), 9 (55.6), 10 (41.55)
CPP 165	CAD	9	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	13 (51.13), 15 (45.01), 14 (40.96), 15 (32.09), 16 (18.91), 14 (47.52), 10 (79.11), 10 (66.33), 9 (59.41), 16 (25.3), 11 (58.55)

10

20

30

40

【 0 1 0 8 】

【表 7 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 165	CAD	9	10	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (22.66), 11 (53.89)
CPP 165	CAD	9	24	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (35.72)
CPP 165	CAD	10	4	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	16 (18.49)
CPP 165	CAD	10	5	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	20 (17.13), 16 (32.16)
CPP 165	CAD	10	6	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (32.69), 15 (32.64), 10 (19.8), 11 (36.24)
CPP 165	CAD	10	7	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	15 (52.81), 16 (66.65), 15 (94.63)
CPP 165	CAD	10	27	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	2 (29.52)
CPP 165	CAD	11	7	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (13.24)
CPP 165	CAD	11	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (57.3)
CPP 165	CAD	12	7	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (24.44), 7 (64.23), 6 (30.68), 7 (52.5)
CPP 165	CAD	12	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	6 (13.81)
CPP 165	CAD	15	6	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (51.8), 8 (61.7), 8 (57.81)

10

20

30

【表 7 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 165	対照	4	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	11 (31.92)
CPP 165	対照	5	9	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	5 (65.38)
CPP 165	対照	6	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (10.8)
CPP 165	対照	7	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	13 (18.37), 14 (17.72)
CPP 165	対照	8	11	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	12 (50.47), 9 (49.7), 11 (60.77)
CPP 165	対照	8	12	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (73.44)
CPP 165	対照	10	6	AHYDLR (129)	9 (12.57)
CPP 165	対照	10	7	AHYDLR (129)	8 (17.29)
CPP 165	対照	10	7	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	8 (14.99)
CPP 165	対照	10	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (16.74)
CPP 165	対照	10	20	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	5 (33.46)
CPP 165	対照	11	5	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	13 (60)
CPP 165	対照	11	6	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	9 (47.33), 9 (74.24), 9 (44.61)

10

20

30

【0109】

【表 7 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 165	対照	11	7	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	13 (55), 9 (43.5), 9 (63.39), 9 (34.01)
CPP 165	対照	11	8	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (55.15)
CPP 165	対照	15	5	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	10 (57.73)
CPP 165	対照	15	6	HTFMGVVSLGSPSGEVSHPR (131)	7 (75.28), 7 (54.49)
CPP 166	CAD	6	12	ICLDPDAPR (135)	6 (11.82)
CPP 166	CAD	6	12	NIQSLEVIGK (137)	6 (17.01), 8 (31.58), 6 (14.33)
CPP 166	CAD	12	9	GKEESLDSDLYAELR (133)	10 (55.41)
CPP 166	CAD	12	9	ICLDPDAPR (135)	10 (16.98)
CPP 166	CAD	12	9	NIQSLEVIGK (137)	11 (48.53), 11 (40.34)
CPP 166	CAD	12	10	NIQSLEVIGK (137)	9 (34.24)
CPP 166	CAD	13	9	NIQSLEVIGK (137)	13 (18.3)
CPP 166	CAD	13	10	NIQSLEVIGK (137)	10 (22.95)
CPP 166	CAD	14	9	EESLDSDLYAELR (132)	12 (62.57), 12 (59.82)
CPP 166	CAD	14	9	GKEESLDSDLYAELR (133)	12 (70.51)

10

20

30

【表 7 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	14	9	GTHCNQVEVIATLK (134)	12 (73.44)
CPP 166	CAD	14	9	NIQSLEVIGK (137)	11 (42.39), 12 (43.46), 15 (25.79)
CPP 166	CAD	14	10	EESLSDSLYAELR (132)	9 (37.69), 10 (63.45), 10 (41.49), 8 (27.74)
CPP 166	CAD	14	10	GKEESLSDSLYAELR (133)	12 (21.11), 9 (69.55), 10 (58.95), 8 (21.87), 11 (67.05)
CPP 166	CAD	14	10	GTHCNQVEVIATLK (134)	11 (42.12), 10 (52.81)
CPP 166	CAD	14	10	ICLDPDAPR (135)	10 (13.86), 9 (15.85)
CPP 166	CAD	14	10	KICLDPDAPR (136)	10 (35.67)
CPP 166	CAD	14	10	NIQSLEVIGK (137)	10 (41.49), 11 (38.91)
CPP 166	CAD	14	11	EESLSDSLYAELR (132)	11 (12.12)
CPP 166	CAD	14	11	GKEESLSDSLYAELR (133)	8 (60.85), 10 (71.03), 11 (30.22)
CPP 166	CAD	14	11	GTHCNQVEVIATLK (134)	10 (53.22), 10 (56.42)
CPP 166	CAD	14	11	NIQSLEVIGK (137)	10 (42.47), 11 (35.99), 8 (43.2)
CPP 166	CAD	14	12	GKEESLSDSLYAELR (133)	7 (52.29)
CPP 166	CAD	14	13	NIQSLEVIGK (137)	8 (27.61)
CPP 166	CAD	15	9	GKEESLSDSLYAELR (133)	17 (27.61), 13 (49.89), 10 (85.8), 12 (40.38), 12 (63.26), 12 (49.6)

10

20

30

【 0 1 1 0 】

【表 8 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	15	9	GTHCNQVEVIATLK (134)	14 (76.94), 11 (77.73), 12 (54.67), 12 (54.89), 10 (23.12), 12 (48.03), 10 (59.43), 10 (67.39)
CPP 166	CAD	15	9	ICLDPDAPR (135)	12 (25.96), 10 (18.72), 13 (22.22), 17 (14.23), 9 (20.67), 14 (23.28)
CPP 166	CAD	15	9	KICLDPDAPR (136)	12 (18.91), 12 (24.38), 13 (20.81), 11 (26.23), 11 (31.57), 13 (21.75), 10 (22.69)
CPP 166	CAD	15	9	NIQSLEVIGK (137)	17 (29.21), 12 (27.66), 11 (32.44), 11 (13.71), 12 (45.56), 10 (40.4), 11 (24.07), 10 (35.56)
CPP 166	CAD	15	10	EESLSDLYAELR (132)	9 (60.36), 9 (40.02)
CPP 166	CAD	15	10	GKEESLSDLYAELR (133)	9 (37.67), 8 (58.41), 9 (65.61), 12 (15.4), 9 (58.98), 12 (30.08), 7 (37.28)

10

20

30

【表 8 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	15	10	GTHCNQVEVIATLK (134)	10 (43.59), 9 (57.79), 9 (75.86), 9 (38.25), 9 (64.06), 9 (32.87), 8 (60.03), 10 (45.1)
CPP 166	CAD	15	10	ICLDPDAPR (135)	9 (21.55), 10 (23.09)
CPP 166	CAD	15	10	KICLDPDAPR (136)	9 (33.39), 8 (19.03), 10 (25.86)
CPP 166	CAD	15	10	NIQSLEVIGK (137)	9 (33.11), 8 (42.69), 12 (27.2), 9 (52.34), 9 (36.81), 10 (26.29), 11 (39.87)
CPP 166	CAD	15	11	EESLSDSLYAE LR (132)	9 (38.5), 8 (56.52)
CPP 166	CAD	15	11	GKEESLSDSLYAE LR (133)	9 (60.12), 11 (44.98), 9 (37.29), 14 (28.76), 10 (69.9), 9 (65.44), 8 (55.55)
CPP 166	CAD	15	11	GTHCNQVEVIATLK (134)	9 (53.26), 10 (84.3), 11 (58.83), 8 (64.91), 10 (55.58)
CPP 166	CAD	15	11	NIQSLEVIGK (137)	16 (32.42), 8 (47.01), 9 (41.35), 17 (34.72), 11 (47.56), 14 (39.11)
CPP 166	CAD	15	13	GKEESLSDSLYAE LR (133)	7 (31.88)
CPP 166	CAD	16	8	ICLDPDAPR (135)	11 (17.55)
CPP 166	CAD	16	8	NIQSLEVIGK (137)	12 (39.14), 11 (45.79)

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

【表 8 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 166	CAD	16	9	EESLSDSLYAELR (132)	11 (34.77), 12 (33.88)
CPP 166	CAD	16	9	GKEESLSDSLYAELR (133)	12 (56.42), 14 (54.38), 11 (30.35), 15 (78.15), 10 (38.25)
CPP 166	CAD	16	9	GTHCNQVEVIATLK (134)	15 (52.4), 11 (37.05), 14 (63.65), 14 (55.78), 9 (44.64), 13 (28.37)
CPP 166	CAD	16	9	ICLDPDAPR (135)	13 (20.05), 9 (18.44)
CPP 166	CAD	16	9	KICLDPDAPR (136)	14 (21.19), 11 (21.52), 15 (22.73)
CPP 166	CAD	16	9	NIQSLEVIGK (137)	14 (26.33), 14 (60.13), 13 (42.42), 15 (31.21), 12 (11.07), 15 (41.41)
CPP 166	CAD	16	10	EESLSDSLYAELR (132)	9 (17.18), 9 (19.86), 9 (53.75)
CPP 166	CAD	16	10	GKEESLSDSLYAELR (133)	10 (65.94), 12 (36.53), 8 (40.61), 12 (25.82), 8 (60.41), 8 (25.87)

10

20

30

【表 8 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	16	10	GTHCNQVEVIATLK (134)	9 (58.92), 9 (30.09), 9 (19.48)
CPP 166	CAD	16	10	ICLDPDAPR (135)	8 (20.56), 9 (29.66)
CPP 166	CAD	16	10	KICLDPDAPR (136)	8 (33.07), 9 (37.24), 7 (20.31), 7 (28.65)
CPP 166	CAD	16	10	NIQSLEVIGK (137)	9 (11.41), 8 (39.87), 8 (23.48), 9 (17.49), 10 (37.04), 8 (28.07), 9 (35.03), 9 (39.96)
CPP 166	CAD	16	11	GKEESLSDLYAELR (133)	8 (52.97), 9 (17.56), 8 (30.59)
CPP 166	CAD	16	11	GTHCNQVEVIATLK (134)	9 (39.88), 9 (62.35)
CPP 166	CAD	16	11	ICLDPDAPR (135)	9 (10.68), 8 (23.43)
CPP 166	CAD	16	11	NIQSLEVIGK (137)	8 (40.29)
CPP 166	CAD	16	13	GKEESLSDLYAELR (133)	11 (31.33), 7 (12.06), 11 (15.98)
CPP 166	CAD	16	13	GTHCNQVEVIATLK (134)	7 (26.4), 7 (55.34)
CPP 166	CAD	16	13	ICLDPDAPR (135)	11 (19.24), 7 (22.65)
CPP 166	CAD	16	13	KICLDPDAPR (136)	7 (27.52), 7 (20.87)
CPP 166	CAD	16	13	NIQSLEVIGK (137)	11 (39.41), 7 (48.88), 10 (35.29), 7 (21.12)
CPP 166	CAD	16	14	GKEESLSDLYAELR (133)	5 (33.45), 6 (54.65), 12 (63.81), 5 (44), 6 (42.29)
CPP 166	CAD	16	14	GTHCNQVEVIATLK (134)	5 (14.76), 12 (20.7)

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

【表 8 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	16	14	ICLDPDAPR (135)	12 (12.99), 5 (15.13), 10 (14.42)
CPP 166	CAD	16	14	KICLDPDAPR (136)	6 (17.4), 12 (23.63)
CPP 166	CAD	16	14	NIQSLEVIGK (137)	5 (24.59), 4 (27.75), 6 (32.12), 12 (43.84), 10 (15.28), 12 (38.95)
CPP 166	CAD	16	15	GKEESLSDLYAELR (133)	6 (57.92)
CPP 166	CAD	16	15	GTHCNQVEVIATLK (134)	6 (35.81)
CPP 166	CAD	16	15	ICLDPDAPR (135)	6 (16.12)
CPP 166	CAD	16	15	KICLDPDAPR (136)	6 (9.22)
CPP 166	CAD	16	15	NIQSLEVIGK (137)	11 (27.3), 5 (17.42), 5 (30.65)
CPP 166	CAD	16	17	KICLDPDAPR (136)	12 (19.54)
CPP 166	CAD	16	17	NIQSLEVIGK (137)	12 (16.09), 4 (25.66)
CPP 166	CAD	16	20	GKEESLSDLYAELR (133)	1 (61.28)
CPP 166	CAD	16	20	GTHCNQVEVIATLK (134)	1 (75.94)
CPP 166	CAD	16	20	ICLDPDAPR (135)	1 (19.49)
CPP 166	CAD	16	20	KICLDPDAPR (136)	1 (25.17)
CPP 166	CAD	16	20	NIQSLEVIGK (137)	1 (36.05), 1 (54.8)
CPP 166	CAD	17	10	GKEESLSDLYAELR (133)	7 (81.45)
CPP 166	CAD	17	10	GTHCNQVEVIATLK (134)	8 (31.75)
CPP 166	CAD	17	10	ICLDPDAPR (135)	7 (23.78), 8 (23.32)
CPP 166	CAD	17	10	KICLDPDAPR (136)	8 (22.09)
CPP 166	CAD	17	10	NIQSLEVIGK (137)	7 (40.2), 8 (47.91)

10

20

30

【表 8 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	CAD	17	12	ICLDPDAPR (135)	6 (16.13)
CPP 166	CAD	17	16	GTHCNQVEVIATLK (134)	4 (25.19)
CPP 166	CAD	17	16	ICLDPDAPR (135)	4 (13.8)
CPP 166	CAD	17	16	NIQSLEVIGK (137)	4 (41.52)
CPP 166	対照	11	8	NIQSLEVIGK (137)	13 (40.18)
CPP 166	対照	14	7	ICLDPDAPR (135)	18 (18.81)
CPP 166	対照	14	7	NIQSLEVIGK (137)	18 (36.69)
CPP 166	対照	14	9	ICLDPDAPR (135)	15 (14.88)
CPP 166	対照	14	9	NIQSLEVIGK (137)	15 (32.73)
CPP 166	対照	15	7	ICLDPDAPR (135)	18 (23.28)
CPP 166	対照	15	7	KICLDPDAPR (136)	18 (19.79)
CPP 166	対照	15	7	NIQSLEVIGK (137)	18 (46.2)
CPP 166	対照	15	9	GKEESLSDLYAELR (133)	12 (38.76), 13 (44.29), 10 (45.01), 11 (49.26)
CPP 166	対照	15	9	GTHCNQVEVIATLK (134)	15 (26.93), 14 (66.07)
CPP 166	対照	15	9	ICLDPDAPR (135)	14 (20.15), 15 (12.01), 12 (13.52), 10 (13.71), 11 (19.43)
CPP 166	対照	15	9	KICLDPDAPR (136)	11 (23.53), 13 (13.62)

10

20

30

【 0 1 1 3 】

【表 8 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	対照	15	9	NIQSLEVIGK (137)	11 (32.53), 10 (33.89), 15 (35.63), 14 (41.2), 13 (33.49), 13 (19.37), 12 (24.71), 14 (48.59)
CPP 166	対照	15	10	GTHCNQVEVIATLK (134)	8 (15.64)
CPP 166	対照	15	10	NIQSLEVIGK (137)	8 (39.04), 7 (34.06)
CPP 166	対照	16	10	ICLDPDAPR (135)	7 (16.56)
CPP 166	対照	16	10	NIQSLEVIGK (137)	7 (47.14), 8 (29.18)
CPP 166	対照	16	11	GKEESLSDLYAELR (133)	10 (35.75), 9 (39.29), 8 (51.38), 9 (60.41), 8 (56.3), 10 (10.52)
CPP 166	対照	16	11	GTHCNQVEVIATLK (134)	9 (74.59), 7 (47.56)
CPP 166	対照	16	11	ICLDPDAPR (135)	8 (10.39), 8 (16.26), 9 (16.12), 7 (25.93)
CPP 166	対照	16	11	KICLDPDAPR (136)	9 (21.78)
CPP 166	対照	16	11	NIQSLEVIGK (137)	8 (49.3), 9 (53.42), 11 (16.59), 7 (29.89), 10 (38.51)
CPP 166	対照	16	11	NIQSLEVIGKGTHCNQVEVIATLK (138)	8 (84.23)
CPP 166	対照	16	12	EESLSDLYAELR (132)	7 (51.58)
CPP 166	対照	16	12	GKEESLSDLYAELR (133)	7 (65.54), 6 (53.2)
CPP 166	対照	16	12	GTHCNQVEVIATLK (134)	7 (49.52), 6 (20.9)

10

20

30

40

【表 8 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 166	対照	16	12	ICLDPDAPR (135)	6 (26.99), 5 (14.35)
CPP 166	対照	16	12	KICLDPDAPR (136)	7 (23.69)
CPP 166	対照	16	12	NIQSLEVIGK (137)	5 (28.42), 7 (40.24), 6 (35.94)
CPP 166	対照	16	13	GTHCNQVEVIATLK (134)	6 (37.15)
CPP 166	対照	16	13	NIQSLEVIGK (137)	7 (38.3), 6 (41.25)
CPP 166	対照	16	14	GKEESLSDLYAELR (133)	5 (41.37), 5 (55.46)
CPP 166	対照	16	14	ICLDPDAPR (135)	4 (19.43), 5 (22.24)
CPP 166	対照	16	14	KICLDPDAPR (136)	5 (13.34)
CPP 166	対照	16	14	NIQSLEVIGK (137)	5 (27.74), 4 (34.84), 5 (43.02)
CPP 166	対照	16	15	NIQSLEVIGK (137)	10 (29.86)
CPP 166	対照	16	18	ICLDPDAPR (135)	2 (21.94)
CPP 166	対照	16	18	NIQSLEVIGK (137)	2 (36.59)
CPP 166	対照	16	19	ICLDPDAPR (135)	2 (19.97)
CPP 166	対照	16	19	NIQSLEVIGK (137)	2 (39.98)
CPP 166	対照	16	20	GKEESLSDLYAELR (133)	1 (39.85), 1 (41.41)
CPP 166	対照	16	20	NIQSLEVIGK (137)	1 (43.45)
CPP 166	対照	16	21	NIQSLEVIGK (137)	1 (18.1)
CPP 167	CAD	6	12	EESLSDLYAELR (139)	7 (15.74)
CPP 167	CAD	6	12	GKEESLSDLYAELR (140)	7 (15.1)
CPP 167	CAD	6	12	GTHCNQVEVIATLK (141)	7 (19.01)
CPP 167	CAD	6	12	ICLDPDAPR (142)	7 (10.39), 6 (11.82)
CPP 167	CAD	6	12	KICLDPDAPR (143)	7 (26.08)

10

20

30

【 0 1 1 4 】

【表 8 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	6	12	NIQSLEVIGK (144)	7 (24.64), 7 (47.02), 8 (31.58), 6 (17.01), 7 (12.13), 6 (14.33)
CPP 167	CAD	12	9	GKEESLSDLYAELR (140)	9 (41.06), 10 (55.41)
CPP 167	CAD	12	9	ICLDPDAPR (142)	10 (16.98)
CPP 167	CAD	12	9	NIQSLEVIGK (144)	11 (40.34), 11 (48.53)
CPP 167	CAD	12	10	NIQSLEVIGK (144)	9 (34.24)
CPP 167	CAD	13	9	GKEESLSDLYAELR (140)	14 (23.56)
CPP 167	CAD	13	9	NIQSLEVIGK (144)	13 (18.3)
CPP 167	CAD	13	10	GKEESLSDLYAELR (140)	9 (20.83)
CPP 167	CAD	13	10	NIQSLEVIGK (144)	10 (22.95)
CPP 167	CAD	14	9	EESLSDLYAELR (139)	12 (62.57), 12 (59.82)
CPP 167	CAD	14	9	GKEESLSDLYAELR (140)	12 (70.51)
CPP 167	CAD	14	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	12 (73.44)
CPP 167	CAD	14	9	NIQSLEVIGK (144)	11 (42.39), 15 (25.79), 12 (43.46)
CPP 167	CAD	14	10	EESLSDLYAELR (139)	8 (27.74), 10 (41.49), 10 (63.45), 9 (37.69)
CPP 167	CAD	14	10	GKEESLSDLYAELR (140)	10 (58.95), 11 (67.05), 12 (21.11), 8 (21.87), 9 (69.55)

10

20

30

【表 8 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	14	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	11 (42.12), 10 (52.81)
CPP 167	CAD	14	10	ICLDPDAPR (142)	10 (13.86), 9 (15.85)
CPP 167	CAD	14	10	KICLDPDAPR (143)	10 (35.67)
CPP 167	CAD	14	10	NIQSLEVIGK (144)	10 (41.49), 11 (38.91)
CPP 167	CAD	14	11	EESLSDSDLYAELR (139)	11 (12.12)
CPP 167	CAD	14	11	GKEESLSDSDLYAELR (140)	10 (71.03), 11 (30.22), 8 (60.85)
CPP 167	CAD	14	11	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (56.42), 10 (53.22)
CPP 167	CAD	14	11	NIQSLEVIGK (144)	8 (43.2), 11 (35.99), 10 (42.47)
CPP 167	CAD	14	12	GKEESLSDSDLYAELR (140)	7 (52.29)
CPP 167	CAD	14	13	NIQSLEVIGK (144)	8 (27.61)
CPP 167	CAD	15	8	GKEESLSDSDLYAELR (140)	10 (60.6), 10 (14.07), 11 (87.05), 11 (67.41)
CPP 167	CAD	15	8	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (25.95)
CPP 167	CAD	15	8	ICLDPDAPR (142)	11 (28.36), 10 (17.63)
CPP 167	CAD	15	8	KICLDPDAPR (143)	11 (20.64)
CPP 167	CAD	15	8	NIQSLEVIGK (144)	11 (54.87), 10 (15.77), 12 (22.75), 10 (48.08)

10

20

30

【 0 1 1 5 】

【表 9 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	15	9	GKEESLSDSLYAELR (140)	12 (40.38), 17 (27.61), 12 (63.26), 15 (67.81), 13 (49.89), 15 (10.79), 10 (85.8), 12 (49.6)
CPP 167	CAD	15	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (59.43), 14 (76.94), 12 (54.67), 12 (54.89), 10 (23.12), 10 (67.39), 11 (77.73), 12 (48.03)
CPP 167	CAD	15	9	ICLDPDAPR (142)	10 (18.72), 14 (23.28), 9 (20.67), 12 (25.96), 13 (22.22), 17 (14.23)
CPP 167	CAD	15	9	KICLDPDAPR (143)	13 (21.75), 11 (26.23), 10 (22.69), 11 (31.57), 13 (20.81), 12 (18.91), 12 (24.38)
CPP 167	CAD	15	9	NIQSLEVIGK (144)	12 (27.66), 17 (29.21), 12 (45.56), 11 (13.71), 10 (35.56), 10 (40.4), 11 (24.07), 11 (32.44)
CPP 167	CAD	15	10	EESLSDSLYAELR (139)	9 (60.36), 9 (40.02)

10

20

30

【表 9 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	15	10	GKEESLSDSLYAE LR (140)	8 (58.41), 9 (58.98), 9 (37.67), 9 (65.61), 7 (37.28), 12 (30.08), 12 (15.4)
CPP 167	CAD	15	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (43.59), 9 (57.79), 9 (75.86), 10 (45.1), 9 (38.25), 9 (32.87), 8 (60.03), 9 (64.06)
CPP 167	CAD	15	10	ICLDPDAPR (142)	9 (21.55), 10 (23.09)
CPP 167	CAD	15	10	KICLDPDAPR (143)	8 (19.03), 9 (33.39), 10 (25.86)
CPP 167	CAD	15	10	NIQSLEVIGK (144)	9 (52.34), 8 (42.69), 9 (33.11), 12 (27.2), 11 (39.87), 9 (36.81), 10 (26.29)
CPP 167	CAD	15	11	EESLSDSLYAE LR (139)	8 (56.52), 9 (38.5)
CPP 167	CAD	15	11	GKEESLSDSLYAE LR (140)	9 (37.29), 10 (69.9), 8 (55.55), 9 (65.44), 9 (60.12), 14 (28.76), 11 (44.98)
CPP 167	CAD	15	11	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (55.58), 10 (84.3), 9 (53.26), 8 (64.91), 11 (58.83)
CPP 167	CAD	15	11	NIQSLEVIGK (144)	14 (39.11), 11 (47.56), 8 (47.01), 16 (32.42), 9 (41.35), 17 (34.72)

10

20

30

40

【 0 1 1 6 】

【表 9 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	15	13	GKEESLSDSLYAELR (140)	7 (31.88)
CPP 167	CAD	16	8	EESLSDSLYAELR (139)	10 (10.79)
CPP 167	CAD	16	8	GKEESLSDSLYAELR (140)	10 (46.6), 10 (66.54), 10 (69.66), 9 (65.29), 9 (36.31)
CPP 167	CAD	16	8	GTHCNQVEVIATLK (141)	10 (46.98), 9 (44.46), 10 (73.94), 9 (23.07)
CPP 167	CAD	16	8	ICLDPDAPR (142)	11 (17.55), 9 (12.99), 10 (21.57)
CPP 167	CAD	16	8	KICLDPDAPR (143)	10 (24.33), 9 (22.52), 9 (16.74)
CPP 167	CAD	16	8	NIQSLEVIGK (144)	10 (17.89), 9 (38.62), 12 (39.14), 9 (17.3), 11 (45.79)
CPP 167	CAD	16	9	EESLSDSLYAELR (139)	12 (33.88), 11 (34.77)
CPP 167	CAD	16	9	GKEESLSDSLYAELR (140)	14 (54.38), 10 (38.25), 12 (56.42), 11 (30.35), 15 (78.15)
CPP 167	CAD	16	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	14 (63.65), 14 (55.78), 15 (52.4), 9 (44.64), 13 (28.37), 11 (37.05)

10

20

30

【表 9 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	16	9	ICLDPDAPR (142)	9 (18.44), 13 (20.05)
CPP 167	CAD	16	9	KICLDPDAPR (143)	11 (21.52), 14 (21.19), 15 (22.73)
CPP 167	CAD	16	9	NIQSLEVIGK (144)	12 (11.07), 14 (60.13), 13 (42.42), 14 (26.33), 15 (41.41), 15 (31.21)
CPP 167	CAD	16	10	EESLDSPLYAELR (139)	9 (19.86), 9 (53.75), 9 (17.18)
CPP 167	CAD	16	10	GKEESLDSPLYAELR (140)	8 (25.87), 12 (25.82), 12 (36.53), 8 (40.61), 8 (60.41), 10 (65.94)
CPP 167	CAD	16	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	9 (19.48), 9 (58.92), 9 (30.09)
CPP 167	CAD	16	10	ICLDPDAPR (142)	9 (29.66), 8 (20.56)
CPP 167	CAD	16	10	KICLDPDAPR (143)	9 (37.24), 7 (28.65), 7 (20.31), 8 (33.07)
CPP 167	CAD	16	10	NIQSLEVIGK (144)	9 (11.41), 8 (39.87), 10 (37.04), 8 (23.48), 9 (35.03), 9 (39.96), 8 (28.07), 9 (17.49)
CPP 167	CAD	16	11	GKEESLDSPLYAELR (140)	8 (30.59), 9 (17.56), 8 (52.97)
CPP 167	CAD	16	11	GTHCNQVEVIATLK (141)	9 (62.35), 9 (39.88)
CPP 167	CAD	16	11	ICLDPDAPR (142)	8 (23.43), 9 (10.68)

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

【表 9 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	16	11	NIQSLEVIGK (144)	8 (40.29)
CPP 167	CAD	16	13	GKEESLSDLYAELR (140)	7 (12.06), 11 (15.98), 8 (18.59), 11 (31.33), 12 (32.47)
CPP 167	CAD	16	13	GTHCNQVEVIATLK (141)	7 (55.34), 12 (40.65), 7 (26.4)
CPP 167	CAD	16	13	ICLDPDAPR (142)	7 (22.65), 12 (14.33), 11 (19.24)
CPP 167	CAD	16	13	KICLDPDAPR (143)	7 (27.52), 7 (20.87), 12 (15.04)
CPP 167	CAD	16	13	NIQSLEVIGK (144)	12 (31.5), 11 (39.41), 7 (21.12), 7 (48.88), 10 (35.29)
CPP 167	CAD	16	14	GKEESLSDLYAELR (140)	5 (33.45), 6 (54.65), 5 (44), 12 (63.81), 6 (42.29)
CPP 167	CAD	16	14	GTHCNQVEVIATLK (141)	12 (20.7), 5 (14.76)
CPP 167	CAD	16	14	ICLDPDAPR (142)	10 (14.42), 5 (15.13), 12 (12.99)
CPP 167	CAD	16	14	KICLDPDAPR (143)	12 (23.63), 6 (17.4)
CPP 167	CAD	16	14	NIQSLEVIGK (144)	12 (43.84), 4 (27.75), 5 (24.59), 10 (15.28), 12 (38.95), 6 (32.12)

10

20

30

【表 9 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	CAD	16	15	GKEESLDSPLYAELR (140)	6 (57.92), 12 (62.15)
CPP 167	CAD	16	15	GTHCNQVEVIATLK (141)	12 (37.32), 6 (35.81), 12 (65.08)
CPP 167	CAD	16	15	ICLDPDAPR (142)	12 (27.35), 6 (16.12)
CPP 167	CAD	16	15	KICLDPDAPR (143)	12 (11.58), 12 (27.66), 6 (9.22)
CPP 167	CAD	16	15	NIQSLEVIGK (144)	12 (41.66), 5 (17.42), 5 (30.65), 11 (27.3)
CPP 167	CAD	16	17	KICLDPDAPR (143)	12 (19.54)
CPP 167	CAD	16	17	NIQSLEVIGK (144)	4 (25.66), 12 (16.09)
CPP 167	CAD	16	20	GKEESLDSPLYAELR (140)	1 (61.28)
CPP 167	CAD	16	20	GTHCNQVEVIATLK (141)	1 (75.94)
CPP 167	CAD	16	20	ICLDPDAPR (142)	1 (19.49)
CPP 167	CAD	16	20	KICLDPDAPR (143)	1 (25.17)
CPP 167	CAD	16	20	NIQSLEVIGK (144)	1 (54.8), 1 (36.05)
CPP 167	CAD	17	10	GKEESLDSPLYAELR (140)	7 (81.45)
CPP 167	CAD	17	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	8 (31.75)
CPP 167	CAD	17	10	ICLDPDAPR (142)	8 (23.32), 7 (23.78)
CPP 167	CAD	17	10	KICLDPDAPR (143)	8 (22.09)
CPP 167	CAD	17	10	NIQSLEVIGK (144)	8 (47.91), 7 (40.2)
CPP 167	CAD	17	11	GKEESLDSPLYAELR (140)	9 (22.01), 8 (30.19)
CPP 167	CAD	17	11	GTHCNQVEVIATLK (141)	8 (51.53), 8 (37.03)
CPP 167	CAD	17	11	ICLDPDAPR (142)	7 (14.79), 10 (17.83), 9 (9.63)
CPP 167	CAD	17	11	NIQSLEVIGK (144)	9 (49.63), 8 (49.47)
CPP 167	CAD	17	12	GKEESLDSPLYAELR (140)	7 (18.49)
CPP 167	CAD	17	12	ICLDPDAPR (142)	6 (16.13)

10

20

30

40

【表 9 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 167	CAD	17	13	GKEESLSDSLYAELR (140)	6 (33.04)
CPP 167	CAD	17	16	GKEESLSDSLYAELR (140)	3 (36.6)
CPP 167	CAD	17	16	GTHCNQVEVIATLK (141)	4 (25.19)
CPP 167	CAD	17	16	ICLDPDAPR (142)	3 (20.27), 4 (13.8)
CPP 167	CAD	17	16	NIQSLEVIGK (144)	4 (41.52)
CPP 167	対照	11	8	NIQSLEVIGK (144)	13 (40.18)
CPP 167	対照	14	7	ICLDPDAPR (142)	18 (18.81)
CPP 167	対照	14	7	NIQSLEVIGK (144)	18 (36.69)
CPP 167	対照	14	9	ICLDPDAPR (142)	15 (14.88)
CPP 167	対照	14	9	NIQSLEVIGK (144)	15 (32.73)
CPP 167	対照	15	7	ICLDPDAPR (142)	18 (23.28)
CPP 167	対照	15	7	KICLDPDAPR (143)	18 (19.79)
CPP 167	対照	15	7	NIQSLEVIGK (144)	18 (46.2)
CPP 167	対照	15	8	GKEESLSDSLYAELR (140)	12 (24.13), 10 (13.28)
CPP 167	対照	15	8	GTHCNQVEVIATLK (141)	11 (12.59)
CPP 167	対照	15	8	ICLDPDAPR (142)	12 (9.06), 10 (10.39), 14 (11.01)
CPP 167	対照	15	9	GKEESLSDSLYAELR (140)	12 (38.76), 10 (45.01), 13 (44.29), 11 (49.26)

10

20

30

【表 9 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	対照	15	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	14 (66.07), 15 (26.93)
CPP 167	対照	15	9	ICLDPDAPR (142)	10 (13.71), 14 (20.15), 12 (13.52), 15 (12.01), 11 (19.43)
CPP 167	対照	15	9	KICLDPDAPR (143)	13 (13.62), 11 (23.53)
CPP 167	対照	15	9	NIQSLEVIGK (144)	14 (41.2), 11 (32.53), 13 (33.49), 10 (33.89), 12 (24.71), 13 (19.37), 15 (35.63), 14 (48.59)
CPP 167	対照	15	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	8 (15.64)
CPP 167	対照	15	10	NIQSLEVIGK (144)	7 (34.06), 8 (39.04)
CPP 167	対照	16	9	GKEESLSDLYAELR (140)	8 (53.86), 8 (14.1)
CPP 167	対照	16	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	8 (47.02)
CPP 167	対照	16	9	ICLDPDAPR (142)	9 (20.67)
CPP 167	対照	16	9	KICLDPDAPR (143)	8 (24.78)
CPP 167	対照	16	10	ICLDPDAPR (142)	7 (16.56)
CPP 167	対照	16	10	NIQSLEVIGK (144)	8 (29.18), 7 (47.14)
CPP 167	対照	16	11	GKEESLSDLYAELR (140)	8 (56.3), 10 (35.75), 9 (39.29), 8 (51.38), 9 (60.41), 10 (10.52)
CPP 167	対照	16	11	GTHCNQVEVIATLK (141)	9 (74.59), 7 (47.56)
CPP 167	対照	16	11	ICLDPDAPR (142)	7 (25.93), 8 (16.26), 8 (10.39), 9 (16.12)

10

20

30

40

【表 9 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	対照	16	11	KICLDPDAPR (143)	9 (21.78)
CPP 167	対照	16	11	NIQSLEVIGK (144)	7 (29.89), 11 (16.59), 8 (49.3), 10 (38.51), 9 (53.42)
CPP 167	対照	16	11	NIQSLEVIGKGTHCNQVEVIATLK (145)	8 (84.23)
CPP 167	対照	16	12	EESLSDLYAELR (139)	7 (51.58)
CPP 167	対照	16	12	GKEESLSDLYAELR (140)	6 (53.2), 7 (65.54)
CPP 167	対照	16	12	GTHCNQVEVIATLK (141)	7 (49.52), 6 (20.9)
CPP 167	対照	16	12	ICLDPDAPR (142)	5 (14.35), 6 (26.99)
CPP 167	対照	16	12	KICLDPDAPR (143)	7 (23.69)
CPP 167	対照	16	12	NIQSLEVIGK (144)	7 (40.24), 6 (35.94), 8 (25.27), 5 (28.42)
CPP 167	対照	16	13	GTHCNQVEVIATLK (141)	6 (37.15)
CPP 167	対照	16	13	NIQSLEVIGK (144)	7 (38.3), 6 (41.25)
CPP 167	対照	16	14	GKEESLSDLYAELR (140)	5 (55.46), 5 (41.37)
CPP 167	対照	16	14	ICLDPDAPR (142)	5 (22.24), 4 (19.43)
CPP 167	対照	16	14	KICLDPDAPR (143)	5 (13.34)
CPP 167	対照	16	14	NIQSLEVIGK (144)	5 (43.02), 5 (27.74), 4 (34.84)
CPP 167	対照	16	15	GKEESLSDLYAELR (140)	11 (59.88), 12 (40.6), 12 (60.72), 11 (56.84), 11 (15.14), 12 (46.51), 11 (13.3)

10

20

30

40

【表 9 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	対照	16	15	GTHCNQVEVIATLK (141)	11 (41.18), 11 (48.15)
CPP 167	対照	16	15	ICLDPDAPR (142)	12 (23.75), 11 (26.03)
CPP 167	対照	16	15	KICLDPDAPR (143)	11 (27.03)
CPP 167	対照	16	15	NIQSLEVIGK (144)	12 (34.86), 11 (33.1), 10 (29.86), 12 (36.28), 12 (45.58), 11 (31.19)
CPP 167	対照	16	17	GKEESLSDLYAELR (140)	3 (43.52), 3 (63.36), 3 (19.96)
CPP 167	対照	16	17	GTHCNQVEVIATLK (141)	3 (39.12)
CPP 167	対照	16	17	ICLDPDAPR (142)	3 (19.97)
CPP 167	対照	16	17	KICLDPDAPR (143)	3 (23.91)
CPP 167	対照	16	17	NIQSLEVIGK (144)	3 (39.28), 4 (33.35)
CPP 167	対照	16	18	ICLDPDAPR (142)	2 (21.94)
CPP 167	対照	16	18	NIQSLEVIGK (144)	2 (36.59)
CPP 167	対照	16	19	ICLDPDAPR (142)	2 (19.97)
CPP 167	対照	16	19	NIQSLEVIGK (144)	2 (39.98)
CPP 167	対照	16	20	GKEESLSDLYAELR (140)	1 (39.85), 1 (41.41)
CPP 167	対照	16	20	NIQSLEVIGK (144)	1 (43.45)
CPP 167	対照	16	21	NIQSLEVIGK (144)	1 (18.1)
CPP 167	対照	17	8	GKEESLSDLYAELR (140)	8 (50.31)
CPP 167	対照	17	8	NIQSLEVIGK (144)	8 (44.58)

10

20

30

【 0 1 2 0 】

【表 100】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 167	対照	17	9	GKEESLSDSLYAE LR (140)	12 (40.58), 12 (72.26)
CPP 167	対照	17	9	GTHCNQVEVIATLK (141)	12 (41.83), 12 (43.7)
CPP 167	対照	17	9	KICLDPDAPR (143)	12 (24.77)
CPP 167	対照	17	10	EESLSDSLYAE LR (139)	8 (28.2)
CPP 167	対照	17	10	GKEESLSDSLYAE LR (140)	9 (48.68), 7 (39.6), 7 (32.7)
CPP 167	対照	17	10	GTHCNQVEVIATLK (141)	8 (34.69), 8 (22.67)
CPP 167	対照	17	10	ICLDPDAPR (142)	7 (20.67), 8 (14.42), 9 (22.8)
CPP 167	対照	17	10	KICLDPDAPR (143)	8 (30.22)
CPP 167	対照	17	10	NIQSLEVIGK (144)	7 (32.89), 8 (32.78), 7 (26.1), 8 (30.6)
CPP 168	CAD	2	8	CTEGFNVDKK (147)	8 (17.25), 8 (18.51)
CPP 168	CAD	4	4	CTEGFNVDK (146)	12 (35.25)
CPP 168	CAD	6	5	CTEGFNVDK (146)	16 (32.1)
CPP 168	CAD	6	5	CTEGFNVDKK (147)	16 (26.31), 16 (31.84)
CPP 168	CAD	7	3	CTEGFNVDKK (147)	16 (30.86)
CPP 168	CAD	7	4	CTEGFNVDKK (147)	9 (35.5), 10 (31.99), 9 (31.09), 10 (33.65), 9 (37.97)
CPP 168	対照	7	4	CTEGFNVDKK (147)	9 (36.37)

10

20

30

【表 1 0 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 169	CAD	1	18	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	14 (34.86)
CPP 169	CAD	10	23	LVLLNAIYLSAK (151)	9 (21.02)
CPP 169	CAD	10	25	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	8 (53.03)
CPP 169	CAD	13	24	LEDMEQALSPSVFK (150)	8 (17.04)
CPP 169	CAD	13	24	TNLESILSYPK (152)	8 (22.05), 9 (21.03)
CPP 169	CAD	13	25	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	9 (63.45)
CPP 169	CAD	13	25	TNLESILSYPK (152)	9 (18.64)
CPP 169	CAD	14	24	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	8 (51.32)
CPP 169	CAD	15	24	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	8 (41.53)
CPP 169	CAD	15	24	TNLESILSYPK (152)	8 (36.44)
CPP 169	CAD	15	24	VTTSQDMLSIM EK (153)	8 (44.33)
CPP 169	CAD	15	25	FQPTLLTLPR (148)	9 (23.59)
CPP 169	CAD	15	25	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	10 (55.14), 10 (32.88), 12 (37.85)
CPP 169	CAD	15	25	TNLESILSYPK (152)	10 (20.46), 11 (33.18)
CPP 169	CAD	15	26	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	8 (46.11)
CPP 169	CAD	18	24	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	8 (28.15)
CPP 169	対照	1	24	TNLESILSYPK (152)	7 (26.89), 6 (15.26), 7 (17.47), 6 (14.05)
CPP 169	対照	13	22	FQPTLLTLPR (148)	8 (40.49)

10

20

30

【 0 1 2 1】

【表 102】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 169	対照	13	22	LVLLNAIYLSAK (151)	8 (24.29)
CPP 169	対照	18	24	GVTSVSQIFHSPDLAIR (149)	7 (49.74), 8 (11.2)
CPP 170	CAD	7	21	AQWANPFDPSK (154)	11 (26.53), 12 (41.97)
CPP 170	CAD	7	21	MGIQHAYSENADFSGLTEDNGLK (156)	12 (87.71)
CPP 170	CAD	8	22	GWVDLFVVPK (155)	7 (24.19)
CPP 170	CAD	8	22	NALALFVLVPK (157)	8 (20), 7 (19.69), 9 (20.93)
CPP 170	対照	7	19	NALALFVLVPK (157)	16 (24.05)
CPP 170	対照	13	22	NALALFVLVPK (157)	7 (20.93)
CPP 171	CAD	1	6	GPLDQLEK (161)	18 (21.82)
CPP 171	CAD	8	14	FTVDRPFLFLIYEHR (160)	6 (66.49)
CPP 171	CAD	8	14	TSCLLFMGR (165)	5 (9.17), 6 (25.81)
CPP 171	CAD	10	11	FTVDRPFLFLIYEHR (160)	10 (27.82)
CPP 171	CAD	13	22	EYYFAEAQIADFSDPAFISK (159)	7 (68.97)
CPP 171	CAD	13	24	NYNLVESLK (162)	5 (21.81)
CPP 171	CAD	13	24	QFPILLDFK (163)	6 (13.01)
CPP 171	CAD	13	26	QFPILLDFK (163)	6 (12.57), 8 (11.87)
CPP 171	CAD	14	21	QFPILLDFK (163)	7 (11.68), 8 (16.07), 9 (18.67)

10

20

30

【表 1 0 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 171	CAD	14	23	DQVNTFDNIFIAPVGISTAMGMIS LGLK (158)	7 (59.46)
CPP 171	CAD	14	24	NYNLVESLK (162)	5 (32.43)
CPP 171	CAD	14	24	YEITTIHNLFR (166)	5 (19.81)
CPP 171	CAD	14	25	EYYFAEAQIADFSDPAFISK (159)	5 (67.66)
CPP 171	CAD	14	25	FTVDRPFLFLIYEHR (160)	5 (35.56)
CPP 171	CAD	14	27	FTVDRPFLFLIYEHR (160)	5 (7.45), 8 (40.48)
CPP 171	CAD	14	27	QFPILLDFK (163)	7 (21.86), 4 (15.98), 12 (11.76), 8 (18.92)
CPP 171	CAD	14	29	EYYFAEAQIADFSDPAFISK (159)	6 (53.8)
CPP 171	CAD	14	29	NYNLVESLK (162)	6 (36.41)
CPP 171	CAD	14	29	QFPILLDFK (163)	6 (16.4), 11 (20.98), 12 (20.2)
CPP 171	CAD	14	29	TLEAQLTPR (164)	11 (15.54)
CPP 171	CAD	14	30	QFPILLDFK (163)	7 (15.8)
CPP 171	対照	8	13	FTVDRPFLFLIYEHR (160)	8 (51.13)
CPP 171	対照	11	18	QFPILLDFK (163)	11 (25.13)
CPP 171	対照	13	18	QFPILLDFK (163)	9 (15.98)
CPP 171	対照	13	22	TLEAQLTPR (164)	7 (29.34)
CPP 171	対照	13	22	YEITTIHNLFR (166)	7 (29.06)
CPP 171	対照	14	17	QFPILLDFK (163)	19 (15.09)
CPP 171	対照	14	20	TLEAQLTPR (164)	8 (17.19)
CPP 171	対照	14	22	QFPILLDFK (163)	6 (20.43)
CPP 171	対照	14	23	QFPILLDFK (163)	7 (15.14)

10

20

30

【 0 1 2 2 】

【表 104】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 172	CAD	9	10	CPAPVSFENGIYTPR (168)	13 (22.08), 13 (46.48), 11 (58.6)
CPP 172	CAD	9	10	CSSNLVLTGSSER (169)	13 (67.69), 16 (17.17), 12 (64.36), 13 (56.99)
CPP 172	CAD	9	10	ECQGNGVWSGTEPICR (171)	13 (34.92), 12 (50.74), 13 (38.49)
CPP 172	CAD	9	10	SSGQWQTPGATR (173)	12 (56.79)
CPP 172	CAD	9	11	AVCKPVRCAPVSFENGIYTPR (167)	14 (33.43)
CPP 172	CAD	9	11	CPAPVSFENGIYTPR (168)	13 (56.77), 15 (48.86), 12 (59.33)
CPP 172	CAD	9	11	CSSNLVLTGSSER (169)	13 (54.47), 15 (65.35), 18 (44.64), 16 (64.74), 14 (63.44)
CPP 172	CAD	9	11	CSSNLVLTGSSERECQGNGVWSGTEPICR (170)	14 (129.53), 14 (127.89)
CPP 172	CAD	9	11	ECQGNGVWSGTEPICR (171)	13 (44.18)
CPP 172	CAD	9	11	QPYSYDFPEDVAPALGTSFSHMLGATNPTQK (172)	14 (37.84)
CPP 172	CAD	9	11	SSGQWQTPGATR (173)	15 (73.64), 13 (72.27)
CPP 172	対照	8	11	CPAPVSFENGIYTPR (168)	12 (48.22)

10

20

30

【表 1 0 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 172	対照	8	11	CSSNLVLTGSSER (169)	12 (44.56), 11 (31.47), 13 (36.33)
CPP 172	対照	8	11	SSGQWQTPGATR (173)	12 (59.97), 11 (49.57)
CPP 173	CAD	2	9	DQGSCGSCWAFGAVEAISDR (174)	20 (41.21)
CPP 173	CAD	2	9	EQWPQCPTIK (175)	21 (21.88)
CPP 173	CAD	2	10	DQGSCGSCWAFGAVEAISDR (174)	13 (62.83)
CPP 173	CAD	2	10	EQWPQCPTIK (175)	13 (15.91)
CPP 173	CAD	3	11	EQWPQCPTIK (175)	13 (15.91)
CPP 173	CAD	5	11	EQWPQCPTIK (175)	12 (11.82)
CPP 174	CAD	10	22	NDFQLIGIQDGYLSLLQDSGEVR (176)	7 (60.55)
CPP 174	CAD	11	21	VHLVGIDIFTGK (177)	9 (27.26)
CPP 174	CAD	14	22	NDFQLIGIQDGYLSLLQDSGEVR (176)	7 (88.21)
CPP 175	CAD	6	12	ASSIIDELFQDR (178)	9 (25.38)
CPP 175	CAD	6	13	KTLLSNLEEAK (183)	9 (36.32)
CPP 175	CAD	6	13	TLLSNLEEAK (186)	9 (31.22)
CPP 175	CAD	11	13	ASSIIDELFQDR (178)	18 (39.25)
CPP 175	CAD	11	15	ASSIIDELFQDR (178)	15 (45.18)
CPP 175	CAD	13	15	ASSIIDELFQDR (178)	11 (37.52)
CPP 175	CAD	15	14	ASSIIDELFQDR (178)	10 (36.09)
CPP 175	CAD	15	15	ASSIIDELFQDR (178)	11 (49.39), 10 (40.71), 13 (32.4), 11 (23.97), 14 (50.43), 13 (43.64), 12 (24.64)

10

20

30

【0 1 2 3】

【表 106】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 175	CAD	15	15	EIQNAVNGVK (181)	11 (11.21)
CPP 175	CAD	15	15	IDSLLENDR (182)	12 (27.3)
CPP 175	CAD	15	15	RPHFFFPK (185)	11 (24.76)
CPP 175	CAD	15	16	ASSIIDELFQDR (178)	8 (61.27), 9 (60.76)
CPP 175	CAD	15	16	DQTVSDNELQEMSNQGSK (180)	10 (61.35)
CPP 175	CAD	15	16	IDSLLENDR (182)	9 (45.63)
CPP 175	CAD	15	16	KTLLSNLEEAK (183)	10 (30.04)
CPP 175	CAD	15	16	RPHFFFPK (185)	9 (30.59)
CPP 175	CAD	15	16	TLLSNLEEAK (186)	9 (37.07)
CPP 175	CAD	16	14	ASSIIDELFQDR (178)	14 (28.51), 11 (49.55), 12 (42.2), 13 (43.48)
CPP 175	CAD	16	15	ASSIIDELFQDR (178)	14 (40.35), 16 (26.29), 15 (51.26)
CPP 175	CAD	16	15	QQTHMLDVMQDHFSR (184)	15 (37.06)
CPP 175	CAD	17	7	RPHFFFPK (185)	8 (10.98), 7 (18.97), 7 (21.98)
CPP 175	対照	5	16	ASSIIDELFQDR (178)	3 (49.09)
CPP 175	対照	15	13	ASSIIDELFQDRFFTR (179)	19 (32.4)
CPP 175	対照	15	14	ASSIIDELFQDR (178)	12 (35.56)
CPP 175	対照	15	14	DQTVSDNELQEMSNQGSK (180)	13 (44.37)
CPP 175	対照	15	14	IDSLLENDR (182)	12 (36.32)

10

20

30

【表 1 0 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 175	対照	15	14	QQTHMLDVMQDHFSR (184)	13 (55.66)
CPP 175	対照	16	14	ASSIIDELFQDR (178)	6 (10.06), 6 (39.16)
CPP 175	対照	16	17	ASSIIDELFQDR (178)	8 (64.29), 7 (53.64)
CPP 175	対照	17	6	RPHFFFPK (185)	7 (30.46)
CPP 175	対照	17	7	RPHFFFPK (185)	7 (20.18), 7 (15.75)
CPP 176	CAD	9	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (68.65)
CPP 176	CAD	9	11	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (20.11), 9 (77.68)
CPP 176	CAD	10	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	12 (87.23), 11 (67.11), 11 (62.17), 13 (57.3)
CPP 176	CAD	10	10	GAQTLYVPNC DHR (190)	8 (34.75)
CPP 176	CAD	10	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	9 (37.92), 8 (50.98), 8 (85.17)
CPP 176	CAD	10	10	SLPGSPDGN GSSSCPTGSSG (196)	8 (24.4)
CPP 176	CAD	11	9	GAQTLYVPNC DHR (190)	10 (34.13), 10 (12.12), 11 (40.84)
CPP 176	CAD	11	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	12 (59.63), 10 (61.86), 10 (51.1), 13 (71.71), 9 (30.14), 10 (77.36), 11 (74), 13 (65.51), 12 (61.96)
CPP 176	CAD	11	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (73.43), 8 (78.62), 9 (91.3)

10

20

30

【0 1 2 4】

【表 108】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 176	CAD	11	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	9 (74.61), 8 (94.17), 9 (77.89), 8 (52.51)
CPP 176	CAD	11	12	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	7 (60.71)
CPP 176	CAD	12	9	GAQTLYVPNCDHR (190)	7 (35.9)
CPP 176	CAD	12	9	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	7 (85.7), 7 (67.4), 9 (89.49), 8 (86.12)
CPP 176	CAD	12	10	GAQTLYVPNCDHR (190)	7 (40.56), 8 (38.12)
CPP 176	CAD	12	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (80.14), 7 (105.67), 7 (66.07), 9 (67.95), 9 (34.21), 9 (78.16)
CPP 176	CAD	12	10	RGPCWCVDHR (194)	7 (13.97)
CPP 176	CAD	12	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (73.74), 8 (89.83)
CPP 176	CAD	13	10	GAQTLYVPNCDHR (190)	8 (9.94), 8 (19.89)
CPP 176	CAD	13	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (44.74), 8 (66.88), 8 (72.03), 7 (81.54), 9 (59.57)
CPP 176	CAD	13	11	CPGCGQGVQAGCPGGCVVEEDGGS PAEGCAEAEGCLR (187)	8 (157.83)
CPP 176	CAD	13	11	GAQTLYVPNCDHR (190)	8 (42.79), 8 (52.11), 9 (27.32)
CPP 176	CAD	13	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (27.5), 8 (13.66), 8 (88.18), 8 (36.17), 8 (75.58), 9 (87.96), 8 (38.67), 8 (12.36)

10

20

30

【表 109】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 176	CAD	13	12	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (73.81), 7 (76.43)
CPP 176	CAD	13	13	GAQTLYVPNCDHR (190)	7 (15.57)
CPP 176	CAD	13	13	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (71.31), 7 (63.28)
CPP 176	CAD	14	4	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	9 (58.45), 9 (32.66), 9 (29.81)
CPP 176	CAD	14	9	GAQTLYVPNCDHR (190)	11 (40.88)
CPP 176	CAD	14	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	11 (82.11), 10 (67.24), 12 (90.57), 10 (85.27), 9 (74.93), 11 (81.02)
CPP 176	CAD	14	9	RGPCWCVDHR (194)	9 (35.45), 11 (45.26)
CPP 176	CAD	14	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (36.3), 8 (108.86), 8 (95.5), 11 (91.68), 11 (62.41), 8 (75.59), 8 (84.24), 7 (80.41), 8 (16.08), 9 (28.36), 7 (39.43), 9 (117.3), 7 (78.31), 7 (50.85), 8 (98.75), 8 (80.57), 12 (29.65), 9 (27.9), 9 (89.84), 7 (65.2), 7 (87.72)
CPP 176	CAD	14	10	RGPCWCVDHR (194)	7 (21.69), 7 (24.33)
CPP 176	CAD	14	11	GAQTLYVPNCDHR (190)	9 (27.2), 8 (25.9), 8 (35.66)

10

20

30

【表 1 1 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 176	CAD	14	11	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (71.67), 8 (108.03), 8 (74.94), 9 (92.06), 10 (99.95), 7 (90.9), 8 (113.27), 8 (95.34), 8 (96.07)
CPP 176	CAD	14	12	GAQTLYVPNCDHR (190)	7 (33.45)
CPP 176	CAD	14	12	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	6 (67.02)
CPP 176	CAD	14	12	RGPCWCVDR (194)	6 (35.69)
CPP 176	CAD	14	13	GAQTLYVPNCDHR (190)	6 (29.92)
CPP 176	CAD	14	13	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (74.39)
CPP 176	CAD	14	13	RHLDSVLQQLQTEVYR (195)	7 (53.23)
CPP 176	CAD	14	14	GAQTLYVPNCDHR (190)	5 (20.75)
CPP 176	CAD	15	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	9 (36.52)
CPP 176	CAD	15	10	GAQTLYVPNCDHR (190)	8 (37.45), 7 (30.42), 8 (25.77)
CPP 176	CAD	15	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (103.45), 7 (86.28), 9 (62.07), 8 (68.45), 7 (121.3), 8 (73.11), 8 (95.62), 7 (101.84)
CPP 176	CAD	15	10	RGPCWCVDR (194)	8 (26.46)
CPP 176	CAD	15	11	EGQECGVYTPNCAPGLQCHPPK (188)	8 (12.13)
CPP 176	CAD	15	11	GAQTLYVPNCDHR (190)	8 (37.12)

10

20

30

【表 1 1 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 176	CAD	15	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (89.39), 9 (87.2), 8 (24.12), 8 (77.7), 8 (10.65), 8 (85.53), 8 (72.37), 8 (51.65), 8 (104.77), 8 (52.75)
CPP 176	CAD	15	11	RGPCWCVD R (194)	8 (26.46)
CPP 176	CAD	15	12	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	7 (69.28)
CPP 176	CAD	16	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (40.79)
CPP 176	CAD	17	12	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	6 (85.08)
CPP 176	対照	10	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (71.98)
CPP 176	対照	11	8	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	9 (36.54)
CPP 176	対照	11	9	GAQTLYVPNC DHR (190)	12 (32.59), 11 (33.09)
CPP 176	対照	12	10	GAQTLYVPNC DHR (190)	7 (25.06), 7 (17.96)
CPP 176	対照	12	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (93.07), 7 (39.24), 7 (49.84)
CPP 176	対照	12	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	7 (17.03)
CPP 176	対照	13	9	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	9 (45.55), 9 (19.35)
CPP 176	対照	13	10	EGQECGVYTPNCAPGLQCHPPKDD EAPLR (189)	8 (95.89)
CPP 176	対照	13	10	GAQTLYVPNC DHR (190)	8 (26.46)
CPP 176	対照	13	10	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (83.74), 8 (69.97)
CPP 176	対照	13	10	RHLDSVLQQQLQTEVYR (195)	8 (67.44)
CPP 176	対照	13	11	HLDSVLQQQLQTEVYR (191)	8 (79.36)
CPP 176	対照	14	8	GAQTLYVPNC DHR (190)	8 (21.5), 9 (14.82)

10

20

30

【0 1 2 6】

【表 1 1 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 176	対照	14	8	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (66.48), 8 (60.98), 9 (52.73)
CPP 176	対照	14	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	10 (91.88), 9 (83.87)
CPP 176	対照	14	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (75.69)
CPP 176	対照	14	11	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (15.27), 7 (55.2)
CPP 176	対照	15	8	GAQTLYVPNCDHR (190)	9 (21.77)
CPP 176	対照	15	8	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	9 (7.34)
CPP 176	対照	15	9	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	10 (29.38)
CPP 176	対照	15	9	NPGTSTTPSQPNSAGVQDTEMGPC R (192)	10 (65.01), 10 (93.1)
CPP 176	対照	15	9	NPGTSTTPSQPNSAGVQDTEMGPC RR (193)	10 (60.82)
CPP 176	対照	15	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	8 (63.89), 7 (63.1)
CPP 176	対照	16	11	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (38.33), 7 (89.48)
CPP 176	対照	16	12	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	6 (31.69)
CPP 176	対照	17	10	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (65.55), 7 (19.39)
CPP 176	対照	17	11	HLDSVLQQLQTEVYR (191)	7 (70.02)
CPP 177	CAD	17	24	ESLLNHFLYEVAR (197)	5 (11.65)
CPP 177	CAD	17	25	ESLLNHFLYEVAR (197)	6 (38.7)
CPP 177	CAD	17	25	FTFEYSR (199)	5 (27.22)
CPP 177	CAD	17	25	IAPQLSTEELVSLGEK (201)	6 (51.86)
CPP 177	CAD	17	25	LKHELTDEELQSLFTNFANVVDK (202)	6 (122.19)

10

20

30

【表 1 1 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 177	CAD	17	25	NPFVFAPTLTLLTVAVHFEEVAK (204)	6 (36.96)
CPP 177	CAD	17	26	ESLLNHFLYEVAR (197)	6 (47.19), 6 (49.78)
CPP 177	CAD	18	22	ESLLNHFLYEVAR (197)	6 (29.03)
CPP 177	CAD	18	23	ESLLNHFLYEVAR (197)	7 (56.64), 8 (33.63)
CPP 177	CAD	18	23	HELTDEELQSLFTNFANVVDK (200)	7 (103.25)
CPP 177	CAD	18	23	IAPQLSTEELVSLGEK (201)	7 (74.16), 7 (44.69)
CPP 177	CAD	18	23	NPFVFAPTLTLLTVAVHFEEVAK (204)	7 (24.22)
CPP 177	CAD	18	23	RHPDLSIPELLR (205)	7 (34.61), 7 (35.16)
CPP 177	CAD	18	24	LKHELTDEELQSLFTNFANVVDK (202)	5 (72.31)
CPP 177	CAD	18	24	NPFVFAPTLTLLTVAVHFEEVAK (204)	5 (13)
CPP 177	CAD	18	25	FTDSENVQER (198)	5 (28.62)
CPP 177	CAD	18	26	ESLLNHFLYEVAR (197)	6 (28.52)
CPP 177	CAD	18	26	HELTDEELQSLFTNFANVVDK (200)	7 (41.33)
CPP 177	CAD	18	26	LKHELTDEELQSLFTNFANVVDK (202)	6 (95.74), 6 (52.07)
CPP 177	CAD	18	27	HELTDEELQSLFTNFANVVDK (200)	7 (84.87)
CPP 177	対照	17	22	ESLLNHFLYEVAR (197)	7 (29.08), 7 (23.81)
CPP 177	対照	17	22	LPNNVLQEK (203)	7 (21.46)

10

20

30

【0 1 2 7】

【表 1 1 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 177	対照	17	23	LKHELTDEELQSLFTNFANVVDK (202)	7 (76.22)
CPP 177	対照	17	24	ESLLNHFLYEVAR (197)	6 (12.31)
CPP 177	対照	18	22	ESLLNHFLYEVAR (197)	7 (27.15)
CPP 177	対照	18	22	RNPFFVFAPTLTLTVAVHFEEVAK (206)	7 (53.99)
CPP 178	CAD	10	16	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	9 (34.36), 10 (33.31)
CPP 178	CAD	10	17	SYDWSQITTVATFGK (215)	11 (68.77)
CPP 178	CAD	10	20	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	7 (33.67)
CPP 178	CAD	10	22	ATYIQNYR (208)	6 (19.54), 5 (26.67)
CPP 178	CAD	10	22	DPAGHFHQVWDNPQSISLK (210)	5 (65.3), 6 (41.71)
CPP 178	CAD	10	22	GIGMWNANCLDYSGDAVAK (212)	5 (35.61)
CPP 178	CAD	10	22	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	4 (14.52), 6 (17.62)
CPP 178	CAD	10	22	QQTEEMWEVLKPK (214)	6 (16.03), 5 (22.23), 7 (28.77)
CPP 178	CAD	10	22	SYDWSQITTVATFGK (215)	5 (59.59), 12 (23.22)
CPP 178	CAD	10	22	TDCPCPEPELCRPIR (216)	7 (15.35)
CPP 178	CAD	10	23	APYYNYK (207)	5 (24.93)
CPP 178	CAD	10	23	EIEGSQVTFDVAWSPK (211)	7 (40.01)
CPP 178	CAD	10	23	GIGMWNANCLDYSGDAVAK (212)	5 (43.23)
CPP 178	CAD	10	23	SYDWSQITTVATFGK (215)	8 (56.87)

10

20

30

【表 1 1 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 178	CAD	10	25	ATYIQNYR (208)	4 (32.32)
CPP 178	CAD	10	25	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	6 (29.65), 11 (11.53), 10 (37.63), 5 (31.74), 9 (35.95), 7 (30.13), 4 (43.64), 3 (41.11), 8 (36.06)
CPP 178	CAD	10	25	QQTEEMWEVLKPK (214)	4 (41.04), 7 (37.13), 3 (11.97)
CPP 178	CAD	10	26	ATYIQNYR (208)	3 (25.58)
CPP 178	CAD	10	26	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	3 (28.4), 7 (16.43)
CPP 178	CAD	10	26	QQTEEMWEVLKPK (214)	3 (16.43)
CPP 178	CAD	10	26	TDCPCPEPELCRPIR (216)	3 (21.77)
CPP 178	CAD	10	27	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	3 (29.6)
CPP 178	CAD	10	28	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	5 (11.64)
CPP 178	CAD	11	21	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	7 (26.56)
CPP 178	CAD	11	22	DIIDPAFR (209)	5 (11.03)
CPP 178	CAD	11	22	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	5 (34.22)
CPP 178	CAD	11	22	SYDWSQITTVATFGK (215)	6 (49.86)
CPP 178	CAD	11	24	QQTEEMWEVLKPK (214)	4 (19.65)
CPP 178	CAD	12	23	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	5 (40.43)
CPP 178	対照	10	17	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	10 (35.65)
CPP 178	対照	10	18	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	7 (35.26)
CPP 178	対照	10	19	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	7 (42.46)
CPP 178	対照	10	19	QQTEEMWEVLKPK (214)	7 (36.05), 8 (25.39)
CPP 178	対照	10	19	SYDWSQITTVATFGK (215)	7 (51.24)
CPP 178	対照	10	22	APYYNYK (207)	5 (16.77)

10

20

30

【0 1 2 8】

【表 1 1 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 178	対照	10	22	DPAGHFHQVWYDNPQSLK (210)	6 (74.88), 5 (82.43), 5 (43.15)
CPP 178	対照	10	22	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	4 (22.23), 5 (36.99), 4 (47.44), 4 (30.09), 5 (27.26)
CPP 178	対照	10	22	SYDWSQITTVATFGK (215)	5 (52.22), 4 (28.57)
CPP 178	対照	10	22	TQYMDGINIDIEQEVNCLSPEYDAL TALVK (217)	5 (73.62)
CPP 178	対照	10	23	ATYIQNYR (208)	5 (22.95), 7 (19.65)
CPP 178	対照	10	23	DIIDPAFR (209)	6 (15.16), 5 (11.73)
CPP 178	対照	10	23	DPAGHFHQVWYDNPQSLK (210)	6 (34.94)
CPP 178	対照	10	23	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	4 (27.1), 12 (32.43), 6 (44.44), 8 (39.49), 5 (39.44)
CPP 178	対照	10	23	QQTEEMWEVLKPK (214)	6 (36.96), 8 (21.96), 5 (12.5)
CPP 178	対照	10	24	APYYNYK (207)	3 (13.69)
CPP 178	対照	10	24	DPAGHFHQVWYDNPQSLK (210)	4 (47.14), 3 (45.14)
CPP 178	対照	10	24	SYDWSQITTVATFGK (215)	3 (56.9)
CPP 178	対照	10	25	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	6 (14.84)

10

20

30

【表 1 1 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 178	対照	10	25	SYDWSQITTVATFGK (215)	3 (35.5)
CPP 178	対照	11	23	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	5 (37.3)
CPP 178	対照	11	24	HHPDFEVFVFDVGQK (213)	4 (22.59)
CPP 179	CAD	1	12	SGVQQLIQYYQDQK (219)	19 (19.84), 20 (52.34), 23 (49.4), 21 (49.04), 22 (27.97)
CPP 179	CAD	1	13	SGVQQLIQYYQDQK (219)	19 (33.18), 18 (54.35), 23 (62.89), 19 (24.94), 16 (41.41), 17 (84.06), 18 (42), 16 (74.58), 17 (28.77), 21 (59.23), 17 (46.37), 19 (87.41), 22 (63.57)
CPP 179	CAD	1	13	SYDLDPGAGSLEI (220)	18 (36.57)
CPP 179	CAD	1	15	SGVQQLIQYYQDQK (219)	21 (20.28), 22 (26.68), 21 (53.5), 20 (56.98), 22 (54.65), 18 (32.79)
CPP 179	CAD	1	15	SYDLDPGAGSLEI (220)	21 (24.31)
CPP 179	CAD	1	16	SGVQQLIQYYQDQK (219)	18 (47.21), 17 (44.81)
CPP 179	CAD	1	17	SGVQQLIQYYQDQK (219)	16 (35.81), 19 (56.63), 17 (33.66), 20 (51.23), 16 (32.68)

10

20

30

【0 1 2 9】

【表 1 1 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 179	CAD	1	18	SGVQQLIQYYQDQK (219)	18 (42.33), 12 (53.92), 16 (46.21), 7 (18.45), 13 (51), 13 (43.05), 8 (62.08), 9 (16.21), 15 (32.04), 16 (29.72), 14 (33.76), 14 (58.14), 8 (23.99), 20 (43.94), 16 (69.61), 20 (52.73), 15 (55.34), 12 (40.6), 10 (54.66), 9 (35.45), 14 (46.3)
CPP 179	CAD	1	18	SYDLDPGAGSLEI (220)	16 (29.86), 22 (13.12), 13 (23.81), 7 (23.3), 18 (19.89), 8 (22.59), 18 (23.67), 9 (27.29), 15 (29.53), 10 (21.85), 14 (11.74)

10

20

【表 1 1 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 179	CAD	1	19	SGVQQLIQYYQDQK (219)	10 (35.1), 17 (82.14), 22 (58.4), 15 (68.31), 17 (57.58), 9 (60.08), 16 (64.7), 24 (23.17), 18 (59.66), 19 (60.19), 14 (55.82), 12 (29.03), 22 (58.06), 11 (19.45), 18 (42.85)
CPP 179	CAD	1	19	SYDLDPGAGSLEI (220)	13 (12.67), 22 (15.73), 19 (24.53), 21 (16.18), 11 (18.1)
CPP 179	CAD	1	20	SGVQQLIQYYQDQK (219)	17 (31.7), 8 (46.07), 10 (15.69), 8 (59.55), 11 (18.42), 9 (31.28), 13 (13.9), 6 (29.82), 7 (18.44)
CPP 179	CAD	1	20	SYDLDPGAGSLEI (220)	8 (16.99)
CPP 179	CAD	1	22	SGVQQLIQYYQDQK (219)	8 (12.46), 5 (44.2), 5 (57.92)
CPP 179	CAD	3	24	SGVQQLIQYYQDQK (219)	8 (37.53)
CPP 179	CAD	6	19	SGVQQLIQYYQDQK (219)	11 (19.89), 12 (23.56)
CPP 179	対照	1	14	SGVQQLIQYYQDQK (219)	10 (27.8)
CPP 179	対照	1	15	DANISQPETTKEGLR (218)	13 (24.31)
CPP 179	対照	1	15	SGVQQLIQYYQDQK (219)	15 (33.34), 10 (28.22)

10

20

30

【0 1 3 0】

【表 1 2 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
					11 (66.79), 13 (34.74), 9 (39.07), 11 (68.62), 13 (14.17), 9 (64.67), 9 (69.94), 10 (46.63), 10 (54.83), 9 (56.83), 10 (38.79), 10 (42.41), 9 (57.86)
CPP 179	対照	1	16	SGVQQLIQYYQDQK (219)	
CPP 179	対照	1	16	SYDLDPGAGSLEI (220)	9 (31.9)
CPP 179	対照	1	18	SGVQQLIQYYQDQK (219)	8 (26.81)
CPP 179	対照	1	19	SGVQQLIQYYQDQK (219)	12 (39.95), 12 (50.26), 7 (36.69)
CPP 179	対照	1	19	SYDLDPGAGSLEI (220)	8 (30.68), 11 (21.65)
CPP 179	対照	1	21	SGVQQLIQYYQDQK (219)	7 (44.48), 7 (19.73), 8 (56.3)
CPP 179	対照	1	22	SGVQQLIQYYQDQK (219)	5 (39.17), 6 (25.51), 7 (34.29), 5 (28.91)
CPP 179	対照	1	22	SYDLDPGAGSLEI (220)	5 (15.78)
CPP 179	対照	1	23	SGVQQLIQYYQDQK (219)	5 (45.1), 7 (44.93), 7 (50.11), 5 (14.99)
CPP 179	対照	1	24	SGVQQLIQYYQDQK (219)	3 (45.28), 3 (44.99), 5 (56.52), 3 (62.73), 2 (23.31), 7 (63.09), 6 (67.73), 2 (17.11)

10

20

30

【表 1 2 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 179	対照	1	24	SYDLDPGAGSLEI (220)	7 (26.48)
CPP 179	対照	1	25	SGVQQLIQYYQDQK (219)	5 (30.42), 2 (12.8), 4 (60.92)
CPP 179	対照	2	22	SGVQQLIQYYQDQK (219)	6 (13.99), 9 (48.78)
CPP 180	CAD	10	13	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	12 (93.06), 12 (67.74), 13 (47.15), 12 (86.58)
CPP 180	CAD	10	13	VNLEECLK (226)	12 (33.35), 13 (24.49)
CPP 180	CAD	10	13	VPSHLQAETLVGK (227)	12 (62.81), 13 (28.85), 12 (38.1), 13 (31.11)
CPP 180	CAD	11	12	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	13 (49.34), 13 (52.53)
CPP 180	CAD	11	12	VNLEECLK (226)	13 (13.38)
CPP 180	CAD	11	13	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	14 (15.07), 13 (24.69), 12 (61.35), 12 (36.34)
CPP 180	CAD	11	13	KSFSIFLSDGQR (223)	12 (19.56)
CPP 180	CAD	11	13	SFSIFLSDGQR (224)	12 (46.07), 13 (44.32), 12 (47.26)
CPP 180	CAD	11	13	VNLEECLK (226)	12 (26.64), 12 (29.42), 13 (25.2)
CPP 180	CAD	11	13	VPSHLQAETLVGK (227)	13 (30.33)
CPP 180	CAD	11	14	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	8 (53.81)

10

20

30

【0 1 3 1】

【表 1 2 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 180	CAD	11	14	VPSHLQAETLVGK (227)	8 (28.04)
CPP 180	CAD	11	15	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	8 (37.32)
CPP 180	CAD	11	15	VNLEECLK (226)	8 (22.69)
CPP 180	CAD	11	15	VPSHLQAETLVGK (227)	8 (55.47)
CPP 180	CAD	11	16	SFSIFLSDGQR (224)	6 (27.46)
CPP 180	CAD	11	16	VNLEECLK (226)	6 (12.5)
CPP 180	CAD	11	16	VPSHLQAETLVGK (227)	6 (45.19)
CPP 180	CAD	11	22	SFSIFLSDGQR (224)	2 (41)
CPP 180	CAD	11	22	VNLEECLK (226)	2 (16.5)
CPP 180	CAD	11	25	VPSHLQAETLVGK (227)	1 (15.75)
CPP 180	対照	11	12	VPSHLQAETLVGK (227)	11 (37.93)
CPP 180	対照	11	13	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	11 (58.21)
CPP 180	対照	11	13	ILEDGSIYTTHTDLILSSERK (222)	10 (57.39)
CPP 180	対照	11	13	KSFSIFLSDGQR (223)	11 (30.96)
CPP 180	対照	11	13	SFSIFLSDGQR (224)	11 (60.67)
CPP 180	対照	11	13	SFSIFLSDGQRR (225)	10 (20.24)
CPP 180	対照	11	13	VNLEECLK (226)	11 (26.63), 10 (24.73)
CPP 180	対照	11	13	VPSHLQAETLVGK (227)	11 (43.06), 11 (59.8), 10 (62.54)
CPP 180	対照	11	13	VPSHLQAETLVGKVNLEECLK (228)	10 (77.56)

10

20

30

【表 1 2 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 180	対照	11	13	VYLRVPSHLQAETLVGK (229)	10 (43.98)
CPP 180	対照	17	13	ILEDGSIYTTHTDLILSSER (221)	10 (8.61)
CPP 180	対照	17	13	VNLEECLK (226)	10 (13.31)
CPP 180	対照	17	13	VPSHLQAETLVGK (227)	9 (15.28)
CPP 181	CAD	11	11	HLLGPDYTETLYSPR (231)	11 (26.25)
CPP 181	CAD	12	9	HLLGPDYTETLYSPR (231)	8 (18.77), 8 (48.65), 9 (36.69)
CPP 181	CAD	12	9	NSVASISTCDGLR (232)	8 (57.24)
CPP 181	CAD	12	10	HLLGPDYTETLYSPR (231)	8 (26.46)
CPP 181	CAD	12	11	HLLGPDYTETLYSPR (231)	9 (42.09)
CPP 181	CAD	12	12	HLLGPDYTETLYSPR (231)	7 (49.47)
CPP 181	CAD	12	12	NSVASISTCDGLR (232)	7 (42.34)
CPP 181	CAD	12	12	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	8 (83.09)
CPP 181	CAD	13	10	NSVASISTCDGLR (232)	8 (31.73)
CPP 181	CAD	13	11	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	9 (37.41)
CPP 181	CAD	13	12	GEEITTKPENMEHCYYK (230)	8 (50.86)
CPP 181	CAD	13	12	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	8 (60.94), 8 (57.68), 8 (87.42), 8 (35.11)
CPP 181	CAD	14	12	HLLGPDYTETLYSPR (231)	7 (45.57)

10

20

30

【0 1 3 2】

【表 1 2 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 181	CAD	14	12	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	8 (92.79), 8 (71.79)
CPP 181	CAD	15	12	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	8 (71.93)
CPP 181	対照	12	9	NSVASISTCDGLR (232)	11 (13.04)
CPP 181	対照	12	11	HLLGPDYTETLYSPR (231)	8 (34.81)
CPP 181	対照	12	11	YEPEVQYQMILNGEEIILSLQK (233)	8 (80.87)
CPP 181	対照	13	9	NSVASISTCDGLR (232)	12 (31.09)
CPP 182	CAD	10	12	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	14 (37.21)
CPP 182	CAD	10	12	GGSIQQYIYK (235)	17 (40.91)
CPP 182	CAD	11	12	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	15 (51.17)
CPP 182	CAD	13	13	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	16 (45.18), 18 (77.12), 17 (83.16)
CPP 182	CAD	14	21	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	4 (24.75)
CPP 182	CAD	14	23	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	2 (19.11), 3 (58.34)
CPP 182	CAD	14	24	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	1 (40.88)
CPP 182	CAD	14	24	GHYFWMLSPFSPSPAR (236)	1 (50.47)
CPP 182	CAD	14	24	ITEVWGIPSPIDTVFTR (237)	1 (35.32)

10

20

【表 1 2 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 182	CAD	14	24	RPALNYPVYGETTQVR (238)	1 (53.78)
CPP 182	CAD	14	25	GFGGLTGQIVAALSTAK (234)	1 (40.37), 1 (39.64)
CPP 182	CAD	14	25	ITEVWGIPSPIDTVFTR (237)	1 (22.42)
CPP 182	対照	14	22	ITEVWGIPSPIDTVFTR (237)	2 (19.85)
CPP 183	CAD	15	2	FQLFGSPSGQK (239)	1 (29.71)
CPP 183	CAD	15	2	IDSGLYLGSGYFTAIQNL (240)	1 (62.5)
CPP 184	CAD	8	10	LPSPDCPFPR (244)	8 (29.67)
CPP 184	CAD	9	9	CPAGVSLVLDGCGCCR (241)	14 (39.58), 13 (62.92)
CPP 184	CAD	9	9	DGAPCIFGGTVYR (242)	16 (30.54), 14 (43.94), 15 (22.28)
CPP 184	CAD	9	9	GLFCDFGSPANR (243)	14 (61.08), 13 (62.89), 15 (35.56)
CPP 184	CAD	9	9	LPSPDCPFPR (244)	14 (21.29), 15 (22.83), 13 (33.91), 16 (27.32)
CPP 184	CAD	9	10	DGAPCIFGGTVYR (242)	9 (45.79), 10 (48.69)
CPP 184	CAD	9	10	GLFCDFGSPANR (243)	10 (50.08)
CPP 184	CAD	9	12	GLFCDFGSPANR (243)	7 (35.7), 7 (20.46)
CPP 184	対照	9	8	DGAPCIFGGTVYR (242)	13 (7.57)

10

20

30

【0 1 3 3】

【表 1 2 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 185	CAD	11	13	GIDSDASYPYK (245)	12 (29.39)
CPP 185	CAD	11	14	LVSLSAQNLVDCSTEK (246)	8 (37.55)
CPP 186	CAD	14	9	GNHCGIASFPSYPEI (247)	10 (31.17)
CPP 187	CAD	14	27	AWILERAFFPQCLR (248)	13 (29.93), 8 (34.66), 6 (29.05), 12 (30.52)
CPP 187	CAD	14	28	AWILERAFFPQCLR (248)	7 (37.26), 6 (37.45)
CPP 187	CAD	15	24	AWILERAFFPQCLR (248)	12 (13.82)
CPP 188	CAD	2	8	CISGHAFYFYTGER (249)	12 (52.55)
CPP 188	CAD	2	8	SVENTGPLEDHNWPQYFR (251)	18 (34.1)
CPP 188	CAD	2	9	DPCDPNPCQNDGICVNVK (250)	18 (29.85)
CPP 188	CAD	2	9	SVENTGPLEDHNWPQYFR (251)	18 (33.22), 17 (33.83)
CPP 189	CAD	6	22	NQEQVSPLTLLK (259)	10 (30.44)
CPP 189	CAD	6	24	HQMDLVATLSQLGLQELFQAPDLR (254)	8 (22.32)
CPP 189	CAD	6	24	LCQDLGPGAFR (255)	8 (27.19)
CPP 189	CAD	6	24	NQEQVSPLTLLK (259)	8 (45.53), 8 (62.59)
CPP 189	CAD	6	24	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	7 (34.15), 8 (16.2)
CPP 189	CAD	7	22	LGNQEPGGQTALK (256)	11 (42.26), 12 (50.66)

10

20

30

【表 1 2 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 189	CAD	7	22	NQEQVSPLTLLK (259)	10 (55.6), 12 (55.96)
CPP 189	CAD	7	23	NQEQVSPLTLLK (259)	12 (42.59)
CPP 189	CAD	8	22	NQEQVSPLTLLK (259)	9 (25.06)
CPP 189	CAD	8	24	DSFHLDEQFTVPVEMMQAR (252)	7 (38.47), 7 (54.65), 8 (38.4), 8 (53.41)
CPP 189	CAD	8	24	GFPIKEDFLEQSEQLFGAKPVSLTGK (253)	8 (42.85)
CPP 189	CAD	8	24	HQMDLVATLSQLGLQELFQAPDLR (254)	6 (38.6), 7 (64.54), 7 (51.32), 8 (87.56), 8 (43.21)
CPP 189	CAD	8	24	LCQDLGPGAFR (255)	8 (43.3)
CPP 189	CAD	8	24	LGNQEPGGQTALK (256)	6 (25.51), 7 (40.98), 7 (25.03), 8 (53.26)
CPP 189	CAD	8	24	LQQVLHAGSGPCLPHLLSR (257)	7 (55.19), 7 (10.29), 7 (36.05), 8 (66.72)
CPP 189	CAD	8	24	NQEQVSPLTLLK (259)	6 (29.39), 8 (46.27)
CPP 189	CAD	8	24	QEDDLANINQWVK (260)	6 (38.01)
CPP 189	CAD	8	24	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	7 (38.93), 7 (27.76), 8 (21.76)
CPP 189	CAD	8	25	LQQVLHAGSGPCLPHLLSR (257)	8 (30.69)
CPP 189	CAD	8	25	NQEQVSPLTLLK (259)	7 (33.23), 8 (46.07), 8 (34.6)
CPP 189	CAD	9	23	LQQVLHAGSGPCLPHLLSR (257)	9 (64.61)
CPP 189	CAD	9	23	NQEQVSPLTLLK (259)	10 (34.36)

10

20

30

【0 1 3 4】

40

【表 1 2 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 189	CAD	9	24	HQMDLVATLSQLGLQELFQAPDLR (254)	7 (28.52)
CPP 189	CAD	9	24	LCQDLGPGAFR (255)	7 (24.61)
CPP 189	CAD	9	24	NQEQVSPLTLLK (259)	7 (54.85)
CPP 189	CAD	9	24	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	7 (25.18)
CPP 189	CAD	10	22	GFPIKEDFLEQSEQLFGAKPVSLT GK (253)	11 (46.42), 12 (22 .03)
CPP 189	CAD	10	22	HQMDLVATLSQLGLQELFQAPDLR (254)	12 (24.64)
CPP 189	CAD	10	22	LCQDLGPGAFR (255)	11 (19.69), 13 (10 .12)
CPP 189	CAD	10	22	LQQVLHAGSGPCLPHLLSR (257)	10 (56.29), 12 (84 .26)
CPP 189	CAD	10	22	NQEQVSPLTLLK (259)	10 (31.53), 11 (45 .09), 12 (39.6), 1 3 (29.07)
CPP 189	CAD	10	22	QEDDLANINQWVK (260)	10 (40.25)
CPP 189	CAD	10	22	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	8 (17.84)
CPP 189	CAD	11	22	LCQDLGPGAFR (255)	13 (35.91), 15 (19 .36)
CPP 189	CAD	12	23	NQEQVSPLTLLK (259)	12 (17.32)
CPP 189	CAD	13	23	GFPIKEDFLEQSEQLFGAKPVSLT GK (253)	12 (21.99)

10

20

30

【表 1 2 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 189	CAD	13	23	NQEQVSPLTLLK (259)	10 (32.3), 12 (49.09), 12 (31.01)
CPP 189	CAD	13	23	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	10 (37.84), 10 (50.91), 11 (44.97), 11 (34.59)
CPP 189	CAD	13	24	LCQDLGPGAFR (255)	9 (16.11)
CPP 189	CAD	14	24	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	7 (24.17)
CPP 189	CAD	15	24	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	8 (34.75)
CPP 189	対照	6	22	LCQDLGPGAFR (255)	11 (29.83), 12 (7.6)
CPP 189	対照	6	22	LGNQEPGGQTALK (256)	10 (39.29), 11 (44.64)
CPP 189	対照	6	22	LQQVLHAGSGPCLPHLLSR (257)	10 (41.58), 11 (18.73)
CPP 189	対照	6	22	NKFDPSLTQR (258)	10 (12.86)
CPP 189	対照	6	23	HQMDLVATLSQLGLQELFQAPDLR (254)	8 (10.91)
CPP 189	対照	6	23	NQEQVSPLTLLK (259)	9 (31.99)
CPP 189	対照	6	24	NQEQVSPLTLLK (259)	8 (33.98)
CPP 189	対照	8	23	LGNQEPGGQTALK (256)	10 (43.14)
CPP 189	対照	8	23	NQEQVSPLTLLK (259)	9 (59.57), 11 (36.26)
CPP 189	対照	10	22	NQEQVSPLTLLK (259)	9 (50.85)
CPP 189	対照	11	21	WFLLEQPEIQVAHFPPK (261)	15 (13.41)

10

20

30

【0 1 3 5】

【表 1 3 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 190	CAD	2	7	DFLQSLK (262)	23 (36.29)
CPP 190	CAD	2	8	DFLQSLK (262)	20 (20.71), 17 (22.36), 16 (27.99)
CPP 190	CAD	2	8	GDKLFGPDLK (264)	20 (14.13), 19 (16.58), 17 (15.33)
CPP 190	CAD	2	8	LFGPDLK (265)	20 (20.05), 19 (16.06)
CPP 190	CAD	2	8	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	20 (44.96), 20 (19.64), 17 (42.59), 20 (49.94), 16 (56.35), 19 (53.68)
CPP 190	CAD	2	9	GDKLFGPDLK (264)	19 (23.99), 20 (27.92)
CPP 190	CAD	2	10	GDKLFGPDLK (264)	13 (28.45)
CPP 190	CAD	3	9	GDKLFGPDLK (264)	15 (19.76)
CPP 190	CAD	3	9	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	14 (28.85), 15 (16.24)
CPP 190	CAD	3	10	GDKLFGPDLK (264)	12 (20.14)
CPP 190	CAD	3	10	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	12 (29.46)
CPP 190	CAD	4	9	EQQDSPGNKDFLQSLK (263)	13 (60.09), 16 (40.92)
CPP 190	CAD	4	9	GDKLFGPDLK (264)	14 (28.72)
CPP 190	CAD	4	9	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	13 (60.93)

10

20

30

【表 1 3 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 190	CAD	4	10	EQQDSPGNKDFLQSLK (263)	10 (45.68)
CPP 190	CAD	4	10	GDKLFGPDLK (264)	10 (28.49)
CPP 190	CAD	4	10	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	10 (46.48)
CPP 190	CAD	5	9	EQQDSPGNKDFLQSLK (263)	13 (29.96)
CPP 190	CAD	5	9	GDKLFGPDLK (264)	13 (40.63), 11 (43.01)
CPP 190	対照	2	8	GDKLFGPDLK (264)	12 (27.15), 13 (29.34)
CPP 190	対照	2	8	LFGPDLK (265)	12 (20.02)
CPP 190	対照	2	9	LVPPMEEDYPQFGSPK (266)	13 (41.69)
CPP 191	CAD	13	20	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	8 (63.15)
CPP 191	CAD	13	21	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	8 (9.44)
CPP 191	CAD	13	22	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	7 (81.55)
CPP 191	CAD	13	23	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	7 (49.94)
CPP 191	CAD	14	22	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	7 (74.89)
CPP 191	CAD	14	23	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	7 (51.55)
CPP 191	CAD	14	24	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (267)	5 (77.49)

10

20

30

【0 1 3 6】

【表 1 3 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 192	CAD	14	29	LNPGALLPVLTDPALNDLYVISTF K (268)	6 (95.59), 5 (30.4 2), 5 (29.72)
CPP 193	CAD	9	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	14 (26.87), 12 (32 .43)
CPP 193	CAD	9	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	13 (44.43)
CPP 193	CAD	9	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	12 (71.35), 12 (13 0.99), 15 (38.23)
CPP 193	CAD	9	10	GASSGGLGPVVR (274)	12 (35.24)
CPP 193	CAD	9	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	13 (128.7)
CPP 193	CAD	9	11	SAGSVESPSVSSTHR (276)	13 (52.86)
CPP 193	CAD	10	9	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	20 (65.25), 19 (74 .62), 18 (64.27), 19 (37.62), 21 (37 .29), 20 (42.13)
CPP 193	CAD	10	9	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	19 (35.84)
CPP 193	CAD	10	9	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	19 (101.61), 21 (9 9.11), 18 (108.18)
CPP 193	CAD	10	9	GASSGGLGPVVR (274)	20 (40.98), 21 (44 .19), 19 (47.65)
CPP 193	CAD	10	9	SAGSVESPSVSSTHR (276)	20 (26.06)

10

20

【表 1 3 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	10	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	10 (50.39), 14 (60.71), 15 (44.72), 13 (71.94), 11 (70.37), 12 (67.77), 15 (24.85), 10 (18.96)
CPP 193	CAD	10	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	11 (51.67), 12 (21.85), 13 (26.63)
CPP 193	CAD	10	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	13 (16.42), 10 (94.88), 12 (108.66), 12 (63.72), 15 (143.16), 14 (94.51), 12 (58.89), 11 (48.81), 11 (97.23), 13 (16.14), 12 (106.57)
CPP 193	CAD	10	10	GASSGGLGPVVR (274)	13 (51.66), 12 (49.28)
CPP 193	CAD	10	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	12 (22.97), 10 (11.47)
CPP 193	CAD	11	9	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	19 (17.33), 20 (68.74), 21 (52.69), 18 (65.81), 19 (65.87), 18 (29.78)
CPP 193	CAD	11	9	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	19 (26.04), 20 (41.02)

10

20

30

【 0 1 3 7 】

【表 1 3 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	11	9	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	19 (97.21), 20 (66 .71), 20 (102.88), 18 (103.18)
CPP 193	CAD	11	9	GASSGGLGPVVR (274)	21 (29.63), 18 (48 .52), 20 (55.62), 19 (55.54)
CPP 193	CAD	11	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	16 (27.48), 16 (54 .64), 11 (28.32), 12 (52.14), 13 (62 .71), 14 (62.97), 11 (68.2)
CPP 193	CAD	11	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	11 (16.52), 12 (32 .97), 12 (39.26), 12 (23.45), 14 (15 .3), 13 (45.6)
CPP 193	CAD	11	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	14 (71.2), 12 (75. 99), 12 (23.24), 1 1 (120.56), 11 (37 .96), 14 (105.64), 11 (30.95), 13 (1 10.81), 11 (36.68) , 12 (99.62), 10 (83.82), 15 (126.23) , 16 (104.23)
CPP 193	CAD	11	10	GASSGGLGPVVR (274)	15 (25.19), 14 (40 .15), 12 (31.1)

10

20

30

【表 1 3 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	11	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	11 (52.71), 14 (30.64), 13 (32.07)
CPP 193	CAD	11	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	13 (41.94), 12 (57.5), 11 (56.34), 12 (24.63), 11 (69.94), 14 (43.77)
CPP 193	CAD	11	11	CEPCDARALAQCAPPPAVCAELVR (270)	11 (35.54)
CPP 193	CAD	11	11	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	12 (37.57), 13 (21.88)
CPP 193	CAD	11	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	11 (84.7), 12 (124)
CPP 193	CAD	11	12	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (41.1)
CPP 193	CAD	11	12	CEPCDARALAQCAPPPAVCAELVR (270)	8 (24.87)
CPP 193	CAD	11	13	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	8 (15.92)
CPP 193	CAD	11	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	8 (67.36), 9 (48.03)
CPP 193	CAD	11	13	FHPLHSK (273)	8 (11.08)
CPP 193	CAD	11	19	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	3 (45.78), 3 (56.12)
CPP 193	CAD	11	19	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	3 (12.38), 3 (28.23)
CPP 193	CAD	11	19	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	3 (102.84)

10

20

30

【0 1 3 8】

【表 1 3 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	11	19	GASSGGLGPVVR (274)	3 (35.18), 3 (13.07)
CPP 193	CAD	11	23	GASSGGLGPVVR (274)	1 (15.12)
CPP 193	CAD	12	9	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	15 (48.37), 14 (30.87), 14 (67.07), 12 (64.4)
CPP 193	CAD	12	9	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	13 (28.13), 14 (42.29)
CPP 193	CAD	12	9	EPGCGCLTCLALSEGQPCGIYTER (272)	14 (71.93), 12 (61.95), 15 (76.63), 13 (121.33), 15 (65.41)
CPP 193	CAD	12	9	GASSGGLGPVVR (274)	13 (31.31), 14 (32.65), 14 (28.72), 15 (33.82)
CPP 193	CAD	12	9	SAGSVESPSVSSTHR (276)	14 (21.35)
CPP 193	CAD	12	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	12 (27.7), 12 (54.19), 11 (15.68), 12 (73.24), 15 (15.13), 10 (17.42), 15 (49.63), 13 (43.47), 11 (76.77), 10 (66.81)
CPP 193	CAD	12	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	10 (40.87), 12 (44.14), 15 (33.51), 11 (37.94), 10 (20.07), 12 (37.63), 11 (56.05), 12 (55.24), 14 (50.1), 13 (35.23), 12 (24.25)

10

20

30

【表 1 3 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	12	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (70.24), 11 (83.82), 12 (58.96), 14 (106.39), 15 (48.65), 12 (119.81)
CPP 193	CAD	12	10	GASSGGLGPVVR (274)	14 (30.34), 17 (18.26), 11 (45.4), 16 (27.68), 13 (55.44), 12 (40.54)
CPP 193	CAD	12	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	13 (31.42), 13 (51.12), 10 (10.04), 12 (19.06), 12 (53.94), 11 (28.49)
CPP 193	CAD	12	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	13 (54.96), 13 (39.63), 15 (57.58), 14 (72.56), 17 (26.63), 12 (29.48), 11 (72.65)
CPP 193	CAD	12	11	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	11 (36.38), 12 (24.41), 14 (34.04), 16 (30.56), 12 (45.84), 13 (32.59)
CPP 193	CAD	12	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	13 (43.94), 14 (118.17), 12 (137.41), 15 (77.25), 11 (127.77), 13 (98.32), 13 (106.22), 11 (22.95), 16 (32.6)

10

20

30

【0 1 3 9】

【表 1 3 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	12	11	GASSGGLGPVVR (274)	11 (35.66), 13 (49.19), 12 (34.36)
CPP 193	CAD	12	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	12 (57.32)
CPP 193	CAD	12	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	12 (96.83)
CPP 193	CAD	12	13	GASSGGLGPVVR (274)	12 (22.85)
CPP 193	CAD	12	13	SAGSVESPSVSSTHR (276)	12 (22.3)
CPP 193	CAD	12	14	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	6 (66.7)
CPP 193	CAD	12	20	GASSGGLGPVVR (274)	1 (28.25)
CPP 193	CAD	13	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	12 (68.74), 11 (57.29), 11 (34.07), 13 (35.85), 12 (30.08), 12 (38.22), 13 (29.44)
CPP 193	CAD	13	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	12 (11.51), 12 (30.22), 13 (7.44)
CPP 193	CAD	13	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (59.06), 13 (35.36), 12 (68.31), 12 (54.86), 13 (87)
CPP 193	CAD	13	10	GASSGGLGPVVR (274)	12 (45.77), 13 (41.97), 11 (31.86)
CPP 193	CAD	13	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	13 (25.98)

10

20

30

【表 1 3 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	13	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	13 (16.66), 12 (25.14), 12 (41.67), 12 (30.26), 13 (70.71), 14 (37.69), 12 (15.48), 11 (51.05), 12 (24.41)
CPP 193	CAD	13	11	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	13 (40.34), 12 (15.78), 12 (14.13), 16 (18.28), 13 (50.24), 12 (30.21), 13 (16.84), 13 (12.32), 13 (25.79), 14 (37.53)
CPP 193	CAD	13	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	16 (91.87), 15 (117.79), 14 (91.46), 12 (19.46), 12 (106.21), 15 (66.88), 11 (39.75), 12 (54.94), 14 (51.6), 14 (90.81), 13 (31.4), 13 (35.71)
CPP 193	CAD	13	11	FHPLHSK (273)	14 (36.1)
CPP 193	CAD	13	11	GASSGGLGPVVR (274)	13 (18.36), 14 (21.36)
CPP 193	CAD	13	11	SAGSVESPSVSSTHR (276)	15 (45.99), 16 (37.46), 13 (42.48)
CPP 193	CAD	13	12	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (29.96)
CPP 193	CAD	13	12	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	8 (27.63)

10

20

30

【0 1 4 0】

【表 1 4 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 193	CAD	13	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (37.01), 8 (13.49)
CPP 193	CAD	13	21	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	2 (17.82)
CPP 193	CAD	13	21	GASSGGLGPVVR (274)	2 (36.53)
CPP 193	CAD	14	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	12 (82.73), 13 (65.51), 12 (45.36), 11 (67.19)
CPP 193	CAD	14	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	11 (96.27), 12 (128.81)
CPP 193	CAD	14	10	GASSGGLGPVVR (274)	13 (35.85), 11 (47.45), 12 (36.81)
CPP 193	CAD	14	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	12 (57.8)
CPP 193	CAD	14	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	13 (56.98), 16 (41.66), 12 (76.16), 15 (54.97), 17 (11.9), 11 (74.07)
CPP 193	CAD	14	11	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	14 (49.9), 13 (28.42), 14 (28.64)
CPP 193	CAD	14	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	14 (100.23)
CPP 193	CAD	14	11	GASSGGLGPVVR (274)	14 (47.87), 13 (44.66)

10

20

30

【表 1 4 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	CAD	14	11	SAGSVESPSVSSTHR (276)	14 (29.26)
CPP 193	CAD	14	12	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (40.8)
CPP 193	CAD	14	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (56.18)
CPP 193	CAD	14	13	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	8 (54.97)
CPP 193	CAD	14	13	GASSGGLGPVVR (274)	8 (38.3)
CPP 193	CAD	14	14	GASSGGLGPVVR (274)	7 (26.3)
CPP 193	CAD	15	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	14 (34.42)
CPP 193	CAD	15	11	GASSGGLGPVVR (274)	12 (41.34)
CPP 193	CAD	15	11	SAGSVESPSVSSTHR (276)	13 (36.44), 13 (30.07)
CPP 193	対照	10	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	9 (79.57), 10 (75.6)
CPP 193	対照	10	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	10 (39.69)
CPP 193	対照	10	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (86.3)
CPP 193	対照	10	10	GASSGGLGPVVR (274)	10 (49.33), 11 (24.44), 9 (36.72)
CPP 193	対照	10	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	10 (19.92)
CPP 193	対照	10	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	10 (40.13), 10 (13.46)
CPP 193	対照	10	11	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (94.1), 9 (63.59)

10

20

30

【0 1 4 1】

【表 1 4 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 193	対照	10	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	7 (59.2), 7 (31.16)
CPP 193	対照	10	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	7 (70.54)
CPP 193	対照	10	14	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	6 (7.15)
CPP 193	対照	10	14	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	6 (13.31)
CPP 193	対照	10	19	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	3 (51.67)
CPP 193	対照	10	19	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	3 (40.11)
CPP 193	対照	10	19	GASSGGLGPVVR (274)	3 (41.75)
CPP 193	対照	11	9	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	18 (17.67)
CPP 193	対照	11	9	GASSGGLGPVVR (274)	17 (20.41), 18 (40.37)
CPP 193	対照	11	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	11 (53.29), 11 (30.94), 12 (51.87), 11 (31.66)
CPP 193	対照	11	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	12 (40.31)

10

20

【表 1 4 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	対照	11	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	12 (100.74), 11 (71.86)
CPP 193	対照	11	10	GASSGGLGPVVR (274)	12 (39.5), 11 (47.8)
CPP 193	対照	11	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	11 (31.47)
CPP 193	対照	11	11	GASSGGLGPVVR (274)	11 (46.72)
CPP 193	対照	11	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (51.49)
CPP 193	対照	11	13	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	8 (14.86)
CPP 193	対照	11	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	8 (24.89)
CPP 193	対照	11	13	GASSGGLGPVVR (274)	8 (28.02)
CPP 193	対照	11	15	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	6 (35.95)
CPP 193	対照	11	15	GASSGGLGPVVR (274)	6 (32.36)
CPP 193	対照	12	6	GASSGGLGPVVR (274)	13 (20.79), 12 (27.69)
CPP 193	対照	12	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	11 (40.98), 12 (55.05), 9 (67.04), 10 (74.56), 10 (35.81), 13 (23.48), 7 (50.36), 11 (72.38), 10 (28.89)
CPP 193	対照	12	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	10 (44.13), 11 (61.83)

10

20

30

【0 1 4 2】

【表 1 4 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	対照	12	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (68.25), 11 (103.74), 10 (34.15)
CPP 193	対照	12	10	GASSGGLGPVVR (274)	11 (47.82), 9 (40.26), 12 (51.47), 13 (35.34), 10 (50.28)
CPP 193	対照	12	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	10 (69.46), 11 (28.14), 11 (18.61), 9 (23.59), 10 (23.97)
CPP 193	対照	12	11	GASSGGLGPVVR (274)	9 (44.81)
CPP 193	対照	12	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (12.21)
CPP 193	対照	12	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	8 (41.62)
CPP 193	対照	12	13	GASSGGLGPVVR (274)	8 (16.45)
CPP 193	対照	12	19	GASSGGLGPVVR (274)	3 (27.49)
CPP 193	対照	13	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	11 (58.8), 11 (42.2), 10 (34.31), 12 (40.68), 12 (55.63), 10 (83.79), 10 (32.37)
CPP 193	対照	13	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (271)	11 (19.94), 10 (25.7), 10 (27.22), 10 (24.71), 11 (54.14), 10 (30.47)

10

20

30

【表 1 4 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 193	対照	13	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (15.64), 11 (12.63), 11 (23.29), 10 (70.08), 11 (18.58), 11 (14.91)
CPP 193	対照	13	10	GASSGGLGPVVR (274)	12 (46.7), 10 (49.09)
CPP 193	対照	13	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	11 (41.61), 10 (54.08)
CPP 193	対照	13	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	12 (47.29)
CPP 193	対照	13	11	GASSGGLGPVVR (274)	10 (44.93), 11 (47.69), 12 (38.15)
CPP 193	対照	13	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	8 (39.27)
CPP 193	対照	13	18	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	3 (51.44)
CPP 193	対照	14	9	GASSGGLGPVVR (274)	17 (14.68)
CPP 193	対照	14	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (269)	10 (79.54), 10 (24.84), 10 (50.77)
CPP 193	対照	14	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (272)	10 (94.85), 10 (78.8)
CPP 193	対照	14	10	GLCVNASAVSR (275)	10 (41.58), 10 (24.54)
CPP 193	対照	14	10	SAGSVESPSVSSTHR (276)	10 (38.5)
CPP 194	CAD	1	9	GASSGGLGPVVR (283)	13 (17.24)
CPP 194	CAD	2	8	ALAQCAPPPAVCAELVR (277)	22 (51.98), 21 (62.49)
CPP 194	CAD	2	8	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (280)	21 (59.2), 22 (128.51)

10

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 1 4 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 194	CAD	2	8	GASSGGLGPVVR (283)	22 (40.1), 21 (29.43)
CPP 194	CAD	2	9	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (280)	17 (52.89)
CPP 194	CAD	3	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (277)	14 (38.91)
CPP 194	CAD	3	10	CQPSPDEARPLQALLDGR (278)	14 (12.46)
CPP 194	CAD	3	10	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (280)	14 (128.21)
CPP 194	CAD	3	10	GASSGGLGPVVR (283)	14 (22.59)
CPP 194	CAD	4	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (277)	14 (24.36), 13 (61.81)
CPP 194	CAD	4	10	GASSGGLGPVVR (283)	13 (36.82)
CPP 194	CAD	5	9	EMEDTLNHLK (279)	8 (21.52)
CPP 194	CAD	5	9	ETGYGPCR (281)	8 (21.03)
CPP 194	CAD	5	9	FLNVLSPR (282)	8 (20.28)
CPP 194	CAD	5	9	YGQPLPGYTTK (284)	7 (13.28)
CPP 194	CAD	5	11	FLNVLSPR (282)	7 (19.54)
CPP 194	CAD	5	11	YGQPLPGYTTK (284)	7 (24.15)
CPP 195	CAD	5	8	RGSGLGVSSFLR (285)	9 (26.79)
CPP 195	CAD	5	9	RGSGLGVSSFLR (285)	8 (32.11)
CPP 195	CAD	6	8	RGSGLGVSSFLR (285)	8 (30.16), 8 (27.82), 9 (33.8)
CPP 195	対照	5	13	RGSGLGVSSFLR (285)	5 (12.55)
CPP 196	CAD	14	7	ISHELDSASSEVN (286)	11 (35.5)
CPP 197	CAD	9	7	ISHELDSASSEVN (287)	11 (34.75)
CPP 197	CAD	12	7	ISHELDSASSEVN (287)	8 (34.4)

10

20

30

【表 1 4 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 197	対照	11	6	ISHELDSASSEVN (287)	11 (40.97)
CPP 198	CAD	17	8	KANDESNEHSDVIDSQELSK (289)	6 (61.62)
CPP 198	CAD	17	9	ANDESNEHSDVIDSQELSK (288)	7 (57.7)
CPP 198	CAD	17	9	KANDESNEHSDVIDSQELSK (289)	7 (82.13)
CPP 199	CAD	8	9	IPACIAGER (290)	10 (22.35)
CPP 199	CAD	8	9	LWAFCC (291)	10 (20.09)
CPP 199	CAD	8	9	NMDCYCRIPACIAGER (292)	10 (25.48)
CPP 199	CAD	8	9	RYGTCIYQGR (293)	10 (33.39)
CPP 200	CAD	7	15	TWDRMLQDNCCGVNGPSDWQK (294)	9 (42.34)
CPP 201	CAD	15	13	INLLGFLGLVHCLPCK (295)	11 (15.66), 10 (35.71)
CPP 202	CAD	8	8	VPVLGCVDR (296)	9 (20.75)
CPP 203	CAD	15	12	GIIWGEDTLMEYLENPK (297)	8 (47.14)
CPP 204	CAD	3	7	VIDQFGE (298)	12 (19.15)
CPP 204	CAD	4	7	VIDQFGE (298)	11 (9.9)
CPP 204	対照	3	8	VIDQFGE (298)	7 (27.31)
CPP 205	CAD	14	24	SALVLQYLR (299)	12 (22.91)
CPP 206	CAD	11	6	HSIFTPETNPR (301)	12 (32.71)

10

20

30

【0 1 4 4】

【表 1 4 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 206	CAD	11	7	NPDADKGPWCFTTDPSVR (302)	11 (27.95)
CPP 206	CAD	12	7	ATTVTGTGTPCQDWAAQEPHR (300)	8 (27.92)
CPP 206	CAD	12	7	NPDGDVGGPWCYTTNPR (303)	8 (74.42)
CPP 206	対照	11	6	ATTVTGTGTPCQDWAAQEPHR (300)	10 (28.43)
CPP 207	CAD	9	5	KSLSSMTR (305)	8 (7.33)
CPP 207	CAD	9	5	NGPLSCGQR (307)	6 (31.03), 8 (29.73), 8 (13.84), 8 (35.48)
CPP 207	CAD	9	5	SLSSMTR (309)	8 (9.62), 8 (36.73)
CPP 207	CAD	18	15	GRPGPQPWCATTPNFDQDQR (304)	13 (51.83)
CPP 207	CAD	18	15	LCHCPVGYTGPFCDVDTK (306)	13 (39.63)
CPP 207	CAD	18	15	NPDNDIRPWCFVLNR (308)	13 (36.73)
CPP 207	CAD	18	16	LCHCPVGYTGPFCDVDTK (306)	3 (59.46)
CPP 207	CAD	18	17	NPDNDIRPWCFVLNR (308)	4 (22.13)
CPP 207	CAD	18	30	NPDNDIRPWCFVLNR (308)	3 (12.97)
CPP 207	対照	9	5	SLSSMTR (309)	8 (13.92)
CPP 208	CAD	17	24	VVDVLDSIK (310)	2 (10.24)
CPP 209	CAD	8	11	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (312)	6 (79.6), 6 (71.89)

10

20

30

【表 1 4 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 209	CAD	8	11	QTSILIQK (313)	6 (13.5), 6 (26.45)
CPP 209	CAD	8	12	CYNELNGCTK (311)	4 (40.02)
CPP 209	CAD	8	12	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (312)	4 (35.98)
CPP 209	CAD	8	12	QTSILIQK (313)	4 (23.26)
CPP 209	CAD	8	13	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (312)	4 (77.65)
CPP 209	対照	4	8	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (312)	8 (75.72)
CPP 209	対照	8	11	CYNELNGCTK (311)	7 (26.43)
CPP 209	対照	8	11	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (312)	7 (76.43)
CPP 210	CAD	8	7	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (314)	13 (129.73), 13 (85.12), 14 (63.15)
CPP 210	CAD	8	7	QTSILIQK (315)	13 (21.72), 13 (24)
CPP 210	CAD	8	8	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (314)	7 (54.66), 8 (29.8), 8 (145.63)
CPP 210	CAD	10	7	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (314)	15 (50.18)
CPP 210	対照	8	7	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (314)	12 (70.8)
CPP 210	対照	11	7	IYDPVCGTDGNTYPNECVLCFENR (314)	14 (84.94)
CPP 211	CAD	3	24	QPSSAFAAFVK (318)	8 (20.69)
CPP 211	CAD	3	25	QPSSAFAAFVK (318)	8 (25.82)
CPP 211	CAD	4	23	QPSSAFAAFVK (318)	9 (24.09)

10

20

30

【0 1 4 5】

【表 150】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 211	CAD	5	25	FGLEK (316)	7 (15.19)
CPP 211	CAD	5	25	QPSSAFAAFVK (318)	7 (24.55), 7 (25.37)
CPP 211	対照	4	25	GYTQQLAFR (317)	7 (29.16)
CPP 212	CAD	1	5	LGQYASPTAK (322)	15 (16.19)
CPP 212	CAD	1	10	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	15 (91.93)
CPP 212	CAD	1	18	QGSFQGGFR (325)	16 (18.66)
CPP 212	CAD	1	18	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	16 (59.9), 12 (66.11), 13 (66.85), 14 (37.49)
CPP 212	CAD	1	19	AEMADQASAWLTR (319)	17 (59.51)
CPP 212	CAD	1	19	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	14 (26.07), 13 (21.25), 15 (71.6), 18 (16.63), 16 (22.1)
CPP 212	CAD	1	20	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	9 (44.65), 8 (33.76), 11 (45.64), 12 (24.02), 9 (18.47), 13 (60.23), 14 (46.38), 10 (35.37)
CPP 212	CAD	2	3	NGFKSHALQLNNR (324)	18 (24.37)
CPP 212	CAD	2	3	SHALQLNNR (327)	9 (18.05), 17 (21.33), 17 (42.39), 18 (28.69)
CPP 212	CAD	2	22	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	7 (32.82), 8 (33.52)
CPP 212	CAD	3	4	NGFKSHALQLNNR (324)	8 (46.58)

10

20

30

【表 1 5 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 212	CAD	3	11	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	15 (61), 16 (78.93), 17 (59.9)
CPP 212	CAD	3	24	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (71.96)
CPP 212	CAD	4	4	SHALQLNNR (327)	8 (19.26), 9 (29.7)
CPP 212	CAD	4	10	SHALQLNNR (327)	9 (38.74)
CPP 212	CAD	4	13	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	15 (54.81)
CPP 212	CAD	4	22	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (109.06)
CPP 212	CAD	4	23	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	9 (30.4)
CPP 212	CAD	4	23	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (61.13)
CPP 212	CAD	5	3	SHALQLNNR (327)	12 (34.07), 13 (39.78)
CPP 212	CAD	5	4	NGFKSHALQLNNR (324)	5 (13.15), 5 (80.03), 6 (39.41), 6 (73.28)
CPP 212	CAD	5	4	SHALQLNNR (327)	5 (37.82), 6 (41.6), 7 (37.5), 8 (30)
CPP 212	CAD	5	7	LGQYASPTAK (322)	8 (21.06), 9 (32.25)
CPP 212	CAD	5	9	SHALQLNNR (327)	9 (30.55)
CPP 212	CAD	5	25	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	7 (97.77)
CPP 212	CAD	6	4	NGFKSHALQLNNR (324)	7 (55.16)

10

20

30

【0 1 4 6】

【表 1 5 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 212	CAD	6	4	SHALQLNNR (327)	6 (30.03), 7 (16.36), 7 (44)
CPP 212	CAD	6	10	GLEEELQFSLGSK (321)	9 (39.1)
CPP 212	CAD	6	10	SHALQLNNR (327)	8 (22.91)
CPP 212	CAD	6	11	GLEEELQFSLGSK (321)	9 (65.47), 10 (44.14)
CPP 212	CAD	6	11	SHALQLNNR (327)	9 (33.7)
CPP 212	CAD	6	12	LGQYASPTAK (322)	4 (17.07)
CPP 212	CAD	6	12	VQQPDCREPFLSCCQFAESLR (329)	4 (52.66)
CPP 212	CAD	7	3	SHALQLNNR (327)	15 (20.53)
CPP 212	CAD	7	4	SHALQLNNR (327)	6 (30.32), 6 (22.32)
CPP 212	CAD	7	9	GLEEELQFSLGSK (321)	12 (38.19)
CPP 212	CAD	7	10	GLEEELQFSLGSK (321)	8 (22.7)
CPP 212	CAD	7	10	SHALQLNNR (327)	9 (31.6)
CPP 212	CAD	7	11	SHALQLNNR (327)	9 (23.47)
CPP 212	CAD	8	4	NGFKSHALQLNNR (324)	10 (20.55), 10 (71.8)
CPP 212	CAD	8	4	SHALQLNNR (327)	9 (41.36), 10 (25.06), 10 (14.58), 10 (13.25), 10 (37.39), 10 (39.92), 10 (28.72), 10 (29.57), 10 (16.28), 10 (32.68), 11 (30.72)
CPP 212	CAD	8	5	NGFKSHALQLNNR (324)	6 (46.24), 7 (50.05), 7 (33.81)

10

20

30

【表 1 5 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 212	CAD	8	5	SHALQLNNR (327)	6 (38.52)
CPP 212	CAD	9	3	NGFKSHALQLNNR (324)	15 (46.87)
CPP 212	CAD	9	3	SHALQLNNR (327)	14 (34.85)
CPP 212	CAD	9	4	SHALQLNNR (327)	6 (36.79)
CPP 212	CAD	17	26	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (82.46)
CPP 212	CAD	17	30	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	7 (93.51), 8 (85.04)
CPP 212	CAD	18	26	SFFPENWLWR (326)	8 (26.95)
CPP 212	CAD	18	26	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	6 (16.94), 9 (33.33)
CPP 212	CAD	18	26	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (59.71), 9 (66.18)
CPP 212	CAD	18	27	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (82.04)
CPP 212	CAD	18	29	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (56.23), 11 (28.56)
CPP 212	CAD	18	30	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (11.02)
CPP 212	対照	1	22	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	10 (44.95), 9 (48.38), 10 (31.02)
CPP 212	対照	3	5	AINEKLGQYASPTAK (320)	9 (35.36)
CPP 212	対照	3	5	LGQYASPTAKR (323)	9 (25.92)
CPP 212	対照	3	5	NGFKSHALQLNNR (324)	7 (31.45)
CPP 212	対照	3	6	LGQYASPTAK (322)	7 (42.05), 8 (36.19)
CPP 212	対照	3	7	LGQYASPTAK (322)	8 (39.41)

10

20

30

【0 1 4 7】

【表 1 5 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 212	対照	3	23	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (85.77)
CPP 212	対照	4	6	LGQYASPTAK (322)	7 (37.68)
CPP 212	対照	4	7	LGQYASPTAK (322)	9 (25.14), 9 (28.66)
CPP 212	対照	4	12	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	9 (83.47)
CPP 212	対照	4	23	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (46.25)
CPP 212	対照	5	5	NGFKSHALQLNNR (324)	6 (50.17)
CPP 212	対照	5	5	SHALQLNNR (327)	5 (23.23)
CPP 212	対照	5	9	LGQYASPTAK (322)	6 (31.61)
CPP 212	対照	5	16	VQQPDCREPFSLSCCQFAESLR (329)	1 (80.74)
CPP 212	対照	5	29	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	7 (57.34)
CPP 212	対照	6	3	NGFKSHALQLNNR (324)	15 (58.93)
CPP 212	対照	6	3	SHALQLNNR (327)	12 (36.31), 15 (33.47)
CPP 212	対照	6	9	GLEEELQFSLGSK (321)	10 (27.9)
CPP 212	対照	7	3	SHALQLNNR (327)	14 (34.16)
CPP 212	対照	7	4	NGFKSHALQLNNR (324)	6 (43.92), 6 (51.69)
CPP 212	対照	7	4	SHALQLNNR (327)	6 (24.76)
CPP 212	対照	7	8	NGFKSHALQLNNR (324)	3 (11.39)
CPP 212	対照	7	8	SHALQLNNR (327)	12 (28.7)

10

20

30

【表 1 5 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 212	対照	9	3	SHALQLNNR (327)	14 (27.24)
CPP 212	対照	9	4	SHALQLNNR (327)	5 (33.86), 5 (20.74), 6 (36.36)
CPP 212	対照	15	22	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (35.94)
CPP 212	対照	16	7	LGQYASPTAK (322)	9 (13.39)
CPP 212	対照	17	25	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	7 (63.82)
CPP 212	対照	17	26	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (40.68)
CPP 212	対照	17	28	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (84.26)
CPP 212	対照	17	29	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	7 (35.99), 8 (19.17)
CPP 212	対照	17	29	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	7 (62.7), 8 (99.73)
CPP 212	対照	18	27	STQDTVIALDALSAWIASHTTEE R (328)	7 (23.21)
CPP 212	対照	18	29	VTASDPLDTLGSEGALSPGGVASL LR (330)	8 (65.4)
CPP 213	CAD	9	23	ENFLFLTPDCK (331)	3 (36.76), 3 (36.41)
CPP 213	CAD	9	23	IGEIKEETTSHLR (333)	3 (39.44)
CPP 213	CAD	9	24	ENFLFLTPDCK (331)	1 (48.56)
CPP 213	CAD	9	24	IGEIKEETTSHLR (333)	1 (24.24)
CPP 213	対照	9	22	ENFLFLTPDCK (331)	3 (35.2)
CPP 213	対照	9	22	IASFSQNCDIYPGK (332)	3 (29.22)

10

20

30

【0 1 4 8】

【表 1 5 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 213	対照	9	22	IGEIKEETTSHLR (333)	3 (44.8)
CPP 213	対照	9	22	QVVAGLNFR (334)	3 (14.86)
CPP 213	対照	9	22	TVGSDTFYSFK (335)	3 (26)
CPP 214	CAD	11	4	IGEIKEETTSHLR (336)	7 (39.85)
CPP 214	CAD	12	4	IGEIKEETTSHLR (336)	5 (39.71), 5 (53.97), 6 (72.29)
CPP 214	CAD	13	4	IGEIKEETTSHLR (336)	7 (46.01), 7 (32.86), 9 (33.39)
CPP 214	対照	9	3	IGEIKEETTSHLR (336)	13 (29.17)
CPP 214	対照	11	4	IGEIKEETTSHLR (336)	7 (41.86), 7 (61.39)
CPP 214	対照	12	4	IGEIKEETTSHLR (336)	6 (70.37)
CPP 214	対照	13	4	IGEIKEETTSHLR (336)	7 (53.6)
CPP 215	CAD	4	13	NLLDHLEEK (337)	14 (34.01)
CPP 216	CAD	10	23	FLSVVSSVLTEK (338)	10 (50.03), 9 (58)
CPP 216	CAD	10	23	TIIVSMWAK (340)	9 (18.68)
CPP 216	CAD	10	23	VVAAVGDAVK (341)	9 (14.64)
CPP 216	CAD	13	24	SIDDIGGALSK (339)	7 (14.98)
CPP 216	対照	13	22	FLSVVSSVLTEK (338)	8 (57.65)
CPP 217	CAD	10	12	RPWNVASLIYETK (343)	8 (35.68)
CPP 217	CAD	10	12	VVEESELAR (344)	8 (43.11), 8 (31.16)
CPP 217	CAD	11	24	MSPWSEWSQCDPCLRQMFR (342)	1 (31.2)
CPP 217	CAD	15	26	VVEESELAR (344)	8 (22.59)
CPP 218	CAD	2	10	WYNLAIGSTCPWLK (355)	22 (30.39)

10

20

30

【表 1 5 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	8	16	GVCEETSGAYEK (349)	8 (42.04)
CPP 218	CAD	8	22	ETLLQDFR (346)	5 (32.3)
CPP 218	CAD	9	14	ETLLQDFR (346)	8 (25.15), 10 (27.15), 11 (36.11), 9 (36.54)
CPP 218	CAD	9	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	10 (38.2), 8 (10.97), 8 (33.66), 9 (31.28), 11 (21.89), 8 (45.97), 10 (28.61)
CPP 218	CAD	9	14	GVCEETSGAYEK (349)	11 (27.27), 8 (33.4), 13 (34.12)
CPP 218	CAD	9	14	GVCEETSGAYEKTDGK (350)	11 (29.55)
CPP 218	CAD	9	14	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (53.38), 9 (27.52), 10 (13.39), 10 (86.93), 8 (14.33)
CPP 218	CAD	9	14	WYNLAIGSTCPWLK (355)	9 (41.68), 11 (41.74)
CPP 218	CAD	9	15	ETLLQDFR (346)	14 (29.7), 9 (36.06), 17 (27.91), 12 (31.23), 15 (24.21), 16 (24.57), 10 (28.18), 13 (27.43)
CPP 218	CAD	9	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	9 (26.23), 9 (36.87), 15 (33.28), 10 (34.42), 9 (39.23), 11 (54.75), 13 (40.44), 13 (33.23), 10 (39.76)

10

20

30

【表 1 5 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	9	15	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	15 (41.82), 14 (64.32), 10 (50.84), 14 (30), 13 (45.26), 13 (89.5), 9 (38.67), 13 (90.93), 12 (52.05), 10 (34.28)
CPP 218	CAD	9	15	WYNLAIGSTCPWLK (355)	12 (57.44), 13 (74.44)
CPP 218	CAD	9	16	ETLLQDFR (346)	8 (16.65), 8 (22.33), 7 (18), 9 (21.1)
CPP 218	CAD	9	16	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	9 (21.58)
CPP 218	CAD	9	16	GVCEETSGAYEKTDGK (350)	8 (37.11)
CPP 218	CAD	9	16	MTVSTLVLGEGATEAEISMTSTR (352)	8 (67.32)
CPP 218	CAD	9	16	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	7 (22.63), 8 (17.55)
CPP 218	CAD	9	16	VVAQGVGIPEDSIFTMADRGECPVGEQEPEPILIPR (354)	8 (22.14)
CPP 218	CAD	9	16	WYNLAIGSTCPWLK (355)	7 (53.53), 8 (54.89)
CPP 218	CAD	9	17	ETLLQDFR (346)	7 (29.21), 8 (23.23)
CPP 218	CAD	9	17	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	9 (34.18), 8 (18.95)
CPP 218	CAD	9	17	GVCEETSGAYEK (349)	7 (40.21)
CPP 218	CAD	9	17	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (12.82), 8 (47.05), 7 (21.95)

10

20

30

【表 1 5 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	9	17	WYNLAIGSTCPWLK (355)	8 (59.59), 8 (50.78)
CPP 218	CAD	9	18	ETLLQDFR (346)	7 (18.5), 6 (28.4), 5 (14.58)
CPP 218	CAD	9	18	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	6 (40.47), 7 (42.29)
CPP 218	CAD	9	18	GVCEETSGAYEK (349)	6 (25.45)
CPP 218	CAD	9	18	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	6 (21.96), 6 (57.36)
CPP 218	CAD	9	19	ETLLQDFR (346)	6 (27.17), 5 (29.18), 7 (20.85)
CPP 218	CAD	9	19	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	7 (44.4), 6 (27.63), 5 (31.95)
CPP 218	CAD	9	19	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	5 (71.76), 6 (90.88), 6 (30.94), 5 (36.23)
CPP 218	CAD	9	19	WYNLAIGSTCPWLK (355)	6 (54.42), 6 (23.48)
CPP 218	CAD	9	20	ETLLQDFR (346)	5 (27.01), 12 (15.71), 11 (23.8), 9 (33.54), 10 (32.01), 6 (29.88), 6 (27.45), 4 (38.4)
CPP 218	CAD	9	20	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	6 (22.58), 5 (46.83), 4 (43.86), 5 (22.84)
CPP 218	CAD	9	20	GVCEETSGAYEK (349)	4 (44.94), 6 (57.22)
CPP 218	CAD	9	20	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	5 (78.19), 5 (39.47), 6 (32.18), 4 (47.28)
CPP 218	CAD	9	21	ETLLQDFR (346)	9 (23.49), 16 (15.72), 4 (26.26)

10

20

30

40

【0 1 5 0】

【表 1 6 0】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	9	21	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	5 (23.98), 6 (29.96), 5 (35.31)
CPP 218	CAD	9	21	GVCEETSGAYEK (349)	14 (20.37), 5 (62.21)
CPP 218	CAD	9	21	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	4 (70.75), 6 (65.27), 5 (59.8), 4 (51.42), 5 (33.53)
CPP 218	CAD	9	21	WYNLAIGSTCPWLK (355)	6 (36.46)
CPP 218	CAD	9	22	ETLLQDFR (346)	4 (31.04), 5 (23.97), 2 (18.25)
CPP 218	CAD	9	22	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	4 (45.13), 4 (30.74), 3 (42.48)
CPP 218	CAD	9	22	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	3 (71.02), 4 (92.14), 3 (80.31), 4 (70.74)
CPP 218	CAD	9	22	WYNLAIGSTCPWLK (355)	4 (46.43)
CPP 218	CAD	9	23	ETLLQDFR (346)	6 (28.05), 3 (30.29)
CPP 218	CAD	9	23	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	4 (41.24), 3 (20.99), 3 (30.07), 4 (34.23)
CPP 218	CAD	9	23	GVCEETSGAYEK (349)	4 (49.45), 3 (33.16)
CPP 218	CAD	9	23	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	4 (35.44), 3 (92.63), 5 (79.51), 4 (89.87), 5 (72.54), 3 (80.5), 4 (102.4)
CPP 218	CAD	9	23	WYNLAIGSTCPWLK (355)	4 (46.37)
CPP 218	CAD	9	24	ETLLQDFR (346)	3 (32.69), 5 (27.97)

10

20

30

【表 1 6 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	9	24	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	2 (17.07), 1 (17.98), 2 (42.28), 9 (28.66), 1 (20.09), 5 (27.99), 2 (52.46), 5 (35.72)
CPP 218	CAD	9	24	GVCEETSGAYEK (349)	2 (20.04)
CPP 218	CAD	9	24	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	1 (63.16), 1 (23.34), 2 (24.59), 2 (76.6), 1 (18.56), 3 (44.98), 2 (43.57)
CPP 218	CAD	9	24	WYNLAIGSTCPWLK (355)	1 (33.01), 2 (46.18), 3 (36.27)
CPP 218	CAD	9	25	ETLLQDFR (346)	3 (29.91), 3 (31.44), 2 (18.52)
CPP 218	CAD	9	25	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	3 (22.39), 2 (40.83), 1 (30.39)
CPP 218	CAD	9	25	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	4 (22.44), 2 (42.45), 1 (30.45), 2 (40.08)
CPP 218	CAD	9	25	WYNLAIGSTCPWLK (355)	2 (50.51)
CPP 218	CAD	9	26	ETLLQDFR (346)	6 (14.03), 2 (28.7)
CPP 218	CAD	9	26	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	2 (31.6)
CPP 218	CAD	9	26	GVCEETSGAYEK (349)	2 (52.9)
CPP 218	CAD	9	26	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	2 (49.01)
CPP 218	CAD	9	28	ETLLQDFR (346)	3 (22.46), 2 (27.15)
CPP 218	CAD	9	29	ETLLQDFR (346)	3 (20.56)
CPP 218	CAD	9	30	ETLLQDFR (346)	2 (20.03), 4 (34.7)
CPP 218	CAD	9	30	GVCEETSGAYEK (349)	3 (45.38), 4 (47.87)
CPP 218	CAD	10	13	ETLLQDFR (346)	14 (16.7), 13 (20.81)

10

20

30

40

【0 1 5 1】

【表 1 6 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 218	CAD	10	13	GVCEETSGAYEK (349)	14 (23.19), 13 (33.91)
CPP 218	CAD	10	14	ETLLQDFR (346)	12 (37.62), 13 (27.91), 11 (37.19), 8 (26.72), 10 (41.09), 9 (31.44)
CPP 218	CAD	10	14	ETLLQDFRVVAQGVGIPEDSIFTMADR (347)	11 (25.45)
CPP 218	CAD	10	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	10 (22.08), 12 (42.4), 9 (38.73), 11 (35.59), 10 (54.73)
CPP 218	CAD	10	14	GVCEETSGAYEK (349)	10 (46.96), 11 (57.37)
CPP 218	CAD	10	14	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	12 (61.19), 11 (64.82), 11 (29.28), 12 (44.61), 9 (45.04), 12 (42.96), 11 (60.7), 12 (33.57), 12 (71.21), 10 (74.39), 11 (87.56), 11 (91.09), 10 (84.17)
CPP 218	CAD	10	14	WYNLAIGSTCPWLK (355)	9 (60.95), 10 (67.06), 10 (56.32), 11 (76.21)
CPP 218	CAD	10	15	ETLLQDFR (346)	12 (20.01)

10

20

30

【表 1 6 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	CAD	10	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	11 (40.39), 12 (32.09)
CPP 218	CAD	10	15	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	12 (27.42)
CPP 218	CAD	10	15	WYNLAIGSTCPWLK (355)	13 (28.66)
CPP 218	CAD	10	16	ETLLQDFR (346)	8 (29.81), 9 (25.12)
CPP 218	CAD	10	16	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	9 (36.58), 8 (38.72), 8 (37.04)
CPP 218	CAD	10	16	GVCEETSGAYEK (349)	9 (60.69)
CPP 218	CAD	10	16	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (36.66), 9 (60.86), 8 (28.84), 9 (71.32)
CPP 218	CAD	10	16	WYNLAIGSTCPWLK (355)	8 (43.1), 7 (26.27), 9 (34.86)
CPP 218	CAD	10	20	ETLLQDFR (346)	6 (20.53)
CPP 218	CAD	10	22	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	5 (46.11)
CPP 218	CAD	10	25	ETLLQDFR (346)	3 (25.88)
CPP 218	CAD	10	26	ETLLQDFR (346)	1 (17.94)
CPP 218	CAD	10	29	ETLLQDFR (346)	3 (20.1)
CPP 218	CAD	11	14	ETLLQDFR (346)	12 (29.71), 13 (27.9)
CPP 218	CAD	11	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	12 (24.66)
CPP 218	CAD	11	15	ETLLQDFR (346)	13 (30.61)
CPP 218	CAD	11	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	16 (23.25)
CPP 218	CAD	11	15	GVCEETSGAYEK (349)	15 (47.29)
CPP 218	CAD	11	19	ETLLQDFR (346)	7 (21.54)
CPP 218	CAD	11	21	ETLLQDFR (346)	6 (25.78)
CPP 218	CAD	11	22	ETLLQDFR (346)	5 (32.84)

10

20

30

【0 1 5 2】

【表 1 6 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 218	CAD	11	22	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	5 (15.04)
CPP 218	CAD	11	22	GVCEETSGAYEK (349)	5 (62.16)
CPP 218	CAD	11	22	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	5 (42.04)
CPP 218	CAD	11	23	ETLLQDFR (346)	5 (22.41)
CPP 218	CAD	11	24	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	3 (15.86)
CPP 218	CAD	12	14	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (34.99), 10 (30.65), 11 (44.43)
CPP 218	CAD	12	23	ETLLQDFR (346)	4 (32.21)
CPP 218	CAD	13	15	ETLLQDFR (346)	10 (34.31), 11 (28.13)
CPP 218	CAD	13	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	11 (28.17)
CPP 218	CAD	13	15	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	11 (51.93)
CPP 218	CAD	13	25	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	3 (26.71)
CPP 218	CAD	14	14	ETLLQDFR (346)	10 (29.68)
CPP 218	CAD	14	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	11 (26.41)
CPP 218	CAD	14	15	GVCEETSGAYEK (349)	11 (41.79), 10 (34.57)

10

20

【表 1 6 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	12	ETLLQDFR (346)	14 (30.63), 15 (23.66), 13 (31.01)
CPP 218	対照	9	12	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	16 (38.26), 13 (23.49)
CPP 218	対照	9	12	GVCEETSGAYEK (349)	14 (55.03), 16 (36.58)
CPP 218	対照	9	13	ETLLQDFR (346)	20 (28.85), 15 (18.35), 18 (27.64), 17 (26.43), 16 (30.88), 13 (26.17)
CPP 218	対照	9	13	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	15 (34.76), 17 (29), 16 (51.36), 22 (16.23), 19 (13.62), 16 (29.43), 17 (31.45)
CPP 218	対照	9	13	GVCEETSGAYEK (349)	17 (59.42), 14 (49.71), 20 (37.03), 16 (61.34)
CPP 218	対照	9	13	KGVCETSGAYEK (351)	16 (57.26), 17 (40.87), 18 (50.44)
CPP 218	対照	9	13	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	16 (10.73), 17 (35.27), 18 (31.38), 17 (79.56), 16 (36.96), 18 (74.61), 18 (19.15), 19 (52.41), 20 (42.27)
CPP 218	対照	9	13	WYNLAIGSTCPWLK (355)	17 (42.77), 18 (46.58), 17 (47.34), 17 (63.5)

10

20

30

【0 1 5 3】

【表 1 6 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	14	ETLLQDFR (346)	14 (29.35), 10 (33.62), 16 (24.08), 13 (35.91), 8 (21.62), 11 (27.52), 12 (26.33)
CPP 218	対照	9	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	15 (35.84), 12 (27.86), 11 (32.64), 13 (40.35), 11 (30.08), 9 (20.54), 8 (18.84), 14 (23.25), 13 (35.31)
CPP 218	対照	9	14	MTVSTLVLGEGATEAEISMTSTR (352)	12 (24.45)
CPP 218	対照	9	14	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	15 (86.43), 12 (33.46), 14 (74.57), 10 (60.28), 12 (89.73), 12 (88.13), 12 (29.56), 13 (88.69), 12 (25.8), 13 (65.56), 15 (58.12), 9 (74.31)
CPP 218	対照	9	14	WYNLAIGSTCPWLK (355)	14 (59.55), 13 (67.57)
CPP 218	対照	9	15	ETLLQDFR (346)	12 (28.05), 16 (30.89), 15 (25.97)
CPP 218	対照	9	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	16 (16.85), 17 (24.33), 14 (24.49), 15 (24.42), 12 (31.11), 15 (20.24), 13 (24.16), 14 (26.92)

10

20

30

【表 1 6 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	15	GVCEETSGAYEK (349)	9 (21.91), 14 (49.29)
CPP 218	対照	9	15	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	15 (62.6)
CPP 218	対照	9	15	WYNLAIGSTCPWLK (355)	12 (46.28)
CPP 218	対照	9	16	ETLLQDFR (346)	7 (29.11), 9 (30.12), 9 (26.65), 8 (33.57), 7 (30.13)
CPP 218	対照	9	16	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	9 (47.53), 9 (20.89), 8 (29.14), 9 (35.66), 9 (27.62), 9 (23.99), 10 (18.23), 10 (24.71), 7 (22.45), 9 (23.41), 7 (38.66), 7 (22.61)
CPP 218	対照	9	16	GVCEETSGAYEK (349)	9 (61.41), 10 (43.21), 9 (49.83), 11 (38.72)
CPP 218	対照	9	16	GVCEETSGAYEKTDGK (350)	9 (52.13)
CPP 218	対照	9	16	KGVCETSGAYEK (351)	9 (33.46)
CPP 218	対照	9	16	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	9 (79.55), 8 (10.95), 7 (27.11), 8 (16.97), 7 (81.03)
CPP 218	対照	9	16	WYNLAIGSTCPWLK (355)	7 (42.3), 9 (31.53)

10

20

30

【 0 1 5 4 】

【表 1 6 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	17	ETLLQDFR (346)	9 (33.68), 10 (32.17), 6 (25.25)
CPP 218	対照	9	17	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	8 (26.82), 11 (25.78)
CPP 218	対照	9	17	GVCEETSGAYEK (349)	10 (40.47)
CPP 218	対照	9	17	KGVCETSGAYEK (351)	7 (44.81), 8 (40.63)
CPP 218	対照	9	17	MTVSTLVLGEGATEAEISMTSTR (352)	8 (56.69)
CPP 218	対照	9	17	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (71.82), 8 (28.81), 8 (50.58), 7 (71.24)
CPP 218	対照	9	17	WYNLAIGSTCPWLK (355)	7 (39), 7 (52.51)
CPP 218	対照	9	18	APQLRETLLQDFR (345)	6 (72.42)
CPP 218	対照	9	18	ETLLQDFR (346)	7 (36.4), 6 (23.15)
CPP 218	対照	9	18	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	5 (28.97), 7 (28.66)
CPP 218	対照	9	18	GVCEETSGAYEK (349)	7 (61.01)
CPP 218	対照	9	18	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	5 (38.75), 7 (63.81), 7 (30.46)
CPP 218	対照	9	18	WYNLAIGSTCPWLK (355)	6 (50.56), 7 (73.28)
CPP 218	対照	9	19	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	6 (34.43), 7 (43.44), 7 (29.42), 6 (15.52)
CPP 218	対照	9	19	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	6 (32.36), 7 (74.63), 5 (42.45), 6 (20.84)
CPP 218	対照	9	20	ETLLQDFR (346)	5 (26.23), 6 (35.48)

10

20

30

【表 1 6 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	20	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	8 (26.23), 6 (40.53), 6 (29.79), 8 (18.77), 4 (38.2), 5 (34.84)
CPP 218	対照	9	20	MTVSTLVLGEGATEAEISMTSTR (352)	6 (41.77)
CPP 218	対照	9	20	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	6 (17.99), 5 (23.26), 5 (31.87), 6 (45.96), 5 (86.32), 5 (76.48)
CPP 218	対照	9	20	WYNLAIGSTCPWLK (355)	6 (56.41), 5 (51.65), 8 (33.9)
CPP 218	対照	9	21	ETLLQDFR (346)	6 (38.99), 4 (24.14), 8 (26.19), 7 (27.44), 5 (29.98)
CPP 218	対照	9	21	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	6 (25.62), 5 (20.9), 4 (26.71), 4 (22.02), 5 (21.23), 6 (19.78)
CPP 218	対照	9	21	GVCEETSGAYEK (349)	5 (44.61), 4 (43.46), 6 (44.22)
CPP 218	対照	9	21	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	8 (25.79), 5 (12.36), 4 (73.13), 5 (85.28), 6 (56.91), 5 (71.59), 4 (79.4)
CPP 218	対照	9	21	WYNLAIGSTCPWLK (355)	5 (26.86), 5 (32.39)
CPP 218	対照	9	22	ETLLQDFR (346)	5 (33.04), 4 (32.5), 3 (30.07)

10

20

30

【0 1 5 5】

【表 170】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	9	22	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	3 (22.54), 4 (32.86), 4 (38.84)
CPP 218	対照	9	22	GVCEETSGAYEK (349)	3 (31.35), 4 (53.92)
CPP 218	対照	9	22	WYNLAIGSTCPWLK (355)	4 (31.48)
CPP 218	対照	9	23	ETLLQDFR (346)	9 (16.7), 2 (28.7), 4 (31.3), 5 (31.89), 3 (29.69), 6 (26.1), 8 (20.56)
CPP 218	対照	9	23	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	3 (16.08), 4 (16.93), 5 (14.7)
CPP 218	対照	9	23	GVCEETSGAYEK (349)	4 (25.46), 3 (49.58)
CPP 218	対照	9	23	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	3 (74.18), 7 (39.97), 3 (79.51), 4 (79.41), 3 (92.52), 8 (13.18), 7 (40.75)
CPP 218	対照	9	24	ETLLQDFR (346)	2 (28.07)
CPP 218	対照	10	14	ETLLQDFR (346)	8 (24.47), 9 (26.66), 11 (24.86), 10 (21.71)
CPP 218	対照	10	14	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	10 (33.59), 11 (10.91), 10 (22.18)
CPP 218	対照	10	14	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	9 (9.92), 9 (65.33), 9 (19.79), 10 (40.26)
CPP 218	対照	10	14	WYNLAIGSTCPWLK (355)	8 (31.02), 9 (23.93)
CPP 218	対照	10	15	ETLLQDFR (346)	12 (24.69)
CPP 218	対照	10	15	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	11 (34.66)

10

20

30

【表 1 7 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	10	17	ETLLQDFR (346)	7 (33.12), 8 (17.54)
CPP 218	対照	10	17	WYNLAIGSTCPWLK (355)	8 (49.58)
CPP 218	対照	10	19	ETLLQDFR (346)	7 (26.92), 5 (31.24)
CPP 218	対照	10	19	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	5 (37.84)
CPP 218	対照	10	19	GVCEETSGAYEK (349)	7 (59.41), 5 (42.95), 6 (21.11)
CPP 218	対照	10	19	VVAQGVGIPEDSIFTMADR (353)	7 (35.29)
CPP 218	対照	10	19	WYNLAIGSTCPWLK (355)	5 (27.96)
CPP 218	対照	10	22	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	2 (29.83), 4 (28.64), 4 (29.85)
CPP 218	対照	10	22	GVCEETSGAYEK (349)	2 (43.23), 4 (40.58)
CPP 218	対照	10	22	WYNLAIGSTCPWLK (355)	4 (28.52), 4 (47.71)
CPP 218	対照	10	23	ETLLQDFR (346)	3 (13.69), 2 (17.98)
CPP 218	対照	10	23	GVCEETSGAYEKTDGK (350)	3 (23.88)
CPP 218	対照	11	18	ETLLQDFR (346)	6 (21.37)
CPP 218	対照	11	18	WYNLAIGSTCPWLK (355)	6 (24.54)
CPP 218	対照	11	19	ETLLQDFR (346)	7 (19.19)
CPP 218	対照	11	22	GECVPGEQEPEPILIPR (348)	4 (12.51)

10

20

30

【0 1 5 6】

【表 1 7 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 218	対照	11	24	GVCEETSGAYEK (349)	3 (17.63)
CPP 219	CAD	7	23	TGAVSGHSLKQCGHQISACHR (362)	4 (23.82)
CPP 219	CAD	14	16	GCLTQLYENAFFR (359)	12 (32.29), 10 (21.73)
CPP 219	CAD	14	16	TSESGTPSSSTPQENTISGYSLTCK (363)	12 (115.14)
CPP 219	CAD	14	21	CLLFSFLPASSINDMEK (356)	6 (32)
CPP 219	CAD	14	23	GCLTQLYENAFFR (359)	5 (54.12)
CPP 219	CAD	14	23	GVNVCQETCTK (360)	5 (25.71)
CPP 219	CAD	14	23	VLTPDAFVCR (364)	5 (26.81)
CPP 219	CAD	14	24	CLLFSFLPASSINDMEK (356)	3 (39.85)
CPP 219	CAD	14	24	GCLTQLYENAFFR (359)	3 (59.82)
CPP 219	CAD	14	24	VLTPDAFVCR (364)	3 (18.09)
CPP 219	CAD	14	25	CLLFSFLPASSINDMEK (356)	3 (46.47)
CPP 219	CAD	14	26	CLLFSFLPASSINDMEK (356)	3 (18.57)
CPP 219	CAD	15	16	CQFFSYATQTFHK (357)	11 (50.72)
CPP 219	CAD	15	17	VLTPDAFVCR (364)	10 (25.65)
CPP 219	対照	11	19	TGAVSGHSLKQCGHQISACHR (362)	5 (32.41)
CPP 219	対照	14	17	DSVTGTLPK (358)	9 (19.78)

10

20

【表 1 7 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 219	対照	14	20	GVNVCQETCTK (360)	6 (26.22)
CPP 219	対照	14	20	LSMDGSPTR (361)	6 (16.98)
CPP 219	対照	14	21	CLLFSFLPASSINDMEK (356)	6 (53.33)
CPP 219	対照	14	21	TSESGTPSSSTPQENTISGYSLT CK (363)	6 (69.41)
CPP 219	対照	14	24	GCLTQLYENAFFR (359)	3 (28.94)
CPP 219	対照	15	14	GCLTQLYENAFFR (359)	15 (24.1)
CPP 219	対照	15	14	TSESGTPSSSTPQENTISGYSLT CK (363)	15 (126.55), 17 (15.87)
CPP 220	CAD	1	11	VAEYMDWILEK (366)	15 (29.06)
CPP 220	CAD	2	10	VAEYMDWILEK (366)	16 (42.45)
CPP 220	CAD	11	26	VSEGNHDIALIK (367)	2 (10.04), 1 (17.33)
CPP 220	CAD	14	24	VAEYMDWILEK (366)	3 (24.89)
CPP 220	CAD	15	17	LVGITSWGEGCAR (365)	11 (25.68)
CPP 220	対照	11	18	VSEGNHDIALIK (367)	5 (33.13), 6 (26.77)
CPP 220	対照	13	18	VSEGNHDIALIK (367)	6 (17.64)
CPP 221	CAD	9	12	SQVVAGTNYFIK (368)	9 (48.71)
CPP 221	CAD	9	12	VHVGDEDFVHLR (369)	8 (18.92)
CPP 222	CAD	17	16	GLETSLAECTFTK (370)	5 (39.11)
CPP 223	CAD	2	4	SVNPYLQGQR (371)	17 (28.64)
CPP 224	CAD	15	24	MELQVSSGFVCNTCPEK (372)	7 (43.23)
CPP 225	CAD	10	13	GTVQGQLQGPISK (373)	13 (25.82)

10

20

30

【0 1 5 7】

【表 1 7 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 225	CAD	10	13	LGLVGWVQNTDR (374)	13 (19.05)
CPP 226	CAD	9	24	ISVNNVLPVFDNLMQQK (375)	4 (51.77)
CPP 227	CAD	10	7	NHCGIASAASYPTV (376)	12 (21.41), 13 (13.97)
CPP 227	CAD	10	8	NSWGEEWGMGGYVK (377)	9 (48.87)
CPP 227	対照	10	8	NHCGIASAASYPTV (376)	6 (11.44)
CPP 228	CAD	10	23	NGPVEGAFSVYSDFLLYK (378)	4 (54.19)
CPP 229	CAD	8	13	CHEGYSLLDGVSCPTVEYPCGK (379)	12 (58.88), 13 (42.21)
CPP 230	CAD	5	9	NLPSDSQDLGQHGLEEDFML (380)	8 (84.87), 8 (39.7)
CPP 231	CAD	1	5	SGEATDGARPQALPEPMQESK (382)	21 (19.46), 22 (35.18), 22 (37.38), 20 (38.86)
CPP 231	CAD	1	5	YPGPQAEGDSEGLSQGLVDR (383)	21 (18.29), 21 (93.8), 19 (84.53), 20 (80.13), 20 (33.39), 22 (82.49), 22 (23.09), 21 (46.34)
CPP 231	CAD	1	5	YPGPQAEGDSEGLSQGLVDREK (384)	20 (83.61), 22 (56.93), 19 (55.92), 21 (42.95)
CPP 231	対照	1	7	GLSAEPGWQA (381)	9 (15.12)

10

20

30

【表 1 7 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 231	対照	1	7	SGEATDGARPQALPEPMQESK (382)	9 (20.22), 10 (51.24)
CPP 231	対照	1	7	YPGPQAEGLDSEGLSQGLVDR (383)	9 (83.64), 10 (61.45), 9 (60.01), 12 (20.73)
CPP 232	CAD	5	7	FVPIFTYGELQR (385)	8 (10.42)
CPP 232	CAD	5	8	FVPIFTYGELQR (385)	7 (35.59)
CPP 233	CAD	18	11	AIEENNNFSK (386)	11 (28.25)
CPP 233	CAD	18	11	ASGQAFELILSPR (387)	11 (24.36), 12 (46.91)
CPP 233	CAD	18	11	DLSLEEIQK (388)	13 (38.87)
CPP 234	CAD	8	6	CPDGSTCCELPSGK (389)	8 (33.78), 8 (37.54)
CPP 234	CAD	8	6	SRCPDGSTCCELPSGK (390)	10 (31.9), 9 (68.77)
CPP 234	CAD	8	7	CPDGSTCCELPSGK (389)	11 (21.43)
CPP 234	CAD	8	7	SRCPDGSTCCELPSGK (390)	10 (39.42), 11 (26.75)
CPP 234	CAD	9	6	CPDGSTCCELPSGK (389)	9 (26.57)
CPP 234	対照	8	6	SRCPDGSTCCELPSGK (390)	9 (45.76), 8 (60.84)
CPP 234	対照	9	5	SRCPDGSTCCELPSGK (390)	19 (64.16)
CPP 235	CAD	6	12	LYTLVLTPDAPSR (393)	9 (29.91), 10 (21.04)
CPP 235	CAD	14	12	LYTLVLTPDAPSR (393)	11 (57.05)
CPP 235	CAD	15	12	GNDISSGTVLSDYVGSGPPK (392)	10 (63.54)

10

20

30

【0 1 5 8】

【表 1 7 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 235	CAD	15	12	LYTLVLTPDPAPSR (393)	9 (59.28), 12 (56.44), 10 (48.98)
CPP 235	対照	15	10	CDEPILSNR (391)	14 (33.61), 15 (28.4)
CPP 235	対照	15	10	GNDISSGTVLSDYVGSGPPK (392)	15 (30.71)
CPP 235	対照	15	10	LYTLVLTPDPAPSR (393)	14 (17.27)
CPP 235	対照	15	10	NRPTSISWDGLDSGK (394)	14 (11.82), 15 (18.14)
CPP 235	対照	17	12	GNDISSGTVLSDYVGSGPPK (392)	8 (77.16)
CPP 236	CAD	12	11	CLAFHDISPQAPTHFLVIPK (396)	15 (43.71), 14 (79.61), 14 (49.88)
CPP 236	CAD	12	13	CAADLGLNK (395)	13 (32.1)
CPP 236	CAD	12	13	CLAFHDISPQAPTHFLVIPK (396)	13 (48.01)
CPP 236	対照	12	11	CLAFHDISPQAPTHFLVIPK (396)	11 (59.08), 10 (72.61)
CPP 237	CAD	2	9	IAEFAFEYAR (397)	19 (28.63)
CPP 237	CAD	2	10	IAEFAFEYAR (397)	18 (25.23), 17 (29.25)
CPP 237	CAD	2	11	TPIAAGHPSMNLLLR (398)	18 (44.31), 17 (42.06)
CPP 237	CAD	5	13	IAEFAFEYAR (397)	8 (36.82)
CPP 237	CAD	11	20	IAEFAFEYAR (397)	12 (27.2)

10

20

30

【表 1 7 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 237	CAD	11	21	IAEF AFEYAR (397)	16 (19.01), 14 (20.2), 18 (13.1)
CPP 237	CAD	12	21	IAEF AFEYAR (397)	11 (22.1)
CPP 237	CAD	13	21	IAEF AFEYAR (397)	14 (17.13)
CPP 237	CAD	13	23	IAEF AFEYAR (397)	12 (22.92)
CPP 237	CAD	14	21	IAEF AFEYAR (397)	15 (18.17)
CPP 237	CAD	14	22	IAEF AFEYAR (397)	10 (19.61), 12 (22.72)
CPP 237	対照	2	11	IAEF AFEYAR (397)	11 (17.84)
CPP 237	対照	3	14	TPIAAGHPSMNLLLR (398)	13 (39.65), 12 (38.44), 14 (30.97)
CPP 237	対照	4	23	TPIAAGHPSMNLLLR (398)	4 (38.75)
CPP 237	対照	4	25	TPIAAGHPSMNLLLR (398)	3 (33.55)
CPP 237	対照	5	17	IAEF AFEYAR (397)	5 (15.9)
CPP 237	対照	6	13	TPIAAGHPSMNLLLR (398)	20 (44.04)
CPP 237	対照	10	21	IAEF AFEYAR (397)	11 (20.2)
CPP 237	対照	12	20	IAEF AFEYAR (397)	14 (20.59)
CPP 238	CAD	10	7	YCCLSGCTQQDLLTLC PY (399)	18 (59.22)
CPP 238	CAD	17	8	YCCLSGCTQQDLLTLC PY (399)	10 (43.39), 9 (20.51)
CPP 239	CAD	8	11	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (46.89), 7 (57.82)
CPP 239	CAD	10	13	LTLTCK (402)	11 (20.28)
CPP 239	CAD	10	13	LYVPYEQGAPCASC PDNCDDGLCT NGCK (403)	12 (29.83)

10

20

30

【 0 1 5 9】

【表 178】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	10	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	11 (79.93), 11 (12.53), 11 (57.56), 12 (33.46), 12 (64.07), 12 (55.98), 13 (68.48)
CPP 239	CAD	10	13	WANQCNYR (409)	11 (33.08)
CPP 239	CAD	10	13	YEDLYSNCK (410)	11 (12.23)
CPP 239	CAD	10	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	12 (59.36), 12 (68.93), 13 (65.72)
CPP 239	CAD	10	14	YEDLYSNCK (410)	8 (37.11)
CPP 239	CAD	11	11	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (48.14)
CPP 239	CAD	11	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	12 (49.3), 12 (39.63)
CPP 239	CAD	11	12	YEDLYSNCK (410)	12 (35.02)
CPP 239	CAD	11	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	10 (70.91), 10 (12.75), 11 (57.6), 11 (46.16), 11 (42.52), 11 (68.88), 12 (62.15), 12 (40.5), 12 (30.7), 12 (42.34), 13 (15.17), 13 (22.84), 13 (16.46), 13 (49.85), 13 (40.36), 14 (24.22), 14 (60.45)

10

20

30

【表 1 7 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	11	13	YEDLYSNCK (410)	10 (23.66), 13 (38.7), 15 (15.16)
CPP 239	CAD	11	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	11 (33.3), 11 (30.14), 12 (56.24), 12 (71.56), 12 (54.65), 13 (63.36), 13 (72.23), 13 (68.2), 14 (32.68), 14 (51.01)
CPP 239	CAD	11	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (65.35), 8 (29.76), 8 (64.04), 8 (35.09)
CPP 239	CAD	11	14	YEDLYSNCK (410)	8 (13.57)
CPP 239	CAD	11	15	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (45.46), 8 (75.97)
CPP 239	CAD	11	15	YEDLYSNCK (410)	8 (25.46)
CPP 239	CAD	11	16	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (91.26)
CPP 239	CAD	11	16	WANQCNYR (409)	6 (29.71)
CPP 239	CAD	11	16	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	6 (72.46)
CPP 239	CAD	11	17	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (67.38)
CPP 239	CAD	11	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	5 (49.71)
CPP 239	CAD	11	18	YEDLYSNCK (410)	5 (31.53)
CPP 239	CAD	11	18	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	5 (37.11), 5 (61.82)
CPP 239	CAD	11	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (38.11), 5 (45.35)
CPP 239	CAD	11	19	SLKLTLTCK (406)	5 (31.74)

10

20

30

【0 1 6 0】

【表 180】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	11	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (22.38)
CPP 239	CAD	11	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (36.22)
CPP 239	CAD	11	21	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (19.67)
CPP 239	CAD	11	22	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (77.42)
CPP 239	CAD	11	23	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (55.47)
CPP 239	CAD	11	23	YEDLYSNCK (410)	2 (33.06)
CPP 239	CAD	11	23	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (29.69)
CPP 239	CAD	11	25	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (51.04), 1 (45.64)
CPP 239	CAD	12	13	LYVPYEQGAPCASCPCDNCDDGLCT NGCK (403)	14 (49.07)
CPP 239	CAD	12	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	11 (45.98), 12 (55.52), 13 (30.67), 13 (40.17), 13 (66.99), 13 (45.55), 13 (29.59), 14 (74.83), 14 (64.92), 14 (58.55), 14 (13.06), 14 (54.13), 14 (60.3), 14 (73.11), 14 (26.15), 14 (81.15), 14 (49.35), 15 (65.76), 18 (72.41), 19 (50.65)

10

20

30

【表 1 8 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	12	13	WANQCNYR (409)	13 (33.01), 14 (30.99), 15 (18.85), 16 (35.14), 18 (9.31)
CPP 239	CAD	12	13	YEDLYSNCK (410)	13 (16.21), 14 (26.66), 15 (21.12), 16 (36.68), 17 (40.47), 18 (34.86), 19 (21.42)
CPP 239	CAD	12	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	13 (42.87), 13 (67.89), 14 (53.14), 15 (57.65), 16 (74.89), 17 (67.41), 18 (35.04), 19 (14.87)
CPP 239	CAD	12	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (40.38), 7 (78.62), 7 (48.55), 7 (60.54), 8 (28.61), 8 (31.15), 8 (50.91), 8 (59.16), 8 (74.54), 8 (58.63), 8 (52.92), 8 (39.8), 10 (45.18)
CPP 239	CAD	12	14	WANQCNYR (409)	10 (27.25), 11 (24.79)
CPP 239	CAD	12	14	YEDLYSNCK (410)	7 (35), 10 (20.11), 12 (24.45)

10

20

30

【0 1 6 1】

【表 1 8 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	12	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	9 (53.36), 7 (46.39), 8 (35.59), 8 (59.48), 11 (55.32), 12 (22.7)
CPP 239	CAD	12	15	YEDLYSNCK (410)	8 (24.93)
CPP 239	CAD	12	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (28.37)
CPP 239	CAD	12	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (67.57)
CPP 239	CAD	12	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (55.01)
CPP 239	CAD	12	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (82.8)
CPP 239	CAD	12	20	YEDLYSNCK (410)	3 (15.51)
CPP 239	CAD	12	20	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (29.71), 3 (59.9)
CPP 239	CAD	12	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (64.98)
CPP 239	CAD	12	21	YEDLYSNCK (410)	3 (23.09), 3 (21.6)
CPP 239	CAD	12	21	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (27.21)
CPP 239	CAD	12	22	YEDLYSNCK (410)	2 (17.08)
CPP 239	CAD	12	23	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (60.49)
CPP 239	CAD	12	23	YEDLYSNCK (410)	2 (30.61)
CPP 239	CAD	12	25	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (80.22)

10

20

30

【表 1 8 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	13	12	YEDLYSNCK (410)	9 (16.71)
CPP 239	CAD	13	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	10 (67.84), 11 (73.35), 12 (40.94), 19 (54.05)
CPP 239	CAD	13	13	YEDLYSNCK (410)	11 (22.5), 12 (12.6), 12 (18.35)
CPP 239	CAD	13	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	11 (56.17)
CPP 239	CAD	13	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (43.53), 7 (89.46), 7 (38.12), 7 (50), 7 (79.35), 7 (66.06), 8 (74.58), 8 (63.03), 8 (55.18), 8 (49.4), 9 (75.21), 13 (36.6)
CPP 239	CAD	13	14	TPNAVVGHYTQVVWYSSYLVGCGNAYCPNQK (407)	7 (57.8)
CPP 239	CAD	13	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (61.02), 8 (54.66)
CPP 239	CAD	13	15	MEWNKEAAANAQK (404)	8 (58.31)
CPP 239	CAD	13	15	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (73.7), 8 (52.97), 8 (52.87), 8 (26.69), 8 (32.31), 8 (31.73), 8 (90.77), 9 (57.23), 9 (31.02), 9 (27.72), 9 (67.74)
CPP 239	CAD	13	15	YEDLYSNCK (410)	8 (33.5)

10

20

30

【0 1 6 2】

【表 1 8 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	13	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (75.86), 8 (87.28), 9 (54.85), 9 (34.53), 9 (56.75)
CPP 239	CAD	13	16	YEDLYSNCK (410)	7 (33.96)
CPP 239	CAD	13	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	5 (72.49)
CPP 239	CAD	13	19	WANQCNYR (409)	5 (25.94)
CPP 239	CAD	13	19	YEDLYSNCK (410)	5 (35.92)
CPP 239	CAD	13	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (96.36), 4 (90.42), 4 (58.96)
CPP 239	CAD	13	20	WANQCNYR (409)	3 (17.93), 4 (28.9)
CPP 239	CAD	13	20	YEDLYSNCK (410)	3 (39.54), 3 (21.9), 4 (33.52)
CPP 239	CAD	13	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (53.71), 3 (5.24), 3 (65.8), 4 (31.8), 4 (71.38)
CPP 239	CAD	13	21	YEDLYSNCK (410)	3 (14.31)
CPP 239	CAD	13	21	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (21.91), 3 (67.56), 4 (74.51), 4 (28.76)
CPP 239	CAD	13	22	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (74.04)
CPP 239	CAD	13	22	WANQCNYR (409)	3 (18.88)
CPP 239	CAD	13	22	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (50.88)
CPP 239	CAD	13	23	LTLTCK (402)	2 (18.02)

10

20

30

【表 1 8 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	13	23	YEDLYSNCK (410)	2 (13.96)
CPP 239	CAD	13	24	WANQCNRY (409)	1 (32.18), 1 (31.39)
CPP 239	CAD	13	24	YEDLYSNCK (410)	1 (27.52)
CPP 239	CAD	13	24	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (69.99)
CPP 239	CAD	13	25	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (71.28), 1 (90.14)
CPP 239	CAD	13	25	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (56.19), 1 (74.24)
CPP 239	CAD	13	26	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (26.29)
CPP 239	CAD	14	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	12 (42.94)
CPP 239	CAD	14	13	YEDLYSNCK (410)	12 (37.48), 12 (32.54)
CPP 239	CAD	14	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	12 (31.84)
CPP 239	CAD	14	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (82.32), 8 (68.37), 8 (72.29), 8 (51.78), 8 (89.92), 9 (53.79), 10 (91.85), 11 (83.79)
CPP 239	CAD	14	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (68.74), 8 (40.63), 10 (61.04), 11 (69.54)
CPP 239	CAD	14	15	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (58.02), 8 (60.75), 8 (22.44), 8 (97.33)
CPP 239	CAD	14	15	WANQCNRY (409)	8 (33.29)

10

20

30

【0 1 6 3】

【表 186】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	CAD	14	15	YEDLYSNCK (410)	8 (38.01)
CPP 239	CAD	14	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (55.67), 8 (50.29)
CPP 239	CAD	14	16	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (64.91), 6 (35.02)
CPP 239	CAD	14	16	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	6 (28.71), 6 (59.33), 6 (38.3)
CPP 239	CAD	14	17	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (64.62), 7 (79.97)
CPP 239	CAD	14	17	YEDLYSNCK (410)	6 (13.44)
CPP 239	CAD	14	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	5 (57.61), 5 (50.48)
CPP 239	CAD	14	18	YEDLYSNCK (410)	5 (21.37)
CPP 239	CAD	14	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	5 (42.56), 5 (18.4), 5 (69.85)
CPP 239	CAD	14	19	YEDLYSNCK (410)	5 (16.75), 5 (17.96)
CPP 239	CAD	14	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	5 (17.08)
CPP 239	CAD	14	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (58.95), 4 (10.62), 4 (65.13)
CPP 239	CAD	14	20	WANQCNYR (409)	4 (40.7)
CPP 239	CAD	14	20	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (31.49)
CPP 239	CAD	14	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (59.39)

10

20

30

【表 1 8 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 239	CAD	14	21	YEDLYSNCK (410)	4 (19.55)
CPP 239	CAD	14	21	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (21.8)
CPP 239	CAD	14	22	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (56.84)
CPP 239	CAD	14	22	WANQCNRYR (409)	2 (26.84)
CPP 239	CAD	14	22	YEDLYSNCK (410)	2 (35.79)
CPP 239	CAD	14	22	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (68.54)
CPP 239	CAD	14	23	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (37.76), 2 (79.08)
CPP 239	CAD	14	23	WANQCNRYR (409)	2 (26.08)
CPP 239	CAD	14	23	YEDLYSNCK (410)	2 (28.92)
CPP 239	CAD	14	23	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (75.87)
CPP 239	CAD	14	24	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (86.9)
CPP 239	CAD	14	24	WANQCNRYR (409)	1 (22.52)
CPP 239	CAD	14	24	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (71.9)
CPP 239	CAD	14	25	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (45.04)
CPP 239	CAD	14	26	YEDLYSNCK (410)	1 (25.88)
CPP 239	CAD	14	28	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (85.97)
CPP 239	CAD	14	28	YEDLYSNCK (410)	2 (28.09)

10

20

【0 1 6 4】

30

【表 188】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 239	CAD	14	28	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (57.62)
CPP 239	CAD	14	29	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (81.05)
CPP 239	CAD	14	29	WANQCNYR (409)	2 (31.53)
CPP 239	CAD	14	29	YEDLYSNCK (410)	2 (43.39)
CPP 239	CAD	14	29	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (60.8)
CPP 239	CAD	14	30	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (67.1)
CPP 239	CAD	15	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (64.34), 8 (44.09), 8 (22.56), 8 (19.3), 10 (41.32)
CPP 239	CAD	15	14	WANQCNYR (409)	7 (26.04)
CPP 239	CAD	15	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (41.25), 7 (42.68)
CPP 239	CAD	15	15	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (51.65), 9 (23.57)
CPP 239	CAD	15	15	YEDLYSNCK (410)	9 (18.48)
CPP 239	CAD	15	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (64.72), 9 (37.1)
CPP 239	CAD	15	16	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (92.24), 6 (98.17), 7 (61.9)
CPP 239	CAD	15	16	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	6 (65.25)

10

20

30

【表 189】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 239	CAD	15	17	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (31.8), 7 (69.88)
CPP 239	CAD	15	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	5 (87.08)
CPP 239	CAD	15	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	5 (54.15)
CPP 239	CAD	15	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (31.25)
CPP 239	CAD	15	24	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (62.99)
CPP 239	CAD	15	24	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	1 (69.44)
CPP 239	CAD	15	27	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (30.03)
CPP 239	対照	9	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	11 (50.82), 12 (53.77), 12 (62.87)
CPP 239	対照	10	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (42.28), 9 (76.23), 10 (56.19)
CPP 239	対照	10	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	9 (31.79), 10 (63.38)
CPP 239	対照	10	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (68.59), 7 (25.99), 7 (52.68), 7 (36.41)
CPP 239	対照	10	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (82.63)
CPP 239	対照	10	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (56.28)
CPP 239	対照	10	18	YEDLYSNCK (410)	4 (20.95)

10

20

30

【0165】

【表 190】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 239	対照	10	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (59.53)
CPP 239	対照	10	19	WANQCNYR (409)	4 (25.86)
CPP 239	対照	10	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (67.37)
CPP 239	対照	11	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	9 (80.19), 9 (53.12)
CPP 239	対照	11	13	LTLTCK (402)	9 (32.52), 10 (23.4), 11 (22.64)
CPP 239	対照	11	13	MEWNKEAANAQK (404)	9 (51.81), 9 (51.43), 10 (50.01), 10 (61.92)
CPP 239	対照	11	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (65.11), 9 (71.71), 10 (58.13), 10 (74.51), 11 (89.36), 11 (53.08), 11 (71.4), 11 (79.62), 18 (49.15)
CPP 239	対照	11	13	SLKLTLTCK (406)	9 (44.56), 10 (23.04), 10 (45.57)
CPP 239	対照	11	13	WANQCNYR (409)	9 (28.37)
CPP 239	対照	11	13	YEDLYSNCK (410)	8 (18.23)
CPP 239	対照	11	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (47.3), 9 (50.16), 9 (85.95), 10 (81.84), 10 (58.67), 10 (54.31), 11 (53.86), 11 (62.22)

10

20

30

【表 1 9 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	11	14	WANQCNRYR (409)	8 (27.91)
CPP 239	対照	11	15	WANQCNRYR (409)	8 (21.46)
CPP 239	対照	11	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (63.73)
CPP 239	対照	11	17	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (75.28)
CPP 239	対照	11	17	WANQCNRYR (409)	6 (34.15)
CPP 239	対照	11	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (87.34), 4 (29.78)
CPP 239	対照	11	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (70.88), 5 (77.56)
CPP 239	対照	11	19	WANQCNRYR (409)	4 (34.44), 5 (22.93)
CPP 239	対照	11	19	YEDLYSNCK (410)	4 (30.93)
CPP 239	対照	11	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (58.07), 4 (16.39), 5 (44.26)
CPP 239	対照	11	20	YEDLYSNCK (410)	3 (13.4)
CPP 239	対照	11	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (49.31)
CPP 239	対照	11	22	LYVPYEQGAPCASCPCDDGLCTNGCK (403)	2 (45.43)
CPP 239	対照	11	22	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (25.9), 2 (78.13)
CPP 239	対照	11	23	WANQCNRYR (409)	2 (15.68)
CPP 239	対照	11	23	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (53.15)

10

20

30

【0 1 6 6】

【表 192】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (0lavスコア)
CPP 239	対照	12	12	MEWNKEAAANAQK (404)	9 (27.34)
CPP 239	対照	12	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	9 (59.99)
CPP 239	対照	12	12	WANQCNYR (409)	9 (26.33)
CPP 239	対照	12	12	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	9 (14.23)
CPP 239	対照	12	13	EAAANAQKWANQCNYR (400)	9 (16.47), 9 (48.74)
CPP 239	対照	12	13	LYVPYEQGAPCASCPCDNCDDGLCTNGCK (403)	10 (15.41)
CPP 239	対照	12	13	MEWNKEAAANAQK (404)	9 (50.17), 10 (53.25), 10 (49.14), 10 (27.9)
CPP 239	対照	12	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (83.68), 8 (91.98), 9 (47.49), 9 (80.13), 9 (18.55), 10 (30.99), 10 (65.46), 10 (59.16), 10 (73.42), 10 (54.33), 10 (42.34), 11 (28.07), 11 (76.38), 11 (58.09), 11 (18.37), 11 (56.68), 11 (49.94), 12 (43.47), 12 (55.37), 12 (27.63), 12 (35.61), 12 (64.7)

10

20

30

【表 1 9 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	12	13	SLKLTLTCK (406)	9 (32.61), 9 (16.53), 10 (49.09), 10 (16.16), 10 (28.97)
CPP 239	対照	12	13	TPNAVVGHYTQVVWYSSYLVGCGN AYCPNQK (407)	9 (78.98), 10 (70.76)
CPP 239	対照	12	13	VLKYYYVCQYCPAGNWANR (408)	9 (68.81)
CPP 239	対照	12	13	YEDLYSNCK (410)	8 (9.4), 10 (23.57), 11 (28.83), 11 (33.01), 12 (32.46), 12 (36.2), 14 (32.75), 18 (12.71)
CPP 239	対照	12	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (16.73), 9 (38.48), 10 (44.69), 10 (71.42), 10 (16.96), 11 (36.46), 11 (79.96), 12 (45.36), 12 (78.68), 12 (65.46), 14 (31.73), 14 (41.42), 14 (76.49), 16 (62.53), 16 (44.63), 17 (34.7), 17 (70.76), 18 (54.49), 18 (8.79), 19 (25.55)
CPP 239	対照	12	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (74), 8 (70.67), 8 (70.01)
CPP 239	対照	12	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (41.27), 8 (41.6)

10

20

30

【0 1 6 7】

【表 194】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	12	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (89.06), 4 (77.95)
CPP 239	対照	12	18	WANQCNYR (409)	4 (29.26)
CPP 239	対照	12	18	YEDLYSNCK (410)	3 (35.66)
CPP 239	対照	12	18	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (59.67)
CPP 239	対照	12	19	YEDLYSNCK (410)	5 (23.85)
CPP 239	対照	12	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	5 (43.59)
CPP 239	対照	12	20	YEDLYSNCK (410)	4 (16.79)
CPP 239	対照	12	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (86.24)
CPP 239	対照	12	22	YEDLYSNCK (410)	2 (12.43)
CPP 239	対照	13	13	EIVNKHNELR (401)	10 (30.36), 11 (14.9)
CPP 239	対照	13	13	LTLTCK (402)	11 (30.88)
CPP 239	対照	13	13	MEWNKEAANAQK (404)	10 (60.6), 10 (73.37), 11 (57.37), 11 (47.7), 12 (62.03), 12 (43.42)
CPP 239	対照	13	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (45.82), 8 (57.94), 9 (50.2), 9 (102.53), 10 (37.47), 10 (33.8), 10 (78.53), 11 (83.97), 11 (53.54), 11 (36.2), 12 (93.11), 12 (55.88), 12 (66.87), 13 (71.42), 14 (70.59), 15 (74.08), 15 (44.88), 16 (68.83), 17 (78.61), 18 (41.18)

10

20

30

【表 1 9 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	13	13	SLKLTLTCK (406)	11 (39.71), 11 (33.56), 14 (38.41)
CPP 239	対照	13	13	VLKYYYVCQYCPAGNWANR (408)	10 (57.96)
CPP 239	対照	13	13	WANQCNYR (409)	8 (18.79), 10 (28.03), 11 (29.46), 16 (29.58)
CPP 239	対照	13	13	YEDLYSNCK (410)	8 (32.19), 9 (29.19), 15 (30.94), 17 (31.54)
CPP 239	対照	13	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (61.11), 9 (65.39), 9 (69.81), 9 (72.85), 10 (62.87), 10 (67.5), 10 (47.68), 11 (58.52), 11 (53.86), 11 (39.32), 12 (58.09), 12 (53.23), 12 (62.85), 13 (90.02), 14 (61.71), 15 (59.73)
CPP 239	対照	13	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (59.89)
CPP 239	対照	13	14	WANQCNYR (409)	8 (25.97)

10

20

30

【0 1 6 8】

【表 196】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	13	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (71.52), 4 (62.05)
CPP 239	対照	13	18	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (33.26)
CPP 239	対照	13	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (62.52)
CPP 239	対照	13	20	YEDLYSNCK (410)	4 (22.49)
CPP 239	対照	13	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (64.75)
CPP 239	対照	13	22	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (63.79)
CPP 239	対照	13	23	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	2 (67.73), 2 (30.92)
CPP 239	対照	13	23	WANQCNYR (409)	2 (6.63)
CPP 239	対照	13	23	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (17.96)
CPP 239	対照	14	12	EIVNKHNELR (401)	9 (25.98), 10 (18.38)
CPP 239	対照	14	12	MEWNKEAANAQK (404)	8 (36.65), 9 (41.67), 9 (28.91), 10 (32.76)
CPP 239	対照	14	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (58.39), 9 (53.9), 9 (66.62), 9 (44.96), 9 (31.4), 10 (56.5), 16 (53)
CPP 239	対照	14	12	WANQCNYR (409)	9 (23.87)

10

20

30

【表 1 9 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	14	12	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	8 (44.08), 9 (66.74), 9 (42.07), 9 (32.02), 9 (30.75), 10 (66.98)
CPP 239	対照	14	13	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	9 (97.2), 10 (52.1), 10 (79.86), 11 (74.48)
CPP 239	対照	14	13	WANQCNYR (409)	10 (20.12)
CPP 239	対照	14	13	YEDLYSNCK (410)	11 (22.78)
CPP 239	対照	14	13	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	9 (84.46), 10 (38.81), 10 (81.71), 10 (70.06), 11 (77.7)
CPP 239	対照	14	14	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (56.62)
CPP 239	対照	14	14	WANQCNYR (409)	7 (24.96)
CPP 239	対照	14	14	YEDLYSNCK (410)	7 (32.66)
CPP 239	対照	14	14	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (79.7)
CPP 239	対照	14	15	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	7 (71.91), 8 (81.86)
CPP 239	対照	14	15	WANQCNYR (409)	7 (26.76), 8 (18.52)
CPP 239	対照	14	15	YEDLYSNCK (410)	7 (26.55)
CPP 239	対照	14	15	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	7 (86.31)
CPP 239	対照	14	16	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (44.99), 6 (65.53)
CPP 239	対照	14	16	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	6 (33.65)

10

20

30

【0 1 6 9】

【表 198】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	14	17	LTLTCK (402)	6 (16.01)
CPP 239	対照	14	17	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	6 (52.83), 6 (21.68)
CPP 239	対照	14	17	SLKLTLTCK (406)	6 (24.47)
CPP 239	対照	14	17	WANQCNYR (409)	6 (21.72)
CPP 239	対照	14	17	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	6 (41.06), 6 (15.69)
CPP 239	対照	14	18	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (49.13), 5 (73.28)
CPP 239	対照	14	18	WANQCNYR (409)	4 (28.3)
CPP 239	対照	14	18	YEDLYSNCK (410)	4 (33.35)
CPP 239	対照	14	18	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (43.04), 5 (85.76), 5 (91.36), 5 (52.22)
CPP 239	対照	14	19	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	4 (60.77), 5 (49.89)
CPP 239	対照	14	19	WANQCNYR (409)	4 (19.75), 5 (20.78)
CPP 239	対照	14	19	YEDLYSNCK (410)	4 (26.23)
CPP 239	対照	14	19	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	4 (31.12), 5 (55.38)
CPP 239	対照	14	20	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (51.5), 3 (36.46), 3 (52.43), 4 (50.47), 4 (81.66)
CPP 239	対照	14	20	WANQCNYR (409)	3 (14.62)
CPP 239	対照	14	20	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (44.44), 3 (59.88), 4 (41.85)

10

20

30

【表 1 9 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	14	21	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	3 (35.79), 3 (31.63), 3 (55.7), 4 (31.45), 4 (74.32), 4 (23.68)
CPP 239	対照	14	21	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	3 (48.03), 3 (36.77), 3 (83.54), 4 (32.23), 4 (84.53)
CPP 239	対照	14	22	YEDLYSNCK (410)	2 (25.1), 6 (29.16)
CPP 239	対照	14	22	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (46.53)
CPP 239	対照	14	23	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (40.1), 2 (58.89)
CPP 239	対照	14	23	WANQCNYR (409)	2 (29.86)
CPP 239	対照	14	23	YEDLYSNCK (410)	2 (31.6)
CPP 239	対照	14	23	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	2 (57.63), 2 (74.33)
CPP 239	対照	14	25	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (40.42)
CPP 239	対照	14	25	WANQCNYR (409)	1 (15.21)
CPP 239	対照	14	27	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (86.86)
CPP 239	対照	14	28	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (42.91), 2 (89.14)
CPP 239	対照	14	29	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	1 (71.64)
CPP 239	対照	15	12	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (405)	8 (55.2), 10 (73.91), 11 (53.26)
CPP 239	対照	15	12	WANQCNYR (409)	11 (39.5), 11 (32.21)

10

20

30

【0 1 7 0】

【表 2 0 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 239	対照	15	12	YYYVCQYCPAGNWANR (411)	10 (62.11), 11 (63.92)
CPP 240	CAD	15	13	FIVDYSETSPQCPKPGVILLTK (412)	10 (60.92)
CPP 241	CAD	10	12	LVVEECVMNNVTCTR (413)	10 (41.06), 11 (61.88)
CPP 241	CAD	10	12	NLTIK (414)	10 (23.68)
CPP 242	CAD	7	11	GANDQDFAVSFAEDASSSLR (415)	11 (94.07), 9 (66.27)
CPP 242	CAD	7	11	SCYSTEYSYGTCTVMGINHR (416)	10 (22.04)
CPP 242	CAD	7	12	GANDQDFAVSFAEDASSSLR (415)	8 (30.04)
CPP 242	CAD	8	13	GANDQDFAVSFAEDASSSLR (415)	6 (52.34)
CPP 242	CAD	8	13	SCYSTEYSYGTCTVMGINHR (416)	6 (58.47)
CPP 242	対照	7	10	GANDQDFAVSFAEDASSSLR (415)	9 (85.33), 8 (60.85)
CPP 242	対照	7	10	SCYSTEYSYGTCTVMGINHR (416)	10 (4.54), 10 (26.59)
CPP 243	CAD	2	10	EPNAQEILQR (417)	16 (20.97)
CPP 243	CAD	2	11	LKDLQEPQEPR (418)	16 (21.46)
CPP 244	CAD	9	10	EEYVGLSANQCAVPAK (419)	9 (55.51)

10

20

30

【表 2 0 1】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 244	CAD	9	10	EEYVGLSANQCAVPAKDR (420)	8 (18.36)
CPP 244	CAD	9	10	IPGVPCWCFKPLQEAECTF (421)	8 (35.38), 9 (18.61), 8 (29.72), 9 (40.59)
CPP 245	CAD	12	23	LGVYELLLK (423)	7 (17.09)
CPP 245	CAD	12	23	QGPVNLLSDPEQGVEVTGQYER (424)	7 (44.32)
CPP 245	CAD	13	20	LGVYELLLK (423)	12 (19.24)
CPP 245	CAD	13	23	ITFELVYEELLK (422)	7 (32.56)
CPP 245	CAD	13	24	LGVYELLLK (423)	6 (11.9)
CPP 245	CAD	13	25	LGVYELLLK (423)	7 (12.47)
CPP 245	CAD	14	24	ITFELVYEELLK (422)	8 (33.13)
CPP 245	CAD	14	24	LGVYELLLK (423)	6 (15.72)
CPP 245	CAD	14	27	LGVYELLLK (423)	6 (20.6)
CPP 245	CAD	14	28	QGPVNLLSDPEQGVEVTGQYER (424)	7 (34.34)
CPP 245	CAD	14	29	QGPVNLLSDPEQGVEVTGQYER (424)	6 (68.12)
CPP 245	対照	11	18	LGVYELLLK (423)	11 (16.71)
CPP 245	対照	14	23	LGVYELLLK (423)	7 (30.04), 8 (33.97)
CPP 246	CAD	3	12	EAPLLLPSWVQELWETR (425)	9 (32.75)
CPP 247	CAD	14	12	LSELIQPLPLER (426)	13 (31.47), 12 (32.65)
CPP 247	CAD	14	12	TADGDFPDTIQCAYIHLVSR (427)	11 (39.15)
CPP 247	CAD	15	12	LSELIQPLPLER (426)	11 (42.71)
CPP 247	対照	14	11	TADGDFPDTIQCAYIHLVSR (427)	15 (40.88)

10

20

30

【0 1 7 1】

【表 202】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 248	CAD	15	12	HQNTFLHDSFQNVAACDLLSIVC K (428)	8 (83.79)
CPP 248	CAD	17	13	HQNTFLHDSFQNVAACDLLSIVC K (428)	8 (44.52)
CPP 249	CAD	16	21	MSGGTPYIGSK (430)	4 (32.49), 4 (34.54)
CPP 249	CAD	16	25	MSGGTPYIGSK (430)	6 (33.32)
CPP 249	CAD	16	26	MSGGTPYIGSK (430)	3 (39.36), 9 (42.77)
CPP 249	CAD	16	30	MSGGTPYIGSK (430)	6 (43.15)
CPP 249	対照	14	16	AGENQEHRR (429)	6 (26.97)
CPP 249	対照	14	16	MSGGTPYIGSK (430)	6 (36.75)
CPP 250	CAD	1	12	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	16 (49.53), 18 (41.79), 16 (57.13), 17 (53.6), 15 (34.56)
CPP 250	CAD	1	13	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	17 (40.6), 19 (33.66), 18 (41.28)
CPP 250	CAD	5	16	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	16 (27.98)
CPP 250	CAD	9	19	AGLLRPDYALLGHR (431)	8 (35.5), 9 (39.53), 11 (20.36), 9 (27.44)
CPP 250	CAD	9	19	DGSPDVTADIGANTPDATK (434)	11 (39.8), 12 (28.66)
CPP 250	CAD	9	19	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	8 (32.17)
CPP 250	CAD	9	19	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	8 (31.52), 11 (99.02), 8 (55.66), 10 (73.93)
CPP 250	CAD	9	19	GCPDVQASLPDAK (438)	9 (53.95), 11 (41.41), 12 (44.82), 13 (23.11)

10

20

30

40

【表 2 0 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	9	19	GSQTSHPDLGTEGCWDQLSAPR (439)	8 (73.55), 12 (76.14), 11 (43.76)
CPP 250	CAD	9	19	LLQLPLGFLYVHHTYVPAPPCTDF TR (441)	8 (48.68)
CPP 250	CAD	9	19	QNGAALTSASILAQQVWGTLLVLLQ R (442)	9 (63.64)
CPP 250	CAD	9	19	TDCPGDALFDLLR (446)	8 (54.9), 10 (42.46), 8 (66.03), 11 (35.78), 12 (45.23), 9 (54.2), 13 (33.63), 7 (21.97)
CPP 250	CAD	9	19	TPEPRPSLSHLLSQYYGAGVAR (448)	9 (96.21)
CPP 250	CAD	9	20	AGLLRPDYALLGHR (431)	11 (27.58), 7 (36.39), 8 (31.82)
CPP 250	CAD	9	20	ASLLTMAFLNGALDGVILGDYLSR (433)	8 (35.25)
CPP 250	CAD	9	20	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	8 (33.93), 8 (57.88)
CPP 250	CAD	9	20	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	11 (61.39), 9 (94.17)
CPP 250	CAD	9	20	GCPDVQASLPDAK (438)	9 (23.43), 8 (38.1)
CPP 250	CAD	9	20	GSQTSHPDLGTEGCWDQLSAPR (439)	9 (78.06), 8 (44.09), 7 (67.39)
CPP 250	CAD	9	20	QNGAALTSASILAQQVWGTLLVLLQ R (442)	11 (25.82), 7 (37.59), 10 (74.03), 9 (62.26), 9 (83.49)

10

20

30

【 0 1 7 2 】

【表 204】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	9	20	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	11 (33.32), 11 (46.87), 9 (64.92), 7 (76.38), 10 (51.4), 8 (67.42), 9 (92.01), 8 (60.27)
CPP 250	CAD	9	20	SPPTMVDSELLAVTLAGNLGLTFLR (445)	9 (92.7), 11 (42.19), 10 (69.4), 12 (45.96), 13 (15.45)
CPP 250	CAD	9	20	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (38.06), 7 (54.59), 10 (19.61), 9 (53.43), 11 (31.25), 8 (55.33)
CPP 250	CAD	9	20	TFTLLDPK (447)	10 (22.6), 7 (19.46)
CPP 250	CAD	9	20	VINLPLDSMAAPWETGDFPDVVA IAPDVR (449)	8 (44.17)
CPP 250	CAD	9	21	AGLLRPDYALLGHR (431)	8 (43.48)
CPP 250	CAD	9	21	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	8 (67.53)
CPP 250	CAD	9	21	TDCPGDALFDLLR (446)	8 (11.69)
CPP 250	CAD	9	21	TFTLLDPK (447)	8 (19.08)
CPP 250	CAD	9	23	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	7 (8.95)
CPP 250	CAD	9	23	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (85.35)
CPP 250	CAD	9	23	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (29.91)
CPP 250	CAD	10	13	TDCPGDALFDLLR (446)	16 (32.54)

10

20

30

【表 2 0 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	10	20	AGLLRPDYALLGHR (431)	8 (32.32)
CPP 250	CAD	10	20	ASLLTMAFLNGALDGVILGDYLSR (433)	9 (60.27)
CPP 250	CAD	10	20	DGSPDVTTADIGANTPDATK (434)	9 (34.09)
CPP 250	CAD	10	20	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	9 (32.95)
CPP 250	CAD	10	20	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (68.33), 8 (91.49), 9 (34.69), 9 (35.22), 9 (100.28)
CPP 250	CAD	10	20	GCPDVQASLPDAK (438)	9 (45.81)
CPP 250	CAD	10	20	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	9 (38.26), 8 (74.81)
CPP 250	CAD	10	20	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	8 (60.88)
CPP 250	CAD	10	20	SPPTMVDSLLAVTLAGNLGLTFLR (445)	10 (44.54)
CPP 250	CAD	10	20	TDCPGDALFDLLR (446)	8 (29.52)
CPP 250	CAD	10	20	TFTLLDPK (447)	9 (19.34)
CPP 250	CAD	10	22	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (72.47)
CPP 250	CAD	10	22	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (33.18)
CPP 250	CAD	10	23	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (96.88), 8 (100.32)
CPP 250	CAD	11	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	13 (38.56), 12 (32.82), 12 (82.71)
CPP 250	CAD	11	18	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	13 (42.12), 12 (35.52)
CPP 250	CAD	11	18	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (37.56), 14 (24.59), 13 (38.8), 14 (16.57)

10

20

30

【0 1 7 3】

【表 2 0 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	11	19	AGLLRPDYALLGHR (431)	16 (44.49), 13 (37.16), 15 (42.49)
CPP 250	CAD	11	19	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	16 (37.86), 13 (17.51), 15 (10.7), 16 (11.16), 15 (35.56)
CPP 250	CAD	11	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	13 (87.35), 15 (52.2), 14 (20.06), 14 (103.03), 13 (11.96), 13 (26.43)
CPP 250	CAD	11	19	GCPDVQASLPDAK (438)	16 (33.7)
CPP 250	CAD	11	19	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	13 (96.33), 16 (83.73)
CPP 250	CAD	11	19	LLQLPLGLFLYVHHITYVPAPPCTDF TR (441)	13 (64.8), 15 (73.09)
CPP 250	CAD	11	19	QNGAALTSASILAQQVWGT LVLLQ R (442)	13 (38.15), 13 (52.65)
CPP 250	CAD	11	19	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	16 (56.43), 13 (54)
CPP 250	CAD	11	19	TDCPGDALFDLLR (446)	17 (30.11), 14 (59.79), 13 (52.9), 16 (47.87), 14 (47.46), 16 (52.87), 11 (45.23)
CPP 250	CAD	11	19	TFTL LDPK (447)	15 (18.03), 16 (20.07)
CPP 250	CAD	11	20	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (60.96)
CPP 250	CAD	11	20	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (46.77), 9 (53.89)

10

20

30

【表 2 0 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	11	20	TFTLLDPK (447)	9 (12.15)
CPP 250	CAD	11	21	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (25.99)
CPP 250	CAD	11	21	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	11 (21.12)
CPP 250	CAD	11	21	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (18.72)
CPP 250	CAD	11	22	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	7 (70.53)
CPP 250	CAD	12	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	8 (73.07)
CPP 250	CAD	12	19	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (26.62)
CPP 250	CAD	12	20	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (89.69), 7 (84.5 6)
CPP 250	CAD	12	20	GCPDVQASLPDAK (438)	8 (34.04)
CPP 250	CAD	12	20	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (50.53)
CPP 250	CAD	13	20	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	10 (44.04)
CPP 250	CAD	13	20	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	8 (60.89)
CPP 250	CAD	13	20	TDCPGDALFDLLR (446)	12 (21.48), 10 (45 .88), 10 (37.72), 9 (50.51), 8 (49.4 5)
CPP 250	CAD	13	21	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (68.51)
CPP 250	CAD	13	21	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	9 (31.24), 10 (39. 79)
CPP 250	CAD	13	21	TDCPGDALFDLLR (446)	10 (54.06)

10

20

30

【 0 1 7 4】

【表 208】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	13	22	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (68.77)
CPP 250	CAD	13	23	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (55.5)
CPP 250	CAD	13	23	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (35.2)
CPP 250	CAD	14	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	11 (27.76), 12 (33.46)
CPP 250	CAD	14	20	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	9 (17.31)
CPP 250	CAD	14	20	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (75.12)
CPP 250	CAD	14	20	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	9 (46.86), 10 (28.33)
CPP 250	CAD	14	20	LLQLPLGFLYVHHTYVPAPPCTDF TR (441)	10 (36.08)
CPP 250	CAD	14	20	TDCPGDALFDLLR (446)	10 (50.73)
CPP 250	CAD	14	21	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444))	9 (26.19)
CPP 250	CAD	14	22	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (93.79)
CPP 250	CAD	14	23	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (105.81)
CPP 250	CAD	14	24	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	5 (98.45)

10

20

30

【表 2 0 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	CAD	14	25	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	5 (48.99)
CPP 250	対照	1	15	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	10 (59.2)
CPP 250	対照	1	16	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	8 (72.51)
CPP 250	対照	4	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	8 (90.69), 9 (85.19)
CPP 250	対照	4	18	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	9 (76.8), 8 (83.08)
CPP 250	対照	5	23	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	5 (53.3)
CPP 250	対照	6	22	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	6 (60.2)
CPP 250	対照	8	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	7 (60.23)
CPP 250	対照	8	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (31.68)
CPP 250	対照	9	16	DGSPDVTADIGANTPDATK (43 4)	17 (33.83)
CPP 250	対照	9	16	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	17 (12.06)
CPP 250	対照	9	16	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	14 (71.47)
CPP 250	対照	9	16	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	16 (30.41)
CPP 250	対照	9	16	TDCPGDALFDLLR (446)	17 (41.78), 17 (48.63)

10

20

30

【0 1 7 5】

【表 2 1 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	対照	9	17	AGLLRPDYALLGHR (431)	20 (24.32), 20 (45.81), 19 (44.73), 18 (34.42), 15 (36.77), 21 (41.74)
CPP 250	対照	9	17	DGSPDVTTADIGANTPDATK (434)	20 (67.7), 18 (46.72), 20 (43.35), 19 (65.87), 19 (72.55)
CPP 250	対照	9	17	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	15 (9.85), 17 (10.7), 19 (51.11), 20 (23.5), 18 (47.42)
CPP 250	対照	9	17	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	16 (87.36), 18 (70.73), 17 (73.89), 19 (90.97), 15 (71.8)
CPP 250	対照	9	17	GCPDVQASLPDAK (438)	18 (48.62), 21 (32.8), 20 (41.73), 16 (31.99), 20 (42.79)
CPP 250	対照	9	17	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	19 (92.66), 21 (66.84), 17 (95.79), 16 (71.52)
CPP 250	対照	9	17	HTASAWLMSAPNSGPHNR (440)	19 (58.99), 19 (53.78)
CPP 250	対照	9	17	LLQLPLGFLYVHHTYVPAPPCTDF TR (441)	18 (68.66), 17 (62.7)
CPP 250	対照	9	17	QNGAALTSASILAQQVWGTLVLLQ R (442)	18 (68.38), 17 (67.55), 18 (61.98)

10

20

30

【表 2 1 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	対照	9	17	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	16 (79.64), 17 (55.6), 16 (54.85), 18 (64.62)
CPP 250	対照	9	17	SPPTMVDSLLAVTLAGNLGLTFLR (445)	17 (52.85)
CPP 250	対照	9	17	TDCPGDALFDLLR (446)	15 (38.36), 21 (40.36), 18 (40.16), 20 (56.17), 16 (48.2), 21 (42.84), 19 (52.75), 16 (53.26), 17 (50.69), 20 (33.05), 18 (42.86), 20 (36.03)
CPP 250	対照	9	17	WGAAPYR (450)	20 (14.64)
CPP 250	対照	9	17	YHQDTQGWGDIGYSFVVGSDGYVY EGR (451)	17 (52.93)
CPP 250	対照	9	18	AGLLRPDYALLGHR (431)	12 (39.3)
CPP 250	対照	9	18	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	12 (18.54), 12 (13)
CPP 250	対照	9	18	GCPDVQASLPDAK (438)	13 (23.49), 12 (24.16)
CPP 250	対照	9	18	GSQTQSHPDLGTEGCWDQLSAPR (439)	12 (104.35), 11 (73.2)
CPP 250	対照	9	18	TDCPGDALFDLLR (446)	12 (58.89)
CPP 250	対照	9	19	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	12 (39.92)
CPP 250	対照	9	20	TDCPGDALFDLLR (446)	8 (38.69)
CPP 250	対照	10	13	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (37.37)
CPP 250	対照	10	18	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (64.37)

10

20

30

【0 1 7 6】

【表 2 1 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	対照	10	18	GCPDVQASLPDAK (438)	10 (28.97), 11 (18.11)
CPP 250	対照	10	18	TDCPGDALFDLLR (446)	10 (27.46), 9 (43.02)
CPP 250	対照	10	19	AGLLRPDYALLGHR (431)	12 (36.75), 10 (28.03), 10 (31.22), 14 (30.73), 9 (30.92), 13 (38.33), 11 (35.84)
CPP 250	対照	10	19	DGSPDVTTADIGANTPDATK (434)	13 (63.56)
CPP 250	対照	10	19	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	13 (27.41), 12 (40.98), 10 (29.88)
CPP 250	対照	10	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	10 (48.15), 12 (99.08), 9 (69.26), 8 (67.78)
CPP 250	対照	10	19	GCPDVQASLPDAK (438)	13 (37.27), 14 (28), 12 (48.45), 10 (42.15)
CPP 250	対照	10	19	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	12 (73.7), 13 (51.86), 12 (87.68), 9 (53.2)
CPP 250	対照	10	19	HTASAWLMSAPNSGPHNR (440)	12 (37.79), 13 (35.42)
CPP 250	対照	10	19	QNGAALTSASILAQQVWGTLVLLQ R (442)	12 (59.21), 11 (51.85), 13 (13.02)
CPP 250	対照	10	19	RQNGAALTSASILAQQVWGTLVLL QR (443)	12 (68.81), 11 (78.21), 11 (64.77)

10

20

30

【表 2 1 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	対照	10	19	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	13 (61.8), 10 (49.64), 12 (61.56)
CPP 250	対照	10	19	TDCPGDALFDLLR (446)	13 (48.29), 11 (48.87), 12 (53.72), 9 (24.21)
CPP 250	対照	10	19	TPEPRPSLSHLLSQYYGAGVAR (448)	11 (91.64)
CPP 250	対照	10	19	YHQDTQGWGDIGYSFVVGSDGYVY EGR (451)	12 (22.1)
CPP 250	対照	10	20	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	8 (65.13), 9 (82.76)
CPP 250	対照	10	20	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	8 (62.65)
CPP 250	対照	10	20	TDCPGDALFDLLR (446)	8 (48.02), 8 (49.44)
CPP 250	対照	10	22	GSQTQSHPD LGTEGCWDQLSAPR (439)	6 (69.85)
CPP 250	対照	10	22	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	6 (72.4)
CPP 250	対照	10	22	TDCPGDALFDLLR (446)	6 (53.43), 6 (48.73)
CPP 250	対照	10	23	AGLLRPDYALLGHR (431)	6 (26.55)
CPP 250	対照	10	23	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	7 (11.02)
CPP 250	対照	10	23	TDCPGDALFDLLR (446)	6 (20.39)
CPP 250	対照	10	24	EYGVVLAPDGGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	5 (21.4)
CPP 250	対照	10	24	TDCPGDALFDLLR (446)	5 (1.35)
CPP 250	対照	10	25	TDCPGDALFDLLR (446)	5 (24.37)
CPP 250	対照	11	18	AGLLRPDYALLGHR (431)	10 (50.6)

10

20

30

【0 1 7 7】

【表 2 1 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (Olavスコア)
CPP 250	対照	11	18	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	11 (28.27), 12 (24.24), 11 (13.95), 10 (21.87)
CPP 250	対照	11	18	EGKEYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEAGLQGR (436)	12 (68.39)
CPP 250	対照	11	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEAGLQGR (437)	9 (89.66), 11 (82.3), 10 (61.47)
CPP 250	対照	11	18	GCPDVQASLPDAK (438)	11 (48.42), 13 (29.32)
CPP 250	対照	11	18	QNGAALTSASILAQQVWGTLVLLQR (442)	11 (117.3), 12 (63.15), 10 (47.14)
CPP 250	対照	11	18	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	11 (76.66), 10 (79.05)
CPP 250	対照	11	18	TDCPGDALFDLLR (446)	9 (46.56), 11 (61.89), 12 (44.51), 10 (48.71)
CPP 250	対照	11	18	TFTLLDPK (447)	12 (26.35)
CPP 250	対照	11	18	WGAAPYR (450)	12 (16.84)
CPP 250	対照	11	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEAGLQGR (437)	11 (18.14)
CPP 250	対照	11	19	TDCPGDALFDLLR (446)	11 (36.22)
CPP 250	対照	11	22	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEAGLQGR (437)	7 (60.1)
CPP 250	対照	11	22	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (12.97)
CPP 250	対照	11	23	TDCPGDALFDLLR (446)	7 (19.06)

10

20

30

【表 2 1 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 250	対照	12	18	AKSPPTMVDSLLAVTLAGNLGLTF LR (432)	8 (82.1)
CPP 250	対照	12	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	9 (38.78), 7 (48.5 2)
CPP 250	対照	12	18	SLPLLMDSVIQALAELEQK (444)	9 (36.15)
CPP 250	対照	12	18	TDCPGDALFDLLR (446)	9 (34.88)
CPP 250	対照	12	19	AGLLRPDYALLGHR (431)	13 (32.48)
CPP 250	対照	12	19	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	13 (62.24)
CPP 250	対照	12	19	TDCPGDALFDLLR (446)	15 (32.09), 13 (50 .42), 12 (39.71)
CPP 250	対照	13	18	EFTEAFLGCPAIHPR (435)	11 (14.32), 11 (19 .21)
CPP 250	対照	13	18	EYGVVLAPDGSTVAVEPLLAGLEA GLQGR (437)	11 (44.46), 9 (96. 48), 10 (69.83)
CPP 250	対照	13	18	GCPDVQASLPDAK (438)	13 (21.75)
CPP 250	対照	13	18	QNGAALTSASILAQQVWGTLLVLLQ R (442)	9 (34.43)
CPP 250	対照	13	18	TDCPGDALFDLLR (446)	10 (35.34), 11 (59 .33), 12 (20.16)
CPP 250	対照	13	18	TFTLLDPK (447)	12 (19.02), 11 (26 .21)
CPP 250	対照	14	17	GCPDVQASLPDAK (438)	20 (30.4), 19 (14. 56)
CPP 250	対照	14	17	TDCPGDALFDLLR (446)	21 (26.5), 22 (11. 95)
CPP 250	対照	14	17	TFTLLDPK (447)	20 (23.72)
CPP 251	CAD	14	10	FFQSLDGIMFINK (452)	9 (37.77), 8 (49.7 6), 8 (24.57)

10

20

30

【0 1 7 8】

【表 2 1 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 251	CAD	14	12	FFQSLDGIMFINK (452)	6 (10.33), 9 (41.37), 7 (26.22)
CPP 251	CAD	18	11	FFQSLDGIMFINK (452)	8 (50.29)
CPP 251	対照	17	12	FFQSLDGIMFINK (452)	7 (65.27)
CPP 252	CAD	3	13	SCPQWNSLSTCHIR (453)	13 (29.24)
CPP 253	CAD	1	11	AFSAVDTDGNGTINAQELGAALK (454)	24 (83.13)
CPP 254	CAD	9	9	QQMEEQVAQK (455)	9 (26.79)
CPP 255	CAD	18	8	CNNGICIPVTESILTPHIPALDGT R (456)	7 (46.65)
CPP 256	CAD	5	16	KVAILNYGR (457)	15 (17.72)
CPP 257	CAD	3	11	FAVETLICS (458)	8 (14)
CPP 257	CAD	3	12	FAVETLICS (458)	7 (26.61)
CPP 258	CAD	4	3	GQYDEEEMTMQQAK (459)	11 (44.88)
CPP 259	CAD	3	9	VLLAGAPQAQQR (460)	14 (43.84), 13 (30.28)
CPP 259	対照	3	10	VLLAGAPQAQQR (460)	8 (1.32)
CPP 260	CAD	8	21	KLVDTLPPQKPR (462)	9 (15.38), 9 (17.37)
CPP 260	CAD	8	21	LVDTLPPQKPR (463)	9 (15.74)
CPP 260	CAD	9	20	IAQSSLCN (461)	9 (39.61)
CPP 261	CAD	10	11	LSLKPTLTEESVKESAEVEEIVFP R (467)	16 (82.24), 16 (57.41)
CPP 261	CAD	10	11	TGFPEDVYSAVLSK (468)	16 (18.17)
CPP 261	CAD	10	11	VQYESSEPADFKVDEDGMVYAVR (469)	16 (76.71)

10

20

30

【表 2 1 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 261	CAD	10	12	DVHEGQPLLNVK (464)	8 (36.69)
CPP 261	CAD	10	12	TGFPEDVYSAVLSK (468)	9 (46.74)
CPP 261	CAD	10	12	WQVAVK (470)	9 (27.27)
CPP 261	CAD	11	11	ESAEVEEIVFPR (465)	18 (17.58)
CPP 261	CAD	11	11	LSLKPTLTEESVK (466)	18 (69.65)
CPP 261	CAD	11	12	ESAEVEEIVFPR (465)	10 (35.78)
CPP 261	CAD	11	13	VQYESSEPADFKVDEDEGMVYAVR (469)	10 (36.03)
CPP 261	対照	10	11	VQYESSEPADFKVDEDEGMVYAVR (469)	13 (47.3)
CPP 261	対照	11	11	LSLKPTLTEESVK (466)	16 (51.9)
CPP 262	CAD	1	12	FNAPFDVGK (471)	17 (27.15)
CPP 263	CAD	7	12	FYGLQVTGK (473)	10 (21.38)
CPP 263	CAD	8	13	SPQSLSAIAAMQK (474)	8 (39.99), 7 (32.57)
CPP 263	CAD	9	10	SPQSLSAIAAMQK (474)	8 (42.28)
CPP 263	CAD	10	9	FYGLQVTGK (473)	10 (30.6)
CPP 263	CAD	10	10	SPQSLSAIAAMQK (474)	8 (46.27)
CPP 263	CAD	11	10	SPQSLSAIAAMQK (474)	8 (56.62)
CPP 263	CAD	12	9	CGVPDKFGAEIK (472)	6 (19.18)
CPP 263	対照	8	11	FYGLQVTGK (473)	8 (31.71)
CPP 263	対照	11	9	FYGLQVTGK (473)	9 (26.87), 12 (24.21)
CPP 263	対照	11	9	SPQSLSAIAAMQK (474)	12 (31.34)
CPP 264	CAD	11	15	DFNLLQVSEPSEPCVR (475)	18 (27.06), 17 (49.2)
CPP 264	CAD	11	15	LYLDIHNYCVLDK (476)	17 (30.76)
CPP 264	CAD	12	14	DFNLLQVSEPSEPCVR (475)	10 (29.47)

10

20

30

【0 1 7 9】

【表 2 1 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 264	対照	11	15	DFNLLQVSEPSEPCVR (475)	14 (15.97)
CPP 265	CAD	9	12	ITVVDALHEIPVK (480)	8 (16.59)
CPP 265	CAD	10	11	EDAGEYECHASNSQGGASASAK (478)	14 (72.55), 16 (52.37), 15 (79.67)
CPP 265	CAD	11	10	EDAGEYECHASNSQGGASASAK (478)	15 (40.86)
CPP 265	CAD	11	10	TELLPGDRDNLAIQTR (483)	15 (30.06)
CPP 265	CAD	11	11	GTCEQGPSIVTPPK (479)	15 (38.57), 14 (23.42)
CPP 265	CAD	11	11	TELLPGDRDNLAIQTR (483)	15 (40.81), 14 (45.75)
CPP 265	CAD	12	11	AGAAAGGPGVSGVCVCK (477)	15 (56.08), 15 (58.95), 14 (59.54)
CPP 265	CAD	12	11	GTCEQGPSIVTPPK (479)	14 (48.95)
CPP 265	CAD	12	11	ITVVDALHEIPVK (480)	14 (47.32)
CPP 265	CAD	12	11	TELLPGDRDNLAIQTR (483)	15 (34.72)
CPP 265	CAD	13	12	AGAAAGGPGVSGVCVCK (477)	9 (61.13)
CPP 265	CAD	13	12	EDAGEYECHASNSQGGASASAK (478)	9 (66.45)
CPP 265	CAD	13	12	GTCEQGPSIVTPPK (479)	9 (34.19), 9 (13.07)
CPP 265	CAD	13	12	SRYPVCGSDGTTYPGCLR (482)	9 (61.12)

10

20

30

【表 2 1 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 265	CAD	13	12	TELLPGDRDNLAIQTR (483)	9 (42.09)
CPP 265	CAD	15	12	GTCEQGPSIVTPPK (479)	9 (57.3)
CPP 265	CAD	17	13	ITVVDALHEIPVK (480)	8 (35.77)
CPP 265	対照	10	11	AGAAAGGPGVSGVCVCK (477)	12 (13.98)
CPP 265	対照	12	11	AGAAAGGPGVSGVCVCK (477)	10 (53.54)
CPP 265	対照	12	11	GTCEQGPSIVTPPK (479)	11 (36.8), 11 (50.16)
CPP 265	対照	12	11	ITVVDALHEIPVKK (481)	11 (26.03)
CPP 265	対照	12	11	TELLPGDRDNLAIQTR (483)	11 (17.1)
CPP 265	対照	13	11	AGAAAGGPGVSGVCVCK (477)	13 (38.47)
CPP 266	CAD	11	8	DACGCCPMCAR (484)	14 (18.85), 12 (27.28)
CPP 266	CAD	12	9	DACGCCPMCAR (484)	10 (20.47), 10 (26.11)
CPP 266	CAD	13	9	DACGCCPMCAR (484)	13 (34.05)
CPP 266	CAD	13	9	GYCAPGMECVK (485)	13 (25.5)
CPP 267	CAD	13	13	GILGDWSNAISALYCR (486)	10 (31.11)
CPP 267	CAD	15	13	GILGDWSNAISALYCR (486)	10 (21.32), 10 (52.8)
CPP 267	対照	15	11	GILGDWSNAISALYCR (486)	13 (20.75)
CPP 268	CAD	9	12	AAAF LGDIALDEEDLR (487)	9 (32.98), 8 (43.56), 8 (43.81)
CPP 269	CAD	14	10	GDGELSWEHSDGDIFR (488)	9 (39.86)
CPP 269	CAD	15	10	GDGELSWEHSDGDIFR (488)	9 (45.01)
CPP 270	CAD	2	8	AVLDGCSCLVCAR (489)	18 (18.41)
CPP 270	CAD	2	8	DGQIGCVPR (490)	18 (12.21)
CPP 271	CAD	15	27	GTNYLADVFEK (491)	1 (39.39)

10

20

30

【0 1 8 0】

【表 2 2 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 272	CAD	10	28	GTNYLADVFEK (492)	3 (29.06)
CPP 272	CAD	10	28	SIIGMIDMFHK (493)	3 (19.12)
CPP 273	CAD	6	12	ALNCHLPAIIFVTK (494)	10 (31.08), 10 (29.99), 11 (24.57)
CPP 273	CAD	6	12	KALNCHLPAIIFVTK (495)	10 (20)
CPP 273	CAD	6	12	VPEWVNTPTCCCLK (496)	10 (35.38)
CPP 274	CAD	18	26	GLQVALEEFHK (499)	1 (40.18)
CPP 274	CAD	18	26	LVHCPIETQVLR (502)	1 (53.53)
CPP 274	CAD	18	27	GLQVALEEFHK (499)	1 (30.93)
CPP 274	CAD	18	27	HPPVQWAFQETSVESAVDTPFPAG IFVR (500)	1 (89.34)
CPP 274	CAD	18	28	GLQVALEEFHK (499)	1 (40.72), 1 (35.03)
CPP 274	CAD	18	28	HPPVQWAFQETSVESAVDTPFPAG IFVR (500)	1 (98.15)
CPP 274	CAD	18	28	LVHCPIETQVLR (502)	1 (75.01), 1 (32.25), 1 (37.75)
CPP 274	CAD	18	29	AGEDPHSFYFPGQFAFSK (497)	1 (69.25)
CPP 274	CAD	18	29	LGSEDKVLGR (501)	1 (61.75)
CPP 274	CAD	18	30	GLQVALEEFHK (499)	1 (42.71)
CPP 274	対照	18	26	GLQVALEEFHK (499)	1 (11.3)
CPP 274	対照	18	26	LVHCPIETQVLR (502)	1 (49.46), 1 (29.94)
CPP 274	対照	18	27	LVHCPIETQVLR (502)	1 (36.94)
CPP 274	対照	18	28	AGEDPHSFYFPGQFAFSK (497)	1 (37.41)
CPP 274	対照	18	28	LVHCPIETQVLR (502)	1 (76.53)

10

20

30

【表 2 2 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 274	対照	18	30	CLACIK (498)	1 (13.37)
CPP 274	対照	18	30	LVHCPIETQVLR (502)	1 (67.63)
CPP 275	CAD	6	13	VVNNSPQPQNVVFDVQIPK (503)	8 (87.13)
CPP 276	CAD	1	11	VVNNSPQPQNVVFDVQIPK (504)	12 (64.03), 13 (55.2)
CPP 276	CAD	1	12	VVNNSPQPQNVVFDVQIPK (504)	10 (35.36), 18 (39)
CPP 276	対照	1	15	VVNNSPQPQNVVFDVQIPK (504)	7 (61.48), 11 (101.06)
CPP 276	対照	1	16	VVNNSPQPQNVVFDVQIPK (504)	6 (69.21)
CPP 277	CAD	3	12	ANTVQEATFQMELPK (506)	8 (51.11)
CPP 277	CAD	4	13	AEAQAQYSAAVAK (505)	8 (42.53), 10 (21.25)
CPP 277	CAD	4	13	EKNGIDIYSLTVDSR (507)	8 (26.48)
CPP 277	CAD	5	12	ANTVQEATFQMELPK (506)	9 (24.03)
CPP 277	CAD	5	13	FAHTVVTSR (508)	10 (28.38)
CPP 277	対照	3	12	ANTVQEATFQMELPK (506)	10 (53.52)
CPP 277	対照	4	12	ANTVQEATFQMELPK (506)	10 (16.5)
CPP 278	CAD	10	12	ALDQYLMEFNACR (509)	9 (54.15)
CPP 278	CAD	10	12	LGSLGAACEQTQTGAK (510)	9 (79.95)
CPP 278	CAD	10	12	YNPVVIDFEMQPIHEVLR (512)	10 (39.39), 10 (40.42), 11 (40.28), 10 (48.11), 9 (49.36)
CPP 278	対照	10	12	SLKYNPVVIDFEMQPIHEVLR (511)	8 (39.98)

10

20

30

【0 1 8 1】

【表 2 2 2】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 279	CAD	18	20	VSTQNLLLLLTDNEAWNGFVAAAE LPR (513)	7 (46.25)
CPP 279	CAD	18	21	VSTQNLLLLLTDNEAWNGFVAAAE LPR (513)	7 (87.21), 8 (89.6 9)
CPP 279	CAD	18	22	VSTQNLLLLLTDNEAWNGFVAAAE LPR (513)	6 (94.55)
CPP 279	対照	17	21	VSTQNLLLLLTDNEAWNGFVAAAE LPR (513)	8 (49)
CPP 280	CAD	18	24	EFLGENISNFLSLAGNTYQLTR (514)	7 (85.11)
CPP 280	CAD	18	24	WWTQAQAHDLVIK (515)	7 (23.37)
CPP 281	CAD	4	13	QVILTLQPTLVAVGK (516)	19 (27.44)
CPP 282	CAD	15	24	VNDDIIVNWVNETLR (517)	7 (40.2)
CPP 282	CAD	15	24	VNHLYSDSLSDALVIFQLYEK (518)	7 (65.84)
CPP 283	CAD	13	21	ALLLLNPASFSLQTPGGGPLSLR (519)	12 (38.05)
CPP 283	CAD	13	21	AQNDQLGWLWGQSR (520)	11 (40.64), 14 (24 .5)
CPP 284	CAD	9	12	DFALLSLQVPLK (521)	11 (40.79), 12 (34 .43)
CPP 284	CAD	9	12	SCGLHQLLR (523)	11 (34.54)
CPP 284	CAD	9	13	DFALLSLQVPLK (521)	13 (20.54), 14 (29 .64), 12 (25.37)
CPP 284	CAD	9	13	SCGLHQLLR (523)	14 (28.15)
CPP 284	CAD	10	12	DFALLSLQVPLK (521)	12 (39.74)

10

20

30

【表 2 2 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 284	CAD	11	12	TTNIQGINLLFSSR (524)	15 (35.99)
CPP 284	CAD	11	13	TTNIQGINLLFSSR (524)	18 (44.55)
CPP 284	CAD	12	14	GPEVQLVAHSPWLK (522)	10 (45.81)
CPP 284	対照	9	12	SCGLHQLLR (523)	12 (45.25)
CPP 284	対照	11	12	DFALLSLQVPLK (521)	12 (43.62)
CPP 285	CAD	11	19	ILHVFHGLLPGLVK (525)	9 (53.16), 9 (36.32)
CPP 285	CAD	11	19	LPGTYVVVLK (526)	9 (49.54)
CPP 285	CAD	11	19	MSGDLLELALK (527)	9 (49.94), 9 (42.67)
CPP 285	CAD	12	20	ILHVFHGLLPGLVK (525)	6 (62.17), 7 (52.35), 5 (45.35)
CPP 285	CAD	12	20	LPGTYVVVLK (526)	7 (36.78)
CPP 285	CAD	12	20	MSGDLLELALK (527)	6 (56.92), 7 (44.15), 5 (62.9), 8 (38.42)
CPP 285	CAD	12	20	SEEDGLAEAPHGTTATFHR (528)	6 (44.12)
CPP 285	CAD	14	20	ILHVFHGLLPGLVK (525)	8 (11.25), 8 (28.49)
CPP 285	対照	14	18	LPGTYVVVLK (526)	9 (48.96)
CPP 285	対照	14	18	MSGDLLELALK (527)	9 (40.25)
CPP 286	CAD	7	12	TGLQEVEVK (530)	12 (29.68)
CPP 286	CAD	9	12	TGLQEVEVK (530)	10 (32.87)
CPP 286	CAD	10	12	SSLSVPYVIVPLK (529)	12 (38.6), 11 (33.28)
CPP 286	CAD	10	12	TGLQEVEVK (530)	12 (30.61)
CPP 286	対照	8	12	SSLSVPYVIVPLK (529)	8 (32.17)
CPP 286	対照	8	12	TGLQEVEVK (530)	8 (38.17)
CPP 287	CAD	5	10	NQVVIAAGR (532)	7 (18.37)
CPP 287	CAD	5	11	LSGALHVSLSGSD (531)	7 (14.1)
CPP 287	CAD	5	11	NQVVIAAGR (532)	7 (29.69)
CPP 288	CAD	2	10	QVPGFGAADALGNR (533)	12 (14.07)

10

20

30

40

【表 2 2 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 288	CAD	3	11	QVPGFGAADALGNR (533)	14 (21.57), 14 (36.66), 15 (11.72)
CPP 288	CAD	3	11	VGEAAHALGNTGHEIGR (534)	13 (57.35), 14 (80.05), 15 (30.04)
CPP 288	CAD	4	10	QVPGFGAADALGNR (533)	12 (30.51)
CPP 288	CAD	5	11	QVPGFGAADALGNR (533)	11 (17.8), 12 (18.07)
CPP 288	対照	3	12	QVPGFGAADALGNR (533)	7 (20.57), 7 (28.4)
CPP 288	対照	3	12	VSEALGQGTR (535)	7 (52.56)
CPP 289	CAD	3	11	QVPGFGAADALGNR (537)	15 (11.72)
CPP 289	CAD	3	11	QVPGFGVADALGNR (538)	16 (18.55), 15 (19.44)
CPP 289	CAD	3	11	VGEAAHALGNTGHEIGR (539)	15 (30.04)
CPP 289	対照	3	12	AIGKEAGGAAGSK (536)	8 (20.65)
CPP 289	対照	3	12	QVPGFGVADALGNR (538)	8 (20.84), 8 (47.84)
CPP 289	対照	3	12	VGEAAHALGNTGHEIGR (539)	8 (11.37)
CPP 290	CAD	8	20	DTDTGALLFIGK (541)	8 (31.44)
CPP 290	CAD	9	21	DTDTGALLFIGK (541)	9 (40.06)
CPP 290	CAD	9	23	ALYYDLISSPDIHGTYK (540)	7 (36.64)
CPP 290	CAD	9	23	DTDTGALLFIGK (541)	7 (36.05), 9 (28.96)
CPP 290	CAD	10	22	ALYYDLISSPDIHGTYK (540)	8 (52.98)
CPP 290	CAD	10	22	DTDTGALLFIGK (541)	8 (46.92)
CPP 290	CAD	10	22	EIPDEISILLLGVAHFK (542)	8 (42.61), 9 (24.64)

10

20

30

【表 2 2 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 290	CAD	10	22	IAQLPLTGSMSTIFFLPLK (544)	8 (22.35)
CPP 290	CAD	10	22	KTSLEDFYLDEER (545)	8 (35.02)
CPP 290	CAD	10	22	LAAAVSNFGYDLYR (546)	8 (49.73), 8 (57.76), 9 (44.39)
CPP 290	CAD	10	22	LDLQEINNWWQAQMK (547)	8 (47.85), 9 (30.97)
CPP 290	CAD	10	22	LQSLFDSPDFSK (548)	8 (46.18), 9 (39.2), 10 (15.39)
CPP 290	CAD	10	22	SSMSPTTNVLLSPLSVATALSALS LGAEQR (549)	8 (31.89)
CPP 290	CAD	10	22	TSLEDFYLDEER (550)	8 (50.96), 9 (22.59)
CPP 290	CAD	10	23	LQSLFDSPDFSK (548)	12 (26.54)
CPP 290	CAD	11	21	DTDTGALLFIGK (541)	12 (31.02)
CPP 290	対照	9	19	LQSLFDSPDFSK (548)	13 (27.57)
CPP 290	対照	9	20	DTDTGALLFIGK (541)	13 (39.61)
CPP 290	対照	9	20	EIPDEISILLGVAHFK (542)	14 (34.95)
CPP 290	対照	9	20	ELLDVTAPQK (543)	13 (30.29), 14 (36.24)
CPP 290	対照	9	20	LAAAVSNFGYDLYR (546)	13 (52.29)
CPP 290	対照	9	20	LDLQEINNWWQAQMK (547)	13 (40.65), 14 (54.77)
CPP 290	対照	9	20	LQSLFDSPDFSK (548)	13 (68.61), 13 (46.52), 14 (45.95)
CPP 290	対照	9	20	TSLEDFYLDEER (550)	16 (13.3)
CPP 290	対照	10	21	DTDTGALLFIGK (541)	10 (31.02)
CPP 290	対照	10	22	IAQLPLTGSMSTIFFLPLK (544)	7 (61.94)

10

20

30

【0 1 8 3】

【表 2 2 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 290	対照	10	22	LQSLFDSPDFSK (548)	7 (58.33)
CPP 290	対照	10	22	YGLDSDLCK (551)	7 (10.2)
CPP 290	対照	11	19	DTDTGALLFIGK (541)	9 (21.96)
CPP 291	CAD	16	8	FLNVLSPR (558)	8 (26.13)
CPP 291	CAD	17	12	CQPSPDEARPLQALLDGR (553)	8 (20.02)
CPP 291	CAD	18	6	FLNVLSPR (558)	9 (18.9)
CPP 291	CAD	18	6	GFCWCVDK (560)	9 (28.58)
CPP 291	CAD	18	6	YGQPLPGYTTK (567)	9 (27.96)
CPP 291	CAD	18	7	FLNVLSPR (558)	8 (27.43), 10 (19.1), 10 (25.54), 11 (22.3), 12 (21.67), 13 (25.45), 14 (23.11), 15 (22.92), 16 (21.66), 17 (21.05), 18 (19.85), 21 (13.83)
CPP 291	CAD	18	7	GFCWCVDK (560)	9 (25.83), 9 (24.73), 10 (28.58), 11 (28.58)
CPP 291	CAD	18	7	GVHIPNCDK (562)	9 (17.36), 10 (21.73)
CPP 291	CAD	18	7	GVHIPNCDKK (563)	9 (14.96), 10 (14.51), 10 (31.01), 12 (22.67), 13 (16.22)
CPP 291	CAD	18	7	RGFCWCVDK (565)	9 (21.8)

10

20

30

【表 2 2 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	CAD	18	7	YGQPLPGYTTK (567)	8 (37.43), 9 (15.86), 10 (21.65), 11 (24.09), 12 (28.16), 13 (21.6)
CPP 291	CAD	18	8	EMEDTLNHLK (554)	7 (54.45), 8 (42.6)
CPP 291	CAD	18	8	FLNVLSPR (558)	6 (18.25), 7 (26.19), 7 (25.05), 8 (12.78), 12 (29.46)
CPP 291	CAD	18	8	GFCWCVDK (560)	6 (24.72), 6 (20.12), 7 (22.45), 7 (16.9), 8 (21.55)
CPP 291	CAD	18	8	GVHIPNCDKK (563)	6 (19.27)
CPP 291	CAD	18	8	YGQPLPGYTTK (567)	6 (16.68), 7 (26.13), 7 (31.76), 8 (25.43), 9 (28.78)
CPP 291	CAD	18	9	FLNVLSPR (558)	8 (18.84)
CPP 291	CAD	18	9	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	8 (20.68)
CPP 291	CAD	18	9	RETEYGPCR (564)	8 (30.04)
CPP 291	CAD	18	9	YGQPLPGYTTK (567)	7 (14.68), 8 (30.78)
CPP 291	CAD	18	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	10 (32.97)
CPP 291	CAD	18	11	EMEDTLNHLK (554)	6 (53.56), 7 (37.73), 7 (27.17), 7 (48.48), 10 (45.24)
CPP 291	CAD	18	11	FLNVLSPR (558)	6 (36.27), 7 (25.37), 9 (19.29)
CPP 291	CAD	18	11	GASSGGLGPVVR (559)	9 (47.44)
CPP 291	CAD	18	11	GFCWCVDK (560)	6 (30.82), 7 (28.19), 10 (25.54)

10

20

30

【0 1 8 4】

40

【表 2 2 8】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	CAD	18	11	YGQPLPGYTTK (567)	7 (33.36), 9 (30.46), 10 (38.7)
CPP 291	CAD	18	12	GFCWCVDK (560)	4 (27.07), 4 (34.88)
CPP 291	CAD	18	12	YGQPLPGYTTK (567)	3 (29.14), 5 (27.53)
CPP 291	CAD	18	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	7 (28.99)
CPP 291	CAD	18	13	EMEDTLNHLK (554)	5 (43.9), 7 (30.18)
CPP 291	CAD	18	13	EMEDTLNHLKFLNVLSR (555)	4 (36.86)
CPP 291	CAD	18	13	FLNVLSR (558)	5 (11.97)
CPP 291	CAD	18	13	GFCWCVDK (560)	4 (22.13), 5 (22.08), 5 (18.06)
CPP 291	CAD	18	13	RGFCWCVDK (565)	4 (20.66)
CPP 291	CAD	18	13	YGQPLPGYTTK (567)	4 (31.7), 7 (21.74)
CPP 291	CAD	18	14	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	5 (27.6)
CPP 291	CAD	18	14	EMEDTLNHLK (554)	3 (42.1), 3 (33.13)
CPP 291	CAD	18	14	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	5 (93.01)
CPP 291	CAD	18	14	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	3 (52.55)
CPP 291	CAD	18	14	GVHIPNCDKK (563)	3 (22.4)
CPP 291	CAD	18	14	YGQPLPGYTTK (567)	3 (28.51)
CPP 291	CAD	18	15	EMEDTLNHLK (554)	4 (58.09)
CPP 291	CAD	18	15	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	5 (62.47), 6 (99.06), 6 (75.53)

10

20

30

【表 2 2 9】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	CAD	18	15	FLNVLSPR (558)	3 (21.62)
CPP 291	CAD	18	15	GFCWCVDKYGGQPLPGYTTK (561)	3 (41.89)
CPP 291	CAD	18	15	YGQPLPGYTTK (567)	4 (26.71)
CPP 291	CAD	18	16	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	4 (67.53)
CPP 291	CAD	18	16	GFCWCVDK (560)	2 (18.18)
CPP 291	CAD	18	16	GFCWCVDKYGGQPLPGYTTK (561)	2 (46.62)
CPP 291	CAD	18	16	YGQPLPGYTTK (567)	1 (38.28)
CPP 291	CAD	18	17	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	4 (80.17)
CPP 291	CAD	18	17	FLNVLSPR (558)	2 (23.93)
CPP 291	CAD	18	17	GFCWCVDK (560)	2 (20.73), 2 (22.16)
CPP 291	CAD	18	17	GVHIPNCDKK (563)	2 (23.29), 2 (24.28)
CPP 291	CAD	18	17	YGQPLPGYTTK (567)	1 (39.84), 2 (42.23)
CPP 291	CAD	18	18	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	2 (23.14), 2 (15.26)
CPP 291	CAD	18	19	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	2 (52.46), 3 (50.45)
CPP 291	CAD	18	19	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	2 (117.95), 3 (102.77), 3 (55.89)
CPP 291	CAD	18	19	FLNVLSPR (558)	1 (24.66), 2 (26.44)
CPP 291	CAD	18	19	GASSGGLGPVVR (559)	2 (28.89), 3 (42.93)
CPP 291	CAD	18	19	GVHIPNCDKK (563)	1 (17.71)
CPP 291	CAD	18	19	YGQPLPGYTTK (567)	1 (18.83)
CPP 291	CAD	18	20	YGQPLPGYTTK (567)	1 (35.51)

10

20

30

40

【 0 1 8 5 】

【表 2 3 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	CAD	18	21	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	1 (58.57)
CPP 291	CAD	18	21	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	1 (54.81)
CPP 291	対照	17	8	EMEDTLNHLK (554)	8 (38.72)
CPP 291	対照	17	9	EMEDTLNHLK (554)	7 (33.54)
CPP 291	対照	17	9	FLNVLSPR (558)	7 (26.72)
CPP 291	対照	17	9	YGQPLPGYTTK (567)	7 (20.33)
CPP 291	対照	17	13	FLNVLSPR (558)	4 (13.57)
CPP 291	対照	18	7	FLNVLSPR (558)	8 (19.43)
CPP 291	対照	18	7	GFCWCVDK (560)	9 (22.42), 10 (26.15), 11 (16.29)
CPP 291	対照	18	7	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	9 (22.8), 10 (58.1)
CPP 291	対照	18	7	GVHIPNCDKK (563)	10 (25.74)
CPP 291	対照	18	7	RETEYGPCR (564)	9 (28.47)
CPP 291	対照	18	7	YGQPLPGYTTK (567)	8 (31.52), 9 (24.36), 10 (32.31), 10 (34.66)
CPP 291	対照	18	8	EMEDTLNHLK (554)	7 (44.17), 7 (30.73)
CPP 291	対照	18	8	EMEDTLNHLKFLNVLSPR (555)	8 (55.35), 8 (14.25)
CPP 291	対照	18	8	FLNVLSPR (558)	7 (26.4)
CPP 291	対照	18	8	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	7 (33.92), 7 (53.72)
CPP 291	対照	18	8	GVHIPNCDKK (563)	7 (23.72)

10

20

30

【表 2 3 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	対照	18	9	EMEDTLNHLK (554)	7 (35.31), 7 (39.15), 8 (41.49)
CPP 291	対照	18	9	FLNVLSPR (558)	8 (15.91)
CPP 291	対照	18	9	GFCWCVDK (560)	7 (22.3)
CPP 291	対照	18	9	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	8 (57.95)
CPP 291	対照	18	10	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	9 (50.35)
CPP 291	対照	18	10	EPGCGCCLTLCALSEGQPCGIYTER (556)	9 (49.88)
CPP 291	対照	18	10	GFCWCVDK (560)	9 (15.26)
CPP 291	対照	18	10	YGQPLPGYTTK (567)	9 (26.47)
CPP 291	対照	18	11	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	11 (26.29), 12 (36.22)
CPP 291	対照	18	11	EMEDTLNHLK (554)	6 (39.84)
CPP 291	対照	18	11	FLNVLSPR (558)	5 (18.4)
CPP 291	対照	18	11	GFCWCVDK (560)	5 (27.31), 5 (19.01), 6 (20.38), 6 (10.73)
CPP 291	対照	18	11	GFCWCVDKYGQPLPGYTTK (561)	5 (47.82)
CPP 291	対照	18	11	SAGSVESPSVSSTHR (566)	11 (19.18)
CPP 291	対照	18	11	YGQPLPGYTTK (567)	6 (40.29)
CPP 291	対照	18	12	EMEDTLNHLK (554)	5 (33.45), 7 (7.7)
CPP 291	対照	18	12	ETeyGPCR (557)	5 (15.54)
CPP 291	対照	18	12	FLNVLSPR (558)	4 (27.75)

10

20

30

【0 1 8 6】

【表 2 3 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	対照	18	12	GFCWCVDK (560)	4 (13.26), 5 (22.2)
CPP 291	対照	18	12	GVHIPNCDK (562)	5 (14.98)
CPP 291	対照	18	12	GVHIPNCDKK (563)	4 (22.63)
CPP 291	対照	18	12	RGFCWCVDK (565)	4 (18.84)
CPP 291	対照	18	12	YGQPLPGYTTK (567)	4 (29.82), 5 (37.97), 7 (27.06)
CPP 291	対照	18	13	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	7 (23.21)
CPP 291	対照	18	13	EMEDTLNHLK (554)	4 (31.24), 5 (42.5), 5 (54.26), 7 (37.18)
CPP 291	対照	18	13	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	7 (98.13)
CPP 291	対照	18	13	GASSGGLGPVVR (559)	7 (37.15)
CPP 291	対照	18	13	GFCWCVDK (560)	4 (21.22)
CPP 291	対照	18	13	GVHIPNCDKK (563)	4 (22.58), 5 (16.62)
CPP 291	対照	18	13	YGQPLPGYTTK (567)	7 (22.99)
CPP 291	対照	18	14	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	6 (107.63)
CPP 291	対照	18	14	GASSGGLGPVVR (559)	6 (18.42)
CPP 291	対照	18	14	GFCWCVDK (560)	3 (23.39), 3 (26.69)
CPP 291	対照	18	14	GVHIPNCDKK (563)	3 (31.21)
CPP 291	対照	18	14	YGQPLPGYTTK (567)	3 (26.93)
CPP 291	対照	18	17	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	4 (13.96)
CPP 291	対照	18	17	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	4 (31.9), 4 (35.76)

10

20

30

【表 2 3 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 291	対照	18	17	FLNVLSPR (558)	2 (18.21), 4 (21.57)
CPP 291	対照	18	17	YGQPLPGYTTK (567)	2 (17.16)
CPP 291	対照	18	18	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	2 (57.65), 3 (55.39)
CPP 291	対照	18	18	EPGCGCCLTCALSEGQPCGIYTER (556)	2 (17.3)
CPP 291	対照	18	18	FLNVLSPR (558)	2 (26.96), 3 (16.14)
CPP 291	対照	18	18	YGQPLPGYTTK (567)	2 (25.95)
CPP 291	対照	18	19	YGQPLPGYTTK (567)	3 (22.21)
CPP 291	対照	18	21	ALAQCAPPPAVCAELVR (552)	1 (50.46)
CPP 292	CAD	10	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	9 (30.04), 10 (45.84)
CPP 292	CAD	11	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	9 (51.2), 13 (55.66)
CPP 292	CAD	12	10	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	7 (62.1)
CPP 292	CAD	13	10	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	8 (66.98), 7 (84.09)
CPP 292	CAD	14	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	9 (83.53), 10 (63.83), 8 (71.69)
CPP 292	CAD	14	10	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	8 (63.82), 7 (75.88)
CPP 292	CAD	15	10	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	7 (47.34), 7 (56.49)

10

20

30

【 0 1 8 7 】

【表 2 3 4】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 292	対照	7	8	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	10 (42.63)
CPP 292	対照	10	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	8 (83.72)
CPP 292	対照	11	7	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	13 (56.77)
CPP 292	対照	11	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	11 (42.21)
CPP 292	対照	12	9	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	8 (59.06)
CPP 292	対照	13	8	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	8 (73.64)
CPP 292	対照	14	8	NEDKDPAFTALLTTQTQVQR (568)	9 (59.71), 8 (68.94), 9 (17.31)
CPP 293	CAD	9	15	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (31.21)
CPP 293	CAD	10	11	DGWQFWSPSTFR (571)	12 (34.95), 12 (11.63), 14 (44.26)
CPP 293	CAD	10	12	AWFLESK (569)	10 (32.52)
CPP 293	CAD	10	12	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (52.76), 10 (41.39), 10 (32.45), 11 (37.12), 11 (49.43)
CPP 293	CAD	10	12	DLGPLTK (572)	8 (30.61), 10 (32.63)
CPP 293	CAD	10	13	AWFLESK (569)	11 (17.26)
CPP 293	CAD	10	13	DGWQFWSPSTFR (571)	10 (43.38), 11 (52.51), 11 (56.05)
CPP 293	CAD	10	13	GFMQTYDDHLR (574)	10 (45.64)

10

20

30

【表 2 3 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	CAD	10	14	AWFLESK (569)	9 (19.25)
CPP 293	CAD	10	14	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (46.39)
CPP 293	CAD	10	14	DLGPLTK (572)	8 (19.67)
CPP 293	CAD	10	14	GFMQTYDDHLR (574)	8 (26.49)
CPP 293	CAD	10	16	AWFLESK (569)	8 (18.85)
CPP 293	CAD	10	16	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (30.04)
CPP 293	CAD	10	17	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (18.6), 8 (52.12), 9 (53.71)
CPP 293	CAD	10	17	DLGPLTK (572)	8 (30.99)
CPP 293	CAD	10	17	GFMQTYDDHLR (574)	9 (43.13), 9 (46.6)
CPP 293	CAD	11	10	DGWQFWSPSTFR (571)	13 (20.93)
CPP 293	CAD	11	11	AWFLESK (569)	13 (27.32), 14 (15.06), 14 (25.45), 16 (12.42), 17 (13.4)
CPP 293	CAD	11	11	DGWQFWSPSTFR (571)	12 (38.89), 12 (39.84), 14 (40.95), 15 (17.84), 16 (20.48), 17 (47.54)
CPP 293	CAD	11	12	AWFLESK (569)	11 (23.55)
CPP 293	CAD	11	12	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (56.58), 11 (46.76)
CPP 293	CAD	11	12	DLGPLTK (572)	9 (26.38)
CPP 293	CAD	11	12	GFMQTYDDHLR (574)	12 (52.66)
CPP 293	CAD	11	13	AWFLESK (569)	9 (12.58), 9 (28.57), 10 (26.04), 11 (18.55), 11 (24.06), 12 (10.27), 12 (19.4), 13 (18.73)

10

20

30

【表 2 3 6】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	CAD	11	13	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (27.97), 9 (27.46), 10 (23.29), 10 (39.94), 10 (32.75), 11 (35.04), 11 (24.76), 12 (29.34), 12 (37.3), 13 (28.08), 14 (43.67), 15 (19.54)
CPP 293	CAD	11	13	DLGPLTK (572)	14 (25.93)
CPP 293	CAD	11	13	GFMQTYDDHLR (574)	10 (48.51), 10 (27.4), 11 (33.14), 11 (42.27), 11 (37.1), 12 (29.94), 14 (25.15)
CPP 293	CAD	11	14	AWFLESK (569)	7 (8.7), 8 (30.28)
CPP 293	CAD	11	14	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (5.32), 8 (35.14), 8 (33.68), 9 (40.74)
CPP 293	CAD	11	14	GFMQTYDDHLR (574)	8 (55.75), 8 (43.5)
CPP 293	CAD	11	15	AWFLESK (569)	9 (21.55), 10 (19.89)
CPP 293	CAD	11	15	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (26.99), 11 (37.55), 12 (39.02), 13 (65.39), 14 (48.6)
CPP 293	CAD	11	15	GFMQTYDDHLR (574)	7 (34.49), 9 (25.95), 11 (23.43), 13 (30.21), 13 (48.74), 14 (23.16)

10

20

30

【表 2 3 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	CAD	11	16	AWFLESK (569)	9 (10.69)
CPP 293	CAD	11	16	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (46.88), 7 (56.42), 9 (38.08)
CPP 293	CAD	11	16	GFMQTYDDHLR (574)	10 (32.92)
CPP 293	CAD	11	17	AWFLESK (569)	9 (10.71), 9 (23.01), 9 (13.2), 10 (17.06)
CPP 293	CAD	11	17	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (29.43), 9 (34.96)
CPP 293	CAD	11	17	DLGPLTK (572)	9 (25.49)
CPP 293	CAD	11	17	GFMQTYDDHLR (574)	9 (44.54), 9 (43.37), 9 (34.06), 10 (22.18), 10 (29.87), 10 (44.16)
CPP 293	CAD	11	17	WSLVR (578)	10 (23.18)
CPP 293	CAD	11	18	DGWQFWSPSTFR (571)	6 (16.54)
CPP 293	CAD	11	19	AWFLESK (569)	7 (18.55)
CPP 293	CAD	11	19	GFMQTYDDHLR (574)	7 (22.27)
CPP 293	CAD	12	11	AWFLESK (569)	13 (25.79)
CPP 293	CAD	12	12	AWFLESK (569)	8 (25.91), 10 (23.87)
CPP 293	CAD	12	12	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (40.65), 8 (50.01), 9 (54.6), 9 (45.25), 12 (22.31)
CPP 293	CAD	12	12	DLGPLTK (572)	9 (30.99), 10 (14.96)
CPP 293	CAD	12	13	AWFLESK (569)	13 (14.15), 14 (16.07)
CPP 293	CAD	12	13	DGWQFWSPSTFR (571)	13 (33.76), 13 (40.51), 14 (52.61)
CPP 293	CAD	12	13	GFMQTYDDHLR (574)	12 (27.27), 13 (34.02), 13 (61.18), 13 (31.21), 13 (37.46), 14 (16)
CPP 293	CAD	12	17	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (44.11)

10

20

30

40

【表 2 3 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	CAD	13	12	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (35.61), 9 (13.29)
CPP 293	CAD	13	13	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (36.87)
CPP 293	CAD	13	14	GFMQTYDDHLR (574)	7 (58.15)
CPP 293	CAD	13	15	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (27.67)
CPP 293	CAD	13	15	ELLETVVNR (573)	9 (25.7)
CPP 293	CAD	13	17	GFMQTYDDHLR (574)	9 (39.73)
CPP 293	対照	10	12	AWFLESKDSLLK (570)	8 (30.1)
CPP 293	対照	10	12	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (17.47), 7 (42.98), 8 (57.06), 8 (33.43), 9 (46.26)
CPP 293	対照	10	12	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	8 (41.98)
CPP 293	対照	10	12	TRDGWQFWSPSTFR (577)	8 (60.1), 8 (48.63)
CPP 293	対照	10	13	AWFLESKDSLLK (570)	8 (31.07)
CPP 293	対照	10	13	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (35.38), 9 (35.49), 10 (26.95)
CPP 293	対照	10	13	GFMQTYDDHLR (574)	9 (55.2)
CPP 293	対照	10	13	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	8 (47.16), 9 (36.98)
CPP 293	対照	10	14	AWFLESK (569)	7 (6.55), 8 (26.47)
CPP 293	対照	10	14	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (39.67), 8 (27.03), 8 (37.1)
CPP 293	対照	10	14	GFMQTYDDHLR (574)	6 (20.1), 8 (52.36)
CPP 293	対照	10	14	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	7 (67.8), 7 (44.55), 8 (48.24)

10

20

30

【表 2 3 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	対照	10	15	AWFLESK (569)	8 (30.15)
CPP 293	対照	10	15	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (24.31), 9 (18.8)
CPP 293	対照	10	16	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (47.12)
CPP 293	対照	10	17	AWFLESK (569)	7 (9.57)
CPP 293	対照	10	17	DGWQFWSPSTFR (571)	7 (40.61), 7 (7.53), 8 (40.63), 9 (39.56), 9 (31.03)
CPP 293	対照	10	17	DLGPLTK (572)	7 (22.07), 9 (30.65)
CPP 293	対照	10	17	GFMQTYDDHLR (574)	7 (41.28), 8 (47.71), 9 (40.85), 9 (38.81)
CPP 293	対照	10	17	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	9 (47.81)
CPP 293	対照	11	11	AWFLESK (569)	11 (23.51), 12 (24.39), 14 (23.79)
CPP 293	対照	11	11	DGWQFWSPSTFR (571)	11 (18.93), 12 (17.7)
CPP 293	対照	11	12	AWFLESK (569)	8 (30.21)
CPP 293	対照	11	12	AWFLESKDSLK (570)	9 (39.57)
CPP 293	対照	11	12	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (46.35), 9 (45.45), 9 (44.58), 9 (26.08), 10 (44.82)
CPP 293	対照	11	12	GFMQTYDDHLR (574)	8 (19.27)
CPP 293	対照	11	13	AWFLESK (569)	11 (19.19), 11 (16.09), 12 (15.02)
CPP 293	対照	11	13	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (34.08), 10 (38.35), 10 (48.19), 11 (53.67), 11 (60.74), 12 (42.02)

10

20

30

【0 1 9 0】

40

【表 2 4 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	対照	11	13	DLGPLTK (572)	8 (20.93), 11 (31.8), 12 (24.77)
CPP 293	対照	11	13	GFMQTYDDHLR (574)	8 (29.83), 9 (54.37), 11 (18.19), 11 (36.85), 11 (49.5)
CPP 293	対照	11	13	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	9 (65.77), 9 (54.13), 10 (50.97), 10 (48.94), 12 (36.85), 12 (49.07), 12 (55.57), 13 (38.89), 13 (41.33)
CPP 293	対照	11	13	KTHSLCPR (576)	8 (34.81)
CPP 293	対照	11	13	TRDGWQFWSPSTFR (577)	9 (21.84), 10 (36), 10 (16.26), 12 (43.28)
CPP 293	対照	11	13	WSLVR (578)	11 (20.63)
CPP 293	対照	11	14	AWFLESK (569)	8 (12.42)
CPP 293	対照	11	15	AWFLESK (569)	10 (28.07)
CPP 293	対照	11	15	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (59.72), 9 (45.72), 9 (27.22), 9 (53.9), 11 (43.24)
CPP 293	対照	11	16	AWFLESK (569)	8 (28.49)
CPP 293	対照	11	16	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (40.66)
CPP 293	対照	11	16	GFMQTYDDHLR (574)	8 (50.45), 9 (66.77), 9 (29.7)
CPP 293	対照	11	16	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	9 (46.98)

10

20

30

【表 2 4 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 293	対照	12	11	AWFLESKDSLLK (570)	9 (17.62)
CPP 293	対照	12	13	AWFLESKDSLLK (570)	9 (16.42)
CPP 293	対照	12	13	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (18.94), 10 (39.63)
CPP 293	対照	12	13	GFMQTYDDHLR (574)	8 (3.13), 8 (49.88)
CPP 293	対照	12	13	TRDGWQFWSPSTFR (577)	9 (37.21)
CPP 293	対照	12	14	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (41.66), 8 (25.64), 8 (34.43), 8 (25.93)
CPP 293	対照	12	14	DLGPLTK (572)	8 (24.34)
CPP 293	対照	12	14	GFMQTYDDHLR (574)	8 (32.3)
CPP 293	対照	12	14	GFMQTYDDHLRDLGPLTK (575)	7 (77.69)
CPP 293	対照	12	16	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (29.34), 9 (17.79)
CPP 293	対照	12	16	GFMQTYDDHLR (574)	9 (17.03)
CPP 293	対照	13	12	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (42.41)
CPP 293	対照	13	13	DGWQFWSPSTFR (571)	9 (34.61)
CPP 293	対照	13	13	GFMQTYDDHLR (574)	8 (39.23), 9 (34.18), 9 (56.41)
CPP 293	対照	13	14	DGWQFWSPSTFR (571)	8 (35.67)
CPP 293	対照	13	14	GFMQTYDDHLR (574)	8 (34.82), 8 (31.78)
CPP 293	対照	13	15	ELLETVVNR (573)	9 (22.7)
CPP 293	対照	13	15	GFMQTYDDHLR (574)	9 (27.44)
CPP 293	対照	13	16	AWFLESK (569)	8 (10.94)
CPP 293	対照	13	16	GFMQTYDDHLR (574)	8 (12.88)

10

20

30

【0 1 9 1】

【表 2 4 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 294	CAD	1	19	AEMADQAAAWLTR (579)	15 (43.21), 16 (51.72), 15 (47.53), 16 (29.16), 13 (30.3), 18 (36.87)
CPP 294	CAD	1	19	STQDTVIALDALSAWIASHTTEER (580)	13 (21.25), 15 (71.6), 16 (22.1), 18 (16.63)
CPP 294	対照	1	22	AEMADQAAAWLTR (579)	8 (42.04)
CPP 295	CAD	15	17	DWFSETFR (581)	12 (26.42)
CPP 295	CAD	15	17	ESLSSYWESAK (584)	12 (32.4)
CPP 295	CAD	15	17	LKEFGNTLEDK (586)	12 (59.1)
CPP 295	CAD	15	17	TPDVSSALDK (587)	12 (44.48)
CPP 295	CAD	15	17	TYLPAVDEK (588)	12 (22.88)
CPP 295	CAD	16	17	DWFSETFR (581)	19 (24.98)
CPP 295	CAD	16	17	EFGNTLEDK (582)	19 (21.67)
CPP 295	CAD	16	17	ELLETVVNR (583)	19 (21.8)
CPP 295	CAD	16	17	ESLSSYWESAK (584)	19 (28.24)
CPP 295	CAD	16	17	EWFSETFQK (585)	19 (28.28)
CPP 295	CAD	16	17	LKEFGNTLEDK (586)	19 (50.04)
CPP 295	CAD	16	17	TPDVSSALDK (587)	19 (39.51)
CPP 295	対照	16	18	DWFSETFR (581)	7 (30.06)
CPP 295	対照	16	18	EFGNTLEDK (582)	7 (13.48)
CPP 295	対照	16	18	ELLETVVNR (583)	7 (32.55)
CPP 295	対照	16	18	EWFSETFQK (585)	7 (26.4)
CPP 295	対照	16	18	TPDVSSALDK (587)	7 (44.36)
CPP 296	CAD	10	23	EVQPVELPNCNLVK (589)	7 (41.54)

10

20

30

【表 2 4 3】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 296	CAD	10	23	GIETGSEDLEILPNGLAFISSGLK (590)	7 (60.02)
CPP 296	CAD	10	23	ILLMDLNEEDPTVLELGITGSK (592)	7 (58.82)
CPP 296	CAD	10	23	YVYIAELLAHK (594)	7 (33.17)
CPP 296	CAD	11	22	GIETGSEDLEILPNGLAFISSGLK (590)	7 (46.65)
CPP 296	CAD	11	22	IFFYDSENPPASEVLR (591)	7 (42.21)
CPP 296	CAD	11	22	VVAEGFDFANGINISPDGK (593)	7 (49.92)
CPP 296	CAD	11	22	YVYIAELLAHK (594)	7 (16.97)
CPP 296	対照	11	22	GIETGSEDLEILPNGLAFISSGLK (590)	7 (56.87)
CPP 296	対照	11	22	IFFYDSENPPASEVLR (591)	7 (18.44)
CPP 297	CAD	8	8	CFETVYDGYSK (595)	7 (44.38)
CPP 297	CAD	8	9	CFETVYDGYSK (595)	7 (35.65), 7 (53.67)
CPP 297	CAD	8	9	CPAMVAYCMTR (596)	7 (20.16)
CPP 297	CAD	8	10	CFETVYDGYSK (595)	6 (18.76)
CPP 298	CAD	4	4	DSGGQTSAGCPSGWLGR (597)	12 (53.93)
CPP 298	CAD	13	2	DSGGQTSAGCPSGWLGR (597)	10 (16.99), 7 (41.3)
CPP 298	CAD	14	2	DSGGQTSAGCPSGWLGR (597)	13 (53.55)
CPP 298	対照	14	3	DSGGQTSAGCPSGWLGR (597)	7 (24.05)
CPP 299	CAD	4	23	KMICLLK (598)	13 (23.86)

10

20

30

【0 1 9 2】

【表 2 4 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 300	CAD	3	26	QQHFAHLLILR (599)	2 (11.67)
CPP 301	CAD	15	16	LVHSRDNHGR (600)	10 (30.62)
CPP 302	CAD	1	13	AKDFGSSLK (601)	16 (24.8)
CPP 302	CAD	1	13	DFGSSLK (602)	16 (18.89)
CPP 302	CAD	2	13	AKDFGSSLK (601)	16 (33.23)
CPP 302	CAD	2	15	AKDFGSSLK (601)	22 (19.01), 16 (15.98)
CPP 302	CAD	2	15	DFGSSLK (602)	16 (21.88), 18 (21.24), 16 (25.52), 24 (37.87)
CPP 302	CAD	2	16	AKDFGSSLK (601)	15 (26.41)
CPP 302	CAD	3	17	AKDFGSSLK (601)	13 (15.12)
CPP 302	CAD	3	17	DFGSSLK (602)	13 (33.66)
CPP 303	CAD	12	15	ENQFSVMVVK (603)	12 (22.88)
CPP 304	CAD	8	9	WLLSPGAGAAQQLVVHLPGSTL (604)	8 (39.18)
CPP 305	CAD	1	14	QMLEGEK (605)	21 (14.69)
CPP 305	CAD	1	15	QMLEGEK (605)	24 (24.96)
CPP 305	CAD	1	18	QMLEGEK (605)	8 (19.18), 13 (19.87)
CPP 305	CAD	1	19	QMLEGEK (605)	20 (27.12), 14 (30.21)
CPP 305	CAD	1	22	QMLEGEK (605)	7 (29.81)
CPP 305	CAD	2	15	QMLEGEK (605)	24 (27.52), 21 (24.15)
CPP 305	CAD	2	20	QMLEGEK (605)	7 (23.88), 9 (22.17), 10 (23.3), 20 (15.75)

10

20

30

【表 2 4 5】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 305	CAD	2	21	QMLEGEK (605)	17 (20.65), 20 (28.3)
CPP 305	CAD	2	23	QMLEGEK (605)	6 (21.93), 22 (18.61), 22 (19.28)
CPP 305	CAD	2	24	QMLEGEK (605)	15 (18.05), 22 (15.96), 6 (12.16)
CPP 305	CAD	3	22	QMLEGEK (605)	7 (25.69)
CPP 305	CAD	4	11	QMLEGEK (605)	23 (23)
CPP 305	CAD	6	20	QMLEGEK (605)	9 (36.41)
CPP 305	CAD	7	20	QMLEGEK (605)	7 (19.24), 9 (26.6)
CPP 305	CAD	8	20	QMLEGEK (605)	9 (31.31), 11 (10.72)
CPP 305	対照	1	19	QMLEGEK (605)	9 (12.13)
CPP 305	対照	1	30	QMLEGEK (605)	5 (28.09)
CPP 305	対照	2	22	QMLEGEK (605)	8 (22.06)
CPP 305	対照	3	19	QMLEGEK (605)	9 (20.33)
CPP 305	対照	3	24	QMLEGEK (605)	5 (20.92)
CPP 305	対照	5	28	QMLEGEK (605)	6 (24.36), 6 (24.4)
CPP 305	対照	6	17	QMLEGEK (605)	11 (18.91)
CPP 306	CAD	3	9	EAAPVGRSSASGTPLAAAHK (606)	13 (27.85)
CPP 307	CAD	2	21	QGHKL GK (607)	19 (11.28), 19 (15.22), 17 (12.52)
CPP 307	対照	2	18	QGHKL GK (607)	9 (15.27)
CPP 308	CAD	2	10	WYNLAIGSTCPWLK (608)	22 (30.39)
CPP 309	CAD	11	11	KELSSFIDK (609)	16 (36.73)
CPP 310	CAD	6	21	VPTADLEDVLPLAEDITNILSK (610)	13 (53.84), 14 (67.3)

10

20

30

【0 1 9 3】

【表 2 4 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 311	CAD	1	9	LMQDDEMNIFINLTK (611)	21 (37.05)
CPP 311	CAD	9	21	LMQDDEMNIFINLTK (611)	10 (45.75)
CPP 312	CAD	3	12	LSRCLLLNSR (612)	11 (24.05)
CPP 313	CAD	1	11	VAEYMDWILEK (613)	15 (29.06)
CPP 313	CAD	2	10	VAEYMDWILEK (613)	16 (42.45)
CPP 314	CAD	2	9	IAEFAFEYAR (614)	19 (28.63)
CPP 314	CAD	2	10	IAEFAFEYAR (614)	17 (29.25), 18 (25.23)
CPP 314	CAD	5	13	IAEFAFEYAR (614)	8 (36.82)
CPP 314	対照	2	11	IAEFAFEYAR (614)	11 (17.84)
CPP 314	対照	5	17	IAEFAFEYAR (614)	5 (15.9)
CPP 315	CAD	3	17	LYPGDAVSLQGAAR (615)	10 (49.37)
CPP 316	CAD	10	13	NFEKTLQIIHVSEADSGNYQCIK (616)	11 (44.77)
CPP 317	CAD	15	22	WQTGTNPLYR (617)	7 (39.02)
CPP 318	CAD	11	26	MEALSARQR (618)	7 (22.45)
CPP 319	CAD	2	19	FQNSAILTIQPK (619)	7 (27.12)
CPP 319	CAD	2	20	FQNSAILTIQPK (619)	7 (32.06)
CPP 319	CAD	2	21	FQNSAILTIQPK (619)	7 (14.42)
CPP 319	対照	2	22	FQNSAILTIQPK (619)	2 (48.33), 8 (6.39)
CPP 320	CAD	2	15	EAWEQQGAVAK (620)	18 (35.28)
CPP 321	CAD	1	13	AALASAHQCHPLPRTLVLK (621)	18 (33.18), 23 (57.47), 16 (23.33), 21 (31.86), 16 (26.42), 24 (41.95)

10

20

30

【表 2 4 7】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 321	対照	1	15	AALASAHQCHPLPRTLSVLK (621)	8 (32.68)
CPP 321	対照	1	18	AALASAHQCHPLPRTLSVLK (621)	8 (33.21), 8 (20.55), 7 (48.98), 8 (43.17), 8 (34.56), 8 (18.76)
CPP 321	対照	1	24	AALASAHQCHPLPRTLSVLK (621)	3 (48.01), 3 (43.34), 3 (55)
CPP 322	CAD	17	23	IIFVITHHLLK (622)	1 (22.88)
CPP 323	CAD	2	9	SVIMVVFAEDK (623)	19 (15.48)
CPP 323	CAD	3	12	SVIMVVFAEDK (623)	8 (24.25)
CPP 323	CAD	4	11	SVIMVVFAEDK (623)	12 (23.22)
CPP 323	CAD	4	12	SVIMVVFAEDK (623)	8 (24.14)
CPP 323	CAD	5	12	SVIMVVFAEDK (623)	7 (25.04)
CPP 323	CAD	5	13	SVIMVVFAEDK (623)	8 (23.83)
CPP 323	CAD	6	13	SVIMVVFAEDK (623)	8 (27.81)
CPP 323	CAD	11	11	SVIMVVFAEDK (623)	10 (13.85)
CPP 323	CAD	14	12	SVIMVVFAEDK (623)	7 (21.69)
CPP 323	CAD	15	11	SVIMVVFAEDK (623)	9 (28.91)
CPP 323	CAD	15	12	SVIMVVFAEDK (623)	7 (22.55)
CPP 323	CAD	17	28	SVIMVVFAEDK (623)	3 (17.97)
CPP 323	対照	3	13	SVIMVVFAEDK (623)	8 (31.87)
CPP 323	対照	5	9	SVIMVVFAEDK (623)	6 (20.88)
CPP 323	対照	5	16	SVIMVVFAEDK (623)	3 (26.99)
CPP 323	対照	5	17	SVIMVVFAEDK (623)	4 (21.63)
CPP 323	対照	6	11	SVIMVVFAEDK (623)	9 (23.91)
CPP 323	対照	8	12	SVIMVVFAEDK (623)	7 (28.66)
CPP 323	対照	14	11	SVIMVVFAEDK (623)	8 (24.93)

10

20

30

【0 1 9 4】

【表 2 4 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 323	対照	15	5	SVIMVVFAEDK (623)	11 (19.24), 12 (19.84), 9 (23.42)
CPP 324	CAD	2	9	EKLQDEDLGFL (624)	20 (38.64), 20 (29.66)
CPP 325	CAD	1	12	LGVRPSQGGEAPR (625)	16 (51.89)
CPP 326	CAD	1	12	VTWAPPPSIDLTNFLVR (626)	22 (37.12)
CPP 327	CAD	5	11	GATYNIIVEALK (627)	9 (32.02)
CPP 328	CAD	3	10	LLQEGQALEYVCPSGFYPYPVQTR (628)	11 (30.74)
CPP 329	CAD	6	19	SGVQQLIQYYQDQK (629)	11 (19.89), 12 (23.56)
CPP 330	CAD	10	16	LHLETDSLALVALGALDTALYAAGSK (630)	7 (111.12)
CPP 331	CAD	18	12	LLLFSPPSVVHLGVPLSVGVQLQDVPR (631)	10 (61.42)
CPP 332	CAD	15	6	FMETVAEK (632)	8 (17.66)
CPP 332	CAD	16	7	FMETVAEK (632)	8 (19.11), 10 (23.56)
CPP 332	CAD	18	7	FMETVAEK (632)	7 (30.75), 7 (21.57), 8 (30.36)
CPP 332	対照	17	6	FMETVAEK (632)	7 (29.59)
CPP 333	CAD	10	16	ELDESLQVAER (633)	11 (33.74)
CPP 333	CAD	10	17	ELDESLQVAER (633)	14 (13.01)
CPP 334	CAD	10	16	VTTVASHTSDSDVPSGVTEVVVK (634)	11 (68.92), 10 (81.89), 12 (64.77)

10

20

30

【表 2 4 9】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 334	CAD	11	16	VTTVASHTSDSDVPSGVTEVVVK (634)	15 (42.12)
CPP 335	CAD	6	12	ASSIIDELFQDR (635)	9 (25.38)
CPP 335	CAD	11	13	ASSIIDELFQDR (635)	18 (39.25)
CPP 335	CAD	11	15	ASSIIDELFQDR (635)	15 (45.18)
CPP 335	CAD	13	15	ASSIIDELFQDR (635)	11 (37.52)
CPP 335	対照	5	16	ASSIIDELFQDR (635)	3 (49.09)
CPP 336	CAD	6	13	KTLLSNLEEAK (636)	9 (36.32)
CPP 336	CAD	6	13	TLLSNLEEAK (637)	9 (31.22)
CPP 337	CAD	12	23	IQDINDNEPK (638)	11 (19.29)
CPP 338	CAD	1	12	DRSLSVWLTCLK (639)	13 (29.42)
CPP 338	CAD	1	13	DRSLSVWLTCLK (639)	18 (33.15), 17 (29.29)
CPP 338	CAD	1	14	DRSLSVWLTCLK (639)	17 (35.33), 19 (45.81), 18 (34.32)
CPP 338	CAD	1	17	DRSLSVWLTCLK (639)	24 (29.16), 20 (15.77), 21 (36.67), 22 (21.77), 20 (26.07), 16 (24.34), 21 (27.56), 24 (28.66)
CPP 338	CAD	1	20	DRSLSVWLTCLK (639)	7 (41.7)
CPP 338	CAD	3	19	DRSLSVWLTCLK (639)	13 (41.28), 11 (36.19)
CPP 338	CAD	4	17	DRSLSVWLTCLK (639)	12 (30.78), 12 (32.77)
CPP 338	CAD	4	18	DRSLSVWLTCLK (639)	12 (27.67)
CPP 338	CAD	5	20	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (30.35), 9 (43.54)
CPP 338	CAD	6	20	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (34.66), 9 (42.91)
CPP 338	CAD	7	21	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (45.16), 9 (33.74)

10

20

30

40

【0 1 9 5】

【表 2 5 0】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 338	CAD	8	20	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (33.89)
CPP 338	CAD	9	19	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (29.28)
CPP 338	CAD	11	19	DRSLSVWLTCLK (639)	14 (33.32)
CPP 338	CAD	11	20	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (21.72), 9 (29.67)
CPP 338	CAD	12	20	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (49.76), 8 (40.26), 8 (29.55)
CPP 338	CAD	13	20	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (30.7), 11 (29.83), 8 (39.65)
CPP 338	CAD	13	21	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (30.46)
CPP 338	CAD	17	18	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (37.99)
CPP 338	CAD	18	17	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (35.6)
CPP 338	CAD	18	20	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (47.79)
CPP 338	対照	1	18	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (21.24), 8 (32.76)
CPP 338	対照	1	19	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (19.49), 7 (25.4), 10 (23.04)
CPP 338	対照	1	21	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (25.67), 8 (32.54)
CPP 338	対照	1	22	DRSLSVWLTCLK (639)	6 (33.42)
CPP 338	対照	1	23	DRSLSVWLTCLK (639)	7 (20.34)
CPP 338	対照	1	24	DRSLSVWLTCLK (639)	5 (33.85), 3 (35.09), 3 (30.55)
CPP 338	対照	1	25	DRSLSVWLTCLK (639)	3 (31.93), 4 (36.88), 3 (33.79)
CPP 338	対照	2	18	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (38.19), 7 (25.76), 6 (32.83), 8 (44.52), 6 (16.89)
CPP 338	対照	3	20	DRSLSVWLTCLK (639)	6 (27.04), 9 (40.11)

10

20

30

【表 2 5 1】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 338	対照	5	24	DRSLSVWLTCLK (639)	3 (33.77)
CPP 338	対照	6	18	DRSLSVWLTCLK (639)	12 (22.92)
CPP 338	対照	9	17	DRSLSVWLTCLK (639)	17 (41.14)
CPP 338	対照	11	18	DRSLSVWLTCLK (639)	10 (50.8), 10 (23.4)
CPP 338	対照	13	19	DRSLSVWLTCLK (639)	9 (29.21)
CPP 338	対照	14	18	DRSLSVWLTCLK (639)	12 (30.12)
CPP 338	対照	16	21	DRSLSVWLTCLK (639)	8 (43.99)
CPP 338	対照	17	19	DRSLSVWLTCLK (639)	12 (14.2)
CPP 339	CAD	10	18	GAFSDGLAHLNLK (640)	8 (64.39)
CPP 339	CAD	11	17	GAFSDGLAHLNLK (640)	15 (51.99)
CPP 339	CAD	11	18	GAFSDGLAHLNLK (640)	10 (46.58), 9 (34.9)
CPP 339	CAD	11	20	GAFSDGLAHLNLK (640)	8 (51.47)
CPP 339	CAD	12	18	GAFSDGLAHLNLK (640)	8 (58.14)
CPP 339	CAD	13	23	GAFSDGLAHLNLK (640)	6 (51.04)
CPP 339	CAD	14	19	GAFSDGLAHLNLK (640)	8 (24.96), 8 (11.87), 10 (34.62)
CPP 339	CAD	14	25	GAFSDGLAHLNLK (640)	5 (13.75), 4 (13.26)
CPP 339	CAD	14	30	GAFSDGLAHLNLK (640)	5 (58.39)
CPP 339	CAD	15	19	GAFSDGLAHLNLK (640)	9 (57.28)
CPP 339	対照	11	16	GAFSDGLAHLNLK (640)	11 (79.85)
CPP 339	対照	11	17	GAFSDGLAHLNLK (640)	13 (34.32), 12 (52.24), 12 (53.48), 14 (45.55)
CPP 339	対照	12	18	GAFSDGLAHLNLK (640)	7 (12.58)
CPP 339	対照	14	23	GAFSDGLAHLNLK (640)	6 (45.68)
CPP 339	対照	14	28	GAFSDGLAHLNLK (640)	4 (17.02)

10

20

30

【0 1 9 6】

【表 2 5 2】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 339	対照	17	17	GAFSDGLAHLNLK (640)	12 (15.08)
CPP 339	対照	17	18	GAFSDGLAHLNLK (640)	8 (45.39)
CPP 340	CAD	10	23	LGEFWLGNDNIHALTAQGTSELR (641)	3 (56.71)
CPP 341	CAD	10	17	KEAVLLAK (642)	8 (36.91)
CPP 341	CAD	10	23	KEAVLLAK (642)	4 (26.36), 4 (12.33), 3 (37), 3 (31.84)
CPP 341	対照	10	15	KEAVLLAK (642)	10 (19.07)
CPP 342	CAD	10	23	VNINVPMK (643)	9 (21.53)
CPP 343	CAD	10	23	NLIVIRAPK (644)	11 (26.53)
CPP 344	CAD	18	30	IKQEIIK (645)	7 (11.44)
CPP 345	CAD	11	19	ALEAFETFKK (646)	10 (23.69), 9 (22.07)
CPP 345	CAD	12	17	ALEAFETFKK (646)	10 (27.94), 11 (29.99), 9 (24.11), 10 (21.22), 9 (15.29)
CPP 345	CAD	12	20	ALEAFETFKK (646)	7 (31.07)
CPP 345	CAD	13	17	ALEAFETFKK (646)	14 (25.34)
CPP 345	CAD	14	17	ALEAFETFKK (646)	15 (21.01), 15 (23.93), 15 (33.45)
CPP 345	CAD	16	18	ALEAFETFKK (646)	9 (27.24)
CPP 345	対照	11	16	ALEAFETFKK (646)	12 (33.03)
CPP 345	対照	12	15	ALEAFETFKK (646)	10 (22.55)
CPP 345	対照	12	18	ALEAFETFKK (646)	7 (25.89)
CPP 345	対照	13	18	ALEAFETFKK (646)	9 (29.2)
CPP 346	CAD	4	9	AEAQAQYSAAVAK (647)	15 (13.47)

10

20

30

【表 2 5 3】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 346	CAD	5	10	AEAQAQYSAAVAK (647)	9 (31.46), 11 (21.44)
CPP 347	CAD	7	12	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (648)	12 (67.3)
CPP 347	CAD	10	12	ILLQGTPVAQMTEDAVDAER (648)	12 (98.51)
CPP 348	CAD	1	18	GVTSVSQIFHSPDLAIR (649)	14 (34.86)
CPP 349	CAD	1	12	SLPLLMDSVIQALAELEQK (650)	15 (34.56), 16 (57.13), 16 (49.53), 17 (53.6), 18 (41.79)
CPP 349	CAD	1	13	SLPLLMDSVIQALAELEQK (650)	17 (40.6), 18 (41.28), 19 (33.66)
CPP 349	対照	1	15	SLPLLMDSVIQALAELEQK (650)	10 (59.2)
CPP 349	対照	1	16	SLPLLMDSVIQALAELEQK (650)	8 (72.51)
CPP 350	CAD	9	11	TVLDLQSSLAGVSENK (651)	10 (57.87)
CPP 351	CAD	2	16	WLQYKFFCLLCK (652)	20 (25.62)
CPP 352	CAD	4	4	FGSSLITVR (653)	7 (32.42)
CPP 353	CAD	3	12	AKNQVVIAAGR (654)	3 (17.51)
CPP 354	CAD	17	16	RIHAGEKPYK (655)	14 (17.92)
CPP 355	CAD	3	12	CLCLPGYVPSDKPNYCTPLNTALNLEK (656)	7 (61.5)
CPP 356	CAD	3	2	TQLSRMQEDWIEEECHR (657)	13 (58.08), 10 (60.17)
CPP 356	CAD	5	20	TQLSRMQEDWIEEECHR (657)	7 (62.34)

10

20

30

【0 1 9 7】

【表 2 5 4】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 356	CAD	14	10	TQLSRMQEDWIEEECHR (657)	7 (52.06)
CPP 356	対照	14	3	TQLSRMQEDWIEEECHR (657)	7 (52.36)
CPP 357	CAD	11	7	DLEEATLQHEATAAALR (658)	13 (50.32)
CPP 358	CAD	5	3	YDPEAASAPGSGNPCHEASAAQK (659)	12 (27.74)
CPP 359	CAD	3	12	HMEKCSTSLIIR (660)	14 (29.14)
CPP 360	CAD	12	19	MNISVDLETNYAELVLDVGR (661)	12 (83.35)
CPP 361	CAD	1	5	FFGLPQTGDLDQNTIETMR (662)	23 (29.61)
CPP 362	CAD	1	12	ETSNFGFSLLR (663)	15 (14.91)
CPP 363	CAD	1	6	GPLDQLEK (664)	18 (21.82)
CPP 364	CAD	8	14	TSCLLFMGR (665)	5 (9.17)
CPP 365	CAD	1	13	VANYFDWISYHVGRPFISQYNV (666)	19 (62.94)
CPP 366	CAD	1	9	SPLNDFQVLR (667)	16 (27.32)
CPP 367	CAD	4	12	VMVTDFFENVPEEDGTR (668)	9 (45.75)
CPP 368	CAD	17	29	MATAIARCAPDEELLSCSSFSR (669)	9 (12.62)
CPP 369	CAD	15	12	LGVFCFSQENIIWANLR (670)	9 (58.65)

10

20

【表 2 5 5】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 370	CAD	15	2	ALNSIIDVYHK (671)	1 (21.48)
CPP 371	CAD	3	10	CSATGSPPTLEWTGGPGGQLPAK (672)	12 (94.85)
CPP 372	CAD	8	24	DFISLGLQDGHVFR (673)	3 (23.75)
CPP 373	CAD	8	22	LVSEDPINDGEWHR (674)	3 (29.48)
CPP 374	CAD	10	10	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (35.98), 9 (65.7 1)
CPP 374	CAD	11	9	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	11 (62.58), 12 (55 .45), 12 (47.3), 1 2 (66.92), 12 (76. 97)
CPP 374	CAD	11	9	HYYIGIETTWDYASDHGEKK (6 76)	11 (90.45), 12 (99 .75)
CPP 374	CAD	11	10	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (60.38), 8 (43.9 1), 9 (61.04)
CPP 374	CAD	11	11	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (29.18), 8 (90.1 9)
CPP 374	CAD	11	11	HYYIGIETTWDYASDHGEKK (6 76)	8 (77.37)
CPP 374	CAD	11	12	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	7 (64.79), 7 (40)
CPP 374	CAD	12	9	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (73.64)
CPP 374	CAD	12	10	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (77.97), 9 (30.9 8)
CPP 374	CAD	13	10	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	7 (36.65), 8 (50.2 2)
CPP 374	CAD	13	11	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	9 (59.78)
CPP 374	CAD	15	11	HYYIGIETTWDYASDHGEK (67 5)	8 (72.29)

10

20

30

【0 1 9 8】

40

【表 2 5 6】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 374	CAD	15	15	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	8 (37.21)
CPP 374	CAD	16	9	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	12 (57.24)
CPP 374	CAD	16	10	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	8 (53.9)
CPP 374	CAD	16	14	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	8 (54.79)
CPP 374	対照	18	16	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	8 (53.98)
CPP 374	対照	18	23	HYYIGIIEETTWDYASDHGEK (675)	3 (10.05)
CPP 375	CAD	13	13	DATCNCDYNCQHMECCPDFK (677)	17 (39.29)
CPP 376	CAD	14	4	HLDSVLQQLQTEVYR (678)	9 (58.45), 9 (29.81), 9 (32.66)
CPP 377	CAD	5	7	QAVDTAVDGVFIR (679)	9 (29.57)
CPP 377	CAD	5	8	QAVDTAVDGVFIR (679)	7 (34.24)
CPP 377	CAD	8	8	QAVDTAVDGVFIR (679)	7 (50.39)
CPP 377	CAD	9	6	QAVDTAVDGVFIR (679)	7 (58.4), 8 (30.54)
CPP 377	CAD	9	7	QAVDTAVDGVFIR (679)	7 (15.32)
CPP 377	対照	11	6	QAVDTAVDGVFIR (679)	8 (38.35)
CPP 377	対照	12	14	QAVDTAVDGVFIR (679)	9 (17.32)
CPP 378	CAD	11	12	LWAYLTIQELLAK (680)	11 (35.91)
CPP 379	CAD	17	24	GSLVQASEANLQAAQDFVR (681)	5 (40.15)

10

20

30

【表 2 5 7】

表3					
タンパク質	プロ テオ ーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (01avスコア)
CPP 380	CAD	13	8	GDKLPECEAVCGKPK (682)	11 (34.73)
CPP 381	CAD	14	25	IDADAIVEK (683)	2 (25.1), 2 (19.2) , 3 (20)
CPP 381	CAD	15	18	IDADAIVEK (683)	6 (25.42)
CPP 382	CAD	5	9	FSDAASPR (684)	12 (26.87)
CPP 382	CAD	5	9	FISVGIVDDTQFVR (685)	10 (41.82), 10 (46.92)
CPP 383	CAD	13	8	GFHQEVFLGK (686)	8 (26.55)
CPP 384	CAD	11	21	ALYPSIYMPAVLEGTGK (687)	12 (16.13)
CPP 385	CAD	18	24	LEVALKEAK (688)	8 (11.96)
CPP 386	CAD	8	15	QWINLFLR (689)	11 (26.37)
CPP 387	CAD	9	11	LSGNVLSYTFQVK (690)	11 (40.83)
CPP 387	CAD	13	11	LSGNVLSYTFQVK (690)	10 (40.55)
CPP 387	CAD	14	10	LSGNVLSYTFQVK (690)	9 (41.4)
CPP 387	CAD	14	11	LSGNVLSYTFQVK (690)	11 (22.66)
CPP 387	CAD	14	12	LSGNVLSYTFQVK (690)	7 (39.06)
CPP 388	CAD	15	22	LSALHLEVR (691)	9 (27.77)
CPP 389	CAD	16	7	ACGMPGAESLR (692)	13 (13.59)
CPP 390	CAD	5	4	AFSFSSALIR (693)	7 (26.34)
CPP 390	CAD	7	3	AFSFSSALIR (693)	17 (28.18)
CPP 391	CAD	8	12	PSDTIENVK (694)	8 (30.25)
CPP 392	CAD	8	20	VNEPSILEMSR (695)	7 (27.13)
CPP 393	CAD	16	7	GDLSSIRWVCSSLR (696)	10 (25.85)
CPP 394	CAD	6	18	MALALLDAVR (697)	8 (21.86)
CPP 395	CAD	18	7	QMSCVNK (698)	9 (31.48), 9 (36.83)
CPP 396	CAD	18	14	TKIAAAVGGLTALAVGWYAK (699)	2 (38.07)

10

20

30

【0 1 9 9】

【表 2 5 8】

表3					
タンパク質	プロテオーム	CEX	RP1	トリプシン作用配列 (配列番号)	実施番号 (Olavスコア)
CPP 397	CAD	18	14	EFDTVPGAEFPEK (700)	3 (36.24)
CPP 398	CAD	17	29	YGFCEAADQFHVLEVR (701)	6 (41.64)
CPP 399	CAD	9	8	LLERLPEVEVPQHL (702)	8 (10.79)
CPP 399	CAD	9	9	LLERLPEVEVPQHL (702)	8 (24.37)
CPP 400	CAD	6	8	REEGAPGDPEAALEDNLR (703)	8 (49.92)
CPP 401	CAD	16	17	SDLPSQVFIR (704)	17 (19.33)
CPP 402	CAD	14	15	MASLKYDLR (705)	14 (36.82)
CPP 402	CAD	14	22	MASLKYDLR (705)	4 (31.73)
CPP 402	CAD	15	17	MASLKYDLR (705)	8 (34.57)

10

【0200】

C P P 核酸

本発明の1つの態様は、本明細書においてさらに記載するC P Pまたはその生物学的に活性な部分をコードする精製または単離された核酸分子、ならびにその核酸断片に関する。このような核酸は、本明細書においてさらに記載する、例えば治療（DNAワクチン）および診断方法および薬物スクリーニングアッセイに使用することができる。

20

【0201】

本発明の目的は、C P Pをコードする精製、単離または組換え核酸、それに相補的な配列、およびその断片である。本発明はまた、C P Pをコードするポリヌクレオチドと少なくとも95%のヌクレオチド同一性を有する、有利には、C P P、またはそれと相補的な配列もしくはその生物学的に活性な断片をコードするポリヌクレオチドと99%のヌクレオチド同一性を有する、好ましくは、99.5%のヌクレオチド同一性を有する、最も好ましくは99.8%のヌクレオチド同一性を有するポリヌクレオチドを含む、精製または単離核酸に関する。本発明の他の目的は、本明細書で定義したストリンジェントハイブリッド形成条件下で、C P P、またはそれと相補的な配列、またはその変異体、またはその生物学的に活性な断片をコードするポリヌクレオチドとハイブリダイズするポリヌクレオチドを含む、精製、単離または組換え体核酸に関する。

30

【0202】

他の好ましい態様において、本発明は、C P Pの部分または変異体をコードする精製または単離された核酸分子に関し、そこではその部分または変異体はC P P生物活性を示す。好ましくは、この部分または変異体は、天然に存在するC P P、またはその前駆体のものである。

【0203】

本発明の他の目的は、表3に挙げられているペプチド配列からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む、またはそれから実質的になる、またはそれからなるC P Pをコードする精製、単離または組換え体核酸であり、そこでは、この単離された核酸分子は、標的結合部位またはジスルフィド結合のような1以上のモチーフをコードする。

40

【0204】

C P Pコード遺伝子のクローニングから決定したヌクレオチド配列によって、他のC P P（例えば、新規な機能的ドメインを共有する）、ならびに、他種由来のC P P相同体を同定および／またはクローニングする上で使用するために設計したプローブおよびプライマーの作製が可能になる。

【0205】

50

「C P Pの生物学的に活性な部分」をコードする核酸断片は、C P P生物活性を有するポリペプチドをコードする、C P Pをコードするヌクレオチド配列の部分を単離すること、そのC P Pのコード部位を発現させること（例えば、in vitroまたはin vivoでの組換え発現による）、およびC P Pのコード部分の活性を評価することによって作製することができる。

【0206】

本発明はさらに、遺伝的コードの縮重のために、本発明のC P Pヌクレオチド配列とは異なり、本発明の同一のC P Pをコードする核酸配列を含む。

【0207】

当業者ならば、上記のC P Pヌクレオチド配列に加えて、C P Pのアミノ酸配列の変化をもたらしDNA配列多型が、集団（例えば、ヒト集団）内に存在し得ることが分かるであろう。そのような遺伝的多型は、天然対立遺伝子変異によって、集団内の個体間で存在し得る。そのような天然対立遺伝子変異は、一般に、C P Pコード遺伝子または核酸配列のヌクレオチド配列に1～5%の変化をもたらし得る。

【0208】

本発明のC P P核酸の天然対立遺伝子変異体および相同体に対応する核酸分子を、標準的なハイブリダイゼーション技術に従い、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、本明細書において開示するcDNAまたはその一部をハイブリダイゼーションプローブとして用いて、本明細書において開示するC P P核酸とのそれらの相同性に基づいて単離することができる。

【0209】

当然のことではあるが、本発明は本発明のポリヌクレオチドのいずれかによってコードされるアミノ酸配列を有するポリペプチドを含む。

【0210】

C P P核酸の使用

C P Pをコードするポリヌクレオチド配列（またはその相補体）は、ハイブリダイゼーションプローブとしての使用、染色体および遺伝子マッピングでの使用、アンチセンスRNAおよびDNAの作製をはじめとする種々の用途を有する。さらに、本明細書に記載のように、C P Pコード核酸は、薬理的介入のため、例えばDNAワクチンの開発のため、また、組換え技術によるC P Pの作製のための標的として有用である。その配列変異体を含む、本明細書に記載のポリヌクレオチドを、診断アッセイで使用する事ができる。従って、体液または組織サンプル中のそのようなポリヌクレオチドの存在を検出することに基づく、診断方法は本発明の特徴である。本発明に従った、核酸に基づく診断アッセイの例としては、限定されるものではないが、例えば、ハイブリダイゼーションアッセイ、例えば、in situハイブリダイゼーションおよびPCRに基づくアッセイが挙げられる。本明細書において記載するような伸長ポリヌクレオチド、その配列変異体および断片を含むポリヌクレオチドを使用して、このようなアッセイに用いるハイブリダイゼーションプローブまたはPCRプライマーを作製することができる。このようなプローブおよびプライマーは、本明細書において記載するC P Pポリヌクレオチドと類似しているか、またはそれと相補的なゲノム配列を含むポリヌクレオチド配列を検出することができる。

【0211】

本発明は、本発明のポリヌクレオチドのセグメントを増幅する目的でPCRを実施するためのプライマー対を含む。プライマー対の各プライマーは、i) その対の一方のプライマーが本発明のポリヌクレオチドの一方の鎖と完全にマッチした二本鎖を形成し、その対のもう一方のプライマーが同じポリヌクレオチドの相補鎖と完全にマッチした二本鎖形成し、かつ、ii) プライマー対のプライマーが、10～2500ヌクレオチドの間の距離で隔てられているそのポリヌクレオチド上の位置で、そのような完全にマッチした二本鎖を形成するように、15～30ヌクレオチドの間の長さを有するオリゴヌクレオチドである。好ましくは、プライマー対の各プライマーの、その各々の相補配列とのアニーリング温度が実質的に同じである。

10

20

30

40

50

【0212】

本発明のポリヌクレオチドから得られるハイブリダイゼーションプローブを、例えば、顕微鏡用スライド上に準備した固定もしくは冷凍した組織切片または細胞懸濁液のような組織サンプルでin situハイブリダイゼーションを実施するのに使用することができる。要するに、標識したDNAまたはRNAプローブを、制御された条件下で、顕微鏡プレパラート上の組織切片中のそのDNAまたはRNA標的サンプルと結合させる。一般に、プラスミドまたはバクテリオファージDNAベクターにクローニングされる目的のDNAで構成されるdsDNAプローブがこの目的に使用されるが、ssDNAまたはssRNAプローブを用いてもよい。プローブは、一般に、約15～40ヌクレオチド長の間のオリゴヌクレオチドである。あるいは、これらのプローブは、PCRランダムプライミングプライマー伸長またはプラスミドからのRNAのin vitro転写（リボプローブ）によって作製されるポリヌクレオチドプローブであり得る。これら後者のプローブは、一般に、数百塩基対の長さである。これらのプローブは、多くの標識基のいずれかで標識することができ、その特定の検出方法はプローブに用いられた標識の種類に応じたものとする（例えば、必要に応じて、オートラジオグラフィー、X線検出、蛍光または視覚顕微鏡分析）。その反応物を、蛍光標識プローブに存在するフルオレセイン部分に対する抗体のような、使用した検出分子の標識に対する免疫細胞化学的技術を利用して、in situでさらに増幅させることもできる。具体的な標識およびin situでの検出方法は、例えば、出典明示により本明細書の一部とされるHoward, G. C., Ed., Methods in Nonradioactive Detection, Appleton & Lange, Norwalk, Conn., (1993)に見出せる。

【0213】

ハイブリダイゼーションプローブおよびPCRプライマーは、天然に存在するポリペプチドをコードする遺伝子のプロモーター、エンハンサーエレメントおよびイントロンを含む、本発明に従って同定される全長タンパク質に対応するゲノム配列からも選択し得る。C P Pをコードするヌクレオチド配列は、C P Pをコードする遺伝子のマッピング用および個体の遺伝分析用のハイブリダイゼーションプローブの構築にも使用できる。種々の技術により、本発明のC P Pをコードする遺伝子のバリエーションまたは突然変異を有する個体をDNAレベルで検出し得る。診断に用いる核酸は、例えば、組織生検および剖検試料をはじめ、患者の細胞から得ることができる。ゲノムDNAを検出に直接使用してもよいし、または解析の前にPCR(Saiki, et al. Nature 324: 163-166 (1986))を利用して、酵素的に増幅させてもよい。RNAまたはcDNAも同じ目的で使用し得る。例として、本発明の核酸と相補的なPCRプライマーは、本発明の遺伝子における突然変異を同定および分析するために使用することができる。欠失および挿入は、正常な遺伝子型と比べたときの増幅産物のサイズの変化によって検出することができる。点突然変異は、増幅したDNAと、放射性標識した本発明のRNA、あるいは、放射性標識した本発明のアンチセンスDNA配列とをハイブリダイズさせることによって確認することができる。特定位置での配列変化も、RNAアーゼおよびS1プロテクションまたは化学切断法のようなヌクレアーゼプロテクションアッセイ（例えば、Cotton, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 4397-4401 (1985))により、あるいは融解温度の違いにより示すことができる。「分子指標 (Molecular beacons)」(Kostrikis L. G. et al., Science 279: 1228-1229 (1998))、すなわち、本発明の核酸と相補的なプローブ配列を含むヘアピン型一本鎖合成オリゴヌクレオチドも、点突然変異または他の配列変化の検出、ならびにC P Pの発現レベルのモニタリングに使用することができる。

【0214】

オリゴヌクレオチドおよびアンチセンス化合物

PCRプライマーおよびアンチセンス化合物を含む本発明のオリゴヌクレオチドは、従来の方法により、市販の自動DNA合成装置、例えば、Applied Biosystems (Foster City, CA)型380B、392もしくは394 DNA/RNA合成装置または同等の機器で合成される。好ましくは、例えば、以下の参考文献で開示されているホスホロアミダイト化学を使用する：Beaucage and Iyer, Tetrahedron, 48: 2223-2311 (1992); Molko et al,

米国特許第4, 980, 460号; Koster et al, 米国特許第4, 725, 677号; Caruthers et al, 米国特許第4, 415, 732号; 同第4, 458, 066号; および同第4, 973, 679号など。治療上の使用には、ヌクレアーゼ耐性骨格が好ましい。ヌクレアーゼ耐性を与える多くの種類の改変オリゴヌクレオチド、例えば、多くの参考文献、例えば、ホスホロチオエート: Stec et al, 米国特許第5, 151, 510号; Hirschbein, 米国特許第5, 166, 387号; Bergot, 米国特許第5, 183, 885号; ホスホルアミダート: Froehler et al, 国際出願PCT/US90/03138; およびさらに適用可能な化学の総説に関する: Uhlmann and Peyman (上記)に記載されているホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホルアミダートなどが利用可能である。アンチセンスオリゴヌクレオチドの長さは、所望の標的ポリヌクレオチドにおいてのみ特異的結合が起こり、他の意図しない部位では起こらないことを確実にするために十分に大きくなければならない。長さの上限は、約30~40ヌクレオチド長より大きなオリゴマーの合成および精製の不都合と費用、長いオリゴヌクレオチドのミスマッチ耐性が短いオリゴヌクレオチドよりも高いことなどを含むいくつかの因子によって決定される。好ましくは、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドの長さは約15~40ヌクレオチドの範囲である。より好ましくは、オリゴヌクレオチド部分の長さは約18~25ヌクレオチドの範囲である。

10

【0215】

二本鎖RNA、すなわち、センス-アンチセンスRNA (小干渉RNA (siRNA) 分子とも呼ばれる) もまた、C/Pをコードする核酸の発現を阻害するために使用できる。RNA干渉は、一方の鎖が標的mRNAのコード領域に相当する外因性の短いRNA二重らせんが投与される方法である(Elbashir et al., Nature 2001, 411: 494-498)。細胞へ入ると、siRNA分子は外因性のRNA二重らせんの分解を引き起こすだけでなく、内因性のメッセンジャーRNAをはじめ、同じ配列を有する一本鎖RNAの分解も引き起こす。よって、この技術は触媒機構を介して働くと考えられていることから、従来のsiRNAはアンチセンスRNAの方法論よりも強力かつ有効であり得る。好ましいsiRNA分子は一般に、19~25ヌクレオチド長さ、好ましくは、約21ヌクレオチド長さであり、C/Pの核酸配列を含む。siRNAを標的細胞に送達するための有効な戦略としては、例えば、物理的または化学的トランスフェクションを用いる形質導入が挙げられる。あるいは、例えば、機能的siRNAまたはその前駆体の転写を可能とする種々のPol IIプロモーター発現カセットを用いて、細胞においてsiRNAを発現させることもできる。例えば、Scherr et al., Curr. Med. Chem. 2003, 10(3):245-256; Turki et al., Hum. Gene Ther. 2002, 13(18):2197-2201; Cornell et al., Nat. Struct. Biol. 2003, 10(2):91-92参照。

20

30

【0216】

プライマーとプローブ

本発明のプライマーとプローブは、例えば、Narang SA et al (Methods Enzymol 1979; 68: 90-98)のホスホジエステル法、Brown EL et al (Methods Enzymol 1979; 68: 109-151)のホスホジエステル法、Beaucage et al (Tetrahedron Lett 1981, 22: 1859-1862)のジエチルホスホロアミダイト法およびEP 0 707 592に記載されている固相支持体法(これらの開示内容は出典明示によりそのまま本明細書の一部とする)のような方法による適当な配列のクローニングおよび制限ならびに直接化学合成を含む、好適ないずれの方法によって調製してもよい。

40

【0217】

検出プローブは、一般に、核酸配列であり、または例えば、国際特許出願WO 92/20702に開示されているペプチド核酸、米国特許第5, 185, 444号; 同第5, 034, 506号および同第5, 142, 047号に記載されているモルホリノ類似体のような非荷電核酸類似体である。所望により、プローブが、プローブにさらなるdNTPを付加し得ないという意味で「非伸長性」を示し得るものである。本質的に類似体は、通常、非伸長性であり、核酸プローブには、プローブの3'末端を、ヒドロキシル基が伸長に

50

関与し得ないように改変することによって非伸長性を与えることができる。例えば、プローブの3'末端を捕捉または検出標識を用いて官能基化し、それによってヒドロキシル基を消費し得るか、そうでなければヒドロキシル基をブロックし得る。

【0218】

本発明のポリヌクレオチドはいずれも、所望により、分光学的、光化学的、生物化学的、免疫化学的または化学的手段によって検出可能である、当技術分野で公知の任意の標識基を組み込むことによって標識し得る。さらなる例としては、Urdea et al. (Nucleic Acids Research. 11: 4937-4957, 1988)またはSanchez-Pescador et al. (J. Clin. Microbiol. 26 (10): 1934-1938, 1988)に記載されているような核酸断片の非放射性標識が挙げられる。さらに、本発明のプローブは、それらがシグナル増幅を可能にするような構造特性を有していることもあり、そのような構造特性が、例えば、Urdea et al (Nucleic Acids Symp. Ser. 24: 197-200, 1991)によりまたは欧州特許番号EP 0 225 807 (Chiron)で記載されているもののような分枝鎖DNAプローブである。

10

【0219】

標識は、プライマーまたは増幅したDNAのようなプライマー伸長産物のいずれかの固相支持体への固定化を容易にするために、プライマーの捕捉にも使用され得る。捕捉標識は、プライマーまたはプローブに付着させ、固相試薬の特異的結合メンバー（例えば、ビオチンおよびスト렙トアビジン）と結合対を形成する特異的結合メンバーであり得る。従って、捕捉標識は、ポリヌクレオチドまたはプローブに付着させる標識の種類に応じて、標的DNAの捕捉または検出に使用され得る。さらに、当然のことながら、本明細書において提供するポリヌクレオチド、プライマーまたはプローブは、それ自体、捕捉標識としての機能を果たし得る。例えば、固相試薬の結合メンバーが核酸配列である場合には、それは、それがプライマーまたはプローブの相補的部分と結合し、それによって、プライマーまたはプローブを固相に固定するように選択される。当業者ならば、ポリヌクレオチドプローブ自体が結合メンバーとしての機能を果たす場合には、そのプローブが標的と相補的ではない配列または「テール」を含有するということが分かるであろう。ポリヌクレオチドプライマー自体が捕捉標識としての機能を果たす場合には、プライマーの少なくとも一部が固相上の核酸と自由にハイブリダイズする。DNA標識技術は当業者には周知の技術である。

20

【0220】

本発明のプローブは多くの用途に有用である。それらは、特に、ゲノムDNAとのサザンハイブリダイゼーションに使用できる。それらのプローブは、PCR増幅産物の検出にも使用できる。それらは他の技術を用いたCOPをコードする遺伝子またはmRNAにおけるミスマッチの検出にも使用し得る。

30

【0221】

本発明の核酸、ポリヌクレオチド、プライマーおよびプローブのいずれのものも、便宜に、固相支持体上に固定することができる。固相支持体は当業者に公知のものであり、それらとしては、反応トレイのウェル壁、試験管、ポリスチレンビーズ、磁性ビーズ、ニトロセルロースストリップ、膜、ラテックス粒子のような微小粒子、ヒツジ（または他の動物）赤血球、デュラサイト(duracyte)などが挙げられる。固相支持体は決定的なものではなく、当業者ならば選択可能である。よって、ラテックス粒子、微小粒子、磁性または非磁性ビーズ、膜、プラスチックチューブ、マイクロタイターウェルの壁、ガラスまたはシリコンチップ、ヒツジ（または他の好適な動物）赤血球およびデュラサイトは全て好適な例である。核酸を固相に固定するのに好適な方法としては、イオン相互作用、疎水性相互作用、共有結合性相互作用などが挙げられる。固相支持体とは、本明細書において、不溶性であるかまたは後の反応によって不溶性となり得るあらゆる物質を指す。固相支持体は、捕捉試薬を誘引し、固定するその固有の能力に対して選択され得る。あるいは、固相は、捕捉試薬を誘引し、固定する能力を有するさらなる受容体を保有し得る。さらなる受容体としては、捕捉試薬自体または捕捉試薬とコンジュゲートした荷電物質と逆帯電した荷電物質を挙げることができる。さらに別の例としては、受容体分子が、特異的結合反応を

40

50

通じて捕捉試薬を固定する能力を有する、固相支持体と結合されている特異的結合メンバーであり得る。受容体分子が、アッセイの実施前またはアッセイの実施中に捕捉試薬と固相支持体材料の間接的結合を可能にする。よって、固相は、プラスチック、誘導体化プラスチック、磁性または非磁性金属、試験管のガラスまたはシリコン表面、マイクロタイターウェル、シート、ビーズ、微小粒子、チップ、ヒッジ（または他の好適な動物）赤血球、デュラサイトおよび当業者に公知の他の形態であり得る。本発明の核酸、ポリヌクレオチド、プライマーおよびプローブを、個別にまたは1つの固相支持体に対し、少なくとも2個、5個、8個、10個、12個、15個、20個もしくは25個の異なる本発明のポリヌクレオチドをまとめて、固相支持体と結合することができ、または固相支持体に固定することができる。さらに、本発明のもの以外のポリヌクレオチドを、1以上の本発明のポリヌクレオチドと同じ固相支持体と結合してもよい。 10

【0222】

本明細書において提供するいずれのポリヌクレオチドも、固相支持体上の重複している領域に結合してもよいし、または任意の位置に結合してもよい。あるいは、本発明のポリヌクレオチドを、各ポリヌクレオチドがその他のポリヌクレオチドの結合部位と重複しない固相支持体の異なる領域に結合されるように整列されたアレイにおいて結合してもよい。好ましくは、ポリヌクレオチドのこのような整列アレイが、異なる位置が記録され、アッセイ手法の一部としてアクセス可能である場所に「アドレス可能な」ように設計される。アドレス可能なポリヌクレオチドアレイは、一般に、種々の既知の位置で支持体の表面と結合している複数の異なるオリゴヌクレオチドプローブを含む。各ポリヌクレオチド位置の正確な位置の認識により、これらの「アドレス可能な」アレイが、ハイブリダイゼーションアッセイにおいて特に有用なものとなる。当技術分野で公知のいずれのアドレス可能なアレイ技術も、本発明のポリヌクレオチドとともに使用することができる。これらのポリヌクレオチドアレイの1つの特定の実施形態は、Gene chipsとして知られており、出典明示によりその開示内容がそのまま本明細書の一部とされる米国特許第5,143,854号；PCT公報WO90/15070および92/10092に概要が示されている。 20

【0223】

核酸およびポリペプチド変異体を得るための方法

当業者ならば、集団内に存在し得るC P P配列の自然発生対立遺伝子変異体の他、C P Pをコードするヌクレオチド配列に突然変異によって変化を導入し、そうすることにより、コードされたC P Pのアミノ酸配列に、C P Pの機能活性を改変する変化または改変しない変化をもたらすことができるであろう。 30

【0224】

1) 1以上のアミノ酸残基が保存もしくは非保存アミノ酸残基で置換されており、このような置換アミノ酸残基がその遺伝子コードによってコードされている場合もあるし、そうでない場合もあるというものの、あるいは2) 1以上のアミノ酸残基が置換基を含むというものの、あるいは3) 突然変異型C P Pがポリペプチドの半減期を延長する化合物（例えば、ポリエチレングリコール）のようなもう1つの化合物と融合されているというものの、あるいは4) リーダー配列、シグナル配列もしくはアンカー配列、C P Pの精製に使用される配列または前駆体タンパク質由来の配列のようなさらなるアミノ酸がC P Pと融合されているというものを含む、いくつかの種類の変異体が意図される。このような変異体は、当業者の範囲内であると考えられる。 40

【0225】

例えば、アミノ酸置換をもたらすヌクレオチド置換を、タンパク質の生物活性を実質的に変化させない配列内で行うことができる。アミノ酸残基が、生物活性を改変することなく、C P Pをコードする野生型配列またはその生物学的に活性な断片もしくは相同体から改変され得る。一般に、本発明のC P Pに共通しているアミノ酸残基が改変の影響を受けにくいものと予測される。

【0226】

別の態様において、本発明は、生物活性を増強させる、または生物活性を改変させるアミノ酸残基の変化を含むC P Pをコードする核酸分子に関する。別の態様において、本発明は、C P P生物活性に必須のアミノ酸残基の変化を含むC P Pをコードする核酸分子に関する。このようなC P Pは、C P P 1 4 9 ~ 4 0 2 のアミノ酸配列が異なっており、活性の低下を示すか、または1以上のC P P生物活性を本質的に欠損している。

【0 2 2 7】

部位特異的突然変異誘発およびP C Rを介した突然変異誘発のような標準的な技術により、C P P 1 4 9 ~ 4 0 2 のいずれにも、突然変異、置換、付加または欠失を導入することができる。例えば、1以上の推定非必須アミノ酸残基において保存的アミノ酸置換を行い得る。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基で置き換えられることである。類似側鎖を有するアミノ酸残基ファミリーは、当技術分野において定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、 β 分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。よって、C P Pの推定非必須アミノ酸残基またはその生物学的に活性な断片もしくは相同体は、同じ側鎖ファミリーの別のアミノ酸残基で置き換えられ得る。あるいは、別の実施形態では、飽和突然変異誘発によるなどC P Pコード配列の全てまたは一部に沿ってランダムに突然変異を導入することができ、得られた変異株をC P P生物活性についてスクリーニングして、活性を保有する変異株を同定することができる。C P P 1 4 9 ~ 4 0 2 の1つをコードするヌクレオチドを突然変異誘発した後、コードされたタンパク質を組換え発現させ、そのタンパク質の活性を、例えば、本明細書において提供するような好適なアッセイにより判定することができる。

【0 2 2 8】

本発明はまた、C P Pキメラタンパク質または融合タンパク質も提供する。本明細書において、C P P「キメラタンパク質」または「融合タンパク質」とは、非C P Pポリペプチド配列に作動可能なように連結されるか、またはインフレームで融合された本発明のC P Pもしくはその断片を含むものである。好ましい実施形態では、C P P融合タンパク質は、C P Pの少なくとも1つの生物学的に活性な部分を含む。別の実施形態では、C P P融合タンパク質は、C P Pの少なくとも2つの生物学的に活性な部分を含む。例えば、一実施形態において、融合タンパク質は、C P Pドメイン配列がG S T配列のC末端と融合されたG S T-C P P融合タンパク質である。このような融合タンパク質は、組換えC P Pの精製を容易にし得る。別の実施形態では、融合タンパク質は、そのN末端に異種シグナル配列を含有し、例えば、特定の宿主細胞において所望の細胞局在を可能にするC P Pである。さらに別の実施形態では、融合物は、C P P生物活性断片および免疫グロブリン分子である。このような融合タンパク質は、例えば、C P P結合部位の結合価を高めるのに有用である。例えば、二価C P P結合部位は、生物学的に活性なC P P断片とI g G F cタンパク質とを融合することにより形成し得る。

【0 2 2 9】

本発明のC P P融合タンパク質は、対象において抗C P P抗体を生産するための免疫原として、また、C P PまたはC P Pリガンドを精製するために、また、C P Pモジュレーターを同定するためのスクリーニングにおいて使用できる。

【0 2 3 0】

さらにまた、C P Pの単離された断片を、このようなペプチドをコードする核酸の対応する断片から組換え生産したペプチドをスクリーニングすることにより得ることもできる。さらに、従来のメリフィールド固相f-M o cまたはt-B o c化学のような当技術分

10

20

30

40

50

野で公知の技術を用いて、断片を化学合成することもできる。例えば、本発明のC P Pを、断片の重複なく所望の長さの断片に任意に分割してもよいし、あるいは、好ましくは、所望の長さの重複する断片に分割してもよい。これらの断片を作製し（組換えまたは化学合成による）、例えば、マイクロインジェクションアッセイまたはin vitroタンパク質結合アッセイにより、C P P生物活性を有するこれらのペプチジル断片を同定することができる。ある例示的な実施形態では、C P P標的結合領域のようなC P Pのペプチジル部分を、チオレドキシン融合タンパク質（各々、個別のC P P断片を含む）として発現させることにより、C P P活性に関して試験することができる（例えば、その開示内容が出典明示により本明細書の一部とされる、米国特許第5, 270, 181号および同第5, 292, 646号；ならびにP C T公報W O 9 4 / 0 2 5 0 2参照）。 10

【0231】

さらに、C P Pコード配列の断片のライブラリーを用いて、C P Pの変異体のスクリーニングおよびその後の選択のための、C P P断片の変化に富んだ集団を作り出すこともできる。一実施形態では、C P Pコード配列の二本鎖P C R断片を、1分子につき約1回しかニックが起らない条件下においてヌクレアーゼで処理し、その二本鎖D N Aを変性させ、そのD N Aを再生して、異なるニック産物に由来するセンス／アンチセンス対を含み得る二本鎖D N Aを形成させ、再形成した二重らせんから、S 1ヌクレアーゼ処理により一本鎖部分を除去し、さらに、得られた断片ライブラリーを発現ベクターに連結することにより、コード配列断片のライブラリーを作製することができる。この方法により、C P Pの種々のサイズのN末端断片、C末端断片および内部断片をコードする発現ライブラリーを得ることができる。 20

【0232】

ペプチドのアミノ酸配列の変化が機能的なC P P同族体を生じるかどうかは、変異体ペプチドの少なくとも1つのC P P生物活性を評価することにより容易に判定することができる。1を超える置換が起こったペプチドも、同様に容易に試験することができる。

【0233】

C P P組成物の化学製造

本発明のペプチドは、標準的な技術（例えば、Stewart and Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Ed., Pierce Chemical Company, Rockford, IL, 1984）により合成される。好ましくは、市販のペプチド合成装置、例えば、Applied Biosystems, Inc. (Foster City, CA)型430Aを使用し、本発明のポリペプチドを収束合成アプローチ、例えば、Kent et al、米国特許第6, 184, 344号およびDawson and Kent, Annu. Rev. Biochem., 69: 923-960 (2000)により、別途合成し、精製した複数のペプチドから構成し得る。本発明のペプチドを固相合成により架橋ポリスチレン支持体上で構成してもよく、カルボキシル末端残基から開始し、完全ペプチドが形成されるまでアミノ酸を段階的に添加する。以下の参考文献は、合成中に使用される化学の指針となる：Schnolzer et al, Int. J. Peptide Protein Res., 40: 180-193 (1992); Merrifield, J. Amer. Chem. Soc., Vol. 85, pg. 2149 (1963); Kent et al., pg 185, in Peptides 1984, Ragnarsson, Ed. (Almquist and Weksell, Stockholm, 1984); Kent et al., pg. 217 in Peptide Chemistry 84, Izumiya, Ed. (Protein Research Foundation, B.H. Osaka, 1985); Merrifield, Science, Vol. 232, pgs. 341-347 (1986); Kent, Ann. Rev. Biochem., Vol. 57, pgs. 957-989 (1988)およびこれらの最後の2つの参考文献に引用されている参考文献。 30 40

【0234】

好ましくは、本発明のポリペプチドの化学合成は、Dawson et al, Science, 266: 776-779 (1994)およびKent et al, 米国特許第6, 184, 344号により記載されているような自然化学的連結によるペプチド断片の構成により行われる。要するに、上記アプローチでは、第1のペプチド断片に非酸化スルフヒドリル側鎖を有するN末端システインを設け、第2のペプチド断片にC末端チオエステルを設ける。N末端システインの非酸化スルフヒドリル側鎖がC末端チオエステルと縮合して、第1のペプチド断片と第2のペプチド断片がβ-アミノチオエステル結合によって連結された中間体ペプチド断片を生じる。そ 50

の中間体ペプチド断片の β -アミノチオエステル結合が、その後、分子内転移を受けて、第1ペプチド断片と第2ペプチド断片がアミド結合によって連結されたペプチド断片産物を生じる。好ましくは、内部断片のN末端システインが、以下に記載するように、環状チアゾリジン保護基により望ましくない環化および／または連鎖反応から保護される。好ましくは、このような環状チアゾリジン保護基はチオプロリニル基である。

【0235】

C末端チオエステルを有するペプチド断片は、出典明示により本明細書の一部とされる以下の参考文献に記載されているように作製し得る：Kent et al, 米国特許第6, 184, 344号；Tam et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 92: 12485-12489 (1995)；Blake, Int. J. Peptide Protein Res., 17: 273 (1981)；Canne et al, Tetrahedron Letters, 36 : 1217-1220 (1995)；Hackeng et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 94: 7845-7850 (1997) 10；またはHackeng et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 96: 10068-10073 (1999)。好ましくは、Hackeng et al (1999)により記載されている方法を使用する。要するに、ペプチド断片は、出典明示により本明細書の一部とされるSchmolzer et al, Int. J. Peptide Protein Res., 40: 180-193 (1992)により開示されているBoc化学に関するin situ中和／HBTU活性化手法を使用することにより、固相支持体上で、一般に、0.25 mmol 20規模で合成される（以下に記載する）。（HBTUは2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-тетラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、Bocはtert-ブトキシカルボニルである）。各合成サイクルは、1～2分間の純TFAでの処理によるN^α-Boc除去、1分間のDMF流洗浄、DIEAの存在下、1.0 mmol 20の予め活性化したBoc-アミノ酸との10～20分間の結合時間および2回目のDMF流洗浄で構成される。（TFAはトリフルオロ酢酸であり、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、DIEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンである）。N^α-Boc-アミノ酸（1.1 mmol）は、過剰のDIEA（3 mmol）の存在下、1.0 mmolのHBTU（DMF中0.5 M）で3分間予め活性化する。各結合ステップ後、収量を、例えば、Sarin et al, Anal. Biochem., 117: 147-157 (1981)で開示されているように、従来の定量ニンヒドリンアッセイを用いて残留遊離アミンを測定することにより決定する。Gln残基の結合後、TFAの使用による脱保護の前後にDCM流洗浄を利用して、起こり得る高温（TFA／DMF）触媒によるピロリドン形成を防ぐ。鎖構成が完了した後、そのペプチド断片を脱保護し、スカベンジャーとして4% p-クレゾール 30を用いて無水HFで0℃にて1時間処理することにより樹脂から切り離す。dnp除去手法がC末端チオエステル基と適合しないため、イミダゾール側鎖2, 4-ジニトロフェニル（dnp）保護基は、His残基に残る。しかしながら、dnpは、連結反応中にチオールにより徐々に除去される。切断後、ペプチド断片を氷冷ジエチルエーテルにより沈降させ、水性アセトニトリルに溶かし、凍結乾燥させる。

【0236】

以上で記載したチオエステルペプチド断片は、好ましくは、Hackeng et al (1999)または同等のプロトコールにより開示されているように作製されたトリチル結合メルカプトプロピオン酸-ロイシン（TAMPA L）樹脂上で合成される。要するに、N^α-Boc-Leu（4 mmol）を6 mmolのDIEAの存在下、3.6 mmolのHBTUで活 40性化し、それと2 mmolのp-メチルベンズヒドリルアミン（MBHA）樹脂またはその同等物と16分間結合させる。次に、3 mmolのS-トリチルメルカプトプロピオン酸を6 mmolのDIEAの存在下、2.7 mmolのHBTUで活性化させ、それとLeu-MBHA樹脂と16分間結合させる。得られたTAMPA L樹脂は、TFA中3.5% トリイソプロピルシランおよび2.5% H₂Oでの1分間の処理を2回行ってトリチル保護基を除去した後、ポリペプチド鎖構成の開始樹脂として使用することができる。Schmolzer et al（上記）で開示されているように、標準的なin situ中和ペプチド結合プロトコールを1時間使用することにより、任意の所望のアミノ酸とのチオエステル結合を形成することができる。最終的なペプチド断片を無水HFで処理することにより、C末端活性化メルカプトプロピオン酸-ロイシン（MPAL）チオエステルペプチド断片が得られ 50

る。

【0237】

好ましくは、チアゾリジン保護チオエステルペプチド断片中間体が、Hackeng et al (1999)により記載されている条件または同等の条件下で自然化学的連結に使用される。要するに、6 M グアニジン、4 % (v o l / v o l) ベンジルメルカプタンおよび4 % (v o l / v o l) チオフェノールを含有する0.1 M リン酸バッファー (p H 8.5) を連結しようとする乾燥ペプチドに添加して、約p H 7にて最終ペプチド濃度1 ~ 3 m M とする。このp Hは凍結乾燥ペプチドからチオールとT F Aが加わることにより低下する。好ましくは、加熱ブロックにより37℃にて連結反応を行い、それを定期的に攪拌して、チオール添加物を平衡化する。M A L D I - M S またはH P L C およびエレクトロスプレーイオン化M S により、この反応の進行度をモニタリングすることができる。

10

【0238】

自然化学的連結反応が完了または停止した後、産物のN末端チアゾリジン環を、O - メチルヒドロキシルアミンのようなシステイン脱保護剤 (0.5 M) でのp H 3.5 ~ 4.5、37℃にて2時間の処理により開環し、その後、従来の分取H P L C による産物の精製の前に、10倍過剰のT r i s - (2 - カルボキシエチル) - ホスフィン反応混合物に添加して、酸化反応成分を完全に還元する。好ましくは、連結産物を含有する画分をエレクトロスプレーM S により確認し、それらをプールし、凍結乾燥させる。

【0239】

合成が完了し、最終産物を精製した後、最終ポリペプチド産物を従来の技術、例えば、Creighton, Meth. Enzymol., 107: 305-329 (1984); White, Meth. Enzymol., 11: 481-484 (1967); Wetlaufer, Meth. Enzymol., 107: 301-304 (1984)などによりリフォールディングさせることができる。好ましくは、最終産物を下記などによる空気酸化によりリフォールディングさせる：還元した凍結乾燥産物を100 m M T r i s、10 m M メチオニン含有する1 M 塩酸グアニジン (または同等のカオトロピック剤) p H 8.6 に溶かす (約0.1 m g / m L に)。ゆっくりと一晩攪拌した後、リフォールディングした産物を従来のプロトコルを用いた逆相H P L C により単離する。

20

【0240】

組換え発現ベクターと宿主細胞

本明細書において記載するポリヌクレオチド配列は、適当な宿主細胞中で対応するポリペプチドの発現を命令する組換えD N A 分子に使用することができる。遺伝子コードの縮重により、他のD N A 配列が等価なアミノ酸配列をコードすることがあるため、それらもC P P のクローニングおよび発現に使用し得る。特定の宿主細胞に好ましいコドンを選択し、それを天然に存在するヌクレオチド配列に使用して、発現速度および／または効率を上げてよい。所望のC P P をコードする核酸 (例えば、c D N A またはゲノムD N A) をクローニング (D N A の増幅) 用または発現用の複製可能なベクターに挿入し得る。当技術分野で公知の方法 (Ausubel, et al., editors, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, 1990) に従い、多くの発現系のいずれにおいても、ポリペプチドを組換え発現させることができる。適当な宿主細胞としては、酵母、細菌、始原細菌、真菌、ならびに昆虫細胞および哺乳類細胞を含む動物細胞、例えば、限定されるものではないが、骨髄幹細胞をはじめとする幹細胞を含む初代細胞が挙げられる。より詳しくは、これらのものとしては、限定されるものではないが、組換えバクテリオファージ、プラスミドまたはコスミドD N A 発現ベクターによる形質転換を受けた細菌、および酵母発現ベクターによる形質転換を受けた酵母のような微生物が挙げられる。また、組換え昆虫ウイルス (バキュロウイルスなど) に感染した昆虫細胞、および哺乳類発現系も含まれる。種々の手法により、発現させようとする核酸配列をベクターに挿入し得る。一般に、D N A を当技術分野で公知の技術を用いて適当な制限エンドヌクレアーゼ部位に挿入する。ベクター成分としては、一般に、限定されるものではないが、1以上のシグナル配列、複製起点、1以上のマーカー遺伝子、エンハンサーエレメント、プロモーターおよび転写終止配列が挙げられる。1以上のこれらの成分を含有する好適なベクターの構築に

30

40

50

は、当業者に公知の標準的な連結技術を使用する。

【0241】

本発明のC P Pは、C P Pをコードする核酸を含有する発現ベクターで形質転換した宿主細胞を、タンパク質の発現を誘導または引き起こすための適当な条件下で培養することにより作製される。C P Pの発現に適当な条件は、当業者によって確認されるように、発現ベクターおよび宿主細胞の選択によって変わる。例えば、発現ベクターに構成プロモーターを使用する場合には宿主細胞の成長および増殖の定期的な最適化が必要であり、一方、誘導プロモーターを使用する場合には、誘導に適当な成長条件が必要である。さらに、いくつかの実施形態では、回収の時期が重要である。例えば、昆虫細胞の発現に使用されるバキュロウイルス系は溶解ウイルスであるため、収穫時間の選択は産物の収量にとって重要なものとなり得る。 10

【0242】

宿主細胞株は、挿入配列の発現を調節するまたは所望の様式で発現されたタンパク質をプロセッシングするその能力について選択される。タンパク質のこのような修飾としては、限定されるものではないが、グリコシル基、アセチル基、リン酸基、アミド基、脂質基、カルボキシル基、アシル基または炭水化物基が挙げられる。タンパク質の「プレプロ」型を分断する翻訳後プロセッシングも、正確な挿入、フォールディングおよび／または機能に重要であり得る。一例として、C H O、H e L a、B H K、M D C K、2 9 3、W 1 3 8 などのような宿主細胞は、このような翻訳後活性の特異的な細胞機構および特性メカニズムを有しており、導入された異種タンパク質の正確な修飾およびプロセッシングが確実に行 20 われるように選択される。特に注目されるものとして、キイロショウジョウバエ(*Drosophila melanogaster*)細胞、サッカロミセス・セレビシエ(*Saccharomyces cerevisiae*)および他の酵母、大腸菌(*E. coli*)、枯草菌(*Bacillus subtilis*)、S F 9細胞、C l 2 9細胞、2 9 3細胞、アカパンカビ属(*Neurospora*)、B H K、C H O、C O SおよびH e L a細胞、繊維芽細胞、神経鞘腫細胞系統、不死化哺乳類骨髄およびリンパ細胞系、J u r k a t細胞、ヒト細胞ならびに他の初代細胞がある。

【0243】

C P Pをコードする核酸は、それをもう1つの核酸配列と機能的関係をもたせることによりにより「作動可能なように連結され」ていなければならない。例えば、プレ配列または分泌リーダーのD N Aがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合には、それはポリペプチドのD N Aに作動可能なように連結されている；プロモーターまたはエンハンサーが配列の転写に影響を及ぼす場合には、それはコード配列に作動可能なように連結されている；あるいはリボソーム結合部位が翻訳を促進するように配置されている場合には、それはコード配列に作動可能なように連結されている。一般に、「作動可能なように連結された」D N A配列は隣接しており、分泌リーダーまたは他のポリペプチド配列の場合には、隣接して読み取り位相(reading phase)に存在する。しかしながら、エンハンサーは隣接している必要はない。連結は、便宜な制限部位での連結によって達成される。このような部位が存在しない場合には、従来の実施に従って合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーが使用される。プロモーター配列は構成プロモーターまたは誘導プロモーターのいずれかをコードする。プロモーターは、天然に存在する 40 プロモーターであってもよいし、またはハイブリッドプロモーターであってもよい。2以上のプロモーターのエレメントを合わせ持つハイブリッドプロモーターも当技術分野で公知であり、本発明において有用である。発現ベクターは、さらなるエレメントを含み得る、例えば、発現ベクターは2つの複製系を有してもよく、そのため、それを2つの生物体、例えば、発現用の哺乳類または昆虫細胞とクローニングおよび増幅用の原核生物宿主で維持することが可能である。発現ベクターとクローニングベクターはいずれも、1以上の選択された宿主細胞でのベクターの複製を可能にする核酸配列を含有している。種々の細菌、酵母およびウイルスに関するこのような配列はよく知られている。プラスミドp B R 3 2 2の複製起点は、大部分のグラム陰性菌に好適であり、2：プラスミド起点は酵母に好適であり、種々のウイルス起点(S V 4 0、ポリオーマ、アデノウイルス、V S Vまた 50

はB P V)は哺乳類細胞でのクローニングベクターに有用である。さらに、組込み発現ベクターの場合、発現ベクターは宿主細胞ゲノムと相同である少なくとも1つの配列、好ましくは、発現構築物にフランキングする2つの相同配列を含有している。組込みベクターへの封入に適当な相同配列を選択することにより、その組込みベクターを宿主細胞の特定の遺伝子座に向け得る。組込みベクターの構築物は当技術分野では周知である。さらなる実施形態において、異種発現制御エレメントは、相同組換えにより宿主細胞の内因性遺伝子に作動可能なように連結され得る(その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる米国特許第6410266号および第6361972号に記載)。この技術は、選択された制御エレメントによる所望のレベルまでの発現の調節を可能にする一方で、宿主細胞によって内因的に発現されるC P Pの適切なプロセッシングおよび修飾を確実に
10
行わせるものである。有用な異種発現制御エレメントとしては、限定されるものではないが、C M V前初期プロモーター、H S Vチミジンキナーゼプロモーター、初期および後期S V 4 0プロモーター、ラウス肉腫ウイルス(R S V)のものなどレトロウイルスL T Rのプロモーター、ならびにメタロチオネインプロモーターが挙げられる。

【0244】

発現ベクターは、形質転換宿主細胞の選択を可能にする選択マーカー遺伝子を含有していることが好ましい。選択遺伝子は、当技術分野では周知であり、使用する宿主細胞によって異なる。発現およびクローニングベクターは、一般に、選択マーカーとも呼ばれる選択遺伝子を含有している。典型的な選択遺伝子は、(a)抗生物質もしくは他の毒素、例えば、アンピシリン、ネオマイシン、メトトレキサートまたはテトラサイクリンに対する
20
耐性を付与する、(b)栄養要求性の欠如を補足する、または(c)天然培地からは利用できない重要な栄養素を供給するタンパク質をコードし、例えば、バチルス属(*Bacillus*)のD-アラニンラセマーゼをコードする遺伝子である。

【0245】

C P Pをコードするヌクレオチド配列で形質転換した宿主細胞は、コードされたタンパク質の発現および細胞培養物からの回収に好適な条件下で培養し得る。組換え細胞により産生されたタンパク質は、使用した配列および/またはベクターに応じて、分泌され、膜結合され、あるいは細胞内に含有される。当業者には明らかなように、C P Pをコードするポリヌクレオチドを含有する発現ベクターを、原核生物または真核生物細胞膜を通じたC P Pの分泌を命令するシグナル配列を有するように設計することができる。所望のC P
30
Pは、組換えにより直接作製し得るだけでなく、シグナル配列または成熟タンパク質もしくはポリペプチドのN末端に特異的な切断部位を有している他のポリペプチドであり得る異種ポリペプチドとの融合ポリペプチドとしても作製し得る。一般に、シグナル配列は、ベクターの成分であってもよいし、またはベクターに挿入されるC P PをコードするD N Aの一部であってもよい。シグナル配列は、例えば、アルカリ性ホスファターゼ、ペニシリナーゼ、l p pまたは耐熱性エンテロトキシンI Iリーダーの群から選択される原核生物のシグナル配列であってもよい。酵母の分泌では、シグナル配列が、例えば、酵母インベルターゼリーダー、 α 因子リーダー(サッカロミセス属(*Saccharomyces*)およびクルイベロミセス属(*Kluyveromyces*) α -因子リーダーを含む、後者は米国特許第5, 010, 182号に記載)または酸性ホスファターゼリーダー、C. アルビカンス(*C. albicans*)
40
グルコアミラーゼリーダー(1990年4月4日公開のE P 362, 179)、あるいは1990年11月15日公開のW O 90113646に記載されているシグナルである。哺乳類細胞の発現では、哺乳類シグナル配列が、タンパク質の分泌を命令するのに使用でき、例えば、同じ種または関連種の分泌ポリペプチドのシグナル配列、ならびにウイルス分泌リーダーである。選択される発現系に応じて、コード配列が適当なベクターに挿入されると、次に、それには特定の特徴を有する「制御エレメント」または「調節配列」の存在が必要となる。適当な構築物は、当技術分野では一般に知られており(Ausubel, et al., 1990)、多くの場合、Invitrogen(San Diego, Calif.)、Stratagene(La Jolla, Calif.)、Gibco BRL(Rockville, Md.)またはClontech(Palo Alto, Calif.)のような供給業者から入手可能である

【0246】

細菌系における発現

細菌細胞の形質転換は、「BLUESCRIPT」ファージミド(Stratagene)または「pSPORT1」(Gibco BRL)のハイブリッドlacZプロモーターのような誘導プロモーターを使用して実現し得る。さらに、容易に検出および／または精製することができる切断可能な融合タンパク質を作製するために、細菌細胞で使用される、限定されるものではないが、「BLUESCRIPT」(α-ガラクトシダーゼ; Stratagene)またはpGEX (グルタチオンS-トランスフェラーゼ; Promega, Madison, Wis.)を含む、数多くの発現ベクターも選択し得る。好適な細菌プロモーターは、細菌RNAポリメラーゼと結合し、C P Pのコード配列のmRNAへの下流(3')転写を開始し得るいずれかの核酸配列である。細菌プロモーターは、通常、コード配列の5'末端の近位に位置している転写開始領域を有している。この転写開始領域は、一般に、RNAポリメラーゼ結合部位と転写開始部位を含む。代謝経路酵素をコードする配列は、特に有用なプロモーター配列を提供する。例としては、ガラクトース、ラクトースおよびマルトースのような糖の代謝酵素由来のプロモーター配列、ならびにトリプトファンのような生合成酵素由来の配列が挙げられる。バクテリオファージのプロモーターも使用でき、それらは当技術分野で公知である。さらに、合成プロモーターとハイブリッドプロモーターも有用である; 例えば、tatプロモーターは、trpプロモーター配列とlacプロモーター配列のハイブリッドである。さらに、細菌プロモーターは、細菌RNAポリメラーゼと結合し、転写を開始し得る能力を有する非細菌起源の天然に存在するプロモーターも含み得る。効率的リボソーム結合部位も望ましい。発現ベクターは、細菌においてC P Pの分泌をもたらすシグナルペプチド配列も含み得る。当技術分野で周知のように、シグナル配列は、一般に、細胞からのタンパク質の分泌を命令する疎水性アミノ酸からなるシグナルペプチドをコードする。タンパク質は、増殖培地に分泌される(グラム陽性菌)か、または細胞周辺腔に分泌され、細胞の内膜と外膜との間に存在する(グラム陰性菌)。細菌発現ベクターは、形質転換された細菌株の選択を可能にする選択マーカー遺伝子も含み得る。好適な選択遺伝子としては、アンピシリン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、カナマイシン、ネオマイシンおよびテトラサイクリンなどの薬剤の耐性遺伝子が挙げられる。選択マーカーとしては、ヒスチジン、トリプトファンおよびロイシン生合成経路のもののような生合成遺伝子も含む。例えば、抗体の誘導を目的として、多量のN P Pが必要な場合、容易に精製される融合タンパク質の高度発現を命令するベクターが望ましいかもしれない。このようなベクターとしては、限定されるものではないが、BLUESCRIPT(Stratagene)(BLUESCRIPTでは、ハイブリッドタンパク質が作製されるように、C P Pコード配列が、β-ガラクトシダーゼのアミノ末端Metとそれに続く7残基の配列にインフレームでベクターに連結され得る); PINベクター(Van Heeke & Schuster J Biol Chem 264: 5503-5509 1989); PETベクター(Novagen, Madison Wis.)などのような多機能大腸菌クローニングおよび発現ベクターが挙げられる。細菌の発現ベクターは、上記の種々の成分を含み、それらのベクターは当技術分野では周知である。例としては、とりわけ、枯草菌、大腸菌、ストレプトコッカス・クレモリス(*Streptococcus cremoris*)およびストレプトコッカス・リビダンス(*Streptococcus lividans*)のベクターが挙げられる。細菌発現ベクターは、塩化カルシウムを介するトランスフェクションまたはエレクトロポレーションなどのような当技術分野では周知の技術を利用して、細菌宿主細胞に形質転換される。

【0247】

酵母における発現

酵母発現系は、当技術分野で周知であり、それらとしては、サッカロミセス・セレビシエ、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)およびC. マルトサ(*C. maltosa*)、ハンセヌラ・ポリモルファ(*Hansenula polymorpha*)、クルイベロミセス・フラギリス(*Kluyveromyces fragilis*)およびK. ラクティス(*K. lactis*)、ピキア・ギレルモンジー(*Pichia guilliermondii*)およびP. パストリス(*P. pastoris*)、シゾサッカロミセス・ポンベ(*Schiz*

osaccharomyces pombe)およびヤローウィア・リポリチカ(Yarrowia lipolytica)の発現ベクターが挙げられる。酵母宿主での使用に好適なプロモーターの例としては、3-ホスホグリセリン酸キナーゼ(Hitzeman et al., J. Biol. Chem. 255: 2073 (1980))または、エノラーゼ、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ヘキソキナーゼ、ピルビン酸デカルボキシラーゼ、ホスホフルクトキナーゼ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ、3-ホスホグリセリン酸ムターゼ、ピルビン酸キナーゼ、トリオースリン酸イソメラーゼ、グルコースリン酸イソメラーゼ、 α 因子、ADH2 I G A P D Hプロモーター、グルコキナーゼアルコールオキシダーゼおよびP G Hのような、他の糖分解酵素(Hess et al., J. Adv. Enzyme Reg. 7: 149 (1968); Holland, Biochemistry 17: 4900 (1978))のプロモーターが挙げられる。例えば、Ausubel, et al., 1990; Grant et al., Methods in Enzymology 153: 516-544, (1987)参照。誘導可能な他の酵母プロモーターは、転写が増殖条件によって制御されるというさらなる利点を有しており、それらとしては、アルコールデヒドロゲナーゼ2、イソシトクロムc、酸性ホスファターゼ、窒素代謝に関連する分解酵素、メタロチオネイン、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ、ならびにマルトースおよびガラクトースの利用に関与する酵素のプロモーター領域が挙げられる。酵母発現での使用に好適なベクターおよびプロモーターは、E P 73, 657にさらに記載されている。酵母選択マーカーとしては、ツニカマイシン耐性を与えるA D E 2, H I S 4, L E U 2, T R P 1, およびA L G 7; G 4 1 8耐性を与えるネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子;ならびに銅イオンの存在下で酵母を増殖させるC U P 1遺伝子が挙げられる。目的のC P PをコードするD N AからC P Pを細胞内生産し、分泌させるための酵母発現ベクターを構築することができる。例えば、選択したシグナルペプチドと適当な構成的プロモーターまたは誘導プロモーターを、C P Pの直接細胞内発現用に選択したプラスミドの好適な制限部位に挿入してもよい。C P Pを分泌させるために、C P PをコードするD N Aを、C P Pを発現させるための、プロモーターをコードするD N A、酵母 α -因子分泌シグナル/リーダー配列およびリンカー配列(必要に応じて)とともに、選択したプラスミドにクローニングすることができる。よって、酵母細胞を以上で記載した発現プラスミドで形質転換し、適当な発酵培地で培養することができる。このような形質転換酵母により産生されたタンパク質を、次いで、10%トリクロロ酢酸での沈降により濃縮し、S D S-P A G Eによる分離とクーマシーブルー染色剤によるゲル染色を行うことにより解析することができる。組換えC P Pを、次いで、当業者に公知の技術により発酵培地から単離し、精製することができる。

【0248】

哺乳類系における発現

C P Pを哺乳類細胞で発現させてもよい。哺乳類発現系は、当技術分野では公知であり、それらとしては、レトロウイルスベクターによる発現系が挙げられる。哺乳類宿主細胞をアデノウイルスのような数多くの異なるウイルスに基づくいずれの発現系で形質転換してもよく、その発現系では、コード領域が後期プロモーターと3部分からなるリーダー配列で構成されるアデノウイルス転写/翻訳複合体に連結することができる。ウイルスゲノムの非必須E1またはE3領域に挿入することによって、感染宿主細胞において目的のポリペプチドを発現可能である生存ウイルスが得られる。好ましい発現ベクター系は、P C T/U S 97/01019およびP C T/U S 97/101048にて概要が示されているようなレトロウイルスベクター系である。好適な哺乳類発現ベクターは、哺乳類R N Aポリメラーゼと結合し、C P Pのコード配列のm R N Aへの下流(3')転写を開始し得るいずれかのD N A配列である哺乳類プロモーターを含む。プロモーターは、通常、コード配列の5'末端の近位に位置している転写開始領域と転写開始部位上流に位置する25~30塩基対を使用するT A T Aボックスを有している。T A T Aボックスは、R N AポリメラーゼI Iに正確な部位でのR N A合成の開始を命令すると考えられている。哺乳類プロモーターは、一般に、T A T Aボックスの上流の100~200塩基対内に位置する、上流プロモーターエレメント(エンハンサーエレメント)も含む。上流プロモーターエレメントは、転写を開始する速度を決定し、いずれの方向にも作用することができる。ウ

ウイルス遺伝子は高度に発現される場合が多く、広範囲にわたる宿主に対応するため、哺乳類ウイルス遺伝子由来のプロモーターが哺乳類プロモーターとして特に有用である。例としては、ポリオーマウイルス、鶏痘ウイルス（1989年7月5日公開のUK 2, 211, 504）、アデノウイルス（アデノウイルス2など）、ウシ乳頭腫ウイルス、鳥類肉腫ウイルス、サイトメガロウイルス、レトロウイルス、B型肝炎ウイルスおよびシミアンウイルス40（SV40）のようなウイルスのゲノムから得られるプロモーター、異種哺乳類プロモーター、例えば、アクチンプロモーターまたは免疫グロブリンプロモーター、ならびに熱ショックプロモーターが挙げられ、示した上記のようなプロモーターは宿主細胞系と適合する。高等真核生物によるNPPをコードするDNAの転写は、ベクターにエンハンサー配列を挿入することにより増加させ得る。エンハンサーは通常、約10～3000bpのDNAのシス作用性エレメントであり、その転写を増加するようにプロモーターに作用する。哺乳類遺伝子（グロビン、エラスターゼ、アルブミン、α-フェトプロテインおよびインスリン）から多くのエンハンサー配列が現在分かっている。しかしながら、一般に、真核細胞ウイルスのエンハンサーを使用する。例としては、SV40エンハンサー、サイトメガロウイルス初期プロモーターエンハンサー、複製起点後半のポリオーマエンハンサーおよびアデノウイルスエンハンサーが挙げられる。エンハンサーは、好ましくは、プロモーターの部位5'に位置する。一般に、哺乳類細胞によって認識される転写終止配列およびポリアデニル化配列は、翻訳停止コドンの3'に位置し、従って、プロモーターエレメントとともに存在する調節領域であり、コード配列にフランキングする。成熟mRNAの3'末端は、部位特異的翻訳後切断およびポリアデニル化によって形成される。転写ターミネーターとポリアデニル化シグナルの例としては、SV40から得られたものが挙げられる。組換えタンパク質の長期間の高収率生産は、安定した発現系で行うことができる。この目的では、ウイルスの複製起点または内因性発現エレメントおよび選択マーカー遺伝子を含む発現ベクターを使用し得る。哺乳類細胞に使用する選択マーカーを含む適当なベクターは、容易に、商業的に入手可能であり、それらは当業者には公知である。このような選択マーカーの例としては、限定されるものではないが、tkまたはhprt細胞各々に用いる、単純疱疹ウイルスチミジンキナーゼおよびアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼが挙げられる。外因性核酸を哺乳類宿主や他の宿主に導入する方法は、当技術分野では周知であり、使用する宿主細胞によって異なる。それらの技術としては、デキストランを介するトランスフェクション、リン酸カルシウム沈降、ポリブレンを介するトランスフェクション、プロトプラスト融合、エレクトロポレーション、ウイルス感染、ポリヌクレオチドのリポソームによるカプセル封入およびDNAの核への直接マイクロインジェクションが挙げられる。

【0249】

CPPをコードする配列を有する発現ベクターにより一時的にトランスフェクトした、または安定的に形質転換した哺乳類細胞の培養上清からCPPを精製することができる。好ましくは、pcD発現ベクターにより一時的にトランスフェクトしたCOS7細胞の培養上清からCPPを精製する。COS7細胞のpcDでのトランスフェクションは、以下のように進める：トランスフェクションの1日前に、およそ 10^6 のCOS7細胞を、10%ウシ胎児血清および2mMグルタミンを含むダルベッコ改変イーグル培地（DME）の入った100mmプレートそれぞれに播種する。トランスフェクションを実施するため、各プレートから培地を吸引し、50mM Tris, HCl pH 7.4、400mg/ml DEAE-デキストランおよび50μgのプラスミドDNAを含む4mlのDMEに置き換える。それらのプレートを37℃にて4時間インキュベートした後、DNAを含む培地を取り出し、プレートを5mlの血清フリーDMEで2回洗浄する。DMEをプレートに戻し、その後、それを37℃にてさらに3時間インキュベートする。それらのプレートをDMEで1回洗浄し、その後、4%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、ペニシリン（100U/L）およびストレプトマイシン（100μg/L）を含むDMEを標準的な濃度で添加する。次いで、それらの細胞を37℃にて72時間インキュベートし、その後、CPPを精製するためにその増殖培地を集める。トランスフェ

クション用のプラスミドDNAは、大腸菌MC1061 (Casadaban and Cohen, J. Mol. Biol., Vol. 138, pgs. 179-207 (1980)によって記載) または同様の生物においてC P Pをコードするc DNA挿入部を含有するp c D (S R α) または同様の発現ベクターを増殖させることにより得られる。標準的な技術、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989)またはAusubel et al (1990, 上記)により、培養物からそのプラスミドDNAを単離する。

【0250】

昆虫細胞における発現

C P Pを昆虫細胞で作製してもよい。昆虫細胞の形質転換用発現ベクター、特に、バキュロウイルスに基づく発現ベクターは、当技術分野で周知である。1つのこのような系では、C P PをコードするDNAを、バキュロウイルス発現ベクターに含まれるエピトープタグの上流で融合する。オートグラファ・カリフォルニカ (*Autographa californica*) 核多角体病ウイルス (A c N P V) を、スポドプテラ・フルギペルダ (*Spodoptera frugiperda*) S f 9細胞またはトリコプルシア (*Trichoplusia*) 幼虫において外来遺伝子を発現するためのベクターとして使用する。C P Pをコードする配列を、ポリヘドリン遺伝子のようなウイルスの非必須領域にクローニングし、ポリヘドリンプロモーターの制御下に置く。C P Pをコードする配列の挿入が上手くいけば、ポリヘドリン遺伝子が不活性となり、外殻タンパク質の外殻のない組換えウイルスを生じる。次に、その組換えウイルスを使用して S. フルギペルダ細胞またはトリコプルシア幼虫を感染させ、そこでC P Pを発現させる (Smith et al., J. Mol. Biol. 46: 584 (1994); Engelhard E K et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 91: 3224-3227 (1994))。C P PをコードするDNAとの融合に好適なエピトープタグとしては、ポリ-h i s タグおよび免疫グロブリンタグ (I g GのF c領域のような) が挙げられる。p V L 1 3 9 3 (Novagen) のような市販のプラスミドをはじめとする種々のプラスミドを使用し得る。要するに、C P PをコードするDNAまたはC P PをコードするDNAの所望の部分を、5'および3'領域と相補的なプライマーを用いてP C Rにより増幅する。その5'プライマーにフランキング制限部位を組み込んでもよい。次いで、P C R産物を選択した制限酵素で消化し、発現ベクターにサブクローニングする。リポフェクチン (GIBCO-BRL社製の市販品) または当業者に公知な他の方法を用いた上記プラスミドとB a c u l o G o l d T MウイルスDNA (Pharmingen) をスポドプテラ・フルギペルダ (「S f 9」) 細胞 (A T C C C R L 1 7 1 1) に同時トランスフェクトすることにより、組換えバキュロウイルスを作製する。S f 9細胞で28℃にて4~5日の培養によりウイルスを作製し、それをさらなる増幅に使用する。手順としては、O'Reilley et al., BACULOVIRUS EXPRESSION VECTORS: A LABORATORY MANUAL, Oxford University Press (1994)でさらに記載されているように行う。Rupert et al., Nature 362: 175-179 (1993)に記載されているように、組換えウイルスに感染したS f 9細胞から抽出物を調製してもよい。また、発現されたエピトープタグ付きC P Pをアフィニティークロマトグラフィーによって精製することができる、例えば、I g Gタグ付き (またはF cタグ付き) C P Pの精製は、Aタンパク質またはGタンパク質カラムクロマトグラフィーをはじめとするクロマトグラフィー技術を利用して行うことができる。

【0251】

遺伝子発現の評価

適当な標識を施したプローブを使用し、本明細書において提供する配列に基づいて、例えば、当技術分野で公知の標準的な技術、例えば、mRNAの転写を判定するためのノーザンブロット法、ドットブロッティング (DNAもしくはRNA) またはin situハイブリダイゼーションにより、サンプルにおいて遺伝子発現を直接評価してもよい。あるいは、DNA二本鎖、RNA二本鎖およびDNA-RNAハイブリッド二本鎖またはDNA-タンパク質二本鎖を含む特異的な二本鎖のようなポリペプチド、核酸の検出アッセイに抗体を使用してもよい。このような抗体を標識し、表面で二本鎖が形成されたら、二本鎖と結合している抗体の存在を検出することができるように、二本鎖が表面と結合している場

所でアッセイを実施する。あるいは、細胞または組織切片の免疫組織化学的染色と細胞培養物または体液のアッセイにより遺伝子発現を測定して、C P P ポリペプチドまたはポリヌクレオチドの発現を直接評価してもよい。そのような免疫学的アッセイに有用な抗体はモノクローナル抗体であっても、ポリクローナル抗体であってもよく、天然配列C P Pに対して調製したものでもよい。タンパク質レベルを質量分析により検出してもよい。さらなるタンパク質検出方法では、タンパク質チップを使用する。

【0252】

発現タンパク質の精製

発現後、当業者に公知の種々の方法のいずれによっても、発現したC P Pを精製または単離することができる。その適当な技術は、どのような他の成分がサンプル中に存在しているかによって異なる。単離または精製によって除去する混入成分は、一般に、ポリペプチドの診断上または治療上の使用を妨げるであろう物質であり、それらとしては、酵素、ホルモンおよび他の溶質を含み得る。精製段階の選択は、例えば、使用する生産工程の性質および生産される特定のC P Pに依存する。C P Pは分泌されるため、それらを培養培地から回収することができる。あるいは、C P Pを宿主細胞溶解物からも回収することができる。膜結合するものであれば、好適な清浄液（例えば、T r i t o n - X 100）を使用してまたは酵素切断により、膜からそれを放出させることができる。あるいは、C P Pの発現に使用された細胞を、凍結融解サイクル、超音波処理、機械的破碎のような種々の物理的または化学的手段により、または細胞溶解剤を使用して破壊することができる。典型的な精製方法としては、限定されるものではないが、イオン交換カラムクロマトグラフィー；シリカゲルまたはD E A Eのような陽イオン交換樹脂を使用したクロマトグラフィー；例えば、セファデックスG-75を使用したゲル濾過；I g Gのような混入物を除去するためのAタンパク質セファロースカラム；エピトープタグ付き形態のC P Pと結合するための金属キレートカラムを使用したクロマトグラフィー；エタノール沈降；逆相H P L C；等電点クロマトグラフィー；S D S - P A G E；および硫酸沈殿が挙げられる。通常、単離されたC P Pは少なくとも1つの精製段階によって調製される。例えば、標準的な抗C P P抗体カラムを使用して、C P Pを精製し得る。限外濾過技術や透析技術とタンパク質濃縮との併用も有用である（例えば、Scopes, R., PROTEIN PURIFICATION, Springer-Verlag, New York, N.Y., 1982参照）。必要な純度は、C P Pの使用によって異なる。精製する必要のない場合もある。本発明のC P Pおよび核酸が、発現され、必要に応じて精製されれば、本明細書において詳述する多くの用途において有用である。

【0253】

トランスジェニック動物

本発明の宿主細胞を使用して、非ヒトトランスジェニック動物を作製することもできる。例えば、一実施形態において、本発明の宿主細胞は、C P Pをコードする配列が導入されている、受精卵母細胞または胚幹細胞である。このような宿主細胞をさらに使用して、外因性C P P配列がゲノムに導入されている非ヒトトランスジェニック動物または内因性C P P配列が改変されている相同組換え動物を作出することができる。このような動物は、C P Pもしくはその断片の機能および／または活性の研究に、さらに、C P P生物活性のモジュレーターの同定および／または評価に有用である。本明細書において、「トランスジェニック動物」とは、その動物の1以上の細胞が導入遺伝子を含んでいる、非ヒト動物、好ましくは、哺乳類、より好ましくは、ラットまたはマウスのような齧歯類である。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、両生類などが挙げられる。導入遺伝子は、トランスジェニック動物の発生起源である細胞のゲノムに組み込まれ、その成熟した動物のゲノムに存在するため、トランスジェニック動物の1以上の細胞種または組織においてコードされた遺伝子産物の発現を命令する、外因性D N Aである。本明細書において、「相同組換え動物」とは、内因性遺伝子が内因性遺伝子と、動物の発生前に動物の細胞、例えば、動物の胚細胞に導入された外因性D N A分子との間の相同組換えによって改変されている、非ヒト動物、好ましくは、哺乳類、より好ましくは、マウスである。

【0254】

本発明のトランスジェニック動物は、C P Pをコードする核酸を、例えば、マイクロインジェクションまたはレトロウイルス感染により受精卵母細胞の雄性前核に導入し、卵母細胞を偽妊娠雌里親動物において発達させることによって作出することができる。C P P c D N A 配列またはその断片を導入遺伝子として非ヒト動物のゲノムに導入することもできる。あるいは、ヒトC P Pをコードする遺伝子のマウスまたはラット由来の非ヒト相同体を導入遺伝子として使用することもできる。また、導入遺伝子の発現効率を高めるために、導入遺伝子にイントロン配列およびポリアデニル化シグナルを含めることもできる。特定細胞に対するC P Pの発現を命令するために、組織特異的調節配列をC P P導入遺伝子に作動可能なように連結することもできる。胚操作およびマイクロインジェクションを介してトランスジェニック動物、特に、マウスのような動物を作製する方法は、当技術分野では従来方法であり、例えば、Leder et al.による米国特許第4, 736, 866号および同第4, 870, 009号、Wagner et al. and in Hogan, B.による米国特許第4, 873, 191号、Manipulating the Mouse Embryo, (その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986)で記載されている。他のトランスジェニック動物の作製にも同様の方法が使用される。その動物のゲノムにおけるC P P導入遺伝子の存在および／または動物の組織もしくは細胞におけるC P P m R N Aの発現に基づいて、トランスジェニック初代動物を同定することができる。このようなトランスジェニック初代動物を使用して、導入遺伝子を有するさらなる動物を繁殖させることができる。さらに、C P Pをコードする導入遺伝子を有するトランスジェニック動物を、他の導入遺伝子を有する他のトランスジェニック動物とさらに交配することもできる。

【0255】

所望の核酸が相同組換えを介してゲノムに導入されている動物を作出するため、C P Pコード配列を改変する、例えば、機能的に破壊するように欠失、付加または置換が導入されているC P Pコード配列の少なくとも一部を含むベクターを作製する。C P Pコード配列はヒト遺伝子であってもよいが、より好ましくは、ヒトC P Pコード配列の非ヒト相同体（例えば、C P Pをコードするヌクレオチド配列とのストリンジェントなハイブリダイゼーションにより単離されたc D N A）である。例えば、マウスC P Pコード配列を使用して、マウスゲノムの内因性遺伝子の改変に好適な相同組換えベクターを構築することができる。好ましい実施形態では、相同組換えの際に、内因性C P Pコード配列が機能的に破壊される（すなわち、機能タンパク質をコードしなくなるようにベクターを設計する；「ノックアウト」ベクターとも呼ばれる）。あるいは、相同組換えの際に、内因性C P Pコード配列が突然変異するか、あるいは変化してもなお機能タンパク質をコードするようにベクターを設計することができる（例えば、上流調節領域を改変することによって内因性C P Pコード配列の発現を変更することができる）。相同組換えベクターでは、C P Pコード配列の改変部分に、その5'および3'末端でC P P遺伝子の付加的核酸配列がフランキングして、ベクターが含有する外来配列と胚幹細胞の内因性遺伝子との間に相同組換えを起こさせる。付加的フランキング核酸配列は、内因性遺伝子との相同組換えを首尾よく行うのに十分な長さを有している。一般に、ベクターには数キロベースのフランキングD N A（5'および3'末端両方に）を含める（相同組換えベクターの記載に関しては、例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるThomas, K. R. and Capecchi, M. R. (1987) Cell 51: 503参照）。ベクターを胚幹細胞株（例えば、エレクトロポレーションにより）に導入し、導入されたC P Pコード配列が内因性遺伝子と相同組換えされている細胞を選択する（例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるLi, E. et al. (1992) Cell 69: 915参照）。次いで、選択した細胞を動物（例えば、マウス）の胚盤胞に注入して、凝集キメラを形成させる（例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるBradley, A. in Teratocarcinomas and Embryonic Stem Cells. A Practical Approach, E. J. Robertson, ed. (IRL, Oxford, 1987) pp. 113-152参照）。そのようなキメラ胚を好適な偽妊娠雌里親動

物に移植し、その胚を出産させることができる。生殖細胞に相同組換えされたDNAを有する後代を使用して、導入遺伝子の生殖細胞系伝達により、動物の全細胞が相同組換えされたDNAを含有している動物を繁殖させることができる。相同組換えベクターおよび相同組換え動物を構築する方法は、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるBradley, A. (1991) Current Opinion in Biotechnology 2: 823-829ならびにLe Mouellec et al.によるPCT国際公開番号WO 90/11354; Smithies et al.によるWO 91/01140; Zijlstra et al.によるWO 92/0968; およびBerns et al.によるWO 93/04169でさらに記載されている。

【0256】

別の実施形態では、導入遺伝子の調節発現を可能にする選択した系を含むトランスジェニック非ヒト動物を作製することができる。このような系の1つの例が、バクテリオファージP1のcre/loxPリコンビナーゼ系である。cre/loxPリコンビナーゼ系の記載については、例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるLakso et al. (1992) PNAS 89: 6232-6236参照。リコンビナーゼ系のもう1つの例が、サッカロミセス・セレピシエのFLPリコンビナーゼ系である(その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるO'Gorman et al. (1991) Science 251: 1351-1355)。導入遺伝子の発現の調節にcre/loxPリコンビナーゼ系を使用する場合、Creリコンビナーゼと選択したタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含有する動物が必要である。このような動物は、例えば、選択したタンパク質をコードする導入遺伝子を含有する動物とリコンビナーゼをコードする導入遺伝子を含有する動物という2種類のトランスジェニック動物の交配による「ダブル」トランスジェニック動物の構築を通じて提供することができる。

【0257】

CPP活性の評価

当然のことではあるが、本発明はさらに、CPPおよびCPP配列の機能的断片および変異体の活性を試験するか、またはCPPおよびCPP配列の機能的断片および変異体を得る方法を提供することを含む。このような方法は、変異型もしくは修飾型CPPコード核酸を提供することおよびコードされているポリペプチドがCPP生物活性を示すかどうかを評価することを含む。よって、(a) CPPまたはその生物学的に活性な断片もしくは相同体を提供すること; および(b) 前記CPPまたはその生物学的に活性な断片もしくは相同体をCPP生物活性について、CPP活性に好適な条件下で試験することを含むCPPの機能の評価する方法も包含する。無細胞アッセイ、細胞に基づくアッセイおよびin vivoアッセイを用いてCPP活性を試験することができる。例えば、前記アッセイが宿主細胞においてCPP核酸を発現させることおよび前記細胞および他の罹患細胞においてCPP活性を観察することを含む。別の例では、CPP、またはその生物学的に活性な断片もしくは相同体を細胞と接触させ、CPP生物活性を観察する。

【0258】

CPP生物活性は、(1) 個体が心血管疾患を有している、または有することになることを示すこと; (2) 心血管疾患を有する個体の血流を通じて通常よりも高いレベルで循環すること; (3) 抗原性または抗CPP特異的抗体と結合する能力; (4) 免疫原性または抗CPP特異的抗体を作製する能力; (5) 水素結合、アミド結合または好ましくは、ジスルフィド結合のような分子間アミノ酸側鎖相互作用を形成すること(6) CPP標的分子との相互作用; および(7) 翻訳後プロセッシング、例えば、特異的タンパク質分解を受けることなどのいずれの活性であってもよい。

【0259】

CPP生物活性は、当技術分野で公知のいずれの好適な方法によってもアッセイすることができる。例えば、「抗CPP抗体」および「CPP抗体の使用」と題する節に記載されているように、抗原性および免疫原性を検出してもよい。「診断および予後上の使用」に記載されているように血漿中の循環を検出してもよい。CPPの、CPP標的分子と結合または相互作用する能力の判定は、当技術分野で一般的なように、直接的または間接的

に結合を判定する方法によって行うことができる。このような方法は、「薬物スクリーニングアッセイ」と題する節でさらに記載する。

【0260】

心血管疾患は、当業者によって個体に適切であると判断された方法により診断することができる。症候および診断のさらなる例は、背景技術の節に見出すことができ、当業者により患者のプロフィールに基づいて最良のものが適切に決定される。

【0261】

分子内相互作用は、配列に基づく構造推定により検出することができる。このような推定は、一般に、類似の配列を有するポリペプチドに関するX線結晶学またはNMR構造データに基づく。分子内相互作用の検出はまた、SDS-PAGEを用いて行うこともできる。ジスルフィド結合の例では、あるタンパク質の異なる部位の間で形成された結合はよりコンパクトなタンパク質をもたらすことから、見掛けの分子量が小さくなる。ジスルフィド結合は還元剤、例えば、ジチオトレイトール(DTT)により崩壊させることができる。このように、還元剤で処理したタンパク質サンプルと非処理対照とをSDS-PAGEにより比較し、見掛けの分子量の変化を検出することができる。このような方法は当技術分野で一般的なものである。

10

【0262】

サンプルペプチドの分子量を既知分子量のペプチドのものと比較することにより、特異的タンパク質分解を検出してもよい。当技術分野では一般的な、SDS-PAGE、ゲルクロマトグラフィーまたは質量分析のようないずれかの方法によって、分子量が容易に比較される。好ましくは、質量分析により試験ペプチドの分子量を得、翻訳後修飾を有するペプチドの分子量を含むデータベースと比較する。データベースの例としては、Genpept、SWISSPROT、EMBL、およびタンパク質配列データベースが挙げられる。

20

【0263】

抗C P P抗体

本発明は、C P Pに特異的な抗体および結合組成物を提供する。このような抗体および結合組成物としては、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、そのFabおよび単鎖Fvフラグメント、二重特異性抗体、ヘテロコンジュゲートならびにヒト化抗体が挙げられる。このような抗体および結合組成物は、ハイブリドーマ培養、細菌または哺乳類細胞培養による組換え発現、およびトランスジェニック動物での組換え発現を含む種々の方法により作製し得る。特定の作製方法論を選択するための豊富な指針が文献に見られる、例えば、Chadd and Chamow, Curr. Opin. Biotechnol., 12: 188-194 (2001)。

30

【0264】

製造方法論の選択は、所望の抗体構造、抗体の炭水化物部分の重要性、培養および精製の容易性、および費用をはじめとするいくつかの因子に依存する。全長抗体、FabおよびFvフラグメントのような抗体フラグメント、ならびに異なる種の成分を含むキメラ抗体をはじめとする多くの異なる抗体構造は、標準的な発現技術を用いて作製し得る。FabおよびFvフラグメントのような、エフェクター機能がなく、薬物動力学的活性がわずかな小さなサイズの抗体フラグメントは、細菌発現系で作製し得る。単鎖Fvフラグメントは、in vivo腫瘍に対して選択性が高く、優れた腫瘍浸透と低免疫原性を示し、血液から迅速にクリアランスされる、例えば、Freyre et al, J. Biotechnol., 76: 157-163 (2000)。よって、放射免疫検出法にはこのような分子が望ましい。

40

【0265】

ポリクローナル抗体

本発明の抗C P P抗体はポリクローナル抗体であってよい。このようなポリクローナル抗体は、例えば、免疫剤、好ましくは、アジュバントの1回以上の注射を行うことによって、哺乳類で作製することができる。一般に、一連の皮下または腹腔内注射により、免疫剤および／またはアジュバントを哺乳類に注射する。免疫剤がC P Pまたはその融合タンパク質を含んでいてもよく、それは、免疫性を与えられた哺乳類において免疫原性である

50

ことが分かっているタンパク質との抗原のコンジュゲートに有用であるかもしれない。このような免疫原性タンパク質の例としては、限定されるものではないが、キーホール・リンペット・ヘモシアニン (K L H)、メチル化ウシ血清アルブミン (m B S A)、ウシ血清アルブミン (B S A)、B型肝炎表面抗原、血清アルブミン、ウシサイログロブリンおよび大豆トリプシンインヒビターが挙げられる。アジュバントとしては、例えば、フロイント完全アジュバントおよびM P L-T D Mアジュバント (モノホスホリル脂質A、合成トレハロースジコリノミコレート) が挙げられる。当業者が標準的なプロトコールに基づきまたは通常の試験により免疫化プロトコールを決定することもできる。

【0266】

あるいは、C P Pまたはその部分について濃縮された未精製のタンパク質調製物を使用して、抗体を作製することができる。このようなタンパク質、断片または調製物を適当なアジュバントの存在下で非ヒト哺乳類に導入する。血清が望ましくないエピトープに対するポリクローナル抗体を含有している場合には、免疫アフィニティークロマトグラフィーによりポリクローナル抗体を精製する。 10

【0267】

有効なポリクローナル抗体生産量は、抗原および宿主種の両方に関連する多くの因子の影響を受ける。また、宿主動物は、接種部位および用量に応じて変化し、抗原用量が不十分であっても過剰であっても低力価の血清が生じる。少用量 (n gレベル) の抗原を複数の皮内部位に投与するのが最適であるものと思われる。ポリクローナル血清を作製し、処理する技術は、当技術分野で公知であり、例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるMayer and Walker (1987)参照。ウサギに有効な免疫化プロトコールは、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるVaitukaitis, J. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 988-991 (1971)に見出すことができる。 20
半定量的に、例えば、既知濃度の抗原と対照する寒天二重免疫拡散法により測定されるその抗体力価が低下し始めたときには、追加免疫注射を定期的に施与し、抗血清を採取することができる。例えば、Ouchterlony, O. et al., Chap. 19 in: Handbook of Experimental Immunology D. Wier (ed) Blackwell (1973)参照。抗体のプラトー濃度は、通常、血清0.1~0.2 mg/mlの範囲である。例えば、Fisher, D., Chap. 42 in: Manual of Clinical Immunology, 2d Ed. (Rose and Friedman, Eds.) Amer. Soc. For Microbiol., Washington, D. C. (1980)により記載されているように、競合的結合曲線を作成することにより抗原に対する抗血清の親和性を決定する。 30

【0268】

モノクローナル抗体

あるいは、抗C P P抗体はモノクローナル抗体であってもよい。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマによって作製することができ、この際、マウス、ハムスターまたは他の適当な宿主動物に免疫剤で免疫性を与えて、免疫剤と特異的に結合する抗体を産生するまたは産生することが可能なリンパ球を誘導する、例えば、Kohler and Milstein, Nature 256: 495 (1975)。免疫剤は、一般に、C P Pまたはその融合タンパク質、所望により、担体を含む。あるいは、in vitroでリンパ球に免疫性を与えてもよい。一般に、非ヒト哺乳類起源が望ましい場合には脾臓細胞またはリンパ節細胞を使用し、また、ヒト起源の細胞が望ましい場合には末梢血リンパ球 (「P B L」) を使用する。ポリエチレングリコールのような好適な融合剤を使用して、リンパ球を不死化細胞系統と融合して、ハイブリドーマ細胞を作製する、例えば、Goding, MONOCLONAL ANTIBODIES: PRINCIPLES AND PRACTICE, Academic Press, pp. 59-103 (1986); Liddell and Cryer, A Practical Guide to Monoclonal Antibodies (John Wiley & Sons, New York, 1991); Malik and Lillenoj, Editors, Antibody Techniques (Academic Press, New York, 1994)。一般に、不死化細胞系統は、形質転換哺乳類細胞、例えば、ラット、マウス、ウシまたはヒト起源の骨髓腫細胞である。ハイブリドーマ細胞を、好ましくは、非融合不死化細胞の増殖または生存を抑制する1以上の物質を含む好適な培養培地で培養する。例えば、親細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (H G P R T) を有していない場合、ハ 40 50

イブリドーマの培養培地は、一般に、ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジン（HAT）、HGPRT欠損細胞の増殖を妨げる物質を含む。好ましい不死化細胞系統は、効率的に融合し、抗体の安定した高レベル生産を支え、HAT培地のような培地に反応しやすいものである。より好ましい不死化細胞系統は、例えば、American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MDから入手できるマウスまたはヒト骨髓腫系である。ヒトモノクローナル抗体の作製に関して、ヒト骨髓腫およびマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞系統も記載されている、例えば、Kozbor, J. Immunol. 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 51-63 (1987)。

【0269】

CPPに対して向けられたモノクローナル抗体の存在について、ハイブリドーマ細胞を培養する培養培地（上清）をアッセイする。好ましくは、免疫沈降によりまたは放射免疫測定法（RIA）もしくは酵素免疫測定法（ELISA）のようなin vitro結合実験により、ハイブリドーマ上清に存在するモノクローナル抗体の結合特異性を測定する。適当な技術およびアッセイは、当技術分野で公知である。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、Munson and Pollard, Anal. Biochem. 107: 220 (1980)のスキッチャード解析法により測定することができる。所望の抗体産生ハイブリドーマ細胞を同定した後、それらの細胞を制限希釈手法によりクローニングし、標準的な方法により増殖させてもよい（Goding, 1986, 上記）。この目的に好適な培養培地としては、例えば、ダルベッコ改変イーグル培地およびRPMI-1640培地が挙げられる。あるいは、ハイブリドーマ細胞を哺乳類の腹水としてin vivoで増殖させてもよい。選択したクローンによって分泌されたモノクローナル抗体を、例えば、Aタンパク質-セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析またはアフィニティークロマトグラフィーのような、当業者が通常使用する免疫グロブリン精製手法により、培養培地または腹水から単離または精製し得る。

【0270】

モノクローナル抗体を米国特許第4,816,567号に記載されているもののような組換えDNA方法によって作製してもよい。CPP特異的ハイブリドーマ細胞から本発明のモノクローナル抗体をコードするDNAを単離し、例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子と特異的に結合することが可能なオリゴヌクレオチドプローブを使用することにより配列決定することができる。単離されたら、そのDNAを発現ベクターに挿入し、次いで、それをサルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞または骨髓腫細胞のような宿主細胞にトランスフェクトし（他の形では免疫グロブリンタンパク質が生成されない）、組換え宿主細胞においてモノクローナル抗体の合成物を得てもよい。また、DNAを、例えば、相同ヒト配列の代わりにマウス重鎖および軽鎖定常ドメインのコード配列を使用することにより（Morrison et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 81: 6851-6855 (1984); Neuberger et al., Nature 312: 604-608 (1984); Takeda et al., Nature 314: 452-454 (1985))、または免疫グロブリンコード配列と非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全てまたは一部とを共有結合することにより改変してもよい。本発明の抗体の定常ドメインの代わりに、または本発明の抗体の1抗原結合部位の可変ドメインの代わりに、非免疫グロブリンポリペプチドを使用して、キメラ二価抗体を作出することができる。抗体は一価抗体であってもよい。一価抗体を作製する方法は、当技術分野では周知である。例えば、in vitro方法が一価抗体の作製に好適である。そのフラグメント、特に、Fabフラグメントを作製するための抗体の消化は、当技術分野で公知の通常の技術を用いて実施することができる。

【0271】

また、本発明のハイブリドーマに特有の抗体および抗体フラグメントを、メッセンジャーRNAを抽出し、cDNAライブラリーを構築し、抗体分子のセグメントをコードするクローンを選択することによる組換え手段によって作製することもできる。以下のものは、抗体を作製するための組換え技術を開示する典型的な参考文献である：Wall et al., N

10

20

30

40

50

nucleic Acids Research, Vol. 5, pgs. 3113-3128 (1978); Zakut et al., Nucleic Acid
s Research, Vol. 8, pgs. 3591-3601 (1980); Cabilly et al., Proc. Natl. Acad. Sci
. , Vol. 81, pgs. 3273-3277 (1984); Boss et al., Nucleic Acids Research, Vol. 12,
pgs. 3791-3806 (1984); Amster et al., Nucleic Acids Research, Vol. 8, pgs. 2055
-2065 (1980); Moore et al., 米国特許第 4, 6 4 2, 3 3 4 号; Skerra et al, Scienc
e, Vol. 240, pgs. 1038-1041 (1988); Huse et al, Science, Vol. 246, pgs. 1275-128
1 (1989); および米国特許第 6, 0 5 4, 2 9 7 号; 同第 5, 5 3 0, 1 0 1 号; 同第 4
, 8 1 6, 5 6 7 号; 同第 5, 7 5 0, 1 0 5 号; ならびに同第 5, 6 4 8, 2 3 7 号 (こ
れらの特許は出典明示により本明細書の一部とされる)。特に、このような技術を使用
して、種間モノクローナル抗体を作製することができ、この際、免疫原性を低下させるた
めに、ある種の結合領域を別種の抗体の非結合領域と組み合わせる、例えば、Liu et al.
, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 84, pgs. 3439-3443 (1987) および米国特許第 6, 0 5
4, 2 9 7 号 および 同第 5, 5 3 0, 1 0 1 号。好ましくは、組換えにより作製した F a
b および F v フラグメントを細菌宿主系で発現させる。好ましくは、哺乳類細胞培養技術
により全長抗体を作製する。より好ましくは、全長抗体をチャイニーズハムスター卵巣 (C
H O) 細胞または N S O 細胞で発現させる。

【0272】

E L I S A によりポリクローナルおよびモノクローナル抗体の両方をスクリーニングす
ることができる。他の固相免疫アッセイなどの場合、その試験は、高分子のプラスチック
に非特異的に吸着する傾向に基づいたものである。この反応の不可逆性によって、免疫学
的活性を喪失することなく、抗原-抗体複合体の形成とそのような複合体の結合していな
い物質からの簡易な分離が可能になる。抗ペプチド血清を、力価を測定するため、免疫化
に使用するものとは異なる担体とコンジュゲートしたペプチドを、96 ウェルマイクロタ
イタープレートのウェルに吸着させる。次いで、吸着した抗原をウェル内で抗ペプチド血
清の希釈物と反応させる。結合していない抗体を洗い流し、残る抗原-抗体複合体を、免
疫動物の I g G に特異的な抗体と反応させる。この第 2 の抗体をアルカリ性ホスファター
ゼのような酵素とコンジュゲートする。酵素基質を添加すると視認できる着色反応が生じ
て、どのウェルが抗ペプチド抗体と結合しているかが分かる。分光光度計による測定値を
用いることにより、結合したペプチド特異的抗体の量のより優れた定量が可能になる。高
力価抗血清では、 $10^{-3} \sim 10^{-5}$ 希釈物間で線形力価測定曲線が得られる。

【0273】

C P P ペプチド担体

本発明は、C P P から得られた免疫原および担体と本発明のペプチドとのコンジュゲ
ートを含む免疫原を含む。免疫原とは、本明細書において、免疫応答を引き起こし得る物質
を指す用語である。担体とは、本明細書においては、本発明のペプチドと化学的にコンジ
ュゲートしたときに、それが、その結果として得られたコンジュゲートで免疫性を与えた
宿主生物体に、そのコンジュゲートしたペプチドに対して特異的な抗体を作製させるあら
ゆる物質を指す用語である。担体としては、赤血球、バクテリオファージ、タンパク質ま
たはアガロースビーズのような合成粒子が挙げられる。好ましくは、担体が、血清アルブ
ミン、 γ -グロブリン、キーホール・リンベット・ヘモシアニン (K L H)、サイログロ
ブリン、オボアルブミン、またはフィブリノーゲンのようなタンパク質である。

【0274】

合成ペプチドを担体と連結するための一般的な技術は、いくつかの参考文献に記載され
ている、例えば、Walter and Doolittle, 「Antibodies Against Synthetic Peptides,」
in Setlow et al., eds., Genetic Engineering, Vol. 5, pgs. 61-91 (Plenum Press,
N. Y., 1983); Green et al. Cell, Vol. 28, pgs. 477-487 (1982); Lerner et al., Pr
oc. Natl. Acad. Sci., Vol. 78: pgs. 3403-3407 (1981); Shimizu et al., 米国特許第
4, 4 7 4, 7 5 4 号; および Ganfield et al., 米国特許第 4, 3 1 1, 6 3 9 号。よ
って、これらの参照文献は出典明示により本明細書の一部とされる。また、ハプテンの担
体との連結に使用される技術も上記の技術と本質的に同じである、例えば、chapter 20 i

n Tijssen, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays (Elsevier, New York, 1985)。ペプチドを担体に付着させるための最も一般に使用される4つのスキームは、(1)例えば、Kagan and Glick, in Jaffe and Behrman, eds. Methods of Hormone Radioimmunoassay, pgs. 328-329 (Academic Press, N. Y., 1979)およびWalter et al. Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 77: pgf. 5197-5200 (1980)により開示されているような、アミノカップリング用グルタルアルデヒド；(2)例えば、Hoare et al., J. Biol. Chem., Vol. 242: pgs. 2447-2453 (1967)により開示されているような、カルボキシルのアミノカップリング用水溶性カルボジイミド；(3)例えば、Bassiri et al., pgs. 46-47, in Jaffe and Behrman, eds. (上記)およびWalter et al. (上記)により開示されているような、チロシンのチロシン側鎖カップリング用ビス-ジアゾベンジジン (BDB)；なら
10
びに(4)例えば、Kitagawa et al., J. Biochem. (Tokyo), Vol. 79: pgs. 233-239 (1976)およびLerner et al. (上記)により開示されているような、システイン(または他のスルフヒドリル)のアミノ基カップリング用マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (MBS)である。特定のペプチドのタンパク質担体とのカップリングに適切な方法を選択する一般的なルールを記載すると以下のとおりである：配列内で一度だけ、好ましくは、セグメントの適当な末端で結合に関わる基が生じるべきである。例えば、チロシン残基がその潜在的な抗原的特徴で選択された配列の主要部分に存在する場合には、BDBを使用すべきではない。同様に、中央にリジンが位置している場合には、グルタルアルデヒド方法を除外し、アスパラギン酸およびグルタミン酸が発生する場合
20
には、カルボジイミドアプローチを除外することが多い。他方で、好適な残基は、それらが「天然」タンパク質配列に存在するかどうかに関わらず、結合部位として選択された配列セグメントのいずれかの末端に存在し得る。内部セグメントは、アミノおよびカルボキシ末端とは違って、ポリペプチド主鎖が連続している天然タンパク質で見られるように、同じ配列の「非結合末端」において大きく異なる。 α -アミノ基をアセチル化した後に、そのカルボキシ末端を通じてペプチドと結合することにより、ある程度は、問題を改善できる。担体タンパク質とのカップリング効率は、合成の一段階で放射性アミノ酸を使用することによるか、またはチロシン残基のヨウ素化により完全ペプチドを標識することによって調製した、放射性標識ペプチドを使用することにより便宜に測定される。所望により、ペプチド中のチロシンの存在により、高感度放射性免疫分析を計画することもできる。そのため、チロシンが天然ポリペプチドにより定義されるペプチド配列の一部ではない場
30
合には、それを末端残基として導入することができる。

【0275】

好ましい担体はタンパク質であり、好ましいタンパク質担体としては、ウシ血清アルブミン、ミオグロブリン、オボアルブミン (OVA)、キーホール・リンペット・ヘモシアニン (KLH)などが挙げられる。Liu et al., Biochemistry, Vol. 18, pgs. 690-697 (1979)により開示されているMBSによりペプチドを、システインを通じてKLHに連結することができる。ペプチドをリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.5)、0.1 M ほう酸ナトリウムバッファー (pH 9.0) または1.0 M 酢酸ナトリウムバッファー (pH 4.0) に溶かす。ペプチド溶解度を最適にするようにペプチドの溶解pHを選択する。可溶性ペプチドの遊離システイン含量をエルマンの方法, Ellman, Arch. Biochem. Biophys.,
40
Vol. 82, pg. 7077 (1959)により測定する。各ペプチドに対し、10 mM リン酸ナトリウムバッファー (pH 7.2) 0.25 ml 中4 mg のKLHを0.7 mg のMBS (ジメチルホルムアミドに溶かしたもの)と反応させ、室温にて30分間攪拌する。KLHが>30%ホルムアミドで不溶性となるため、ホルムアミドの局所濃度が高くなりすぎないように、MBSを滴下する。その反応性生物、KLH-MBSを、次いで、50 mM リン酸ナトリウムバッファー (pH 6.0)で平衡化したセファデックスG-25に流して遊離MBSを除去し、カラム溶出液のピーク画分 (OD 280でモニタリングした)からのKLH回収率がおよそ80%であると推定される。KLH-MBSを、さらに、1 ml の選択したバッファーに溶かした5 mg ペプチドと反応させる。そのpHを7~7.5に調整し、その反応物を室温にて3時間攪拌する。放射性ペプチドを用いて、コンジュゲート
50

のサンプルをリン酸緩衝生理食塩水で透析することにより、カップリング効率をモニタリングし、その効率は8%～60%の間であり得る。ペプチド担体コンジュゲートを得ることができれば、例えば、Campbell, Monoclonal Antibody Technology (Elsevier, New York, 1984); Hurrell, ed. Monoclonal Hybridoma Antibodies: Techniques and Applications (CRC Press, Boca Raton, FL, 1982); Schreier et al. Hybridoma Techniques (Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1980); 米国特許第4, 562, 003号などより開示されているような標準的な技術により、ポリクローナルまたはモノクローナル抗体を作製する。特に、米国特許第4, 562, 003号は出典明示により本明細書の一部とされる。

【0276】

10

ヒト化抗体

本発明の抗C P P抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体をさらに含み得る。「ヒト化抗体」とは、非ヒト抗体から得られる配列のある部分を含有するそのキメラ抗体、免疫グロブリン鎖またはフラグメント（抗体のFv、Fab、Fab'、F(ab')または他の抗原-結合部分配列など）であるヒト化型非ヒト（例えば、マウス）抗体を指す用語である。ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリンの相補性決定領域（CDR）の残基が、所望の結合特異性、親和性および能力を有する、マウス、ラットまたはウサギのような非ヒト種のCDRの残基に置き換えられているヒト免疫グロブリンを含む。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つの、一般には、2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、そのCDR領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、FR領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体は、最適には、免疫グロブリン定常領域（Fc）、一般に、ヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部も含む(Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986)およびPresta, Curr. Op. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992))。非ヒト抗体をヒト化するための方法は、当技術分野で周知である。一般に、ヒト化抗体は、ヒト抗体によりよく似るように、非ヒトである起源から1以上のアミノ酸が導入されている一方で、抗体にもともとある結合活性を保持している。抗体のヒト化方法は、Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-327 (1988); およびVerhoeyen et al., Science 239: 1534-1536 (1988)でさらに詳述されている。このような「ヒト化」抗体は、完全なヒト可変ドメインより少ないものが非ヒト種の対応する配列によって置換されているキメラ抗体である。

20

30

【0277】

ヘテロコンジュゲート抗体

共有結合された2つの抗体を含むヘテロコンジュゲート抗体も、本発明の範囲内である。架橋剤を必要とするものを含む合成タンパク質化学による公知の方法を利用して、ヘテロコンジュゲート抗体をin vitroで調製してもよい。例えば、ジスルフィド交換反応を利用するかまたはチオエーテル結合の形成により免疫毒素複合体を調製し得る。

【0278】

二重特異性抗体

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対して結合特異性を有する。このような抗体はモノクローナル抗体、好ましくは、ヒトまたはヒト化抗体である。本発明の二重特異性抗体の結合特異性の1つは、C P Pに向けられ、もう1つは、好ましくは、細胞表面タンパク質または受容体もしくは受容体サブユニットに向けられる。二重特異性抗体を作製するための方法は当技術分野で公知であり、一般に、二重特異性抗体の組換え生産は、2つの重鎖が異なる特異性を有しているハイブリドーマ細胞での2つの免疫グロブリン重鎖/軽鎖対の同時発現に基づいている、例えば、Milstein and Cuello, Nature 305: 537-539 (1983)。免疫グロブリン重鎖および軽鎖の任意の組合せによって、ハイブリドーマにより異なる10種類の抗体分子が産生される可能性があることを考えれば、正確な分子の精製には、通常、ある種のアフィニティー精製、例えば、アフィニティークロマトグラフィーが必要である。

40

50

【0279】

C P P 抗体の使用

C P P 抗体は、好ましくは、本発明の C P P に対して特異的であるため、それ自体、高親和性を有する他のタンパク質由来のペプチドとは結合しない。本明細書において、「重鎖可変領域」とは、重鎖の N 末端アミノ酸から (1) 110~125 アミノ酸長であり、かつ (2) そのアミノ酸配列が本発明の抗体の重鎖のものと対応する、ポリペプチドを意味する用語である。同様に、「軽鎖可変領域」とは、軽鎖の N 末端アミノ酸から (1) 95~115 アミノ酸長であり、および (2) そのアミノ酸配列が本発明の抗体の軽鎖のものと対応する、ポリペプチドを意味する用語である。本明細書において、「モノクローナル抗体」とは、C P P と特異的に結合し得る免疫グロブリンの均質集団を指す用語である 10

【0280】

C P P 抗体は機能的モジュレーターとして使用できる。好ましくは、本発明の抗体モジュレーターは、C P P に特異的なモノクローナル抗体に由来する。C P P をブロックまたは中和できるモノクローナル抗体は、それらの C P P 生物活性を阻害する能力により選択される。

【0281】

抗体フラグメントの使用もまた周知である、例えば、F a b フラグメント：Tijssen, P ractice and Theory of Enzyme Immunoassays (Elsevier, Amsterdam, 1985); および F v フラグメント：Hochman et al. Biochemistry, Vo. 12: pgs. 1130-1135 (1973)、Shar 20 on et al., Biochemistry, Vol. 15: pgs. 1591-1594 (1976) および Ehrlich et al., 米国特許第 4, 355, 023 号; ならびに抗体半分子：Auditor-Hargreaves, 米国特許第 4, 470, 925 号。

【0282】

好ましくは、本発明のモノクローナル抗体から得られるモノクローナル抗体、F v フラグメント、F a b フラグメントまたは他の結合組成物は、C P P に対して高親和性を有している。モノクローナル抗体および関連分子の C P P に対する親和性は、プラズモン共鳴、E L I S A または平衡透析をはじめとする従来の技術によって測定し得る。例えば、製造業者推奨のプロトコールに従って、B I A c o r e 2000 装置 (Biacore AB, Uppsala, Sweden) を使用して、プラズモン共鳴技術による親和性測定を実施してもよい。好まし 30 くは、E L I S A により親和性を測定する、例えば、米国特許第 6, 235, 883 号に記載されている。好ましくは、C P P と本発明のモノクローナル抗体間の解離定数が 10^{-5} モル濃度未満である。より好ましくは、この解離定数が 10^{-8} モル濃度未満であり; さらに好ましくは、この解離定数が 10^{-9} モル濃度未満であり; 最も好ましくは、この解離定数が $10^{-9} \sim 10^{-11}$ モル濃度の範囲である。

【0283】

さらに、本発明の抗体は C P P の検出のために有用である。このような検出方法は、心血管疾患、特に冠動脈疾患の診断に有利に適用される。抗原-抗体反応を伴う大部分のアッセイに、本発明の抗体を使用し得る。アッセイは、均一アッセイでも不均一アッセイでもよい。均一アッセイアプローチでは、サンプルは、血清、尿、全血、リンパ液、血漿、 40 唾液、細胞、組織および in vitro で培養した細胞もしくは組織から分泌される物質のような生体サンプルまたは体液であり得る。必要に応じて、サンプルを前処理して、不要な物質を除去することができる。免疫学的反応は、通常、特異的抗体、標識アナライト、および抗原を含んでいると疑われるサンプルを必要とする。抗体と標識アナライトが結合すると、その標識から生じるシグナルが直接的または間接的に修飾される。免疫反応およびその範囲の検出の双方が均一溶液中で行われる。使用可能な免疫化学標識としては、フリーラジカル、蛍光色素、酵素、バクテリオファージ、補酵素などが挙げられる。

【0284】

不均一アッセイアプローチでは、試薬が、通常、サンプル、特異的抗体および検出可能なシグナルを発生するための手段である。一般に、試料をプレートまたはスライドのよう 50

な支持体に乗せ、液相中の抗体と接触させる。その支持体を、次いで、液相から離し、支持体相または液相のいずれかを、検出可能なシグナルについて、シグナルを生じさせるための手段またはシグナル生成系を使用して調べる。シグナルはサンプル中の抗原の存在と関係している。検出可能なシグナルを発生させるための手段としては、放射性標識、蛍光化合物、酵素などの使用が挙げられる。不均一免疫アッセイの例としては、ラジオ免疫アッセイ、免疫蛍光法、酵素結合免疫アッセイなどがある。

【0285】

上記免疫アッセイ技術のさらに詳しい考察については、Edward T. Maggio, CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla., 1980の「Enzyme-Immunoassay」を参照。また、例えば、米国特許第3,690,834号；同第3,791,932号；同第3,817,837号；同第3,850,578号；同第3,853,987号；同第3,867,517号；同第3,901,654号；同第3,935,074号；同第3,984,533号；同第3,966,345号；および同第4,098,876号も参照（この列挙は網羅を意図したものではない）。標識を抗体および抗体フラグメントとコンジュゲートする方法は当技術分野で周知のものである。このような方法は米国特許第4,220,450号；同第4,235,869号；同第3,935,974号；および同第3,966,345に見出せる。本発明の抗体が使用できる技術のもう1つの例として、免疫ペルオキシダーゼ標識がある(Sternberger, Immunocytochemistry (1979) pp. 104-169)。あるいは、これらの抗体を放射性物質または薬物と結合させて、それぞれ放射性医薬または医薬を作出してもよい(Carrasquillo, et al., Cancer Treatment Reports (1984) 68:317-328)。

【0286】

本発明の抗体を使用するアッセイの1つの実施形態は、本発明のモノクローナル抗体が結合される表面の使用を必要とする。表面の基本構造は、異なる形態をとってもよいし、異なる組成を有していてもよいし、組成物または積層物もしくはその組合せの混合物であってもよい。表面は、使用および測定方法に応じて、種々の形状および形態をとり、多様な特徴を有する。実例となる表面は、平面、凹面または凸面のパッド、ビーズ、ディスクまたはストリップであってよい。厚みは重要でなく、一般に、約0.1~2mm厚、任意の便宜な径、あるいは他の寸法である。表面は、一般に、ロッド、チューブ、キャピラリー、ファイバー、ストリップ、ディスク、プレート、キュベット上にあり、一般に、抗体を共有結合し、検出可能なシグナルを生じさせるための手段の一部をなす他の化合物を結合し得るように、多孔性および多機能性であるか、または多機能化することが可能である。固体表面用材料として、幅広い種類の有機および無機ポリマーが、天然のものも合成のものも、そしてその組合せも使用し得る。実例となるポリマーとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ(4-メチルブテン)、ポリスチレン、ポリメタクリレート、ポリ(エチレンテレフタレート)、レーヨン、ナイロン、ポリ(ビニルブチラート)、シリコン、ポリホルムアルデヒド、セルロース、酢酸セルロース、ニトロセルロースおよびラテックスが挙げられる。他の表面としては、紙、ガラス、セラミック、金属、メタロイド、半導体、セメント、珪酸塩などが挙げられる。ゲル、ゼラチン、リポ多糖、珪酸塩、アガロースおよびポリアクリルアミドまたはいくつかの水相を形成する、デキストラン、ポリアルキレングリコール(2~3個の炭素原子のアルキレン)もしくはリン脂質のような界面活性剤のようなポリマーを形成する物質も含まれる。抗体の表面との結合は、文献で一般に入手可能な周知の技術により行ってよい(例えば、「Immobilized Enzyme,」 Ichiro Chibata, Press, New York (1978)およびCuatrecasas, J. Bio. Chem., 245: 3059 (1970)参照)。本発明のこの態様に従ってアッセイを実施する場合には、サンプルを水性培地と混合し、その培地を抗体が結合されている表面と接触させる。表面と結合する検出可能なシグナルを提供するために、標識を水性培地に含めて同時に、またはその後添加してもよい。検出可能なシグナルを生じさせるための手段では、標識した分析物の組込みを行う場合もあるし、または標識がそれとコンジュゲートされている第2のモノクローナル抗体の使用してもよい。必要に応じて、分離および洗浄工程を実施する。検出されたシグナルは、サンプル中のC P Pの存在と関係している。同じ支持体での検定を含むことも本発明

の範囲内である。本発明に従うアッセイの特定の実施形態は、限定ではなく、例示として、スライドまたはペトリ皿のウェルのような支持体の使用を必要とする。その技術では、分析しようとするサンプルを適当な固定材料で支持体に固定し、スライド上のサンプルをモノクローナル抗体とともにインキュベートする。例えば、リン酸緩衝生理食塩水のような適当なバッファーで洗浄した後、支持体を抗体に対して特異的な標識した結合パートナーと接触させる。必要に応じて、インキュベートした後、スライドの２回目の洗浄を水性バッファーで行い、標識モノクローナル抗体と抗原との結合の測定をする。標識が蛍光であるならば、スライドに蛍光抗体封入液を載せ、その上にカバースリップをかけた後、蛍光顕微鏡で検査して、結合の程度を判定してもよい。また、標識がモノクローナル抗体とコンジュゲートされた酵素である場合には、スライドを酵素活性の存在について検査することにより結合の程度を判定することができ、この際、沈殿物の形成、色、他によって示される。本抗体を利用するアッセイの特定の例が、二重決定因子 E L I S A アッセイである。例えば、ガラスまたはビニルプレートのような支持体を、従来の技術により C P P に特異的な抗体でコーティングする。その支持体を、通常、水性培地中、C P P を含んでいると疑われるサンプルと接触させる。30秒～12時間のインキュベーション時間後、その支持体を培地から離し、例えば、水または水性緩衝培地で洗浄して、結合していない C P P を除去し、それを、通常、水性培地中の C P P に対して特異的な抗体と接触させる。抗体は、例えば、セイヨウワサビペルオキシダーゼもしくはアルカリ性ホスファターゼのような酵素で直接または間接的に標識する。インキュベーション後、その支持体を培地から離し、上記のように洗浄する。支持体または水性培地の酵素活性を測定する。この酵素活性は、サンプル中の C P P の量と関係している。

10

20

【0287】

本発明は、キット、例えば、上記で開示した方法を実施するための診断アッセイキットも含む。一実施形態において、キットは、パッケージ化された組合せとして (a) モノクローナル抗体、より詳しくは、上記で定義されたモノクローナル抗体および (b) 上記モノクローナル抗体に対して特異的な結合パートナーと検出可能なシグナルを生成し得る標識のコンジュゲートを含む。試薬として、緩衝剤およびタンパク質分解防止剤、例えば、多糖類などのような補助剤も含めてよい。キットには、必要に応じて、標識が一メンバーであるシグナル生成系の他のメンバー、試験におけるバックグラウンド干渉を低減するための薬剤、対照試薬、試験を実施するための装置などもさらに含めてよい。別の実施形態では、診断キットは、本発明のモノクローナル抗体と検出可能なシグナルを発生させ得る標識のコンジュゲートを含む。上記のような補助剤も含まれていてよい。

30

40

【0288】

さらに、アフィニティークロマトグラフィーまたは免疫沈降のような標準的な技術により C P P を単離するために、抗 C P P 抗体 (例えば、モノクローナル抗体) を使用することができる。例えば、抗 C P P 抗体が、細胞からの天然 C P P の精製や宿主細胞で発現された組換え生産 C P P の精製を容易にすることがある。さらに、低濃度の C P P (例えば、血漿、細胞溶解物または細胞上清中のもの) の検出を補助する C P P を単離する目的でまたは C P P の発現の量およびパターンを評価する目的で抗 C P P 抗体を使用することができる。例えば、特定の処置計画の有効性を判定するための臨床試験手順の一環として組織中のタンパク質レベルをモニタリングするために、抗 C P P 抗体を診断使用することができる。抗体と標識基を結合 (すなわち、物理的連結) することにより検出を容易にすることができる。

【0289】

タンパク質アレイ

その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる米国特許第 6 2 2 5 0 2 7 号および米国特許出願 2 0 0 1 0 0 1 4 4 6 1 により記載されているような、レテンテート・クロマトグラフィー (retentate chromatography) (好ましくは、タンパク質アレイまたはチップ) を利用して、本発明のポリペプチドの検出、精製およびスクリーニングを行ってよい。要するに、レテンテート・クロマトグラフィーとは、ポリペプチド (およ

50

び／または他のサンプル成分)を吸着剤(例えば、アレイまたはチップ)上に保持し、その後、検出するといった方法である。このような方法では、(1)複数の異なる吸着剤／溶離剤の組合せ(「選択性条件」)下で、サンプル由来のポリペプチドを基質に選択的に吸着させ、(2)吸着したポリペプチドの保持を脱離分光分析により(例えば、質量分析により)検出する。従来のクロマトグラフ方法では、検出の前にポリペプチドを吸着剤から溶出させる。吸着クロマトグラフィーと脱離分光分析による検出との組合せによって、驚くべき感度、種々の異なる選択性条件によって保持成分を迅速に分析する能力、そして異なる溶出条件下でアレイ上の異なる部位(すなわち、「親和性部位」または「スポット」)に吸着した成分の並行処理が提供される。

【0290】

これらの方法は、C P Pのコンビナトリアルな、生物化学的分離および精製；示差的遺伝子発現の研究；タンパク質レベルの違いの検出(例えば、診断目的)；ならびに分子の認識事象の検出(例えば、スクリーニングおよび創薬目的)に有用である。よって、本発明は、ポリペプチド並行多重処理能力を有することの特徴とする分子発見診断装置を提供する。本発明のポリペプチドとC P Pが結合する物質が、好ましくは、標識基と結合しており、その結果、それらが直接検出され、単位操作中に同じ「回路」(すなわち、アドレス可能な「チップ」の場所)からの2以上のシグナルの同時伝達が可能になる。

【0291】

質量分析によるC P Pの検出

本発明に従って、いずれの機器、方法、工程などを利用しても、サンプル中のタンパク質の同一性およびその存在量を測定することができる。同一性を得る好ましい方法は、サンプル中のタンパク質分子をイオン化した後、生じたタンパク質イオンの質量と電荷を検出し、測定する質量分析による方法である。

【0292】

タンパク質の解析に質量分析を使用するため、タンパク質がガスーイオン相に変換されることが好ましい。タンパク質イオン化の種々の方法が有用であり、それらとしては、例えば、高速イオン照射(F A B)、プラズマ脱離、レーザー脱離、熱脱離、好ましくは、エレクトロスプレーイオン化法(E S I)およびマトリクス支援レーザー脱離／イオン化(M A L D I)が挙げられる。ペプチドおよびタンパク質解析には多くの異なる質量分析器が利用可能であり、それらとしては、限定されるものではないが、飛行時間型(T O F)、イオントラップ(I T M S)、フーリエ変換イオンサイクロトロン(F T M S)、四重極イオントラップおよびセクター(電気および／または磁気)分光計が挙げられる。例えば、イオントラップM Sについての米国特許第5, 572, 025号参照。質量分析器は単独で利用できるし、他の質量分析器と組み合わせ、質量分析計を縦一列に並べても使用できる。後者の場合では、タンパク質イオン(前駆体イオン)を互いに分離し、サンプル中の種々のタンパク質構成成分の分子量を測定するために、第1の質量分析器を使用する。分離された各々の構成成分を、例えば、前駆体イオンを生成物イオンに細分する(例えば、不活性ガスの使用により)ことによって解析するために、第2の質量分析器を使用する。質量分析器のいずれの所望の組合せも使用でき、それらとしては、例えば、三連四重極、タンデム飛行時間型、イオントラップおよび／またはそれらの組合せが挙げられる。

【0293】

タンパク質イオンを検出するために、異なる種類の検出器を使用することができる。例えば、イオン電子増倍管または低温検出器のような破壊検出器を利用することもできる(例えば、米国特許第https://www.delphion.com/details?pn10=US05640010&s_all=1号)。さらに、四重極イオントラップ質量分析器またはF T M Sにおいてイオン電流ピックアップ手段として使用するイオントラップのような非破壊検出器を使用することができる。

【0294】

M A L D I - T O Fでは、液滴乾燥(Karas and Hillenkamp, Anal. Chem., 60: 2299-2301, 1988)、真空乾燥(Winberger et al., In Proceedings of the 41st ASMS Conference

10

20

30

40

50

on Mass Spectrometry and Allied Topics, San Francisco, May 31-June 4, 1993, pp. 775a-b)、結晶粉碎(Xiang et al., Rapid Comm. Mass Spectrom., 8: 199-204, 1994)、結晶成長遅滞(Xiang et al., Org. Mass Spectrom, 28: 1424-1429, 1993); 活性フィルム(Mock et al., Rapid Comm. Mass Spectrom., 6: 233-238, 1992; Bai et al., Anal. Chem., 66: 3423-3430, 1994)、空気スプレー(Kochling et al., Proceedings of the 43rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics; Atlanta, GA, May 21-26, 1995, p1225); エレクトロスプレー(Hensel et al., Proceedings of the 43rd ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics; Atlanta, GA, May 21-26, 1995, p947); 高速溶媒蒸発(Vorm et al., Anal. Chem., 66: 3281-3287, 1994); サンドイッチ(Li et al., J. Am. Chem. Soc., 118: 11662-11663, 1996); および二層法(Dal et al., Anal. Chem., 71: 1087-1091, 1999)をはじめとする多くのサンプル調製方法を利用することができる。例えば、Liang et al., Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1219-1226, 1996; van Adrichem et al., Anal. Chem., 70: 923-930, 1998も参照。

【0295】

MALDI分析では、液相中でサンプルをエネルギー吸収化合物またはコロイド（マトリックス）と混合し、最後に、不活性プローブの表面でその溶液を乾固させることにより、それらを固体状態の共結晶または薄膜として調製する。場合によっては、エネルギー吸収分子（EAM）がサンプル提示表面の不可欠な構成成分であることもある。EAM適用手法に関わらず、レーザー脱離／イオン化飛行時間型質量分析計（LDIMS）への導入前に、プローブ内容物を乾固させる。

【0296】

TOF質量分析によるイオン検出は、一般に、電子増倍管（EMP）またはマイクロチャンネルプレート（MCP）のような電子放射検出器の使用によって得られる。これらの装置はいずれも、一次入射荷電粒子を一連の二次電子、三次電子、四次電子などに変換することによって機能する。二次電子が単一入射荷電粒子の衝撃により発生する可能性がこの荷電粒子のイオン→電子変換効率（または、簡単に言えば、変換効率）と考えられる。入射荷電粒子の総数と比較した際の一連の事象の全電子収率が、一般に、検出器ゲインであるといわれている。一般に、MCPの全応答時間がEMPのものよりはるかに上回るため、MCPが質量／電荷分解能の増強に好ましい電子放射検出器である。しかしながら、EMPは、迅速な応答時間と広い周波数帯域幅を必要としない分配された運動エネルギーを有するイオン集団の検出には十分に機能を発揮する。

【0297】

好ましい態様において、消化されたタンパク質の解析に、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-TMS）を使用する。この系は、液体クロマトグラフの後にタンデム質量分析を用いることによってサンプル分離の付加的ステップを提供する。

【0298】

好ましい態様において、実施例1に記載の系に従ってカラムから溶出されるタンパク質は、MSおよびMS-MS分析の双方を用いて分析する。例えば、RP2から溶出する完全なタンパク質の一部少量を、LC-ESI-MSを用いるオンライン検出へと迂回させてもよい。これらのタンパク質を、消化を行わせるプレート、またはトリプシンを含まない、マトリックスの異なるMALDI-MS用、ならびにESI-MS用、ならびにMALDI用プレートの調製など、多くのプレートに分注される。従って、これらの方法では、完全な質量に関する情報の他、ペプチド質量のフィンガープリントおよびMS-MS技術の双方による分析の実施が可能となる。

【0299】

本明細書に記載する、タンパク質を分離および分画する方法により、少数の異なるタンパク質を含有する個々のタンパク質または画分が得られる。その分画によって得られたタンパク質およびペプチドの分子量の質量スペクトル測定により、これらのタンパク質を同定することができる。タンパク質配列データベースの利用可能な情報を用いて、in silicoで作製されたタンパク質分解ペプチドの質量パターンと試験によって観察されたペプチ

ドの質量との比較を行うことができる。あるいは、ヌクレオチド配列データベース（例えば、Genbank）の6フレーム翻訳を行うことによりタンパク質データベースを構築することができる。（いくつかある判定基準の中で特に）理論的タンパク質分解断片と試験的タンパク質分解断片間のマッチ数に基づいて、データベースの候補タンパク質を順位付けし、「ヒットリスト」を作成することができる。ペプチドマッピングと配列データベース検索手法に基づいた、オンライン上のタンパク質同定用ソフトウェアを提供するいくつかのウェブサイトアクセス可能である（例えば、<http://www.expasy.ch>）。MSを利用してペプチドマッピング法および配列決定する方法は、WO 95 / 252819、米国特許第5,538,897号、米国特許第5,869,240号、米国特許番号第5,572,259号および米国特許第5,696,376号に記載されている。Yates, J. Mass Spec., 33: 1 (1998)も参照のこと。

【0300】

質量分析計で収集したデータは、一般に、検出された各事象の強度と質量電荷比を含む。スペクトルデータを、例えば、デジタル形式またはアナログ形式のいずれかでのグラフ書式、数値書式または電子書式を含むいずれかの好適な形式で記録することができる。好ましくは、スペクトルを、例えば、フロッピーディスク、テープもしくはハードディスクのような磁気媒体；CD-ROMもしくはレーザーディスクのような光媒体；またはROMチップをはじめとする保存媒体に記録する。

【0301】

サンプルの質量スペクトルでは、一般に、タンパク質強度、質量電荷比および分子量についての情報が得られる。本発明の好ましい実施形態において、サンプル中のタンパク質の分子量がデータベースに問い合わせを行うためのマッチング基準として使用される。分子量は、通常、例えば、一価プロトン化分子イオンのイオン化プロトンの質量を減ずることにより、測定された質量／電荷比に多価イオンの電荷数を乗じ、イオン化プロトン数を差し引くことにより計算される。

【0302】

種々のデータベースが、本発明に有用である。有用なデータベースとしては、ゲノム配列、発現遺伝子配列および／または発現タンパク質配列を含むデータベースを含む。好ましいデータベースは、既知生物、器官、組織または細胞型に存在するタンパク質のヌクレオチド配列から得られた分子量を含んでいる。オープンリーディングフレーム（ORF）を同定し、ヌクレオチド配列をタンパク質配列および分子量情報へと変換するための多くのアルゴリズムが存在している。SwissPROT/TrEMBLデータベース（<http://www.expasy.ch>）をはじめとするいくつかの公開データベースが利用可能である。

【0303】

一般に、質量分析計は、特定の閾値を越えるピークを同定し、検出されたイオンの質量、電荷および強度を計算する市販のソフトウェアを装備している。分子量と特定の出力ピークとの相関は、スペクトルデータから直接行うことができる、すなわち、ここでは、イオンの電荷が一価であり、そのため、その分子量がイオン化プロトンの質量を差し引いた分子の値に等しい。しかしながら、タンパク質イオンは、N、CおよびKのもののような種々の対イオンおよび付加物と複合体を形成する可能性がある。このような場合では、特定のタンパク質イオンが三重ピークのような多重ピークを示し、これにより同じタンパク質において異なるイオン状態（または種）が示されることが予測される。よって、同じタンパク質から起こるピーク群を決定するためには、スペクトルデータを分析し、加工する必要があることがある。通常、例えば、Mann et al., anal. Chem., 61: 1702-1708 (1989)により記載されているようにこの分析を実施することができる。

【0304】

質量分析計から計算された分子量とゲノムまたは発現遺伝子データベースのようなデータベースから予測される分子量とのマッチングにおいては、翻訳後プロセッシングを考えなければならないかもしれない。タンパク質構造を改変する、タンパク質分解プロセッシング、N末端メチオニンの除去、アセチル化、メチル化、グリコシル化、リン酸化などを含む

種々のプロセッシング事象がある。

【0305】

データベースには、未知のものの分子量とマッチングさせるタンパク質の範囲についての問い合わせを行うことができる。範囲ウインドウは、機器の精度、サンプルを調製するための方法などによって決定される。スペクトルのヒット数に基づいて（この際、ヒットが適合である）、未知タンパク質またはペプチドが同定または分類される。

【0306】

1以上のC P Pを質量分析により同定する方法は、心血管疾患の診断および予後に有用である。好ましくは、このような方法を用いてヒト血漿中に存在する1以上のC P Pを検出する。技術例としては、米国特許出願02/0060290、02/0137106、02/0138208、02/0142343、02/0155509に記載されており、それらの開示内容は出典明示によりそのまま本発明の一部とされる。

10

【0307】

診断および予後の使用

以下の1以上の方法において、本明細書に記載する核酸分子、タンパク質、タンパク質相同体および抗体を使用することができる：本明細書においてさらに記載するような、診断アッセイ、予後アッセイ、モニタリング臨床試験、薬物スクリーニングおよび薬理遺伝学。

【0308】

本発明は、さらに記載するような、C P P核酸およびタンパク質を検出するための診断および予後アッセイを提供する。また、C P PとC P P標的分子、特に、天然アゴニストとアンタゴニスト間の相互作用を検出するための診断および予後アッセイも提供する。

20

【0309】

本発明は、2以上のサンプル間で示差的に発現されるポリペプチドを同定するための方法を提供する。「示差的発現」とは、サンプル間のポリペプチドの量または質の違いを指す。このような違いは、転写から翻訳後修飾までのタンパク質発現のいずれの段階においても起こり得る。例えば、タンパク質アレイ方法を用いて、2つのサンプルを異なるセットの吸着剤（例えば、チップ）上の親和性スポットと結合させ、認識マップを比較して、2つのセットの吸着剤に示差的に保持されているポリペプチドを同定する。示差的保持とは、ポリペプチドの量的保持だけでなく質的な違いも含む。例えば、タンパク質の翻訳後修飾における違いによって、結合特性の違い（例えば、レクチン吸着剤と示差的に結合するグリコシル化タンパク質）または質量の違い（例えば、翻訳後切断産物）として検出可能な認識マップの違いが起こり得る。特定の実施形態において、吸着剤が、疾病または症候群の診断用マーカーの組合せに選択された親和性スポットのアレイを有している。

30

【0310】

サンプル（例えば、血漿サンプル中で示差的に発現するC P P）間のポリペプチドレベルの違いを、脱離分光分析（例えば、質量分析）により解析するための種々の条件にサンプルを曝すことにより、確認することができる。物理化学的特性（例えば、分子量）を検出することによって、未知タンパク質を同定することができ、この情報を利用して、同様のプロフィールを有するタンパク質に関してデータベースを検索することが可能である。

40

【0311】

C P Pを検出する好ましい方法では、質量分析技術を利用する。このような方法により、診断または予後について調べられるサンプル、例えば、生体サンプルに存在する特定のC P Pイソ型のサイズおよび特徴についての情報が得られる。質量分析技術は、「質量分析によるC P Pの検出」と題する節で詳述している。実施例1は好ましい検出スキームの概要を示し、ここでは、生体サンプルは質量分析による特性決定の前にクロマトグラフィーにより分離する。本発明は、生体サンプルにおけるC P Pを検出する方法であって、少なくとも1つのクロマトグラフィー工程により生体サンプル（例えば、血漿、血清、リンパ液、脳脊髄液、特定組織の細胞溶解物）を分画する段階；画分を質量分析に付す段階；および質量分析で観察されたペプチド種の特性をC P Pの既知特性と比較する段階を含む

50

方法を提供する。

【0312】

本発明の単離された核酸分子を、例えば、C P P m R N A（例えば、生体サンプル中）、またはC P Pコード遺伝子中の遺伝子変化を検出するため、および以下でさらに記載するようなC P P活性を調節するために使用することができる。さらに、C P Pを、天然に存在するC P P標的分子に関してスクリーニングするため、および、C P P活性を調節する薬剤または化合物に関してスクリーニングするために使用可能である。さらに、本発明の抗C P P抗体は、C P Pを検出および単離するため、C P Pのバイオアベイラビリティを調節するため、およびC P P活性を調節するために使用可能である。

【0313】

従って、本発明の一実施形態には、本発明の分子（例えば、C P P、C P P核酸またはC P Pモジュレーター、または抗体）を、例えば、上述のC P P活性のいずれかが示される疾患の診断および／または予後のために使用する、使用の方法が含まれる。別の実施形態において、本発明は、本発明の分子を、例えば、上述のいずれかの活性が、病理学的に混乱する対象、好ましくはヒト対象の診断および／または予後のために使用する使用方法が含まれる。

【0314】

例えば、本発明は、C P Pが生体サンプル内で発現されているかどうかを判定する方法であって、a) 前記生体サンプルを、i) ストリンジェントな条件下でC P P核酸とハイブリダイズするポリヌクレオチド；またはii) C P Pと選択的に結合する検出可能なポリペプチド（例えば、抗体）と接触させること；およびb) 前記ポリヌクレオチドと前記サンプル内のR N A種間のハイブリダイゼーションの存在もしくは不在、または前記検出可能なポリペプチドと前記サンプル内のポリペプチドとの結合の存在もしくは不在を検出することを含む方法を包含する。前記ハイブリダイゼーションまたは前記結合の検出により、前記C P Pが前記サンプル内で発現されていることが示される。好ましくは、ポリヌクレオチドはプライマーである（この際、前記ハイブリダイゼーションが前記プライマー配列を含む増幅産物の存在を検出することにより検出される）か、または検出可能なポリペプチドが抗体である。

【0315】

特定の実施形態において、検出では、アンカーP C RまたはR A C E P C Rのようなポリメラーゼ連鎖反応（P C R）（例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる米国特許第4, 683, 195号および同第4, 683, 202号参照）、あるいは、ライゲーション連鎖反応（L C R）（例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるLandegren et al. (1988) Science 241: 1077-1080；およびNakazawa et al. (1994) PNAS 91: 360-364参照）においてプローブ／プライマーが使用され、その後者の使用がC P Pコード遺伝子の点突然変異を検出するのに特に有用であり得る（その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるAbravaya et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23: 675-682参照）。

【0316】

また、哺乳類、好ましくは、ヒトのC P Pの発現レベルが上昇または低下しているかどうかを判定する方法であって、a) 前記哺乳類の生体サンプルを準備すること；およびb) 前記生体サンプル内のC P PまたはC P PをコードするC P P R N A種の量を、対照サンプルで検出されるか、または対照サンプルから予測されるレベルと比較することを含む方法も考案される。前記生体サンプル内の前記C P Pまたは前記C P P R N A種の量が、前記対照サンプルで検出されるか、または前記対照サンプルから予測される前記レベルと比べて増加していれば、前記哺乳類でのC P Pの発現レベルが上昇していることが示され、前記生体サンプル内の前記C P Pまたは前記C P P R N A種の量が前記対照サンプルで検出されるか、または前記対照サンプルから予測される前記レベルと比べて減少していれば、前記哺乳類でのC P Pの発現レベルが低下していることが示される。

【0317】

本発明はまた、予後目的で診断アッセイ、予後アッセイおよびモニタリング臨床試験を使用する予知医学の分野にも関する。よって、本発明の一態様は、生体サンプル（例えば、血液、血漿、細胞、組織）においてC P Pおよび／または核酸発現ならびにC P P活性を測定し、それに応じて、個体がC P P発現または活性の異常に関連した疾患もしくは疾患を患っているか、または疾患を発症する危険性を有しているかどうかを判定するための診断アッセイに関する。本発明はまた、個体がC P P、核酸発現または活性に関連した疾患を発症する危険性を有しているかどうかを判定するための予後（または予知）アッセイも提供する。例えば、生体サンプルにおいてC P Pコード遺伝子の突然変異をアッセイすることができる。このようなアッセイを予後または予知目的で使用して、それに応じて、C P P発現もしくは活性を特徴とする、またはそれらに関連した疾患の発症前に個体を予防的に処置することができる。

10

【0318】

「生体サンプル」とは、個体から単離された組織、細胞および体液、ならびに個体内に存在している組織、細胞および体液を含むものとする。すなわち、本発明の検出方法を使用して、生体サンプル中のC P P mRNA、タンパク質またはゲノムDNAをin vitro同様、in vivoでも検出することができる。好ましい生体サンプルは、リンパ液、脳脊髄液、血液、特に、血漿のような体液である。例えば、C P P mRNAを検出するためのin vitro技術としては、ノーザンハイブリダイゼーションとin situハイブリダイゼーションが挙げられる。C P Pを検出するためのin vitro技術としては、質量分析、酵素免疫測定法（ELISA）、ウェスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光測定法が挙げられる。C P PをコードするゲノムDNAを検出するためのin vitro技術としては、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、C P Pを検出するためのin vivo技術としては、標識抗C P P抗体の個体への導入が挙げられる。

20

【0319】

好ましい実施形態において、対象の方法が、一般に、個体（例えば、ヒト患者）の組織サンプルにおいて、（i）対象C P Pの1つをコードする遺伝子の突然変異または（i i）C P Pコード遺伝子の誤発現、の少なくとも1つを特徴とする遺伝子病変の存在または不在を検出することを含むことを特徴とする。例えば、（i）C P Pコード遺伝子の1以上のヌクレオチドの欠失、（i i）その遺伝子への1以上のヌクレオチドの付加、（i i i）その遺伝子の1以上のヌクレオチドの置換、（i v）その遺伝子の著しい染色体再配列または増幅、（v）その遺伝子のメッセンジャーRNA転写物のレベルの著しい変化、（v i）その遺伝子の修飾異常、例えば、そのゲノムDNAのメチル化パターンの異常、（v i i）その遺伝子のメッセンジャーRNA転写物の非野生型スプライシングパターンの存在、および（v i i i）調節エレメントの損傷またはC P Pをコードする転写物の安定性の低下を示す発現レベルの低下、の少なくとも1つが存在することを確認することによって、このような遺伝病変を検出することができる。

30

【0320】

さらにもう1つの典型的な実施形態では、患者サンプルのゲノムDNAを、メチル化に感受性を示し、およびその認識部位がC P Pコード遺伝子に存在している（フランキングおよびイントロン配列を含む）1以上の制限エンドヌクレアーゼで消化することによって、C P P核酸の異常なメチル化パターンを検出することができる。例えば、Buiting et al. (1994) Human Mol Genet 3: 893-895参照。消化したDNAをゲル電気泳動により分離し、それを、例えば、ゲノムまたはc DNA配列由来のプローブとハイブリダイズさせる。サンプルDNAから作成された制限パターンを、既知メチル化の標準のものと比較することによって、C P Pコード遺伝子のメチル化状態を決定することができる。

40

【0321】

さらに別の実施形態において、細胞表面または細胞外タンパク質に結合するC P Pの能力を検出する診断アッセイが提供される。例えば、細胞内で適切なレベルで発現している一方で、（標的に対する結合親和性が低下または増強した）C P P標的タンパク質の結合において欠陥がある、C P P突然変異体を検出することが望ましい。そのような突然変異

50

は、例えば、点突然変異などの突然変異から生じる場合があり、診断的DNA配列決定技術によって、または上記の免疫アッセイによって検出するのが実用的な場合がある。よって、本発明はさらに、通常、サンプル組織から1以上のC P Pコード遺伝子をクローニングすること、およびクローニングした遺伝子を、組換え体遺伝子産物と標的タンパク質間の相互作用の検出を可能にする条件下で発現させることを含む、診断的スクリーニングアッセイを意図する。本明細書に示されている種々の薬物スクリーニングアッセイの記載から明らかなように、多様な技術を、他の成分に結合するC P Pの能力を判定するために使用可能である。これらの技術は、野生型C P Pと比較して、C P P標的タンパク質に対して、より高い、またはより低い結合親和性を有する、突然変異タンパク質を生じる、C P Pコード遺伝子における突然変異を検出するために使用可能である。逆に、C P P標的タンパク質およびC P Pのどちらが「ベイト(bait)」であるか、どちらが患者サンプルに由来のものであるかを切り替えることで、この対象アッセイを用い、C P P標的タンパク質の野生型と比較して、C P Pに対して、より高い、またはより低い結合親和性を有するC P P標的タンパク質突然変異体を検出することもできる。

10

【0322】

例示的实施形態において、標的タンパク質は、本明細書に記載したように、GST融合タンパク質およびグルタチオン処理マイクロタイタープレートを使用することなどによって、固定化タンパク質（「標的」）として提供することができる。

【0323】

別の実施形態では、その方法は、対照対象から対照生体サンプルを得ること、その対照サンプルを、その生体サンプルにおいてC P P、mRNAまたはゲノムDNAのレベルが測定されるように、C P P、mRNAまたはゲノムDNAを検出し得る化合物または薬剤と接触させること、およびその対照サンプル中のC P P、mRNAまたはゲノムDNAのレベルを、試験サンプルにおけるレベルと比較することをさらに含む。本発明はまた、生体サンプル中のC P P、mRNAまたはゲノムDNAの存在を検出するためのキットも包含する。例えば、そのキットは、生体サンプル中のC P P、mRNAまたはゲノムDNAを検出し得る標識化合物または薬剤；そのサンプル中のC P Pの量を測定するための手段；およびそのサンプル中のC P Pの量を標準と比較するための手段を含む。この化合物または薬剤は好適な容器にパッケージングすることができる。このキットは、そのキットをC P Pまたは核酸の検出に使用するための使用説明書をさらに含んでもよい。

20

30

【0324】

薬物スクリーニングアッセイ

本発明は、C P P発現またはC P P生物活性を増強または抑制する候補モジュレーター（例えば、小分子およびペプチド、抗体、ペプチドミメティクスまたはその他の薬物）を同定するための方法（本明細書では「スクリーニングアッセイ」とも呼ぶ）を提供する。いくつかの実施形態では、小分子は、コンビナトリアル化学を利用して作製することができるし、天然物ライブラリーから得ることもできる。アッセイは細胞に基づくアッセイまたは非細胞に基づくアッセイである。薬物スクリーニングアッセイは、さらに記載されるように、結合アッセイであり、より優先的には機能アッセイである。

【0325】

本発明が薬剤開発に、例えば、C P Pモジュレーターまたは薬物候補の抗心血管疾患応答を引き起こす能力を判定する目的で使用される場合、少なくとも1つのC P Pのレベルについて解析される体液は、好ましくは非ヒト哺乳類由来のものである。非ヒト哺乳類において内因性および／または外因性の要因により抗心血管疾患応答を誘導することによってヒトにおけるそのような応答の誘導が予測されることが好ましい。齧歯類（マウス、ラットなど）および霊長類が本発明のこの態様における使用に特に好適である。

40

【0326】

本明細書でさらに記載されるスクリーニングアッセイを使用して、C P P活性を少なくとも5%、より好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも50%、さらに好ましくは少なくとも70%、いっそう好ましく

50

は少なくとも90%調節することが分かった薬剤は、予防用および／または治療用抗心血管疾患薬として、さらなる試験に向けて選択され得る。

【0327】

別の態様では、本明細書でさらに記載されるスクリーニングアッセイを使用して、C P P発現を少なくとも5%、より好ましくは少なくとも10%、さらに好ましくは少なくとも30%、さらに好ましくは少なくとも50%、さらに好ましくは少なくとも70%、いっそう好ましくは少なくとも90%調節することが分かった薬剤は、予防用および／または治療用抗心血管疾患薬として、さらなる試験に向けて選択され得る。

【0328】

C P P活性を調節することが分かった薬剤は、例えば、心血管疾患に対する処置計画を調整するため、あるいは単独またはその他の適当な薬剤もしくは処置との組合せで心血管疾患の症候を軽減するために使用し得る。

【0329】

タンパク質アレイ法は、スクリーニングおよび創薬に有用である。例えば、受容体／リガンド対の一メンバーを吸着剤とドッキングさせ、試験物質の存在下で、その結合パートナーへの結合能を判定する。吸着試験の迅速さから、試験物質のコンビナトリアルライブラリーを、それらの相互作用を調節する能力について容易にスクリーニングすることができる。好ましいスクリーニング法では、C P Pを吸着剤とドッキングさせる。好ましくは、相互作用の検出を可能にするために、結合パートナーを標識する。あるいは、特定の実施形態では、試験物質を吸着剤とドッキングさせる。本発明のポリペプチドを試験物質に曝露し、結合についてスクリーニングする。

【0330】

他の実施形態では、アッセイが細胞に基づくアッセイであり、その細胞に基づくアッセイではC P Pまたはその生物学的に活性な部分を発現する細胞を試験化合物と接触させ、C P P活性を調節する試験化合物の能力を判定する。C P P活性を調節する試験化合物の能力の判定は、C P Pまたはその生物学的に活性な部分の生物活性をモニタリングすることにより行うことができる。細胞は、例えば、哺乳類起源の細胞、昆虫起源の細胞、細菌起源の細胞または酵母細胞である。

【0331】

一実施形態では、本発明は、C P Pまたはその生物学的に活性な部分の標的分子である候補または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。別の実施形態では、本発明は、C P Pまたはその生物学的に活性な部分に結合するまたはC P Pまたはその生物学的に活性な部分の活性を調節する候補または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。本発明の試験化合物は、当技術分野で公知のコンビナトリアルライブラリー法による多数のアプローチのいずれかを利用して得ることができ、コンビナトリアルライブラリー法としては、生物学的ライブラリー；空間的にアドレス可能なパラレル固相または液相ライブラリー；デコンボリューションを要する合成ライブラリー法；1-ビーズ1-化合物ライブラリー法；およびアフィニティークロマトグラフィー選択を利用した合成ライブラリー法が挙げられる。生物学的ライブラリーアプローチはペプチドライブラリーとともに使用され、他の4つのアプローチは化合物のペプチド、非ペプチドオリゴマーまたは小分子ライブラリーに適用できる(その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされるLam, K. S. (1997) Anticancer Drug Des. 12: 145)。

【0332】

分子ライブラリーの合成法の例は、当技術分野において、例えば、DeWitt et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 6909; Erb et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 11422; Zuckermann et al. (1994). J. Med. Chem. 37: 2678; Cho et al. (1993) Science 261: 1303; Carrell et al. (1994) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 2059 and 2061;およびGallop et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 1233(それらの開示内容は出典明示によりそのまま本明細書の一部とする)に見出せる。

【0333】

10

20

30

40

50

化合物のライブラリーは、溶液中(例えば、Houghten (1992) *Biotechniques* 13: 412-421)に存在するかまたはビーズ上(Lam (1991) *Nature* 354: 82-84)、チップ上(Fodor (1993) *Nature* 364: 555-556)、細菌(Ladner 米国特許第 5, 223, 409 号)、胞子(Ladner 米国特許第 5, 409 号)、プラスミド(Cull et al. (1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 1865-1869)もしくはファージ(Scott and Smith (1990) *Science* 249: 386-390); (Devlin (1990) *Science* 249: 404-406); (Cwirla et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 6378-6382); (Felici (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 301-310); (Ladner 前記参照)に存在する。

【0334】

C P P 活性を調節する試験化合物の能力の判定はまた、例えば、複合体中の標識された C P P またはその生物学的に活性な部分を検出することにより C P P またはその生物学的に活性な部分とその同起源の標的分子との結合を判定することができるように、C P P またはその生物学的に活性な部分を標識基と結合させることによって行うことができる。例えば、複合体を免疫沈降させるかまたはゲル電気泳動を実施して、複合体形成量を測定してもよい。

10

【0335】

その同起源の標的分子と相互に作用する化合物の能力を、反応体を標識することなく判定することもまた、本発明の範囲内である。例えば、マイクロフィジオメーターを使用することにより、化合物も標的分子も標識することなく、化合物とその同起源の標的分子との相互作用を検出することができる。その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる McConnell, H. M. et al. (1992) *Science* 257: 1906-1912。マイクロフィジオメーター(例えば、サイトセンサー)は、光アドレス可能電位計測法(L A P S)により細胞がその環境を酸性化する速度を測定する分析機器である。この酸性化速度の変化は、化合物と受容体との相互作用の指標として使用することができる。

20

【0336】

好ましい実施形態では、アッセイには、C P P またはその生物学的に活性な部分を発現する細胞を標的分子と接触させて、アッセイ混合物を作製すること、そのアッセイ混合物を試験化合物と接触させること、および C P P またはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力を判定することが含まれる。C P P またはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力の判定には、C P P 発現細胞の生物活性を調節する試験化合物の能力(例えば、上記のように C P P 標的分子との相互作用)の判定が含まれる。

30

【0337】

別の好ましい実施形態では、アッセイには、C P P またはその生物学的に活性な部分と反応する細胞を C P P またはその生物学的に活性な部分と接触させて、アッセイ混合物を作製すること、そのアッセイ混合物を試験化合物と接触させること、および C P P またはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力を判定することが含まれる。C P P またはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力の判定には、C P P 応答性細胞の生物活性を調節する試験化合物の能力の判定が含まれる。

【0338】

別の実施形態では、アッセイが細胞に基づくアッセイであり、その細胞に基づくアッセイでは C P P 標的分子(すなわち、C P P が相互に作用する分子)を発現する細胞を試験化合物と接触させ、C P P 標的分子の活性を調節する試験化合物の能力を判定する。C P P 標的分子の活性を調節する試験化合物の能力の判定は、例えば、標的分子の活性を評価することによるかまたは C P P 標的分子へと結合するまたは C P P 標的分子と相互に作用する C P P の能力を評価することによって行うことができる。

40

【0339】

C P P 標的分子へと結合するまたは C P P 標的分子と相互に作用する C P P の能力の判定は、例えば、上記の、結合を直接または間接的に判定する方法の 1 つによって行うことができる。好ましい実施形態では、アッセイには、C P P またはその生物学的に活性な部

50

分を前記C P Pと結合する既知化合物（例えば、C P P抗体または標的分子）と接触させて、アッセイ混合物を作製すること、前記既知化合物の前後でC P Pを試験化合物と接触させること、およびC P Pと相互に作用する試験化合物の能力を判定することが含まれる。C P Pと相互に作用する試験化合物の能力の判定には、既知化合物との比較によりC P Pまたはその生物学的に活性な部分へと優先的に結合する試験化合物の能力を判定することが含まれる。C P P標的分子へのC P Pの結合能の判定も、リアルタイム生体分子相互作用解析（B I A）などの技術により行うことができる。その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、Sjolander, S. and Urbaniczky, C. (1991) Anal. Chem. 63: 2338-2345およびSzabo et al. (1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5: 699-705。本明細書において、「B I A」とは、反応体を標識することなく、生体特異的な相互作用をリアルタイムで調査するための技術である（例えば、B I A c o r e）。生体分子間のリアルタイム反応の指標として、表面プラスモン共鳴（S P R）による光学現象の変化を利用することもできる。

10

【0340】

別の実施形態では、アッセイが無細胞アッセイであり、その無細胞アッセイではC P Pまたはその生物学的に活性な部分を試験化合物と接触させ、C P Pまたはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力を判定する。好ましい実施形態では、C P P標的分子を調節するまたはC P P標的分子と相互に作用するC P Pの能力の判定は、標的分子の活性を判定することによって行うことができる。例えば、標的分子の活性は、標的分子をC P Pまたはその断片と接触させ、標的の細胞セカンドメッセンジャー（例えば、c A M P、S T A T 3、A k t、細胞内C a ²⁺、ジアシルグリセロール、I P 3など）の誘導を測定し、標的の適当な基質に対する触媒／酵素活性を検出し、リポーター遺伝子（検出可能なマーカー、例えば、ルシフェラーゼをコードする核酸に作動可能なように連結された標的応答性調節エレメントを含む）の誘導を検出するか、または標的によって調節された細胞応答、例えば、シグナル変換またはタンパク質：タンパク質相互作用を検出することによって判定することができる。

20

【0341】

本発明の無細胞アッセイは、可溶型および／または膜結合型の単離タンパク質（例えば、C P P標的が結合するC P Pまたはその生物学的に活性な部分もしくは分子）いずれの使用にも適している。膜結合型の単離タンパク質を使用する無細胞アッセイの場合では、膜結合型の単離タンパク質が溶解状態で維持されるように可溶化剤を使用することが望ましい。このような可溶化剤の例としては、非イオン性洗剤（例えば、n-オクチルグルコシド、n-ドデシルグルコシド、n-ドデシルマルトシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、デカノイル-N-メチルグルカミド、T r i t o n TM X-100、T r i t o n TM X-114、T h e s i t TM、イソトリデシポリ（エチレングリコールエーテル）_n、3-[(3-コールアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート（CHAPS）、3-[(3-コールアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-2-ヒドロキシー-1-プロパンスルホネート（CHAPSO）、またはN-ドデシル=N, N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルホネート）が挙げられる。

30

40

【0342】

本発明の上記アッセイ法の2以上の実施形態では、複合体を形成していない一方または両方のタンパク質からの複合体形成種の分離を容易にし、さらに、アッセイの自動化に対応するために、C P Pまたはその標的分子のいずれかを固定することが望ましい。候補化合物の存在下および不在下での試験化合物の、C P Pへの結合または標的分子とのC P Pの相互作用は、反応物の収容に好適ないずれの容器においても、本明細書に記載されるいずれの固定プロトコールによっても行うことができる。あるいは、複合体をマトリックスから解離し、標準的な技術を用いてC P P結合または活性のレベルを測定することもできる。

【0343】

50

また、タンパク質をマトリックスに固定するための他の技術も本発明のスクリーニングアッセイに使用することができる。例えば、ビオチンとストレプトアビジンの結合を利用して、C P PまたはC P P標的分子のいずれかを固定することができる。当技術分野では周知の技術（例えば、ビオチン化キット、Pierce Chemicals, Rockford, Ill.）を利用して、ビオチン-NH S（N-ヒドロキシスクシンイミド）からビオチン化C P Pまたは標的分子を調製し、ストレプトアビジンコーティング96ウェルプレート(Pierce Chemical)のウェル内に固定することができる。あるいは、C P Pまたは標的分子とよく反応するが、C P Pとその標的分子との結合を妨げない抗体でプレートのウェルをコーティングし、結合していない標的またはC P Pを抗体結合によりウェルで捕捉することができる。このような複合体を検出するための方法は、G S T固定化複合体に関して以上で記載したものに加え、C P Pまたは標的分子とよく反応する抗体を使用した複合体の免疫検出、さらにC P Pまたは標的分子と結合する酵素の活性の検出に基づいた酵素結合アッセイもある。

10

20

30

40

50

【0344】

別の実施形態では、細胞を候補化合物と接触させ、細胞内でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現を判定する方法により、C P P発現のモジュレーターを同定する。候補化合物の存在下でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現レベルを候補化合物の不在下でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現レベルと比較する。この比較に基づき、その候補化合物がC P P発現のモジュレーターであると確認できる。例えば、候補化合物の存在下でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現がその不在下よりも高い（統計的に有意に高い）場合、その候補化合物はC P P m R N Aまたはタンパク質発現の促進剤であると確認される。また、候補化合物の存在下でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現がその不在下よりも低い（統計的に有意に低い）場合、その候補化合物はC P P m R N Aまたはタンパク質発現の阻害剤であると確認される。細胞内でのC P P m R N Aまたはタンパク質の発現レベルは、本明細書にて記載される、C P P m R N Aまたはタンパク質を検出するための方法により判定することができる。

【0345】

本発明のさらに別の態様では、C P Pを、2-ハイブリッドアッセイまたは3-ハイブリッドアッセイ（例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、米国特許第5,283,317号；Zervos et al. (1993) Cell 72: 223-232; Madura et al. (1993) J. Biol. Chem. 268: 12046-12054; Bartel et al. (1993) Biotechniques 14: 920-924; Iwabuchi et al. (1993) Oncogene 8: 1693-1696; およびBrent WO 94/10300参照）において「ベイト(beit)タンパク質」として使用して、C P P活性に関係している、C P Pと結合するまたはC P Pと相互に作用する他のタンパク質（「C P P結合タンパク質」または「C P P-b p」）を同定することができる。このようなC P P結合タンパク質は、例えば、C P Pが媒介するシグナル伝達経路の下流エレメントとしてC P PまたはC P P標的によるシグナルの伝搬にも関与している可能性が高い。

【0346】

2-ハイブリッド系は、分離可能なD N A結合ドメインおよび活性化ドメインで構成される大部分の転写因子のモジュール性に基づいている。要するに、アッセイでは2つの異なるD N A構築物を利用する。1つの構築物では、C P Pまたはその断片についてコードする遺伝子が既知転写因子（例えば、G A L-4）のD N A結合ドメインをコードする遺伝子と融合されている。もう1つの構築物では、D N A配列ライブラリーの、同定されていないタンパク質（「プレイ(pre y)」または「サンプル」）をコードするD N A配列が既知転写因子の活性化ドメインについてコードする遺伝子と融合されている。「ベイト」タンパク質と「プレイ」タンパク質がin vivoで相互作用し、C P P依存的複合体を形成する可能性があるならば、転写因子のD N A結合ドメインと活性化ドメインを近接させる。このように近接させることによって、転写因子に応答する転写調節部位に作動可能なように連結されたりリポーター遺伝子（例えば、L a c Z）の転写が可能になる。リポーター遺伝子の発現は検出可能であり、機能的転写因子を含む細胞を単離し、それらのコロニーを

使用して、C P Pと相互作用するタンパク質をコードするクローニング遺伝子を得ることができる。

【0347】

本発明はさらに、上記のスクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤およびこれらのアッセイによってそのような薬剤を作製するための手法に関する。従って、一実施形態では、本発明は、上記のスクリーニングアッセイ（例えば、細胞に基づくアッセイまたは無細胞アッセイ）の任意の1つの段階を含む方法によって得られる化合物または薬剤を含む。

【0348】

従って、適当な動物モデルにおいて本明細書に記載されるように同定された薬剤をさらに使用することは、本発明の範囲内である。例えば、本明細書に記載されるように同定された薬剤（例えば、C P P調節剤またはC P P結合パートナー）を動物モデルに使用して、そのような薬剤を用いた処置の有効性、毒性または副作用を判定することができる。あるいは、本明細書に記載されるように同定された薬剤を動物モデルに使用して、そのような薬剤の作用機序を解明することができる。さらに、本発明は、上記のスクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤の本明細書に記載されるような処置への使用に関する。

【0349】

本発明はまた、上記のスクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤の、本明細書に記載されるような診断、予後、予防および処置への使用にも関する。従って、そのような薬剤を、本明細書に記載されるように、診断、予後または処置に用いる薬物または医薬組成物の設計、処方、合成、製造および／または生産において使用することも本発明の範囲内である。例えば、一実施形態では、本発明は、上記のスクリーニングアッセイの1つによって得られる化合物の構造および／または特性を参照することによって、薬物または医薬組成物を合成または生産する方法を含む。例えば、薬物または医薬組成物は、C P P標的分子を発現する細胞を試験化合物と接触させ、C P P標的分子と結合するまたはC P P標的分子の活性を調節する試験化合物の能力を判定する方法によって得られる化合物の構造および／または特性に基づいて、合成することができる。別の例示的様態では、本発明は、C P Pまたはその生物学的に活性な部分を試験化合物と接触させ、C P Pまたはその生物学的に活性な部分と結合するまたはC P Pまたはその生物学的に活性な部分の活性を調節する試験化合物の能力を判定する方法によって得られる化合物の構造および／または特性に基づいた、薬物または医薬組成物の合成または生産方法を含む。

【0350】

動物に基づく薬物スクリーニング

また、薬物スクリーニングアッセイをin vivoで実施することも有利である。心血管疾患に関与し得る効果的なC P Pモジュレーターを見つけるために、in vivoスクリーニングアッセイを非ヒト動物において実施する。心血管疾患の動物に基づくモデル系としては、限定されるものではないが、非組換え動物およびトランスジェニック動物が挙げられる。

【0351】

心血管疾患に関する非組換え動物モデルとしては、例えば、遺伝的モデルが含まれ得る。そのような心血管疾患の遺伝的モデルとしては、a p o Bまたはa p o R欠損ブタ(Rapacz, et al., 1986, Science 234: 1573-1577)およびワタナベ遺伝性高脂血症(W H H L)ウサギ(Kita et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 84: 5928-5931)が挙げられる。アテローム性動脈硬化症の非組換え型非遺伝的動物モデルとしては、例えば、動物を、L D Lの食事補給を通じた化学的損傷またはバルーンカテーテル血管形成術を通じた機械的損傷のいずれかに曝した、例えば、ブタ、ウサギまたはラットモデルが含まれ得る。

【0352】

当技術分野で示されている(Ferns, G. A. A. et al. (1991) Science, 253: 1129-1132 50

)ように、再狭窄のラット頸動脈損傷モデルが有力な治療効果の有用な指標であり得る。この方法の一例が、その開示内容が出典明示により本明細書の一部とされる米国特許第6500859号に記載されている。要するに、National Institute on Aging Animal Care and use Committeeの承認を受けたプロトコルでは、腹膜内に20mg/kg体重のペントバルビタール、2mg/kg体重のケタミンおよび4mg/kg体重のキシラジンで麻酔した、GRCコロニーの6ヶ月のWistarラットを使用した。左外頸動脈に、2-フレンチフォガーティ塞栓摘出カテーテルを用いてカニューレ挿入し、生理食塩水で膨潤させ、総頸動脈上下を3回通過させて、膨潤させた内皮脱落傷害の2時間後に開始する腹腔内注射によって、適切な用量の試験物質またはビヒクル単独（例えば、1:2:2:165 DMSO: Cremophor EL: 脱水エタノール: リン酸緩衝生理食塩水などの適当な溶液中の体重に基づく1日用量）で動物を処置した。試験物質またはビヒクル単独を腹腔内注射として、次の4日間、1日1回投与した。11日後、上記のように動物（8個体処置および10個体ビヒクル処置）に麻酔をかけ、頸動脈を取り出し、10%緩衝ホルマリンで固定し、パラフィン包埋した。頸動脈の横断切片を顕微鏡スライドに載せ、ヘマトキシリンおよびエオジン染色液で染色した。頸動脈のイメージをデジタル変換ボードに映し出し、内膜および中膜の断面積を測定した。新生内膜領域（肥厚）の減少が、試験物質が効果的な再狭窄防止薬であることを示す。

【0353】

因果関係から、腸管内腔からの胆汁酸の再循環を干渉することによって、血清コレステロールのレベルが減少することが分かっている。疫学的データが蓄積され、それらのデータによってそのような減少がアテローム性動脈硬化症の病態の改善を導くことが示されている(Stedronsky, Biochimica et Biophysica Acta, 1210, 255-287 (1994))。コレステリルエステル転送タンパク質 (CETP) の阻害は、血漿HDL/LDL比を効果的に調節することが示されており、特定の心血管疾患の進行および/または形成を抑制することが期待される。CETPを阻害することによって、血漿HDLコレステロールの上昇および血漿LDLコレステロールの低下が起こり、その結果として、治療上有益な血漿脂質プロファイルが提供されるはずである(McCarthy, Medicinal Res. Revs., 13, 139-59 (1993))。¹⁴ C-タウロコール酸塩の胆汁内へのラット回腸取り込みを阻害する化合物 (CETP阻害) についてのin vivoアッセイは、その開示内容が出典明示により本明細書の一部とされる、米国特許第6489366号およびUne, et al. Biochimica et Biophysica Acta, 833, 196-202 (1985)に開示されている。

【0354】

要するに、雄Wistarラット (200~300g) をイナクチン (100mg/kg) で麻酔する。10インチ長のPE10チューブを用いて胆管にカテーテル挿入する。小腸は、露出させ、ガーゼパッド上に広げる。小腸と盲腸の連結部から12cmのところにカニューレ (1/8" ルアーロック型、テーパーメスアダプター) を挿入する。この同じ連結部から4cmのところでスリットを切る (8cm長の回腸を用いる)。12ミリリットルの温ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 pH 6.5 (PBS) を腸セグメントの洗浄に使用する。遠位開口部に20cm長のシリコンチューブ (0.02" I.D. x 0.037" O.D.) を用いてカニューレ挿入する。近位カニューレを蠕動ポンプにつなぎ、腸を温PBSにより0.25ml/分にて20分間洗浄する。腸セグメントの温度を連続的にモニタリングする。試験開始時に、3mlシリンジで2.0mlの対照サンプル (5mM非放射性標識タウロコール酸塩を含有する0.05mCi/mlの¹⁴C-タウロコール酸塩) を腸セグメントに加え、胆汁サンプルの回収を開始する。対照サンプルを0.25ml/分の速度にて21分間注入する。胆汁サンプル画分は、処置の最初の27分間、3分ごとに回収する。回腸ループは、サンプル注入の21分後、20mlの温PBSにより洗浄 (30mlシリンジを使用) した後、温PBSにより0.25ml/分にて21分間洗浄する。2回目の灌流を上記のように開始するが、この際、試験化合物を同様に投与し (21分間の投与、続いて21分間の洗浄)、最初の27分間、3分ごとに胆汁をサンプリングする。必要に応じて、3回目の灌流 (一般に対照サンプルを含む) を上記の

ように実施する。

【0355】

さらに、肝臓コレステロール濃度の測定は、心血管疾患に対する試験物質の有効性の判定に有用なアッセイである。このアッセイでは、肝臓組織の重量を量り、クロロホルム：メタノール（2：1）でホモジナイズする。ホモジナイゼーションと遠心分離の後、上清を分離し、窒素下で乾燥させる。残渣をイソプロパノールに溶かし、出典明示により本明細書の一部とするAllain, C. A. et al., Clin. Chem., 20, 470 (1974)により記載されているように、酵素的に、コレステロールオキシダーゼとペルオキシダーゼの組合せを用いてコレステロール含量を測定する。

【0356】

同様に、血清コレステロールを以下のように測定し得る。総血清コレステロールをWako Fine Chemicals (Richmond, Va.)社製の市販のキット；コレステロールC11、カタログ番号276-64909を用いて酵素的に測定する。HDLコレステロールは、Sigma Chemical Co. HDLコレステロール試薬、カタログ番号352-3を用いてVLDLおよびLDLを沈殿させた（硫酸デキストラン法）後、この同じキットを用いてアッセイする。総血清トリグリセリド（ブランク）（TGI）もまた、Sigma Chemical Co. GPO-Triinder、カタログ番号337-Bを用いて酵素的にアッセイする。VLDLおよびLDL（VLDL+LDL）コレステロール濃度は、総コレステロールとHDLコレステロールとの差として算出される。対照と比較した、試験物質で処置したサンプルのVLDL+LDLコレステロールの減少が効果的な抗心血管疾患薬であることを示す。

【0357】

また、脂質低下薬を評価するためのイヌモデルも、例えば、米国特許第6489366号に記載されているように使用することができる。

【0358】

要するに、専門業者（例えば、Marshall farms）から入手した体重6～12kgの雄ビーグル犬に、1日1回2時間給餌し、水を自由に与える。イヌを無作為に各々6～12個体の犬からなる投与群（例えば、ビヒクル、i. g. ; 1mg/kg、i. g. ; 2mg/kg、i. g. ; 4mg/kg、i. g. ; 2mg/kg、p. o. （カプセルに入った粉末））に割り当てる。水溶液（例えば、0.2% Tween 80溶液 [モノオレイン酸ポリオキシエチレン、Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.]）に溶かした治療用物質の胃内投与を、栄養補給チューブを用いて実施する。投与の開始に先立ち、血清コレステロール（総コレステロールおよびHDLコレステロール）およびトリグリセリドを評価するため、朝、給餌前に橈側皮静脈から血液サンプルを採取する。連続して数日間、朝、給餌前に動物に投与する。動物には、2時間餌を食べさせ、その後、残った餌を取り除く。糞便は、本試験の最後に、2日間をかけて回収し、胆汁酸または脂質含量について解析する。また、試験前の血清脂質レベルと比較するために、血液サンプルも処置期間の終わりに採取する。統計的有意性は、標準的な学生t検定（ $p < 0.05$ ）を用いて決定する。

【0359】

血清脂質量も同様に測定する。絶食させたイヌの橈側皮静脈から血清分離管 (Vacutainer SST, Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, N. J.) に血液を採取する。血液を2000rpmにて20分間遠心分離し、血清をデカントする。総コレステロールは、過酸化水素を生成するコレステロールオキシダーゼ反応（その過酸化水素を比色定量する）を利用し、Wako酵素診断キット（コレステロールCII）(Wako Chemicals, Richmond, Va.)を用いて96ウェル形式で測定する。プレートの最初の2カラムよりコレステロール0.5～10ugの標準曲線を作成する。血清サンプル（推定脂質濃度に応じて、20～40μl）または既知血清対照サンプルを独立したウェルに加える（二重試験）。各ウェルに水を加え、容量を100μlとする。100μlアリコートの呈色試薬を各ウェルに加え、37℃にて15分間のインキュベーション後、プレートを500nmにて読み取る。

。

10

20

30

40

50

【0360】

HDLコレステロールは、Sigmaキット番号352-3 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) (LDLおよびVLDLを選択的に沈殿させるために硫酸デキストランとMgイオンを利用する)を用いてアッセイする。各血清サンプルの150 μ l量を各マイクロフュージチューブに加え、続いて、15 μ lのHDLコレステロール試薬 (Sigma 352-3)を加える。サンプルを混合し、5000 rpmにて5分間遠心分離する。次いで、50 μ lアリコートの上清を200 μ lの生理食塩水と混合し、総コレステロール測定の場合と同じ手順を用いてアッセイする。

【0361】

トリグリセリドは、Sigmaキット番号337を用いて96ウェルプレート形式で測定する。この手順では、グリセロールを、トリグリセリドとリポタンパク質リパーゼの反応によってそれを放出させた後に測定する。1~24 μ gの範囲のグリセロール (Sigma 339-11)の標準溶液を使用して、標準曲線を作成する。血清サンプル (推定脂質濃度に応じて、20~40 μ l)をウェルに加える (二重試験)。水を加えて各ウェルの容量を100 μ lとし、100 μ lの呈色試薬も各ウェルに加える。混合と15分間のインキュベーションの後、プレートを540 nmにて読み取り、標準曲線からトリグリセリド値を算出する。また、反復試験用の1プレートもブランク酵素試薬を用いて実施して、血清サンプル中の内因性グリセロールを補正する。 10

【0362】

その開示内容が出典明示により本明細書の一部とされるUS 6462046に記載されているように、試験化合物をdb/dbマウス (C57BL/KsJ-db/db Jcl)において血清グルコースおよび血清インスリンに対するそれらの効果について評価する。化合物をビヒクル (例えば、蒸留水中2% Tween 80で構成される)に溶かし、経口投与する。用量は体重より決定する。試験および動物の処分をはじめとする作業の全ての態様は、一般に、International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals (CIOMS Publication No. ISBN 92 90360194, 1985)に従って実施する。血清グルコースの定量にはグルコース-HAアッセイキット (Wako, Japan)を使用し、インスリンの定量にはELISAマウスインスリンアッセイキット (SPI bio, France)を使用する。適当な陽性対照はトログリタゾン (Helios Pharmaceutical, Louisville, Ky.)である。 20 30

【0363】

各群4個体の動物からなる20の群に動物を分ける。動物は、体重 52 ± 5 グラムで8~10週齢のものである。試験期間中、動物には試験食 (Fwusow Industry Co., Taiwan)と水を自由に与える。処置に先立ち、各動物から血液サンプルを採取する (処置前血液)。4群の動物 (ビヒクル群)には、ビヒクルの投与のみ行う。各ビヒクル群には、100、30、10または1 ml/kg体重のビヒクルを経口投与する。トリグリタゾン溶液 (Tween 80/水中、10 ml/kg体重)を4陽性対照群に、それぞれ100、30、10および1 ml/kg体重の用量で経口投与する。試験化合物を同様に、溶液として4群の動物に経口投与し、各群には異なる用量の化合物を与える。ビヒクル、陽性対照および試験化合物溶液は、処置前血液採取の24時間後および48時間後、直ちに群に投与する。最終用量の投与の1.5時間後に採血する (処置後血液)。血清グルコースを酵素的に (Mutaratosase-GOD)測定し、ELISA (マウスインスリンアッセイキット)によってインスリンレベルを測定する。各群の平均SEMを計算し、処置前血液と処置後血液の比較によって血清グルコースおよびインスリンの阻害率を得る。処置前血液に対する処置後血液での血清グルコースおよびインスリンレベルの減少率を決定し、対照および試験溶液群とビヒクル群間の比較に対応のないスチューデントt検定を適用する。P<0.05で有意差を検討する。効果的な抗心血管疾患薬としてのトログリタゾンは、10 mg/kg体重にてグルコースレベルを減少させる ($25 \pm 2\%$)。 40

【0364】

その開示内容が典明示により本明細書の一部とされる米国特許第6121319号は、 50

高コレステロール血症ウサギにおけるアテローム性動脈硬化症の進行についてのアッセイを記載している。ウサギを屠殺し、大動脈を得る。この大動脈をスタン-4で染色し、染色の程度を解析する。試験物質で処置した脂質給餌ウサギおよび未処置の脂質給餌ウサギにおいて病変が及ぶ大動脈表面積率をグラフにする。効果的な抗アテローム性動脈硬化症薬で処置したウサギの大動脈はあまり染まらず、このことにより、アテローム性動脈硬化症の減少が示される。さらに、大動脈の切片を、VCAM-1またはRam-11抗原に対する抗体を用いて、VCAM-1発現およびマクロファージ蓄積について免疫染色する。対照処置サンプルと比較したVCAM-1発現およびマクロファージ蓄積の減少が、効果的な薬剤であることを示す。

【0365】

LDLコレステロールの減少はまた、霊長類モデルでも測定し得る。例えば、カニクイザルを、試験化合物の投与前に高脂肪コレステロール食を給餌することによって高コレステロール血症にする。次いで、このサルに、試験化合物または対照ビヒクルを2週間経口投与する。この期間にわたるサルにおける血清LDLコレステロールの割合の減少が、効果的な抗アテローム性動脈硬化症薬であることを示す。

【0366】

医薬組成物

本発明のポリペプチドが、例えば形質転換酵母または哺乳類細胞の分泌産物として可溶形態で発現される場合、それらは、精製における指針を提供する例えば、"Enzyme Purification and Related Techniques," Methods in Enzymology, 22:233-577 (1977), and Scopes, R., Protein Purification: Principles and Practice (Springer-Verlag, New York, 1982)に従い、硫安沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過、電気泳動、アフィニティークロマトグラフィーのステップをはじめとする当業者に標準的な手順に従って精製することができる。同様に、本発明のポリペプチドが、例えば凝集物または封入体として不溶形態で発現される場合、それらは、遠心分離し、その封入体をカオトロピック剤および還元剤で可溶化し、その可溶化混合物を希釈し、そのポリペプチドが生物学的に活性なコンホメーションをとるようにカオトロピック剤および還元剤の濃度を低くすることにより、破壊した宿主細胞から封入対を分離することをはじめ、適当な技術により精製することができる。後者の手順は、出典明示により本明細書の一部とされる次の参考文献：Winkler et al, Biochemistry, 25: 4041-4045 (1986); Winkler et al, Biotechnology, 3: 992-998 (1985); Koths et al、米国特許第号4, 569, 790; および欧州特許出願86306917. 5および86306353. 3に開示されている。

【0367】

本発明の小分子、ペプチド、CPP核酸分子、および抗CPP抗体をはじめとする、CPPまたはCPP生物活性を検出または調節し得る化合物を投与に好適な医薬組成物に組み込むことができる。このような組成物は、一般に、医薬上許容される担体を含む。本明細書において「医薬上許容される担体」とは、医薬投与に適合するいずれか、また、いずれもの溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌薬および抗真菌薬、等張剤および吸収遅延剤などを含むものとする。このような媒体および薬剤の医薬上有効な物質としての使用は当技術分野で周知である。通常の媒体または薬剤が有効化合物に不適合である場合以外、組成物におけるその使用が意図される。補助的有効化合物も組成物に組み込んでよい。

【0368】

本発明の医薬組成物はその意図する投与経路に適合するように処方する。投与経路の例としては、非経口投与、例えば、静脈投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（例えば、吸入）、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与、および直腸投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用、または皮下適用に用いられる溶液または懸濁液は以下の成分を含み得る：注射水、生理食塩水、硬化油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶剤のような無菌希釈液；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような抗菌薬；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化薬；エチレンジアミンテトラ酢酸のようなキレート化剤；酢酸、クエン酸またはリン酸のようなバッファー

10

20

30

40

50

；および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような張力調節剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調整することができる。非経口製剤は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは多用量バイアルに封入することができる。

【0369】

注射用途に好適な医薬組成物としては、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および無菌注射溶液または分散液の即時調製のための無菌粉末が挙げられる。静脈投与では、好適な担体としては、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF, Parsippany, N.J.）またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。いずれの場合にも、この組成物は無菌でなければならず、かつ、容易なシリンジ性が存在する程度の流動性がなければならない。組成物は製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の混入作用に対して保存性がなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの好適な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。例えば、レシチンのような被覆剤の使用により、また分散液の場合には必要な粒径を維持することにより、また界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。活動微生物の抑制は種々の抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖類、マンニトールやソルビトールのようなポリアルコール、塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射組成物の吸収の長期化には、組成物中に吸収を遅延する薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含めることにより行うことができる。

10

20

【0370】

有効化合物がタンパク質、例えば、抗CPP抗体である場合、無菌注射溶液は、適当な溶媒中に必要な量の有効化合物を、必要に応じて上記に挙げた1つの成分、または成分の組合せとともに配合した後、濾過除菌することにより調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒と上記に挙げたものからの他の必要な成分を含む無菌ビヒクルに有効化合物を配合することにより調製される。無菌注射溶液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め濾過除菌したその溶液から有効成分と付加的な目的成分との粉末を得る真空乾燥および凍結乾燥である。

30

【0371】

経口組成物は一般に、不活性希釈液または可食担体を含む。それらはゼラチンカプセルに封入するか、または打錠して錠剤とすることができる。経口治療投与の目的では、有効化合物は賦形剤とともに配合することができ、錠剤、トローチ、またはカプセル剤の形態で使用できる。吸入による投与では、これらの化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素のようなガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからのエアゾールスプレーの形態で送達される。全身投与もまた、経粘膜手段または経皮手段によって可能である。経粘膜投与または経皮投与では、処方物中に、その障壁を透過させるのに適している浸透剤を用いる。このような浸透剤は一般に当技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与には、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は鼻腔用スプレーまたは坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与では、これらの有効化合物は、一般に当技術分野で公知の軟膏(ointments, salves)、ゲル、またはクリーム剤に処方される。最も好ましくは、有効化合物は静注により対象に送達される。

40

【0372】

一実施形態において、これらの有効化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル送達系をはじめとする徐放性処方物のような、化合物が身体から急速に排除されるのを防ぐ担体を用いて調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリアンヒドリド、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用できる。このような処方物の調製方法は当業者に明らかである。材料もまた、Al

50

za CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手可能である。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体に感染した細胞を標的とするリポソームを含む）をまた、薬理学的に許容される担体として使用可能である。これらは、例えば、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる米国特許第4, 522, 811号に記載されているように、当業者に公知の方法に従って調製できる。

【0373】

さらなる実施様態において、有効化合物を、マイクロチップ薬物送達デバイスにコーティングすることができる。そのようなデバイスは、タンパク質性組成物を、消化にかけたり、個体に注射したりせずに、血流、脳脊髄液、リンパ、または個々の組織へ制御伝達するために有用である。マイクロチップ薬物送達デバイスを用いる方法は、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる米国特許第6, 123, 861号および同第5, 797, 898号、および米国特許出願第20020119176A1号に記載されている。

【0374】

用量の投与および均質化を容易にするため、単位投与形で、経口、または好ましくは非経口組成物を処方するのが特に有利である。本明細書で使用するような単位投与形は、処置する対象に対する単位用量として適切な、物理的に分離した単位を意味し、各単位は、必要な医薬担体とともに所望の治療効果をもたらすように計算した、所定量の有効化合物を含む。本発明の単位投与形の明細は、有効化合物の独特な特性、および達成すべき特定の治療効果、およびそのような有効化合物を個体の処置のために化合させるという当技術分野に内在する制限によって決定され、それらに直接依存する。

【0375】

このような化合物の毒性および治療効力は、細胞培養物または試験動物における標準的な薬学的手順、例えば、LD50（集団の50%に致死的な用量）およびED50（集団の50%に治療上有効な用量）を決定するためのものにより判定することができる。毒性作用と治療効果の間の用量比が治療指数であり、それはLD50/ED50比として表すことができる。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。有毒な副作用を示す化合物を用いてもよいが、感染していない細胞への傷害を最小限とし、それにより副作用を軽減するよう、このような化合物を罹患組織部位にターゲッティングする送達系を設計すべく留意しなければならない。

【0376】

細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータを、ヒトでの使用のための用量範囲を処方するために使用可能である。そのような化合物の用量は、ほとんどまたは全く毒性のないED50を含む、循環濃度の範囲内であることが好ましい。用量は、使用した用量形態、使用した投与経路に応じて、この範囲内で可変である。本発明の方法で使用する任意の化合物に関して、治療上有効な用量は、まず、細胞培養アッセイから評価することができる。より正確に、ヒトでの有用な用量を決定するために使用する循環を達成するために、動物モデルで用量処方を行ってもよい。血漿中のレベルを、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定してよい。

【0377】

これらの医薬組成物は、投与説明書とともに、容器、パックまたはディスペンサー内に含めることが可能である。

【0378】

心臓血管疾患治療

本発明のCPPモジュレーターおよびCPP関連組成物はCPP関連疾患の処置または予防において使用できる。従って、一態様において、本発明は、抗体、抗体フラグメント、またはCPPのペプチドモジュレーターを含む、好ましくは薬理学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物に関する。担体または希釈剤は、好ましくは、経口投与、静脈投与、筋肉投与、または皮下投与に適合可能である。医薬組成物は、本明細書で記

載したC P P関連組成物、C P Pモジュレーター、抗C P P抗体、または抗C P P抗体フラグメントを含むか、または本質的にこれらからなり得る。

【0379】

多くの薬剤が心血管疾患の処置および予防に有用である。このような薬剤はC P P関連組成物と組み合わせて用い得ることが有利である。

【0380】

例えば、細胞周期阻害剤およびプロトオンコジーン(Simari and Nabel, Semin. Intervent. Cardiol. 1:77-83 (1996)); NO (一酸化窒素) 供与薬; b c l - x (Pollman et al., Nature Med. 2:222-227 (1998))のようなプロアポトーシス薬; ヘルペスウイルスチミジンキナーゼ (t k) 遺伝子および全身用ガンシクロビル(Ohno et al., Science 265: 781-784 (1994); Guzman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:10732-10736 (1994); Chang et al., Mol. Med. 1:172-181 (1995); and Simari et al., Circulation 92:1-501 (1995))はアテローム性動脈硬化症、再狭窄および新脈管内膜平滑筋増殖に採用されている。上記の参照文献の開示内容は出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる。

10

【0381】

本発明の組成物との組合せに有用な抗血栓薬としては、例えば、I I b / I I I a インテグリン阻害剤; 組織因子阻害剤; および抗トロンビン薬が挙げられる。また、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、Vukmir, Am. J. Emer. Med. 13:459-470 (1995); Grant, PACE 20:432-444 (1997); Assmann I., Curr. Med. Res. Opin. 13:325-343 (1995); およびLipka et al., Am. Heart J. 130:632-640 (1995)に記載されているような局所麻酔薬(クラスI薬)、交感神経拮抗薬(クラスI I 薬)、抗心房細動薬(クラスI I I 薬)、カルシウムチャネル薬(クラスI V 薬)またはアニオン拮抗薬(クラスV薬)のような抗不整脈薬も使用できる。クラスI薬の例としては、プロカインアミド; キニジンまたはジソピルアミド; リドカイン; フェニトイン; トカイニドまたはメキシレチン; エンカイニド; フレカイニド; ロルカイニド; プロパフェノン(I I I)またはモリシジンが挙げられる。交感神経拮抗薬としては、プロプラノロール、エスモロール、メトプロロール、アテネラルまたはアセブトロールが挙げられる。抗心房細動薬の例としては、ブレチリウム、アミオダロン、ソテロール(I I)またはN-アセチルプロカインアミドが挙げられる。クラスI V 薬としては、ベラパミル、ジルチアゼム、およびベプリジル、ならびにアリニジンのようなアニオン拮抗薬が挙げられる。

20

30

【0382】

鬱血性心不全治療薬としては、E m b r e l (商標)(Immunex Corp.; Seattle, Whsh.)、T B C 1 1 2 5 1のようなTNF阻害剤、またはN a t r e c o r (ネシリチド; Scios, Inc.)のようなACE (アンギオテンシン変換酵素) 阻害剤が挙げられる。脈管形成薬、例えば、Genentechにより開発されたr h V E G Fのような組換えVEGFイソ型; V E G Fの1 2 1 アミノ酸のイソ型をコードする核酸分子(BioByPass (商標); GenVec/P arke Davis); またはV E G F - 2をコードする核酸(Vascular Genetics, Inc.); Scios, Inc. (Mountain View, Calif.)およびWyeth Ayerst Laboratories (Radnor, Pa.)により開発されたF G F - 2の組換え形態であるF I B L A S T (商標); G E N E R X (商標)、すなわち、Collateral Therapeutics (San Diego, Calif.)およびSchering AG(Miller and Abrams, Gen. Engin. News 18:1 (1998)参照(その開示内容は出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる))により開発されたF G F - 4をコードするアデノウイルス遺伝子療法ベクターも本発明のC P P関連組成物と組み合わせるのに有用である。最後に、アムロジピン(Marche et al., Int. J. Cardiol. 62(Suppl.):S17-S22 (1997); Schachter, Int. J. Cardiol. 62(Suppl.):S85-S90 (1997))のようなカルシウム拮抗薬; ニカルジピン; ニフェジピン; プロパノロール; 二硝酸イソソルビド; ジルチアゼム; およびイスラジピン(Nayler (Ed.) Calcium Antagonists pages 157-260 London: Academic Press (1988); Schachter, Int. J. Cardiol. 62(Suppl.):S9-S15 (1997))も心血管疾患の有利な治療薬である。

40

【0383】

50

その他の疾病の治療

本発明によって提供されるC P Pは、心血管疾患を有する個体の血漿において優先的に増加するものであるため、心血管疾患治療において有用である。しかしながら、本発明のC P Pの有用性は心血管疾患治療に限定されない。実施例4で例示されるように、本発明のC P Pは、例えば、本発明のC P Pのレベルの上昇または低下によって引き起こされるまたは影響を受ける種々のその他の疾病または疾患の診断、予後および／または処置にも使用し得る。実施例4では、本発明のC P Pを治療法、予後法および／または診断法として使用し得る疾病および疾患の判定に好適な方法を提供する。しかしながら、当然のことではあるが、この目的に使用できる当技術分野で公知の他の好適な方法もある。特に好ましい実施形態では、本発明は、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の処置を目的としたまたは前記疾病の予後または診断を目的としたC P P 2 3 2を提供する。 10

【0384】

ポリペプチドC P P 2 3 2（配列番号706）は、本発明に従ってヒト血漿で検出されたペプチドであり、モチリンの一部であるアミノ酸配列（受託番号P 1 2 8 7 2）を有することが分かった。モチリンは十二指腸上皮のモチリン細胞によって合成される消化管調節ポリペプチドである。このポリペプチドは空腹時状態の間、約100分間隔で全身循環に放出され、空腹時伝播性収縮の制御において最も重要な因子である。モチリンはまた、膵臓内分泌部の内因性放出も刺激する。セリアック病ではモチリンの血漿レベルが上昇することが報告されている(Sjolund K, et al., Peptides 24 (2003) 483-486)。プロモチリンのモチリンへのタンパク質分解プロセッシングの障害によって、プロモチリンから多数のモチリン断片が産生する。そのため、セリアック病では、最も重要な生物学的に活性なモチリン断片が産生されない。本発明はそこで、セリアック病では不足しているか減少している生物学的に活性なペプチドを補う好適な治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。 20

【0385】

セリアック病の粘膜では、モチリン産生細胞の数が減少している(Johnston CF et al., Hepatogastroenterology. 35: 285-288 1988)。従って、本発明はそこで、モチリン産生細胞不足を克服するのに好適な治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。

【0386】

胆石形成がアポトーシスを伴うことは知られている。例えば、胆石の処置の1つである、ウルソデオキシコール酸（UDCA）はアポトーシスを抑制する。表4の遺伝子発現データは、C P P 2 3 2が盲腸でのアポトーシスを抑制することを示している。従って、本発明はそこで、胆石の処置に好適な治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。 30

【0387】

本発明に従い、C P P 2 3 2はジヒドロリポアミドアセチルトランスフェラーゼおよび関連遺伝子（表4の最後の3つの遺伝子）の遺伝子発現をダウンレギュレートする。ジヒドロリポアミドアセチルトランスフェラーゼは胆汁性肝硬変の主要な自己抗原である(Surh CD, et al., J Immunol 1990; 144: 3367-74)。従って、本発明はそこで、胆汁性肝硬変の主要な自己抗原の発現の低減に好適な治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。C P P 2 3 2はさらに、 β -2-ミクログロブリンの遺伝子をダウンレギュレートする。従って、本発明はさらに、抗原提示（または自己抗原提示）の抑制に好適な治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。さらに、ジヒドロリポアミドデヒドロゲナーゼがC型肝炎ウイルス（HCV）感染症に見られる自己抗原であることが分かってきた(Wu Y.Y. et al., Clin Exp Immunol 2002; 128: 347-352)。よって、本発明は、HCV感染症またはHCV感染に関係する問題（例えば、肝硬変など）の処置を目的とした治療薬としてC P P 2 3 2を提供する。 40

【0388】

C P P 2 3 2（配列番号706）は、GeneProt, Inc (Geneva, Switzerland)によって、実施例4に記載されているようなアプローチにより合成されたものであり、そのペプチドをマウスに注射し、多くの器官についての遺伝子発現プロファイリングを実施した。表 50

4 は、C P P 2 3 2 が遺伝子の発現に影響を及ぼし、その遺伝子の発現への影響がモチリンの潜在的標的領域である盲腸に限定されることを示している。主効果はアポトーシスおよび胆汁性肝硬変に関連している遺伝子の示差的発現に見られ、それらの遺伝子の大部分がダウンレギュレーションに向かうため、アポトーシスの抑制および胆汁性肝硬変の主要な自己抗原であるジヒドロリポアミドデヒドロゲナーゼの発現の低減が起こる。胆石形成はアポトーシスを伴い、胆石患者のモチリンの血漿レベルは健常患者に比べて高い。従って、本発明は、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の処置のための治療用物質としてだけでなく、前記疾病のモジュレーター、特に、胆汁性肝硬変またはコレステロール胆石症のモジュレーターを同定するための標的としてC P P 2 3 2を提供する。腸管運動機能障害としては、例えば、過敏性腸症候群、糖尿病、胃不全麻痺、食道痙攣、ヒルシュスプリング病、慢性腸偽閉塞、硬皮症、アカラシアが挙げられる。腸管運動機能障害に関連する症候としては、例えば、嚥下困難、胸やけ、ガス、膨満感、悪心、嘔吐、便秘、下痢が挙げられる。また、前記疾病の予後および／または診断のための方法も提供される。

10

20

30

【表 2 5 9】

変化倍率	遺伝子記号	遺伝子の名称
0.7	Tiaf1	TGF-ベータ1-誘発抗アポトーシス因子1
0.7	Tial1	Tial1 細胞毒性顆粒関連RNA結合タンパク質様-1
0.7	Tnfrsf21	腫瘍壊死因子スパーファミリー、メンバー21
0.7	Birc6	バキュロウイルスIAP反復含有6
1.3	Bcl2	B細胞白血病/リンパ腫2
1.2	Dffb	DNA断片化因子、ベータサブユニット
1.3	Jmy	ジャンクション仲介および制御タンパク質
1.5	Pea15	星状細胞におけるリンタンパク質富化15
0.6	Cycs	チトクロームc、体性
0.7	Dapk2	死関連キナーゼ 2
1.3	Dnmt3a	DNAメチルトランスフェラーゼ3A
0.7	Faim	Fasアポトーシス阻害分子
1.2	Card10	カスパーゼ・リクルートメント・ドメイン・ファミリー、メンバー10
0.8	Ctsb	カテプシンB
0.7	Ctsz	カテプシンZ
1.2	Cebpa	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP)、アルファ
0.8	Cebpg	CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 (C/EBP)、ガンマ
0.7	B2m	ベータ-2 ミクログロブリン

【表 260】

変化倍率	遺伝子記号	遺伝子の名称
0.6	Hspa8	熱ショックタンパク質8
0.6	Chuk	保存性ヘリックスルーパーヘリックス偏在性キナーゼ
1.2	Akt2	胸腺腫ウイルスプロトオンコジーン2
0.8	Mdm2	形質転換マウス3T3細胞ダブル・ミニット2
1.3	Srf	血清応答因子
0.7	Pdcd10	計画細胞死10
1.3	Pdcd4	計画細胞死4
0.7	Pdcd6ip	計画細胞死6相互作用タンパク質
0.6	Rock1	Rho-関連コイルドローコリ形成キナーゼ1
0.6	Dbt	ジヒドロリポアミド分枝鎖トランスアシラーゼE2
0.7	Dld	ジヒドロリポアミドデヒドロゲナーゼ
0.7	Dlat	ジヒドロリポアミドS-アセチルトランスフェラーゼ

10

【0389】

本発明の一態様によれば、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の処置のための方法であって、有効量のC P P 2 3 2ポリペプチドを、前記疾病を患っている哺乳類（ヒトを含む）に投与することを含む方法が提供される。本発明の関連する態様では、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の処置に用いる医薬の製造を目的としたC P P 2 3 2ポリペプチドの使用を提供する。好ましい実施形態では、疾病が胆汁性肝硬変またはコレステロール胆石症である。別の好ましい実施形態では、腸管運動機能障害が過敏性腸症候群、糖尿病、胃不全麻痺、食道痙攣、ヒルシュスプリング病、慢性腸偽閉塞、硬皮症、アカラシアからなる群から選択される胃腸管運動機能障害である。また別の好ましい実施形態では、腸管運動機能障害に関連する症候が嚥下困難、胸やけ、ガス、膨満感、悪心、嘔吐、便秘、下痢からなる群から選択される症候である。

20

【0390】

別の態様によれば、本発明は、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状のモジュレーターを同定するための方法であって、i) C P P 2 3 2生物活性に対して許容されるサンプル条件下で試験化合物をC P P 2 3 2と接触させること；ii) 前記少なくとも1つのC P P 2 3 2生物活性のレベルを決定すること；iii) 前記レベルを、前記試験化合物を含まない対照サンプルのものと比較することを含む方法を提供する。好ましい実施形態では、前記レベルを変化させる前記試験化合物が胆石またはセリアック病の予防的および／または治療的処置用のC P P 2 3 2モジュレーターとしてさらなる試験に向けて選択される。好ましい実施形態では、C P P 2 3 2生物活性のレベルを表4に記載される1以上の遺伝子の発現レベルを検出することによって測定する。

30

40

【0391】

別の態様によれば、本発明は、胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の予後または診断のための方法であって、C P P 2 3 2の血漿レベルを検出すること（ここで、レベルの上昇が胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状を示す）を含む方法を提供する。本発明におけるC P P 2 3 2の血漿レベルの上昇は、胆石またはセリアック病に罹患していない個体で認められるC P P 2 3 2の血漿レベルに対する上昇である。その上昇は、好ましくは少なくとも1.2倍、より好ましくは少なくとも1.5倍、2倍、3倍、5倍または10倍である。本発明の好ましい実施形態によれば、本方法は、i) 対象から得られた好適な組織のサンプルにおいて表4に記載されている少なくとも1つの遺伝子の発現レベル

50

を検出して、第1の値を提供する段階；およびii) その第1の値を無病対象由来の前記遺伝子の発現レベルと比較する段階（ここで、無病対象由来のサンプルと比較した対象サンプルにおける発現レベルの上昇または低減が、その対象が胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状の素因を有するまたは胆汁性肝硬変、胆石、セリアック病または腸管運動機能障害に関連する症候および症状に罹患していることを示す）を含む。遺伝子発現は、mRNAまたはタンパク質レベルについて検出される。好適な組織としては、限定されるものではないが、胆管、十二指腸、胆嚢、盲腸、結腸、回腸、腸組織、肝臓、胃が挙げられる。mRNA発現レベルは、例えば、マイクロアレイ解析、ノーザンブロット解析、逆転写PCRおよびリアルタイム定量PCRなどの任意の好適な技術によって検出し得る。同様に、タンパク質レベルも、例えば、そのタンパク質に特異的な標識プローブを利用したウエスタンブロットティングによるなどの任意の好適な技術によって検出し得る。

10

20

【0392】

上記態様の好ましい実施形態では、遺伝子が表4に記載されている、アップレギュレートされているかまたはダウンレギュレートされている遺伝子から選択される。好ましくは遺伝子が表4に記載されている、1.2倍以上、1.3倍以上もしくは1.5倍以上にアップレギュレートされている遺伝子から選択され；または表4に記載されている、0.8倍以下、0.7倍以下もしくは0.6倍以下にダウンレギュレートされている遺伝子から選択される。上記態様のさらに別の好ましい実施形態では、少なくとも1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの遺伝子の発現が測定される。上記態様のさらに別の好ましい実施形態では、疾病がコレステロール胆石症である。

【0393】

本発明を一般的に記載してきたが、特定の具体例を参照することによってさらなる理解が得られる。それらの特定の具体例は例示目的のためだけに本明細書に提供されており、特に断りのない限り、それらは限定を意図するものではない。

【実施例】

【0394】

実施例1：疾病集団および対照集団のC P Pレベルの特性決定

心血管疾患のDukeデータバンクに登録している対象を冠動脈疾患(CAD)に基づき選択した。全部で241名のCAD患者と対照個体を、性別、年齢、および民族を揃え、血漿が異常な個体は除いた。53名のCAD患者のセットと53名の対照個体のセットを設定した。各セットから6リットルの血漿をプールした。各個体から血漿の一部を保持していたので、プールサンプルの陽性結果を集団の各メンバーに関して確認することができる。このような確認は、心血管疾患に関連のない特定のポリペプチドが異常なレベルにある個体の、交絡効果の可能性を消去するのに有用である。各集団からプールした血漿2.5リットルを、次のようなMicroprot（登録商標）法に従い、多段階クロマトグラフィーにより分離した。

30

40

ステップ1：HSA/IgGの枯渇

125mlの冷凍血漿を解凍し、無菌フード内にて0.45μm滅菌フィルターで濾過した。

【0395】

濾液を、それぞれ内径5cm、長さ5cmの300mlHSAリガンドセファロースファーストフローカラム(Amersham, Upsala, Sweden)；および内径5cm、長さ5cmの100mlGタンパク質セファロースファーストフローカラム(Amersham, Upsala, Sweden)の2本直列カラムに注入した。

【0396】

カラムは、50mM PO₄バッファーpH7.1、0.15M NaClで平衡化および洗浄した。流速は5mlとした。

【0397】

保持されなかった画分(350ml)を、第二のステップまで冷凍した。20回実施し

50

た。

【0398】

ステップ2：ゲル濾過／逆相捕捉ステップ

ステップ1から得られたサンプルを解凍し、無菌フード内にて0.45 μm滅菌フィルターで濾過した。

【0399】

濾液を、2本の直列ゲル濾過カラム：2本の内径14 cm、長さ62 cmの9.5リットルスーパーデックス75 (Amersham, UK)カラムに注入した。カラムは、50 mM PO₄バッファー pH 7.4、0.1 M NaCl、8 M尿素で平衡化した。疎水性の不純物は逆相プレカラム：150 ml PLRPS (Polymer Labs, UK)に保持された。サンプル注入のためプレカラムを切り替えた。ゲル濾過は流速40 ml/分で行った。 10

【0400】

低分子量タンパク質 (<20 kDa) を直列逆相捕捉カラム：50 ml PLRPS 100 オングストローム (Polymer Labs, UK) に送り込んだ。PLRPSカラムへの注入を制御する三方向バルブをカットオフ値33 mAU (280 nm) で切り替え、ゲル濾過溶出液を逆相捕捉カラムへ送った。このカットオフ値は、まず、SDS-PAGEを用いてOD値の評価範囲を求め、次に、3種類のカットオフ値 (高い値、中間の値および低い値のOD範囲) を評価することにより設定した。最終的なカットオフ値は、得られる低分子量タンパク質を最大限とするよう、低分子量タンパク質集団が少なくとも85%となるように選択した。低分子量タンパク質およびペプチドを、1カラム容量の、水中0.1% TFA、80% CH₃CNの勾配により逆相捕捉PLRPSカラムから溶出させた。 20

【0401】

溶出液画分 (50 ml) を次のステップまで冷凍した。20回実施した。このステップの終わりに、全ての逆相溶出液を解凍し、プールし (1リットル)、7つのポリプロピレン容器に分けた (143 ml)。容器は、次のステップに使用するまで-20℃で維持した。

【0402】

ステップ3：陽イオン交換

ステップ2から得られたサンプル (147 ml) を解凍し、同量の陽イオン交換バッファーA (Gly/HCl バッファー 50 mM、pH 2.7、尿素 8 M) と混合した。 30

【0403】

サンプルを、内径35 mm、長さ100 mmの100 ml スクロース15 Sカラム (Amersham, Upsala, Sweden) に注入した。カラムはバッファーAで平衡化および洗浄した。流速は10 ml/分とした。

【0404】

タンパク質およびペプチドを、100% バッファーAから100% バッファーB (1 M NaClを含有するバッファーA) までの段階的勾配：

3カラム容量の7.5% B (75 mM NaCl)

3カラム容量の10% B (100 mM NaCl)

3カラム容量の17.5% B (175 mM NaCl) 40

2カラム容量の22.5% B (225 mM NaCl)

2カラム容量の27.5% B (275 mM NaCl)

2カラム容量の100% B (1 M NaCl)

で溶出させた。

【0405】

ピークをもとに45～60画分を採集した。7回実施した。7回目が終わった後、画分を実施内外でプールし、18画分を得た。画分は、次のステップに使用するまで-20℃で維持した。

【0406】

ステップ4：還元／アルキル化および逆相HPLC分画1 50

pHを濃T r i s-H C lで8.5に調整した後、これら18の各陽イオン交換画分をジチオエリスリトール(D T E、30mM、37℃で3時間)で還元し、ヨードアセタミド(120mM、暗所25℃で1時間)でアルキル化した。後者の反応はD T E(30mM)を添加した後に酸性化(T F A、0.1%)することにより停止させた。次に、これらの画分を、内径21mm、長さ150mmのU p t i s p h e r C 8、5μm、300オングストロームカラム(Interchim, France)に注入した。注入は流速10ml/分で行った。

【0407】

C 8カラムを水中0.1% T F A(溶液A)で平衡化および洗浄した。タンパク質およびペプチドを、60分で100%Aから100%B(水中0.1% T F A、80% C H₃ C N)までの二相勾配で溶出した。流速は20ml/分とした。40mlずつ30画分を採集した。

10

【0408】

その画分のタンパク質濃度を反映する、各画分の280nmで測定した光学密度(O D)に基づき、各画分に対して同等のタンパク質含量のアリコートを作製した。

【0409】

各画分につき1アリコートを、過剰な乾燥を防ぐために各画分に水中10%グリセロール500μlを加えた後にS p e e d V a c(Savant, Fischer, Geneva)で乾燥させた以外、全てのアリコートを冷凍し、さらなる使用まで維持した。乾燥させた画分は次のステップに使用するまで-20℃で維持した。

20

【0410】

ステップ5：逆相H P L C分画2

ステップ4から得られた乾燥サンプルを1mlの溶液A(水中0.03% T F A)に懸濁し、内径4.6mm、長さ150mmのV y d a c L C M S C 4カラム、5μm、300オングストローム(Vydac, USA)に注入した。流速は0.8ml/分とした。

【0411】

C 4カラムを溶液Aで平衡化および洗浄し、タンパク質およびペプチドを、逆相H P L C分画1におけるサンプルの溶出点に適合させた二相勾配で溶出させた。エレクトロスプレーイオントラップ質量分析法を用い、完全な質量データを得た。16の異なる勾配を、溶媒濃度に相当するR P 1画分のC H₃ C N濃度範囲±5%のC H₃ C Nとともに使用した。30% C H₃ C Nに相当するか、またはそれより高い溶媒濃度でR P 1中に溶出したタンパク質については、R P 2勾配の溶出開始条件を、C H₃ C Nパーセンテージにおいて、R P 1溶出濃度-30%に設定した。24の溶出画分を、最適S p e e d V a c濃度およびさらなるロボット処理のために設計された、最適化された種々の採集形態に対応したディープウェルプレートに採集した。

30

【0412】

ステップ6：質量検出

逆相H P L C分画2の後に約13,000画分を96ウェルディープウェルプレート(D W P)に採集した。このうち少量(2.5%)を、L C-E S I-M S(Bruker Esquire)を用いたオンライン分析に回した。未消化のタンパク質アリコートをM A L D Iマトリックスと混合し、質量校正標準および感度標準とともにM A L D Iプレートにスポットした。自動スポット装置(B r u k e r M A L D Iサンプル調製ロボット)を用いた。シナピン酸(synapinic acid)としても知られるシナピン酸(synapic acid)(S A)、すなわち、トランス-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ桂皮酸とα-シアノー-4-ヒドロキシ桂皮酸(H C C A)の2種の異なるM A L D Iマトリックスを用いた。M A L D Iプレートには、B r u k e r R e f l e x I I I M A L D I M S装置を用いて質量検出を行った。これらの96ウェルプレートを+4℃で保存した。

40

【0413】

96ウェルプレート(D W P)を回収し、2段階の一連の濃縮工程を行った。S p e e d V a cで乾燥させることにより、1ウェル当たり0.8mlから約50μlに容量を減

50

らし、次に、約200 μ lに再溶解し、再び1ウェル当たり約50 μ lまで濃縮し、+4℃で保存した。次に、タンパク質を再緩衝化し、各ウェルにトリプシンを加え、密閉し、このプレートを37℃で12時間インキュベートした後、クエンチ(pHが2.0に下がるまで蟻酸を添加)することにより消化した。ウェルに加えるトリプシンの濃度は、特定の画分各々に対して記録された280nmでのODをもとに調整した。これによりトリプシンの最適な使用と最も濃度の高い画分の完全な消化を確保した。自動スポット装置(Bruker MALDIサンプル調製ロボット)を用い、各ウェルからの一定量をHCCAと予め混合したものを、MALDIプレート上に、感度標準および質量校正標準とともに付着させた。MALDIプレートは、Bruker Reflex III MALDI MS装置を用いて分析した。96ウェルプレートの各ウェルの含量は、LC-ESI-MS-MS Bruker Esquire ESI Ion-Trap MS装置で分析した。 10

【0414】

ステップ7：ヒト血漿中の少量ペプチドの検出および同定

分離した画分をさらに、分離および検出のために、質量分析(マトリックス補助レーザー脱離/イオン化(MALDI)およびMS-MSの双方)にかけた。

【0415】

完全質量データ、ペプチド質量フィンガープリントおよびペプチド配列データを、タンパク質同定および特性決定のために統合した。タンパク質を、Mascotソフトウェア(Matrix Science Ltd., London, UK)を用いて同定し、ペプチド同定からの結果を、スペクトルの手動解析によって確認した。 20

【0416】

この方法によって同定されたタンパク質のうち、カルグラニユリンA(Swiss Prot受託番号P05109号のS100カルシウム結合タンパク質A8)が、CAD患者からのプールしたサンプルよりも、対照からのプールしたサンプル中で、より大きな程度まで発現していることが分かった(例えば、疾患画分と比較した多くの対照画分で2倍、このタンパク質からのペプチドが観察され、このタンパク質の質量スペクトル同定の間に得られた蓄積スコアは、対照サンプルに関して2.5倍高かった)。カルグラニユリンAは炎症タンパク質として特性決定されている(Odink, et al., Nature 330 (6143), 80-82 (1987)および多数のその後の参考文献)。炎症応答の間に滲出している脊髄細胞によって発現され、そこで、上皮細胞上のグルコサミノグリカン構造に結合する(Robinson, et al., JBC 277:3658-65(2002))。興味深いことに、PCT公報WO00/61742が、例えばアテローム性動脈硬化症によって引き起こされる心不全の処置のためのカルグラニユリンAの使用を開示している。さらに、PCR公報WO00/18970は、心筋梗塞および高血圧の予防のための、血管膜増殖の阻害剤として、カルグラニユリンAの使用を開示している。従って、本明細書に記載のタンパク質分離および同定アプローチが、疾患サンプル中よりも対照サンプル中でより高いレベルで検出された場合に、研究中の疾患の処置に有益な効果を持つ、タンパク質の提供に効果的であることが明らかである。 30

【0417】

これに対し、本実施例で記載したタンパク質分離および同定の方法は、対照からプールしたサンプルとの比較によって、CAD患者からのプールしたサンプル中で過剰発現したようなMatrix Gla Protein(Swiss Prot受託番号P08493)の同定を可能にした(例えば、タンパク質からのペプチドが、対照画分と比較して、多くの疾患画分ではほぼ2倍観察され、このタンパク質の質量スペクトル同定の際に得られた蓄積スコアは、疾患サンプルに関して2倍高かった)。MGPは、骨および軟骨の有機マトリックスに関連した、ビタミンK依存性タンパク質である。Mori, et al. が、MGPが、血管石灰化を阻害可能であることを実証している(FEBS Letters 433:19-22(1998))。MGPレベルは、血管石灰化への起こり得るフィードバック応答として、アテローム性動脈硬化斑内で増加する。PCT公報WO01/02863およびWO01/25427が、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患に関するバイオマーカーとしてM 40 50

G Pを記載している。従って、本明細書で記載のタンパク質分離および同定アプローチが、研究中の疾病の診断における認識された使用を持つ、タンパク質の提供に効果的であることが明らかである。

【0418】

最後に、表3に挙げられているトリプシン作用ペプチドが、冠動脈疾患サンプルにおいて高いレベルで、タンデム質量分析によって観察された。トリプシン作用ペプチドの存在は、そのペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチドが、CADの個体からの開始血漿サンプル中に高いレベルで存在したことを示唆している。そのようなポリペプチドには、C P P 1 4 9 ~ 4 0 2が含まれる。M A L D I質量分析によって観察されたものに加えて、ペプチドの配列は、本発明のC P PペプチドC P P 1 4 9 ~ 4 0 2を定義する。

10

【0419】

本発明に従ったタンパク質分離および同定の方法は、極めて感度が高い。M i c r o P r o t（登録商標）法は、数百pMの範囲の血漿濃度である、極めて少量のタンパク質を検出可能である。精度は、これまでに記載した方法を実施する中で確認されたものである。特に、アテローム性動脈硬化症およびCADにて、よく特性決定された役割を有するタンパク質が、CADおよび対照サンプルで異なって検出された（前掲）。

【0420】

実施例2：C P Pの化学的合成

この実施例では、本発明のC P Pを合成する。ペプチド断片中間体をまず合成し、次に、所望のポリペプチドへと組み立てる。

20

【0421】

C P Pをまず、結合させる断片のN末端のC y s残基を持つように選択した、例えば5つの断片で、調製可能である。断片1をまず、断片2に結合させて第一の産物を得、次に、分取H P L C精製の後、前記第一の産物を断片3に結合させて第二の産物を得る。分取H P L C精製の後、第二の産物を断片4に結合させて第三の産物を得る。最後に、分取H P L C精製の後、第三の産物を断片5に結合させて所望のポリペプチドを得、これを精製し、リフォールディングする。

【0422】

チオエステル形成

断片2、3、4および5を、上記のように、チオエステル生成樹脂上で合成する。この目的のために、以下の樹脂を調製する：S-アセチルチオグルコール酸ペンタフルオロフェニルエステルを、本質的にH a c k e n g e t a l（1999）が記載しているような条件下で、L e u-P A M樹脂に結合させる。第一の場合、得られた樹脂を、D M F中10%メルカプトエタノール、10%ピペリジンによる30分の処理でのアセチル保護基の除去の後、0.2mmolスケールでのペプチド鎖伸長のための開始樹脂として使用する。断片2~5のN末端C y sのN^αを、B o c-チオプロリン（B o c-S P r、すなわちB o c-L-チオプロリン）を、従来のN^αまたはS^β保護を持つC y sの代わりにそれぞれの鎖の末端に結合することで保護する（例えば、B r i k e t a l, J. O r g. C h e m, 65:3829-3825(2000)）。

30

【0423】

ペプチド合成

固相合成を、S c h n o l z e r e t a l, I n t. J. P e p t i d e P r o t e i n R e s., 40:180-193(1992)によって記載したように、段階的B o c化学鎖伸長のための、i n s i t u中和／2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 1, 3, 3-テトライエチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（H B T U）活性化プロトコルを用いて、A p p l i e d B i o s y s t e m sからのカスタム改変433Aペプチド合成装置上で実施する。各合成サイクルは、ニートT F Aでの1~2分間処理、1分間D M Fフロー洗浄、過剰なD I E Aの存在下での、予め活性化した2.0mmolのB o c-アミノ酸との10分間結合時間、および第二のD M F流での洗浄による、N^α-B o c-除去からなる。N^α-B o c-アミノ酸（2mmol）を、過剰なD I E A（6mmol）の存在下で、1.8mm

40

50

0.1のHBTU (DMF中0.5M)で3分間予め活性化させる。Gln残基の結合の後、ジクロロメタン流での洗浄を、TFAを用いた脱保護の前後で使用し、可能性のある高温 (TFA/DMF) により触媒されるピロリドンカルボン酸の形成を防止する。側鎖保護アミノ酸は、Boc-Arg (p-トルエンシルホニル)-OH、Boc-Asn (キサンチル)-OH、Boc-Asp (O-シクロヘキシル)-OH、Boc-Cys (4-メチルベンジル)-OH、Boc-Glu (O-シクロヘキシル)-OH、Boc-His (ジニトロフェニルベンジル)-OH、Boc-Lys (2-Cl-Z)-OH、Boc-Ser (ベンジル)-OH、Boc-Thr (ベンジル)-OH、Boc-Trp (シクロヘキシルカルボニル)-OH、およびBoc-Tyr (2-Br-Z)-OH (Orpagen Pharma, Heidelberg, Germany)である。他のアミノ酸を、側鎖保護なしに使用する。C末端断片1を、Boc-Leu-O-CH₂-Pam樹脂 (負荷した樹脂に対して0.71mmol/g) 上で合成し、一方、断片2~5の機械補助合成は、Boc-Xaa-S-CH₂-CO-Leu-Pam樹脂上で開始する。この樹脂は、標準条件下での、S-アセチルチオグルコール酸ペンタフルオロフェニルエステルの、Leu-PAM樹脂への結合によって得られる。得られた樹脂を、DMF中10%メルカプトエタノール、10%ピペリジンでの30分間の処理での、アセチル保護基の除去の後、0.2mmolスケールで、ペプチド鎖伸長のための開始樹脂として使用する。

【0424】

鎖のアセンブリが完了した後、ペプチド断片を脱保護し、スカベンジャーとして、5% p-クレソールで、0℃にて1時間、無水フッ化物水素での処理によって、樹脂から切断する。断片1を除く全ての場合で、イミダゾール側鎖2, 4-ジニトロフェニル (DNP) 保護基が、DNP除去手順がC末端チオエステル基と不適合であることから、His残基上に残る。しかしながら、DNPは、連結反応の際にチオールによって徐々に除去し、無保護Hisを得る。切断の後、ペプチド断片を氷冷ジエチルエーテルで沈殿させ、水性アセトニトリル中に溶解し、凍結乾燥する。ペプチド断片を、バッファーA (H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸) 中のバッファーB (アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸) の直線勾配および214nmでのUV検出を用いることによって、Waters製のC18カラムでのRP-HPLCによって精製する。サンプルをEsquire装置 (Bruker, Bremen, Germany) または類似の装置を用いて、エレクトロスプレー質量分析 (ESMS) によって解析する。

【0425】

天然化学連結反応

下記にさらに詳しく記載するように、非保護断片の連結反応は次のようにして実施する：乾燥ペプチドを、pH7前後で1~8mMの最終ペプチド濃度を得るために、6M塩酸グアニジン (GuHCl)、0.2Mリン酸pH7.5中に等モル量で溶解し、1%ベンジルメルカプタン、1%チオフェノールを加える。通常、反応は一晩実施し、HPLCおよびエレクトロスプレー質量分析でモニタリングする。連結産物を、続いて、処理して、まだ存在する保護基を除去する。N末端チアゾリジン環の開環にはさらに、pH3.5での最終濃度0.5Mまでの固形メトキサミンの添加、および37℃で2時間のさらなるインキュベーションが必要である。10倍過剰のトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィンを、分取HPLC精製の前に加える。ポリペプチド鎖を含む画分をESMSにより同定し、プールし、凍結乾燥する。

【0426】

断片4および5の連結反応を、6M GuHCl中、pH7.0にて実施する。各反応物の濃度は8mMであり、1%ベンジルメルカプタンおよび1%チオフェノールを加えて還元環境をつくり、連結反応を促進する。ほとんどの定量的連結反応は、37℃での一晩の攪拌の後に観察される。反応のこの時点で、CH₃-O-NH₂ HClをこの溶液に加えて、最終濃度0.5Mとし、N末端チアゾリジン環を開環するためにpHを3.5に調整する。37℃で2時間のインキュベーションの後、ESMSを使用して、反応の完了を確認する。続いて、反応混合液を、ペプチド断片に比べて10倍過剰のトリス (2-カル

ボキシエチルホスフィン)で処理し、15分後、連結産物を分取HPLC(例えば、C4 20~60% CH₃CN 0.5%/分)を用いて精製し、凍結乾燥し、-20℃にて保存する。

【0427】

同様の手順を、若干改変して、残りの連結反応のために繰り返す。

【0428】

ポリペプチドフォールディング

全長ペプチドを、1M GuHCl、100mM Tris、10mMメチオニン、pH8.6中で、還元凍結乾燥タンパク質(約0.1mg/mL)を溶解することによって、空気酸化によりリフォールディングする。穏やかに一晩攪拌した後、タンパク質溶液を、上記のように、RP-HPLCによって精製する。

10

【0429】

実施例3: CPP抗体組成物の調製

実質的に純粋なCPPまたはその部分を得る。最終調製物中のタンパク質の濃度は、例えば、Amiconフィルター装置上での濃縮によって、数マイクログラム/mLのレベルまで調整する。次に、タンパク質に対するモノクローナルまたはポリクローナル抗体を、「モノクローナル抗体」および「ポリクローナル抗体」と題した節で記載したように調製する。

【0430】

要するに、抗CPPモノクローナル抗体を生産するために、数週間の期間にわたり、マウスに数マイクログラムのCPPまたはその断片を繰り返し接種する。次に、このマウスを屠殺し、脾臓の抗体産生細胞を単離する。この脾臓細胞を、ポリエチレングリコールの手段によりマウス骨髄細胞に融合させ、過剰な非融合細胞を、アミノプテリンを含む選択培地(HAT培地)上での系の増殖によって破壊する。うまく融合した細胞を希釈し、希釈液のアリコートマイクロタイタープレートのウェルに入れ、そこで培養物の増殖を継続する。抗体産生クローンを、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、Engvall, E., Meth. Enzymol. 70:419(1980)によって初めに記載されたように、ELISAのような免疫アッセイ法によって、ウェルの上清液中の抗体を検出することによって同定する。選択した陽性クローンを拡張し、そのモノクローナル抗体産物を使用のために回収することができる。モノクローナル抗体産生に関する詳細な手順は、その開示内容が出典明示によりそのまま本明細書の一部とされる、Davis, L. et al. Basic Methods in Molecular Biology Elsevier, New York, Section 21-2に記載されている。

20

30

【0431】

免疫によるポリクローナル抗体の産生に関して、CPPまたはその一部中の異種エпитープに対する抗体を含むポリクローナル抗血清を、免疫原性を増強するように改変できない、または改変できる、CPPまたはその一部でマウスを免疫することによって調製する。ラット、ウサギ、ヤギまたはウマをはじめとする任意の好適な非ヒト動物、好ましくは非ヒト哺乳類を選択することができる。

【0432】

モノクローナルまたはポリクローナルプロトコールのいずれかに従って調製した抗体調製物が、生体サンプル中のCPPの濃度を決定する定量的免疫アッセイにおいて有用であり、またはそれらは生体サンプル中の抗原の存在を同定するために、半定量的または定性的に使用することもできる。抗体はまた、タンパク質を発現している細胞を死滅させるため、または体内のタンパク質のレベルを減少させるための、治療組成物において使用可能である。

40

【0433】

実施例4: in vivoにおけるCPPポリペプチドの特定決定

CPP232を、雄C57BL/6マウスに600μg/日の用量で7日間皮下投与する。この処置期間の終了時に、剖検時に全ての器官からのサンプルを急速冷凍し、GeneChip(登録商標)発現プロファイリングを用いて解析する。

50

【0434】

全RNAを、製造業者の使用説明書に従い、TRIzol試薬(Life Technologies)を用いてこれらの冷凍組織から抽出する。全RNAは $\lambda = 260\text{nm}$ ($A_{260\text{nm}}$) における吸光度によって定量し、 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 比により純度を見積もる。完全性は変性ゲル電気泳動により確認する。RNAは分析まで -80°C で保存する。

【0435】

十分量の全RNAを用い、Superscript Choice System(Life Technologies)を用いて二本鎖cDNAを合成する。次に、このcDNAをin vitro転写させ(MEGAscript (商標) T7キット, Ambion)、ビオチン標識cRNAを形成させる。次に、12~15mgの標識cRNAをAffymetrixマウスMOE 430A発現プローブアレイと 45°C で16時間ハイブリダイズさせる。その後、アレイをEukGE-WS2プロトコール(Affymetrix)に従って洗浄し、10mg/mlのストレプトアビジン-フィコエリトリンコンジュゲート(Molecular Probs)で染色する。シグナルを、2mg/mlアセチル化BSA(Life Technologies)、100mM MES、1M $[\text{Na}^{+}]$ 、0.05% Tween 20、0.005% Antifoam(Sigma)、0.1mg/mlヤギIgGおよび0.5mg/mlビオチン化抗体を用いて抗体増幅し、ストレプトアビジン溶液で再染色する。洗浄後、アレイをGene Array (登録商標) スキャナー(Affymetrix)でスキャンする。

【0436】

発現レベルは、所定のプローブのオリゴヌクレオチド対によって測定されるシグナル強度の違いの平均をとる(Avg Diff値)ことにより評価する。この研究に用いる画像取得および数量翻訳ソフトウェアはAffymetrix Microarray Suite バージョン5(MAS5)である。

【0437】

処置により影響を受ける遺伝子を同定するため、これらのデータセットをまずふるいかけ、その値が体系的に、実験ノイズが高い低発現域にある第一波の分析遺伝子におけるもの(いずれの実験点についても最小の複製数に相当する実験数において少なくともAvg Diff値80)を除く。2回目の選抜において、閾値t検定p値(0.05)が、二成分誤差モデル(Global Error Model)に基づき、また、可能であれば、多重仮説検定(Benjamini and Hochberg false discovery rate)のステップダウン補正を用いて、処置と処置無しの間で値の異なる遺伝子を同定する。

【0438】

次に、選択された遺伝子リストを、フィッシャーの直接確率検定を用い、経路および細胞成分に関して確立されている遺伝子リストと比較する。ベン図を用いて、種々の器官間で共通の遺伝子変化を特定する。関連の高い遺伝子の発現プロフィールを用い、いくつかのディスタンス・メトリクス(標準、Pearson)を用い、個々の実験点で相関的变化を有する遺伝子を見つける。

【0439】

特定の遺伝子関連を考慮するという判断は、上記のような探索的ふるい分けと統計学的アルゴリズムによって確認される数量的変化の関連、ならびに共通の生物学的テーマを指し示す他の調節された遺伝子との関係に基づくものである。

【0440】

表4は、CPP232のRNAレベルがアポトーシス経路、プロテオソーム、ユビキチン経路ならびにリボソームRNAおよびタンパク質に関連する遺伝子に影響を及ぼすことを示している。ほとんどの遺伝子は少なくとも1.2倍より高くアップレギュレーションされるか、少なくとも0.8倍より低くダウンレギュレーションされる。

【配列表】

2007501605000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成18年5月10日(2006.5.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2007501605000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008860

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/68

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, Sequence Search, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1994, ITO BRUCE R ET AL: "Effect of platelet depletion and inhibition of platelet cyclooxygenase on C5a-mediated myocardial ischemia" XP002311909 Database accession no. PREV199598001774 abstract & AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 267, no. 4 PART 2, 1994, pages H1288-H1294, ISSN: 0002-9513 ----- -/--	1-13, 16-18

☒ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 December 2004

Date of mailing of the international search report

12.04.2005

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

Luis Alves, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008860

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1996, ENSKOG ANDERS ET AL: "Complement anaphylatoxin C3a and C5a formation in premature children with respiratory distress" XP002311910 Database accession no. PREV199698649338 abstract & EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS, vol. 155, no. 1, 1996, pages 41-45, ISSN: 0340-6199 -----	1-13, 16-18
X	WO 02/088750 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD ; HERATH HERATH MUDIYANSELAGE AT (GB)) 7 November 2002 (2002-11-07) Seq Id No 6 abstract; claims -----	8-13
A	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 2000 (2000-03), HOLVOET PAUL ET AL: "Oxidized low density lipoprotein is a prognostic marker of transplant-associated coronary artery disease" XP002311911 Database accession no. PREV200000157296 abstract & ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, vol. 20, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 698-702, ISSN: 1079-5642 -----	1-13, 16-18
A	US 5 432 261 A (HAYASHI YUJI ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) abstract; claims -----	1-13, 16-18
E	WO 2004/082568 A (BAYER HEALTHCARE AG ; GOLZ STEFAN (DE); SUMMER HOLGER (DE); BRUEGGEME1) 30 September 2004 (2004-09-30) claim 18; table 1 -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008860

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

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

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

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers 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.:
1-13, 16-18 (all partially)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/EP2004/008860

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-13, 16-18 (all partially)

Invention 1

Methods of diagnosing cardiovascular disorders, screening methods and methods of treating said disorders using as target polypeptide CPP 149, having the sequence as defined in Table 3.

2. claims: 1-13 and 16-18 (all partially), including 14-15 partially, for the relevant sequences

Invention n (n=2 ... 254)

Methods of diagnosing cardiovascular disorders, screening methods and methods of treating said disorders using as target polypeptide CPP n (n=150...402), having the sequence as defined in Table 3.

3. claims: 19-27 (all partially)

Invention 255

Methods of diagnosing biliary cirrhosis, screening methods and methods of treating said disorder using as target polypeptide CPP 232, having the sequence as defined in Table 3.

4. claims: 19-27 (all partially)

Invention 256

Methods of diagnosing gallstones, screening methods and methods of treating said disorder using as target polypeptide CPP 232, having the sequence as defined in Table 3.

5. claims: 19-27 (all partially)

Invention 257

Methods of diagnosing celiac disease, screening methods and methods of treating said disorder using as target polypeptide CPP 232, having the sequence as defined in Table 3.

6. claims: 19-27 (all partially)

International Application No. PCT/ EP2004/ 008860

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Invention 258
Methods of diagnosing intestinal motility disorders as
listed in claim 20, screening methods and methods of
treating said disorders using as target polypeptide CPP 232,
having the sequence as defined in Table 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008860

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02088750	A	07-11-2002	EP 1384079 A2	28-01-2004
			WO 02088750 A2	07-11-2002
			US 2004203023 A1	14-10-2004

US 5432261	A	11-07-1995	JP 2004633 C	20-12-1995
			JP 3080096 A	04-04-1991
			JP 7022517 B	15-03-1995
			AU 633294 B2	28-01-1993
			AU 4775590 A	26-07-1990
			CA 2007124 A1	06-07-1990
			EP 0378078 A1	18-07-1990
			JP 2024523 C	26-02-1996
			JP 3218395 A	25-09-1991
			JP 7042319 B	10-05-1995
			KR 9709354 B1	10-06-1997
			KR 9709290 B1	10-06-1997
			NZ 231997 A	28-04-1992
			US 5459049 A	17-10-1995
			ZA 9000057 A	31-10-1990

WO 2004082568	A	30-09-2004	WO 2004082568 A2	30-09-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)	C 1 2 Q	1/68	A	4 H 0 4 5
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K	37/02		
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	1/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/06		
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	1/12	(2006.01)	A 6 1 P	1/12		
A 6 1 P	1/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/10		
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	1 0 5	
C 1 2 P	21/08	(2006.01)	A 6 1 P	1/16		
			C 1 2 P	21/08		

(31)優先権主張番号 60/493,836

(32)優先日 平成15年8月8日(2003.8.8)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. レーザーディスク
2. フロッピー

(72)発明者 ギレーヌ・アルグーピュイ

フランス74160コロンジューサーレーヴ、アンパス・ドゥ・ラ・ドリズ21番

(72)発明者 ナッシマ・ベデール

フランス01120ディヴォンヌーレーバン、リュ・デュ・ジュラ214番、レジダンス・ラ・シヤルメレー

(72)発明者 リディ・ブーゲルレ

スイス1213プティーランシー、ヴュー・シュマン・ドネ22番

(72)発明者 イザベル・キュサン

フランス74140ドゥーヴァン、ルート・ドゥ・トノン2番

(72)発明者 イヴ・マエ

フランス74160ボーモン、ルート・デュ・サレーヴ20番、ドメヌ・デュ・サレーヴ

(72)発明者 アンヌ・ニクネジャ

スイス1293ベルヴュー、シュマン・デ・チュイルリー22番

(72)発明者 サミア・ルファ

スイス1227カルージュ、リュ・デザロブロージュ9番

(72)発明者 キース・ローズ

スイス1232コンフィニョン、リュ・ドゥ・ベルネ233番

(72)発明者 セドリック・ソドレ

フランス01210フェルネーヴォルテール、アヴニユ・デュ・ジュラ52番

(72)発明者 アンドレアス・シェラー

ドイツ連邦共和国デー 7 9 1 1 7 フライブルク、アレマンネンシュトラッセ 7 3 番

(72)発明者 ルーベン・パポイアン

アメリカ合衆国 4 5 2 0 2 オハイオ州シンシナティ、イースト・1 4 ストリート 2 1 4 番

F ターム(参考) 2G041 CA01 FA13

4B024 AA01 AA11 BA80 CA02 GA11 HA12

4B063 QA19 QQ02 QQ53 QQ79 QQ96 QR32 QR48 QR55 QS33 QS34

QX01

4B064 AG27 CA19 CC24 DA01 DA13

4C084 AA02 DC50

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA42 DA76 EA24 EA50 FA74

专利名称(译)	分泌多肽物种与心血管疾病有关		
公开(公告)号	JP2007501605A	公开(公告)日	2007-02-01
申请号	JP2006522332	申请日	2004-08-06
[标]申请(专利权)人(译)	GENOVA 瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	热那亚有限公司 诺华股份公司		
[标]发明人	ギレーヌアルグーピュイ ナッシマベデール リディブーゲルレ イザベルキュサン イヴマエ アンヌニクネジャ サミアルファ キースローズ セドリックソドレ アンドレアスシェラー ルーベンパポイアン		
发明人	ギレーヌ・アルグー・ピュイ ナッシマ・ベデール リディ・ブーゲルレ イザベル・キュサン イヴ・マエ アンヌ・ニクネジャ サミア・ルファ キース・ローズ セドリック・ソドレ アンドレアス・シェラー ルーベン・パポイアン		
IPC分类号	C12N15/09 G01N33/53 G01N27/62 C07K14/47 C07K16/18 C12Q1/68 A61K38/00 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/14 A61P3/10 A61P1/12 A61P1/10 A61P1/16 C12P21/08 G01N33/68		
CPC分类号	A61P1/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/10 A61P1/12 A61P1/14 A61P1/16 C07K14/47 G01N33/6893 G01N2800/52		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A G01N33/53.D G01N27/62.V C07K14/47 C07K16/18 C12Q1/68.A A61K37/02 A61P1/00 A61P1/04 A61P1/06 A61P1/14 A61P3/10 A61P1/12 A61P1/10 A61P1/16 A61P1/16.105 C12P21/08		
F-TERM分类号	2G041/CA01 2G041/FA13 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA80 4B024/CA02 4B024/GA11 4B024/HA12 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QQ96 4B063/QR32 4B063/QR48 4B063/QR55 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QX01 4B064/AG27 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4C084/AA02 4C084/DC50 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA42 4H045/DA76 4H045/EA24 4H045/EA50 4H045/FA74		
优先权	60/493985 2003-08-08 US 60/493599 2003-08-08 US 60/493867 2003-08-08 US 60/493836 2003-08-08 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明公开了人分泌的多肽，其在患有心血管疾病的患者的血浆中以升高的水平循环。 本发明还提供了使用包括多肽，编码它们的多核苷酸和对这些多肽特异的抗体的组合物用于诊断，预后和药物开发的方法。

【表 1】			
表1			
タンパク質	受託番号	タンパク質のタイプ	アミノ酸
CPP 149	P01031	親	678-751
CPP 150	P09871	親	16-688
CPP 151	P35858	親	28-605
CPP 152	P00736	親	18-463
CPP 153	P00736	親	464-705
CPP 154	P00736	断片	88-103
CPP 155	P00736	断片	472-486
CPP 156	P00747	親	20-97
CPP 157	P00751	親	26-764
CPP 158	P01024	親	23-1663
CPP 159	P01024	親	672-748
CPP 160	P01024	親	955-1303
CPP 161	P01024	親	1304-1320
CPP 162	P01028	親	20-675
CPP 163	P01028	親	680-756
CPP 164	P02248	親	1-76
CPP 165	P02765	親	301-340
CPP 166	P02775	親	35-128
CPP 167	P02775	親	44-128
CPP 168	P04004	親	20-63