(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2008-508855
(P2008-508855A)
(43)公表日　平成20年3月27日(2008.3.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	2G045
C12N 15/02	(2006.01)	C12N	15/00	C	4B024
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4B063
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4B064
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4B065

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 202 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-510031 (P2007-510031)
(86)(22)出願日　平成17年4月26日 (2005.4.26)
(85)翻訳文提出日　平成18年12月27日 (2006.12.27)
(86)国際出願番号　PCT/EP2005/051857
(87)国際公開番号　WO2005/103073
(87)国際公開日　平成17年11月3日 (2005.11.3)
(31)優先権主張番号　04450095.7
(32)優先日　平成16年4月27日 (2004.4.27)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　502270718
インターツェル・アクチェンゲゼルシャフト
ＩＮＴＥＲＣＥＬＬ　ＡＧ
オーストリア、アー－１０３０ヴィエナ、キャンパス・ヴィエナ・バイオセンター６番
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄
(74)代理人　100084146
弁理士　山崎　宏
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100127638
弁理士　志賀　美苗

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＴＤ抗原

(57)【要約】
本発明は、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニ由来の過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする単離核酸分子および過免疫血清反応性抗原またはその断片、かかる抗原を単離する方法およびその特定の使用を開示する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下からなる群から選択される核酸配列を含む過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする単離核酸分子:
配列番号2-4、7-9、14-17、19、23-24、26、29-30、33-35、39-40、42、48-49、52-53、57-58、60-64、66-74、76-79、82-84、86-91、93-95、97-99、103-104、109-110、114-118、121-123、126-127、132、138-142、145-146、149、151-152、154-161、163、165、167-168、170-172、174-300、925-926、928-935、937-946、949-953、955-961、964、966-970、972-996、1069-1108、1110-1202、602、605-607、612-614、616、620-621、623-624、626、628-629、633-634、637-638、641-644、646-656、659-664、666-667、669-671、675、678-679、681-683、685-686、689-690、695、698-701、704-705、707-762および1337-1364から選択される核酸分子に対して少なくとも70％の配列同一性を有する核酸分子、
a) a)の核酸分子に相補的な核酸分子、
b) a)または b)の核酸分子の少なくとも15の連続する塩基を含む核酸分子、
c)a)、b)、またはc)の核酸分子にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアニールする核酸分子、
d)遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸分子にハイブリダイズしうる核酸分子。
【請求項２】
配列同一性が少なくとも 80％、好ましくは少なくとも 95％、特に100％である請求項1の単離核酸分子。
【請求項３】
以下からなる群から選択される核酸配列を含む過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする単離核酸分子：
a)配列番号 10-13、20-21、27-28、31-32、41、44-47、50-51、54-56、59、80、85、96、100、105-107、112、124-125、128-131、137、143、162、166、169、936、948、954、963、971、608-611、617-618、622、631-632、635-636、639-640、657、668、672、676-677、680、687-688、691-694 および702から選択される核酸分子に対して少なくとも 96％、好ましくは少なくとも 98 ％、特に100 ％の配列同一性を有する核酸分子、
b) a)の核酸分子に相補的な核酸分子、
c) a)または b)の核酸分子の少なくとも15の連続する塩基を含む核酸分子、
d)a)、b)、またはc)の核酸分子にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアニールする核酸分子、
e)遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸にハイブリダイズしうる核酸分子。
【請求項４】
以下からなる群から選択される核酸配列を含む単離核酸分子：
a)配列番号1、5-6、18、22、25、36、38、43、65、75、81、92、101-102、108、111、113、119-120、133-136、144、147-148、150、153、164、173、927、947、962、965、1109、601、603-604、615、619、625、627、630、645、658、665、673-674、684、696-697、703および706から選択される核酸分子、
b) a)の核酸に相補的な核酸分子、
c) 遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸にハイブリダイズしうる核酸分子。
【請求項５】
核酸がDNAである請求項 1、2、3または4のいずれかの核酸分子。
【請求項６】
核酸がRNAである請求項 1、2、3、4、または5のいずれかの核酸分子。
【請求項７】
核酸分子がゲノム DNA、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレック

スネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニゲノム DNAから単離されたものである請求項 1 ～ 5のいずれかの単離核酸分子。

【請求項８】

請求項 1～ 7のいずれかの核酸分子を含むベクター。

【請求項９】

ベクターが請求項 1～ 7のいずれかの核酸分子によってコードされる過免疫血清反応性抗原またはその断片の組換え発現に適したものである、請求項 8のベクター。

【請求項１０】

請求項 8または 9のベクターを含む宿主細胞。

【請求項１１】

請求項 1、2、5、6 または7のいずれかの核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を含む過免疫血清反応性抗原およびその断片、ここでアミノ酸配列は配列番号302-304、307-309、314-317、319、323-324、326、329-330、333-335、339-340、342、348-349、352-353、357-358、360-364、366-374、376-379、382-384、386-391、393-395、397-399、403-404、409-410、414-418、421-423、426-427、432、438-442、445-446、449、451-452、454-461、463、465、467-468、470-472、474-600、997-998、1000-1007、1009-1018、1021-1025、1027-1033、1036、1038-1042、1044-1068、1203-1242、1244-1336、764、767-769、774-776、778、782-783、785-786、788、790-791、795-796、799-800、803-806、808-818、821-826、828-829、831-833、837、840-841、843-845、847-848、851-852、857、860-863、866-867、869-924および1365-1393からなる群から選択される。

【請求項１２】

請求項 3、5、6または 7のいずれかの核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を含む過免疫血清反応性抗原およびその断片、ここでアミノ酸配列は配列番号310-313、320-321、327-328、331-332、341、344-347、350-351、354-356、359、380、385、396、400、405-407、412、424-425、428-431、437、443、462、466、469、1008、1020、1026、1035、1043、770-773、779-780、784、793-794、797-798、801-802、819、830、834、838-839、842、849-850、853-856 および 864からなる群から選択される。

【請求項１３】

請求項 4、5、6、または7のいずれかの核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を含む過免疫血清反応性抗原およびその断片、ここでアミノ酸配列は配列番号 301、305-306、318、322、325、336、338、343、365、375、381、392、401-402、408、411、413、419-420、433-436、444、447-448、450、453、464、473、999、1019、1034、1037、1243、763、765-766、777、781、787、789、792、807、820、827、835-836、846、858-859、865および868からなる群から選択される。

【請求項１４】

表 1～4および表 8の「予測免疫原性アミノ酸」および「同定された免疫原性領域の位置」、表 6の「アミノ酸 (開始-終止)」、表 7の血清反応性エピトープの列のアミノ酸配列を含むペプチド、特に以下のアミノ酸を含むペプチドからなる群から選択される過免疫血清反応性抗原の断片：12-19、24-29、37-43、47-53、65-72、83-95、112-122、136-147、162-168、174-181、189-195、201-208、216-221、234-243、270-276、278-288、305-316、318-342、350-356、368-400、420-428、434-443、471-477、481-488、530-535、540-547、566-575、591-601、603-609、624-629 および 192-333 （配列番号 301）; 9-22、38-46、51-61、66-73、108-126、136-154、162-169、177-186、198-204、231-254、256-272、277-295、297-311、314-328、331-338、379-385、393-402 および 69-88 （配列番号 302）; 18-36、43-53、80-86、94-110、112-118、152-168、170-182、188-198、200-220、225-230、237-243、248-259、265-289、298-317、325-331、338-344、349-360、382-389、400-407、413-419、433-453、494-501、503-524、530-536、557-565、574-582、586-592、603-629、631-637、643-657、673-680、699-705、715-720、737-754、764-771、778-793、800-844、853-858、874-893、899-905、915-929、957-965、134-148、525-552 および 821-920 （配列番号 303）; 11-22、28-34、40-45、65-86、99-107、115-125、132-14

1、143-150、158-190、203-211、216-239、246-257、259-270、272-279、286-306、313-332、338-364、369-380、387-397、410-418、422-435、449-455、467-510、515-521、532-538、547-563、251-323 および 368-389 （配列番号 304）；7-20、28-45、51-66、81-104、108-115、124-137、149-155、161-206、209-214、222-239、250-262、276-282、309-343、351-363、365-386、405-413、435-440、446-454、458-466、470-477、482-492 および 235-269 （配列番号 305）；12-43、51-60、65-74、76-86、102-108、110-118、129-139、146-160、164-172、180-192、195-208、212-220、228-250、252-267、271-277、281-288、296-313、344-353、364-379、381-387、394-414、435-443、451-460、468-474、484-491、500-510、541-556、560-586、604-618、635-641、647-657、668-705、715-727、729-734、740-745、760-780、803-809 および 752-825 （配列番号 306）；16-23、66-90、98-110、125-131、144-150、194-200、213-219、221-232、237-256、263-281、293-298、311-318、326-337、339-354、373-389、396-402、404-421、427-439、441-448、452-462、467-479、508-530、534-541、544-550、562-569、575-581、583-592、595-628、636-656、658-672、674-680、687-697、715-721、731-736、739-749、754-761、771-788、790-797、813-824 および 623-653 （配列番号 307）；14-42、51-57、66-77、84-96、103-111、129-148、158-193、198-208、212-222、242-262 および 31-133 （配列番号 308）；4-23、36-62、65-84、98-104、128-135、144-161、175-204、219-240、250-264、266-278、280-290 および 119-152 （配列番号 309）；13-26、33-45、50-60、75-81、97-105、123-131、138-145、158-166、168-177 および 66-170 （配列番号 310）；20-26、35-50、52-67、85-100、106-149、189-199、202-208、217-226、236-244、270-294、310-332、340-347、350-356、364-373、375-380、401-428、438-445、477-493、513-548、555-564、568-596、600-612、650-665、667-674、680-687、696-707、715-722、728-764、779-784、795-809、813-820、837-843、858-864、885-891、894-900、907-917、922-935、941-946、970-977、979-986、1022-1032 および 881-924 （配列番号 311）；13-21、48-57、72-83、105-119、125-133、146-153、170-177、221-239、245-274、283-292、299-305、317-329、335-343、358-367、374-380、399-407、430-438、449-454、473-479、483-505、517-527、531-537、554-560、586-599、601-616、623-629、639-647、649-654、658-667、669-676、690-709、714-729 および 277-306 （配列番号 312）；14-28、34-40、45-54、69-83、86-100、116-123、135-143、146-161、168-179、187-200、203-225、237-250、255-265、271-292、298-314 および 104-138 （配列番号 313）；4-28、36-42、78-85、106-122、130-135、144-150、161-175、180-190、194-200、226-234、256-265、274-294、309-316、324-333、373-379、382-389、398-404、407-416、422-446、451-462、530-541 および 448-483 （配列番号 314）；5-50、53-64、75-80、110-116、119-125、131-148、150-156、192-217、224-229、260-267、275-281、283-300、305-310、323-343、358-365、400-406、422-429、447-464、498-503、512-518、520-526、530-537、552-562、614-623、697-703、705-711、719-727、729-743、745-753、788-796、802-810、813-834 および 377-400 （配列番号 315）；4-26、55-61、64-70、74-99、107-119、128-134、137-154、167-178 および 108-137 （配列番号 316）；12-54、70-76、117-125、135-143、196-202、205-213、243-261、263-269、278-298、312-318、320-326、334-346、358-368、377-389、396-404、414-423、429-438、448-455、483-490、540-549、557-563、592-599、601-609、622-628、632-653、656-692、695-712、714-730、760-766、775-786、788-803、807-814、820-831、848-854、875-886、892-899、911-917、919-925、927-935、954-974、980-992、1017-1026、1032-1044、1074-1079、1082-1089、1098-1108、1115-1120、1129-1137、1139-1145、1161-1170、1189-1195、1197-1212、1219-1225、1234-1250、1267-1283、1302-1318、1321-1329、1362-1368、1377-1388、1395-1408 および 894-924 （配列番号 317）；58-76、82-87、95-103、107-114、122-136、139-148、150-162、165-172、184-190、203-220、228-238、245-258、260-267、288-295、299-328、333-352、357-386、424-429 および 2-20 （配列番号 318）；5-26、59-66、68-74、81-87、105-116、122-132、144-160、185-212、217-223、228-234、241-252、269-274、291-313、318-326、335-342、352-358、368-375、397-404、411-422、431-439、458-472、474-485、493-499、509-519、521-5

27、530-558、563-579、590-601 および 554-596 （配列番号 319）；6-12、18-28、39-45、69-102、120-128、137-147、164-170、173-179、223-230、236-254、265-277、320-326、350-368、376-400、404-416、441-448、462-477 および 178-285 （配列番号 320）；4-19、21-47、52-57、59-73、79-86、88-95、100-108、114-129、136-143、145-151、176-182、235-242、248-258、273-281、301-308、310-316、329-340、347-354、363-380、384-400、407-415、430-441、469-480、491-504、507-526、530-540、547-554、563-579、609-617、620-626、630-636、643-655、665-680、706-714、718-725、729-740、747-754、756-779、790-803、806-816、818-824、829-840、842-853、862-877、901-912、928-939、941-952、961-978、988-999、1026-1037、1067-1078、1080-1087、1089-1098、1104-1115、1117-1124、1128-1139、1143-1151、1155-1176、1180-1186、1205-1211、1218-1224、1228-1242、1244-1251、1258-1278、1280-1287、1290-1298、1304-1326、1331-1341、1363-1378、1392-1399、1407-1415、1430-1443、1445-1454、179-265 および 1343-1368 （配列番号 321）；4-24、31-37、61-75、83-89、94-102、117-123、130-143、184-191、203-210、212-228、270-284、286-292、301-307、312-319、329-335 および 238-319 （配列番号 322）；4-16、22-35、39-44、50-59、65-73、86-104、108-117、128-137、139-147、153-159、165-171、185-192、198-223 および 102-120 （配列番号 323）；8-16、23-30、32-40、45-50、61-68、81-89、91-114、121-129、131-149、161-185、191-200、217-224、229-249、253-262、266-273、282-289、297-303 および 265-282 （配列番号 324）；10-48、64-71、81-88、100-112、130-140、153-170、177-184、197-202、236-250、266-272、284-292、294-300、306-318、320-326、346-357、379-387、389-396、405-416、424-435、447-453、474-483、501-510、529-536、550-568、582-594、606-611、625-631、633-645、664-672、685-692、703-711、730-745、761-775、782-790、792-804、816-825、827-834、840-866 および 178-193 （配列番号 325）；11-25、39-57、69-94、100-107、118-155、158-171、189-201、226-233、236-245、249-263、268-277、287-312、315-329、333-342、351-357、364-374、382-388、399-407、419-449、454-471、486-492、494-504、515-541、547-552、578-600、611-623、625-641、651-657、678-692、699-709、713-720、746-752、772-781、791-801、829-844、880-893、900-910、915-923、936-942、953-970、88-167 および 804-839 （配列番号 326）；6-16、19-40、55-61、67-92、103-108、125-142、154-162、190-196、236-247、257-272、280-290、310-320、331-343、367-375 および 281-297 （配列番号 327）；42-48、63-116、151-172、181-187、189-196、200-205、217-232、256-261、288-319、326-352、360-374、380-404、412-435、453-466、474-485、500-507、514-519、525-530、558-564、568-582、590-595、600-610、633-640、666-671、694-702、715-722、730-737、757-768、774-785、820-827、832-848、873-878、883-890、906-915、918-930、937-944、948-956、960-966、970-978、1023-1040、1049-1056、1065-1071、1085-1090、1105-1117、1122-1132、1165-1171、1186-1195、1210-1216、1309-1342、1345-1352、1354-1360、1375-1385、1400-1407、1414-1421、1430-1439、1446-1467、1479-1485、1522-1530、1565-1572、1577-1586、1596-1608 および 717-741 （配列番号 328）；5-11、17-24、26-32、36-43、50-61、67-73、91-102、111-126、133-148、154-161、167-173、179-195、208-223、230-252、270-286、292-306、308-347、352-371、373-380、386-395、404-410、418-431、436-444、447-460、463-477、486-492、522-533、545-553 および 36-133 （配列番号 329）；4-23、68-78、100-107、135-149、152-159 および 1-88 （配列番号 330）；5-12、18-27、35-55、68-95、100-109、117-122、129-135、157-162 および 37-98 （配列番号 331）；5-52、64-80、86-106、108-155、175-190、223-231、234-248 および 53-70 （配列番号 332）；25-46、59-64、69-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545、568-575 および 226-275 （配列番号 333）；5-29、37-43、47-54、61-70 および 31-65 （配列番号 334）；10-35、42-59、65-70、76-85、92-104、149-155、184-191、234-243、248-259、268-277、383-389、391-398、410-430、445-454、488-504、518-523、530-538、574-590、615-62

3、627-633、652-660、662-670、674-683、703-714、720-728、731-737、751-757 および 547-572 （配列番号 335）；5-12、39-51、57-64、67-84、86-108、124-130、138-159、167-179、181-202、226-235 および 133-214 （配列番号 336）；12-20、29-40、57-77、79-88、97-103、111-117、119-137、174-200、202-218、221-229、231-238、240-246、254-264、266-280、296-308、321-331 および 23-54 （配列番号 337）；7-17、19-54、66-101、114-133、146-182、193-210、219-226、232-238、244-250、253-261、266-279 および 1-31 （配列番号 338）；4-11、17-32、38-58、68-111、113-130、132-186、200-212、219-227、240-249、256-265、270-278、285-305、311-317、328-341、343-351、373-386、389-414、419-433、439-504、510-535、553-564、588-594、599-604、609-618、620-631、635-657、664-670、684-703、705-717 および 661-695 （配列番号 339）；5-33、67-78、122-129、141-150、172-185、201-209、217-223、235-252、289-295、303-316、355-368、383-389、398-406、426-437、445-451、459-467、479-496、512-517、523-530、535-562、577-584、590-605、610-616、618-632、644-654、663-669、680-688、70-85 および 271-403 （配列番号 340）；4-53、55-62 および 59-71 （配列番号 341）；26-38、43-63、67-76、78-98、105-112、115-121、132-144、148-153、179-184、194-203、239-245、261-278、282-315 および 231-283 （配列番号 342）；13-22、24-30、49-61、65-72、90-97、99-105、115-131、152-160、165-171、176-188、202-221、231-250、255-274、280-286、288-296、331-337、339-347、350-358、374-385、391-408、418-427、438-453、468-476、482-490、497-506、526-532、534-583、696-702、713-719、730-748、750-758、762-776、802-808、825-857、864-950、963-1004、1015-1023、1046-1058 および 571-665 （配列番号 343）；5-13、18-24、29-45、51-58、78-85、87-94、109-117、122-128、146-161、175-189 および 1-83 （配列番号 344）；5-17、40-46、50-65、73-86、89-98、114-139、151-157、165-173、186-195、197-213、215-227、245-260、310-315、364-369、405-415、428-436、456-464、471-482、507-514、518-531、539-565、648-654、681-687、690-707、720-731、743-756、764-771、801-806、815-828、830-836、204-283 および 287-363 （配列番号 345）；6-27、33-40、62-78、83-89、91-99、102-109、115-134、150-156、160-170、172-204、233-244 および 109-127 （配列番号 346）；4-11、17-25、31-38、55-80、105-113、115-123、160-171、195-201、210-222、254-264、290-296、301-310、315-321、329-334、349-358、377-394、403-409、424-432、452-460、466-474、480-495、510-516、527-539、554-562、568-579、587-592、599-608、627-635、637-646、661-668、702-709、723-736、744-766、768-778、785-802、815-821、828-835、862-868、876-888、892-906、908-918、921-950、192-275 および 394-430 （配列番号 347）；18-26、33-78、80-87、120-128、141-182、184-208、251-257、269-300、305-311 および 208-230 （配列番号 348）；11-72、84-91、99-109、112-120、143-155、162-183、188-197、222-231 および 30-176 （配列番号 349）；4-17、41-56、61-67、74-109、142-149、158-185、193-210、216-236、241-249 および 84-162 （配列番号 350）；8-45、135-140、176-182、189-196、206-216、218-235、260-269、272-278、307-313、331-344、352-359、371-395、403-414、416-422、426-438、451-470、478-484、493-502、504-511、514-525、527-534 および 104-180 （配列番号 351）；6-25、49-59、65-94、107-115、117-124、135-151、176-185、203-209 および 145-173 （配列番号 352）；5-15、46-56、58-81、83-111、118-138、146-158、165-175 および 9-46 （配列番号 353）；7-15、36-43、54-60、65-73、88-94、107-113、122-128、134-141、162-171、182-216、218-235、249-258、266-278、290-301、308-338、362-368 および 100-141 （配列番号 354）；4-14、19-24、27-36、38-51、59-73、90-96、102-121、138-150、157-174、176-202、212-225、229-241、250-258、261-268、279-291、293-310、319-338、358-368、371-389、393-398、404-413、416-433、435-442、458-471 および 327-355 （配列番号 355）；10-15、32-49、61-69、97-103、128-134、143-154、164-179 および 99-124 （配列番号 356）；6-37、40-48、56-68、108-127、135-141、145-163、170-179、207-216、224-234、238-244、249-261、266-283、352-363、371-378、380-392、447-454、468-489、497-503、505-510 および 434-465 （配

列番号 357）；6-33、46-68、78-84、120-131、135-142、183-188、201-219、227-233、236-244、246-252、282-295、307-315、335-350、392-399、409-414、427-433、435-447、468-482、487-494、500-506、529-537、543-550、555-575、577-584、606-611、619-625、637-651、682-711、713-727、729-738、756-764、783-795、801-815、817-830、833-847、861-890、898-904、909-928 および 406-428 （配列番号 358）；7-17、36-53 および 41-65 （配列番号 359）；4-10、17-24、28-34、42-49、55-61、70-106、112-127、135-142、154-172、178-184、187-201、213-219、225-230、235-246、253-260、267-302、318-331、339-353、363-373、376-387 および 258-268 （配列番号 360）；8-17、29-43、45-52、58-69、87-100、102-111、148-163、172-187、190-208、210-227、232-239、245-253、258-263、286-299、313-334、346-362、373-388、391-411、425-430、434-446、457-489、496-502、518-524、537-546、555-560、602-610、637-646、676-689、698-704、706-742、750-778、780-791、806-842、864-879、881-888、890-899、901-908、910-921、941-947、953-959、967-980、990-995、1000-1061、1073-1079、1081-1092、1096-1118、1121-1185、1195-1209、1219-1232、1237-1243、1250-1274、1276-1282、1302-1317、1324-1333、1339-1344、1349-1361、1370-1376、1406-1413、1415-1427、1433-1450、1453-1469、1473-1478、1482-1495、1509-1517、1519-1526 および 611-689 （配列番号 361）；7-29、74-83、101-107、115-124、127-142、166-184、209-215、222-232、245-252、255-262 および 40-60 （配列番号 362）；4-14、16-32、42-47、65-71、82-109、128-145、158-171、177-191、197-228、230-236 および 138-167 （配列番号 363）；4-22、47-59、61-71、76-82、96-103、119-146、165-172、174-188、191-202、214-232、240-247、267-273、278-293、303-323、326-340、348-353、365-387、389-398、405-411、416-421、423-451、453-480、482-495、507-512、518-529、537-545、563-570、581-587、591-597、611-624、626-634、637-647、671-692、694-725、735-742、747-768、786-825、859-875、887-894、897-909、915-938、943-954、967-976、984-1001、1006-1015 および 943-1016 （配列番号 364）；4-14、24-34、47-69、81-90、98-112、144-153、161-169、189-196、202-208、213-220、243-249、256-262、265-271、279-285、299-307、310-324、326-345、356-369、397-416、424-429、432-441 および 361-403 （配列番号 365）；4-22、27-40、44-54、77-91、112-127、155-161、196-207、210-216、228-234 および 171-210 （配列番号 366）；4-9、14-23、50-56、59-68、77-102、111-120、126-152、161-167、174-180、189-202、204-228、237-245、259-266、278-285、300-309 および 113-157 （配列番号 367）；6-26、31-37、41-47、62-69、71-93、106-119、126-136、167-180、196-202、210-216、242-254、258-264、272-286、292-298、300-309、312-322、346-352、354-380、385-392、401-420、434-449、451-459、465-473、497-514、555-562、566-574、604-612、642-648、657-669 および 517-643 （配列番号 368）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、185-191、228-237、255-265、269-283、310-315、334-340、366-392、395-400、404-411、423-428、434-445、451-458、468-478、496-508、512-519、558-563、565-582、11-149 および 507-577 （配列番号 369）；14-20、35-48、53-63、71-77、95-101、114-121、123-130、144-151、153-160、162-170、187-197、201-211 および 23-52 （配列番号 370）；7-17、24-44、63-70、88-99 および 1-78 （配列番号 371）；21-39、46-53、68-96、107-113、118-124、126-135、158-185、196-202、204-213、219-226、246-253、267-275、277-285、299-317、319-338、404-410、421-428、435-463、92-170 および 178-199 （配列番号 372）；28-43、47-55、59-68、72-79、106-112、121-139、151-160、168-175、177-183、194-212、223-229、232-248、254-263、270-276、317-323、331-338、342-356、363-369、378-391、415-424、432-441、443-456、464-470、499-505、521-527、534-552、586-599、624-634、639-647、651-667、685-690、694-702、711-731、733-744、752-776、784-791、801-807、837-859、879-890、906-914、918-924、926-940、945-958、965-971、980-1002、1010-1016、1018-1028、1034-1044、1046-1053、1065-1075、1079-1092、1095-1104、1125-1142、1154-1162、1176-1181、1194-1207、1233-1244、1252-1261、1267-1274、1283-1288、1318-1324、1327-1342 および 403-455 （配列番号 373）；17-25、32-77、82-91、100-128、163-169、189-207、211-218、227-232、239-245、2

55-260、278-300、311-325、342-356、382-390、393-401、416-460、467-487、491-497、505-512、516-532、551-565、568-575、594-601、610-632、638-643、647-670、672-685、699-710、712-726 および 290-399 （配列番号 374）；4-39、56-73、107-128、134-142、144-153、155-183、198-203、205-212、215-223、232-244、248-265、273-292、294-301、304-311、322-329、338-343、369-378、397-404、408-416、420-426、436-443 および 177-199 （配列番号 375）；4-22、25-31、35-41、53-61、74-83、101-145、157-162、199-216、247-257、266-276、282-289、291-298、306-313、324-335、345-353、360-368、392-400、404-421、432-445、455-462、478-486、494-499、501-511、525-551、554-561、581-588、600-613、637-661、669-676、684-697、699-705、720-730、746-751 および 393-543 （配列番号 376）；11-25、65-79、89-97、106-112、115-121、126-132、134-141、218-230、255-260、287-294、304-309、328-334、339-345、347-363、366-382、421-428、457-463、471-477、484-492、504-511、513-518、547-554、559-572、598-604、617-628、641-647、658-665、691-696、701-714、744-751、760-770、774-780、792-801、805-817 および 635-686 （配列番号 377）；5-25、31-39、72-79、93-102、104-110、122-132、138-146、157-189、192-198、205-214、226-233、240-248、269-275、282-298、304-310、313-327、342-348 および 74-108 （配列番号 378）；7-34、44-50、54-64、90-99、101-106、111-123、156-175、182-212、224-232、235-247、249-264、266-273、306-321、326-333、343-351、359-365、370-403、424-455、466-477、481-495、503-511、516-531、534-543、555-573、578-600、638-650、657-671、677-682、686-692、698-710、721-729、732-741、752-763、773-784、786-809、816-821、829-849、885-894、911-920、931-940、942-949、954-962、979-986、988-995、1007-1016、1034-1039、1060-1065、1076-1093、1131-1137、1144-1152、1160-1165、1170-1181、1186-1196、1220-1260、1271-1280、1287-1295、1318-1328、1346-1356、1361-1367、1378-1392、1401-1407、1412-1420、1426-1443、1478-1489、1491-1499、1501-1525 および 1352-1387 （配列番号 379）；18-53、64-93、95-105、124-135、143-148、155-161、163-171、184-198、238-245、258-271、273-284、287-292、302-310、312-320、322-341、349-365、377-403、407-414、417-423、444-453、455-469、471-495、503-511、536-557、579-586、588-609、619-626、632-638、643-649、656-663、669-680、682-688、699-714、729-739、755-761、768-776、781-793、801-815、821-826、833-842、863-869 および 7-84 （配列番号 380）；8-15、24-40、51-65、78-89、102-111、117-154、164-177、181-192、198-209、216-222、230-237、241-248、254-268、285-293、298-321、331-338、366-373、379-389、392-415、429-439、441-451、453-459、471-486、489-501、524-535 および 1-26 （配列番号 381）；10-18、26-38、48-54、60-69、77-83、88-95、119-126、133-169、172-185、193-206、214-225、236-250、255-261、269-275、278-301、320-329、336-341、345-353、356-369、389-397 および 64-88 （配列番号 382）；27-32、37-50、68-82、84-108、134-145、147-154、162-170、172-182、194-200、205-224、232-270、293-299、312-328 および 86-134 （配列番号 383）；7-13、18-44、64-74、81-86、94-104、134-148、153-159、174-183、204-225、228-243、248-255、283-295、297-303、320-347 および 100-141 （配列番号 384）；4-27、36-42、55-62、64-73、92-106、112-118、120-127、135-154、170-179、242-257、270-277、286-325、335-341、359-365、381-387、410-440、470-478、520-528、543-553、575-582、603-612、617-623、628-649、657-663、685-691、693-699、703-708、712-719、740-747、755-763、766-782、800-809、811-833、835-851、856-862、864-876 および 344-369 （
配列番号 385）；4-10、15-24、26-53、55-71、78-83、90-113、128-148、156-163、165-179、203-213、228-239、250-259、277-285、292-314、322-330、334-340、345-360、381-396、404-409、416-427 および 204-232 （配列番号 386）；4-17、21-30、42-49、56-63、67-73、78-87、92-99、105-111、122-130、151-160、168-197、209-226、243-276、286-293、295-301、306-319、322-332、335-342 および 104-126 （配列番号 387）；4-10、12-23、28-34、37-60、65-84、97-103、113-127、135-143、182-187、200-223、227-233、236-271、274-279、282-287、293-299、314-329、334-358 および 300-362 （配列番

号 388）；20-32、37-46、48-65、75-83、86-95、121-133、138-151、183-190、199-205、216-227 および 1-38 （配列番号 389）；9-25、29-48、50-100、102-126、131-149、167-173、210-217、224-256、259-270、275-292、295-301、308-313、319-335、337-359、362-382、393-423、436-449、468-476、481-487、492-500、526-534、537-548、560-567、569-579、590-598、604-613、629-636、644-656 および 506-577 （配列番号 390）；25-45、53-78、80-102、116-128、161-167、180-186、193-219、235-258、261-268、291-318 および 214-233 （配列番号 391）；4-18、25-31、33-39、47-53、64-92、97-106、123-129、134-146、165-171、173-190、192-213、226-239、251-273、283-298、316-324、339-345、350-356、361-376、400-408、418-440、444-451、476-481、505-516、524-542、555-563、581-594、607-629、634-641、647-670、711-719、728-738、755-765、772-780、800-815、822-833、842-852、860-865、874-880、891-913、926-938、941-946、961-978、984-990、1013-1024、1052-1092、1099-1111、1120-1140、1153-1168、1170-1190、1193-1211、1221-1233、1253-1264、1268-1274、1283-1289、1295-1300、1303-1327、1338-1351、1362-1368、1391-1396、1403-1416、1429-1436、1471-1477、1483-1513、1526-1555、1585-1591、1596-1630、1632-1639 および 299-326 （配列番号 392）；10-25、34-54、57-67、77-96、111-121、127-139、151-157、161-179、183-198、201-219、233-239、247-252、268-276、283-294、299-309、319-324 および 156-268 （配列番号 393）；6-28、34-45、64-79、88-95、98-115、120-141、159-167、174-179、186-192、198-208、216-225、232-246、248-273、275-283、291-299、304-316、370-381、386-393、401-417、421-445、460-468、470-487、497-509、511-535、542-558、564-574、603-609、619-648、661-675、682-694、720-738、742-759、762-788、793-805、825-851、885-893、898-906、918-935、941-953、971-978、986-993、1001-1017、1019-1026、1050-1070、1072-1089、1097-1102、1107-1121 および 934-1003 （配列番号 394）；6-13、31-38、47-60、71-102、107-124、128-155、173-180、213-220 および 202-243 （配列番号 395）；4-38、49-71、75-85、110-115、168-173、202-210、221-228、240-245、258-264、302-316、348-362、386-391、456-462、474-483、494-499、511-516、523-528、533-539、549-557、579-585、587-593、618-625、627-634、654-660、664-670、682-688、697-702、729-735、783-793、804-812、817-829、862-868、908-920、954-960、1000-1006、1008-1031、1044-1050、1069-1077、1079-1084、1097-1118、1139-1146、1152-1158、1165-1176、1181-1186、1201-1213、1261-1267、1272-1280、1282-1289、1358-1364、1373-1382、1390-1400、1443-1450、1497-1505、1530-1552、1560-1568、454-483 および 1142-1349 （配列番号 396）；4-13、20-34、47-53、58-65、76-82、89-106、139-160、165-182、191-205 および 10-41 （配列番号 397）；31-42、59-75、91-102、104-123、147-153、172-184、193-206、257-266、306-316、318-329 および 4-34 （配列番号 398）；5-14、26-35、38-45、54-60、63-79、121-127、137-145、152-162、167-173、175-183、191-202、218-228、238-263、278-295、303-316、320-335、337-345、359-365、382-400 および 64-148 （配列番号 399）；4-17、31-39、46-61、68-73、76-97、128-139、150-156、166-172、174-182、184-215、219-225、238-245、249-262 および 187-223 （配列番号 400）；4-23、30-41、44-53、58-70、82-91、107-114、122-129、148-155、201-207、223-232 および 1-69 （配列番号 401）；4-16、28-41、44-52、60-66、73-82、92-101、108-114、133-138、145-155、177-185、194-202 および 89-130 （配列番号 402）；4-9、21-39、72-78、82-88、99-131、136-143、151-162、164-187、189-204、208-216、223-229、232-240、246-256、269-283、288-299、311-321、328-335 および 209-237 （配列番号 403）；4-14、36-48、66-73、75-89、95-103、115-123、128-133、140-145、151-158、165-176、178-188、224-254、267-278、289-297、302-311 および 178-262 （配列番号 404）；19-25、55-70、76-82、88-107、114-129、136-145、154-177、205-219、227-233 および 1-35 （配列番号 405）；26-33、39-45、50-62、76-85、87-101、116-131、142-152、154-186、193-199、201-217、221-243、266-272、281-298、324-330、335-342、345-355、375-383、407-413、254-315 および 323-407 （配列番号 406）；4-22、27-36、60-69、90-98、107-113、117-123、127-134、137-151、154-161、169-178、185-192、202-208、214-223、230-23

9、245-255、266-275、307-317、323-337、339-353、361-379、385-391、393-401、415-422、424-429、434-442、444-449、470-480 および 358-400 （配列番号 407）；4-25、31-42、83-101、109-123、127-136、139-145、154-166、169-182、194-201、210-220、226-237、251-275、277-304、309-329、341-362、367-372、377-393、400-406 および 223-239 （配列番号 408）；4-22、29-34、37-44、48-78、98-110、127-142、144-156、158-165 および 59-127 （配列番号 409）；4-12、14-20、27-34、39-47、51-67、69-81、89-97、105-119、121-133、140-149、151-161 および 67-105 （配列番号 410）；6-19、25-35、43-48、56-69、73-93、137-146、152-161、164-207、212-229、236-241、244-250、273-288、292-299、314-324 および 259-291 （配列番号 411）；17-24、34-40、78-85、227-233、294-315、327-335、345-351、354-359、363-368、388-403、405-411、413-419、425-434、462-472、480-500、528-536、542-560、566-573、579-589、593-606、614-646、651-658、663-669、686-726、734-747、754-778、787-806、809-825、827-839、876-887 および 80-214 （配列番号 412）；4-9、15-29、38-43、50-81、83-96、98-108、116-122、136-143 および 133-148 （配列番号 413）；5-79、98-105、133-146、158-182、189-207、213-225、231-252、272-278、283-303、312-317、333-346、361-367、370-379、387-419、421-433、439-453、460-468 および 132-153 （配列番号 414）；9-29、35-40、49-63、69-76、110-134、141-147、160-169 および 63-101 （配列番号 415）；4-9、13-20、25-43、50-56、75-86、102-115、120-126、128-135、139-145、161-166、170-189、202-210、212-219、221-232、240-248、252-264、54-161 および 256-285 （配列番号 416）；7-17、19-33、44-51、56-70、74-79、85-93、96-102、110-117、124-132、140-148、157-176、204-248、256-269、289-306、318-324、331-339、377-382、389-397、399-411、413-420、424-432、436-441、462-469、499-506、522-547、549-563、569-575、578-594、609-614、621-630、637-646、652-685、688-711、713-724、739-744、752-783、793-799、811-823、825-841、846-855、861-868、874-886、895-907、935-966、977-1024、1026-1035、1037-1055、1063-1091、1094-1103、1105-1119、1128-1149、1160-1173、1182-1194、1210-1222、1227-1234、1244-1258、1275-1285、1293-1300、1316-1322、1336-1354、1357-1364、1367-1372、1386-1392、1403-1411、1424-1430、1439-1456、1458-1469、1485-1504、1018-1052 および 1134-1262 （配列番号 417）；4-30、32-42、59-65、78-88、104-127、132-147、158-171、181-187、195-214、220-226、238-269 および 6-90 （配列番号 418）；10-16、25-53、64-74 および 1-83 （配列番号 419）；4-29、48-57、75-86、99-113、146-155、164-174、190-201、215-234、236-251 および 101-185 （配列番号 420）；4-9、32-56、58-67、71-81、90-95、97-105、112-118、124-132、138-144、147-167、170-177、211-217、231-241、250-258、260-272、274-282、289-296、299-309、319-331、344-350、356-362、368-377、381-394、399-406、412-430、432-450、459-473、486-503、508-515、520-548、564-570、581-587、616-623、628-635、638-660、678-684、691-696、703-709、716-723、760-772、787-795、835-844 および 177-207 （配列番号 421）；5-43、46-81、88-95、137-142、163-191、195-203、210-235、241-254、256-276、280-288、292-305、307-313、317-333、335-343、347-353、357-363、372-381、384-389、399-409 および 58-179 （配列番号 422）；26-32、38-44、68-75、85-100、104-114、126-132、140-150、153-164、175-193、200-209、218-224、226-232、243-249、251-260、275-293、304-329、335-353、364-479、485-490、500-512、514-523、532-556、577-589、622-628、631-653、656-678、542-627 および 691-724 （配列番号 423）；8-22、25-30、46-62、67-73、98-103、105-114、120-141、144-153、168-175、181-193、198-204、208-227、235-242、249-258、281-288、291-306、327-336、340-361、368-380、389-409、417-426、428-435、442-453、468-486、488-496、498-509、511-523、540-553、566-579、587-603、629-636、677-682 および 170-207 （配列番号 424）；9-25、41-61、68-75、81-102、106-141、158-165、173-191 および 32-53 （配列番号 425）；7-26、28-37、43-58、67-79、92-99、103-111、118-128、130-139、152-165、170-186、192-214、216-223、225-251 および 95-122 （配列番号 426）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、134-155、157-200、202-223、246-262 および 70-163 （配列番号 427）；30-38、45-

51、75-90、93-114、119-127、134-143、151-159、166-180、189-207、217-222、230-239、267-276、283-292、324-350、374-386、392-403、409-416、418-424、451-458、466-477、483-494、501-509、521-528、540-549、556-561、573-579、581-588、621-626、628-636、654-661、695-701、711-717、734-743、751-757、764-771、789-798、832-837、860-867、869-883、911-917、942-950、958-964、966-981、992-999、44-131 および 484-615 （配列番号 428）；5-14、27-42、48-67、71-83、85-91、105-112、114-135、139-147、159-165、169-185、188-195、199-208、212-221、231-253、264-272、275-282、290-303、309-319、324-331、340-358、380-405、419-425、438-444、450-463、468-477、497-514、520-533、549-556、568-574、617-626、637-643、661-668、674-684、705-713、718-733、735-775 および 541-569 （配列番号 429）；13-19、21-32、45-69、79-87、90-109、140-148、156-208、215-232、243-274、276-284、288-298、301-316、339-347、369-384、405-412、430-437、445-457、464-470、475-483、490-509、517-524、532-591、609-628、647-677、681-709、731-740、752-767、770-781、787-793、798-807、825-836、839-869 および 104-137 （配列番号 430）；4-10、33-44、73-78、93-101、123-129、135-165、201-214、251-261、268-274、285-292、316-322、328-336、342-350、353-360、374-387、391-399、401-406、417-425、437-443、447-454、511-522、530-535、727-737、762-774、781-787、803-809、827-838、852-859、877-883、901-907、910-918、951-956、996-1002、1071-1079、1086-1096、1098-1104、1106-1119、1129-1135、1142-1148、1155-1161、1167-1185、1199-1205、1224-1232、1242-1251、1279-1287、1293-1299、1305-1321、1372-1396、1426-1435、1467-1473、1479-1492、1526-1533、1548-1558、1578-1585 および 1520-1553 （配列番号 431）；4-10、36-45、56-92、108-114、125-133、137-146、156-162、164-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379、389-396 および 95-189 （配列番号 432）；4-32、38-46、66-83、88-95、110-118、123-141、169-180、200-208、217-225、237-245、247-261、263-272、275-282、291-302、310-338、345-353、360-369、371-378、386-394、398-413、416-422、437-448 および 51-81 （配列番号 433）；4-10、12-38、59-64、81-97、122-132、136-142、149-165、180-187、192-199、205-216、222-228、244-251、255-274、280-286、294-320、327-333、339-346、353-359、372-385、402-408、413-420、433-440、443-453、456-461、464-472、483-495 および 14-27 （配列番号 434）；4-40、42-56、59-73、76-110、115-128、132-139、148-170、174-195、197-207、214-220、222-236、238-246、252-283、291-326、334-413 および 239-261 （配列番号 435）；4-11、18-26、31-47、59-68、74-92、98-144、149-158、173-180、200-210、216-223、239-250 および 18-66 （配列番号 436）；4-30、42-52、59-67、70-76、80-86、138-147、154-159、206-217、226-232、240-248、250-257、259-265、280-294、299-326、328-334、340-355、393-398、415-422、440-447、452-458 および 375-452 （配列番号 437）；4-12、20-31、43-49、100-118、121-138、141-148、153-161、167-177、206-213、225-231、235-240、256-267、277-287、301-322、325-333、336-360、381-388、400-415、447-452、459-472 および 55-75 （配列番号 438）；4-10、29-56、93-99、119-124、133-140、159-171、187-195、200-214、221-232、249-255、263-271、285-291、310-316 および 61-198 （配列番号 439）；9-15、48-65、72-79、87-102、104-115、118-124、126-138、153-185、188-207、212-239、257-265、297-304、306-313 および 1-54 （配列番号 440）；18-38、48-62、68-107、143-158、167-181、193-198、205-213、220-231、239-245、258-264、279-300、308-314、318-328、343-354、360-367、425-433、465-474、496-505、508-514、529-536、545-562、572-580、587-593、595-609、612-618、627-637、642-649、652-673、688-693、696-701、707-736、748-754、766-776、779-786、791-797、815-825、830-842、857-865、868-876、880-887、898-905、911-923、925-936、961-983、1011-1018、1043-1059、1073-1079、1093-1104、1110-1116、1135-1144、1146-1163、1183-1189、1196-1204、1222-1242、1250-1262、1275-1296、1322-1330 および 1056-1199 （配列番号 441）；15-27、35-40、47-55、57-73、77-93、103-112、126-138、141-179、192-218、224-237、244-257、263-278 および 83-115 （配列番

号 442）；4-22、24-29、36-43、63-75、90-96、118-128、137-145、168-182、198-210、212-221、242-250、289-316、318-323、327-339、381-387、401-411、424-434、443-449、453-465、485-498、500-508、510-515、521-528、538-545、554-560、574-606、619-627、645-658、681-688、70-79 および 473-516 （配列番号 443）；8-18、45-50、52-62、76-82、84-107、109-116、130-137、141-150、152-158、164-170、175-186、188-196 および 9-73 （配列番号 444）；4-24、39-46、84-95、133-151、166-174、179-189、196-203、212-218、223-236、240-246、255-261、266-275、286-293、299-316、323-331、347-358、368-380、382-389、391-398、410-417、420-429、437-445、451-456、464-471、504-514、523-532、539-545、553-567、572-588、594-603、620-630、636-641、656-663、665-672、676-687、693-700、40-166 および 577-605 （配列番号 445）；4-42、48-59、74-90、92-119、121-149、163-180、185-192、199-209 および 1-9 （配列番号 446）；5-26、60-76、104-114、119-128、136-141、156-167、186-198、218-237、260-267、275-290、328-335 および 294-334 （配列番号 447）；4-10、14-37、40-47、68-77、87-95、103-111、116-153、170-237、245-251、253-274、280-299、311-318、321-338、364-371、378-392、395-430、438-451、458-475、479-507、520-526、542-560、573-586、591-598、608-614、636-668、678-690、692-698、702-717、724-731 および 302-448 （配列番号 448）；5-17、23-48、60-73、75-82、98-108、110-128、146-160、168-180、191-213、229-237、240-252、269-277、305-313 および 63-147 （配列番号 449）；4-10、19-35、41-47、51-60、70-80、91-115、170-191、194-211、226-232、234-241、256-273、289-294、311-349、358-363、392-400、406-416 および 356-391 （配列番号 450）；5-25、50-57、67-75、78-86、94-112、122-145、152-165、171-183、193-199、217-235、238-253、255-264、281-287、294-303、309-314、319-324、327-341、349-355、364-382、384-392、397-411、419-427、435-452、455-463、488-504、536-541、558-563、568-574、595-601、614-620、637-644 および 7-127 （配列番号 451）；10-16、39-45、62-91、102-114、120-127、136-147、152-159、163-173、178-188、196-217、223-231、234-254、257-267、270-283、290-300、306-312 および 224-295 （配列番号 452）；4-9、12-21、23-52、54-65、74-83、103-117、131-141、144-163、171-177、183-189、205-212、252-262、297-304、308-314、320-329、343-349、357-370、375-380、395-405、434-441、456-465、474-484、505-514、528-536、540-549、576-582、597-607、616-622、634-641、648-654、690-713、715-724、743-751、757-763、772-789、791-802、809-814、828-837、840-846、853-875 および 283-379 （配列番号 453）；4-27、40-46、55-62、84-100、108-114、118-123、132-145、165-171、178-183、192-223、226-232、234-243、276-282、299-305、326-334、340-351、357-371、374-387、395-406、417-437、443-452、470-478、485-494、496-503、508-521、527-537、541-546 および 252-272 （配列番号 454）；4-36、45-50、58-63、69-80、89-97、99-109、111-118、126-132、141-147、172-184、188-197、208-215、220-231、236-241、253-264、271-280、288-297、342-347、361-367、375-382、388-394、401-406、408-414、441-447、452-458、466-476、483-491、503-510、521-528、539-545、547-558、566-576、584-589、606-617、624-636 および 418-432 （配列番号 455）；7-14、5-32、6-72、95-100、108-114、123-135、143-153、203-221、224-230、260-269、290-297、302-308、320-328、333-339 および 149-248 （配列番号 456）；21-27、30-48、55-65、70-90、97-107、122-128、135-166、172-180、184-199、205-224、237-247、252-269、278-283 および 240-257 （配列番号 457）；4-14、20-33、36-43、49-60、72-114、117-123、125-132、138-143、157-175、184-204、208-217 および 58-89 （配列番号 458）；4-15、23-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239、246-261 および 70-162 （配列番号 459）；4-10、35-45、56-92、108-114、127-146、160-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-382、389-396 および 93-188 （配列番号 460）；18-32、35-82、85-115、119-142、149-172 および 4-36 （配列番号 461）；6-14、20-28、35-55、64-87、100-109、144-149、189-208、210-218、221-227、242-247、254-264、283-297、301-308、310-322、351-358、372-378、383-389、421-432、447-460、537-545、550-558、581-593、595-60

6、645-658、677-688 および 414-503 （配列番号 462）；9-34、47-63 および 37-51 （配列番号 463）；6-22、50-58、73-101、119-128、139-154、167-173、209-217、227-234 および 1-126 （配列番号 464）；10-34、37-44、72-78、87-100、111-117、122-143、177-196、207-229、232-249、255-261、268-278、289-300、315-349、351-358、371-378、386-394、404-466、468-480 および 341-443 （配列番号 465）；16-22、30-35、45-52、54-64、74-84、90-98、120-125、135-148、156-162、166-186、190-199、201-215、226-232、262-270、281-289、322-331、335-340、367-372、379-385、415-426、438-445、455-466、472-479、492-497 および 341-484 （配列番号 466）；4-31、33-66、77-83、90-101、118-135、161-166、168-189、203-209、216-222、231-236、269-277、279-290、298-310、341-347、371-376、380-387、389-395、410-419、446-455、465-471、476-484、513-522、532-537、545-556、560-585、603-610、630-657、660-672、694-704、717-728、738-745、754-766、782-792、794-811、813-819、833-853、901-906、912-917、951-979、985-991、998-1004、1013-1019、1052-1065、1080-1086、1124-1130、1142-1150、1168-1176、1182-1193、1209-1218、1234-1245、1271-1277、1284-1298、1301-1308、1339-1345 および 529-629 （配列番号 467）；21-28、57-71 および 15-46 （配列番号 468）；63-99、101-109、111-137、143-172、175-200 および 11-48 （配列番号 469）；18-32、35-82、85-115、119-142、149-172 および 6-39 （配列番号 470）；67-74、88-94、112-118、127-138、155-169、171-180、183-190、196-205、243-249、260-271、308-344、346-373、381-414、416-457、473-513、515-524、528-535、539-544、556-566、572-580、585-590 および 26-129 （配列番号 471）；17-40、47-66、70-78 および 29-102 （配列番号 472）；4-9、23-41、44-51、58-64、70-86、94-111 および 47-77 （配列番号 473）；4-22、29-48、50-58、62-69、71-78 および 6-35 （配列番号 474）；8-19、31-47、49-58、64-79、84-96 および 7-52 （配列番号 475）；4-17、19-26、41-49、63-87、92-99、113-131 および 9-118 （配列番号 476）；10-37、55-68、71-78、92-98、115-122、131-138、149-158、163-170、172-189、212-219、239-257、259-271、289-302、304-320、322-340、359-366、373-384、400-412、444-453、460-474、485-527 および 186-224 （配列番号 477）；6-13 （配列番号 478）；5-12 （配列番号 480）；6-14 （配列番号 481）；4-10 （配列番号 483）；4-19 （配列番号 486）；9-14 （配列番号 487）；4-44、47-60、65-72、92-98 および 61-95 （配列番号 488）；2-17 （配列番号 489）；19-29、39-45、52-59 および 7-32 （配列番号 490）；6-20、36-44 および 78-97 （配列番号 491）；5-12 および 1-22 （配列番号 492）；17-24、26-41、50-55 および 8-32 （配列番号 493）；7-18 および 13-22 （配列番号 494）；24-32 および 3-28 （配列番号 495）；6-11、14-35、40-56 および 17-35 （配列番号 496）；4-12、17-23、42-53、69-81 および 45-64 （配列番号 497）；4-25、28-34、37-43、59-69、104-114 および 52-117 （配列番号 498）；4-12 および 4-22 （配列番号 499）；4-9 および 1-19 （配列番号 500）；4-22 および 2-19 （配列番号 501）；13-36、48-63、80-101、141-149、165-176、184-198 および 28-54 （配列番号 502）；4-14、21-26 および 21-29 （配列番号 503）；4-26 および 20-36 （配列番号 504）；4-13 および 7-22 （配列番号 505）；7-13、21-34 および 26-54 （配列番号 506）；4-21、25-44、59-68 および 1-92 （配列番号 507）；4-14、26-33 および 12-33 （配列番号 508）；12-31、46-60、87-94 および 1-98 （配列番号 509）；5-14 および 4-22 （配列番号 510）；6-15、34-52 および 14-36 （配列番号 511）；5-18、27-33、40-48 および 17-39 （配列番号 512）；8-17、63-70、89-100 および 21-52 （配列番号 513）；4-18、21-31、51-68 および 34-66 （配列番号 514）；4-9、14-19 および 3-31 （配列番号 515）；4-10、21-30、37-51 および 11-44 （配列番号 516）；4-9、32-38 および 7-22 （配列番号 517）；4-22、29-36、38-47 および 12-43 （配列番号 518）；4-12、14-23 および 26-37 （配列番号 519）；4-11、20-46 および 32-59 （配列番号 520）；4-10 および 1-30 （配列番号 521）；4-28、32-50 および 17-51 （配列番号 522）；14-28 および 2-14 （配列番号 523）；4-25 および 12-40 （配列番号 524）；33-41、43-53 および 16-39 （配列番号 525）；9-16 および 7-18 （配列番号 526）；4-11、24-31 および 18-34 （配列番号 527）；14-20、48-56

、62-69、81-8
7 および 4-56 （配列番号 528）; 8-16 および 13-39 （配列番号 529）; 11-16、26-40
、50-63 および 6-48 （配列番号 530）; 23-34、59-72 および 1-28 （配列番号 531）;
11-16、26-82、95-101、103-113、120-164、179-185、187-194、224-248、255-263、276
-293、296-301、304-312、314-320、351-374、390-398、401-407、420-426、434-444、45
4-475、481-508、521-531、535-549 および 46-77 （配列番号 532）; 6-30、32-53、69-
76、78-86、96-112、121-135、142-175、177-199、201-255、263-269、277-288、290-303
、307-345、353-364、388-403、443-455、462-474、480-485 および 6-30 （配列番号 53
3）; 12-61 および 14-46 （配列番号 534）; 4-12、24-33、39-51、57-63、78-87 およ
び 26-51 （配列番号 535）; 8-15、29-40、48-54 および 33-56 （配列番号 536）; 22-
31、59-69 および 70-100 （配列番号 537）; 12-61 および 12-43 （配列番号 538）; 4
-16、28-39、62-71、85-97 および 54-85 （配列番号 539）; 10-20、23-31、35-42、48-
62 および 30-53 （配列番号 540）; 9-41、46-52、70-85 および 63-89 （配列番号 541
）; 18-34、36-46、71-83、95-101、130-143、149-161 および 96-115 （配列番号 542）
; 4-18、26-66、68-95、100-110、120-135、143-165、168-175、177-198 および 160-176
（配列番号 543）; 4-16、21-34、51-56 および 10-29 （配列番号 544）; 4-23、29-37
、40-70、78-91、98-111 および 89-115 （配列番号 545）; 4-34、56-62 および 36-54
（配列番号 546）; 4-9 および 1-29 （配列番号 547）; 10-22、24-37、52-57、74-81
および 16-69 （配列番号 548）; 4-16、42-70、78-93、95-101、103-111 および 64-88
（配列番号 549）; 4-9、22-48、51-59、64-94、100-124、130-135 および 123-134 （配
列番号 550）; 10-20、27-40、48-57 および 15-58 （配列番号 551）; 24-37 および 12
-30 （配列番号 552）; 30-42、51-56、67-76、79-96 および 22-61 （配列番号 553）;
11-22、28-35 および 18-33 （配列番号 554）; 4-9、13-21、37-42 および 23-36 （配
列番号 555）; 4-12 および 12-22 （配列番号 556）; 39-50、71-89、95-106、126-139
、154-162 および 58-143 （配列番号 557）; 5-26、38-46、54-62、69-81、87-99、103-
117、120-136、138-161、168-189、201-207 および 136-167 （配列番号 558）; 4-21、3
3-39、41-55、61-68、73-98、104-110、121-127、131-156 および 97-115 （配列番号 55
9）; 9-26、36-48 および 21-40 （配列番号 560）; 4-12、26-32 および 12-24 （配列
番号 561）; 4-12、17-23、39-62 および 8-34 （配列番号 562）; 17-41、47-66 および
12-30 （配列番号 563）; 4-11、15-25、33-52 および 1-27 （配列番号 564）; 4-11、
33-40、48-76、96-104 および 84-106 （配列番号 565）; 15-22 および 11-26 （配列番
号 566）; 8-19、44-53、61-71、78-85、97-107 および 49-89 （配列番号 567）; 13-23
、31-44、59-66、84-90、96-110 および 47-147 （配列番号 568）; 4-24、56-73、83-97
、112-132、140-150、161-184 および 111-146 （配列番号 569）; 4-17、19-26、41-48
、63-87、92-99、113-131 および 10-136 （配列番号 570）; 4-11、17-26 および 6-32
（配列番号 571）; 26-38、48-55、72-86、90-107、123-132、134-161、181-187 および
3-19 （配列番号 572）; 4-19、26-35 および 11-46 （配列番号 573）; 5-10、21-38、4
2-70、84-103 および 92-127 （配列番号 574）; 6-17、34-40、42-51、75-85、94-100
および 38-63 （配列番号 575）; 6-13、21-27、29-35、57-64 および 32-63 （配列番号
576）; 4-19、22-48、54-62、73-91、94-109 および 75-98 （配列番号 577）; 9-25 お
よび 12-28 （配列番号 578）; 16-21 および 8-25 （配列番号 579）; 4-24、26-32、45
-55、58-67、76-93、104-111、117-122、128-136 および 33-119 （配列番号 580）; -11
、31-37、56-63、66-84 および 32-58 （配列番号 581）; 6-69、75-87、89-111、149-15
6 および 52-139 （配列番号 582）; 4-13、19-29、49-68 および 24-49 （配列番号 583
）; 19-25、27-33、43-84、86-92、111-118、125-136、138-147 および 95-124 （配列番
号 584）; 20-29、50-56、63-85、89-98、110-128 および 2-29 （配列番号 585）; 4-11
、41-47、62-71 および 7-34 （配列番号 586）; 23-30、48-57、67-72、81-89 および 1
1-31 （配列番号 587）; 14-27、50-62 および 22-57 （配列番号 588）; 4-17、23-37
および 13-33 （配列番号 589）; 5-33、38-57、60-68 および 18-37 （配列番号 590）;
4-19、44-51 および 24-45 （配列番号 591）; 17-40、47-66、70-78 および 67-101 （

配列番号 592）；4-20、24-29、43-55、57-63、74-83、137-157、171-179、181-192、237-243、273-279、300-310、312-321、324-330、366-380、401-417 および 61-120 （配列番号 593）；6-21 および 17-43 （配列番号 594）；11-17 および 9-31 （配列番号 595）；18-28、38-44、53-59、64-74、78-85 および 10-96 （配列番号 596）；12-40、49-58 および 5-49 （配列番号 597）；28-34、46-52、54-68、72-85、95-104 および 66-94 （配列番号 598）；4-14 および 1-25 （配列番号 599）；4-18、30-37、51-65、83-89、99-105、108-136 および 24-98 （配列番号 600）；26-34、36-44、68-78、85-92、96-101、127-134、141-148、156-166、186-192、244-256、281-287、291-301、308-316、321-343、368-382、385-391、394-404、414-429、453-465、471-489 および 147-240 （配列番号 997）；10-18、26-48、58-68、72-78、94-105、115-130、155-164、170-177、179-185、201-219、243-260、267-277、295-302、350-376、398-403、429-437、451-462、471-478、504-512、563-568、570-583、589-594、614-629、1-123 および 161-546 （配列番号 998）；10-20、35-45、59-93、163-168、190-196、200-210、233-261、270-279、306-329、331-353、363-381、388-394、399-425、443-460、462-474、477-498、506-516、522-542、546-559、570-577、100-301 および 446-518 （配列番号 999）；4-13、28-34、52-71、78-90、118-140、147-156、167-187、264-275、286-292、305-310、328-334、340-346、351-362、31-117 および 165-354 （配列番号 1000）；38-45、76-84、91-103、111-118、147-162、166-177、187-201、208-215、242-249、267-274、295-301、309-322、18-100 および 111-296 （配列番号 1001）；4-9、25-39、41-47、70-78、82-103、106-140、152-188、192-198、200-207、211-217、232-251、271-277、285-299、307-314、323-335、344-370、376-382、388-398、417-422、428-446、448-456、462-468、494-504、526-533、565-573、199-383 および 454-579 （配列番号 1002）；10-27、50-87、94-109、115-128、134-152、155-169、175-193、196-213、216-233、235-251、259-270、272-283、293-303、311-318、327-339、348-374、380-386、392-402、421-426、432-450、452-460、466-472、498-508、530-537 および 206-363 （配列番号 1003）；9-16、25-31、48-86、90-101、109-127、131-147、150-187、189-195、204-211、213-226、237-248、250-261、271-281、289-296、305-317、326-352、358-364、370-380、399-404、410-428、430-438、444-450、476-486、508-515、547-555、1-118、208-283 および 494-564 （配列番号 1004）；31-37、57-66、73-97、99-117、119-137、141-149、157-172、179-185、190-196、203-212、216-224、226-238、240-251、261-271、279-286、295-307、316-342、348-354、360-370、389-394、400-418、420-428、434-440、466-476、498-505、537-545、1-98、233-351 および 423-538 （配列番号 1005）；27-37、44-58、66-80 および 5-70 （配列番号 1006）；4-32、35-69、92-98、113-137、168-190、224-235、269-277、279-289、322-329、370-376、380-387、389-395、411-420、442-457、463-473、476-487、510-521、531-554、561-567、570-585、604-610、612-624、632-651、660-672、690-702、718-730、738-745、782-809、813-820、823-829、844-854、901-906、911-917、959-967、985-991、997-1006、1010-1019、1036-1045、1053-1059、1079-1086、1124-1132、1137-1150、1168-1180、1182-1193、1209-1214、1216-1226、1231-1245、1271-1277、1290-1298、1301-1307、1339-1345、22-86、138-260 および 490-641 （配列番号 1007）；37-43、50-57、65-82、86-109、123-129、141-150、152-157、166-172、179-203、209-241、249-296、298-307、312-326、329-335、341-348、364-377、379-399、401-409、411-417、420-425、438-444、461-466、473-480、497-505、522-534、541-550、586-597、608-614、622-632、660-666、679-694、697-706、708-731、737-772、784-789、810-825、837-873、882-895、901-928 および 214-233 （配列番号 1008）；10-16、18-27、41-61、81-90、133-142 および 43-118 （配列番号 1009）；21-47、50-69、83-89、113-120、129-146、152-158、160-189、204-225、235-249、251-263、265-275 および 107-140 （配列番号 1010）；7-12、16-24、28-46、61-68、79-85、87-93、95-102、108-123、148-164、166-172、177-202、205-215、231-246、254-261、267-273、280-294、309-315、322-329、337-342、345-351、386-394、406-413、449-455、473-480、490-497、501-508、532-539、576-583、623-629、657-665、681-708、715-722、751-757 および 584-613 （配列番号 1011）；10-26、

52-88、94-109、115-172、175-189、196-210、215-232、244-252、260-270、272-283、293-303、311-318、327-339、348-374、380-386、392-402、421-426、432-450、452-460、466-472、498-508、530-537、569-577 および 258-365 （配列番号 1012）；25-46、59-65、68-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545、568-575 および 245-271 （配列番号 1013）；4-19、21-29、61-68、87-95、103-113、145-154、157-170 および 10-76 （配列番号 1014）；4-18、28-36、41-65、69-84、96-103、106-115、118-124、126-132、148-156、169-181、187-194、221-227 および 1-63 （配列番号 1015）；5-33、67-78、122-129、141-150、172-185、201-209、217-223、235-252、303-316、355-368、383-389、400-406、411-420、426-437、445-451、459-467、479-496、512-517、523-530、535-562、577-584、590-605、610-632、644-654、663-669、680-686 および 309-334 （配列番号 1016）；31-38、73-84、97-121、124-135、141-146、156-170、174-191、205-210 および 85-153 （配列番号 1017）；24-30、49-69、71-111、113-127、133-145、153-169、172-203、220-236、247-254、256-267、277-287、295-302、311-323、332-345、348-358、364-370、376-386、405-410、416-434、436-444、450-456、482-492、514-521、548-561 および 243-286 （配列番号 1018）；4-10、22-31、39-53、85-94、102-110、130-137、143-149、154-161、174-179、184-190、197-203、206-212、220-227、240-248、251-265、267-286、297-310、338-357、365-370、373-382 および 260-345 （配列番号 1019）；9-48、54-71、84-92、114-145、160-188、190-200、216-236、243-255、261-268、281-304、315-322、330-336、342-351、370-380、383-393、400-408、412-420、436-442、452-459、473-480、501-512、518-525、532-541 および 1-94 （配列番号 1020）；50-59、66-81、90-126、129-185、187-205、213-219、228-240、254-266、268-279、289-299、307-314、323-335、344-370、376-382、388-398、417-422、428-446、448-456、462-468、494-504、526-533、565-573 および 275-374 （配列番号 1021）；5-14、61-74、91-99、110-116、119-136、138-149、159-169、188-194、205-227、236-244、249-256、294-305、321-342、350-364、373-378、385-392、404-420、422-430、462-470、491-500、513-520、583-591、617-638、652-663、674-680、684-698、709-718、745-753、757-763、781-788、835-841、844-854、861-869、882-890、898-916、934-940、946-952、979-990 および 443-534 （配列番号 1022）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、188-212、214-221、262-272、287-293、323-331、360-372、374-380、402-411、421-429、438-443、462-473、477-486、523-528、530-547、57-155 および 324-404 （配列番号 1023）；11-36、43-59、62-70、78-90、159-165、176-188、197-202、206-213、220-225、234-251、258-275、286-293、300-311、329-337、352-361、363-369、383-396、399-417、420-432、451-466、472-478、504-526、546-552、558-566、576-583、591-609、621-628、642-650、657-663、676-681、692-706、713-724、734-753、763-778、787-807、819-825、57-82 および 445-461 （配列番号 1024）；14-26、38-46、50-57、76-87、89-104、107-112、123-134、136-142、148-162、173-194、200-206、208-216、226-233、243-256、264-307、338-343、351-359、366-376 および 133-157 （配列番号 1025）；13-19、30-37、46-60、75-82、100-105、109-115、134-140、146-161、186-192、199-205、207-215、223-230、254-260、281-289、297-311、344-352 および 251-352 （配列番号 1026）；5-16、19-24、43-54、56-89、104-122、126-139、144-157、165-202、232-244、252-265、272-277、281-287、289-300、308-320、344-355、364-390、396-402、408-418、437-442、448-466、468-476、482-488、514-524、546-553、585-593、284-400 および 486-600 （配列番号 1027）；21-27、29-46、50-58、60-70、76-98、100-110、116-122、124-130、145-166、170-188、199-209、214-221、229-236、244-259、270-305、308-314、319-329、348-355、376-383、396-442、446-456、461-466、479-485、513-524、528-533、539-546、556-563、574-585、595-602、604-616、618-625、630-647、649-656、662-674、680-686、689-700、716-739 および 586-630 （配列番号 1028）；4-19、31-49、82-88、92-98、111-141、146-15

3、161-172、174-197、199-214、218-226、233-239、242-250、256-266、279-293、298-309、321-331、338-345 および 223-248 （配列番号 1029）；24-41、54-61、63-77、83-91、100-111、116-121、128-133、139-146、153-164、166-176、212-242、255-266、269-275、277-285、290-299 および 144-277 （配列番号 1030）；4-29、33-47、93-109、117-125、152-168、175-180、213-219、224-234、261-267、270-284、321-326、328-342、359-365、383-389、401-407、417-424、471-478、491-497、532-537、545-555、569-583、646-652、688-694、711-718、735-745、794-803、813-823、834-839、851-857、860-867、874-882、895-900、902-910、917-923、933-940、948-955、960-966、1001-1007、1045-1053、1058-1066、1087-1101、1103-1114、1130-1139、1141-1149、1155-1166、1192-1198、1211-1219 および 549-657 （配列番号 1031）；13-48、57-63、73-81、89-103、107-114、119-125、130-140、146-167、175-186、202-210、212-220、233-239、255-270、272-286、288-301 および 10-23 （配列番号 1032）；5-41、48-56、75-81、86-93、100-111、126-134、150-156、168-188、209-236、250-257、260-274、291-305、311-335、337-344、373-379、393-406、423-450、461-467 および 105-135 （配列番号 1033）；8-16、37-88、105-117、141-169、172-178、189-197、210-217、243-249、253-260、269-282、293-299、315-332、363-373、378-401、406-415、417-423、454-460、465-471、503-510、515-521、538-576、578-616、619-625、636-643、651-669、671-686、691-698、719-726、734-748、762-778、782-795、799-810、821-845、894-908、917-925、937-943、946-967、969-975 および 444-479 （配列番号 1034）；31-45、47-55、68-82、87-100、103-108、112-117、134-140、157-163、166-175、178-185、197-206、213-219、234-244、265-272、280-289、292-305、312-317、322-328、335-344、349-356、361-372、376-383、399-421、426-444、455-475、490-495 および 1-84 （配列番号 1035）；4-10、43-53、64-100、116-123、135-141、145-154、164-194、202-211、233-242、250-259、280-291、293-314、318-323、330-338、366-379、381-387、397-404 および 70-188 （配列番号 1036）；4-13、20-28、33-49、61-70、76-94、100-146、151-163、175-182、202-212、218-225、241-252 および 12-53 （配列番号 1037）；12-46、49-64、81-97、103-108、119-140、150-173、179-193、196-213、215-223、225-235、238-253、259-264、267-274、278-284、292-305、314-321、340-346 および 26-49 （配列番号 1038）；18-23、28-50、100-150、157-186、197-203、219-231、233-240、257-280 および 10-45 （配列番号 1039）；10-16、29-49、59-73、79-118、154-169、178-192、204-209、216-224、231-242、250-256、269-275、290-311、319-325、329-339、354-365、371-378、436-444、476-485、507-516、519-525、540-547、556-573、583-591、598-604、606-620、623-629、638-648、653-660、663-684、699-704、707-712、718-747、759-765、777-787、790-797、802-808、826-836、841-853、868-876、879-887、891-898、909-916、922-934、936-947、972-994、1022-1029、1054-1070、1084-1090、1104-1115、1121-1127、1146-1155、1157-1174、1194-1200、1207-1215、1233-1253、1261-1273、1286-1307、1333-1341 および 1054-1156 （配列番号 1040）；14-26、28-37、40-49、58-78、89-95、107-118、125-132、135-142、155-161、175-185、195-213、215-225、233-241、248-254、263-271、294-323、334-340、345-351、355-368、371-394、401-410、419-424、449-456、463-469、483-496 および 113-187 （配列番号 1041）；10-35、52-116、133-143、149-170、176-184 および 94-134 （配列番号 1042）；4-10、13-19、31-39、57-72、92-103、109-122、126-144、168-174、179-192、234-245、257-262、36-62、157-180 および 190-270 （配列番号 1043）；4-29、36-52、60-68、70-90 および 5-73 （配列番号 1044）；5-12、22-56、58-63、69-82、140-146、175-180、204-212、240-248、276-283、307-312、324-329、335-353、372-385、403-412、436-443、448-464、468-474、476-483、503-514、566-573、590-597、601-611、619-626、630-639、647-655、666-679、689-697、707-719、721-728、761-769、783-789、797-803、806-812、845-853、864-870、893-904、917-923、949-956、967-985、1005-1021、1027-1034、1059-1065 および 1-335 （配列番号 1045）；4-16、18-28、48-55、67-75、81-87、94-100、108-124、139-147、150-156 および 110-136 （配列番号 1046）；4-22、28-37、39-46 および 28-38 （配列番号 1047）；4-10、13-19、27-34、40-103、106

-113 および 79-100 （配列番号 1048）;11-23 （配列番号 1049）; 4-10、19-25、45-51、64-75、79-89 および 73-96 （配列番号 1050）; 4-22、29-36、38-47 および 21-44 （配列番号 1051）; 8-20、39-44 および 26-42 （配列番号 1052）; 8-19、31-47、49-58、64-79、84-96 および 16-50 （配列番号 1053）; 20-26、31-37 および 4-13 （配列番号 1054）; 4-10、16-32、34-42、60-66 および 7-25 （配列番号 1055）; 4-9、23-45 および 8-44 （配列番号 1056）; 4-19、34-40、53-81、103-117、122-187 および 22-51 （配列番号 1057）; 4-24 および 1-30 （配列番号 1058）; 2-27 （配列番号 1059）; 4-18 および 9-44 （配列番号 1060）; 4-17、19-26、41-49、63-87、92-99、113-131 および 6-105 （配列番号 1061）; 6-12 および 9-32 （配列番号 1062）; 4-44、49-62 および 22-65 （配列番号 1063）; 20-28、34-40 および 1-14 （配列番号 1064）; 4-29、35-57 および 17-43 （配列番号 1065）; 14-29 および 24-35 （配列番号 1066）; 4-19、31-47、62-73、76-83、87-93、99-106 および 10-38 （配列番号 1067）; 4-10、12-26 および 1-28 （配列番号 1068）; 16-30、38-45、55-61、69-75、131-141、159-165、169-179、182-191、206-214、230-245、252-262、272-280、299-305、328-339、362-370、372-378、388-393、401-409 および 148-226 （配列番号 1203）; 13-18、24-33、36-49、69-79、93-101、113-119、129-136、139-164、167-175、182-193、195-217、224-231、282-293、336-345、351-358、373-378、382-387、407-415、441-447、451-459、461-470、479-485、499-526、533-544、559-569、572-581、583-592、598-609、613-624、632-649、654-660、666-694、700-706、712-722、738-752、771-778、800-816、824-839、847-864、879-885、918-925、927-946、957-967、971-999、1006-1014、1018-1037、1046-1055、1057-1071、1090-1098、1104-1113、1115-1128、1181-1187、1193-1202、1205-1211、1223-1234、1240-1248、1259-1265、1273-1281、1289-1301、1336-1343、1346-1352、1356-1363、1365-1378、1382-1391、1401-1408、1416-1423、1433-1443、1450-1455、1461-1467、1475-1481、1486-1493、1-14 および 1115-1214 （配列番号 1204）; 6-11、31-53、69-84、86-93、102-108、112-121、135-145、157-177、185-202、208-226、232-241、244-251、260-289、306-316 および 199-267 （配列番号 1205）; 4-25、36-41、44-49、68-78、83-89、95-102、113-124、137-142、163-175、179-185、209-218、233-244、250-261、279-288、308-322、330-336 および 49-119 （配列番号 1206）; 4-24、42-50、57-75、101-107、109-131、153-161、180-190、214-223、226-240、248-265、197-220 および 252-267 （配列番号 1207）; 4-24、56-62、111-117、125-130、138-143、153-167、169-175、195-204、207-217、234-250、284-298、303-308、314-326、351-356、359-371 および 15-111 （配列番号 1208）; 4-31、58-64、74-80、88-94、116-127、131-138、141-149、1-63 および 105-163 （配列番号 1209）; 4-9、15-26、33-40、57-68、91-108、112-124、132-152、158-168、186-213、228-236、253-269、276-283 および 203-222 （配列番号 1210）; 4-18、31-48、50-61、81-88、103-110、114-121、143-152、154-164、176-194、199-210、217-225、234-240、245-254、264-279 および 138-153 （配列番号 1211）; 4-20、35-41、51-61、76-88、107-115、122-128 および 13-108 （配列番号 1212）; 4-18、25-31、41-46、61-70、79-85、126-133、135-141、166-172、175-181、191-199、208-217、250-258、261-273、312-320、370-376、385-394、401-409、411-416、431-445、457-478、531-543、560-567、575-593、607-615、625-633、679-689、733-740、746-752、157-219 および 432-508 （配列番号 1213）; 4-28、47-53、58-64、88-97、124-129、136-141、146-167、174-184、187-193、195-203、205-220、231-237 および 64-92 （配列番号 1214）; 7-39、44-56、60-65、83-99、117-132、142-148、162-179、185-203、213-231、239-245、248-259、288-295、330-335、370-381、391-396、401-407、443-462、472-492、505-512、521-530、549-557、562-577、647-653、660-666、673-680、695-703、710-717、729-734、745-751、756-766、769-778、787-794、812-819、825-834、55-76 および 667-736 （配列番号 1215）; 5-11、21-27、48-56、64-73、75-85、110-117、124-130、132-138、145-163、165-171、186-198、231-239、246-254、265-270、289-296、312-322 および 100-124 （配列番号 1216）; 16-24、26-63、66-77、91-97、100-111、148-169、182-188、205-212、223-230、235-244、264-272、291-297、305-312 および 252-

296 （配列番号 1217）；4-17、19-31、34-44、47-59、87-93、99-105、113-119、124-137、139-146、150-163、165-175、185-191、197-214、222-227、235-246、257-270、274-279 および 85-152 （配列番号 1218）；4-20、40-52、74-81、110-117、123-138、144-150、163-181、185-195、199-232、234-248、269-277、280-286、301-314、324-329 および 33-55 （配列番号 1219）；4-19、33-55、67-74、78-84、91-105、109-117、132-138、167-176、190-196、202-207、210-217 および 151-162 （配列番号 1220）；4-14、20-26、28-37、77-84、89-94、114-123、174-180、200-208、222-239、241-251、263-271、276-282、291-302、330-335、374-390、392-400、432-441、447-454、462-467、487-501、516-526、530-537、550-566 および 77-110 （配列番号 1221）；16-23、25-31、42-48、57-75、81-95、108-118、124-151、153-170、178-185、190-201、216-222、230-260、290-297、300-307、312-318、326-334、348-363、365-385 および 89-142 （配列番号 1222）；41-50、52-70、80-91、123-131、136-143、146-158、167-178、207-213、228-235、242-264、274-288、302-307、335-347、349-355 および 59-203 （配列番号 1223）；5-14、21-31、42-71、76-103、111-119、123-132、138-144、167-188、194-200、205-212、230-246、253-260、263-269、275-294、300-319、330-343、349-354 および 335-347 （配列番号 1224）；6-14、18-57、67-81、87-97、104-109、115-122、125-139、147-156、178-188、193-199、211-216、221-235、265-287、293-300、312-323、330-352、369-379、385-390、392-404、408-420、437-457、471-483、489-494、501-509、525-535、547-554 および 410-444 （配列番号 1225）；4-18、55-82、87-100、105-117、145-150、168-175、183-189、198-203、228-235、247-256、277-283、293-301、308-321、337-362、373-379、392-397、427-434、457-463、502-510、539-552、560-566、615-629、99-226 および 566-643 （配列番号 1226）；4-27、59-75、83-88、95-105、112-120、128-144、164-169、200-205、220-226、237-242、253-259、264-270、1-103 および 124-232 （配列番号 1227）；12-42、69-77、103-109、120-128、149-157、161-166、179-197、201-218、238-248、253-261、266-272、278-286、307-314、138-216 および 272-287 （配列番号 1228）；4-26、28-43、50-56、62-67、103-109、121-130、155-163、173-179、197-202、208-215、221-233、258-267、296-305、308-314、321-328、41-91 および 179-200 （配列番号 1229）；4-15、23-32、48-55、61-67、86-98、102-111、124-130、137-157、166-171、178-186、193-200、218-232、236-241、246-264、274-288、291-310、338-346、348-359、389-395、402-414、416-428、430-443、445-451、455-469、473-484、489-499、501-509、511-525、534-542、556-561、579-593、601-621、625-637 および 475-513 （配列番号 1230）；23-30、33-50、53-59、106-114、126-132、140-146、171-180、196-204、224-240、242-254、262-272、274-282、288-296、326-332、341-352、378-387、394-407、412-418、431-464、489-496 および 88-176 （配列番号 1231）；4-35、43-52、60-79、93-100、120-139、146-154、157-171、208-226、234-247、265-271、273-283、292-298、309-323、330-339、355-382、396-409、445-453、455-465、484-505、512-525、528-535、547-576、584-594 および 488-559 （配列番号 1232）；5-28、34-41、47-54、79-100、112-117、122-127、130-139 および 43-96 （配列番号 1233）；4-23、25-38、45-50、68-77、105-113、149-156、177-188、197-208、222-229 および 84-145 （配列番号 1234）；11-16、19-32、37-43、62-69、72-80、82-93、97-128、133-142、156-166、179-193、199-205、209-216、239-256、269-278、295-325、332-349、369-379、6-26 および 347-362 （配列番号 1235）；4-10、17-28、39-48、67-82、93-100、122-128、144-153、177-184、196-208、263-285、289-295、297-310、353-359、367-377、389-409、413-421、426-433、436-442、445-451、453-459、468-475、477-488、506-526、544-554、562-611、639-650、678-692、697-706、718-724、733-744、746-754、766-782、789-796、808-822、831-843、847-856、861-868、887-902、931-937、939-951、957-964、970-976、997-1003、1017-1024、1033-1039、1048-1054、1060-1066、1075-1083、1092-1130、1136-1152、1168-1176、1210-1221、1228-1238、1242-1247 および 934-1001 （配列番号 1236）；73-86、88-95、113-118、166-178、223-230、243-280 および 202-216 （配列番号 1237）；16-22、40-46、51-62、77-83、93

-106、116-124、127-138、151-158、162-177、185-207、211-220、223-234、261-269、271-280、309-317、339-350 および 50-127 （配列番号 1238）；11-26、36-42、74-85、88-101、106-121、137-156、186-198、203-224、226-254、295-308、311-318、327-355、373-385、417-443、445-464 および 95-163 （配列番号 1239）；5-11、16-23、34-43、48-56、71-83、89-96、101-110、138-162、164-180、189-195、204-214、222-227、229-250、255-261、272-278 および 19-90 （配列番号 1240）；13-19、26-53、67-73、76-82、87-102、112-121、123-148、151-156、162-170、175-186、199-209、211-217、230-244、251-287、300-305、368-374、403-415、418-424 および 339-446 （配列番号 1241）；4-19、22-30、59-73、84-92、97-117、128-140、165-173、224-234、245-255、276-284、302-309、323-330、349-355、364-376、380-385、391-402、404-415、424-432、437-446、449-477、484-499、516-526、537-544、550-555、562-568、573-601、616-623、653-663、681-718、720-728、762-771、779-799、801-806、814-820、827-835、851-870、899-906、950-957、973-990、995-1005、1036-1052、1071-1077、1086-1098、1147-1152、1167-1194 および 866-789 （配列番号 1242）；27-55、57-64、66-75、135-142、172-178、191-197、229-235、241-246 および 184-217 （配列番号 1243）；4-24、33-39、55-83、91-114、126-132、137-159、164-189、202-224、232-238、241-253、259-282、285-308、310-335、359-364、371-388 および 113-128 （配列番号 1244）；6-28、54-59、103-114、122-130、145-153、167-175、184-190、193-204、207-212、215-223、282-289、291-300、315-321、327-339、347-354 および 10-103 （配列番号 1245）；14-37、52-57、73-85、96-113、124-136、142-148、150-157、166-172、182-194、199-215、217-224 および 64-160 （配列番号 1246）；4-18、20-33、59-77、93-100、120-129、131-137、140-146、148-158、166-172、185-191、243-249、253-258、295-307、327-333、345-370、387-394、425-432、483-489、491-501、521-527、538-553、560-570、576-582、629-637、649-658 および 406-431 （配列番号 1247）；9-17、34-39、41-59、71-84、86-98、148-169、177-187、194-203、207-214、222-228、235-258、265-273、286-296、300-307、316-328、338-361、367-375、394-401、407-418、425-434、480-495、502-522、544-560、568-575、584-592、600-622、636-641、661-667、669-690、700-707、719-731、733-739、745-750、767-776、784-791、795-811、840-846、853-866、664-745 および 793-856 （配列番号 1248）；19-54、86-91、98-105、109-124、126-136、145-150、173-178、196-204、212-224、229-239、246-252、279-299、307-313、323-329、337-345、349-361、382-393、399-406、416-421 および 404-429 （配列番号 1249）；20-26、66-71、84-97、105-111、122-137、145-165、170-185、204-210、230-242 および 64-158 （配列番号 1250）；4-16、28-69、72-85、87-99、101-123、128-136、140-159、161-173、185-205、207-220、227-240、242-252、274-280、290-296、301-326、356-379、399-453、461-473、485-498、501-525、527-574 および 117-132 （配列番号 1251）；4-11、37-52、56-64、71-82、89-96、108-116、122-137、144-162、165-182、184-194、228-237、252-267、289-296、473-487、489-503、511-516、527-545、553-570、584-593、604-611、629-638、640-649、684-696 および 536-549 （配列番号 1252）；21-37、81-97、119-127、130-143、158-163、175-180、219-230、245-256、265-273、293-299、319-327、425-434、472-485、493-498、508-513、552-557、562-570、574-580、588-594、597-604、631-636、640-646、667-680、699-718、725-747 および 168-235 （配列番号 1253）；4-11、19-29、51-56、65-73、85-98、109-121、125-135、145-161、171-177、204-219、223-228、252-258、262-268、286-313、315-325、327-332、345-352、395-410、429-435、443-451、455-463、465-475、481-487、516-522、549-562、585-591、598-605、607-614、643-651、673-682、690-696、700-705、725-734、738-744、758-765、769-779、781-792、830-844、847-853 および 700-722 （配列番号 1254）；10-40、68-91、95-104、140-152、158-170、185-191、196-201、205-219、240-246、249-256、262-268、274-280、293-313、315-320、326-332、338-358、402-453、457-466、476-516 および 31-94 （配列番号 1255）；10-34、41-47、50-66、73-92、100-107、121-127、133-139、146-155、159-175、184-191、223-230、238-247、273-286、300-310、328-336、352-358、365-372、376-409、415-423、446-452、459-465、4

71-484、509-522、532-540、543-554、586-598、600-610、617-632、670-689、695-706、711-727、741-746、752-760、772-835、843-882、890-933、958-973、991-1022、1024-1048、1053-1070 および 277-365 （配列番号 1256）；4-31、56-70、77-96、112-117、124-137、139-155、160-169、176-193、228-234、237-257、271-288、317-322、337-371、373-391 および 317-353 （配列番号 1257）；4-14、20-28、30-52、54-62、76-84、94-100、125-132、140-181、185-191、208-222 および 181-199 （配列番号 1258）；9-46、53-59、74-80、82-93、97-103、111-117、130-142、152-161、188-197、236-251、264-271、285-295、307-340、343-394、397-412、416-436、440-472、497-527、540-548、561-566、573-583、591-598、607-616、624-631、639-649、669-675、683-689、694-718、728-736、756-771、782-803、814-829、831-871、873-879、882-897、900-912、920-928、940-953、963-998 および 243-318 （配列番号 1259）；5-16、24-30、34-39、45-51、59-72、80-86、100-108、116-123、133-140、148-162、176-181、184-211、219-228、233-242、257-278、300-310、320-338、340-345、352-360 および 226-320 （配列番号 1260）；5-12、51-58、61-74、95-112、124-137、153-158、163-189、192-204、209-236、240-250、255-273、304-317、320-326、334-348、350-356、360-378、384-416、439-457、465-470、488-493、496-505、531-541、548-557、579-587、593-601、616-647、649-659、679-685、693-702、705-713、715-734、737-743、751-758、763-779、781-788、791-801、856-862、882-896、903-914 および 38-55 （配列番号 1261）；8-34、51-57、68-76、79-95、110-116、127-140、142-154、162-172、174-202、214-220、228-239、292-306、314-320、322-329、337-344、356-371、374-380、382-393、416-421、424-433、444-453、461-468、470-478、485-490、497-503、511-519、537-543、555-564、566-579、588-594、603-609、615-627、634-640、647-659、663-689、699-710、728-735、739-748、750-756、764-769、776-788、418-441 および 511-591 （配列番号 1262）；12-19、21-30、32-39、43-49、55-68、76-87、97-104、114-123、130-141、153-168、179-205、207-216、218-226 および 223-239 （配列番号 1263）；8-34、72-121、128-141、153-172、174-216、221-256、261-294、307-315、332-349、354-370、372-435、452-457、461-477、487-492、503-509、511-520、537-549、559-565、568-582、584-591、593-602、607-617、625-638、655-674、681-687、696-703 および 254-268 （配列番号 1264）；4-13、23-40、79-98、106-124、126-149、154-161、163-176、178-187、199-226、232-254、256-276、297-304、308-326、329-338、364-373、384-399、404-432、439-499、502-518、523-544、557-568、571-582、584-590、603-617、621-627、633-639、641-651、653-663、675-684、686-699、705-729、736-781 および 522-597 （配列番号 1265）；5-45、49-62、85-99、114-122、136-148、151-171、198-211、253-260、278-287、297-303、309-314、318-324、326-336、348-363 および 1-115 （配列番号 1266）；5-13、22-33、88-95、132-144、160-166、189-202、210-223、253-258、269-282、286-294、83-98 および 244-269 （配列番号 1267）；18-25、29-38、72-95、97-107、110-139、144-152、155-161、174-182、198-203 および 44-56 （配列番号 1268）；5-14、17-23、29-50、52-64、72-98、109-115、120-135、137-145、152-1
58、167-175、178-185、210-234、241-255、258-271、276-281、290-303、307-312 および 10-34 （配列番号 1269）；5-32、50-56、62-70、78-84、97-121、132-171、177-182、188-195、204-214、241-250、267-274、276-281、292-309、311-320、333-344、349-361、375-395、398-405 および 383-400 （配列番号 1270）；4-10、16-26、59-80、82-93、97-115、117-131、148-160、169-182、184-210、217-234、241-254、256-263、265-276、306-312、344-350、384-395、400-409、416-423、428-440、449-465、496-504、517-555、335-360 および 427-541 （配列番号 1271）；4-20、48-91、96-115、134-142、171-187、197-217、222-242、246-255、264-270、277-289、305-320、338-352、354-373 および 21-130 （配列番号 1272）；6-23、25-53、61-76、83-92、107-121、147-166、186-201、207-215、243-251、264-274、282-326、333-348、357-366、371-380、401-423、432-465、471-477、481-490、500-506、512-525、540-560、583-603、605-612、615-626、647-656、661-681、687-693、713-722 および 587-614 （配列番号 1273）；4-9、15-21、28-

35、39-54、59-73、76-86、92-108、120-134、136-142、145-161、209-217、220-228、236-249、258-267、275-282、293-304、306-327、330-340、346-352、354-360、368-383、386-392、401-413 および 97-175 （配列番号 1274）；4-11、20-30、47-66、72-97、108-117、119-129、142-163、211-219、224-237、243-249、251-263、270-288、295-305、311-316、326-333、341-346、367-375 および 301-378 （配列番号 1275）；22-30、38-45、62-68、78-90、96-103、107-114、118-127、134-148、150-173、179-193、195-200、205-219、221-234、239-248、250-280、282-296、308-325、334-351、363-389、425-432、438-443、468-481、488-495、499-517、570-593、602-610、613-621、629-637 および 536-559 （配列番号 1276）；12-23、26-35、51-63、72-78、86-91、135-140、183-190、201-209、211-219、241-247、260-266、272-281、295-301、329-335、339-345、355-366、387-402、428-445、453-459、503-517、519-527、531-538、546-553、560-569、3-131 および 232-331 （配列番号 1277）；8-13、25-35、51-56、72-78、86-91、135-140、183-190、201-209、211-219、241-247、260-265、272-281、295-301、329-335、339-345、355-366、387-402、428-445、453-459、503-512、519-529、531-538、546-553、560-569、1-145、160-183、212-334 および 376-400 （配列番号 1278）；5-17、62-71、73-116、118-131、137-144、151-158、160-167、169-175、181-190、193-210、212-222、231-262、273-280、300-329、341-358、363-368、394-400、403-409、416-427、450-457、464-470、478-484、499-511、513-529、544-554、558-565、573-589、597-604 および 335-348 （配列番号 1279）；4-18、38-46、52-60、65-79、93-115、123-131、144-154、168-183、191-196、201-223、225-236、250-263、273-278、289-317、328-338、357-373、384-399 および 159-248 （配列番号 1280）；11-39、43-52、57-69、72-98、112-142、147-154、159-165、167-178、198-210、213-227、244-250、257-266、268-286、295-301、305-311、318-338、340-346 および 262-323 （配列番号 1281）；4-9、17-23、40-49、57-70、72-87、92-121、124-133、135-146、158-164、173-195、204-213、215-221、230-246、250-257、260-273、280-298、304-309、311-328、336-343、362-371、373-406、409-418、433-446、450-456、490-496、503-513、526-542、548-563、569-592 および 185-212 （配列番号 1282）；4-17、23-34、36-44、53-62、72-85、87-92、110-115、118-123、129-150、155-168、172-180、191-197、205-211、213-223、225-233 および 176-201 （配列番号 1283）；8-26、33-44、52-72、78-96、145-151、154-171、204-212、223-230、236-251、261-272、280-341、365-374、385-394、417-423、434-447、456-486、494-500、509-519、530-546、556-566、568-579、581-603 および 300-322 （配列番号 1284）；5-11、14-21、26-45、52-67、71-79、82-97、104-144、151-159、183-189、194-205、211-223、241-252、265-273、275-280 および 93-116 （配列番号 1285）；13-20、55-72、102-109 および 10-107 （配列番号 1286）；5-14、16-22、38-45、51-59、61-78、94-102、133-142、153-160、187-195、208-221、240-254、256-262、270-275、281-287、294-299、338-354、356-364、369-378、446-452、506-515、557-564、576-599 および 132-242 （配列番号 1287）；4-29、41-57、66-75、86-93、96-102、109-116、124-131、164-171、188-194、199-208、214-231、289-295、305-310、314-319、336-351、362-368、389-399、403-412、422-433、435-441、444-461、463-469 および 250-326 （配列番号 1288）；4-16、46-56、59-73、85-94、97-105、127-144、160-166、188-194、233-238、245-250、270-275、286-291 および 59-76 （配列番号 1289）；5-33、58-64、78-116、119-127、139-160、171-190 および 33-56 （配列番号 1290）；6-11、19-39、50-56、60-66、83-133、135-167、195-216、226-260、271-319、327-339、342-355、362-368、373-394 および 170-191 （配列番号 1291）；4-37、45-51、106-119、132-138、150-156、160-171、176-182、193-203、207-215、222-229、237-244、253-261、296-372、403-409、416-422、440-449、451-460、471-485、504-510、538-551、560-569、573-582、585-597、606-617、632-646、658-666、668-676、685-694 および 552-658 （配列番号 1292）；16-32、53-79、81-96、102-111、124-130、145-152、159-168、176-189、206-231、236-244、251-258、286-292、304-310、315-326、351-361、383-390、392-398、405-411、430-436、456-464、470-480、482-496、505-513、531-540、546-558、583-589、601-607、621-634、638-644、667-6

73、681-687、693-702、721-733、737-744、747-757、760-767、772-789、796-807、818-823、846-852、856-866、868-880、882-890、913-919、923-929 および 14-34 （配列番号 1293）；19-42、55-67、75-95、144-156、168-175、183-189 および 98-109 （配列番号 1294）；7-17、22-27、34-61、88-97、110-117、152-159、175-191、202-213、220-232、267-285、296-315、341-347、376-392、400-408、421-430、453-462、464-470、478-485 および 199-269 （配列番号 1295）；27-44、71-80、114-123、127-140、149-167、175-188、191-202、205-217、222-227、270-276、297-302、308-318、324-332、349-368、370-376、382-393、432-441、445-459、472-481、489-496 および 3-25 （配列番号 1296）；16-49、57-63、84-92、100-120、124-130、160-183、189-200、202-209、236-244、263-280、283-334、341-346、377-389、405-423、452-458、485-493、505-513、518-530、547-559、568-579、595-601、619-625、638-649 および 474-504 （配列番号 1297）；4-18、21-30、43-54、76-83、85-106、116-122、124-160、180-185、198-204、206-222、230-241、258-263、270-302、325-332、359-371、374-386、391-402、411-417、435-443、458-485 および 376-395 （配列番号 1298）；17-26、28-34、54-62、83-93、108-114、119-125、151-164、175-187、197-222、224-232、234-250、265-270、276-313、315-342、373-383 および 132-153 （配列番号 1299）；25-42、47-53、55-80、86-113、116-126、128-135、151-159、167-174、179-188、207-221、226-248、257-266、269-279、297-304、312-325 および 144-155 （配列番号 1300）；16-26、61-71、75-85、95-113、126-163、175-184、202-246、286-291、293-302、320-349 および 57-76 （配列番号 1301）；4-19、29-36、48-59、92-103、117-139、154-164、190-201 および 87-113 （配列番号 1302）；43-51、98-108、123-130、149-159、168-179、182-188、201-207、231-240、334-340、346-354、369-378、462-472、493-503、510-518、520-538、565-572、584-590、592-598、616-628、637-646、659-675、688-694、699-705、724-732、740-755、771-780、792-801、827-833、846-856、873-880、882-906、676-694 および 855-881 （配列番号 1303）；15-45 および 29-60 （配列番号 1304）；4-11、15-34、49-77、92-121、128-139、169-176、181-210、216-222、225-231、233-246、248-264、271-276、282-306、319-326、346-352 および 250-277 （配列番号 1305）；6-20、46-54、64-79、81-87、131-138、156-162、170-178、190-198、226-232、254-263、266-274、293-303、313-323、363-369、419-424、426-432、436-455、507-513、515-521、534-547、553-559、596-610、617-636、638-647、659-665、677-683、691-696、710-718、724-730、750-755、770-780、802-808、824-842、857-862 および 436-529 （配列番号 1306）；11-25 および 21-35 （配列番号 1307）；1-12 （配列番号 1308）；4-10 および 2-11 （配列番号 1309）；12-20 および 5-14 （配列番号 1310）；3-10 （配列番号 1311）；4-22 および 10-21 （配列番号 1312）；4-30、35-50 および 17-32 （配列番号 1313）；1-20 （配列番号 1314）；16-21 および 7-22 （配列番号 1315）；5-13 および 7-18 （配列番号 1316）；10-17 および 16-29 （配列番号 1317）；17-27 および 22-34 （配列番号 1318）；12-18 および 9-21 （配列番号 1319）；4-11、13-94、100-111、115-134 および 89-106 （配列番号 1320）；4-24 および 10-27 （配列番号 1321）；4-14 および 12-23 （配列番号 1322）；18-33 および 13-33 （配列番号 1323）；16-23、25-48 および 29-40 （配列番号 1324）；4-12、25-64、68-76 および 4-61 （配列番号 1325）；4-57、59-66、96-104 および 76-91 （配列番号 1326）；23-43、45-75、97-107、112-121 および 26-62 （配列番号 1327）；10-24 （配列番号 1328）；4-50 および 30-44 （配列番号 1329）；4-20、24-43 および 10-24 （配列番号 1330）；4-49、56-66 および 5-54 （配列番号 1331）；33-44 および 15-38 （配列番号 1332）；4-36、39-50 および 32-47 （配列番号 1333）；4-9、16-30、32-38 および 15-32 （配列番号 1334）；4-9 および 27-42 （配列番号 1335）；4-16、32-43、49-58、64-72 および 14-27 （配列番号 1336）；12-19、24-29、37-43、47-53、65-72、83-95、112-122、136-147、162-168、174-181、189-195、201-208、216-221、234-243、270-276、278-288、305-316、318-342、350-356、368-400、420-428、434-443、471-477、481-488、530-535、540-547、566-575、591-601、603-609 および 624-629 （配列番号 763）；11-22、28-34、40-45、65-86、99-107、115-125、132-141、143

-150、158-190、203-211、216-239、246-257、259-270、272-279、286-306、313-332、338-364、371-380、389-397、410-418、422-435、467-510、515-521、532-538 および 547-563 （配列番号 764）；7-20、28-45、51-66、81-104、108-115、124-137、149-155、161-206、209-214、222-239、250-262、274-282、309-343、351-363、365-386、405-413、435-440、446-454、458-466、470-477 および 482-492 （配列番号 765）；10-25、29-35、39-46、54-71、82-88、102-111、122-137、139-145、152-160、162-172、176-182、193-201、209-218、226-232、242-249、258-268、299-314、318-344、362-376、393-399、405-418、426-463、473-485、487-492、498-503、518-544 および 561-567 （配列番号 766）；16-23、66-90、98-110、125-131、144-150、194-200、213-219、221-232、237-256、263-281、293-298、311-318、326-337、339-354、373-389、396-402、404-421、427-439、441-448、452-462、467-479、508-530、534-541、544-550、562-569、575-581、583-592、595-628、636-656、658-672、674-680、687-697、715-721、731-736、739-749、754-761、771-788、790-797 および 813-824 （配列番号 767）；14-42、51-57、66-77、84-96、103-111、129-148、158-193、198-208、212-222 および 242-262 （配列番号 768）；4-23、29-62、65-84、98-104、128-135、144-161、167-173、175-204、219-240、250-264、266-278 および 280-290 （配列番号 769）；13-26、33-45、50-60、75-81、97-105、123-131、138-145、158-166
および 168-177 （配列番号 770）；6-20、23-44、50-61、67-82、84-91、104-125、133-144、149-156、159-166、173-180、182-196、200-206、224-239、245-288、320-339、342-349、359-368、377-385、411-419、427-435、453-474、481-489、491-497、505-514、516-522、536-564、579-586、618-631、644-650、654-661、663-677、679-689、700-705、710-753、795-801、809-814、821-827、842-851、867-905、920-925、931-949、954-961、1017-1022、1034-1040、1047-1057、1062-1075、1081-1086、1107-1117、1119-1126、1145-1154 および 1162-1172 （配列番号 771）；13-21、47-57、72-83、97-102、105-119、125-133、146-153、170-177、221-239、245-273、283-291、299-305、317-329、335-343、358-367、374-380、399-407、430-438、449-454、473-479、483-505、517-527、531-537、555-560、586-599、601-616、623-629、639-647、649-654、658-667、669-676、690-709 および 714-729 （配列番号 772）；14-28、34-40、45-54、69-76、78-83、86-100、116-123、135-143、146-161、168-179、187-200、204-225、236-250、255-265、271-292
および 298-314 （配列番号 773）；4-28、36-42、78-85、106-122、130-136、144-150、161-175、180-190、194-200、226-234、256-265、274-294、309-316、324-333、336-344、373-379、382-389、398-404、407-416、422-446、451-462 および 530-541 （配列番号 774）；4-15、17-42、71-77、80-86、90-116、123-135、144-150、153-163 および 183-194 （配列番号 775）；7-13、22-42、56-62、84-90、102-112、121-133、140-148、158-167、173-181、192-199、227-234、284-293、301-307、336-343、345-353、366-372、376-397、400-436、439-450、467-478、504-510、519-530、532-547、551-558、564-575、592-598、619-630、636-642、655-661、663-669、671-679、697-718、724-736、738-752、759-773、776-788、805-823、827-833、842-852、859-864、874-881、883-889、905-914、932-939、941-957、963-969、978-991、1011-1025、1052-1062、1067-1073、1080-1088、1106-1112、1121-1132 および 1139-1152 （配列番号 776）；9-23、32-38、44-54、64-71、95-126、146-154、163-173、190-196、199-206、249-256、262-277、291-302、350-356、380-398、406-413、420-430、433-444、471-478 および 492-507 （配列番号 777）；5-26、57-66、68-74、81-87、105-116、122-132、144-160、185-212、217-223、228-234、241-252、269-274、291-313、318-328、335-342、368-375、397-404、411-422、431-439、462-472、474-485、493-499、509-519、521-527、530-558、563-579 および 590-602 （配列番号 778）；9-23、32-38、44-54、64-71、95-126、146-154、163-173、190-196、199-206、249-256、262-277、291-302、350-356、380-398、406-413、420-430、433-444、471-478 および 492-507 （配列番号 779）；18-31、34-53、57-67、74-81、90-106、136-144、147-153、157-163、170-182、192-207、233-241、245-251、256-267、274-281、284-306、318-330、333-340、345-351、356-379、388-404、428-439、455-466、468-480

、488-505、515-526、553-564、571-577、594-600、607-614、616-628、634-642、644-651、655-666、672-678、686-703、732-738、745-751、755-768、772-778、785-805、807-814、817-825、831-853、858-868、890-905、918-926、934-942、957-970、972-981、990-1001、1057-1067、1069-1077、1089-1109、1116-1130、1133-1141、1154-1165、1190-1206、1208-1215、1217-1225、1228-1254、1256-1263、1271-1279、1283-1305、1333-1339、1357-1367、1373-1379、1388-1405、1432-1442、1444-1451、1453-1461、1463-1479、1488-1504、1516-1524、1532-1540、1555-1568、1589-1600、1607-1613、1633-1638、1655-1665、1687-1704、1721-1728、1731-1737、1744-1763、1793-1804、1816-1823、1833-1850、1855-1865、1868-1875、1886-1902、1916-1925、1931-1937、1954-1967、1971-1977、1987-2002、2009-2015、2030-2036、2043-2049、2053-2077、2085-2098、2114-2122、2129-2136、2154-2167、2187-2203、2232-2243、2253-2274、2286-2303、2311-2323、2344-2365、2371-2378、2388-2404、2406-2413、2415-2424、2426-2450、2454-2461、2469-2475 および 2486-2505 （配列番号 780）；4-22、24-30、33-39、60-72、83-89、128-137、153-161、165-174、186-194、212-218、251-260、275-284、288-297、309-318、335-341、374-383、399-407、411-420、432-440、467-482、518-526、572-579、595-609、649-663、680-686、691-702 および 708-714 （配列番号 781）；11-25、39-57、69-94、100-107、118-155、158-171、189-201、226-233、236-245、249-262、287-296、298-312、315-329、333-342、351-359、364-374、382-388、399-407、411-417、419-449、454-471、486-492、494-504、515-541、547-552、582-600、611-623、625-641、651-657、678-692、699-709、713-720、746-752、772-781、791-804、829-844、880-893、900-910、915-923、936-942 および 953-970 （配列番号 782）；5-11、17-24、26-32、36-43、50-61、67-73、91-102、111-126、133-148、154-161、167-173、179-195、208-223、230-240、242-253、270-286、292-306、308-347、352-371、373-380、386-395、404-410、418-433、436-444、447-460、463-477、486-492、522-533 および 548-553 （配列番号 783）；4-12、15-27、35-55、68-95、100-109、117-122、129-135 および 157-162 （配列番号 784）；25-46、59-65、68-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545 および 568-575 （配列番号 785）；10-35、42-59、65-70、76-85、92-104、149-155、184-191、234-243、248-259、268-277、279-287、391-398、410-430、445-454、488-494、498-504、518-523、530-538、574-590、615-623、627-633、652-660、662-670、674-683、703-714、720-728、731-737 および 751-757 （配列番号 786）；5-12、39-51、57-64、67-84、86-108、124-130、139-159、167-179、181-202 および 226-235 （配列番号 787）；12-20、29-40、57-77、79-88、97-103、111-117、119-137、174-200、202-218、221-229、231-238、240-246、254-264、266-280、296-308 および 321-331 （配列番号 788）；4-18、20-48、54-68、80-105、110-117、120-130、132-167、179-214、227-246、259-295、306-323、332-339、345-351、357-363、366-374 および 379-392 （配列番号 789）；8-21、23-31、53-66、69-94、99-113、119-184、190-214、233-244、268-274、279-284、289-298、300-311、315-337、344-350、364-383 および 385-397 （配列番号 790）；26-38、43-63、67-76、79-98、105-112、115-121、132-144、148-153、179-184、194-203、239-245、261-278 および 282-315 （配列番号 791）；13-22、24-30、49-61、65-72、90-97、99-105、115-131、152-160、165-171、176-188、202-221、231-250、255-274、280-286、288-296、331-337、339-347、350-358、374-385、391-408、418-427、438-453、468-476、482-490、497-506、526-532、534-583、696-702、713-719、730-748、750-758、762-778、802-808、825-857、864-950、963-1004、1015-1023 および 1046-1058 （配列番号 792）；4-10、22-28、35-44、58-66、74-84、86-98、116-131、138-143、181-186、224-230、241-253、282-292、305-313、325-331、333-341、348-360、384-391、395-408、415-429、431-445、525-531、558-564、567-584、601-612、624-637、645-652、682-687 および 700-706 （配列番号 793）；4-13、19-27、33-40、57-82、107-115、117-125、162-173、197-206、215-226、256-266、291-298、303-310、318-323、331-336、345-360、379-39

6、405-410、426-434、454-462、468-476、482-497、512-518、529-541、556-564、570-581、589-594、601-610、629-637、639-648、663-670、704-711、725-738、746-768、770-780、787-804、817-823、830-837、876-882、930-936 および 939-968 （配列番号 794）；5-13、20-65、67-74、107-115、128-169、171-195、238-244、256-287 および 292-298 （配列番号 795）；7-13、16-77、89-96、104-114、117-125、148-160、167-191、193-202 および 227-236 （配列番号 796）；21-36、41-47、54-89、122-129、138-165、173-190、196-216 および 221-229 （配列番号 797）；8-45、135-140、172-182、189-196、206-216、218-235、260-269、272-278、307-313、333-344、352-359、371-395、403-414、416-422、426-438、451-470、478-484、493-502、504-511 および 514-533 （配列番号 798）；6-25、49-59、65-96、107-115、117-124、135-151、176-185 および 203-209 （配列番号 799）；5-15、46-56、58-81、83-111、118-138、152-160 および 165-175 （配列番号 800）；7-16、18-24、36-43、54-60、65-73、88-94、107-113、122-128、134-141、162-171、182-216、218-235、249-263、266-278、290-301 および 308-338 （配列番号 801）；4-14、19-24、27-36、38-51、63-73、90-96、102-121、138-150、157-174、176-202、212-225、229-245、250-258、261-268、279-291、293-310、319-338、358-368、371-389、393-398、404-413、416-433、435-442 および 458-471 （配列番号 802）；17-40、47-82、85-93、101-113、153-172、180-186、190-208、215-224、252-261、269-279、283-289、294-306、311-328、397-408、416-423、425-437、492-499、513-534、542-548 および 550-555 （配列番号 803）；8-17、29-43、45-52、58-69、87-100、102-112、148-163、172-187、190-208、210-227、232-239、245-253、258-263、286-299、313-334、346-362、373-388、391-410、417-423、425-430、434-446、457-472、483-489、496-502、518-524、537-546、555-560、602-610、637-646、676-689、698-704、706-742、750-778、780-791、806-842、864-879、881-888、890-899、901-908、910-921、941-947、953-959、967-980、990-995、1000-1061、1073-1079、1081-1092、1096-1118、1121-1168、1174-1185、1195-1209、1219-1232、1237-1243、1250-1274、1276-1286、1302-1319、1324-1333、1339-1344、1349-1361、1370-1376、1418-1427、1435-1449、1453-1469、1473-1478、1482-1495、1509-1517 および 1519-1526 （配列番号 804）；4-14、16-32、42-47、65-71、82-109、128-145、158-171、177-191、197-228 および 230-236 （配列番号 805）；16-22、26-42、52-72、75-89、97-102、114-147、154-160、165-170、172-200、202-229、231-244、256-261、267-278、286-294、312-319、330-336、340-346、360-373、375-383、386-396、420-441、443-474、484-491、496-517、535-574、600-606、608-624、636-643、646-658、664-687、692-703、716-725、733-750 および 755-764 （配列番号 806）；4-14、24-34、47-69、81-90、98-112、144-153、161-169、189-196、202-208、213-220、243-249、256-262、265-271、279-286、299-307、310-324、326-345、356-369、397-416、424-429 および 432-441 （配列番号 807）；4-9、14-23、50-56、59-68、77-102、111-120、126-152、161-167、174-180、189-202、204-228、237-245、259-266、278-285 および 300-309 （配列番号 808）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、189-195、211-219、221-231、238-244、246-253、263-277、298-306、315-321、337-342、350-355、369-377、389-400、408-416、422-427、441-449、465-477、481-488、527-532 および 534-551 （配列番号 809）；14-20、35-48、53-63、71-77、95-101、114-121、123-133、144-151、153-160、162-170、190-197、および 201-211 （配列番号 810）；9-17、26-46、65-72 および 90-101 （配列番号 811）；21-39、46-53、68-96、107-113、118-124、126-135、158-185、196-202、204-213、219-226、246-253、267-275、277-285、299-317、319-338、404-410、421-428 および 435-463 （配列番号 812）；17-24、29-40 および 47-56 （配列番号 813）；17-25、32-77、82-91、100-128、161-169、194-207、211-218、227-232、239-245、255-
260、278-300、311-325、342-356、382-390、393-401、416-460、467-487、491-503、505-512、516-532、551-565、568-575、594-601、610-632、638-643、647-670、672-685、699-710 および 712-726 （配列番号 814）；5-14、25-46、49-55、59-65、77-85、98-107、125-169、181-186、223-240、271-281、290-300、306-313、315-322、330-337、348-35

9、370-377、384-392、416-424、428-445、456-469、479-486、502-510、518-523、525-535、555-575、578-585、605-612、624-637、661-685、693-700、708-721、723-729、744-754 および 770-775 （配列番号 815）；4-33、38-52、92-106、116-124、133-138、142-148、153-159、161-168、245-257、282-287、314-321、331-336、355-361、366-372、374-390、396-409、447-455、484-490、498-504、511-519、531-538、540-545、574-581、586-596、625-631、644-655、668-674、685-692、718-723、728-741、771-778、787-797、801-807、819-828 および 832-844 （配列番号 816）；5-25、31-39、72-79、93-102、104-110、122-132、138-146、157-189、192-198、205-214、226-233、240-248、269-275、282-298、304-310、313-327 および 342-348 （配列番号 817）；12-39、49-55、59-69、95-104、106-111、116-128、161-184、186-217、229-237、240-252、254-269、271-278、311-326、331-338、348-356、364-370、375-408、429-460、471-482、484-500、508-516、527-536、539-548、560-576、583-605、643-655、662-676、682-687、691-697、703-715、726-734、737-746、757-768、778-789、791-814、821-826、834-854、890-899、914-925、947-954、959-967、984-990、993-1000、1012-1021、1039-1044、1065-1070、1081-1098、1136-1142、1149-1157、1165-1170、1175-1186、1191-1201、1225-1265、1276-1285、1292-1300、1323-1333、1351-1361、1366-1372、1383-1397、1404-1412、1417-1425、1431-1448、1468-1473、1483-1494、1496-1504 および 1506-1530 （配列番号 818）；18-53、64-93、95-105、124-135、143-148、155-161、163-171、184-198、238-245、258-271、273-284、287-292、302-310、312-320、322-341、349-365、377-403、407-414、417-423、444-453、455-469、471-495、503-511、536-557、579-586、588-609、619-626、632-638、643-649、656-663、669-680、682-688、699-714、729-739、755-761、768-776、781-793、801-815、821-826、833-842 および 863-869 （配列番号 819）；8-15、24-40、51-65、78-89、102-111、117-154、164-177、181-192、198-209、216-222、230-237、241-248、254-268、285-293、298-321、331-338、366-373、384-389、392-415、429-439、441-451、453-459、471-486、489-501 および 524-535 （配列番号 820）；10-18、26-38、48-54、60-69、77-83、88-95、119-126、133-169、172-185、193-206、214-225、236-250、269-275、278-301、320-329、336-341、347-353、356-369 および 389-396 （配列番号 821）；27-32、37-50、68-82、84-108、134-145、149-154、162-170、172-182、194-200、205-224、232-270、293-299 および 312-328 （配列番号 822）；8-14、19-45、65-75、82-87、95-105、135-149、154-160、175-184、205-226、229-244、249-256、284-296、298-304 および 321-348 （配列番号 823）；4-10、15-24、26-53、55-71、78-83、90-112、128-148、156-163、165-179、203-213、228-239、250-259、277-285、292-314、322-330、335-340、345-360、363-370、381-396、404-409 および 416-427 （配列番号 824）；20-32、37-46、53-65、75-83、86-95、99-105、121-133、139-151、183-190、199-205 および 216-227 （配列番号 825）；9-25、29-48、50-100、102-126、131-149、167-173、210-217、224-256、259-265、275-292、295-301、308-313、319-335、337-346、352-359、362-382、393-423、436-449、468-476、481-487、492-500、526-534、537-548、560-567、569-579、590-598、604-613、629-636 および 644-656 （配列番号 826）；4-18、25-31、33-39、42-53、64-92、97-111、123-129、134-146、165-171、173-190、192-213、226-239、251-273、283-298、316-324、339-345、350-356、361-376、400-408、418-440、444-451、476-481、503-516、524-542、555-563、581-594、607-629、634-641、647-670、711-719、728-738、755-765、772-780、800-815、822-833、842-852、860-865、874-880、891-913、926-938、941-946、961-978、984-990、1014-1024、1038-1044、1052-1092、1099-1111、1120-1140、1153-1168、1170-1190、1193-1210、1221-1233、1253-1264、1268-1274、1283-1289、1295-1300、1303-1327、1338-1351、1362-1368、1391-1396、1410-1416、1429-1441、1471-1477、1483-1513、1526-1555、1585-1591、1596-1630 および 1632-1639 （配列番号 827）；10-25、34-54、57-67、77-96、111-121、127-139、151-157、161-179、183-198、201-219、233-239、247-252、268-276、283-294、299-309 および 319-324 （配列番号 828）；7-15、20-32、85-97、102-109、117-133、137-161、176-184、186-203、213-225、227-251、258-274、280-290、319-325、335-364、377-387、403-410、412-4

21、436-454、458-475、478-504、512-521、541-567、601-609、614-622、635-651、657-669、687-694、702-708、717-733、735-741、766-786、788-800、813-818 および 823-834 （配列番号 829）；4-38、49-69、75-85、110-115、127-134、167-173、203-211、240-245、258-264、293-299、301-316、348-354、356-362、386-391、405-410、456-462、474-483、494-499、511-516、523-528、533-538、549-557、579-585、587-593、607-612、618-625、627-634、654-660、664-670、682-688、697-702、729-736、749-756、783-793、804-812、817-829、862-868、915-920、944-950、954-960、1000-1031、1044-1056、1069-1077、1079-1084、1097-1118、1139-1146、1152-1158、1165-1176、1181-1186、1201-1213、1257-1263、1268-1276、1278-1285、1354-1360、1369-1378、1386-1396、1439-1446、1491-1501、1526-1548 および 1556-1564 （配列番号 830）；4-13、20-34、47-53、58-65、76-82、89-106、139-160、165-182 および 191-205 （配列番号 831）；20-40、42-49、58-67、71-80、95-100、116-122、131-142、145-152、158-173、179-186、196-202、229-241、258-270、289-300、302-320、345-351、370-382、391-404、455-464、504-514 および 516-527 （配列番号 832）；5-14、26-35、38-45、54-60、63-79、121-127、137-145、152-162、167-173、175-183、191-202、218-228、238-263、278-295、303-316、320-335、337-345、359-365 および 382-400 （配列番号 833）；4-17、31-38、46-61、68-73、76-97、128-139、150-156、166-172、174-182、184-212、219-225、238-245 および 249-262 （配列番号 834）；4-24、31-42、45-54、59-71、83-92、108-115、123-130、149-156、202-208 および 224-233 （配列番号 835）；4-16、25-41、44-52、60-66、73-82、92-101、108-114、133-138、145-155、177-185 および 194-202 （配列番号 836）；4-9、21-39、72-78、82-88、99-131、136-143、151-162、164-187、189-204、208-216、223-229、232-240、246-256、269-283、288-299、311-321 および 328-335 （配列番号 837）；26-33、39-45、50-62、79-85、87-101、116-131、142-152、154-186、193-199、201-216、221-243、266-272、281-297、324-330、335-342、345-355、375-383 および 407-413 （配列番号 838）；4-22、27-36、60-69、90-98、107-113、117-123、127-134、137-151、154-161、169-178、185-192、202-208、214-223、230-239、245-255、266-275、307-317、323-337、339-353、361-379、385-391、393-401、415-422、424-429、434-442、444-449 および 470-480 （配列番号 839）；4-22、29-34、37-44、53-80、98-110、127-142、144-156 および 158-165 （配列番号 840）；4-12、14-20、27-34、39-47、51-67、69-81、89-97、105-119、121-133、140-149 および 151-161 （配列番号 841）；17-24、34-40、78-85、227-233、294-315、327-335、345-351、354-359、363-368、388-403、405-411、413-419、425-434、462-472、480-500、528-536、542-560、566-573、579-589、593-606、614-646、651-658、663-669、686-726、734-747、754-778、787-806、809-825、827-839 および 876-887 （配列番号 842）；9-29、35-40、49-63、69-76、110-134、141-147 および 160-169 （配列番号 843）；6-31、33-47、53-59、62-78、93-98、105-114、121-130、136-169、172-195、197-208、223-228、236-267、277-283、295-307、309-325、330-339、345-352、358-370、379-391、419-450、461-508、510-519、521-539、547-575、578-587、589-603、612-633、644-657、666-678、694-706、711-717、728-742、759-769、777-784、800-806、820-838、841-848、851-856、870-876、887-895、908-914、923-940、942-953 および 969-988 （配列番号 844）；12-39、41-50、68-74、87-97、113-136、141-156、167-180、190-196、204-223、229-235 および 247-278 （配列番号 845）；10-16、25-53 および 64-74 （配列番号 846）；5-43、46-81、88-96、137-142、163-191、195-203、210-235、241-254、256-276、280-288、292-305、307-313、317-333、335-343、347-353、357-363、372-381、384-389 および 399-409 （配列番号 847）；8-14、22-32、35-46、57-75、83-91、100-106、108-114、125-131、133-142、157-175、186-211、217-235、246-361、367-372、382-394、396-405、414-438、459-471、504-510、513-535 および 538-560 （配列番号 848）；8-20、25-30、46-62、67-73、98-103、105-114、119-141、144-153、168-178、181-193、198-204、208-227、236-242、249-258、281-288、291-306、327-336、340-361、368-380、389-409、417-426、428-435、442-453、468-486、488-496、498-509、511-523、540-553、566-579、587-603、629-636 および 677-682 （配列番

号 849）；9-25、41-61、68-75、81-102、106-141、158-165 および 172-191 （配列番号 850）；7-38、43-58、67-79、92-99、103-111、118-128、130-139、152-165、170-186、192-223 および 225-251 （配列番号 851）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239 および 246-262 （配列番号 852）；6-38、44-57、62-75、82-96、104-109、115-122、129-136、147-160、185-193、200-206、230-245、248-269、274-282、289-298、306-314、321-335、344-362、372-377、385-394、422-431、438-447、479-505、529-541、547-558、564-571、573-579、606-612、621-632、638-649、656-664、676-683、695-704、711-716、728-734、736-742、776-781、783-791、809-816、850-856、866-872、889-898、906-912、919-926、944-953、987-992、1015-1022、1024-1038、1066-1072、1097-1105、1113-1119、1121-1136 および 1147-1154 （配列番号 853）；5-14、27-42、48-67、71-83、85-91、105-112、114-135、139-147、159-165、169-185、188-195、199-208、212-221、231-253、264-272、275-282、290-303、309-319、324-331、340-358、380-405、419-425、438-444、450-463、468-477、497-514、520-533、549-556、568-574、617-626、637-643、661-668、674-684、705-713、718-733 および 735-769 （配列番号 854）；5-16、29-53、63-71、74-93、124-132、140-192、199-216、227-258、260-268、272-282、285-300、323-331、353-368、389-396、414-421、429-441、448-454、459-467、474-493、501-508、516-575、593-612、631-661、665-693、715-724、736-751、754-765、771-777、782-791、809-820 および 823-853 （配列番号 855）；51-70、81-95、103-110、117-123、130-136、142-160、174-180、199-207、268-274、280-296、347-358、361-369、390-396、401-409、424-430、442-448、455-467、501-508、523-533 および 553-560 （配列番号 856）；4-10、35-45、56-92、108-116、127-133、137-146、156-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379 および 389-396 （配列番号 857）；4-32、38-46、66-83、88-95、110-118、123-141、169-180、200-208、217-225、237-245、247-261、263-272、275-282、291-302、310-338、
345-353、360-369、371-378、386-394、398-413、416-422 および 437-448 （配列番号 858）；4-11、18-26、31-47、59-68、74-92、98-144、149-158、173-180、200-210、216-223 および 239-250 （配列番号 859）；4-10、29-56、93-99、119-124、133-140、159-171、187-195、200-214、221-233、249-255、263-271、285-291 および 310-316 （配列番号 860）；29-35、68-85、92-99、107-122、124-135、138-144、146-158、173-205、208-227、232-259、277-285、317-324 および 326-333 （配列番号 861）；9-18、21-27、42-49、58-75、85-93、100-106、108-122、125-131、140-150、155-162、165-186、201-206、209-214、220-249、261-267、279-289、292-299、304-310、328-338、343-355、370-378、381-389、393-400、411-418、424-436、438-449、474-496、524-531、556-572、586-592、606-617、623-629、648-657、659-676、696-702、709-717、735-755、763-775、788-809 および 835-843 （配列番号 862）；20-32、52-63、75-88、96-101、116-154、164-173、187-199、202-240、253-279、285-298、305-318 および 324-339 （配列番号 863）；4-22、24-29、36-43、63-75、90-96、118-128、137-145、168-182、200-210、212-221、242-250、289-316、318-323、327-339、381-387、401-411、424-434、443-449、453-465、485-498、500-508、510-515、521-528、538-545、554-560、574-606、619-627、645-658 および 681-688 （配列番号 864）；8-18、45-50、52-62、76-82、84-107、109-116、130-137、141-150、152-158、164-170、175-186 および 188-196 （配列番号 865）；11-19、24-34、41-48、55-63、68-81、85-91、100-106、111-120、131-138、144-161、168-176、192-203、213-225、227-234、236-243、255-262、265-274、282-290、296-301、309-316、349-359、368-377、384-390、398-412、417-433、439-448、467-475、481-486、501-508、510-517、521-532 および 538-545 （配列番号 866）；4-42、48-59、74-88、92-119、121-149、163-180、185-195 および 199-209 （配列番号 867）；5-26、60-76、104-114、119-128、136-141、156-167、186-198、218-237、260-267、275-290、309-318 および 328-335 （配列番号 868）；5-17、23-48、60-73、75-82、98-108、110-128、146-160、168-180、191-213、229-237、240-252、269-277 および 305-313 （配列番号 869）；8

-28、53-62、70-78、81-89、97-115、125-148、155-168、174-186、196-202、207-214、220-238、241-256、258-267、284-290、297-306、312-317、322-327、330-344、352-358、367-385、387-395、400-414、422-430、438-455、458-466、491-507、539-544、561-566、571-577、598-604、617-623 および 640-647 （配列番号 870）；7-14、24-32、56-72、95-100、108-114、123-138、143-153、203-221、224-230、260-269、290-297、302-308、321-355、364-370、398-427、434-439、446-473、505-510、512-518、536-546、573-587、589-595、629-636、683-709、728-734、778-786、795-802、825-830、911-934、944-956、960-970、977-985、987-993、1009-1015、1027-1035、1047-1052 および 1058-1065 （配列番号 871）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239 および 246-262 （配列番号 872）；4-10、35-45、56-92、108-116、127-133、137-146、156-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379 および 389-396 （配列番号 873）；4-40、47-59、62-75、81-87 および 107-113 （配列番号 874）；6-13、21-31、44-54、64-70 および 77-84 （配列番号 875）；17-24、26-41 および 50-55 （配列番号 876）；24-32 （配列番号 877）；15-28 および 36-44 （配列番号 878）；4-25、28-34、37-43、45-52、59-69、85-91 および 104-114 （配列番号 879）；13-39、51-63、80-101、141-149、165-176 および 191-210 （配列番号 880）；6-19 （配列番号 881）；4-19、23-42、57-66、98-114、121-127、148-155、164-181、194-204、217-222、248-258、266-285、288-296、309-329、331-342、344-353 および 361-378 （配列番号 882）；4-14 および 26-32 （配列番号 883）；10-18、29-62、72-91、106-120、147-154、185-195、203-210、220-238、262-267、275-285、315-365、376-388、390-399 および 414-423 （配列番号 884）；8-17、43-49、63-70、79-86 および 89-100 （配列番号 885）；4-19、21-31 および 54-68 （配列番号 886）；4-10 および 26-31 （配列番号 887）；4-12、21-30 および 37-51 （配列番号 888）；4-11 および 20-46 （配列番号 889）；4-10 および 23-28 （配列番号 890）；4-28 および 32-50 （配列番号 891）；4-25 （配列番号 892）；35-53 （配列番号 893）；14-20、48-56、63-68 および 79-87 （配列番号 894）；34-40 および 50-62 （配列番号 895）；23-34 および 59-72 （配列番号 896）；4-16、28-39、62-68 および 85-97 （配列番号 897）；10-20、23-31、35-42 および 48-62 （配列番号 898）；4-44、46-52、54-64 および 70-85 （配列番号 899）；4-12 および 24-40 （配列番号 900）；10-22、24-46、52-57 および 74-81 （配列番号 901）；10-20、27-40 および 48-57 （配列番号 902）；24-37 （配列番号 903）；20-29、39-45、53-65 および 67-85 （配列番号 904）；6-22、25-41、43-66、74-84、87-94 および 107-113 （配列番号 905）；4-12、17-23 および 39-62 （配列番号 906）；4-13、21-45 および 51-70 （配列番号 907）；15-25 および 33-52 （配列番号 908）；8-19、44-53、60-70、78-85 および 97-107 （配列番号 909）；13-23、31-40、59-66、84-90 および 96-110 （配列番号 910）；4-25、37-48、56-71、83-97、112-132、140-150 および 152-157 （配列番号 911）；4-17、19-26、41-49、63-87、92-99 および 113-131 （配列番号 912）；4-10 および 17-23 （配列番号 913）；4-19、26-35、43-50 および 61-72 （配列番号 914）；5-10、31-38、42-70 および 84-99 （配列番号 915）；12-26 および 48-55 （配列番号 916）；4-10、13-63、69-81、83-105 および 143-150 （配列番号 917）；4-12、18-29 および 49-68 （配列番号 918）；19-25、27-33、43-84、86-92、111-118、125-136、138-147、158-165 および 181-192 （配列番号 919）；20-29、50-56、63-85、89-98 および 120-128 （配列番号 920）；4-11 および 41-47 （配列番号 921）；14-27 および 50-62 （配列番号 922）；10-19、35-41 および 43-51 （配列番号 923）；17-40、47-66 および 70-78 （配列番号 924）；549-576 および 595-622 （配列番号 1007）；592-616 （配列番号 1031）；9-22 （配列番号 1032）；896-923 （配列番号 317）；178-204、222-248、244-269 および 265-296 （配列番号 320）；180-209 および 205-233 （配列番号 321）；242-270 および 266-294 （配列番号 322）；718-740、328; 197-229 および 225-256 （配列番号 345）；42-61 （配列番号 359）；34-53 （配列番号 425）；1522-1552 （配列番号 431）；415-440 （配列番号 462）；32-51 （配列番号 463）；342-369 および 457-484 （

配列番号 466）；554-582、578-606 および 632-659 （配列番号 467）；12-33 および 27-48 （配列番号 469）；52-81、77-105 および 101-129 （配列番号 471）；76-102 （配列番号 472）；48-77 （配列番号 473）；6-35 （配列番号 474）；189-218 および 214-244 （配列番号 456）；122-149 （配列番号 459）；106-136 （配列番号 460）；204-224 （配列番号 477）；273-297 （配列番号 301）；70-88 （配列番号 302）；134-147 （配列番号 303）；290-317 および 367-388 （配列番号 304）；240-265 （配列番号 305）；796-824 （配列番号 306）；83-110 および 106-133 （配列番号 308）；120-148 （配列番号 309）；71-106 （配列番号 310）；278-305 （配列番号 312）；115-137 （配列番号 313）；378-400 （配列番号 315）；111-137 （配列番号 316）；3-19 （配列番号 318）；103-119 （配列番号 323）；89-116、112-139 および 135-162 （配列番号 326）；259-268 （配列番号 390）；2-19 （配列番号 501）；83-114 （配列番号 488）；15-33 （配列番号 496）；52-84 および 70-93 （配列番号 498）；28-54 （配列番号 502）；34-66 （配列番号 514）；4-32 および 28-56 （配列番号 528）；21-47 （配列番号 513）；32-57 （配列番号 490）；96-115 （配列番号 542）；161-176 （配列番号 543）；58-89、85-116 および 112-143 （配列番号 557）；97-115 （配列番号 559）；84-106 （配列番号 565）；3-19 （配列番号 572）；38-63 （配列番号 575）；33-64、60-91 および 87-119 （配列番号 580）；93-123 （配列番号 558）；16-34 （配列番号 563）；61-92 および 88-120 （配列番号 593）；48-76、72-100、96-124 および 120-147 （配列番号 568）；111-146 （配列番号 569）；26-50、46-71 および 67-92 （配列番号 570）；11-46 （配列番号 573）；92-127 （配列番号 574）；46-78、74-106 および 102-133 （配列番号 582）；94-124 （配列番号 584）；2-29 （配列番号 585）；10-43 （配列番号 597）；24-51、47-74 および 70-98 （配列番号 600）；15-42 および 38-58 （配列番号 551）；259-268 （配列番号 390）；66-94 （配列番号 598）；17-43 （配列番号 594）；178-198 （配列番号 375）；441-473、469-501 および 497-531 （配列番号 385）；105-127 （配列番号 387）；8-35、36-63 および 64-91 （配列番号 388）；216-231 （配列番号 391）；203-222 （配列番号 395）；180-210、206-236 および 232-261 （配列番号 404）；6-28 （配列番号 405）；224-238 （配列番号 408）；274-291 （配列番号 411）；134-148 （配列番号 413）；133-153 （配列番号 414）；258-284 （配列番号 416）；8-33、28-53 および 49-74 （配列番号 419）；103-127、123-147、143-166 および 162-185 （配列番号 420）；179-206 （配列番号 421）；15-27 （配列番号 434）；240-261 （配列番号 435）；386-402 （配列番号 437）；57-74 （配列番号 438）；343-375、371-403 および 399-432 （配列番号 448）；369-390 （配列番号 450）；276-292 （配列番号 452）；196-227、223-254、250-280、284-311、307-334、330-356 および 352-378 （配列番号 453）；253-271 （配列番号 454）；419-432 （配列番号 455）；24-51 （配列番号 370）；259-268 （配列番号 390）；23-48 （配列番号 371）；179-198 （配列番号 372）；431-455 （配列番号 373）；319-349、345-374 および 370-399 （配列番号 374）；455-479 および 475-498 （配列番号 376）；653-675 （配列番号 377）；75-108 （配列番号 378）；1362-1388 （配列番号 379）；8-36、32-60 および 56-84 （配列番号 380）；1-25 （配列番号 381）；65-88 （配列番号 382）；102-134 （配列番号 383）；104-131 （配列番号 384）；206-231 （配列番号 386）；5-23 （配列番号 389）；510-536 および 546-577 （配列番号 390）；300-326 および 1320-1353 （配列番号 392）；205-240 （配列番号 393）；971-1003 （配列番号 394）；455-483 および 1232-1263 （配列番号 396）；12-40 （配列番号 397）；3-32 （配列番号 398）；68-103 （配列番号 399）；188-222 （配列番号 400）；25-55 （配列番号 401）；98-130 （配列番号 402）；211-236 （配列番号 403）；362-392 （配列番号 406）；365-389 （配列番号 407）；60-81 （配列番号 409）；69-104 （配列番号 410）；124-152 および 148-177 （配列番号 412）；74-102 （配列番号 415）；1019-1051、1162-1190、1186-1214、1210-1238 および 1234-1261 （配列番号 417）；692-724 （配列番号 423）；259-268 （配列番号 390）；15-41、37-62 および 58-83 （配列番号 418）；59-87、83-110 および 111-140 （配列番号 422）；174-206 （配列番号 424）；96-119 （配列番号 426

）；128-152 （配列番号 427）；104-130 （配列番号 428）；542-568 （配列番号 429）；107-129 （配列番号 430）；112-137 （配列番号 432）；52-80 （配列番号 433）；19-45 （配列番号 436）；1113-1144 （配列番号 441）；94-119、110-135 および 136-160 （配列番号 439）；89-115 （配列番号 442）；474-496 および 492-515 （配列番号 443）；14-40 （配列番号 444）；422-448 （配列番号 445）；294-333 （配列番号 447）；113-140 （配列番号 449）；8-36、32-61 および 57-86 （配列番号 451）；1-28、120-147 および 143-170 （配列番号 440）；-14-11 （配列番号 446）；96-124 （配列番号 1042）；550-575、571-596 および 592-616 （配列番号 1031）；144-170 （配列番号 1046）；79-100 （配列番号 1048）；73-96 （配列番号 1050）；21-43 （配列番号 1051）；18-42 （配列番号 1052）；16-50 （配列番号 1053）；7-25 （配列番号 1055）；8-44 （配列番号 1056）；22-51 （配列番号 1057）；2-25 （配列番号 1059）；9-44 （配列番号 1060）；6-34、30-58、54-82 および 78-105 （配列番号 1061）；9-32 （配列番号 1062）；23-46 および 42-65 （配列番号 1063）；1-25 （配列番号 1064）；17-43 （配列番号 1065）；11-38 （配列番号 1067）；44-72、68-95 および 91-118 （配列番号 1009）；163-187 （配列番号 1043）；586-612 （配列番号 1011）；259-284、283-313、309-339 および 335-365 （配列番号 1012）；311-333 （配列番号 1016）；245-269、474-504、500-530 および 526-555 （配列番号 1018）；270-302、298-330 および 326-358 （配列番号 1021）；58-86、82-109、105-133、325-353、349-378 および 374-403 （配列番号 1023）；9-33 （配列番号 1032）；96-124 （配列番号 1042）；447-475、471-498 および 494-521 （配列番号 1022）；285-316、312-343、339-371、367-399、515-541、537-564 および 560-586 （配列番号 1027）；149-175、171-197 および 193-217 （配列番号 997）；43-73、69-99、95-124、163-189、185-210、206-231、227-252、248-273、269-294、313-340、336-362、358-384、456-481、477-502 および 498-523 （配列番号 998）；136-163、159-186、193-217、253-279、275-301、447-474、470-496、492-518、519-547 および 543-572 （配列番号 999）；31-58、54-80、76-102、166-196、222-246、242-266、284-310、306-332 および；328-354 （配列番号 1000）；96-124 （配列番号 1042）；35-58、54-77 および；73-96 （配列番号 1001）；200-229、225-253、249-277、495-522、518-544 および 540-566 （配列番号 1002）；238-267、268-300 および；301-330 （配列番号 1003）；6-36、32-62、58-87、210-237、233-260、256-282、496-522、518-543 および；539-564 （配列番号 1004）；26-53、468-501、497-530、49-76、72-98、235-268、253-283、279-309、305-334、425-455 および；439-472 （配列番号 1005）；7-40 および；36-69 （配列番号 1006）；11-38、34-61、57-84、126-153、149-176、172-198、265-290、286-311 および 307-331 （配列番号 1045）；115-137 （配列番号 313）；11-35 （配列番号 1307）；1-25 （配列番号 1312）；8-32 （配列番号 1313）；5-29 （配列番号 1317）；10-34 （配列番号 1318）；82-106 （配列番号 1320）；3-27 （配列番号 1321）；9-33 （配列番号 1322）；1-25 （配列番号 1323）；16-40 （配列番号 1324）；4-35 および 31-61 （配列番号 1325）；67-91 （配列番号 1326）；25-52 （配列番号 1327）；20-44 （配列番号 1329）；1-25 （配列番号 1330）；5-32 および 28-54 （配列番号 1331）；14-38 （配列番号 1332）；23-47 （配列番号 1333）；8-32 （配列番号 1334）；18-42 （配列番号 1335）；3-27 （配列番号 1336）；181-203 （配列番号 1203）；450-474 （配列番号 1204）；200-224、220-245 および 241-266 （配列番号 1205）；50-79 および 75-104 （配列番号 1206）；195-219 （配列番号 1207）；26-53 および 49-77 （配列番号 1208）；107-136 および 132-162 （配列番号 1209）；197-221 （配列番号 1210）；10-34 （配列番号 1211）；48-80 および 76-107 （配列番号 1212）；159-191、187-218、434-464 および 460-489 （配列番号 1213）；66-90 （配列番号 1214）；51-75 および 666-690 （配列番号 1215）；99-123 （配列番号 1216）；251-275 （配列番号 1217）；115-137 （配列番号 313）；102-129 および 125-151 （配列番号 1218）；30-54 （配列番号 1219）；138-162 （配列番号 1220）；79-103 （配列番号 1221）；101-125 （配列番号 1222）；126-154、150-178 および 174-202 （配列番号 1223）；322-3

46 （配列番号 1224）; 418-442 （配列番号 1225）; 126-156、152-182、178-208、436-465、461-489 および 485-513 （配列番号 1226）; 42-75、71-104、134-161、157-184、181-209 および 205-233 （配列番号 1227）; 131-155 および 262-286 （配列番号 1228）; 43-69 および 65-90 （配列番号 1229）; 468-492 （配列番号 1230）; 90-115、111-135、131-155 および 151-175 （配列番号 1231）; 495-522 および 518-545 （配列番号 1232）; 45-72 および 68-95 （配列番号 1233）; 94-121 および 117-144 （配列番号 1234）; 8-32 および 337-361 （配列番号 1235）; 943-973 および 969-1000 （配列番号 1236）; 191-215 （配列番号 1237）; 70-97 および 93-120 （配列番号 1238）; 800-824、820-844 および 840-864 （配列番号 1242）; 115-137 （配列番号 313）; 341-363、359-381、376-402、398-424 および 420-445 （配列番号 1241）; 186-216 （配列番号 1243）; 103-127 （配列番号 1244）; 19-50 および 46-77 （配列番号 1245）; 80-107、103-129 および 125-151 （配列番号 1246）; 406-430 （配列番号 1247）; 795-827 および 823-855 （配列番号 1248）; 404-428 （配列番号 1249）; 66-90、86-110 および 106-130 （配列番号 1250）; 107-131 （配列番号 1251）; 524-548 （配列番号 1252）; 193-217、293-323、319-349、345-375 および 371-400 （配列番号 1253）; 481-505 （配列番号 1254）; 33-58 および 54-78 （配列番号 1255）; 281-308、304-331 および 327-354 （配列番号 1256）; 321-352 （配列番号 1257）; 174-198 （配列番号 1258）; 248-273、269-293 および 289-313 （配列番号 1259）; 249-281 および 277-310 （配列番号 1260）; 31-55 （配列番号 1261）; 415-439、540-566 および 562-589 （配列番号 1262）; 213-237 （配列番号 1263）; 243-267 （配列番号 1264）; 545-583 （配列番号 1265）; 73-97 および 240-264 （配列番号 1267）; 115-137 （配列番号 313）; 48-73、69-93 および 89-113 （配列番号 1266）; 9-33 （配列番号 1269）; 375-399 （配列番号 1270）; 335-359、461-489、485-513 および 509-536 （配列番号 1271）; 30-62 および 58-90 （配列番号 1272）; 581-605 （配列番号 1273）; 101-131 および 127-157 （配列番号 1274）; 317-349 および 345-377 （配列番号 1275）; 534-558 （配列番号 1276）; 108-133、234-261、257-284、280-307 および 303-330 （配列番号 1277）; 2-27、23-48、44-68、82-106、104-128、152-176 および 373-397 （配列番号 1278）; 324-348 （配列番号 1279）; 196-223 および 219-246 （配列番号 1280）; 263-294 および 291-323 （配列番号 1281）; 183-207 （配列番号 1282）; 176-200 （配列番号 1283）; 297-321 （配列番号 1284）; 91-115 （配列番号 1285）; 11-41、37-67 および 63-92 （配列番号 1286）; 157-190 および 186-219 （配列番号 1287）; 240-264 （配列番号 1288）; 51-75 （配列番号 1289）; 31-55 （配列番号 1290）; 166-190 （配列番号 1291）; 10-34 （配列番号 1293）; 115-137 （配列番号 313）; 554-579、575-600、596-621 および 617-642 （配列番号 1292）; 200-226、222-248 および 244-269 （配列番号 1295）; 4-28 （配列番号 1296）; 476-503 （配列番号 1297）; 370-394 （配列番号 1298）; 129-153 （配列番号 1299）; 51-75 （配列番号 1301）; 88-112 （配列番号 1302）; 670-694 および 848-872 （配列番号 1303）; 164-196、703-731、764-796、792-823、192-223、219-250、438-463、459-483、479-503、629-658、654-683 および 679-707 （配列番号 1306）; 5-36 （配列番号 461）; 32-51 （配列番号 463）; 16-46 （配列番号 468）; 12-33 および 27-48 （配列番号 469）; 10-39 （配列番号 470）; 27-56、52-81、77-105 および 101-129 （配列番号 471）; 30-57、53-80 および 76-102 （配列番号 472）; 48-77 （配列番号 473）; 6-35 （配列番号 474）; 233-257、253-277、273-297 および; 293-317 （配列番号 301）; 290-317 および; 367-388 （配列番号 303）; 240-265 （配列番号 305）; 796-824 （配列番号 306）; 624-653 （配列番号 307）; 36-64、60-87、83-110 および; 106-133 （配列番号 308）; 120-148 （配列番号 309）; 71-106 （配列番号 310）; 741-764 および; 760-783 （配列番号 311）; 450-483 （配列番号 314）; 111-137 （配列番号 316）; 896-923 （配列番号 317）; 565-595 （配列番号 319）; 178-204、200-226、222-248、244-269 および 265-296 （配列番号 320）; 1343-1369、180-209、205-233 および; 229-258 （配列番号 321）; 242-270、266-294 および; 290-318 （配列番号 322）; 259-268 （配列番号 360）; 278-305

（配列番号 312）; 115-137 （配列番号 313）; 89-116、112-139 および; 135-162 （配列番号 326）; 76-97 および; 93-114 （配列番号 329）; 39-66、62-88 および; 84-110 （配列番号 331）; 244-274 （配列番号 333）; 548-572 （配列番号 335）; 165-200 （配列番号 336）; 1-35 （配列番号 338）; 662-695 （配列番号 339）; 232-256 および; 252-283 （配列番号 342）; 588-620 （配列番号 343）; 197-229、225-256 および; 252-283 （配列番号 345）; 212-244、240-272 および; 395-429 （配列番号 347）; 209-230 （配列番号 348）; 78-106 および 102-130 （配列番号 349）; 118-142 （配列番号 350）; 105-133、129-156 および 152-180 （配列番号 351）; 147-175 （配列番号 352）; 16-44 （配列番号 353）; 102-131 （配列番号 354）; 328-355 （配列番号 355）; 436-465 （配列番号 357）; 139-166 （配列番号 363）; 373-401 （配列番号 365）; 114-148 （配列番号 367）; 23-48、44-70 および 71-99 （配列番号 369）; 34-53 （配列番号 425）; 164-193、189-218 および 214-244 （配列番号 456）; 1522-1552 （配列番号 431）; 17-49 （配列番号 475）; 122-149 （配列番号 459）; 106-136 （配列番号 460）; 26-51、47-72 および 68-92 （配列番号 476）; 187-208 および 204-224 （配列番号 477）; 654-682 （配列番号 361）; 944-970、966-992 および 988-1015 （配列番号 364）; 242-256 および 60-88 （配列番号 457）; 96-124 （配列番号 1042）; 550-575、571-596 および 592-616 （配列番号 1031）; 9-22 （配列番号 1032）; 139-163、159-183、179-203、199-220、549-576、572-599 および 595-622 （配列番号 1007）; 70-88 （配列番号 302）; 134-147 （配列番号 303）; 378-400 （配列番号 315）; 3-19 （配列番号 318）; 103-119 （配列番号 323）; 266-292 （配列番号 324）; 179-193 （配列番号 325）; 282-296 （配列番号 327）; 718-740 （配列番号 328）; 1-29、30-58 および 59-87 （配列番号 330）; 54-69 （配列番号 332）; 33-56 （配列番号 334）; 71-84 （配列番号 340）; 60-70 （配列番号 341）; 17-41 （配列番号 344）; 110-127 （配列番号 346）; 101-122 （配列番号 356）; 408-427 （配列番号 358）; 42-61 （配列番号 359）; 40-59 （配列番号 362）; 178-193 （配列番号 366）; 518-545 および 541-568 （配列番号 368）; 564-591 （配列番号 368）; 415-440、436-461、457-482 および 478-503 （配列番号 462）; 1-29、53-80、76-103 および 99-126 （配列番号 464）; 342-366、362-386、382-406 および 402-428 （配列番号 465）; 342-369、365-392、388-415、411-438、434-461 および 457-484 （配列番号 466）; 530-558、554-582、578-606 および 632-659 （配列番号 467）; 34-42、56-87、95-133、136-146、157-213、219-235、246-282、313-333、358-394 および 196-215 （配列番号 1365）; 67-74、88-94、112-118、127-138、155-169、171-180、183-190、196-205、243-249、260-271、308-344、346-373、381-414、416-457、473-513、515-524、528-535、539-544、556-566、572-580、585-590 および 27-129 （配列番号 1366）; 4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239、246-262 および 128-153 （配列番号 1367）; 4-10、16-30 および 11-43 （配列番号 1369）; 7-22、52-77、83-93、101-111、125-136、139-157、212-221、231-239、241-247、264-273、275-294、329-336、349-357、365-379、389-405、419-434、439-445、456-462、467-481、493-506、508-516、522-545、547-556、566-583、611-627、655-670、678-693、717-724、734-748、756-766、772-790、797-808、815-820、825-831、833-838、851-868、891-917、919-926、933-940、944-953 および 246-271 （配列番号 1370）; 4-12、14-31、42-59、61-69、73-83、96-103、140-149、153-165、180-187、199-208、222-230、232-240、248-254、256-270、274-283、289-299、302-317、322-328、332-345、351-365、387-396、419-432、441-447、453-466、487-505、508-524、560-571、580-590、592-605、625-633、639-647、652-658、671-679、722-728 および 660-694 （配列番号 1371）; 4-13、26-39、53-59、68-74、88-95、102-119、125-132、136-150、153-162、165-175、188-228、238-245、268-283、285-307、317-324、326-343、350-359 および 79-101 （配列番号 1372）; 10-37、55-68、71-78、92-98、115-122、131-138、149-158、163-170、172-189、212-219、239-257、259-271、289-302、304-320、322-340、359-366、373-384、400-412、444-453、460-474、485-527 および 187-224 （配列

番号 1373）; 13-21、27-36、41-50、55-64、66-72、74-90、103-112、127-136、153-164、166-186、193-219、224-242、260-273、278-294、298-306、328-334 および 142-171（配列番号 1374）; 16-29、31-41、49-61、63-81、86-92、107-114、122-135、155-177、195-211、245-252、264-270、273-279、297-322、327-334、339-348、371-378、380-389、402-408、414-421、424-430、452-459、481-488、500-506、543-556、567-573、588-594、608-615、628-633、668-675、683-689、700-706、735-750、793-802、816-822、841-846、848-855、858-864、894-913、921-929、941-948、974-990、993-1005、1053-1068、1096-1110、1117-1123、1126-1145、1149-1168、1191-1203、1219-1225、1239-1248、1253-1265、1297-1309、1356-1370、1373-1379、1388-1395 および 372-393 （配列番号 1375）; 5-15、29-37、39-46、51-60、65-71、73-97、105-131、137-152、154-161、173-185、193-210、214-222、224-232、241-255、266-274、277-289、291-303、307-338、345-352、358-371、389-395、402-422、433-440、444-465、471-478、498-513、524-536、542-558、561-576、584-602、604-623、631-639、643-658、667-683、689-716 および 315-397 （配列番号 1376）; 7-25、30-37、39-60、69-86 および 75-89 （配列番号 1377）; 16-30 （配列番号 1378）; 8-27 （配列番号 1379）; 4-22、29-48、50-58、62-69、71-78 および 6-36 （配列番号 1380）; 4-23 および 3-24 （配列番号 1381）; 4-12、30-66 および 11-33 （配列番号 1382）; 4-9、40-64、68-82 および 54-72 （配列番号 1383）; 4-42 および 11-39 （配列番号 1384）; 15-24、77-88、90-103、116-123、134-144 および 23-33 （配列番号 1385）; 17-25、47-56、68-79 および 64-74 （配列番号 1386）; 4-12、14-21、27-33 および 7-25 （配列番号 1387）; 4-10、25-37 および 5-23 （配列番号 1388）; 4-9、14-29、38-44、49-67、69-97、118-128、135-146、151-157、159-172、196-203、227-241、253-259、262-271、284-295、299-309、343-353、356-362、392-406、410-416、429-441、463-478、503-509 および 495-511 （配列番号 1389）; 4-12、24-33、39-51、57-63、78-87 および 32-56 （配列番号 1390）; 8-15、29-40、48-54 および 33-56 （配列番号 1391）; 12-61 および 35-61 （配列番号 1392）; 8-27 （配列番号 1393）。

【請求項１５】

請求項 1～ 7のいずれかの核酸分子を発現させることを含む請求項 11～14のいずれかの腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片の生産方法。

【請求項１６】

好適な宿主細胞を請求項 8 または請求項 9のベクターで形質転換または形質移入することを含む請求項 11～14のいずれかの腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片を発現する細胞の生産方法。

【請求項１７】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片または請求項 1～ 7のいずれかの核酸分子を含む医薬組成物、特にワクチン。

【請求項１８】

好ましくは以下を含む群から選択される免疫賦活性物質をさらに含むことを特徴とする請求項 17の医薬組成物、特にワクチン：ポリカチオン性ポリマー、特にポリカチオン性ペプチド、免疫賦活性デオキシヌクレオチド(ODN)、少なくとも２つのLysLeuLysモチーフを含むペプチド、向神経活性化合物、特にヒト成長ホルモン、ミョウバン、フロイント完全または不完全アジュバントまたはそれらの組み合わせ。

【請求項１９】

請求項 1～ 7のいずれかの核酸分子または請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の、医薬品の製造、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ感染に対するワクチンの製造のための使用。

【請求項２０】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の少なくとも選択的部分に結合する抗体または少なくともその有効な部分。

【請求項２１】

抗体がモノクローナル抗体である請求項 20の抗体。

【請求項２２】

該有効な部分がFab 断片を含む請求項 20または 21の抗体。

【請求項２３】

抗体がキメラ抗体である請求項 20～22のいずれかの抗体。

【請求項２４】

抗体がヒト化抗体である請求項 20～ 23のいずれかの抗体。

【請求項２５】

請求項 20～24のいずれかの抗体を産生するハイブリドーマ細胞株。

【請求項２６】

以下の工程を特徴とする請求項 20の抗体の生産方法:

請求項 11～ 14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片を非-ヒト動物に投与することにより、非-ヒト動物において免疫応答を開始させる工程、

該動物から抗体を含む体液を取り出す工程、および、

該抗体を含む体液をさらに精製工程に供することにより抗体を生産する工程。

【請求項２７】

以下の工程を特徴とする請求項 21の抗体の生産方法：

・請求項 12 ～15のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片を非-ヒト動物に投与することによって非-ヒト動物において免疫応答を開始させる工程、

脾臓または脾臓細胞を該動物から取り出す工程、

該脾臓または脾臓細胞のハイブリドーマ細胞を作る工程、

該過免疫血清反応性抗原またはその断片に特異的なハイブリドーマ細胞を選択およびクローン化する工程、

該クローン化したハイブリドーマ細胞の培養および所望によりさらなる精製工程により抗体を産生する工程。

【請求項２８】

腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ感染症の治療または予防用医薬の調製のための請求項 20～24のいずれかの抗体の使用。

【請求項２９】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片に結合するアンタゴニスト。

【請求項３０】

以下の工程を含む請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片に結合することが出来るアンタゴニストの同定方法:

a)単離または固定化された請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片と、候補アンタゴニストとを、該候補アンタゴニストの該過免疫血清反応性抗原または断片への結合を可能とする条件下で、候補アンタゴニストの該過免疫血清反応性抗原またはその断片に対する結合に応答して検出可能なシグナルを提供することが出来る成分の存在下で、接触させる工程;および、

b)アンタゴニストの過免疫血清反応性抗原またはその断片に対する結合に応答して生じるシグナルの存在または不在を検出する工程。

【請求項３１】

以下の工程を含む請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片と、その相互作用パートナーとの相互作用活性を低減または阻害することが出来るアンタゴニストの同定方法:

a)請求項 11-14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその過免疫断片を提供する工程

、
b)該過免疫血清反応性抗原またはその断片に対する相互作用パートナー、特に請求項 20～24のいずれかの抗体を提供する工程、
c)該過免疫血清反応性抗原またはその断片の該相互作用パートナーとの相互作用を可能にし、相互作用複合体を形成させる工程、
d)候補アンタゴニストを提供する工程、
e)候補アンタゴニストと相互作用複合体の間で競合反応を起こさせる工程、
f)候補アンタゴニストが過免疫血清反応性抗原またはその断片と相互作用パートナーとの相互作用活性を阻害または低減するかを判定する工程。

【請求項３２】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の、該過免疫血清反応性抗原またはその断片の相互作用パートナーの単離および/または精製および/または同定のための使用。

【請求項３３】

請求項 1～7のいずれかの過免疫血清反応性抗原および断片をコードする核酸配列の存在または請求項 11-14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の存在を判定することを含む、請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の発現に関連する疾患のインビトロでの診断方法。

【請求項３４】

請求項 1～7のいずれかの過免疫血清反応性抗原および断片をコードする核酸配列の存在または請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の存在を分析することを含む細菌感染症、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ および/またはカンピロバクタージェジュニ感染をインビトロで診断する方法。

【請求項３５】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の、該過免疫血清反応性抗原またはその断片に結合するペプチドの作成のための使用、ここで、該ペプチドはアンチカリンを含む群から選択される。

【請求項３６】

請求項 11～14のいずれかの過免疫血清反応性抗原またはその断片の、機能的核酸の製造のための使用、ここで該機能的核酸はアプタマーおよびスピーゲルマーを含む群から選択される。

【請求項３７】

請求項 11～14のいずれかの核酸分子の機能的リボ核酸の製造のための使用、ここで該機能的リボ核酸は、リボザイム、アンチセンス核酸およびsiRNAを含む群から選択される。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、大腸菌(Escherichia coli)、シゲラフレックスネリ(Shigella flexneri) およびカンピロバクタージェジュニ(Campylobacter jejuni)によりもたらされる細菌感染症の予防および治療のための医薬の調製における使用に好適な、旅行者下痢症を引き起こす細菌病原体についての抗原をコードする単離核酸分子に関する。

【背景技術】

【０００２】

旅行者下痢症(TD)は、形をなさない便通の頻度が２倍以上に増えることを特徴とる症候群であり、先進国から高リスク国への旅行者を患わせるもっとも頻度の高い健康上の問題である。一般に関連する症状としては、腹部疝痛、悪心、腹部膨満、切迫、発熱、および倦怠感が挙げられる。TDの発症は通常突然始まり、旅行中または帰宅後すぐに起こり、一般に治療をしないでも長期的には症状が落ち着いたり治まる。もっとも重要なリスク決定因子は旅行者の行き先であるが、起点、宿主因子および汚染された食品または水への曝露

も主な危険因子である。20% ～50%の発病率が一般に先進国から発展途上国へと向かうおよそ5000万人の旅行者について毎年報告されている。リスクの高い行き先としては、ラテンアメリカ、アフリカ、中東、およびアジアのほとんどの発展途上国が挙げられる。中程度のリスクの行き先としては、南欧諸国のほとんどの国およびいくつかのカリブ海の島があげられる。リスクの低い行き先としては、カナダ、北欧、オーストラリア、ニュージーランド、アメリカ合衆国およびいくつかのカリブ海の島が挙げられる。

【０００３】

TDは青年におけるほうが老人におけるよりもわずかによく起こる。この差の原因は不明であるが、獲得免疫の欠如、より冒険的な旅行スタイル、および異なる食習慣が挙げられ得る。男性と女性とでは発病率は同程度である。TDの発症は通常旅行の第一週目以内であるが、旅行中いつでも、また帰宅後においてさえも起こりうる。

【０００４】

TDは便により汚染された食品または水あるいはその両方の摂取を介して獲得される。不適切に扱われたものであれば、調理済みおよび未調理の両方の食品が関係しうる。特に危険な食品には、生または未調理の肉および魚介類および生の果物および野菜が含まれる。水道水、氷、および低温殺菌されていない牛乳や乳製品もTDのリスク上昇に関連しうる。

【０００５】

病原菌がTDの主な原因である。先進国から開発途上国への旅行者ではしばしば胃腸管内の生物のタイプが迅速且つ劇的に変化することがあり、潜在的腸内病原菌はこれら新しい生物に含まれることがよくある。下痢性疾患を起こした個人は、個体の防御機構に打ち勝つのに十分に強い病原性をもつ菌の種菌を摂取しており、その結果症状が起こる。旅行者下痢症の細菌性病原因子を以下に挙げる。これらはTDの同定された症例のすべてのうちほぼ80%を構成する。

【０００６】

【表１】

病原菌	疫学的特徴
腸内毒素原性および腸管凝集性大腸菌 (ETEC、EAEC)	世界中、夏
侵襲性大腸菌	まれな原因、雨期
出血性大腸菌	まれな原因、食物由来
シゲラ spp.	世界中、夏
カンピロバクタージェジュニ、その他spp.	世界中、一年中、特に. 冬、動物
アエロモナス (4 種)	世界中、夏
プレシオモナスシゲロイデス	世界中、夏、日本
非チフス性サルモネラ	世界中、夏
チフス性サルモネラ	世界中、夏
腸炎ビブリオ菌	海岸地域、夏、海産物
エルシニアエンテロコリティカ	北方気候、一年中、特に冬、肉、イヌ
コレラ菌	インド亜大陸、南アフリカ
ビブリオフルバリス	

【０００７】

旅行者下痢症

TDでは典型的には1日3～5回の軟便または水様便がおこる。非治療の下痢の平均持続期間は3～5日間である。およそ10%の症例では1週間以上持続し、およそ2%の症例では1ヶ月以上持続し、1%未満の症例では3ヶ月以上持続する。持続性の下痢はしたがって非常に珍

しく、病因および危険因子に関して急性のTDとかなり異なる可能性がある。下痢は50-73%にて腹部疝痛、50-58%にて倦怠感、46-50%にて悪心、37%にて発熱感、2-10%にて血液性赤痢(bloody dysentery)、および8-15%にて嘔吐を伴う。症例の半分以上は穏やかであり、旅行者の活動に差し障るものではないが、20%は重篤であり、旅行者をホテルの部屋に2-3日間閉じこめることになる。旅行者は一回の旅行で２回以上TDを発症することもある。TDが生命を脅かすことは滅多にない。

【０００８】

下痢は腸の吸収分泌プロセスにおけるアンバランスまたは腸の過剰運動に起因する。通常、腸管は水および電解質の吸収部位である。下痢の場合、この生理プロセスが逆転し、腸は水と電解質が失われる部位となる。下痢性疾患の罹患の殆どは、脱水および電解質アンバランスによる。

【０００９】

微生物の感染用量はシゲラ(Shigella)およびランブル鞭毛虫(Giardia lamblia)についての10^1～10^2生物からコレラ菌(Vibrio Cholerae)および大腸菌についての10^8までと変動する。下痢性疾患の獲得に感受性とする因子としては、H_2-ブロッカーの使用、広域抗生物質の使用、異常な腸運動、および胃粘膜の妨害が挙げられる。下痢性疾患は典型的には炎症性および非炎症性として分類される病原菌に引き起こされる。炎症性病原菌(例えば、シゲラ)は腸粘膜に侵入する。非炎症性すなわち「分泌性」病原菌 (例えば、大腸菌)はエンテロトキシンを産生する。「食中毒」を引き起こす細菌のなかには摂取の前から毒素を産生するものもある(例えば、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)、セレウス菌(Bacillus cereus))。

【００１０】

エンテロトキシンに誘導される下痢便は水っぽく、便中に白血球をほとんど含まない。分泌性下痢の原型形態(コレラ)はコレラ菌により引き起こされる。コレラにおいては、大量の等張液が腸内を通過し、患者は脱水症になりやすくなる。類似のパターンの下痢は、ウイルスおよび腸毒性(enterotoxic)大腸菌によってもみられる。炎症性細菌は遠位小腸および大腸の内皮に侵入し、発熱および腹痛をもたらす。便は、血液、粘液、およびたくさんの便内白血球を含みうる。一般的な侵入性生物は、シゲラ、カンピロバクタージェジュニ、およびサルモネラ(Salmonella)である。エルシニアエンテロコリティカ(Yersinia enterocolitica)および大腸菌のいくつかの形態も侵入性である。

【００１１】

小児における下痢

2歳以下の幼児はTDの獲得リスクが高い。下痢についての幼児の最大の危険は脱水である。WHOは経口補液 (Oral Rehydration Solution ：ORS)を小児の脱水を防ぐために下痢性疾患のために推奨している。にもかかわらず、下痢はいまだに開発途上国における小児の高い死亡率(40～60死亡/1,000出生)に寄与する主な原因(5歳未満の小児の10～20%の死亡)の１つである。

【００１２】

アメリカ合衆国においては、水処置、公衆衛生、教育、および医療における多くの改善にもかかわらず、下痢はいまだにもっとも一般的な小児の病気の一つである。毎年、5歳未満の小児が2000万-3500万の下痢の発症を体験しており、その結果、200万-350万人が医者にかかり、200,000人以上が入院し、325-425人が死亡している。およそ 65%の入院および85%の下痢による死亡が１歳までに起こっている。ロタウイルスが小児の急性下痢のもっとも多い原因であり、全ての症例の1/4の原因であるが{Cohen、M.、1991}、多くのその他のウイルスも同様に小児の下痢を引き起こし得、例えば、ノーウォーク-様ウイルス、腸内アデノウイルス、アストロウイルスおよびカリチウイルスが挙げられる。重要なことに、シゲラ、カンピロバクター、サルモネラおよび特定の株の大腸菌を含む細菌病原体もまた、小児の急性下痢の原因である。これら細菌病原体の殆どは本発明の対象である。

【００１３】

飲食に起因する健康被害

もっとも一般的な飲食に起因する健康被害はサルモネラおよびカンピロバクターなどの細菌またはノーウォークまたはA型肝炎などのウイルスによりもたらされる感染症である。細菌による食中毒は既知の病因に関連するアメリカ合衆国における食中毒発生の約2/3を構成する。カンピロバクタージェジュニのみで1999年のアメリカ合衆国における200万を超える症例の原因となった。特に、アメリカ合衆国約における細菌食中毒の報告された症例の約75%の原因がカンピロバクター、サルモネラ、ブドウ球菌(Staphylococcus)およびウェルシュ菌(Clostridium perfringens)でありうる。さらに、２つの細菌病原体、シゲラおよびETECもまた飲食に起因する下痢性疾患をもたらすものとして挙げられている。

【００１４】

先進国からの旅行者における細菌病原体によりもたらされる旅行者下痢症は１年に少なくとも1000万の疾患症例の原因である。先進国においては公衆衛生基準が高いにもかかわらず、例えばアメリカ合衆国においても毎年数百万の症例が報告されており、特に5歳未満の小児において多く、数百万もの小児科医外来診療およびそれぞれの国の健康管理システムにおける大きな負荷をもたらしている。さらに、腸内細菌病原体によっておこる下痢は開発途上国において多くの小児の死因であり、先進国においても年に数百人の小児を死に至らしめている。

【００１５】

現在でも、下痢性疾患を予防しうるワクチンは上市されておらず、治療は特にかなり重篤な症例では主に抗生物質に依存している。8時間のうちに3回以上の軟便を伴う下痢を患う旅行者は、特に悪心、嘔吐、腹部疝痛、発熱、または血便が併発する場合、抗菌剤治療により恩恵を受けうる。典型的には3～5日間の症状は有効な抗菌剤により1～1.5日間に短縮されることがある。このようにより重篤な形態の旅行者下痢症では抗菌剤治療が有効であり得るが、それは病原体とその抗生物質感受性により異なる。おそらくもっとも有効である抗生物質療法は１日２回投与されるシプロフロキサシン(500 mg)である。その他のフルオロキノロン、例えば、ノルフロキサシン、オフロキサシンまたはレボフロキサシンも同様に有効であり得る。フルオロキノロンはTMP/SMXと比べて低い副作用および範囲の狭い抗生物質耐性を示すことが報告されている。２日間以下での治療も十分である場合もあるが、３日間の治療が推奨されている。次サリチル酸ビスマス(Pepto-Bismol) も治療に使用できる: 30分に１回、24時間に８用量までの1 液量オンスまたは２つの262 mg 錠剤を、２日目にも繰り返してよい。現在でもかかる患者の４つの病原菌に対するワクチンが上市されたという報告はない。

【００１６】

旅行者下痢症に加えて、同じ腸内細菌病原体は開発途上国において毎年数百万人の小児の死因である。さらに、腸内細菌病原体は飲食に起因する健康被害の原因であることが非常に多い (上記参照)。アメリカ合衆国における飲食に起因する健康被害の症例数を見積もると１年に650万～8100万症例であり、525～7000人以上が死んでいる。したがって、下痢および旅行者下痢症をもたらす細菌感染症を防ぐための有効な治療が未だに必要とされている。ワクチンは比較的穏やかな下痢性疾患を防ぎうるだけでなく、標的病原菌により起こる多くの重篤な疾患症例および開発途上国における高い死亡率を防ぐことが出来る。先進国においては、ワクチンはさらに現在症例が増えている特にカンピロバクタージェジュニおよび大腸菌によって起こる飲食に起因する健康被害を予防することも可能である。

【００１７】

腸内病原菌に対するヒト免疫における表面タンパク質の重要性はすでに理解されている。すべての病原菌が宿主免疫防御に関連する活性を有する表面タンパク質を発現していることは明らかである。病原菌である大腸菌における線毛タンパク質(例えば、CS2 および CS3; {Altboum、Z. et al.、2001})およびシゲラ種からの侵入タンパク質{Turbyfill、K. et al.、2000}は例えばそれぞれの疾患の動物モデルにおいて免疫原性および保護性であることが示されている。ワクチン候補としてのこれらのタンパク質の主な問題点は、腸内病原菌の異なる臨床分離株の間での有病率における可変性であろう。したがって、様々な病原菌の臨床株の不均一性によりもたらされるヒト下痢性疾患に対する保護を提供するた

めに様々な臨床的に関連する株において保存されているワクチン候補の系統的な同定が望まれている。

【００１８】

ワクチンはいろいろな種類の抗原を含みうる。抗原の例としては、完全に死滅または弱毒化した生物体、これら生物/組織の細画分、タンパク質、またはそのもっとも単純な形態において、ペプチドが挙げられる。抗原はグリコシル化タンパク質またはペプチドの形態で免疫系によって認識され得、多糖または脂質でもよくそれらを含んでいてもよい。短いペプチドも利用できる。というのは例えば、細胞障害性T細胞(CTL)は主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC)と結合した通常8-11アミノ酸長のペプチドの短い形態における抗原を認識するからである。B-細胞は 4-5 アミノ酸といった短い直鎖状エピトープおよび三次元構造 (高次構造エピトープ)を認識することが出来る。持続性の、抗原-特異的免疫応答を得るためには、アジュバントが、免疫系のすべての細胞を伴う免疫カスケードをトリガーする必要がある。第一に、アジュバントはその作用機序に限定されず、いわゆる抗原提示細胞(APC)に作用する。これら細胞は通常まず抗原に遭遇し、次いで加工されたかまたは非修飾の抗原を免疫エフェクター細胞に提示する。中間細胞タイプも関与しうる。適切な特異性を有するエフェクター細胞のみが生産的（productive）免疫応答において活性化される。アジュバントはまた、抗原および共注入されたその他の因子を局所的に保持しうる。さらに、アジュバントはその他の免疫細胞に対する化学誘引物質としても作用し得、あるいは免疫系の刺激剤として局所的および/または全身的に作用しうる。

【００１９】

腸内細菌性疾患のためのワクチン開発は弱毒株、O 多糖に基づく接合体およびプロテオソーム(proteosome)を含むいくつかのアプローチに重点を置いているが、安全かつ有効な製品はいまだに得られていない。しかし、ETECおよびシゲラは世界保健機関(WHO)によってワクチン開発のための重要な標的として挙げられている。現在、腸内細菌病原体による感染に対する多数のワクチンが開発の研究段階にある。これらの試みの殆どは弱毒した生または死んだ細胞全体ワクチン調製物を用いた戦略に注目している。最近になってはじめて組換えタンパク質に基づくアプローチが導入された。しかし、本発明では初めて２以上の細菌性腸内病原菌に対するポリペプチドに基づくワクチンの設計の可能性を評価する。

【００２０】

タンパク質ワクチンはTD 疾患の予防に対して大きな価値を有することは間違いない。とういのは該ワクチンは広範な細菌血清型をカバーすることができ、それゆえ新たな血清型による代替の疾患を導く環境負荷に対する感受性が多糖に基づくワクチンよりも低い。これによってすでにインビボ条件下ですべての株によって発現されるタンパク質またはその誘導体からなり、ヒトにおいてオプソニン化 および/または 中和抗体を誘導することが出来る新世代ワクチンの開発が必要であることが示唆される。

【００２１】

グラム陰性 腸内病原菌の表面に表示されるかまたは分泌される特定のタンパク質または酵素は病原性に重要な役割を果たし、これらの病原によって起こされる疾患プロセスに関与している。しばしば、これらタンパク質は宿主組織との直接相互作用に関与しており、または粘膜宿主細胞に対する細胞毒性効果の原因となる毒素を構成する。いくつかの表面タンパク質が毒性因子として特徴づけられており、病原性に重要である。例えば、ETECおよびEAECの線毛 タンパク質、カンピロバクタージェジュニのフラゲリンタンパク質またはシゲラのインベイシンタンパク質が挙げられる。上記タンパク質および多数のさらなる候補の、潜在的ワクチンのための抗原としての使用は、主に同定の容易性または入手可能性に基づいた選択から得られたものである。より網羅的な様式で複数の細菌に共有されうる腸内細菌病原体に対する関連抗原を同定する必要がある。

【００２２】

本発明者らは、特定の病原菌、特に黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌からの過免疫血清反応性抗原の同定、単離および生産方法を開発した(WO 02/059148)。しかし、生物学的特性、病原性機能および遺伝的背景の相違により、本出願において記載されるグラム陰

性腸内病原菌はグラム陽性ブドウ球菌株と非常に異なっている。重要なことに、腸内病原菌からの抗原の同定のための血清の選択は、黄色ブドウ球菌スクリーニングに適用したものとは異なる。抗体源として用いる血清サンプルを流行地域、例えば、バングラデッシュおよびエジプトに居住する健康成人から収集した。というのはこれらの個体はその人生において下痢をもたらす病原菌に何度も遭遇しており、病原菌特異的抗体をつくることによって保護されるようになっているからである。

【００２３】

適切な血清源を選択するために、病原菌-特異的IgG抗体レベルを測定する一連のELISAおよびイムノブロッティング実験を、細菌細胞全体、細菌溶解液および培養上清タンパク質を用いて行った。個々の病原菌に対してもっとも高い力価を有すると判定された血清をプールし(5 サンプル/プール)およびIgGをスクリーニングのために精製した。

【００２４】

本発明はハイスループットゲノム方法を用いて、感染と定着の過程でヒトにおいて抗体を誘導する能力を有するインビボで発現する病原菌-特異的タンパク質を同定する。

【００２５】

グラム陰性腸内細菌 ETEC、EAECおよびシゲラフレックスネリのゲノムは緊密に関連しており、カンピロバクタージェジュニのゲノムはこれら３つの細菌ゲノムとは遠い関係にある。重要なことに、４つのすべてのゲノムは黄色ブドウ球菌のゲノムと比較した場合多くの重要な相違を示す。ETEC、EAECおよびシゲラフレックスネリのゲノムはおよそ4.6 Mbを含み、黄色ブドウ球菌は2.85 Mbを有し、カンピロバクタージェジュニは1.64 Mbのみである。大腸菌およびシゲラゲノムの平均GC含量は50%を超えるが、黄色ブドウ球菌の含量は33%のみであり、カンピロバクタージェジュニではおよそ30%がGC塩基である。黄色ブドウ球菌ゲノムにコードされる遺伝子のおよそ52%は大腸菌およびシゲラゲノムと共有されているが、黄色ブドウ球菌とカンピロバクタージェジュニとの間では40%未満しか共有されていない。さらに、黄色ブドウ球菌は腸内病原菌と比較して増殖のために異なる培養条件と培地を要求する。黄色ブドウ球菌および腸内病原菌によりもたらされうる主な重要な疾患を以下に挙げる。黄色ブドウ球菌は主に以下の院内、日和見感染をもたらす: とびひ、毛包炎、膿瘍、吹き出物、感染裂傷、心内膜炎、髄膜炎、化膿性関節炎、肺炎、骨髄炎、熱傷様皮膚症候群 (SSS)、毒素ショック症候群。腸内病原菌は主に中程度から生命を脅かす下痢性疾患をもたらす。カンピロバクタージェジュニ感染もギランバレー症候群と称される疾患を導きうる。

【００２６】

完全なゲノム配列はカンピロバクタージェジュニ NCTC11168、２つのシゲラフレックスネリ血清型 2a 株 (301および2457T)について決定されているが、２つの大腸菌株、ETECおよびEAECについては決定されていない。ゲノム配列は大腸菌株K12および腸管病原性 O157:H7 については入手可能である(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/Complete.html または http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdbcomplete.html 参照)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００２７】

本発明の根底となる問題は、下痢性疾患を引き起こす細菌病原体に対するワクチン等の医薬を開発する手段を提供することであった。より具体的には、問題は、該医薬の製造に有用であり得る、有効かつ関連する網羅的セットの腸管凝集性および腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニ由来の核酸分子または過免疫血清反応性抗原を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【００２８】

それゆえ、本発明は以下からなる群から選択される核酸配列を含む過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする単離核酸分子を提供する:

配列番号 2-4、7-9、14-17、19、23-24、26、29-30、33-35、39-40、42、48-49、52-53、

57-58、60-64、66-74、76-79、82-84、86-91、93-95、97-99、103-104、109-110、114-118、121-123、126-127、132、138-142、145-146、149、151-152、154-161、163、165、167-168、170-172、174-300、925-926、928-935、937-946、949-953、955-961、964、966-970、972-996、1069-1108、1110-1202、602、605-607、612-614、616、620-621、623-624、626、628-629、633-634、637-638、641-644、646-656、659-664、666-667、669-671、675、678-679、681-683、685-686、689-690、695、698-701、704-705、707-762および1337-1364から選択される核酸分子に対して少なくとも70％の配列同一性を有する核酸分子、
a) a)の核酸分子に相補的な核酸分子、
b) a)または b)の核酸分子の少なくとも15の連続する塩基を含む核酸分子
c)a)、b)、またはc)の核酸分子にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアニールする核酸分子、
d)遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸分子にハイブリダイズしうる核酸分子。

【００２９】
本発明の好ましい態様によると、配列同一性は少なくとも80％、好ましくは少なくとも95％、特に100％である。

【００３０】
さらに、本発明は以下からなる群から選択される核酸配列を含む、過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする単離核酸分子を提供する：
a)配列番号 10-13、20-21、27-28、31-32、41、44-47、50-51、54-56、59、80、85、96、100、105-107、112、124-125、128-131、137、143、162、166、169、936、948、954、963、971、608-611、617-618、622、631-632、635-636、639-640、657、668、672、676-677、680、687-688、691-694および702から選択される核酸分子に対して少なくとも96 ％、好ましくは少なくとも 98 ％、特に100 ％の配列同一性を有する核酸分子、
b)a)の核酸分子に相補的な核酸分子、
c)a)または b)の核酸分子の少なくとも15の連続する塩基を含む核酸分子、
d)a)、b)、またはc)の核酸分子にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアニールする核酸分子、
e)遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸分子にハイブリダイズしうる核酸分子。

【００３１】
本発明の別の態様によると、本発明は以下からなる群から選択される核酸配列を含む単離核酸分子を提供する：
a) 配列番号1、5-6、18、22、25、36、38、43、65、75、81、92、101-102、108、111、113、119-120、133-136、144、147-148、150、153、164、173、927、947、962、965、1109、601、603-604、615、619、625、627、630、645、658、665、673-674、684、696-697、703 および706から選択される核酸分子、
b) a)の核酸に相補的な核酸分子、
c) 遺伝暗号の縮重がなければ、a)、b)、c)またはd)の核酸にハイブリダイズしうる核酸分子。

【００３２】
好ましくは、核酸分子はDNAまたはRNAである。

【００３３】
本発明の好ましい態様によると、核酸分子はゲノムDNA、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニゲノムDNAから単離される。

【００３４】
本発明によると、本発明のいずれかによる核酸分子を含むベクターが提供される。

【００３５】
好ましい態様においてベクターは本発明による核酸分子によってコードされる過免疫血

清反応性抗原またはその断片の組換え発現に適するものである。

【００３６】

本発明はまた、本発明によるベクターを含む宿主細胞を提供する。

【００３７】

別の態様によると、本発明はさらに本発明による核酸分子によってコードされるアミノ酸配列を含む過免疫血清反応性抗原を提供する。

【００３８】

好ましい態様においてアミノ酸配列（ポリペプチド）は配列番号302-304、307-309、314-317、319、323-324、326、329-330、333-335、339-340、342、348-349、352-353、357-358、360-364、366-374、376-379、382-384、386-391、393-395、397-399、403-404、409-410、414-418、421-423、426-427、432、438-442、445-446、449、451-452、454-461、463、465、467-468、470-472、474-600、997-998、1000-1007、1009-1018、1021-1025、1027-1033、1036、1038-1042、1044-1068、1203-1242、1244-1336、764、767-769、774-776、778、782-783、785-786、788、790-791、795-796、799-800、803-806、808-818、821-826、828-829、831-833、837、840-841、843-845、847-848、851-852、857、860-863、866-867、869-924および1365-1393からなる群から選択される。

【００３９】

別の好ましい態様においてアミノ酸配列（ポリペプチド）は配列番号 310-313、320-321、327-328、331-332、341、344-347、350-351、354-356、359、380、385、396、400、405-407、412、424-425、428-431、437、443、462、466、469、1008、1020、1026、1035、1043、770-773、779-780、784、793-794、797-798、801-802、819、830、834、838-839、842、849-850、853-856および864からなる群から選択される。

【００４０】

さらに好ましい態様において、アミノ酸配列（ポリペプチド）は配列番号301、305-306、318、322、325、336、338、343、365、375、381、392、401-402、408、411、413、419-420、433-436、444、447-448、450、453、464、473、999、1019、1034、1037、1243、763、765-766、777、781、787、789、792、807、820、827、835-836、846、858-859、865および868からなる群から選択される。

【００４１】

さらなる態様によると、本発明は表 1、2、3、4および8の列「予測免疫原性アミノ酸」および「同定された免疫原性領域の位置」のアミノ酸配列を含むペプチド、表 6の免疫原性エピトープの列「アミノ酸（開始-終止)」、表 7に規定の免疫反応性エピトープのアミノ酸配列を含むペプチドからなる群から選択される過免疫血清反応性抗原の断片を提供する。

【００４２】

本発明はまた、好適な発現系において本発明による１以上の核酸分子を発現させることを含む本発明による腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片の産生方法も提供する。

【００４３】

さらに、本発明は、本発明によるベクターによって好適な宿主細胞を形質転換または形質移入することを含む、本発明による腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片を発現する細胞の生産方法を提供する。

【００４４】

本発明によると、医薬組成物、特に、本発明の過免疫血清反応性抗原またはその断片または本発明の核酸分子を含むワクチンが提供される。

【００４５】

好ましい態様において、医薬組成物はさらに、好ましくは以下を含む群から選択される免疫賦活物質を含む：ポリカチオン性ポリマー、特にポリカチオン性ペプチド、免疫賦活

性デオキシヌクレオチド(ODN)、少なくとも２つのLysLeuLysモチーフを含むペプチド、特にKLKL5KLK、向神経活性化合物、特にヒト成長ホルモン、ミョウバン(alumn)、フロイント完全または不完全アジュバントまたはそれらの組み合わせ。

【００４６】

より好ましい態様において、免疫賦活物質は、ポリカチオン性ポリマーと免疫賦活性デオキシヌクレオチドの組み合わせまたは少なくとも２つのLysLeuLysモチーフを含むペプチドと免疫賦活性デオキシヌクレオチドの組み合わせのいずれかである。

【００４７】

より好ましい態様において、ポリカチオン性ポリマーはポリカチオン性ペプチド、特にポリアルギニンである。

【００４８】

本発明によると、本発明による核酸分子または本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の、医薬調製物の製造、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染に対するワクチンの製造のための使用が提供される。

【００４９】

また、少なくとも本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の選択的部分に結合する抗体、または少なくともその有効な部分が提供される。

【００５０】

好ましい態様において、抗体はモノクローナル抗体である。

【００５１】

別の好ましい態様において、抗体の有効な部分はFab断片を含む。

【００５２】

さらに好ましい態様において、抗体はキメラ抗体である。

【００５３】

より好ましい態様において、抗体はヒト化抗体である。

【００５４】

本発明はまた、本発明による抗体を産生するハイブリドーマ細胞株を提供する。

【００５５】

さらに、本発明は以下の工程によって特徴づけられる本発明による抗体の生産方法を提供する:

本発明において規定される過免疫血清反応性抗原またはその断片を非ヒト動物に投与することにより、非ヒト動物において免疫応答を開始させる工程、

抗体を含有する体液を該動物から取り出す工程、および、

該抗体を含有する体液をさらなる精製工程に供することにより抗体を生産する工程。

【００５６】

したがって、本発明はまた、以下の工程によって特徴づけられる本発明による抗体の生産方法も提供する:

本発明の過免疫血清反応性抗原またはその断片を非ヒト動物に投与することによって非ヒト動物において免疫応答を開始させる工程、

該動物から脾臓または脾臓細胞を取り出す工程、

該脾臓または脾臓細胞のハイブリドーマ細胞を作る工程、

該過免疫血清反応性抗原またはその断片に特異的なハイブリドーマ細胞を選択し、クローン化する工程、

該クローン化したハイブリドーマ細胞の培養、そして所望によりさらなる精製工程により抗体を産生する工程。

【００５７】

上記方法によって提供または生産された抗体は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染症の治療または予防のための医薬の調製に使用されうる。

【００５８】
別の態様によると本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片に結合するアンタゴニストを提供する。
【００５９】
本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片に結合することが出来るかかるアンタゴニストは以下の工程を含む方法によって同定されうる:
a)単離または固定化された本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片を、候補アンタゴニストと、該候補アンタゴニストと該過免疫血清反応性抗原または断片の結合を可能とする条件下で、候補アンタゴニストの該過免疫血清反応性抗原またはその断片への結合に応答した検出可能なシグナルを提供できる成分の存在下で接触させる工程;および、
b)アンタゴニストの過免疫血清反応性抗原またはその断片への結合に応答して生じたシグナルの存在または不在を検出する工程。
【００６０】
本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片とその相互作用パートナーとの相互作用活性を低減または阻害することができるアンタゴニストは以下の工程を含む方法によって同定されうる:
a) 本発明による過免疫血清反応性抗原またはその過免疫断片を提供する工程、
b)該過免疫血清反応性抗原またはその断片に対する相互作用パートナー、特に本発明による抗体を提供する工程、
c)該過免疫血清反応性抗原またはその断片の該相互作用パートナーとの相互作用を可能にして相互作用複合体を形成させる工程、
d)候補アンタゴニストを提供する工程、
e)候補アンタゴニストと相互作用複合体との間で競合反応を起こさせる工程、
f)過免疫血清反応性抗原またはその断片と相互作用パートナーとの相互作用活性を候補アンタゴニストが阻害または低減するかを判定する工程。
【００６１】
本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片は、該過免疫血清反応性抗原またはその断片の相互作用パートナーの単離および/または精製および/または同定のために用いることが出来る。
【００６２】
本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする核酸配列の存在または本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の存在を判定することを含む、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の発現に関連する疾患をインビトロで診断する方法も提供する。
【００６３】
本発明はまた、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする核酸配列の存在または本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の存在を分析することを含む、細菌感染症、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ感染症をインビトロで診断する方法も提供する。
【００６４】
さらに、本発明は該過免疫血清反応性抗原またはその断片に対して結合するペプチドを作るための本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の使用を提供し、ここで該ペプチドはアンチカリン(anticaline)である。
【００６５】
本発明はまた、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片の、機能的核酸の製造のための使用を提供し、ここで該機能的核酸は、アプタマーおよびスピーゲルマー(spiegelmer)を含む群から選択される。
【００６６】
本発明による核酸分子はまた、機能的リボ核酸の製造のためにも使用することができ、

ここで該機能的リボ核酸はリボザイム、アンチセンス核酸およびsiRNAを含む群から選択される。

【００６７】

本発明は、複数のヒト血漿プールからの抗体の調製物および腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニのゲノム由来の表面発現ライブラリーを用いて腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニから同定された有効かつ関連する網羅的セットの単離核酸分子およびそれらにコードされる過免疫血清反応性抗原またはその断片を有利なことに提供する。したがって、本発明は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ抗原、ワクチン、診断および抗体の調製および腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによりおこる感染症に対して有効な化合物の同定の手順において有用な産物に対する広く感じられていた要求を満たすものである。

【００６８】

有効なワクチンは、すべての株によって発現され、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの細胞表面成分に対する高親和性の豊富な抗体を誘導することが出来るタンパク質またはポリペプチドから構成されるべきである。抗体はオプソニン作用のためにはIgG1 および/または IgG3であるべきであり、付着および毒素作用の中和のためにはいずれかのIgG サブタイプおよびIgAであるべきである。化学的に規定されたワクチンは、全細胞ワクチン(弱毒化または死滅化)と比較して明確に優れていなければならない。というのはヒト組織と交差反応するかオプソニン作用を阻害する腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの成分が排除でき、保護抗体および/または保護免疫応答を誘導する個々のタンパク質を選択できるからである。

【００６９】

本発明に用いられたアプローチは、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによりコードされるタンパク質またはペプチドとヒト血清に存在する抗体との相互作用に基づく。ヒト免疫系によって腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニに対して産生され、ヒト血清中に存在する抗体は、抗原性タンパク質のインビボでの発現およびその免疫原性を示す。さらに、あらかじめ選択された血清のプールを用いて細菌表面ディスプレー発現ライブラリーによって同定された抗原性タンパク質は、個々の選択または作成された血清による第二および第三ラウンドのスクリーニングによって処理される。したがって本発明は、医薬組成物、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染症の予防用ワクチンとしての有効かつ関連する網羅的セットの抗原を供給する。

【００７０】

本発明による網羅的セットの抗原を同定するための抗原同定プログラムにおいて、各病原菌由来の少なくとも２種類の細菌表面発現ライブラリーを、いくつかの血清プールまたは血漿画分またはその他のプールされた抗体を含有する体液(抗体プール)でスクリーニングする。抗体プールは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの抗原性化合物、例えば全細胞、全抽出物および培養上清タンパク質に対して試験された血清収集物由来である。好ましくは、２つの血清プール(10個体のサンプル)を用いる。高いELISA 力価を有すると判定された血清は過免疫と考えられるためにはイムノブロッティングにおいて複数のタンパク質と反応しなくてはならず、それゆえ本発明のために適用されるスクリーニング方法に適当である。

【００７１】

本発明に用いられる発現ライブラリーはすべての可能性のある抗原の発現を可能とするもの、例えば腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカン

ピロバクタージェジュニのすべての分泌および表面タンパク質に由来するものでなければならない。細菌表面ディスプレーライブラリーは、細菌宿主膜における２つの選択された外膜タンパク質 (LamBおよびFhuA)上に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニの（すべての）セットの発現するペプチド配列をディスプレーする細菌宿主の組換えライブラリーによって表される{{Georgiou、G.、1997}; {Etz、H. et al.、2001}。組換え発現ライブラリーを用いる利点の一つは、同定された過免疫血清反応性抗原を、さらなる組換えDNA技術またはクローニング工程を必要とせずに、過免疫血清反応性抗原を発現するスクリーニングおよび選択されたクローンのコード配列の発現によってすぐに産生できることである。

【００７２】

本発明による上記のプログラムによって同定された包括的なセットの抗原をさらに１以上のさらなるラウンドのスクリーニングによって分析する。それゆえ、免疫原性であると同定された選択されたペプチドに対して作られた個体の抗体調製物または抗体が用いられる。好ましい態様によると第二ラウンドのスクリーニングのための個体の抗体調製物は、一定の最低レベルを超える抗体力価を示す健康成人および/または障害(challenged)成人、例えば抗体力価が試験したヒト(患者または健康個体)血清の80 パーセンタイル、好ましくは90 パーセンタイル、特に95 パーセンタイルを超えるものに由来する。かかる高力価の個体の抗体調製物を第二スクリーニングラウンドに用いることにより、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニからの過免疫血清反応性抗原およびその断片の非常に選択性の高い同定が可能となる。

【００７３】

網羅的スクリーニング手順の後、組換えタンパク質として、またはインビトロ翻訳産物として発現した選択された抗原性タンパク質（原核発現系で発現できない場合）、または同定された抗原性ペプチド(合成により作られたもの)を、一連のELISAおよびウェスタンブロッティングアッセイによる第二スクリーニングにて試験し、大きなヒト血清収集物(最小～150 健康 および患者血清)を用いてその免疫原性を評価する。

【００７４】

個体の抗体調製物 (選択された血清でもよい)は、第一ラウンドからのすべての有望な候補からのすべての過免疫血清反応性抗原のなかでもっとも有望な候補の選択的同定を可能にするものであることが重要である。それゆえ、好ましくは 少なくとも 10個体の抗体調製物 (即ち、選択された病原菌の感染症を患ったことがある少なくとも10の異なる個体からの抗体調製物 (例えば血清))を第二スクリーニングラウンドにおいてかかる抗原の同定に用いるべきである。もちろん、10個体未満の調製物を使用することも可能であるが、しかし工程の選択性は少ない個体数の抗体調製物では最適とならない。一方、ある過免疫血清反応性抗原 (またはその抗原性断片)が少なくとも 10個体の抗体調製物、好ましくは少なくとも30、特に少なくとも 50個体の抗体調製物によって認識されるなら、過免疫血清反応性抗原の同定は適切な同定に十分に選択的である。過免疫血清-反応性はもちろん、可能な限り多くの個体の調製物を用いて試験するとよい (例えば、100を超えるか、あるいは1,000を超える)。

【００７５】

それゆえ、本発明の方法による過免疫血清-反応性抗体調製物の関連する部分は、好ましくは少なくとも10、より好ましくは少なくとも 30、特に少なくとも 50個体の抗体調製物であるべきである。あるいは(または組み合わせて) 過免疫血清反応性抗原は好ましくは第二スクリーニングラウンドに用いられるすべての個体の抗体調製物の少なくとも20％、好ましくは少なくとも30％、特に少なくとも40％によって同定されるのがよい。

【００７６】

本発明の好ましい態様によると、第二ラウンドのスクリーニングのための個体の抗体調製物が調製される(または抗体調製物として用いられる)血清は、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ(例え

ば、これらの病原菌の調製物、例えば溶解液、細胞壁成分および組換えタンパク質)に対するその力価によって選択される。好ましくは、ELISAにおける抗原として微生物全体(全溶解液または全細胞)が用いられる場合、総IgA 力価 300 Uを超え、特に 500 Uを超え、および/または IgG 力価5,000 Uを超え、特に10,000 Uを超える(U = ユニット、一定の希釈度でのOD_{405nm}の読みから計算)ものが選択される。

【００７７】

ヒト免疫系によって連鎖球菌に対して産生され、ヒト血清に存在する抗体は、抗原性タンパク質のインビボ発現およびその免疫原性を示す。血清抗体により認識される直線状エピトープの認識は4-5 アミノ酸程度の短い配列に基づきうる。もちろん、かかる短いペプチドが所与の抗体をインビボで誘導できるということを必ずしも意味しない。そのため、規定されたエピトープ、ポリペプチドおよびタンパク質をさらに、インビボで選択されたタンパク質に対する抗体を誘導する能力について動物(主にマウス)で実験すべきである。

【００７８】

好ましい抗原は細胞表面に位置するか分泌されており、それゆえ細胞外で接近可能なものである。細胞壁タンパク質に対する抗体は多くの目的に役立つと考えられる:付着の阻害、栄養獲得の阻害、免疫回避の阻害そして食作用の促進である{Hornef、M. et al.、2002}。分泌タンパク質に対する抗体は、毒素または病原性成分としてのその機能の中和において有用である。細菌は分泌タンパク質を介して互いに情報交換していることも知られている。これらタンパク質に対する中和抗体は、感染の原因である病原菌種間または種内の成長を促進するクロストークを妨害する。生物情報分析(シグナル配列、細胞壁局在化シグナル、膜貫通ドメイン)は、細胞表面局在または分泌の評価に非常に有用であることが判明している。実験アプローチは、対応するエピトープおよびタンパク質によるヒト血清からの抗体の単離、および細菌表面ディスプレースクリーニングにより選択された(ポリ)ペプチドに対するマウスにおける免疫血清の作成を含む。これらの血清は次いで以下の少なくとも１つのアッセイにおける試薬として第三ラウンドのスクリーニングに用いられる:様々な条件下で培養した腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニの細胞表面染色(FACS、または顕微鏡観察)、中和能力 (毒素、付着)の測定、およびオプソニン作用および食作用(インビトロ食作用アッセイ)の促進。

【００７９】

この目的のために、細菌である大腸菌クローンをマウスに直接注入し、免疫血清を採取し、関連するインビトロアッセイにおいて機能的オプソニンまたは中和抗体について試験する。あるいは、特異的抗体をヒトまたはマウス血清から基質としてペプチドまたはタンパク質を用いて精製してもよい。

【００８０】

ほとんどの病原菌は、すべて体内で免疫学的にもっとも活性の高い組織である消化管、呼吸器管および泌尿生殖管を規定する粘膜面において侵入し、粘膜免疫系が防御の最前線となる。腸内病原菌性細菌に対する宿主防御は主に粘膜免疫系に依存し、例えば、腸管分泌性 IgA、粘膜細胞性免疫および毒素中和が挙げられる。腸内病原菌に対するワクチンはそれゆえ粘膜性免疫と体液性免疫との両方を刺激しなければならず、これらが組み合わさってこれら病原菌に対する良好な保護免疫が達成される。抗原は腸関連リンパ組織(GALT; M-細胞がパイエル板およびリンパ濾胞の上皮にある)に到達する必要があり、ここでそれらは認識される。粘膜免疫系におけるこれら特異的リンパ球の刺激およびその結果として得られる粘膜および血清系の連結によりsIgA (分泌性 IgA)の産生が導かれ、これは粘膜性応答の特徴であり、例えば、病原菌と粘膜面上の受容体との相互作用を妨害しうる。ワクチン投与による高親和性分泌性抗体の誘導は免疫系が細菌および毒素を排除することを補助する。本発明の方法はそれぞれの病原菌に以前に遭遇したことにより誘導されたヒト血清からの抗体を使用するので、それは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニからの抗原性タンパク質の同定の最適な手段である。

【００８１】
ここで用いた抗原同定方法によると、本発明は驚くべきことに、とりわけ以下に記載するようにして、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニの網羅的セットの新規な核酸および新規な過免疫血清反応性抗原およびその断片を提供することが出来る。一つの態様によると、本発明は特に過免疫血清反応性抗原をコードするヌクレオチド配列（その配列は配列表の配列番号1-300、601-762、925-996および1069-1202に示される）、また過免疫血清反応性抗原を表す対応するコードされるアミノ酸配列（配列表の配列番号301-600、763-924、997-1068および1203-1336に示される）に関する。

【００８２】
本発明の好ましい態様において、配列番号1-300、601-762、925-996および1069-1202に示すヌクレオチド配列に対してその全長にわたって70％の同一性を示す核酸分子が提供される。もっとも好ましいのは配列番号1-300、601-762、925-996 および1069-1202に示す核酸分子に対してその全長に渡って少なくとも 80％ または少なくとも 85％同一である領域を含む核酸である。これに関して、同核酸分子に対してその全長に渡って少なくとも 90％、91％、92％、93％、94％、95％、または96％同一である核酸分子が特に好ましい。さらに、少なくとも 97％同一であるものが非常に好ましく、少なくとも 98％および少なくとも 99％同一であるものが特に好ましく、少なくとも 99％または 99.5％ 同一であるのがきわめて好ましく、100％ 同一であるのが特に好ましい。さらに、この点に関して好ましい態様は、配列番号301-600、763-924、997-1068および1203-1336に示す核酸によってコードされる成熟ポリペプチドと実質的に同じ生理機能または活性を保持する過免疫血清反応性抗原またはその断片（ポリペプチド)をコードする核酸である。

【００８３】
当該技術分野で知られているように、ここで用いる同一性とは、２以上のポリペプチド配列または２以上のポリヌクレオチド配列の、配列を比較して測定される関係である。当該技術分野において、同一性はまた、場合によってはかかる配列の文字列の間の一致によって判定される、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列の間の配列関連性の程度を意味する。同一性は容易に計算することが出来る。２つのポリヌクレオチドまたは２つのポリペプチド配列の間の同一性を測定する多くの方法が存在するが、この用語は当業者に周知である（例えば、Sequence Analysis in Molecular Biology、von Heinje、G.、Academic Press、1987)。同一性を判定する好ましい方法は試験する配列間のもっとも大きい一致を与えるよう設計されたものである。同一性の判定方法はコンピュータ・プログラムにおいて体系化されている。２つの配列の間の同一性の判定の好ましいコンピュータ・プログラ方法としては、これらに限定されないが、GCGプログラムパッケージ{Devereux、J. et al.、1984}、BLASTP、BLASTN、および FASTA {Altschul、S. et al.、1990}が含まれる。

【００８４】
本発明の別の態様によると、配列番号10-13、20-21、27-28、31-32、41、44-47、50-51、54-56、59、80、85、96、100、105-107、112、124-125、128-131、137、143、162、166、169、936、948、954、963、971、608-611、617-618、622、631-632、635-636、639-640、657、668、672、676-677、680、687-688、691-694および702に示す核酸配列に対して少なくとも 96%、好ましくは 少なくとも 98 %、特に100 %の配列同一性を示す核酸分子が提供される。

【００８５】
本発明のさらなる態様によると、配列番号1、5-6、18、22、25、36、38、43、65、75、81、92、101-102、108、111、113、119-120、133-136、144、147-148、150、153、164、173、927、947、962、965、1109、601、603-604、615、619、625、627、630、645、658、665、673-674、684、696-697、703および706に示す核酸配列と同一な核酸分子が提供される。

【００８６】

本発明による核酸分子は、二番目の選択として、一番目の選択として上記した核酸に少なくとも実質的に相補的な核酸分子であってもよい。本明細書において用いる、相補的とは、核酸鎖がワトソン・クリック塩基対形成を介して第二の核酸鎖と塩基対形成することを意味する。本明細書において用いる、実質的に相補的とは、それぞれの鎖のすべての塩基について塩基対形成が起こっているわけではなく、一定数または一定率の塩基が対形成していないかまちがって対形成していることを意味する。正しく対形成している塩基のパーセンテージは、好ましくは少なくとも 70 %、より好ましくは 80 %、さらに好ましくは 90 %、そしてもっとも好ましくは90 %を超えるパーセンテージである。 70 %が一致する塩基のパーセンテージは相同性であると考えられ、この程度に一致する塩基対を有するハイブリダイゼーションはストリンジェントであると考えられる。この種のストリンジェントなハイブリダイゼーションのハイブリダイゼーション条件は、Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons、Inc.、1987)に記載されている。より具体的には、ハイブリダイゼーション条件は以下のようにすればよい:
例えば、5 x SSPE、5 x デンハルト試薬、0.1% SDS、100 g/mLの剪断（sheared）DNA 中で68℃で行うハイブリダイゼーション
0.2xSSC、0.1% SDS中、42℃での中程度のストリンジェンシーの洗浄、
0.1xSSC、0.1% SDS中、68℃での高いストリンジェンシーの洗浄。

【００８７】

GC含量が50％のゲノムDNAはT_Mがおよそ96℃である。1％のミスマッチについて、T_Mはおよそ1℃低くなる。

【００８８】

さらに、本明細書に記載するその他のハイブリダイゼーション条件のいずれも理論的には同様に用いることが出来る。

【００８９】

もちろん、本発明によって同定されたものと同じポリペプチド分子をコードするすべての核酸配列分子が所与のコード配列の開示によって包含される。というのは、遺伝暗号の縮重は、かかる縮重核酸分子の数が多いとしても、所与のポリペプチド分子をコードするすべての可能な核酸分子を明らかに決定するために直接適用できるからである。断片が例えば能動または受動ワクチンのようにワクチン接種に関連して用いるのに好適なポリペプチドをコードするかぎり、所与のポリペプチドの断片に対してもこれは適用できる。

【００９０】

本発明による核酸分子は、三番目の選択として、上記本発明による核酸分子の第一および第二の選択による核酸分子の少なくとも 15 塩基のストレッチを含む核酸であってもよい。好ましくは、塩基は連続するストレッチの塩基を形成する。しかし、ストレッチが、いくつかの塩基によって分離されている２以上の部分からなる場合も本発明の範囲に含まれる。

【００９１】

本発明の核酸は好ましくは、少なくとも 20、より好ましくは少なくとも 30、特に少なくとも 50の本明細書に開示の配列からの連続塩基からなる。好適な長さは計画する使用領域によって容易に最適化できよう(例えば(PCR) プライマー、プローブ、捕捉分子(例えば(DNA)チップ上)などとして)。好ましい核酸分子は、表1-4に挙げる１以上の予測免疫原性アミノ酸配列の少なくとも連続する15塩基部分を含む。特に好ましいのは、本発明の用途の配列プロトコールにおいて、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニ NCTC 11168 ゲノム(NCBI 受託: カンピロバクタージェジュニ、NC_002163; シゲラフレックスネリ 2a 301、NC_004337; ETEC & EAEC、ゲノム未公表)またはこの特許に挙げられた配列および/またはその他の公表されたゲノム 配列またはその部分(大腸菌 K12、NC_000913; 大腸菌 O157:H7、NC_002695; シゲラフレックスネリ 2a 2457T、NC_004741)と比較して１以上またはより好ましくは2を超え、特に5を超える、非同一核酸残基を示すいずれかの配列のDNA 配列の連続部分を含む核酸である。特に好ましい非同一核酸残基は、非同一アミノ酸残基を導く残基である。好ま

しくは、核酸配列は上記の公表または挙げられた腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニ対応物と比較して少なくとも 1、好ましくは 少なくとも 2、好ましくは少なくとも3の異なるアミノ酸残基を有するポリペプチドをコードする。また本明細書で言及する、例えば配列表に挙げるタンパク質の断片（または全タンパク質）であるかかる単離ポリペプチドであって少なくとも 6、7、または8 アミノ酸残基を有し、かかる核酸によってコードされるものも好ましい。

【００９２】

本発明による核酸分子は、四番目の選択として、上記第一、第二および第三の選択による本発明の核酸のいずれかとストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でアニールする核酸分子であってもよい。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は典型的には本明細書に記載するものである。

【００９３】

最後に、本発明による核酸分子は、五番目の選択として、上記第一、第二、第三および第四の選択による本発明のいずれかの核酸分子による核酸分子のいずれかと遺伝暗号の縮重がなければ、ハイブリダイズしうる核酸分子であってもよい。この種の核酸分子は、好ましくは本発明による核酸が、本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードすることをいう。この種の核酸分子は本発明による核酸分子の検出に特に有用であり、したがって、対応する微生物、例えば、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニおよびこの種の微生物が関与する疾患または疾患状態の診断に有用である。好ましくは、ハイブリダイゼーションは四番目の選択について記載したストリンジェントな条件下でおこるか行われる。

【００９４】

本明細書において用いる核酸分子は、一般にリボ核酸分子またはデオキシリボ核酸分子のいずれかであり、非修飾 RNAまたはDNAあるいは修飾RNAまたはDNAであってもよい。したがって例えば、本明細書において用いる核酸分子は、とりわけ、一本鎖および二本鎖DNA、一本鎖および二本鎖 RNAの混合物であるDNA、および一本鎖および二本鎖領域の混合物であるRNA、一本鎖またはより典型的には二本鎖または三本鎖または一本鎖および二本鎖領域の混合物であってよいDNAおよびRNAを含むハイブリッド分子である。さらに、本明細書において用いる核酸分子は、RNAまたは DNAあるいはRNAとDNAとの両方を含む三本鎖領域もさす。かかる領域における鎖は同一分子由来でも異なる分子由来でもよい。領域は１以上の分子のすべてを含んでもよいが、より典型的にはいくつかの分子の領域のみを含む。三重らせん領域の分子の１つはしばしばオリゴヌクレオチドである。本明細書において用いる、核酸分子の語は、１以上の修飾塩基を含む上記のDNAまたは RNAを含む。したがって、安定性またはその他の理由で修飾された骨格を有するDNAまたは RNAは本明細書でいうところの「核酸分子」である。さらに、珍しい塩基、例えばイノシン、または修飾塩基、例えば、トリチル化塩基を含むDNAまたは RNAは、二例を挙げただけだが、本明細書でいうところの核酸分子である。多くの有用な目的に役立つDNA およびRNAに対する様々な修飾がなされていることは当業者に知られている。核酸分子の語は、本明細書で用いる場合、かかる化学的、酵素的または代謝的に修飾された形態の核酸分子、およびとりわけウイルスおよび、単細胞および多細胞を含む細胞に典型的な化学形態のDNAおよび RNAを含む。核酸分子の語はまた、オリゴヌクレオチドとしばしば称される短い核酸分子も含む。「ポリヌクレオチド」および「核酸」または「核酸分子」は本明細書において互換的に用いられる。

【００９５】

本発明において提供される核酸分子は多数の独特の断片を含み、それらには腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニのコード領域の配列表に示す核酸分子配列より長いものも短いものもあり、標準的クローニング方法によって作成できるものである。独特であるためには、断片はその他の既知の核酸配列と区別するのに十分な大きさで有る必要があり、その違いはコンピュータ・データベース、例えば、GenBankにおけるヌクレオチド 配列に対して選択した腸管凝

集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの断片を比較することによって簡単に決定される。

【００９６】

さらに、本発明に含まれる核酸分子およびポリペプチドに対して修飾を行ってもよい。例えば、核酸によってコードされるポリペプチドを変更しないヌクレオチド置換を行ってもよく、したがって、過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードするあらゆる核酸分子が本発明に含まれる。

【００９７】

さらに本発明によって提供される過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする核酸分子はいずれも、標準的技術、例えば標準的クローニング技術を用いて、あらゆる所望の調節配列に機能的に連結させてもよく、これは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ調節配列または異種調節配列、異種リーダー配列、異種マーカー配列または融合タンパク質を作る異種コード配列であってよい。

【００９８】

本発明の核酸分子はRNAの形態、例えば、 mRNAまたはcRNA、あるいはDNAの形態、例えば、クローニングによって得られるか、化学合成技術によって製造されるかまたはその組み合わせによって作られるcDNAおよびゲノムDNAであってもよい。DNAは、三本鎖、二本鎖または一本鎖であってよい。一本鎖 DNAはセンス鎖としても知られているコード鎖であってもよいし、アンチセンス鎖として知られている非コード鎖であってもよい。

【００９９】

本発明はさらに、配列表に示す推定腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニアミノ酸配列を有する過免疫血清反応性抗原およびその断片の、断片、アナログおよび誘導体をコードする上記の核酸分子の変異形にも関する。核酸分子の変異形は、天然の変異形、例えば、天然の対立遺伝子変異形でもよいし、天然には起こることが知られていない変異形であってもよい。かかる核酸分子の非天然の変異形は、例えば核酸分子、細胞または生物体に対して行われる突然変異誘発技術によって作ることが出来る。

【０１００】

これに関する変異形は、ヌクレオチド置換、欠失または付加によって上記核酸分子と異なる変異形である。置換、欠失または付加は１以上のヌクレオチドを伴いうる。変異形はコードまたは非コード領域において変わっているものでも両方が変わっているものでもよい。コード領域における変化は、保存的または非保存的アミノ酸置換、欠失または付加を作りうる。配列表に示す腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ配列を有する、変異形、アナログ、誘導体または断片、あるいは断片の変異形、アナログまたは誘導体をコードする核酸分子が好ましく、ここでいくつかの、数個、5～10、1～ 5、1 ～ 3、2、1または0のアミノ酸が置換、欠失または付加されているかあるいはその組み合わせである。このなかで特に好ましいのは、サイレントな置換、付加および欠失であり、これらは配列表に示す腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニポリペプチドの性質および活性を変化させない。この点で特に好ましいのは、保存的置換である。

【０１０１】

本発明によるペプチドおよび断片はまた修飾エピトープを含み、ここで所与のエピトープの好ましくは１または２のアミノ酸が、例えば{Tourdot、S. et al.、2000}に開示の規則にしたがって、修飾されるか、置換されている。かかる修飾エピトープをコードする核酸配列も同様である。

【０１０２】

アミノ酸置換による本発明のエピトープに由来するエピトープであって、エピトープのT 細胞活性化能力を向上、保存または少なくとも有意に阻害しないものも本発明によるエ

ピトープに含まれることが明らかである。それゆえ、本発明のエピトープは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ由来の元の配列を含まないが、T 細胞応答をトリガーし、好ましくはT 細胞応答を向上させるエピトープも含む。これらエピトープは「ヘテロクリティック」と称される;これらはMHC/HLA 分子に対して同様のまたは好ましくはより高い親和性を有している必要があり、元のエピトープに対するT 細胞受容体 (TCR)を同様にまたは好ましくはより強く刺激する能力を有する必要がある。

【０１０３】

ヘテロクリティックエピトープは、合理的設計により得ることが出来る。即ち例えば{Rammensee、H. et al.、1999}に記載のように個々の残基のMHC/HLAへの結合に対する寄与を考慮し、それとともにTCRとの相互作用の能力がある残基を系統的に交換し、その結果得られた配列を元のエピトープに対するT 細胞を用いて試験するとよい。かかる設計は過度の実験をしなくても当業者に可能である。

【０１０４】

もう一つの可能性は、元のエピトープに対するT 細胞によるペプチドライブラリーのスクリーニングを含む。好ましい方法は合成ペプチドライブラリーの位置スキャニング(positional scanning)である。かかるアプローチは、例えば{Hemmer、B. et al.、1999}およびそのなかの引用文献に詳細に記載されている。

【０１０５】

本発明由来のアミノ酸配列またはヘテロクリティックエピトープによって代表されるエピトープの代わりに、これらエピトープを模倣する物質、例えば、「ペプチド疑似体」または「レトロ逆転（retro-inverso）-ペプチド」も利用できる。

【０１０６】

改良エピトープの設計のその他の態様は、そのT 細胞の刺激能力を向上させる物質による製剤または修飾である。これらにはヘルパーT細胞エピトープ、脂質またはリポソームまたはWO 01/78767に記載の好ましい修飾が含まれる。

【０１０７】

エピトープのT 細胞刺激能力を上昇させるもう一つの方法は、それらを免疫刺激物質、例えば、サイトカインまたはケモカイン、例えば、インターロイキン-2、-7、-12、-18、クラスIおよびII インターフェロン (IFN)、特にIFN-ガンマ、GM-CSF、TNF-アルファ、flt3-リガンドその他とともに製剤することである。

【０１０８】

本発明の核酸分子アッセイについてさらに説明すると、例えば、上記の本発明の核酸分子は、本発明のポリペプチドをコードする全長 cDNAおよびゲノムクローンの単離および本発明の核酸分子と高い配列類似性を有するその他の遺伝子のcDNAおよびゲノムクローンの単離のためのRNA、cDNAおよびゲノムDNAのためのハイブリダイゼーションプローブとして用いることが出来る。かかるプローブは一般に少なくとも 15塩基を含む。好ましくは、かかるプローブは、少なくとも 20、少なくとも 25または 少なくとも 30塩基を有し、少なくとも 50塩基を有することもある。特に好ましいプローブは少なくとも 30塩基であって50塩基以下、例えば、30、35、40、45、または50塩基である。

【０１０９】

例えば、本発明の核酸分子のコード領域はオリゴヌクレオチドプローブの合成のための既知のDNA 配列を用いて関連ライブラリーをスクリーニングすることによって単離することが出来る。本発明の遺伝子の配列と相補的配列を有する標識化オリゴヌクレオチドを用いて次にcDNA、ゲノムDNAまたはmRNAのライブラリーをスクリーニングし、ライブラリーのどのメンバーにプローブがハイブリダイズするかを判定する。

【０１１０】

本発明の核酸分子およびポリペプチドは、とりわけ核酸分子アッセイに関してさらに説明するように、疾患、特にヒト疾患の治療および診断の開発用試薬および材料として用いることが出来る。

【０１１１】
オリゴヌクレオチドである本発明の核酸分子は、上記方法に用い、好ましくはPCRに用いて、全体または部分を本明細書において同定した腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ遺伝子が存在するか、および/または、血液などの感染組織において転写されているかを判定することが出来る。かかる配列は感染の段階および病原菌が達成した感染の種類の診断における有用性も有することが認識される。この目的および他の目的のために本明細書に記載する本発明による少なくとも１つの核酸を含むアレイを利用することが出来る。

【０１１２】
本発明による核酸分子は、核酸分子およびこれら核酸を含む生物またはサンプルの検出に用いることが出来る。好ましくはかかる検出は診断のためであり、より好ましくは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの存在または量に関連または連動する疾患の診断のためである。

【０１１３】
腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニにより感染した真核生物(「個体」とも称する)、特に哺乳類、特にヒトを、様々な技術によってDNAレベルで検出される本発明による核酸分子のいずれかを検出することによって同定することが出来る。腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニをその他の生物と区別するための好ましい核酸分子候補を得ることが出来る。

【０１１４】
本発明は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染によって生じる疾患の診断方法を提供し、該方法は、配列表に示す核酸分子の配列を有する核酸分子の発現レベルの上昇を、個体から単離または由来したサンプルから判定することを含む。核酸分子の発現は核酸分子の定量のための当該技術分野に周知の方法のいずれかを用いて測定することが出来、例えば、PCR、RT-PCR、Rnase 保護、ノザンブロッティング、その他のハイブリダイゼーション方法および本明細書に記載するアレイが挙げられる。

【０１１５】
本明細書において用いる単離とは、その天然の状態から「人の手によって」分離されていることを意味する; 即ち、それが天然に存在する場合、その元の環境から変化または取り出されているか、その両方である。例えば、天然状態において生体に天然に存在する天然の核酸分子またはポリペプチドは「単離」されていないが、同じ核酸分子またはポリペプチドがその天然状態で共に存在する物質から分離されていると、ここで用いる用語では「単離」されていることになる。単離の一部としてまたは単離の後に、かかる核酸分子に例えば、融合タンパク質を形成させるための突然変異誘発のために、そして宿主での増殖または発現のために、DNA等のその他の核酸分子を結合させてもよい。単離核酸分子は単独でまたはベクター等のその他の核酸分子と結合させて、培養中または生体全体における宿主細胞に導入することが出来る。培養中または生体全体における宿主細胞に導入されても、かかるDNAは本明細書の意味ではいまだに単離されたままである。というのはそれらは天然の形態または環境にはないからである。同様に核酸分子およびポリペプチドは組成物、例えば、培地製剤、核酸分子またはポリペプチドの、例えば細胞への導入用の溶液、化学反応または酵素反応のための組成物または溶液中にあってもよく、これらは天然の組成物ではなく、そして本明細書の意味によるとそこでも核酸分子またはポリペプチドは単離された状態である。

【０１１６】
本発明による核酸は化学合成してもよい。あるいは核酸は当業者に知られた方法によって腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニから単離してもよい。

【０１１７】

本発明の別の態様によると、本明細書に記載の抗原同定方法の使用により、新規な過免疫血清反応性抗原およびその断片の網羅的セットが提供される。本発明の好ましい態様において、本明細書に記載の核酸分子のいずれかによってコードされるアミノ酸配列を含む過免疫血清反応性抗原およびその断片が提供される。本発明の別の好ましい態様において、配列番号302-304、307-309、314-317、319、323-324、326、329-330、333-335、339-340、342、348-349、352-353、357-358、360-364、366-374、376-379、382-384、386-391、393-395、397-399、403-404、409-410、414-418、421-423、426-427、432、438-442、445-446、449、451-452、454-461、463、465、467-468、470-472、474-600、997-998、1000-1007、1009-1018、1021-1025、1027-1033、1036、1038-1042、1044-1068、1203-1242、1244-1336、764、767-769、774-776、778、782-783、785-786、788、790-791、795-796、799-800、803-806、808-818、821-826、828-829、831-833、837、840-841、843-845、847-848、851-852、857、860-863、866-867、869-924および1365-1393に示されるポリ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新規なセットの過免疫血清反応性抗原およびその断片が提供される。本発明のさらに好ましい態様において、配列番号310-313、320-321、327-328、331-332、341、344-347、350-351、354-356、359、380、385、396、400、405-407、412、424-425、428-431、437、443、462、466、469、1008、1020、1026、1035、1043、770-773、779-780、784、793-794、797-798、801-802、819、830、834、838-839、842、849-850、853-856および864に示されるポリ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過免疫血清反応性抗原およびその断片が提供される。本発明のより好ましい態様において、配列番号301、305-306、318、322、325、336、338、343、365、375、381、392、401-402、408、411、413、419-420、433-436、444、447-448、450、453、464、473、999、1019、1034、1037、1243、763、765-766、777、781、787、789、792、807、820、827、835-836、846、858-859、865 および868に示されるポリ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過免疫血清反応性抗原およびその断片が提供される。

【０１１８】

本発明において提供される過免疫血清反応性抗原およびその断片には、配列表に示すあらゆるポリペプチドおよび配列表に示すポリペプチドに対して少なくとも 70%の同一性を有するポリペプチド、配列表に示すポリペプチドに対して好ましくは 少なくとも 80%または85%の同一性を有するポリペプチド、より好ましくは配列表に示すポリペプチドに対して少なくとも 90%の類似性(より好ましくは少なくとも 90%の同一性)、さらにより好ましくは配列表に示すポリペプチドに対して少なくとも 95%、96%、97%、98%、99%または99.5%の類似性(さらにより好ましくは 少なくとも 95%、96%、97%、98%、99%、または 99.5%の同一性) を有するポリペプチドが含まれ、また、かかるポリペプチドの部分も含まれ、ここでポリペプチドの部分は一般に少なくとも 4 アミノ酸、より好ましくは少なくとも 8、より好ましくは少なくとも 30、さらにより好ましくは少なくとも 50 アミノ酸、例えば4、8、10、20、30、35、40、45または50 アミノ酸を含む。

【０１１９】

本発明はまた、これら過免疫血清反応性抗原およびその断片の、断片、アナログ、および誘導体に関する。アミノ酸配列が配列表に示される抗原について用いられる、「断片」、「誘導体」および「アナログ」は、かかる過免疫血清反応性抗原およびその断片と実質的に同一または類似の生理機能または活性を保持するポリペプチドを意味する。

【０１２０】

過免疫血清反応性抗原およびその断片の、断片、誘導体またはアナログは以下であり得る：1) １以上のアミノ酸残基が保存的または非保存的アミノ酸残基 (好ましくは保存的アミノ酸残基)によって置換されており、かかる置換アミノ酸残基が遺伝暗号によってコードされるものであってもなくてもよいもの、または2) １以上のアミノ酸残基が置換基を含むもの、または3)成熟過免疫血清反応性抗原またはその断片が別の化合物、例えば、過免疫血清反応性抗原およびその断片の半減期を上昇させる化合物 (例えば、ポリエチレングリコール)と融合しているもの、または4)追加のアミノ酸 (リーダーまたは分泌配列また

は成熟過免疫血清反応性抗原またはその断片の精製に利用される配列あるいはプロタンパク質配列）が成熟過免疫血清反応性抗原またはその断片に融合しているもの。かかる断片、誘導体およびアナログは本明細書の教示から当業者の技術範囲内である。

【０１２１】

本発明はまた、様々な腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ分離株の抗原に関する。かかるホモログは本明細書に開示の核酸およびアミノ酸配列に基づいて容易に単離することができる。各病原菌について現在識別可能な複数の血清型または臨床株があり、その決定は血清型特異的抗血清または分子アプローチに基づく。したがっていずれかの抗原の存在をそれぞれの血清型について判定すればよい。さらに化膿性連鎖球菌(S. pyogenes) sic遺伝子について記載されているように様々な血清型における特定の抗原の可変性を判定することも可能である{Hoe、N. et al.、2001}。様々な血清型の異なる下痢性感染症に対する寄与は、異なる年齢群および特に地理的領域においては変動する。もっとも価値のある保護抗原は様々な臨床株間で保存されている必要があるということが重要な側面である。

【０１２２】

この点で本発明の特に好ましい態様は、配列表に示す過免疫血清反応性抗原、その変異形、アナログ、誘導体および断片、ならびに断片の変異形、アナログおよび誘導体である。さらに過免疫血清反応性抗原、その変異形、アナログ、誘導体および断片、そして断片の変異形、アナログおよび誘導体を含む融合ポリペプチドも本発明に含まれる。かかる融合ポリペプチドおよびタンパク質、ならびにそれらをコードする核酸分子は標準的技術を用いて容易に作ることが出来、かかる技術としては、融合タンパク質をコードする組換えポリ核酸の産生および発現のための標準的組換え技術が含まれる。

【０１２３】

変異形のなかで好ましいのは保存的アミノ酸置換によって基準（reference）と異なるものである。かかる置換はポリペプチド中の所与のアミノ酸を類似の特徴を有する別のアミノ酸で置換するものである。保存的置換として典型的にみられるのは、脂肪族アミノ酸、 Ala、Val、Leuおよび Ile内での互いの置換;ヒドロキシル残基 Ser およびThrの交換、酸性残基AspおよびGluの交換、アミド残基 Asnおよび Glnの置換、塩基性残基LysおよびArg の交換、および芳香族残基PheおよびTyrの置換である。

【０１２４】

この点でさらに特に好ましいのは、配列表に示すいずれかのポリペプチドのアミノ酸配列を有する、変異形、アナログ、誘導体および断片、そして断片の変異形、アナログおよび誘導体であって、いくつかの、数個、5 ～ 10、1 ～ 5、1～ 3、2、1または0のアミノ酸残基が置換、欠失または付加された、あるいはその組み合わせのものである。なかでも特に好ましいのは本発明のポリペプチドの性質および活性を変化させないサイレントな置換、付加および欠失である。この点で特に好ましいのは保存的置換である。もっとも好ましいのは配列表に示すアミノ酸配列を有し、置換を有さないポリペプチドである。

【０１２５】

本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片は好ましくは単離形態で提供され、好ましくは均一に精製されたものである。

【０１２６】

本発明の好ましい態様は、配列表に示すアミノ酸配列を有するポリペプチドの断片を含むポリペプチド、および配列表に示すポリペプチドの変異形および誘導体の断片である。

【０１２７】

この点で断片とは、上記過免疫血清反応性抗原およびその断片、およびその変異形または誘導体、アナログ、断片のアミノ酸配列のすべてではないが一部と全く同じであるアミノ酸配列を有するポリペプチドである。かかる断片は「独立」であり得る。即ち、その他のアミノ酸またはポリペプチドの一部ではなくてもよいし、それに融合しているわけではなくてもよいし、それらが一部または領域を形成するより大きいポリペプチドに含まれていてもよい。本発明のこの点で好ましいのは本発明のポリペプチドの構造または機能特性

によって特徴づけられる断片、即ち、本発明のポリペプチドのアルファヘリックスおよびアルファヘリックス形成領域、ベータシートおよびベータシート形成領域、ターン・ターン-形成領域、コイル・コイル-形成領域、親水性領域、疎水性領域、アルファ両親媒性領域、ベータ-両親媒性領域、可動性領域、表面形成領域、基質結合領域、および高い抗原性指数領域を含む断片、およびかかる断片の組み合わせである。好ましい領域は本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の活性を媒介する領域である。この点でもっとも好ましいのは本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の化学、生物またはその他の活性を有する断片であり、例えば、類似の活性または向上した活性、または低下した望ましくない活性を有する断片である。特に好ましいのは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの生存に必須な機能またはヒトにおける疾患を引き起こす能力を付与する受容体または酵素のドメインを含む断片である。さらに好ましいポリペプチド断片は、動物、特にヒトにおける抗原または免疫原決定基を含むものである。

【０１２８】

抗原性断片とは、それ自体が抗原性であるかハプテンとして提供されると抗原性となる、同定された抗原の断片として定義される。それゆえ、１または(より長い断片については)数個のみのアミノ酸交換を示す抗原または抗原性断片が本発明の範囲で可能であるが、ただし、アミノ酸交換を有するかかる断片の抗原性能力が交換によってひどく損なわれていないことを条件とする。即ち、この抗原によってワクチン接種された個体における適当な免疫応答の誘発に好適であり、個体の血清からの個体の抗体調製物によって同定されるものである。

【０１２９】

過免疫血清反応性抗原のかかる断片の好ましい例は、以下のアミノ酸配列を含むペプチドからなる群から選択される：表 1～4 および表 8の列、「予測免疫原性アミノ酸」および「同定された免疫原性領域の位置」、表 6の「アミノ酸 (開始-終止)」、表 7に規定の免疫反応性エピトープ、特に以下のアミノ酸を含むペプチド： 12-19、24-29、37-43、47-53、65-72、83-95、112-122、136-147、162-168、174-181、189-195、201-208、216-221、234-243、270-276、278-288、305-316、318-342、350-356、368-400、420-428、434-443、471-477、481-488、530-535、540-547、566-575、591-601、603-609、624-629 および 192-333 （配列番号 301）; 9-22、38-46、51-61、66-73、108-126、136-154、162-169、177-186、198-204、231-254、256-272、277-295、297-311、314-328、331-338、379-385、393-402 および 69-88 （配列番号 302）; 18-36、43-53、80-86、94-110、112-118、152-168、170-182、188-198、200-220、225-230、237-243、248-259、265-289、298-317、325-331、338-344、349-360、382-389、400-407、413-419、433-453、494-501、503-524、530-536、557-565、574-582、586-592、603-629、631-637、643-657、673-680、699-705、715-720、737-754、764-771、778-793、800-844、853-858、874-893、899-905、915-929、957-965、134-148、525-552 および 821-920 （配列番号 303）; 11-22、28-34、40-45、65-86、99-107、115-125、132-141、143-150、158-190、203-211、216-239、246-257、259-270、272-279、286-306、313-332、338-364、369-380、387-397、410-418、422-435、449-455、467-510、515-521、532-538、547-563、251-323 および 368-389 （配列番号 304）; 7-20、28-45、51-66、81-104、108-115、124-137、149-155、161-206、209-214、222-239、250-262、276-282、309-343、351-363、365-386、405-413、435-440、446-454、458-466、470-477、482-492 および 235-269 （配列番号 305）; 12-43、51-60、65-74、76-86、102-108、110-118、129-139、146-160、164-172、180-192、195-208、212-220、228-250、252-267、271-277、281-288、296-313、344-353、364-379、381-387、394-414、435-443、451-460、468-474、484-491、500-510、541-556、560-586、604-618、635-641、647-657、668-705、715-727、729-734、740-745、760-780、803-809 および 752-825 （配列番号 306）; 16-23、66-90、98-110、125-131、144-150、194-200、213-219、221-232、237-256、263-281、293-298、311-318、326-337、339-354、373-389、396-402、404-421、427-439、441-448、452-462、467-479、508-530、534-541、544-550、562-569、

575-581、583-592、595-628、636-656、658-672、674-680、687-697、715-721、731-736、739-749、754-761、771-788、790-797、813-824 および 623-653 （配列番号 307）；14-42、51-57、66-77、84-96、103-111、129-148、158-193、198-208、212-222、242-262 および 31-133 （配列番号 308）；4-23、36-62、65-84、98-104、128-135、144-161、175-204、219-240、250-264、266-278、280-290 および 119-152 （配列番号 309）；13-26、33-45、50-60、75-81、97-105、123-131、138-145、158-166、168-177 および 66-170 （配列番号 310）；20-26、35-50、52-67、85-100、106-149、189-199、202-208、217-226、236-244、270-294、310-332、340-347、350-356、364-373、375-380、401-428、438-445、477-493、513-548、555-564、568-596、600-612、650-665、667-674、680-687、696-707、715-722、728-764、779-784、795-809、813-820、837-843、858-864、885-891、894-900、907-917、922-935、941-946、970-977、979-986、1022-1032 および 881-924 （配列番号 311）；13-21、48-57、72-83、105-119、125-133、146-153、170-177、221-239、245-274、283-292、299-305、317-329、335-343、358-367、374-380、399-407、430-438、449-454、473-479、483-505、517-527、531-537、554-560、586-599、601-616、623-629、639-647、649-654、658-667、669-676、690-709、714-729 および 277-306 （配列番号 312）；14-28、34-40、45-54、69-83、86-100、116-123、135-143、146-161、168-179、187-200、203-225、237-250、255-265、271-292、298-314 および 104-138 （配列番号 313）；4-28、36-42、78-85、106-122、130-135、144-150、161-175、180-190、194-200、226-234、256-265、274-294、309-316、324-333、373-379、382-389、398-404、407-416、422-446、451-462、530-541 および 448-483 （配列番号 314）；5-50、53-64、75-80、110-116、119-125、131-148、150-156、192-217、224-229、260-267、275-281、283-300、305-310、323-343、358-365、400-406、422-429、447-464、498-503、512-518、520-526、530-537、552-562、614-623、697-703、705-711、719-727、729-743、745-753、788-796、802-810、813-834 および 377-400 （配列番号 315）；4-26、55-61、64-70、74-99、107-119、128-134、137-154、167-178 および 108-137 （配列番号 316）；12-54、70-76、117-125、135-143、196-202、205-213、243-261、263-269、278-298、312-318、320-326、334-346、358-368、377-389、396-404、414-423、429-438、448-455、483-490、540-549、557-563、592-599、601-609、622-628、632-653、656-692、695-712、714-730、760-766、775-786、788-803、807-814、820-831、848-854、875-886、892-899、911-917、919-925、927-935、954-974、980-992、1017-1026、1032-1044、1074-1079、1082-1089、1098-1108、1115-1120、1129-1137、1139-1145、1161-1170、1189-1195、1197-1212、1219-1225、1234-1250、1267-1283、1302-1318、1321-1329、1362-1368、1377-1388、1395-1408 および 894-924 （配列番号 317）；58-76、82-87、95-103、107-114、122-136、139-148、150-162、165-172、184-190、203-220、228-238、245-258、260-267、288-295、299-328、333-352、357-386、424-429 および 2-20 （配列番号 318）；5-26、59-66、68-74、81-87、105-116、122-132、144-160、185-212、217-223、228-234、241-252、269-274、291-313、318-326、335-342、352-358、368-375、397-404、411-422、431-439、458-472、474-485、493-499、509-519、521-527、530-558、563-579、590-601 および 554-596 （配列番号 319）；6-12、18-28、39-45、69-102、120-128、137-147、164-170、173-179、223-230、236-254、265-277、320-326、350-368、376-400、404-416、441-448、462-477 および 178-285 （配列番号 320）；4-19、21-47、52-57、59-73、79-86、88-95、100-108、114-129、136-143、145-151、176-182、235-242、248-258、273-281、301-308、310-316、329-340、347-354、363-380、384-400、407-415、430-441、469-480、491-504、507-526、530-540、547-554、563-579、609-617、620-626、630-636、643-655、665-680、706-714、718-725、729-740、747-754、756-779、790-803、806-816、818-824、829-840、842-853、862-877、901-912、928-939、941-952、961-978、988-999、1026-1037、1067-1078、1080-1087、1089-1098、1104-1115、1117-1124、1128-1139、1143-1151、1155-1176、1180-1186、1205-1211、1218-1224、1228-1242、1244-1251、1258-1278、1280-1287、1290-1298、1304-1326、1331-1341、1363-1378、1392-1399、1407-1415、1430-1443、1445-1454、179-265 および 1343-1368 （配列番号 321）；4-24、31-37、61-75、83-89、94-

102、117-123、130-143、184-191、203-210、212-228、270-284、286-292、301-307、312-319、329-335 および 238-319 （配列番号 322）；4-16、22-35、39-44、50-59、65-73、86-104、108-117、128-137、139-147、153-159、165-171、185-192、198-223 および 102-120 （配列番号 323）；8-16、23-30、32-40、45-50、61-68、81-89、91-114、121-129、131-149、161-185、191-200、217-224、229-249、253-262、266-273、282-289、297-303 および 265-282 （配列番号 324）；10-48、64-71、81-88、100-112、130-140、153-170、177-184、197-202、236-250、266-272、284-292、294-300、306-318、320-326、346-357、379-387、389-396、405-416、424-435、447-453、474-483、501-510、529-536、550-568、582-594、606-611、625-631、633-645、664-672、685-692、703-711、730-745、761-775、782-790、792-804、816-825、827-834、840-866 および 178-193 （配列番号 325）；11-25、39-57、69-94、100-107、118-155、158-171、189-201、226-233、236-245、249-263、268-277、287-312、315-329、333-342、351-357、364-374、382-388、399-407、419-449、454-471、486-492、494-504、515-541、547-552、578-600、611-623、625-641、651-657、678-692、699-709、713-720、746-752、772-781、791-801、829-844、880-893、900-910、915-923、936-942、953-970、88-167 および 804-839 （配列番号 326）；6-16、19-40、55-61、67-92、103-108、125-142、154-162、190-196、236-247、257-272、280-290、310-320、331-343、367-375 および 281-297 （配列番号 327）；42-48、63-116、151-172、181-187、189-196、200-205、217-232、256-261、288-319、326-352、360-374、380-404、412-435、453-466、474-485、500-507、514-519、525-530、558-564、568-582、590-595、600-610、633-640、666-671、694-702、715-722、730-737、757-768、774-785、820-827、832-848、873-878、883-890、906-915、918-930、937-944、948-956、960-966、970-978、1023-1040、1049-1056、1065-1071、1085-1090、1105-1117、1122-1132、1165-1171、1186-1195、1210-1216、1309-1342、1345-1352、1354-1360、1375-1385、1400-1407、1414-1421、1430-1439、1446-1467、1479-1485、1522-1530、1565-1572、1577-1586、1596-1608 および 717-741 （配列番号 328）；5-11、17-24、26-32、36-43、50-61、67-73、91-102、111-126、133-148、154-161、167-173、179-195、208-223、230-252、270-286、292-306、308-347、352-371、373-380、386-395、404-410、418-431、436-444、447-460、463-477、486-492、522-533、545-553 および 36-133 （配列番号 329）；4-23、68-78、100-107、135-149、152-159 および 1-88 （配列番号 330）；5-12、18-27、35-55、68-95、100-109、117-122、129-135、157-162 および 37-98 （配列番号 331）；5-52、64-80、86-106、108-155、175-190、223-231、234-248 および 53-70 （配列番号 332）；25-46、59-64、69-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545、568-575 および 226-275 （配列番号 333）；5-29、37-43、47-54、61-70 および 31-65 （配列番号 334）；10-35、42-59、65-70、76-85、92-104、149-155、184-191、234-243、248-259、268-277、383-389、391-398、410-430、445-454、488-504、518-523、530-538、574-590、615-623、627-633、652-660、662-670、674-683、703-714、720-728、731-737、751-757 および 547-572 （配列番号 335）；5-12、39-51、57-64、67-84、86-108、124-130、138-159、167-179、181-202、226-235 および 133-214 （配列番号 336）；12-20、29-40、57-77、79-88、97-103、111-117、119-137、174-200、202-218、221-229、231-238、240-246、254-264、266-280、296-308、321-331 および 23-54 （配列番号 337）；7-17、19-54、66-101、114-133、146-182、193-210、219-226、232-238、244-250、253-261、266-279 および 1-31 （配列番号 338）；4-11、17-32、38-58、68-111、113-130、132-186、200-212、219-227、240-249、256-265、270-278、285-305、311-317、328-341、343-351、373-386、389-414、419-433、439-504、510-535、553-564、588-594、599-604、609-618、620-631、635-657、664-670、684-703、705-717 および 661-695 （配列番号 339）；5-33、67-78、122-129、141-150、172-185、201-209、217-223、235-252、289-295、303-316、355-368、383-389、398-406、426-437、445-451、459-467、479-496、512-517、523-530、535-562、577-584、590-605、610-616、618-632、644-6

54、663-669、6
80-688、70-85 および 271-403 （配列番号 340）；4-53、55-62 および 59-71 （配列番号 341）；26-38、43-63、67-76、78-98、105-112、115-121、132-144、148-153、179-184、194-203、239-245、261-278、282-315 および 231-283 （配列番号 342）；13-22、24-30、49-61、65-72、90-97、99-105、115-131、152-160、165-171、176-188、202-221、231-250、255-274、280-286、288-296、331-337、339-347、350-358、374-385、391-408、418-427、438-453、468-476、482-490、497-506、526-532、534-583、696-702、713-719、730-748、750-758、762-776、802-808、825-857、864-950、963-1004、1015-1023、1046-1058 および 571-665 （配列番号 343）；5-13、18-24、29-45、51-58、78-85、87-94、109-117、122-128、146-161、175-189 および 1-83 （配列番号 344）；5-17、40-46、50-65、73-86、89-98、114-139、151-157、165-173、186-195、197-213、215-227、245-260、310-315、364-369、405-415、428-436、456-464、471-482、507-514、518-531、539-565、648-654、681-687、690-707、720-731、743-756、764-771、801-806、815-828、830-836、204-283 および 287-363 （配列番号 345）；6-27、33-40、62-78、83-89、91-99、102-109、115-134、150-156、160-170、172-204、233-244 および 109-127 （配列番号 346）；4-11、17-25、31-38、55-80、105-113、115-123、160-171、195-201、210-222、254-264、290-296、301-310、315-321、329-334、349-358、377-394、403-409、424-432、452-460、466-474、480-495、510-516、527-539、554-562、568-579、587-592、599-608、627-635、637-646、661-668、702-709、723-736、744-766、768-778、785-802、815-821、828-835、862-868、876-888、892-906、908-918、921-950、192-275 および 394-430 （配列番号 347）；18-26、33-78、80-87、120-128、141-182、184-208、251-257、269-300、305-311 および 208-230 （配列番号 348）；11-72、84-91、99-109、112-120、143-155、162-183、188-197、222-231 および 30-176 （配列番号 349）；4-17、41-56、61-67、74-109、142-149、158-185、193-210、216-236、241-249 および 84-162 （配列番号 350）；8-45、135-140、176-182、189-196、206-216、218-235、260-269、272-278、307-313、331-344、352-359、371-395、403-414、416-422、426-438、451-470、478-484、493-502、504-511、514-525、527-534 および 104-180 （配列番号 351）；6-25、49-59、65-94、107-115、117-124、135-151、176-185、203-209 および 145-173 （配列番号 352）；5-15、46-56、58-81、83-111、118-138、146-158、165-175 および 9-46 （配列番号 353）；7-15、36-43、54-60、65-73、88-94、107-113、122-128、134-141、162-171、182-216、218-235、249-258、266-278、290-301、308-338、362-368 および 100-141 （配列番号 354）；4-14、19-24、27-36、38-51、59-73、90-96、102-121、138-150、157-174、176-202、212-225、229-241、250-258、261-268、279-291、293-310、319-338、358-368、371-389、393-398、404-413、416-433、435-442、458-471 および 327-355 （配列番号 355）；10-15、32-49、61-69、97-103、128-134、143-154、164-179 および 99-124 （配列番号 356）；6-37、40-48、56-68、108-127、135-141、145-163、170-179、207-216、224-234、238-244、249-261、266-283、352-363、371-378、380-392、447-454、468-489、497-503、505-510 および 434-465 （配列番号 357）；6-33、46-68、78-84、120-131、135-142、183-188、201-219、227-233、236-244、246-252、282-295、307-315、335-350、392-399、409-414、427-433、435-447、468-482、487-494、500-506、529-537、543-550、555-575、577-584、606-611、619-625、637-651、682-711、713-727、729-738、756-764、783-795、801-815、817-830、833-847、861-890、898-904、909-928 および 406-428 （配列番号 358）；7-17、36-53 および 41-65 （配列番号 359）；4-10、17-24、28-34、42-49、55-61、70-106、112-127、135-142、154-172、178-184、187-201、213-219、225-230、235-246、253-260、267-302、318-331、339-353、363-373、376-387 および 258-268 （配列番号 360）；8-17、29-43、45-52、58-69、87-100、102-111、148-163、172-187、190-208、210-227、232-239、245-253、258-263、286-299、313-334、346-362、373-388、391-411、425-430、434-446、457-489、496-502、518-524、537-546、555-560、602-610、637-646、676-689、698-704、706-742、750-778、780-791、806-842、864-879、881-888、890-899、901-908、910-921、941-947、953-959、967-980、990-995、1000-106

1、1073-1079、1081-1092、1096-1118、1121-1185、1195-1209、1219-1232、1237-1243、1250-1274、1276-1282、1302-1317、1324-1333、1339-1344、1349-1361、1370-1376、1406-1413、1415-1427、1433-1450、1453-1469、1473-1478、1482-1495、1509-1517、1519-1526 および 611-689 （配列番号 361）；7-29、74-83、101-107、115-124、127-142、166-184、209-215、222-232、245-252、255-262 および 40-60 （配列番号 362）；4-14、16-32、42-47、65-71、82-109、128-145、158-171、177-191、197-228、230-236 および 138-167 （配列番号 363）；4-22、47-59、61-71、76-82、96-103、119-146、165-172、174-188、191-202、214-232、240-247、267-273、278-293、303-323、326-340、348-353、365-387、389-398、405-411、416-421、423-451、453-480、482-495、507-512、518-529、537-545、563-570、581-587、591-597、611-624、626-634、637-647、671-692、694-725、735-742、747-768、786-825、859-875、887-894、897-909、915-938、943-954、967-976、984-1001、1006-1015 および 943-1016 （配列番号 364）；4-14、24-34、47-69、81-90、98-112、144-153、161-169、189-196、202-208、213-220、243-249、256-262、265-271、279-285、299-307、310-324、326-345、356-369、397-416、424-429、432-441 および 361-403 （配列番号 365）；4-22、27-40、44-54、77-91、112-127、155-161、196-207、210-216、228-234 および 171-210 （配列番号 366）；4-9、14-23、50-56、59-68、77-102、111-120、126-152、161-167、174-180、189-202、204-228、237-245、259-266、278-285、300-309 および 113-157 （配列番号 367）；6-26、31-37、41-47、62-69、71-93、106-119、126-136、167-180、196-202、210-216、242-254、258-264、272-286、292-298、300-309、312-322、346-352、354-380、385-392、401-420、434-449、451-459、465-473、497-514、555-562、566-574、604-612、642-648、657-669 および 517-643 （配列番号 368）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、185-191、228-237、255-265、269-283、310-315、334-340、366-392、395-400、404-411、423-428、434-445、451-458、468-478、496-508、512-519、558-563、565-582、11-149 および 507-577 （配列番号 369）；14-20、35-48、53-63、71-77、95-101、114-121、123-130、144-151、153-160、162-170、187-197、201-211 および 23-52 （配列番号 370）；7-17、24-44、63-70、88-99 および 1-78 （配列番号 371）；21-39、46-53、68-96、107-113、118-124、126-135、158-185、196-202、204-213、219-226、246-253、267-275、277-285、299-317、319-338、404-410、421-428、435-463、92-170 および 178-199 （配列番号 372）；28-43、47-55、59-68、72-79、106-112、121-139、151-160、168-175、177-183、194-212、223-229、232-248、254-263、270-276、317-323、331-338、342-356、363-369、378-391、415-424、432-441、443-456、464-470、499-505、521-527、534-552、586-599、624-634、639-647、651-667、685-690、694-702、711-731、733-744、752-776、784-791、801-807、837-859、879-890、906-914、918-924、926-940、945-958、965-971、980-1002、1010-1016、1018-1028、1034-1044、1046-1053、1065-1075、1079-1092、1095-1104、1125-1142、1154-1162、1176-1181、1194-1207、1233-1244、1252-1261、1267-1274、1283-1288、1318-1324、1327-1342 および 403-455 （配列番号 373）；17-25、32-77、82-91、100-128、163-169、189-207、211-218、227-232、239-245、255-260、278-300、311-325、342-356、382-390、393-401、416-460、467-487、491-497、505-512、516-532、551-565、568-575、594-601、610-632、638-643、647-670、672-685、699-710、712-726 および 290-399 （配列番号 374）；4-39、56-73、107-128、134-142、144-153、155-183、198-203、205-212、215-223、232-244、248-265、273-292、294-301、304-311、322-329、338-343、369-378、397-404、408-416、420-426、436-443 および 177-199 （配列番号 375）；4-22、25-31、35-41、53-61、74-83、101-145、157-162、199-216、247-257、266-276、282-289、291-298、306-313、324-335、345-353、360-368、392-400、404-421、432-445、455-462、478-486、494-499、501-511、525-551、554-561、581-588、600-613、637-661、669-676、684-697、699-705、720-730、746-751 および 393-543 （配列番号 376）；11-25、65-79、89-97、106-112、115-121、126-132、134-141、218-230、255-260、287-294、304-309、328-334、339-345、347-363、366-382、421-428、457-463、471-477、484-492、504-511、513-518、547-554、559-572、598-604、617-628、641-647、658-665、691-696、701-714、7

44-751、760-770、774-780、792-801、805-817 および 635-686 （配列番号 377）；5-25、31-39、72-79、93-102、104-110、122-132、138-146、157-189、192-198、205-214、226-233、240-248、269-275、282-298、304-310、313-327、342-348 および 74-108 （配列番号 378）；7-34、44-50、54-64、90-99、101-106、111-123、156-175、182-212、224-232、235-247、249-264、266-273、306-321、326-333、343-351、359-365、370-403、424-455、466-477、481-495、503-511、516-531、534-543、555-573、578-600、638-650、657-671、677-682、686-692、698-710、721-729、732-741、752-763、773-784、786-809、816-821、829-849、885-894、911-920、931-940、942-949、954-962、979-986、988-995、1007-1016、1034-1039、1060-1065、1076-1093、1131-1137、1144-1152、1160-1165、1170-1181、1186-1196、1220-1260、1271-1280、1287-1295、1318-1328、1346-1356、1361-1367、1378-1392、1401-1407、1412-1420、1426-1443、1478-1489、1491-1499、1501-1525 および 1352-1387 （配列番号 379）；18-53、64-93、95-105、124-135、143-148、155-161、163-171、184-198、238-245、258-271、273-284、287-292、302-310、312-320、322-341、349-365、377-403、407-414、417-423、444-453、455-469、471-495、503-511、536-557、579-586、588-609、619-626、632-638、643-649、656-663、669-680、682-688、699-714、729-739、755-761、768-776、781-793、801-815、821-826、833-842、863-869 および 7-84 （配列番号 380）；8-15、24-40、51-65、78-89、102-111、117-154、164-177、181-192、198-209、216-222、230-237、241-248、254-268、285-293、298-321、331-338、366-373、379-389、392-415、429-439、441-451、453-459、471-486、489-501、524-535 および 1-26 （配列番号 381）；10-18、26-38、48-54、60-69、77-83、88-95、119-126、133-169、172-185、193-206、214-225、236-250、255-261、269-275、278-301、320-329、336-341、345-353、356-369、389-397 および 64-88 （配列番号 382）；27-32、37-50、68-82、84-108、134-145、147-154、162-170、172-182、194-200、205-224、232-270、293-299、312-328 および 86-134 （配列番号 383）；7-13、18-44、64-74、81-86、94-104、134-148、153-159、174-183、204-225、228-243、248-255、283-295、297-303、320-347 および 100-141 （配列番号 384）；4-27、36-42、55-62、64-73、92-106、112-118、120-127、135-154、170-179、242-257、270-277、286-325、335-341、359-365、381-387、410-440、470-478、520-528、543-553、575-582、603-612、617-623、628-649、657-663、685-691、693-699、703-708、712-719、740-747、755-763、766-782、800-809、811-833、835-851、856-862、864-876 および 344-369 （配列番号 385）；4-10、15-24、26-53、55-71、78-83、90-113、128-148、156-163、165-179、203-213、228-239、250-259、277-285、292-314、322-330、334-340、345-360、381-396、404-409、416-427 および 204-232 （配列番号 386）；4-17、21-30、42-49、56-63、67-73、78-87、92-99、105-111、122-130、151-160、168-197、209-226、243-276、286-293、295-301、306-319、322-332、335-342 および 104-126 （配列番号 387）；4-10、12-23、28-34、37-60、65-84、97-103、113-127、135-143、182-187、200-223、227-233、236-271、274-279、282-287、293-299、314-329、334-358 および 300-362 （配列番号 388）；20-32、37-46、48-65、75-83、86-95、121-133、138-151、183-190、199-205、216-227 および 1-38 （配列番号 389）；9-25、29-48、50-100、102-126、131-149、167-173、210-217、224-256、259-270、275-292、295-301、308-313、319-335、337-359、362-382、393-423、436-449、468-476、481-487、492-500、526-534、537-548、560-567、569-579、590-598、604-613、629-636、644-656 および 506-577 （配列番号 390）；25-45、53-78、80-102、116-128、161-167、180-186、193-219、235-258、261-268、291-318 および 214-233 （配列番号 391）；4-18、25-31、33-39、47-53、64-92、97-106、123-129、134-146、165-171、173-190、192-213、226-239、251-273、283-298、316-324、339-345、350-356、361-376、400-408、418-440、444-451、476-481、505-516、524-542、555-563、581-594、607-629、634-641、647-670、711-719、728-738、755-765、772-780、800-815、822-833、842-852、860-865、874-880、891-913、926-938、941-946、961-978、984-990、1013-1024、1052-1092、1099-1111、1120-1140、1153-1168、1170-1190、1193-1211、1221-1233、1253-1264、1268-1274、1

283-1289、1295-1300、1303-1327、1338-1351、1362-1368、1391-1396、1403-1416、1429-1436、1471-1477、1483-1513、1526-1555、1585-1591、1596-1630、1632-1639 および 299-326 （配列番号 392）；10-25、34-54、57-67、77-96、111-121、127-139、151-157、161-179、183-198、201-219、233-239、247-252、268-276、283-294、299-309、319-324 および 156-268 （配列番号 393）；6-28、34-45、64-79、88-95、98-115、120-141、159-167、174-179、186-192、198-208、216-225、232-246、248-273、275-283、291-299、304-316、370-381、386-393、401-417、421-445、460-468、470-487、497-509、511-535、542-558、564-574、603-609、619-648、661-675、682-694、720-738、742-759、762-788、793-805、825-851、885-893、898-906、918-935、941-953、971-978、986-993、1001-1017、1019-1026、1050-1070、1072-1089、1097-1102、1107-1121 および 934-1003 （配列番号 394）；6-13、31-38、47-60、71-102、107-124、128-155、173-180、213-220 および 202-243 （配列番号 395）；4-38、49-71、75-85、110-115、168-173、202-210、221-228、240-245、258-264、302-316、348-362、386-391、456-462、474-483、494-499、511-516、523-528、533-539、549-557、579-585、587-593、618-625、627-634、654-660、664-670、682-688、697-702、729-735、783-793、804-812、817-829、862-868、908-920、954-960、1000-1006、1008-1031、1044-1050、1069-1077、1079-1084、1097-1118、1139-1146、1152-1158、1165-1176、1181-1186、1201-1213、1261-1267、1272-1280、1282-1289、1358-1364、1373-1382、1390-1400、1443-1450、1497-1505、1530-1552、1560-1568、454-483 および 1142-1349 （配列番号 396）；4-13、20-34、47-53、58-65、76-82、89-106、139-160、165-182、191-205 および 10-41 （配列番号 397）；31-42、59-75、91-102、104-123、147-153、172-184、193-206、257-266、306-316、318-329 および 4-34 （配列番号 398）；5-14、26-35、38-45、54-60、63-79、121-127、137-145、152-162、167-173、175-183、191-202、218-228、238-263、278-295、303-316、320-335、337-345、359-365、382-400 および 64-148 （配列番号 399）；4-17、31-39、46-61、68-73、76-97、128-139、150-156、166-172、174-182、184-215、219-225、238-245、249-262 および 187-223 （配列番号 400）；4-23、30-41、44-53、58-70、82-91、107-114、122-129、148-155、201-207、223-232 および 1-69 （配列番号 401）；4-16、28-41、44-52、60-66、73-82、92-101、108-114、133-138、145-155、177-185、194-202 および 89-130 （配列番号 402）；4-9、21-39、72-78、82-88、99-131、136-143、151-162、164-187、189-204、208-216、223-229、232-240、246-256、269-283、288-299、311-321、328-335 および 209-237 （配列番号 403）；4-14、36-48、66-73、75-89、95-103、115-123、128-133、140-145、151-158、165-176、178-188、224-254、267-278、289-297、302-311 および 178-262 （配列番号 404）；19-25、55-70、76-82、88-107、114-129、136-145、154-177、205-219、227-233 および 1-35 （配列番号 405）；26-33、39-45、50-62、76-85、87-101、116-131、142-152、154-186、193-199、201-217、221-243、266-272、281-298、324-330、335-342、345-355、375-383、407-413、254-315 および 323-407 （配列番号 406）；4-22、27-36、60-69、90-98、107-113、117-123、127-134、137-151、154-161、169-178、185-192、202-208、214-223、230-239、245-255、266-275、307-317、323-337、339-353、361-379、385-391、393-401、415-422、424-429、434-442、444-449、470-480 および 358-400 （配列番号 407）；4-25、31-42、83-101、109-123、127-136、139-145、154-166、169-182、194-201、210-220、226-237、251-275、277-304、309-329、341-362、367-372、377-393、400-406 および 223-239 （配列番号 408）；4-22、29-34、37-44、48-78、98-110、127-142、144-156、158-165 および 59-127 （配列番号 409）；4-12、14-20、27-34、39-47、51-67、69-81、89-97、105-119、121-133、140-149、151-161 および 67-105 （配列番号 410）；6-19、25-35、43-48、56-69、73-93、137-146、152-161、164-207、212-229、236-241、244-250、273-288、292-299、314-324 および 259-291 （配列番号 411）；17-24、34-40、78-85、227-233、294-315、327-335、345-351、354-359、363-368、388-403、405-411、413-419、425-434、462-472、480-500、528-536、542-560、566-573、579-589、593-606、614-646、651-658、663-669、686-726、734-747、754-778、787-806、809-825、827-839、876-887 および 80-214 （配列番号 412）；4-9、15-2

9、38-43、50-81、83-96、98-108、116-122、136-143 および 133-148 （配列番号 413）；5-79、98-105、133-146、158-182、189-207、213-225、231-252、272-278、283-303、312-317、333-346、361-367、370-379、387-419、421-433、439-453、460-468 および 132-153 （配列番号 414）；9-29、35-40、49-63、69-76、110-134、141-147、160-169 および 63-101 （配列番号 415）；4-9、13-20、25-43、50-56、75-86、102-115、120-126、128-135、139-145、161-166、170-189、202-210、212-219、221-232、240-248、252-264、54-161 および 256-285 （配列番号 416）；7-17、19-33、44-51、56-70、74-79、85-93、96-102、110-117、124-132、140-148、157-176、204-248、256-269、289-306、318-324、331-339、377-382、389-397、399-411、413-420、424-432、436-441、462-469、499-506、522-547、549-563、569-575、578-594、609-614、621-630、637-646、652-685、688-711、713-724、739-744、752-783、793-799、811-823、825-841、846-855、861-868、874-886、895-907、935-966、977-1024、1026-1035、1037-1055、1063-1091、1094-1103、1105-1119、1128-1149、1160-1173、1182-1194、1210-1222、1227-1234、1244-1258、1275-1285、1293-1300、1316-1322、1336-1354、1357-1364、1367-1372、1386-1392、1403-1411、1424-1430、1439-1456、1458-1469、1485-1504、1018-1052 および 1134-1262 （配列番号 417）；4-30、32-42、59-65、78-88、104-127、132-147、158-171、181-187、195-214、220-226、238-269 および 6-90 （配列番号 418）；10-16、25-53、64-74 および 1-83 （配列番号 419）；4-29、48-57、75-86、99-113、146-155、164-174、190-201、215-234、236-251 および 101-185 （配列番号 420）；4-9、32-56、58-67、71-81、90-95、97-105、112-118、124-132、138-144、147-167、170-177、211-217、231-241、250-258、260-272、274-282、289-296、299-309、319-331、344-350、356-362、368-377、381-394、399-406、412-430、432-450、459-473、486-503、508-515、520-548、564-570、581-587、616-623、628-635、638-660、678-684、691-696、703-709、716-723、760-772、787-795、835-844 および 177-207 （配列番号 421）；5-43、46-81、88-95、137-142、163-191、195-203、210-235、241-254、256-276、280-288、292-305、307-313、317-333、335-343、347-353、357-363、372-381、384-389、399-409 および 58-179 （配列番号 422）；26-32、38-44、68-75、85-100、104-114、126-132、140-150、153-164、175-193、200-209、218-224、226-232、243-249、251-260、275-293、304-329、335-353、364-479、485-490、500-512、514-523、532-556、577-589、622-628、631-653、656-678、542-627 および 691-724 （配列番号 423）；8-22、25-30、46-62、67-73、98-103、105-114、120-141、144-153、168-175、181-193、198-204、208-227、235-242、249-258、281-288、291-306、327-336、340-361、368-380、389-409、417-426、428-435、442-453、468-486、488-496、498-509、511-523、540-553、566-579、587-603、629-636、677-682 および 170-207 （配列番号 424）；9-25、41-61、68-75、81-102、106-141、158-165、173-191 および 32-53 （配列番号 425）；7-26、28-37、43-58、67-79、92-99、103-111、118-128、130-139、152-165、170-186、192-214、216-223、225-251 および 95-122 （配列番号 426）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、134-155、157-200、202-223、246-262 および 70-163 （配列番号 427）；30-38、45-51、75-90、93-114、119-127、134-143、151-159、166-180、189-207、217-222、230-239、267-276、283-292、324-350、374-386、392-403、409-416、418-424、451-458、466-477、483-494、501-509、521-528、540-549、556-561、573-579、581-588、621-626、628-636、654-661、695-701、711-717、734-743、751-757、764-771、789-798、832-837、860-867、869-883、911-917、942-950、958-964、966-981、992-999、44-131 および 484-615 （配列番号 428）；5-14、27-42、48-67、71-83、85-91、105-112、114-135、139-147、159-165、169-185、188-195、199-208、212-221、231-253、264-272、275-282、290-303、309-319、324-331、340-358、380-405、419-425、438-444、450-463、468-477、497-514、520-533、549-556、568-574、617-626、637-643、661-668、674-684、705-713、718-733、735-775 および 541-569 （配列番号 429）；13-19、21-32、45-69、79-87、90-109、140-148、156-208、215-232、243-274、276-284、288-298、301-316、339-347、369-384、405-412、430-437、445-457、464-470、475-483、490-509、517-524、532-591、609-628、647-677、681-709、731-740、752-76

7、770-781、787-793、798-807、825-836、839-869 および 104-137 （配列番号 430）；4-10、33-44、73-78、93-101、123-129、135-165、201-214、251-261、268-274、285-292、316-322、328-336、342-350、353-360、374-387、391-399、401-406、417-425、437-443、447-454、511-522、530-535、727-737、762-774、781-787、803-809、827-838、852-859、877-883、901-907、910-918、951-956、996-1002、1071-1079、1086-1096、1098-1104、1106-1119、1129-1135、1142-1148、1155-1161、1167-1185、1199-1205、1224-1232、1242-1251、1279-1287、1293-1299、1305-1321、1372-1396、1426-1435、1467-1473、1479-1492、1526-1533、1548-1558、1578-1585 および 1520-1553 （配列番号 431）；4-10、36-45、56-92、108-114、125-133、137-146、156-162、164-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379、389-396 および 95-189 （配列番号 432）；4-32、38-46、66-83、88-95、110-118、123-141、169-180、200-208、217-225、237-245、247-261、263-272、275-282、291-302、310-338、345-353、360-369、371-378、386-394、398-413、416-422、437-448 および 51-81 （配列番号 433）；4-10、12-38、59-64、81-97、122-132、136-142、149-165、180-187、192-199、205-216、222-228、244-251、255-274、280-286、294-320、327-333、339-346、353-359、372-385、402-408、413-420、433-440、443-453、456-461、464-472、483-495 および 14-27 （配列番号 434）；4-40、42-56、59-73、76-110、115-128、132-139、148-170、174-195、197-207、214-220、222-236、238-246、252-283、291-326、334-413 および 239-261 （配列番号 435）；4-11、18-26、31-47、59-68、74-92、98-144、149-158、173-180、200-210、216-223、239-250 および 18-66 （配列番号 436）；4-30、42-52、59-67、70-76、80-86、138-147、154-159、206-217、226-232、240-248、250-257、259-265、280-294、299-326、328-334、340-355、393-398、415-422、440-447、452-458 および 375-452 （配列番号 437）；4-12、20-31、43-49、100-118、121-138、141-148、153-161、167-177、206-213、225-231、235-240、256-267、277-287、301-322、325-333、336-360、381-388、400-415、447-452、459-472 および 55-75 （配列番号 438）；4-10、29-56、93-99、119-124、133-140、159-171、187-195、200-214、221-232、249-255、263-271、285-291、310-316 および 61-198 （配列番号 439）；9-15、48-65、72-79、87-102、104-115、118-124、126-138、153-185、188-207、212-239、257-265、297-304、306-313 および 1-54 （配列番号 440）；18-38、48-62、68-107、143-158、167-181、193-198、205-213、220-231、239-245、258-264、279-300、308-314、318-328、343-354、360-367、425-433、465-474、496-505、508-514、529-536、545-562、572-580、587-593、595-609、612-618、627-637、642-649、652-673、688-693、696-701、707-736、748-754、766-776、779-786、791-797、815-825、830-842、857-865、868-876、880-887、898-905、911-923、925-936、961-983、1011-1018、1043-1059、1073-1079、1093-1104、1110-1116、1135-1144、1146-1163、1183-1189、1196-1204、1222-1242、1250-1262、1275-1296、1322-1330 および 1056-1199 （配列番号 441）；15-27、35-40、47-55、57-73、77-93、103-112、126-138、141-179、192-218、224-237、244-257、263-278 および 83-115 （配列番号 442）；4-22、24-29、36-43、63-75、90-96、118-128、137-145、168-182、198-210、212-221、242-250、289-316、318-323、327-339、381-387、401-411、424-434、443-449、453-465、485-498、500-508、510-515、521-528、538-545、554-560、574-606、619-627、645-658、681-688、70-79 および 473-516 （配列番号 443）；8-18、45-50、52-62、76-82、84-107、109-116、130-137、141-150、152-158、164-170、175-186、188-196 および 9-73 （配列番号 444）；4-24、39-46、84-95、133-151、166-174、179-189、196-203、212-218、223-236、240-246、255-261、266-275、286-293、299-316、323-331、347-358、368-380、382-389、391-398、410-417、420-429、437-445、451-456、464-471、504-514、523-532、539-545、553-567、572-588、594-603、620-630、636-641、656-663、665-672、676-687、693-700、40-166 および 577-605 （配列番号 445）；4-42、48-59、74-90、92-119、121-149、163-180、185-192、199-209 および 1-9 （配列番号 446）；5-26、60-76、104-114、119-128、136-141、156-167、186-198、218-237、260-267、275-290、328-335 および 294-334 （配列番号 447）；

4-10、14-37、40-47、68-77、87-95、103-111、116-153、170-237、245-251、253-274、280-299、311-318、321-338、364-371、378-392、395-430、438-451、458-475、479-507、520-526、542-560、573-586、591-598、608-614、636-668、678-690、692-698、702-717、724-731 および 302-448 （配列番号 448）；5-17、23-48、60-73、75-82、98-108、110-128、146-160、168-180、191-213、229-237、240-252、269-277、305-313 および 63-147 （配列番号 449）；4-10、19-35、41-47、51-60、70-80、91-115、170-191、194-211、226-232、234-241、256-273、289-294、311-349、358-363、392-400、406-416 および 356-391 （配列番号 450）；5-25、50-57、67-75、78-86、94-112、122-145、152-165、171-183、193-199、217-235、238-253、255-264、281-287、294-303、309-314、319-324、327-341、349-355、364-382、384-392、397-411、419-427、435-452、455-463、488-504、536-541、558-563、568-574、595-601、614-620、637-644 および 7-127 （配列番号 451）；10-16、39-45、62-91、102-114、120-127、136-147、152-159、163-173、178-188、196-217、223-231、234-254、257-267、270-283、290-300、306-312 および 224-295 （配列番号 452）；4-9、12-21、23-52、54-65、74-83、103-117、131-141、144-163、171-177、183-189、205-212、252-262、297-304、308-314、320-329、343-349、357-370、375-380、395-405、434-441、456-465、474-484、505-514、528-536、540-549、576-582、597-607、616-622、634-641、648-654、690-713、715-724、743-751、757-763、772-789、791-802、809-814、828-837、840-846、853-875 および 283-379 （配列番号 453）；4-27、40-46、55-62、84-100、108-114、118-123、132-145、165-171、178-183、192-223、226-232、234-243、276-282、299-305、326-334、340-351、357-371、374-387、395-406、417-437、443-452、470-478、485-494、496-503、508-521、527-537、541-546 および 252-272 （配列番号 454）；4-36、45-50、58-63、69-80、89-97、99-109、111-118、126-132、141-147、172-184、188-197、208-215、220-231、236-241、253-264、271-280、288-297、342-347、361-367、375-382、388-394、401-406、408-414、441-447、452-458、466-476、483-491、503-510、521-528、539-545、547-558、566-576、584-589、606-617、624-636 および 418-432 （配列番号 455）；7-14、5-32、6-72、95-100、108-114、123-135、143-153、203-221、224-230、260-269、290-297、302-308、320-328、333-339 および 149-248 （配列番号 456）；21-27、30-48、55-65、70-90、97-107、122-128、135-166、172-180、184-199、205-224、237-247、252-269、278-283 および 240-257 （配列番号 457）；4-14、20-33、36-43、49-60、72-114、117-123、125-132、138-143、157-175、184-204、208-217 および 58-89 （配列番号 458）；4-15、23-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239、246-261 および 70-162 （配列番号 459）；4-10、35-45、56-92、108-114、127-146、160-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-382、389-396 および 93-188 （配列番号 460）；18-32、35-82、85-115、119-142、149-172 および 4-36 （配列番号 461）；6-14、20-28、35-55、64-87、100-109、144-149、189-208、210-218、221-227、242-247、254-264、283-297、301-308、310-322、351-358、372-378、383-389、421-432、447-460、537-545、550-558、581-593、595-606、645-658、677-688 および 414-503 （配列番号 462）；9-34、47-63 および 37-51 （配列番号 463）；6-22、50-58、73-101、119-128、139-154、167-173、209-217、227-234 および 1-126 （配列番号 464）；10-34、37-44、72-78、87-100、111-117、122-143、177-196、207-229、232-249、255-261、268-278、289-300、315-349、351-358、371-378、386-394、404-466、468-480 および 341-443 （配列番号 465）；16-22、30-35、45-52、54-64、74-84、90-98、120-125、135-148、156-162、166-186、190-199、201-215、226-232、262-270、281-289、322-331、335-340、367-372、379-385、415-426、438-445、455-466、472-479、492-497 および 341-484 （配列番号 466）；4-31、33-66、77-83、90-101、118-135、161-166、168-189、203-209、216-222、231-236、269-277、279-290、298-310、341-347、371-376、380-387、389-395、410-419、446-455、465-471、476-484、513-522、532-537、545-556、560-585、603-610、630-657、660-672、694-704、717-728、738-745、754-766、782-792、794-811、813-819、833-853、901-906、912-917、951-979、985-991、998-1004、1013-1019、1052-10

65、1080-1086、1124-1130、1142-1150、1168-1176、1182-1193、1209-1218、1234-1245、1271-1277、1284-1298、1301-1308、1339-1345 および 529-629 （配列番号 467）；21-28、57-71 および 15-46 （配列番号 468）；63-99、101-109、111-137、143-172、175-200 および 11-48 （配列番号 469）；18-32、35-82、85-115、119-142、149-172 および 6-39 （配列番号 470）；67-74、88-94、112-118、127-138、155-169、171-180、183-190、196-205、243-249、260-271、308-344、346-373、381-414、416-457、473-513、515-524、528-535、539-544、556-566、572-580、585-590 および 26-129 （配列番号 471）；17-40、47-66、70-78 および 29-102 （配列番号 472）；4-9、23-41、44-51、58-64、70-86、94-111 および 47-77 （配列番号 473）；4-22、29-48、50-58、62-69、71-78 および 6-35 （配列番号 474）；8-19、31-47、49-58、64-79、84-96 および 7-52 （配列番号 475）；4-17、19-26、41-49、63-87、92-99、113-131 および 9-118 （配列番号 476）；10-37、55-68、71-78、92-98、115-122、131-138、149-158、163-170、172-189、212-219、239-257、259-271、289-302、304-320、322-340、359-366、373-384、400-412、444-453、460-474、485-527 および 186-224 （配列番号 477）；6-13 （配列番号 478）；5-12 （配列番号 480）；6-14 （配列番号 481）；4-10 （配列番号 483）；4-19 （配列番号 486）；9-14 （配列番号 487）；4-44、47-60、65-72、92-98 および 61-95 （配列番号 488）；2-17 （配列番号 489）；19-29、39-45、52-59 および 7-32 （配列番号 490）；6-20、36-44 および 78-97 （配列番号 491）；5-12 および 1-22 （配列番号 492）；17-24、26-41、50-55 および 8-32 （配列番号 493）；7-18 および 13-22 （配列番号 494）；24-32 および 3-28 （配列番号 495）；6-11、14-35、40-56 および 17-35 （配列番号 496）；4-12、17-23、42-53、69-81 および 45-64 （配列番号 497）；4-25、28-34、37-43、59-69、104-114 および 52-117 （配列番号 498）；4-12 および 4-22 （配列番号 499）；4-9 および 1-19 （配列番号 500）；4-22 および 2-19 （配列番号 501）；13-36、48-63、80-101、141-149、165-176、184-198 および 28-54 （配列番号 502）；4-14、21-26 および 21-29 （配列番号 503）；4-26 および 20-36 （配列番号 504）；4-13 および 7-22 （配列番号 505）；7-13、21-34 および 26-54 （配列番号 506）；4-21、25-44、59-68 および 1-92 （配列番号 507）；4-14、26-33 および 12-33 （配列番号 508）；12-31、46-60、87-94 および 1-98 （配列番号 509）；5-14 および 4-22 （配列番号 510）；6-15、34-52 および 14-36 （配列番号 511）；5-18、27-33、40-48 および 17-39 （配列番号 512）；8-17、63-70、89-100 および 21-52 （配列番号 513）；4-18、21-31、51-68 および 34-66 （配列番号 514）；4-9、14-19 および 3-31 （配列番号 515）；4-10、21-30、37-51 および 11-44 （配列番号 516）；4-9、32-38 および 7-22 （配列番号 517）；4-22、29-36、38-47 および 12-43 （配列番号 518）；4-12、14-23 および 26-37 （配列番号 519）；4-11、20-46 および 32-59 （配列番号 520）；4-10 および 1-30 （配列番号 521）；4-28、32-50 および 17-51 （配列番号 522）；14-28 および 2-14 （配列番号 523）；4-25 および 12-40 （配列番号 524）；33-41、43-53 および 16-39 （配列番号 525）；9-16 および 7-18 （配列番号 526）；4-11、24-31 および 18-34 （配列
番号 527）；14-20、48-56、62-69、81-87 および 4-56 （配列番号 528）；8-16 および 13-39 （配列番号 529）；11-16、26-40、50-63 および 6-48 （配列番号 530）；23-34、59-72 および 1-28 （配列番号 531）；11-16、26-82、95-101、103-113、120-164、179-185、187-194、224-248、255-263、276-293、296-301、304-312、314-320、351-374、390-398、401-407、420-426、434-444、454-475、481-508、521-531、535-549 および 46-77 （配列番号 532）；6-30、32-53、69-76、78-86、96-112、121-135、142-175、177-199、201-255、263-269、277-288、290-303、307-345、353-364、388-403、443-455、462-474、480-485 および 6-30 （配列番号 533）；12-61 および 14-46 （配列番号 534）；4-12、24-33、39-51、57-63、78-87 および 26-51 （配列番号 535）；8-15、29-40、48-54 および 33-56 （配列番号 536）；22-31、59-69 および 70-100 （配列番号 537）；12-61 および 12-43 （配列番号 538）；4-16、28-39、62-71、85-97 および 54-85 （配列番号 539）；10-20、23-31、35-42、48-62 および 30-53 （配列番号 540）；9-41、46-5

2、70-85 および 63-89 （配列番号 541）；18-34、36-46、71-83、95-101、130-143、149-161 および 96-115 （配列番号 542）；4-18、26-66、68-95、100-110、120-135、143-165、168-175、177-198 および 160-176 （配列番号 543）；4-16、21-34、51-56 および 10-29 （配列番号 544）；4-23、29-37、40-70、78-91、98-111 および 89-115 （配列番号 545）；4-34、56-62 および 36-54 （配列番号 546）；4-9 および 1-29 （配列番号 547）；10-22、24-37、52-57、74-81 および 16-69 （配列番号 548）；4-16、42-70、78-93、95-101、103-111 および 64-88 （配列番号 549）；4-9、22-48、51-59、64-94、100-124、130-135 および 123-134 （配列番号 550）；10-20、27-40、48-57 および 15-58 （配列番号 551）；24-37 および 12-30 （配列番号 552）；30-42、51-56、67-76、79-96 および 22-61 （配列番号 553）；11-22、28-35 および 18-33 （配列番号 554）；4-9、13-21、37-42 および 23-36 （配列番号 555）；4-12 および 12-22 （配列番号 556）；39-50、71-89、95-106、126-139、154-162 および 58-143 （配列番号 557）；5-26、38-46、54-62、69-81、87-99、103-117、120-136、138-161、168-189、201-207 および 136-167 （配列番号 558）；4-21、33-39、41-55、61-68、73-98、104-110、121-127、131-156 および 97-115 （配列番号 559）；9-26、36-48 および 21-40 （配列番号 560）；4-12、26-32 および 12-24 （配列番号 561）；4-12、17-23、39-62 および 8-34 （配列番号 562）；17-41、47-66 および 12-30 （配列番号 563）；4-11、15-25、33-52 および 1-27 （配列番号 564）；4-11、33-40、48-76、96-104 および 84-106 （配列番号 565）；15-22 および 11-26 （配列番号 566）；8-19、44-53、61-71、78-85、97-107 および 49-89 （配列番号 567）；13-23、31-44、59-66、84-90、96-110 および 47-147 （配列番号 568）；4-24、56-73、83-97、112-132、140-150、161-184 および 111-146 （配列番号 569）；4-17、19-26、41-48、63-87、92-99、113-131 および 10-136 （配列番号 570）；4-11、17-26 および 6-32 （配列番号 571）；26-38、48-55、72-86、90-107、123-132、134-161、181-187 および 3-19 （配列番号 572）；4-19、26-35 および 11-46 （配列番号 573）；5-10、21-38、42-70、84-103 および 92-127 （配列番号 574）；6-17、34-40、42-51、75-85、94-100 および 38-63 （配列番号 575）；6-13、21-27、29-35、57-64 および 32-63 （配列番号 576）；4-19、22-48、54-62、73-91、94-109 および 75-98 （配列番号 577）；9-25 および 12-28 （配列番号 578）；16-21 および 8-25 （配列番号 579）；4-24、26-32、45-55、58-67、76-93、104-111、117-122、128-136 および 33-119 （配列番号 580）；-11、31-37、56-63、66-84 および 32-58 （配列番号 581）；6-69、75-87、89-111、149-156 および 52-139 （配列番号 582）；4-13、19-29、49-68 および 24-49 （配列番号 583）；19-25、27-33、43-84、86-92、111-118、125-136、138-147 および 95-124 （配列番号 584）；20-29、50-56、63-85、89-98、110-128 および 2-29 （配列番号 585）；4-11、41-47、62-71 および 7-34 （配列番号 586）；23-30、48-57、67-72、81-89 および 11-31 （配列番号 587）；14-27、50-62 および 22-57 （配列番号 588）；4-17、23-37 および 13-33 （配列番号 589）；5-33、38-57、60-68 および 18-37 （配列番号 590）；4-19、44-51 および 24-45 （配列番号 591）；17-40、47-66、70-78 および 67-101 （配列番号 592）；4-20、24-29、43-55、57-63、74-83、137-157、171-179、181-192、237-243、273-279、300-310、312-321、324-330、366-380、401-417 および 61-120 （配列番号 593）；6-21 および 17-43 （配列番号 594）；11-17 および 9-31 （配列番号 595）；18-28、38-44、53-59、64-74、78-85 および 10-96 （配列番号 596）；12-40、49-58 および 5-49 （配列番号 597）；28-34、46-52、54-68、72-85、95-104 および 66-94 （配列番号 598）；4-14 および 1-25 （配列番号 599）；4-18、30-37、51-65、83-89、99-105、108-136 および 24-98 （配列番号 600）；26-34、36-44、68-78、85-92、96-101、127-134、141-148、156-166、186-192、244-256、281-287、291-301、308-316、321-343、368-382、385-391、394-404、414-429、453-465、471-489 および 147-240 （配列番号 997）；10-18、26-48、58-68、72-78、94-105、115-130、155-164、170-177、179-185、201-219、243-260、267-277、295-302、350-376、398-403、429-437、451-462、471-478、504-512、563-568、570-583、589-594、614-629、1-123 および 161-546 （配列番号 998）；10-20、35-45、59-93、163-168、

190-196、200-210、233-261、270-279、306-329、331-353、363-381、388-394、399-425、443-460、462-474、477-498、506-516、522-542、546-559、570-577、100-301 および 446-518 （配列番号 999）；4-13、28-34、52-71、78-90、118-140、147-156、167-187、264-275、286-292、305-310、328-334、340-346、351-362、31-117 および 165-354 （配列番号 1000）；38-45、76-84、91-103、111-118、147-162、166-177、187-201、208-215、242-249、267-274、295-301、309-322、18-100 および 111-296 （配列番号 1001）；4-9、25-39、41-47、70-78、82-103、106-140、152-188、192-198、200-207、211-217、232-251、271-277、285-299、307-314、323-335、344-370、376-382、388-398、417-422、428-446、448-456、462-468、494-504、526-533、565-573、199-383 および 454-579 （配列番号 1002）；10-27、50-87、94-109、115-128、134-152、155-169、175-193、196-213、216-233、235-251、259-270、272-283、293-303、311-318、327-339、348-374、380-386、392-402、421-426、432-450、452-460、466-472、498-508、530-537 および 206-363 （配列番号 1003）；9-16、25-31、48-86、90-101、109-127、131-147、150-187、189-195、204-211、213-226、237-248、250-261、271-281、289-296、305-317、326-352、358-364、370-380、399-404、410-428、430-438、444-450、476-486、508-515、547-555、1-118、208-283 および 494-564 （配列番号 1004）；31-37、57-66、73-97、99-117、119-137、141-149、157-172、179-185、190-196、203-212、216-224、226-238、240-251、261-271、279-286、295-307、316-342、348-354、360-370、389-394、400-418、420-428、434-440、466-476、498-505、537-545、1-98、233-351 および 423-538 （配列番号 1005）；27-37、44-58、66-80 および 5-70 （配列番号 1006）；4-32、35-69、92-98、113-137、168-190、224-235、269-277、279-289、322-329、370-376、380-387、389-395、411-420、442-457、463-473、476-487、510-521、531-554、561-567、570-585、604-610、612-624、632-651、660-672、690-702、718-730、738-745、782-809、813-820、823-829、844-854、901-906、911-917、959-967、985-991、997-1006、1010-1019、1036-1045、1053-1059、1079-1086、1124-1132、1137-1150、1168-1180、1182-1193、1209-1214、1216-1226、1231-1245、1271-1277、1290-1298、1301-1307、1339-1345、22-86、138-260 および 490-641 （配列番号 1007）；37-43、50-57、65-82、86-109、123-129、141-150、152-157、166-172、179-203、209-241、249-296、298-307、312-326、329-335、341-348、364-377、379-399、401-409、411-417、420-425、438-444、461-466、473-480、497-505、522-534、541-550、586-597、608-614、622-632、660-666、679-694、697-706、708-731、737-772、784-789、810-825、837-873、882-895、901-928 および 214-233 （配列番号 1008）；10-16、18-27、41-61、81-90、133-142 および 43-118 （配列番号 1009）；21-47、50-69、83-89、113-120、129-146、152-158、160-189、204-225、235-249、251-263、265-275 および 107-140 （配列番号 1010）；7-12、16-24、28-46、61-68、79-85、87-93、95-102、108-123、148-164、166-172、177-202、205-215、231-246、254-261、267-273、280-294、309-315、322-329、337-342、345-351、386-394、406-413、449-455、473-480、490-497、501-508、532-539、576-583、623-629、657-665、681-708、715-722、751-757 および 584-613 （配列番号 1011）；10-26、52-88、94-109、115-172、175-189、196-210、215-232、244-252、260-270、272-283、293-303、311-318、327-339、348-374、380-386、392-402、421-426、432-450、452-460、466-472、498-508、530-537、569-577 および 258-365 （配列番号 1012）；25-46、59-65、68-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545、568-575 および 245-271 （配列番号 1013）；4-19、21-29、61-68、87-95、103-113、145-154、157-170 および 10-76 （配列番号 1014）；4-18、28-36、41-65、69-84、96-103、106-115、118-124、126-132、148-156、169-181、187-194、221-227 および 1-63 （配列番号 1015）；5-33、67-78、122-129、141-150、172-185、201-209、217-223、235-252、303-316、355-368、383-389、400-406、411-420、426-437、445-451、459-467、479-496、512-517、523-530、535-562、577-584、590-605、610-632、644-654、663-669、680-686 および 309-334 （配列番号 1016）；31-38、

73-84、97-121、124-135、141-146、156-170、174-191、205-210 および 85-153 （配列番号 1017）；24-30、49-69、71-111、113-127、133-145、153-169、172-203、220-236、247-254、256-267、277-287、295-302、311-323、332-345、348-358、364-370、376-386、405-410、416-434、436-444、450-456、482-492、514-521、548-561 および 243-286 （配列番号 1018）；4-10、22-31、39-53、85-94、102-110、130-137、143-149、154-161、174-179、184-190、197-203、206-212、220-227、240-248、251-265、267-286、297-310、338-357、365-370、373-382 および 260-345 （配列番号 1019）；9-48、54-71、84-92、114-145、160-188、190-200、216-236、243-255、261-268、281-304、315-322、330-336、342-351、370-380、383-393、400-408、412-420、436-442、452-459、473-480、501-512、518-525、532-541 および 1-94 （配列番号 1020）；50-59、66-81、90-126、129-185、187-205、213-219、228-240、254-266、268-279、289-299、307-314、323-335、344-370、376-382、388-398、417-422、428-446、448-456、462-468、494-504、526-533、565-573 および 275-374 （配列番号 1021）；5-14、61-74、91-99、110-116、119-136、138-149、159-169、188-194、205-227、236-244、249-256、294-305、321-342、350-364、373-378、385-392、404-420、422-430、462-470、491-500、513-520、583-591、617-638、652-663、674-680、684-698、709-718、745-753、757-763、781-788、835-841、844-854、861-869、882-890、898-916、
934-940、946-952、979-990 および 443-534 （配列番号 1022）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、188-212、214-221、262-272、287-293、323-331、360-372、374-380、402-411、421-429、438-443、462-473、477-486、523-528、530-547、57-155 および 324-404 （配列番号 1023）；11-36、43-59、62-70、78-90、159-165、176-188、197-202、206-213、220-225、234-251、258-275、286-293、300-311、329-337、352-361、363-369、383-396、399-417、420-432、451-466、472-478、504-526、546-552、558-566、576-583、591-609、621-628、642-650、657-663、676-681、692-706、713-724、734-753、763-778、787-807、819-825、57-82 および 445-461 （配列番号 1024）；14-26、38-46、50-57、76-87、89-104、107-112、123-134、136-142、148-162、173-194、200-206、208-216、226-233、243-256、264-307、338-343、351-359、366-376 および 133-157 （配列番号 1025）；13-19、30-37、46-60、75-82、100-105、109-115、134-140、146-161、186-192、199-205、207-215、223-230、254-260、281-289、297-311、344-352 および 251-352 （配列番号 1026）；5-16、19-24、43-54、56-89、104-122、126-139、144-157、165-202、232-244、252-265、272-277、281-287、289-300、308-320、344-355、364-390、396-402、408-418、437-442、448-466、468-476、482-488、514-524、546-553、585-593、284-400 および 486-600 （配列番号 1027）；21-27、29-46、50-58、60-70、76-98、100-110、116-122、124-130、145-166、170-188、199-209、214-221、229-236、244-259、270-305、308-314、319-329、348-355、376-383、396-442、446-456、461-466、479-485、513-524、528-533、539-546、556-563、574-585、595-602、604-616、618-625、630-647、649-656、662-674、680-686、689-700、716-739 および 586-630 （配列番号 1028）；4-19、31-49、82-88、92-98、111-141、146-153、161-172、174-197、199-214、218-226、233-239、242-250、256-266、279-293、298-309、321-331、338-345 および 223-248 （配列番号 1029）；24-41、54-61、63-77、83-91、100-111、116-121、128-133、139-146、153-164、166-176、212-242、255-266、269-275、277-285、290-299 および 144-277 （配列番号 1030）；4-29、33-47、93-109、117-125、152-168、175-180、213-219、224-234、261-267、270-284、321-326、328-342、359-365、383-389、401-407、417-424、471-478、491-497、532-537、545-555、569-583、646-652、688-694、711-718、735-745、794-803、813-823、834-839、851-857、860-867、874-882、895-900、902-910、917-923、933-940、948-955、960-966、1001-1007、1045-1053、1058-1066、1087-1101、1103-1114、1130-1139、1141-1149、1155-1166、1192-1198、1211-1219 および 549-657 （配列番号 1031）；13-48、57-63、73-81、89-103、107-114、119-125、130-140、146-167、175-186、202-210、212-220、233-239、255-270、272-286、288-301 および 10-23 （配列番号 1032）；5-41、48-56、75-81、86-93、100-111、126-134、150-156、168-188、209-236、250-257

、260-274、291-305、311-335、337-344、373-379、393-406、423-450、461-467 および 105-135 （配列番号 1033）; 8-16、37-88、105-117、141-169、172-178、189-197、210-217、243-249、253-260、269-282、293-299、315-332、363-373、378-401、406-415、417-423、454-460、465-471、503-510、515-521、538-576、578-616、619-625、636-643、651-669、671-686、691-698、719-726、734-748、762-778、782-795、799-810、821-845、894-908、917-925、937-943、946-967、969-975 および 444-479 （配列番号 1034）; 31-45、47-55、68-82、87-100、103-108、112-117、134-140、157-163、166-175、178-185、197-206、213-219、234-244、265-272、280-289、292-305、312-317、322-328、335-344、349-356、361-372、376-383、399-421、426-444、455-475、490-495 および 1-84 （配列番号 1035）; 4-10、43-53、64-100、116-123、135-141、145-154、164-194、202-211、233-242、250-259、280-291、293-314、318-323、330-338、366-379、381-387、397-404 および 70-188 （配列番号 1036）; 4-13、20-28、33-49、61-70、76-94、100-146、151-163、175-182、202-212、218-225、241-252 および 12-53 （配列番号 1037）; 12-46、49-64、81-97、103-108、119-140、150-173、179-193、196-213、215-223、225-235、238-253、259-264、267-274、278-284、292-305、314-321、340-346 および 26-49 （配列番号 1038）; 18-23、28-50、100-150、157-186、197-203、219-231、233-240、257-280 および 10-45 （配列番号 1039）; 10-16、29-49、59-73、79-118、154-169、178-192、204-209、216-224、231-242、250-256、269-275、290-311、319-325、329-339、354-365、371-378、436-444、476-485、507-516、519-525、540-547、556-573、583-591、598-604、606-620、623-629、638-648、653-660、663-684、699-704、707-712、718-747、759-765、777-787、790-797、802-808、826-836、841-853、868-876、879-887、891-898、909-916、922-934、936-947、972-994、1022-1029、1054-1070、1084-1090、1104-1115、1121-1127、1146-1155、1157-1174、1194-1200、1207-1215、1233-1253、1261-1273、1286-1307、1333-1341 および 1054-1156 （配列番号 1040）; 14-26、28-37、40-49、58-78、89-95、107-118、125-132、135-142、155-161、175-185、195-213、215-225、233-241、248-254、263-271、294-323、334-340、345-351、355-368、371-394、401-410、419-424、449-456、463-469、483-496 および 113-187 （配列番号 1041）; 10-35、52-116、133-143、149-170、176-184 および 94-134 （配列番号 1042）; 4-10、13-19、31-39、57-72、92-103、109-122、126-144、168-174、179-192、234-245、257-262、36-62、157-180 および 190-270 （配列番号 1043）; 4-29、36-52、60-68、70-90 および 5-73 （配列番号 1044）; 5-12、22-56、58-63、69-82、140-146、175-180、204-212、240-248、276-283、307-312、324-329、335-353、372-385、403-412、436-443、448-464、468-474、476-483、503-514、566-573、590-597、601-611、619-626、630-639、647-655、666-679、689-697、707-719、721-728、761-769、783-789、797-803、806-812、845-853、864-870、893-904、917-923、949-956、967-985、1005-1021、1027-1034、1059-1065 および 1-335 （配列番号 1045）; 4-16、18-28、48-55、67-75、81-87、94-100、108-124、139-147、150-156 および 110-136 （配列番号 1046）; 4-22、28-37、39-46 および 28-38 （配列番号 1047）; 4-10、13-19、27-34、40-103、106-113 および 79-100 （配列番号 1048）;11-23 （配列番号 1049）; 4-10、19-25、45-51、64-75、79-89 および 73-96 （配列番号 1050）; 4-22、29-36、38-47 および 21-44 （配列番号 1051）; 8-20、39-44 および 26-42 （配列番号 1052）; 8-19、31-47、49-58、64-79、84-96 および 16-50 （配列番号 1053）; 20-26、31-37 および 4-13 （配列番号 1054）; 4-10、16-32、34-42、60-66 および 7-25 （配列番号 1055）; 4-9、23-45 および 8-44 （配列番号 1056）; 4-19、34-40、53-81、103-117、122-187 および 22-51 （配列番号 1057）; 4-24 および 1-30 （配列番号 1058）; 2-27 （配列番号 1059）; 4-18 および 9-44 （配列番号 1060）; 4-17、19-26、41-49、63-87、92-99、113-131 および 6-105 （配列番号 1061）; 6-12 および 9-32 （配列番号 1062）; 4-44、49-62 および 22-65 （配列番号 1063）; 20-28、34-40 および 1-14 （配列番号 1064）; 4-29、35-57 および 17-43 （配列番号 1065）; 14-29 および 24-35 （配列番号 1066）; 4-19、31-47、62-73、76-83、87-93、99-106 および 10-38 （配列番号 1067）; 4-10、12-26 および 1-28 （配列番号 1068）; 16-30、

38-45、55-61、69-75、131-141、159-165、169-179、182-191、206-214、230-245、252-262、272-280、299-305、328-339、362-370、372-378、388-393、401-409 および 148-226 （配列番号 1203）；13-18、24-33、36-49、69-79、93-101、113-119、129-136、139-164、167-175、182-193、195-217、224-231、282-293、336-345、351-358、373-378、382-387、407-415、441-447、451-459、461-470、479-485、499-526、533-544、559-569、572-581、583-592、598-609、613-624、632-649、654-660、666-694、700-706、712-722、738-752、771-778、800-816、824-839、847-864、879-885、918-925、927-946、957-967、971-999、1006-1014、1018-1037、1046-1055、1057-1071、1090-1098、1104-1113、1115-1128、1181-1187、1193-1202、1205-1211、1223-1234、1240-1248、1259-1265、1273-1281、1289-1301、1336-1343、1346-1352、1356-1363、1365-1378、1382-1391、1401-1408、1416-1423、1433-1443、1450-1455、1461-1467、1475-1481、1486-1493、1-14 および 1115-1214 （配列番号 1204）；6-11、31-53、69-84、86-93、102-108、112-121、135-145、157-177、185-202、208-226、232-241、244-251、260-289、306-316 および 199-267 （配列番号 1205）；4-25、36-41、44-49、68-78、83-89、95-102、113-124、137-142、163-175、179-185、209-218、233-244、250-261、279-288、308-322、330-336 および 49-119 （配列番号 1206）；4-24、42-50、57-75、101-107、109-131、153-161、180-190、214-223、226-240、248-265、197-220 および 252-267 （配列番号 1207）；4-24、56-62、111-117、125-130、138-143、153-167、169-175、195-204、207-217、234-250、284-298、303-308、314-326、351-356、359-371 および 15-111 （配列番号 1208）；4-31、58-64、74-80、88-94、116-127、131-138、141-149、1-63 および 105-163 （配列番号 1209）；4-9、15-26、33-40、57-68、91-108、112-124、132-152、158-168、186-213、228-236、253-269、276-283 および 203-222 （配列番号 1210）；4-18、31-48、50-61、81-88、103-110、114-121、143-152、154-164、176-194、199-210、217-225、234-240、245-254、264-279 および 138-153 （配列番号 1211）；4-20、35-41、51-61、76-88、107-115、122-128 および 13-108 （配列番号 1212）；4-18、25-31、41-46、61-70、79-85、126-133、135-141、166-172、175-181、191-199、208-217、250-258、261-273、312-320、370-376、385-394、401-409、411-416、431-445、457-478、531-543、560-567、575-593、607-615、625-633、679-689、733-740、746-752、157-219 および 432-508 （配列番号 1213）；4-28、47-53、58-64、88-97、124-129、136-141、146-167、174-184、187-193、195-203、205-220、231-237 および 64-92 （配列番号 1214）；7-39、44-56、60-65、83-99、117-132、142-148、162-179、185-203、213-231、239-245、248-259、288-295、330-335、370-381、391-396、401-407、443-462、472-492、505-512、521-530、549-557、562-577、647-653、660-666、673-680、695-703、710-717、729-734、745-751、756-766、769-778、787-794、812-819、825-834、55-76 および 667-736 （配列番号 1215）；5-11、21-27、48-56、64-73、75-85、110-117、124-130、132-138、145-163、165-171、186-198、231-239、246-254、265-270、289-296、312-322 および 100-124 （配列番号 1216）；16-24、26-63、66-77、91-97、100-111、148-169、182-188、205-212、223-230、235-244、264-272、291-297、305-312 および 252-296 （配列番号 1217）；4-17、19-31、34-44、47-59、87-93、99-105、113-119、124-137、139-146、150-163、165-175、185-191、197-214、222-227、235-246、257-270、274-279 および 85-152 （配列番号 1218）；4-20、40-52、74-81、110-117、123-138、144-150、163-181、185-195、199-232、234-248、269-277、280-286、301-314、324-329 および 33-55 （配列番号 1219）；4-19、33-55、67-74、78-84、91-105、109-117、132-138、167-176、190-196、202-207、210-217 および 151-162 （配列番号 1220）；4-14、20-26、28-37、77-84、89-94、114-123、174-180、200-208、222-239、241-251、263-271、276-282、291-302、330-335、374-390、392-400、432-441、447-454、462-467、487-501、516-526、530-537、550-566 および 77-110 （配列番号 1221）；16-23、25-31、42-48、57-75、81-95、108-118、124-151、153-170、178-185、190-201、216-222、230-260、290-297、300-307、312-318、326-334、348-363、365-385 および 89-142 （配列番号 1222）；41-50、52-70、80-91、123-131、136-143、146-158、167-178、207-21

3、228-235、242-264、274-288、302-307、335-347、349-355 および 59-203 （配列番号 1223）；5-14、21-31、42-71、76-103、111-119、123-132、138-144、167-188、194-200、205-212、230-246、253-260、263-269、275-294、300-319、330-343、349-354 および 335-347 （配列番号 1224）；6-14、18-57、67-81、87-97、104-109、115-122、125-139、147-156、178-188、193-199、211-216、221-235、265-287、293-300、312-323、330-352、369-379、385-390、392-404、408-420、437-457、471-483、489-494、501-509、525-535、547-554 および 410-444 （配列番号 1225）；4-18、55-82、87-100、105-117、145-150、168-175、183-189、198-203、228-235、247-256、277-283、293-301、308-321、337-362、373-379、392-397、427-434、457-463、502-510、539-552、560-566、615-629、99-226 および 566-643 （配列番号 1226）；4-27、59-75、83-88、95-105、112-120、128-144、164-169、200-205、220-226、237-242、253-259、264-270、1-103 および 124-232 （配列番号 1227）；12-42、69-77、103-109、120-128、149-157、161-166、179-197、201-218、238-248、253-261、266-272、278-286、307-314、138-216 および 272-287 （配列番号 1228）；4-26、28-43、50-56、62-67、103-109、121-130、155-163、173-179、197-202、208-215、221-233、258-267、296-305、308-314、321-328、41-91 および 179-200 （配列番号 1229）；4-15、23-32、48-55、61-67、86-98、102-111、124-130、137-157、166-171、178-186、193-200、218-232、236-241、246-264、274-288、291-310、338-346、348-359、389-395、402-414、416-428、430-443、445-451、455-469、473-484、489-499、501-509、511-525、534-542、556-561、579-593、601-621、625-637 および 475-513 （配列番号 1230）；23-30、33-50、53-59、106-114、126-132、140-146、171-180、196-204、224-240、242-254、262-272、274-282、288-296、326-332、341-352、378-387、394-407、412-418、431-464、489-496 および 88-176 （配列番号 1231）；4-35、43-52、60-79、93-100、120-139、146-154、157-171、208-226、234-247、265-271、273-283、292-298、309-323、330-339、355-382、396-409、445-453、455-465、484-505、512-525、528-535、547-576、584-594 および 488-559 （配列番号 1232）；5-28、34-41、47-54、79-100、112-117、122-127、130-139 および 43-96 （配列番号 1233）；4-23、25-38、45-50、68-77、105-113、149-156、177-188、197-208、222-229 および 84-145 （配列番号 1234）；11-16、19-32、37-43、62-69、72-80、82-93、97-128、133-142、156-166、179-193、199-205、209-216、239-256、269-278、295-325、332-349、369-379、6-26 および 347-362 （配列番号 1235）；4-10、17-28、39-48、67-82、93-100、122-128、144-153、177-184、196-208、263-285、289-295、297-310、353-359、367-377、389-409、413-421、426-433、436-442、445-451、453-459、468-475、477-488、506-526、544-554、562-611、639-650、678-692、697-706、718-724、733-744、746-754、766-782、789-796、808-822、831-843、847-856、861-868、887-902、931-937、939-951、957-964、970-976、997-1003、1017-1024、1033-1039、1048-1054、1060-1066、1075-1083、1092-1130、1136-1152、1168-1176、1210-1221、1228-1238、1242-1247 および 934-1001 （配列番号 1236）；73-86、88-95、113-118、166-178、223-230、243-280 および 202-216 （配列番号 1237）；16-22、40-46、51-62、77-83、93-106、116-124、127-138、151-158、162-177、185-207、211-220、223-234、261-269、271-280、309-317、339-350 および 50-127 （配列番号 1238）；11-26、36-42、74-85、88-101、106-121、137-156、186-198、203-224、226-254、295-308、311-318、327-355、373-385、417-443、445-464 および 95-163 （配列番号 1239）；5-11、16-23、34-43、48-56、71-83、89-96、101-110、138-162、164-180、189-195、204-214、222-227、229-250、255-261、272-278 および 19-90 （配列番号 1240）；13-19、26-53、67-73、76-82、87-102、112-121、123-148、151-156、162-170、175-186、199-209、211-217、230-244、251-287、300-305、368-374、403-415、418-424 および 339-446 （配列番号 1241）；4-19、22-30、59-73、84-92、97-117、128-140、165-173、224-234、245-255、276-284、302-309、323-330、349-355、364-376、380-385、391-402、404-415、424-432、437-446、449-477、484-499、516-526、537-544、550-555、562-568、573-601、616-623、653-663、681-718、720-728、762-771、779-799、801-806、814-820、827-835、851-870、899-906、950-957、973-990、995-1005、1036-1052、1071-107

7、1086-1098、1147-1152、1167-1194 および 866-789 （配列番号 1242）；27-55、57-64、66-75、135-142、172-178、191-197、229-235、241-246 および 184-217 （配列番号 1243）；4-24、33-39、55-83、91-114、126-132、137-159、164-189、202-224、232-238、241-253、259-282、285-308、310-335、359-364、371-388 および 113-128 （配列番号 1244）；6-28、54-59、103-114、122-130、145-153、167-175、184-190、193-204、207-212、215-223、282-289、291-300、315-321、327-339、347-354 および 10-103 （配列番号 1245）；14-37、52-57、73-85、96-113、124-136、142-148、150-157、166-172、182-194、199-215、217-224 および 64-160 （配列番号 1246）；4-18、20-33、59-77、93-100、120-129、131-137、140-146、148-158、166-172、185-191、243-249、253-258、295-307、327-333、345-370、387-394、425-432、483-489、491-501、521-527、538-553、560-570、576-582、629-637、649-658 および 406-431 （配列番号 1247）；9-17、34-39、41-59、71-84、86-98、148-169、177-187、194-203、207-214、222-228、235-258、265-273、286-296、300-307、316-328、338-361、367-375、394-401、407-418、425-434、480-495、502-522、544-560、568-575、584-592、600-622、636-641、661-667、669-690、700-707、719-731、733-739、745-750、767-776、784-791、795-811、840-846、853-866、664-745 および 793-856 （配列番号 1248）；19-54、86-91、98-105、109-124、126-136、145-150、173-178、196-204、212-224、229-239、246-252、279-299、307-313、323-329、337-345、349-361、382-393、399-406、416-421 および 404-429 （配列番号 1249）；20-26、66-71、84-97、105-111、122-137、145-165、170-185、204-210、230-242 および 64-158 （配列番号 1250）；4-16、28-69、72-85、87-99、101-123、128-136、140-159、161-173、185-205、207-220、227-240、242-252、274-280、290-296、301-326、356-379、399-453、461-473、485-498、501-525、527-574 および 117-132 （配列番号 1251）；4-11、37-52、56-64、71-82、89-96、108-116、122-137、144-162、165-182、184-194、228-237、252-267、289-296、473-487、489-503、511-516、527-545、553-570、584-593、604-611、629-638、640-649、684-696 および 536-549 （配列番号 1252）；21-37、81-97、119-127、130-143、158-163、175-180、219-230、245-256、265-273、293-299、319-327、425-434、472-485、493-498、508-513、552-557、562-570、574-580、588-594、597-604、631-636、640-646、667-680、699-718、725-747 および 168-235 （配列番号 1253）；4-11、19-29、51-56、65-73、85-98、109-121、125-135、145-161、171-177、204-219、223-228、252-258、262-268、286-313、315-325、327-332、345-352、395-410、429-435、443-451、455-463、465-475、481-487、516-522、549-562、585-591、598-605、607-614、643-651、673-682、690-696、700-705、725-734、738-744、758-765、769-779、781-792、830-844、847-853 および 700-722 （配列番号 1254）；10-40、68-91、95-104、140-152、158-170、185-191、196-201、205-219、240-246、249-256、262-268、274-280、293-313、315-320、326-332、338-358、402-453、457-466、476-516 および 31-94 （配列番号 1255）；10-34、41-47、50-66、73-92、100-107、121-127、133-139、146-155、159-175、184-191、223-230、238-247、273-286、300-310、328-336、352-358、365-372、376-409、415-423、446-452、459-465、471-484、509-522、532-540、543-554、586-598、600-610、617-632、670-689、695-706、711-727、741-746、752-760、772-835、843-882、890-933、958-973、991-1022、1024-1048、1053-1070 および 277-365 （配列番号 1256）；4-31、56-70、77-96、112-117、124-137、139-155、160-169、176-193、228-234、237-257、271-288、317-322、337-371、373-391 および 317-353 （配列番号 1257）；4-14、20-28、30-52、54-62、76-84、94-100、125-132、140-181、185-191、208-222 および 181-199 （配列番号 1258）；9-46、53-59、74-80、82-93、97-103、111-117、130-142、152-161、188-197、236-251、264-271、285-295、307-340、343-394、397-412、416-436、440-472、497-527、540-548、561-566、573-583、591-598、607-616、624-631、639-649、669-675、683-689、694-718、728-736、756-771、782-803、814-829、831-871、873-879、882-897、900-912、920-928、940-953、963-998 および 243-318 （配列番号 1259）；5-16、24-30、34-39、45-51、59-72、80-86、100-108、116-123、133-140、148-162、176-181、184-211、219-228、233-242、257-278、300-310、320-338、340-345、352-360

および 226-320 （配列番号 1260）；5-12、51-58、61-74、95-112、124-137、153-158、163-189、192-204、209-236、240-250、255-273、304-317、320-326、334-348、350-356、360-378、384-416、439-457、465-470、488-493、496-505、531-541、548-557、579-587、593-601、616-647、649-659、679-685、693-702、705-713、715-734、737-743、751-758、763-779、781-788、791-801、856-862、882-896、903-914 および 38-55 （配列番号 1261）；8-34、51-57、68-76、79-95、110-116、127-140、142-154、162-172、174-202、214-220、228-239、292-306、314-320、322-329、337-344、356-371、374-380、382-393、416-421、424-433、444-453、461-468、470-478、485-490、497-503、511-519、537-543、555-564、566-579、588-594、603-609、615-627、634-640、647-659、663-689、699-710、728-735、739-748、750-756、764-769、776-788、418-441 および 511-591 （配列番号 1262）；12-19、21-30、32-39、43-49、55-68、76-87、97-104、114-123、130-141、153-168、179-205、207-216、218-226 および 223-239 （配列番号 1263）；8-34、72-121、128-141、153-172、174-216、221-256、261-294、307-315、332-349、354-370、372-435、452-457、461-477、487-492、503-509、511-520、537-549、559-565、568-582、584-591、593-602、607-617、625-638、655-674、681-687、696-703 および 254-268 （配列番号 1264）；4-13、23-40、79-98、106-124、126-149、154-161、163-176、178-187、199-226、232-254、256-276、297-304、308-326、329-338、364-373、384-399、404-432、439-499、502-518、523-544、557-568、571-582、584-590、603-617、621-627、633-639、641-651、653-663、675-684、686-699、705-729、736-781 および 522-597 （配列番号 1265）；5-45、49-62、85-99、114-122、136-148、151-171、198-211、253-260、278-287、297-303、309-314、318-324、326-336、348-363 および 1-115 （配列番号 1266）；5-13、22-33、88-95、132-144、160-166、189-202、210-223、253-258、269-282、286-294、83-98 および 244-269 （配列番号 1267）；18-25、29-38、72-95、97-107、110-139、144-152、155-161、174-182、198-203 および 44-56 （配列番号 1268）；5-14、17-23、29-50、52-64、72-98、109-115、120-135、137-145、152-158、167-175、178-185、210-234、241-255、258-271、276-281、290-303、307-312 および 10-34 （配列番号 1269）；5-32、50-56、62-70、78-84、97-121、132-171、177-182、188-195、204-214、241-250、267-274、276-281、292-309、311-320、333-344、349-361、375-395、398-405 および 383-400 （配列番号 1270）；4-10、16-26、59-80、82-93、97-115、117-131、148-160、169-182、184-210、217-234、241-254、256-263、265-276、306-312、344-350、384-395、400-409、416-423、428-440、449-465、496-504、517-555、335-360 および 427-541 （配列番号 1271）；4-20、48-91、96-115、134-142、171-187、197-217、222-242、246-255、264-270、277-289、305-320、338-352、354-373 および 21-130 （配列番号 1272）；6-23、25-53、61-76、83-92、107-121、147-166、186-201、207-215、243-251、264-274、282-326、333-348、357-366、371-380、401-423、432-465、471-477、481-490、500-506、512-525、540-560、583-603、605-612、615-626、647-656、661-681、687-693、713-722 および 587-614 （配列番号 1273）；4-9、15-21、28-35、39-54、59-73、76-86、92-108、120-134、136-142、145-161、209-217、220-228、236-249、258-267、275-282、293-304、306-327、330-340、346-352、354-360、368-383、386-392、401-413 および 97-175 （配列番号 1274）；4-11、20-30、47-66、72-97、108-117、119-129、142-163、211-219、224-237、243-249、251-263、270-288、295-305、311-316、326-333、341-346、367-375 および 301-378 （配列番号 1275）；22-30、38-45、62-68、78-90、96-103、107-114、118-127、134-148、150-173、179-193、195-200、205-219、221-234、239-248、250-280、282-296、308-325、334-351、363-389、425-432、438-443、468-481、488-495、499-517、570-593、602-610、613-621、629-637 および 536-559 （配列番号 1276）；12-23、26-35、51-63、72-78、86-91、135-140、183-190、201-209、211-219、241-247、260-266、272-281、295-301、329-335、339-345、355-366、387-402、428-445、453-459、503-517、519-527、531-538、546-553、560-569、3-131 および 232-331 （配列番号 1277）；8-13、25-35、51-56、72-78、86-91、135-140、183-190、201-209、211-219、241-247、260-265、272-281、

295-301、329-335、339-345、355-366、387-402、428-445、453-459、503-512、519-529、531-538、546-553、560-569、1-145、160-183、212-334 および 376-400 （配列番号 1278）；5-17、62-71、73-116、118-131、137-144、151-158、160-167、169-175、181-190、193-210、212-222、231-262、273-280、300-329、341-358、363-368、394-400、403-409、416-427、450-457、464-470、478-484、499-511、513-529、544-554、558-565、573-589、597-604 および 335-348 （配列番号 1279）；4-18、38-46、52-60、65-79、93-115、123-131、144-154、168-183、191-196、201-223、225-236、250-263、273-278、289-317、328-338、357-373、384-399 および 159-248 （配列番号 1280）；11-39、43-52、57-69、72-98、112-142、147-154、159-165、167-178、198-210、213-227、244-250、257-266、268-286、295-301、305-311、318-338、340-346 および 262-323 （配列番号 1281）；4-9、17-23、40-49、57-70、72-87、92-121、124-133、135-146、158-164、173-195、204-213、215-221、230-246、250-257、260-273、280-298、304-309、311-328、336-343、362-371、373-406、409-418、433-446、450-456、490-496、503-513、526-542、548-563、569-592 および 185-212 （配列番号 1282）；4-17、23-34、36-44、53-62、72-85、87-92、110-115、118-123、129-150、155-168、172-180、191-197、205-211、213-223、225-233 および 176-201 （配列番号 1283）；8-26、33-44、52-72、78-96、145-151、154-171、204-212、223-230、236-251、261-272、280-341、365-374、385-394、417-423、434-447、456-486、494-500、509-519、530-546、556-566、568-579、581-603 および 300-322 （配列番号 1284）；5-11、14-21、26-45、52-67、71-79、82-97、104-144、151-159、183-189、194-205、211-223、241-252、265-273、275-280 および 93-116 （配列番号 1285）；13-20、55-72、102-109 および 10-107 （配列番号 1286）；5-14、16-22、38-45、51-59、61-78、94-102、133-142、153-160、187-195、208-221、240-254、256-262、270-275、281-287、294-299、338-354、356-364、369-378、446-452、506-515、557-564、576-599 および 132-242 （配列番号 1287）；4-29、41-57、66-75、86-93、96-102、109-116、124-131、164-171、188-194、199-208、214-231、289-295、305-310、314-319、336-351、362-368、389-399、403-412、422-433、435-441、444-461、463-469 および 250-326 （配列番号 1288）；4-16、46-56、59-73、85-94、97-105、127-144、160-166、188-194、233-238、245-250、270-275、286-291 および 59-76 （配列番号 1289）；5-33、58-64、78-116、119-127、139-160、171-190 および 33-56 （配列番号 1290）；6-11、19-39、50-56、60-66、83-133、135-167、195-216、226-260、271-319、327-339、342-355、362-368、373-394 および 170-191 （配列番号 1291）；4-37、45-51、106-119、132-138、150-156、160-171、176-182、193-203、207-215、222-229、237-244、253-261、296-372、403-409、416-422、440-449、451-460、471-485、504-510、538-551、560-569、573-582、585-597、606-617、632-646、658-666、668-676、685-694 および 552-658 （配列番号 1292）；16-32、53-79、81-96、102-111、124-130、145-152、159-168、176-189、206-231、236-244、251-258、286-292、304-310、315-326、351-361、383-390、392-398、405-411、430-436、456-464、470-480、482-496、505-513、531-540、546-558、583-589、601-607、621-634、638-644、667-673、681-687、693-702、721-733、737-744、747-757、760-767、772-789、796-807、818-823、846-852、856-866、868-880、882-890、913-919、923-929 および 14-34 （配列番号 1293）；19-42、55-67、75-95、144-156、168-175、183-189 および 98-109 （配列番号 1294）；7-17、22-27、34-61、88-97、110-117、152-159、175-191、202-213、220-232、267-285、296-315、341-347、376-392、400-408、421-430、453-462、464-470、478-485 および 199-269 （配列番号 1295）；27-44、71-80、114-123、127-140、149-167、175-188、191-202、205-217、222-227、270-276、297-302、308-318、324-332、349-368、370-376、382-393、432-441、445-459、472-481、489-496 および 3-25 （配列番号 1296）；16-49、57-63、84-92、100-120、124-130、160-183、189-200、202-209、236-244、263-280、283-334、341-346、377-389、405-423、452-458、485-493、505-513、518-530、547-559、568-579、595-601、619-625、638-649 および 474-504 （配列番号 1297）；4-18、21-30、43-54、76-83、85-106、116-122、124-160、180-185、198-204、206-222、230-241、258-263、270-302、325-332、359-371、374-3

86、391-402、411-417、435-443、458-485 および 376-395 （配列番号 1298）；17-26、28-34、54-62、83-93、108-114、119-125、151-164、175-187、197-222、224-232、234-250、265-270、276-313、315-342、373-383 および 132-153 （配列番号 1299）；25-42、47-53、55-80、86-113、116-126、128-135、151-159、167-174、179-188、207-221、226-248、257-266、269-279、297-304、312-325 および 144-155 （配列番号 1300）；16-26、61-71、75-85、95-113、126-163、175-184、202-246、286-291、293-302、320-349 および 57-76 （配列番号 1301）；4-19、29-36、48-59、92-103、117-139、154-164、190-201 および 87-113 （配列番号 1302）；43-51、98-108、123-130、149-159、168-179、182-188、201-207、231-240、334-340、346-354、369-378、462-472、493-503、510-518、520-538、565-572、584-590、592-598、616-628、637-646、659-675、688-694、699-705、724-732、740-755、771-780、792-801、827-833、846-856、873-880、882-906、676-694 および 855-881 （配列番号 1303）；15-45 および 29-60 （配列番号 1304）；4-11、15-34、49-77、92-121、128-139、169-176、181-210、216-222、225-231、233-246、248-264、271-276、282-306、319-326、346-352 および 250-277 （配列番号 1305）；6-20、46-54、64-79、81-87、131-138、156-162、170-178、190-198、226-232、254-263、266-274、293-303、313-323、363-369、419-424、426-432、436-455、507-513、515-521、534-547、553-559、596-610、617-636、638-647、659-665、677-683、691-696、710-718、724-730、750-755、770-780、802-808、824-842、857-862 および 436-529 （配列番号 1306）；11-25 および 21-35 （配列番号 1307）；1-12 （配列番号 1308）；4-10 および 2-11 （配列番号 1309）；12-20 および 5-14 （配列番号 1310）；3-10 （配列番号 1311）；4-22 および 10-21 （配列番号 1312）；4-30、35-50 および 17-32 （配列番号 1313）；1-20 （配列番号 1314）；16-21 および 7-22 （配列番号 1315）；5-13 および 7-18 （配列番号 1316）；10-17 および 16-29 （配列番号 1317）；17-27 および 22-34 （配列番号 1318）；12-18 および 9-21 （配列番号 1319）；4-11、13-94、100-111、115-134 および 89-106 （配列番号 1320）；4-24 および 10-27 （配列番号 1321）；4-14 および 12-23 （配列番号 1322）；18-33 および 13-33 （配列番号 1323）；16-23、25-48 および 29-40 （配列番号 1324）；4-12、25-64、68-76 および 4-61 （配列番号 1325）；4-57、59-66、96-104 および 76-91 （配列番号 1326）；23-43、45-75、97-107、112-121 および 26-62 （配列番号 1327）；10-24 （配列番号 1328）；4-50 および 30-44 （配列番号 1329）；4-20、24-43 および 10-24 （配列番号 1330）；4-49、56-66 および 5-54 （配列番号 1331）；33-44 および 15-38 （配列番号 1332）；4-36、39-50 および 32-47 （配列番号 1333）；4-9、16-30、32-38 および 15-32 （配列番号 1334）；4-9 および 27-42 （配列番号 1335）；4-16、32-43、49-58、64-72 および 14-27 （配列番号 1336）；12-19、24-29、37-43、47-53、65-72、83-95、112-122、136-147、162-168、174-181、189-195、201-208、216-221、234-243、270-276、278-288、305-316、318-342、350-356、368-400、420-428、434-443、471-477、481-488、530-535、540-547、566-575、591-601、603-609 および 624-629 （配列番号 763）；11-22、28-34、40-45、65-86、99-107、115-125、132-141、143-150、158-190、203-211、216-239、246-257、259-270、272-279、286-306、313-332、338-364、371-380、389-397、410-418、422-435、467-510、515-521、532-538 および 547-563 （配列番号 764）；7-20、28-45、51-66、81-104、108-115、124-137、149-155、161-206、209-214、222-239、250-262、274-282、309-343、351-363、365-386、405-413、435-440、446-454、458-466、470-477 および 482-492 （配列番号 765）；10-25、29-35、39-46、54-71、82-88、102-111、122-137、139-145、152-160、162-172、176-182、193-201、209-218、226-232、242-249、258-268、299-314、318-344、362-376、393-399、405-418、426-463、473-485、487-492、498-503、518-544 および 561-567 （配列番号 766）；16-23、66-90、98-110、125-131、144-150、194-200、213-219、221-232、237-256、263-281、293-298、311-318、326-337、339-354、373-389、396-402、404-421、427-439、441-448、452-462、467-479、508-530、534-541、544-550、562-569、575-581、583-592、595-628、636-656、658-672、674-680、687-697、715-721、731-736、739-749、754-761、771-788、790-797 および 813-824 （配列番号 7

67）；14-42、51-57、66-77、84-96、103-111、129-148、158-193、198-208、212-222 および 242-262 （配列番号 768）；4-23、29-62、65-84、98-104、128-135、144-161、167-173、175-204、219-240、250-264、266-278 および 280-290 （配列番号 769）；13-26、33-45、50-60、75-81、97-105、123-131、138-145、158-166 および 168-177 （配列番号 770）；6-20、23-44、50-61、67-82、84-91、104-125、133-144、149-156、159-166、173-180、182-196、200-206、224-239、245-288、320-339、342-349、359-368、377-385、411-419、427-435、453-474、481-489、491-497、505-514、516-522、536-564、579-586、618-631、644-650、654-661、663-677、679-689、700-705、710-753、795-801、809-814、821-827、842-851、867-905、920-925、931-949、954-961、1017-1022、1034-1040、1047-1057、1062-1075、1081-1086、1107-1117、1119-1126、1145-1154 および 1162-1172 （配列番号 771）；13-21、47-57、72-83、97-102、105-119、125-133、146-153、170-177、221-239、245-273、283-291、299-305、317-329、335-343、358-367、374-380、399-407、430-438、449-454、473-479、483-505、517-527、531-537、555-560、586-599、601-616、623-629、639-647、649-654、658-667、669-676、690-709 および 714-729 （配列番号 772）；14-28、34-40、45-54、69-76、78-83、86-100、116-123、135-143、146-161、168-179、187-200、204-225、236-250、255-265、271-292 および 298-314 （配列番号 773）；4-28、36-42、78-85、106-122、130-136、144-150、161-175、180-190、194-200、226-234、256-265、274-294、309-316、324-333、336-344、373-379、382-389、398-404、407-416、422-446、451-462 および 530-541 （配列番号 774）；4-15、17-42、71-77、80-86、90-116、123-135、144-150、153-163 および 183-194 （配列番号 775）；7-13、22-42、56-62、84-90、102-112、121-133、140-148、158-167、173-181、192-199、227-234、284-293、301-307、336-343、345-353、366-372、376-397、400-436、439-450、467-478、504-510、519-530、532-547、551-558、564-575、592-598、619-630、636-642、655-661、663-669、671-679、697-718、724-736、738-752、759-773、776-788、805-823、827-833、842-852、859-864、874-881、883-889、905-914、932-939、941-957、963-969、978-991、1011-1025、1052-1062、1067-1073、1080-1088、1106-1112、1121-1132 および 1139-1152 （配列番号 776）；9-23、32-38、44-54、64-71、95-126、146-154、163-173、190-196、199-206、249-256、262-277、291-302、350-356、380-398、406-413、420-430、433-444、471-478 および 492-507 （配列番号 777）；5-26、57-66、68-74、81-87、105-116、122-132、144-160、185-212、217-223、228-234、241-252、269-274、291-313、318-328、335-342、368-375、397-404、411-422、431-439、462-472、474-485、493-499、509-519、521-527、530-558、563-579 および 590-602 （配列番号 778）；9-23、32-38、44-54、64-71、95-126、146-154、163-173、190-196、199-206、249-256、262-277、291-302、350-356、380-398、406-413、420-430、433-444、471-478 および 492-507 （配列番号 779）；18-31、34-53、57-67、74-81、90-106、136-144、147-153、157-163、170-182、192-207、233-241、245-251、256-267、274-281、284-306、318-330、333-340、345-351、356-379、388-404、428-439、455-466、468-480、488-505、515-526、553-564、571-577、594-600、607-614、616-628、634-642、644-651、655-666、672-678、686-703、732-738、745-751、755-768、772-778、785-805、807-814、817-825、831-853、858-868、890-905、918-926、934-942、957-970、972-981、990-1001、1057-1067、1069-1077、1089-1109、1116-1130、1133-1141、1154-1165、1190-1206、1208-1215、1217-1225、1228-1254、1256-1263、1271-1279、1283-1305、1333-1339、1357-1367、1373-1379、1388-1405、1432-1442、1444-1451、1453-1461、1463-1479、1488-1504、1516-1524、1532-1540、1555-1568、1589-1600、1607-1613、1633-1638、1655-1665、1687-1704、1721-1728、1731-1737、1744-1763、1793-1804、1816-1823、1833-1850、1855-1865、1868-1875、1886-1902、1916-1925、1931-1937、1954-1967、1971-1977、1987-2002、2009-2015、2030-2036、2043-2049、2053-2077、2085-2098、2114-2122、2129-2136、2154-2167、2187-2203、2232-2243、2253-2274、2286-2303、2311-2323、2344-2365、2371-2378、2388-2404、2406-2413、2415-2424、2426-2450、2454-2461、2469-2475 および 2486-2505 （配列番号 780）；4-22、24-

30、33-39、60-72、83-89、128-137、153-161、165-174、186-194、212-218、251-260、275-284、288-297、309-318、335-341、374-383、399-407、411-420、432-440、467-482、518-526、572-579、595-609、649-663、680-686、691-702 および 708-714 （配列番号 781）；11-25、39-57、69-94、100-107、118-155、158-171、189-201、226-233、236-245、249-262、287-296、298-312、315-329、333-342、351-359、364-374、382-388、399-407、411-417、419-449、454-471、486-492、494-504、515-541、547-552、582-600、611-623、625-641、651-657、678-692、699-709、713-720、746-752、772-781、791-804、829-844、880-893、900-910、915-923、936-942 および 953-970 （配列番号 782）；5-11、17-24、26-32、36-43、50-61、67-73、91-102、111-126、133-148、154-161、167-173、179-195、208-223、230-240、242-253、270-286、292-306、308-347、352-371、373-380、386-395、404-410、418-433、436-444、447-460、463-477、486-492、522-533 および 548-553 （配列番号 783）；4-12、15-27、35-55、68-95、100-109、117-122、129-135 および 157-162 （配列番号 784）；25-46、59-65、68-75、83-90、93-100、107-115、124-135、151-177、183-189、194-206、209-215、219-224、251-263、267-276、305-311、318-327、332-338、350-356、380-396、406-412、414-423、431-437、453-461、463-481、483-491、505-510、513-523、528-545 および 568-575 （配列番号 785）；10-35、42-59、65-70、76-85、92-104、149-155、184-191、234-243、248-259、268-277、279-287、391-398、410-430、445-454、488-494、498-504、518-523、530-538、574-590、615-623、627-633、652-660、662-670、674-683、703-714、720-728、731-737 および 751-757 （配列番号 786）；5-12、39-51、57-64、67-84、86-108、124-130、139-159、167-179、181-202 および 226-235 （配列番号 787）；12-20、29-40、57-77、79-88、97-103、111-117、119-137、174-200、202-218、221-229、231-238、240-246、254-264、266-280、296-308 および 321-331 （配列番号 788）；4-18、20-48、54-68、80-105、110-117、120-130、132-167、179-214、227-246、259-295、306-323、332-339、345-351、357-363、366-374 および 379-392 （配列番号 789）；8-21、23-31、53-66、69-94、99-113、119-184、190-214、233-244、268-274、279-284、289-298、300-311、315-337、344-350、364-383 および 385-397 （配列番号 790）；26-38、43-63、67-76、79-98、105-112、115-121、132-144、148-153、179-184、194-203、239-245、261-278 および 282-315 （配列番号 791）；13-22、24-30、49-61、65-72、90-97、99-105、115-131、152-160、165-171、176-188、202-221、231-250、255-274、280-286、288-296、331-337、339-347、350-358、374-385、391-408、418-427、438-453、468-476、482-490、497-506、526-532、534-583、696-702、713-719、730-748、750-758、762-778、802-808、825-857、864-950、963-1004、1015-1023 および 1046-1058 （配列番号 792）；4-10、22-28、35-44、58-66、74-84、86-98、116-131、138-143、181-186、224-230、241-253、282-292、305-313、325-331、333-341、348-360、384-391、395-408、415-429、431-445、525-531、558-564、567-584、601-612、624-637、645-652、682-687 および 700-706 （配列番号 793）；4-13、19-27、33-40、57-82、107-115、117-125、162-173、197-206、215-226、256-266、291-298、303-310、318-323、331-336、345-360、379-396、405-410、426-434、454-462、468-476、482-497、512-518、529-541、556-564、570-581、589-594、601-610、629-637、639-648、663-670、704-711、725-738、746-768、770-780、787-804、817-823、830-837、876-882、930-936 および 939-968 （配列番号 794）；5-13、20-65、67-74、107-115、128-169、171-195、238-244、256-287 および 292-298 （配列番号 795）；7-13、16-77、89-96、104-114、117-125、148-160、167-191、193-202 および 227-236 （配列番号 796）；21-36、41-47、54-89、122-129、138-165、173-190、196-216 および 221-229 （配列番号 797）；8-45、135-140、172-182、189-196、206-216、218-235、260-269、272-278、307-313、333-344、352-359、371-395、403-414、416-422、426-438、451-470、478-484、493-502、504-511 および 514-533 （配列番号 798）；6-25、49-59、65-96、107-115、117-124、135-151、176-185 および 203-209 （配列番号 799）；5-15、46-56、58-81、83-111、118-138、152-160 および 165-175 （配列番号 800）；7-16、18-24、36-43、54-60、65-73、88-94、107-113、122-128、134-141、162-171、182-216、218-235、249-263、266-278、2

90-301 および 308-338 （配列番号 801）；4-14、19-24、27-36、38-51、63-73、90-96、102-121、138-150、157-174、176-202、212-225、229-245、250-258、261-268、279-291、293-310、319-338、358-368、371-389、393-398、404-413、416-433、435-442 および 458-471 （配列番号 802）；17-40、47-82、85-93、101-113、153-172、180-186、190-208、215-224、252-261、269-279、283-289、294-306、311-328、397-408、416-423、425-437、492-499、513-534、542-548 および 550-555 （配列番号 803）；8-17、29-43、45-52、58-69、87-100、102-112、148-163、172-187、190-208、210-227、232-239、245-253、258-263、286-299、313-334、346-362、373-388、391-410、417-423、425-430、434-446、457-472、483-489、496-502、518-524、537-546、555-560、602-610、637-646、676-689、698-704、706-742、750-778、780-791、806-842、864-879、881-888、890-899、901-908、910-921、941-947、953-959、967-980、990-995、1000-1061、1073-1079、1081-1092、1096-1118、1121-1168、1174-1185、1195-1209、1219-1232、1237-1243、1250-1274、1276-1286、1302-1319、1324-1333、1339-1344、1349-1361、1370-1376、1418-1427、1435-1449、1453-1469、1473-1478、1482-1495、1509-1517 および 1519-1526 （配列番号 804）；4-14、16-32、42-47、65-71、82-109、128-145、158-171、177-191、197-228 および 230-236 （配列番号 805）；16-22、26-42、52-72、75-89、97-102、114-147、154-160、165-170、172-200、202-229、231-244、256-261、267-278、286-294、312-319、330-336、340-346、360-373、375-383、386-396、420-441、443-474、484-491、496-517、535-574、600-606、608-624、636-643、646-658、664-687、692-703、716-725、733-750 および 755-764 （配列番号 806）；4-14、24-34、47-69、81-90、98-112、144-153、161-169、189-196、202-208、213-220、243-249、256-262、265-271、279-286、299-307、310-324、326-345、356-369、397-416、424-429 および 432-441 （配列番号 807）；4-9、14-23、50-56、59-68、77-102、111-120、126-152、161-167、174-180、189-202、204-228、237-245、259-266、278-285 および 300-309 （配列番号 808）；23-35、71-77、94-100、134-140、157-163、189-195、211-219、221-231、238-244、246-253、263-277、298-306、315-321、337-342、350-355、369-377、389-400、408-416、422-427、441-449、465-477、481-488、527-532 および 534-551 （配列番号 809）；14-20、35-48、53-63、71-77、95-101、114-121、123-133、144-151、153-160、162-170、190-197、および 201-211 （配列番号 810）；9-17、26-46、65-72 および 90-101 （配列番号 811）；21-39、46-53、68-96、107-113、118-124、126-135、158-185、196-202、204-213、219-226、246-253、267-275、277-285、299-317、319-338、404-410、421-428 および 435-463 （配列番号 812）；17-24、29-40 および 47-56 （配列番号 813）；17-25、32-77、82-91、100-128、161-169、194
-207、211-218、227-232、239-245、255-260、278-300、311-325、342-356、382-390、393-401、416-460、467-487、491-503、505-512、516-532、551-565、568-575、594-601、610-632、638-643、647-670、672-685、699-710 および 712-726 （配列番号 814）；5-14、25-46、49-55、59-65、77-85、98-107、125-169、181-186、223-240、271-281、290-300、306-313、315-322、330-337、348-359、370-377、384-392、416-424、428-445、456-469、479-486、502-510、518-523、525-535、555-575、578-585、605-612、624-637、661-685、693-700、708-721、723-729、744-754 および 770-775 （配列番号 815）；4-33、38-52、92-106、116-124、133-138、142-148、153-159、161-168、245-257、282-287、314-321、331-336、355-361、366-372、374-390、396-409、447-455、484-490、498-504、511-519、531-538、540-545、574-581、586-596、625-631、644-655、668-674、685-692、718-723、728-741、771-778、787-797、801-807、819-828 および 832-844 （配列番号 816）；5-25、31-39、72-79、93-102、104-110、122-132、138-146、157-189、192-198、205-214、226-233、240-248、269-275、282-298、304-310、313-327 および 342-348 （配列番号 817）；12-39、49-55、59-69、95-104、106-111、116-128、161-184、186-217、229-237、240-252、254-269、271-278、311-326、331-338、348-356、364-370、375-408、429-460、471-482、484-500、508-516、527-536、539-548、560-576、583-605、643-655、662-676、682-687、691-697、703-715、726-734、737-746、757-768、778-789、791-81

4、821-826、834-854、890-899、914-925、947-954、959-967、984-990、993-1000、1012-1021、1039-1044、1065-1070、1081-1098、1136-1142、1149-1157、1165-1170、1175-1186、1191-1201、1225-1265、1276-1285、1292-1300、1323-1333、1351-1361、1366-1372、1383-1397、1404-1412、1417-1425、1431-1448、1468-1473、1483-1494、1496-1504 および 1506-1530 （配列番号 818）；18-53、64-93、95-105、124-135、143-148、155-161、163-171、184-198、238-245、258-271、273-284、287-292、302-310、312-320、322-341、349-365、377-403、407-414、417-423、444-453、455-469、471-495、503-511、536-557、579-586、588-609、619-626、632-638、643-649、656-663、669-680、682-688、699-714、729-739、755-761、768-776、781-793、801-815、821-826、833-842 および 863-869 （配列番号 819）；8-15、24-40、51-65、78-89、102-111、117-154、164-177、181-192、198-209、216-222、230-237、241-248、254-268、285-293、298-321、331-338、366-373、384-389、392-415、429-439、441-451、453-459、471-486、489-501 および 524-535 （配列番号 820）；10-18、26-38、48-54、60-69、77-83、88-95、119-126、133-169、172-185、193-206、214-225、236-250、269-275、278-301、320-329、336-341、347-353、356-369 および 389-396 （配列番号 821）；27-32、37-50、68-82、84-108、134-145、149-154、162-170、172-182、194-200、205-224、232-270、293-299 および 312-328 （配列番号 822）；8-14、19-45、65-75、82-87、95-105、135-149、154-160、175-184、205-226、229-244、249-256、284-296、298-304 および 321-348 （配列番号 823）；4-10、15-24、26-53、55-71、78-83、90-112、128-148、156-163、165-179、203-213、228-239、250-259、277-285、292-314、322-330、335-340、345-360、363-370、381-396、404-409 および 416-427 （配列番号 824）；20-32、37-46、53-65、75-83、86-95、99-105、121-133、139-151、183-190、199-205 および 216-227 （配列番号 825）；9-25、29-48、50-100、102-126、131-149、167-173、210-217、224-256、259-265、275-292、295-301、308-313、319-335、337-346、352-359、362-382、393-423、436-449、468-476、481-487、492-500、526-534、537-548、560-567、569-579、590-598、604-613、629-636 および 644-656 （配列番号 826）；4-18、25-31、33-39、42-53、64-92、97-111、123-129、134-146、165-171、173-190、192-213、226-239、251-273、283-298、316-324、339-345、350-356、361-376、400-408、418-440、444-451、476-481、503-516、524-542、555-563、581-594、607-629、634-641、647-670、711-719、728-738、755-765、772-780、800-815、822-833、842-852、860-865、874-880、891-913、926-938、941-946、961-978、984-990、1014-1024、1038-1044、1052-1092、1099-1111、1120-1140、1153-1168、1170-1190、1193-1210、1221-1233、1253-1264、1268-1274、1283-1289、1295-1300、1303-1327、1338-1351、1362-1368、1391-1396、1410-1416、1429-1441、1471-1477、1483-1513、1526-1555、1585-1591、1596-1630 および 1632-1639 （配列番号 827）；10-25、34-54、57-67、77-96、111-121、127-139、151-157、161-179、183-198、201-219、233-239、247-252、268-276、283-294、299-309 および 319-324 （配列番号 828）；7-15、20-32、85-97、102-109、117-133、137-161、176-184、186-203、213-225、227-251、258-274、280-290、319-325、335-364、377-387、403-410、412-421、436-454、458-475、478-504、512-521、541-567、601-609、614-622、635-651、657-669、687-694、702-708、717-733、735-741、766-786、788-800、813-818 および 823-834 （配列番号 829）；4-38、49-69、75-85、110-115、127-134、167-173、203-211、240-245、258-264、293-299、301-316、348-354、356-362、386-391、405-410、456-462、474-483、494-499、511-516、523-528、533-538、549-557、579-585、587-593、607-612、618-625、627-634、654-660、664-670、682-688、697-702、729-736、749-756、783-793、804-812、817-829、862-868、915-920、944-950、954-960、1000-1031、1044-1056、1069-1077、1079-1084、1097-1118、1139-1146、1152-1158、1165-1176、1181-1186、1201-1213、1257-1263、1268-1276、1278-1285、1354-1360、1369-1378、1386-1396、1439-1446、1491-1501、1526-1548 および 1556-1564 （配列番号 830）；4-13、20-34、47-53、58-65、76-82、89-106、139-160、165-182 および 191-205 （配列番号 831）；20-40、42-49、58-67、71-80、95-100、116-122、131-142、145-152、158-173、179-186、196-202、229-241、258-270、289-300、302-320、345-351、3

70-382、391-404、455-464、504-514 および 516-527 （配列番号 832）；5-14、26-35、38-45、54-60、63-79、121-127、137-145、152-162、167-173、175-183、191-202、218-228、238-263、278-295、303-316、320-335、337-345、359-365 および 382-400 （配列番号 833）；4-17、31-38、46-61、68-73、76-97、128-139、150-156、166-172、174-182、184-212、219-225、238-245 および 249-262 （配列番号 834）；4-24、31-42、45-54、59-71、83-92、108-115、123-130、149-156、202-208 および 224-233 （配列番号 835）；4-16、25-41、44-52、60-66、73-82、92-101、108-114、133-138、145-155、177-185 および 194-202 （配列番号 836）；4-9、21-39、72-78、82-88、99-131、136-143、151-162、164-187、189-204、208-216、223-229、232-240、246-256、269-283、288-299、311-321 および 328-335 （配列番号 837）；26-33、39-45、50-62、79-85、87-101、116-131、142-152、154-186、193-199、201-216、221-243、266-272、281-297、324-330、335-342、345-355、375-383 および 407-413 （配列番号 838）；4-22、27-36、60-69、90-98、107-113、117-123、127-134、137-151、154-161、169-178、185-192、202-208、214-223、230-239、245-255、266-275、307-317、323-337、339-353、361-379、385-391、393-401、415-422、424-429、434-442、444-449 および 470-480 （配列番号 839）；4-22、29-34、37-44、53-80、98-110、127-142、144-156 および 158-165 （配列番号 840）；4-12、14-20、27-34、39-47、51-67、69-81、89-97、105-119、121-133、140-149 および 151-161 （配列番号 841）；17-24、34-40、78-85、227-233、294-315、327-335、345-351、354-359、363-368、388-403、405-411、413-419、425-434、462-472、480-500、528-536、542-560、566-573、579-589、593-606、614-646、651-658、663-669、686-726、734-747、754-778、787-806、809-825、827-839 および 876-887 （配列番号 842）；9-29、35-40、49-63、69-76、110-134、141-147 および 160-169 （配列番号 843）；6-31、33-47、53-59、62-78、93-98、105-114、121-130、136-169、172-195、197-208、223-228、236-267、277-283、295-307、309-325、330-339、345-352、358-370、379-391、419-450、461-508、510-519、521-539、547-575、578-587、589-603、612-633、644-657、666-678、694-706、711-717、728-742、759-769、777-784、800-806、820-838、841-848、851-856、870-876、887-895、908-914、923-940、942-953 および 969-988 （配列番号 844）；12-39、41-50、68-74、87-97、113-136、141-156、167-180、190-196、204-223、229-235 および 247-278 （配列番号 845）；10-16、25-53 および 64-74 （配列番号 846）；5-43、46-81、88-96、137-142、163-191、195-203、210-235、241-254、256-276、280-288、292-305、307-313、317-333、335-343、347-353、357-363、372-381、384-389 および 399-409 （配列番号 847）；8-14、22-32、35-46、57-75、83-91、100-106、108-114、125-131、133-142、157-175、186-211、217-235、246-361、367-372、382-394、396-405、414-438、459-471、504-510、513-535 および 538-560 （配列番号 848）；8-20、25-30、46-62、67-73、98-103、105-114、119-141、144-153、168-178、181-193、198-204、208-227、236-242、249-258、281-288、291-306、327-336、340-361、368-380、389-409、417-426、428-435、442-453、468-486、488-496、498-509、511-523、540-553、566-579、587-603、629-636 および 677-682 （配列番号 849）；9-25、41-61、68-75、81-102、106-141、158-165 および 172-191 （配列番号 850）；7-38、43-58、67-79、92-99、103-111、118-128、130-139、152-165、170-186、192-223 および 225-251 （配列番号 851）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239 および 246-262 （配列番号 852）；6-38、44-57、62-75、82-96、104-109、115-122、129-136、147-160、185-193、200-206、230-245、248-269、274-282、289-298、306-314、321-335、344-362、372-377、385-394、422-431、438-447、479-505、529-541、547-558、564-571、573-579、606-612、621-632、638-649、656-664、676-683、695-704、711-716、728-734、736-742、776-781、783-791、809-816、850-856、866-872、889-898、906-912、919-926、944-953、987-992、1015-1022、1024-1038、1066-1072、1097-1105、1113-1119、1121-1136 および 1147-1154 （配列番号 853）；5-14、27-42、48-67、71-83、85-91、105-112、114-135、139-147、159-165、169-185、188-195、199-208、212-221、231-253、264-272、275-282、290-303、309-319、324-331、340-358、380-405、419-425、438-444

、450-463、468-477、497-514、520-533、549-556、568-574、617-626、637-643、661-668、674-684、705-713、718-733 および 735-769 （配列番号 854）；5-16、29-53、63-71、74-93、124-132、140-192、199-216、227-258、260-268、272-282、285-300、323-331、353-368、389-396、414-421、429-441、448-454、459-467、474-493、501-508、516-575、593-612、631-661、665-693、715-724、736-751、754-765、771-777、782-791、809-820 および 823-853 （配列番号 855）；51-70、81-95、103-110、117-123、130-136、142-160、174-180、199-207、268-274、280-296、347-358、361-369、390-396、401-409、424-430、442-448、455-467、501-508、523-533 および 553-560 （配列番号 856）；4-10、35-45、56-92、108-116、127-133、137-146、156-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379 および 389-396 （配列番号 857）；4-32、38-46、66-83、88-95、110-118、123-141、169-180、200-208、217-225、237-245、247-261
、263-272、275-282、291-302、310-338、345-353、360-369、371-378、386-394、398-413、416-422 および 437-448 （配列番号 858）；4-11、18-26、31-47、59-68、74-92、98-144、149-158、173-180、200-210、216-223 および 239-250 （配列番号 859）；4-10、29-56、93-99、119-124、133-140、159-171、187-195、200-214、221-233、249-255、263-271、285-291 および 310-316 （配列番号 860）；29-35、68-85、92-99、107-122、124-135、138-144、146-158、173-205、208-227、232-259、277-285、317-324 および 326-333 （配列番号 861）；9-18、21-27、42-49、58-75、85-93、100-106、108-122、125-131、140-150、155-162、165-186、201-206、209-214、220-249、261-267、279-289、292-299、304-310、328-338、343-355、370-378、381-389、393-400、411-418、424-436、438-449、474-496、524-531、556-572、586-592、606-617、623-629、648-657、659-676、696-702、709-717、735-755、763-775、788-809 および 835-843 （配列番号 862）；20-32、52-63、75-88、96-101、116-154、164-173、187-199、202-240、253-279、285-298、305-318 および 324-339 （配列番号 863）；4-22、24-29、36-43、63-75、90-96、118-128、137-145、168-182、200-210、212-221、242-250、289-316、318-323、327-339、381-387、401-411、424-434、443-449、453-465、485-498、500-508、510-515、521-528、538-545、554-560、574-606、619-627、645-658 および 681-688 （配列番号 864）；8-18、45-50、52-62、76-82、84-107、109-116、130-137、141-150、152-158、164-170、175-186 および 188-196 （配列番号 865）；11-19、24-34、41-48、55-63、68-81、85-91、100-106、111-120、131-138、144-161、168-176、192-203、213-225、227-234、236-243、255-262、265-274、282-290、296-301、309-316、349-359、368-377、384-390、398-412、417-433、439-448、467-475、481-486、501-508、510-517、521-532 および 538-545 （配列番号 866）；4-42、48-59、74-88、92-119、121-149、163-180、185-195 および 199-209 （配列番号 867）；5-26、60-76、104-114、119-128、136-141、156-167、186-198、218-237、260-267、275-290、309-318 および 328-335 （配列番号 868）；5-17、23-48、60-73、75-82、98-108、110-128、146-160、168-180、191-213、229-237、240-252、269-277 および 305-313 （配列番号 869）；8-28、53-62、70-78、81-89、97-115、125-148、155-168、174-186、196-202、207-214、220-238、241-256、258-267、284-290、297-306、312-317、322-327、330-344、352-358、367-385、387-395、400-414、422-430、438-455、458-466、491-507、539-544、561-566、571-577、598-604、617-623 および 640-647 （配列番号 870）；7-14、24-32、56-72、95-100、108-114、123-138、143-153、203-221、224-230、260-269、290-297、302-308、321-355、364-370、398-427、434-439、446-473、505-510、512-518、536-546、573-587、589-595、629-636、683-709、728-734、778-786、795-802、825-830、911-934、944-956、960-970、977-985、987-993、1009-1015、1027-1035、1047-1052 および 1058-1065 （配列番号 871）；4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239 および 246-262 （配列番号 872）；4-10、35-45、56-92、108-116、127-133、137-146、156-186、194-203、225-234、242-251、272-283、285-306、310-315、322-330、358-371、373-379 および 389-396 （配列番号 873）；4-40、47-59、62-75、81-87 および 107-113 （配列番号 874）；6-1

3、21-31、44-54、64-70 および 77-84 （配列番号 875）；17-24、26-41 および 50-55 （配列番号 876）；24-32 （配列番号 877）；15-28 および 36-44 （配列番号 878）；4-25、28-34、37-43、45-52、59-69、85-91 および 104-114 （配列番号 879）；13-39、51-63、80-101、141-149、165-176 および 191-210 （配列番号 880）；6-19 （配列番号 881）；4-19、23-42、57-66、98-114、121-127、148-155、164-181、194-204、217-222、248-258、266-285、288-296、309-329、331-342、344-353 および 361-378 （配列番号 882）；4-14 および 26-32 （配列番号 883）；10-18、29-62、72-91、106-120、147-154、185-195、203-210、220-238、262-267、275-285、315-365、376-388、390-399 および 414-423 （配列番号 884）；8-17、43-49、63-70、79-86 および 89-100 （配列番号 885）；4-19、21-31 および 54-68 （配列番号 886）；4-10 および 26-31 （配列番号 887）；4-12、21-30 および 37-51 （配列番号 888）；4-11 および 20-46 （配列番号 889）；4-10 および 23-28 （配列番号 890）；4-28 および 32-50 （配列番号 891）；4-25 （配列番号 892）；35-53 （配列番号 893）；14-20、48-56、63-68 および 79-87 （配列番号 894）；34-40 および 50-62 （配列番号 895）；23-34 および 59-72 （配列番号 896）；4-16、28-39、62-68 および 85-97 （配列番号 897）；10-20、23-31、35-42 および 48-62 （配列番号 898）；4-44、46-52、54-64 および 70-85 （配列番号 899）；4-12 および 24-40 （配列番号 900）；10-22、24-46、52-57 および 74-81 （配列番号 901）；10-20、27-40 および 48-57 （配列番号 902）；24-37 （配列番号 903）；20-29、39-45、53-65 および 67-85 （配列番号 904）；6-22、25-41、43-66、74-84、87-94 および 107-113 （配列番号 905）；4-12、17-23 および 39-62 （配列番号 906）；4-13、21-45 および 51-70 （配列番号 907）；15-25 および 33-52 （配列番号 908）；8-19、44-53、60-70、78-85 および 97-107 （配列番号 909）；13-23、31-40、59-66、84-90 および 96-110 （配列番号 910）；4-25、37-48、56-71、83-97、112-132、140-150 および 152-157 （配列番号 911）；4-17、19-26、41-49、63-87、92-99 および 113-131 （配列番号 912）；4-10 および 17-23 （配列番号 913）；4-19、26-35、43-50 および 61-72 （配列番号 914）；5-10、31-38、42-70 および 84-99 （配列番号 915）；12-26 および 48-55 （配列番号 916）；4-10、13-63、69-81、83-105 および 143-150 （配列番号 917）；4-12、18-29 および 49-68 （配列番号 918）；19-25、27-33、43-84、86-92、111-118、125-136、138-147、158-165 および 181-192 （配列番号 919）；20-29、50-56、63-85、89-98 および 120-128 （配列番号 920）；4-11 および 41-47 （配列番号 921）；14-27 および 50-62 （配列番号 922）；10-19、35-41 および 43-51 （配列番号 923）；17-40、47-66 および 70-78 （配列番号 924）；549-576 および 595-622 （配列番号 1007）；592-616 （配列番号 1031）；9-22 （配列番号 1032）；896-923 （配列番号 317）；178-204、222-248、244-269 および 265-296 （配列番号 320）；180-209 および 205-233 （配列番号 321）；242-270 および 266-294 （配列番号 322）；718-740、328）；197-229 および 225-256 （配列番号 345）；42-61 （配列番号 359）；34-53 （配列番号 425）；1522-1552 （配列番号 431）；415-440 （配列番号 462）；32-51 （配列番号 463）；342-369 および 457-484 （配列番号 466）；554-582、578-606 および 632-659 （配列番号 467）；12-33 および 27-48 （配列番号 469）；52-81、77-105 および 101-129 （配列番号 471）；76-102 （配列番号 472）；48-77 （配列番号 473）；6-35 （配列番号 474）；189-218 および 214-244 （配列番号 456）；122-149 （配列番号 459）；106-136 （配列番号 460）；204-224 （配列番号 477）；273-297 （配列番号 301）；70-88 （配列番号 302）；134-147 （配列番号 303）；290-317 および 367-388 （配列番号 304）；240-265 （配列番号 305）；796-824 （配列番号 306）；83-110 および 106-133 （配列番号 308）；120-148 （配列番号 309）；71-106 （配列番号 310）；278-305 （配列番号 312）；115-137 （配列番号 313）；378-400 （配列番号 315）；111-137 （配列番号 316）；3-19 （配列番号 318）；103-119 （配列番号 323）；89-116、112-139 および 135-162 （配列番号 326）；259-268 （配列番号 390）；2-19 （配列番号 501）；83-114 （配列番号 488）；15-33 （配列番号 496）；52-84 および 70-93 （配列番号 498）；28-54 （配列番号 502）；34-66 （配列番号 514）；4-32 およ

び 28-56 （配列番号 528）; 21-47 （配列番号 513）; 32-57 （配列番号 490）; 96-115 （配列番号 542）; 161-176 （配列番号 543）; 58-89、85-116 および 112-143 （配列番号 557）; 97-115 （配列番号 559）; 84-106 （配列番号 565）; 3-19 （配列番号 572）; 38-63 （配列番号 575）; 33-64、60-91 および 87-119 （配列番号 580）; 93-123 （配列番号 558）; 16-34 （配列番号 563）; 61-92 および 88-120 （配列番号 593）; 48-76、72-100、96-124 および 120-147 （配列番号 568）; 111-146 （配列番号 569）; 26-50、46-71 および 67-92 （配列番号 570）; 11-46 （配列番号 573）; 92-127 （配列番号 574）; 46-78、74-106 および 102-133 （配列番号 582）; 94-124 （配列番号 584）; 2-29 （配列番号 585）; 10-43 （配列番号 597）; 24-51、47-74 および 70-98 （配列番号 600）; 15-42 および 38-58 （配列番号 551）; 259-268 （配列番号 390）; 66-94 （配列番号 598）; 17-43 （配列番号 594）; 178-198 （配列番号 375）; 441-473、469-501 および 497-531 （配列番号 385）; 105-127 （配列番号 387）; 8-35、36-63 および 64-91 （配列番号 388）; 216-231 （配列番号 391）; 203-222 （配列番号 395）; 180-210、206-236 および 232-261 （配列番号 404）; 6-28 （配列番号 405）; 224-238 （配列番号 408）; 274-291 （配列番号 411）; 134-148 （配列番号 413）; 133-153 （配列番号 414）; 258-284 （配列番号 416）; 8-33、28-53 および 49-74 （配列番号 419）; 103-127、123-147、143-166 および 162-185 （配列番号 420）; 179-206 （配列番号 421）; 15-27 （配列番号 434）; 240-261 （配列番号 435）; 386-402 （配列番号 437）; 57-74 （配列番号 438）; 343-375、371-403 および 399-432 （配列番号 448）; 369-390 （配列番号 450）; 276-292 （配列番号 452）; 196-227、223-254、250-280、284-311、307-334、330-356 および 352-378 （配列番号 453）; 253-271 （配列番号 454）; 419-432 （配列番号 455）; 24-51 （配列番号 370）; 259-268 （配列番号 390）; 23-48 （配列番号 371）; 179-198 （配列番号 372）; 431-455 （配列番号 373）; 319-349、345-374 および 370-399 （配列番号 374）; 455-479 および 475-498 （配列番号 376）; 653-675 （配列番号 377）; 75-108 （配列番号 378）; 1362-1388 （配列番号 379）; 8-36、32-60 および 56-84 （配列番号 380）; 1-25 （配列番号 381）; 65-88 （配列番号 382）; 102-134 （配列番号 383）; 104-131 （配列番号 384）; 206-231 （配列番号 386）; 5-23 （配列番号 389）; 510-536 および 546-577 （配列番号 390）; 300-326 および 1320-1353 （配列番号 392）; 205-240 （配列番号 393）; 971-1003 （配列番号 394）; 455-483 および 1232-1263 （配列番号 396）; 12-40 （配列番号 397）; 3-32 （配列番号 398）; 68-103 （配列番号 399）; 188-222 （配列番号 400）; 25-55 （配列番号 401）; 98-130 （配列番号 402）; 211-236 （配列番号 403）; 362-392 （配列番号 406）; 365-389 （配列番号 407）; 60-81 （配列番号 409）; 69-104 （配列番号 410）; 124-152 および 148-177 （配列番号 412）; 74-102 （配列番号 415）; 1019-1051、1162-1190、1186-1214、1210-1238 および 1234-1261 （配列番号 417）; 692-724 （配列番号 423）; 259-268 （配列番号 390）; 15-41、37-62 および 58-83 （配列番号 418）; 59-87、83-110 および 111-140 （配列番号 422）; 174-206 （配列番号 424）; 96-119 （配列番号 426）; 128-152 （配列番号 427）; 104-130 （配列番号 428）; 542-568 （配列番号 429）; 107-129 （配列番号 430）; 112-137 （配列番号 432）; 52-80 （配列番号 433）; 19-45 （配列番号 436）; 1113-1144 （配列番号 441）; 94-119、110-135 および 136-160 （配列番号 439）; 89-115 （配列番号 442）; 474-496 および 492-515 （配列番号 443）; 14-40 （配列番号 444）; 422-448 （配列番号 445）; 294-333 （配列番号 447）; 113-140 （配列番号 449）; 8-36、32-61 および 57-86 （配列番号 451）; 1-28、120-147 および 143-170 （配列番号 440）; -14-11 （配列番号 446）; 96-124 （配列番号 1042）; 550-575、571-596 および 592-616 （配列番号1031）; 144-170 （配列番号1046）; 79-100 （配列番号1048）; 73-96 （配列番号1050）; 21-43 （配列番号1051）; 18-42 （配列番号1052）; 16-50 （配列番号1053）; 7-25 （配列番号1055）; 8-44 （配列番号1056）; 22-51 （配列番号1057）; 2-25 （配列番号1059）; 9-44 （配列番号1060）; 6-34、30-58、54-82 および 78-105 （配列番号1061）; 9-32 （配列

番号1062）；23-46 および 42-65 （配列番号1063）；1-25 （配列番号1064）；17-43 （配列番号1065）；11-38 （配列番号1067）；44-72、68-95 および 91-118 （配列番号1009）；163-187 （配列番号1043）；586-612 （配列番号1011）；259-284、283-313、309-339 および 335-365 （配列番号1012）；311-333 （配列番号1016）；245-269、474-504、500-530 および 526-555 （配列番号1018）；270-302、298-330 および 326-358 （配列番号1021）；58-86、82-109、105-133、325-353、349-378 および 374-403 （配列番号1023）；9-33 （配列番号1032）；96-124 （配列番号1042）；447-475、471-498 および 494-521 （配列番号 1022）；285-316、312-343、339-371、367-399、515-541、537-564 および 560-586 （配列番号 1027）；149-175、171-197 および 193-217 （配列番号 997）；43-73、69-99、95-124、163-189、185-210、206-231、227-252、248-273、269-294、313-340、336-362、358-384、456-481、477-502 および 498-523 （配列番号 998）；136-163、159-186、193-217、253-279、275-301、447-474、470-496、492-518、519-547 および 543-572 （配列番号 999）；31-58、54-80、76-102、166-196、222-246、242-266、284-310、306-332 および；328-354 （配列番号 1000）；96-124 （配列番号 1042）；35-58、54-77 および；73-96 （配列番号 1001）；200-229、225-253、249-277、495-522、518-544 および 540-566 （配列番号 1002）；238-267、268-300 および；301-330 （配列番号 1003）；6-36、32-62、58-87、210-237、233-260、256-282、496-522、518-543 および；539-564 （配列番号 1004）；26-53、468-501、497-530、49-76、72-98、235-268、253-283、279-309、305-334、425-455 および；439-472 （配列番号 1005）；7-40 および；36-69 （配列番号 1006）；11-38、34-61、57-84、126-153、149-176、172-198、265-290、286-311 および 307-331 （配列番号 1045）；115-137 （配列番号 313）；11-35 （配列番号 1307）；1-25 （配列番号 1312）；8-32 （配列番号 1313）；5-29 （配列番号 1317）；10-34 （配列番号 1318）；82-106 （配列番号 1320）；3-27 （配列番号 1321）；9-33 （配列番号 1322）；1-25 （配列番号 1323）；16-40 （配列番号 1324）；4-35 および 31-61 （配列番号 1325）；67-91 （配列番号 1326）；25-52 （配列番号 1327）；20-44 （配列番号 1329）；1-25 （配列番号 1330）；5-32 および 28-54 （配列番号 1331）；14-38 （配列番号 1332）；23-47 （配列番号 1333）；8-32 （配列番号 1334）；18-42 （配列番号 1335）；3-27 （配列番号 1336）；181-203 （配列番号 1203）；450-474 （配列番号 1204）；200-224、220-245 および 241-266 （配列番号 1205）；50-79 および 75-104 （配列番号 1206）；195-219 （配列番号 1207）；26-53 および 49-77 （配列番号 1208）；107-136 および 132-162 （配列番号 1209）；197-221 （配列番号 1210）；10-34 （配列番号 1211）；48-80 および 76-107 （配列番号 1212）；159-191、187-218、434-464 および 460-489 （配列番号 1213）；66-90 （配列番号 1214）；51-75 および 666-690 （配列番号 1215）；99-123 （配列番号 1216）；251-275 （配列番号 1217）；115-137 （配列番号 313）；102-129 および 125-151 （配列番号 1218）；30-54 （配列番号 1219）；138-162 （配列番号 1220）；79-103 （配列番号 1221）；101-125 （配列番号 1222）；126-154、150-178 および 174-202 （配列番号 1223）；322-346 （配列番号 1224）；418-442 （配列番号 1225）；126-156、152-182、178-208、436-465、461-489 および 485-513 （配列番号 1226）；42-75、71-104、134-161、157-184、181-209 および 205-233 （配列番号 1227）；131-155 および 262-286 （配列番号 1228）；43-69 および 65-90 （配列番号 1229）；468-492 （配列番号 1230）；90-115、111-135、131-155 および 151-175 （配列番号 1231）；495-522 および 518-545 （配列番号 1232）；45-72 および 68-95 （配列番号 1233）；94-121 および 117-144 （配列番号 1234）；8-32 および 337-361 （配列番号 1235）；943-973 および 969-1000 （配列番号 1236）；191-215 （配列番号 1237）；70-97 および 93-120 （配列番号 1238）；800-824、820-844 および 840-864 （配列番号 1242）；115-137 （配列番号 313）；341-363、359-381、376-402、398-424 および 420-445 （配列番号 1241）；186-216 （配列番号 1243）；103-127 （配列番号 1244）；19-50 および 46-77 （配列番号 1245）；80-107、103-129 および 125-151 （配列番号 1246）；406-430 （配列番号 1247）；795-827 および 823-855 （配列番号 1248）；404-428 （配列番号 1249）；66-

90、86-110 および 106-130 （配列番号 1250）; 107-131 （配列番号 1251）; 524-548 （配列番号 1252）; 193-217、293-323、319-349、345-375 および 371-400 （配列番号 1253）; 481-505 （配列番号 1254）; 33-58 および 54-78 （配列番号 1255）; 281-308、304-331 および 327-354 （配列番号 1256）; 321-352 （配列番号 1257）; 174-198 （配列番号 1258）; 248-273、269-293 および 289-313 （配列番号 1259）; 249-281 および 277-310 （配列番号 1260）; 31-55 （配列番号 1261）; 415-439、540-566 および 562-589 （配列番号 1262）; 213-237 （配列番号 1263）; 243-267 （配列番号 1264）; 545-583 （配列番号 1265）; 73-97 および 240-264 （配列番号 1267）; 115-137 （配列番号 313）; 48-73、69-93 および 89-113 （配列番号 1266）; 9-33 （配列番号 1269）; 375-399 （配列番号 1270）; 335-359、461-489、485-513 および 509-536 （配列番号 1271）; 30-62 および 58-90 （配列番号 1272）; 581-605 （配列番号 1273）; 101-131 および 127-157 （配列番号 1274）; 317-349 および 345-377 （配列番号 1275）; 534-558 （配列番号 1276）; 108-133、234-261、257-284、280-307 および 303-330 （配列番号 1277）; 2-27、23-48、44-68、82-106、104-128、152-176 および 373-397 （配列番号 1278）; 324-348 （配列番号 1279）; 196-223 および 219-246 （配列番号 1280）; 263-294 および 291-323 （配列番号 1281）; 183-207 （配列番号 1282）; 176-200 （配列番号 1283）; 297-321 （配列番号 1284）; 91-115 （配列番号 1285）; 11-41、37-67 および 63-92 （配列番号 1286）; 157-190 および 186-219 （配列番号 1287）; 240-264 （配列番号 1288）; 51-75 （配列番号 1289）; 31-55 （配列番号 1290）; 166-190 （配列番号 1291）; 10-34 （配列番号 1293）; 115-137 （配列番号 313）; 554-579、575-600、596-621 および 617-642 （配列番号 1292）; 200-226、222-248 および 244-269 （配列番号 1295）; 4-28 （配列番号 1296）; 476-503 （配列番号 1297）; 370-394 （配列番号 1298）; 129-153 （配列番号 1299）; 51-75 （配列番号 1301）; 88-112 （配列番号 1302）; 670-694 および 848-872 （配列番号 1303）; 164-196、703-731、764-796、792-823、192-223、219-250、438-463、459-483、479-503、629-658、654-683 および 679-707 （配列番号 1306）; 5-36 （配列番号 461）; 32-51 （配列番号 463）; 16-46 （配列番号 468）; 12-33 および 27-48 （配列番号 469）; 10-39 （配列番号 470）; 27-56、52-81、77-105 および 101-129 （配列番号 471）; 30-57、53-80 および 76-102 （配列番号 472）; 48-77 （配列番号 473）; 6-35 （配列番号 474）; 233-257、253-277、273-297 および; 293-317 （配列番号 301）; 290-317 および; 367-388 （配列番号 303）; 240-265 （配列番号 305）; 796-824 （配列番号 306）; 624-653 （配列番号 307）; 36-64、60-87、83-110 および; 106-133 （配列番号 308）; 120-148 （配列番号 309）; 71-106 （配列番号 310）; 741-764 および; 760-783 （配列番号 311）; 450-483 （配列番号 314）; 111-137 （配列番号 316）; 896-923 （配列番号 317）; 565-595 （配列番号 319）; 178-204、200-226、222-248、244-269 および 265-296 （配列番号 320）; 1343-1369、180-209、205-233 および; 229-258 （配列番号 321）; 242-270、266-294 および; 290-318 （配列番号 322）; 259-268 （配列番号 360）; 278-305 （配列番号 312）; 115-137 （配列番号 313）; 89-116、112-139 および; 135-162 （配列番号 326）; 76-97 および; 93-114 （配列番号 329）; 39-66、62-88 および; 84-110 （配列番号 331）; 244-274 （配列番号 333）; 548-572 （配列番号 335）; 165-200 （配列番号 336）; 1-35 （配列番号 338）; 662-695 （配列番号 339）; 232-256 および; 252-283 （配列番号 342）; 588-620 （配列番号 343）; 197-229、225-256 および; 252-283 （配列番号 345）; 212-244、240-272 および; 395-429 （配列番号 347）; 209-230 （配列番号 348）; 78-106 および 102-130 （配列番号 349）; 118-142 （配列番号 350）; 105-133、129-156 および 152-180 （配列番号 351）; 147-175 （配列番号 352）; 16-44 （配列番号 353）; 102-131 （配列番号 354）; 328-355 （配列番号 355）; 436-465 （配列番号 357）; 139-166 （配列番号 363）; 373-401 （配列番号 365）; 114-148 （配列番号 367）; 23-48、44-70 および 71-99 （配列番号 369）; 34-53 （配列番号 425）; 164-193、189-218 および 214-244 （配列番号 456）; 1522-1552 （配列番号 431）; 17-49 （配列番号 475）; 122-149 （配列番号 459）;

106-136 （配列番号 460）; 26-51、47-72 および 68-92 （配列番号 476）; 187-208 および 204-224 （配列番号 477）; 654-682 （配列番号 361）; 944-970、966-992 および 988-1015 （配列番号 364）; 242-256 および 60-88 （配列番号 457）; 96-124 （配列番号 1042）; 550-575、571-596 および 592-616 （配列番号 1031）; 9-22 （配列番号 1032）; 139-163、159-183、179-203、199-220、549-576、572-599 および 595-622 （配列番号 1007）; 70-88 （配列番号 302）; 134-147 （配列番号 303）; 378-400 （配列番号 315）; 3-19 （配列番号 318）; 103-119 （配列番号 323）; 266-292 （配列番号 324）; 179-193 （配列番号 325）; 282-296 （配列番号 327）; 718-740 （配列番号 328）; 1-29、30-58 および 59-87 （配列番号 330）; 54-69 （配列番号 332）; 33-56 （配列番号 334）; 71-84 （配列番号 340）; 60-70 （配列番号 341）; 17-41 （配列番号 344）; 110-127 （配列番号 346）; 101-122 （配列番号 356）; 408-427 （配列番号 358）; 42-61 （配列番号 359）; 40-59 （配列番号 362）; 178-193 （配列番号 366）; 518-545 および 541-568 （配列番号 368）; 564-591 （配列番号 368）; 415-440、436-461、457-482 および 478-503 （配列番号 462）; 1-29、53-80、76-103 および 99-126 （配列番号 464）; 342-366、362-386、382-406 および 402-428 （配列番号 465）; 342-369、365-392、388-415、411-438、434-461 および 457-484 （配列番号 466）; 530-558、554-582、578-606 および 632-659 （配列番号 467）; 34-42、56-87、95-133、136-146、157-213、219-235、246-282、313-333、358-394 および 196-215 （配列番号 1365）; 67-74、88-94、112-118、127-138、155-169、171-180、183-190、196-205、243-249、260-271、308-344、346-373
、381-414、416-457、473-513、515-524、528-535、539-544、556-566、572-580、585-590 および 27-129 （配列番号 1366）; 4-16、21-36、38-47、54-64、92-103、117-126、135-155、157-200、202-223、231-239、246-262 および 128-153 （配列番号 1367）; 4-10、16-30 および 11-43 （配列番号 1369）; 7-22、52-77、83-93、101-111、125-136、139-157、212-221、231-239、241-247、264-273、275-294、329-336、349-357、365-379、389-405、419-434、439-445、456-462、467-481、493-506、508-516、522-545、547-556、566-583、611-627、655-670、678-693、717-724、734-748、756-766、772-790、797-808、815-820、825-831、833-838、851-868、891-917、919-926、933-940、944-953 および 246-271 （配列番号 1370）; 4-12、14-31、42-59、61-69、73-83、96-103、140-149、153-165、180-187、199-208、222-230、232-240、248-254、256-270、274-283、289-299、302-317、322-328、332-345、351-365、387-396、419-432、441-447、453-466、487-505、508-524、560-571、580-590、592-605、625-633、639-647、652-658、671-679、722-728 および 660-694 （配列番号 1371）; 4-13、26-39、53-59、68-74、88-95、102-119、125-132、136-150、153-162、165-175、188-228、238-245、268-283、285-307、317-324、326-343、350-359 および 79-101 （配列番号 1372）; 10-37、55-68、71-78、92-98、115-122、131-138、149-158、163-170、172-189、212-219、239-257、259-271、289-302、304-320、322-340、359-366、373-384、400-412、444-453、460-474、485-527 および 187-224 （配列番号 1373）; 13-21、27-36、41-50、55-64、66-72、74-90、103-112、127-136、153-164、166-186、193-219、224-242、260-273、278-294、298-306、328-334 および 142-171 （配列番号 1374）; 16-29、31-41、49-61、63-81、86-92、107-114、122-135、155-177、195-211、245-252、264-270、273-279、297-322、327-334、339-348、371-378、380-389、402-408、414-421、424-430、452-459、481-488、500-506、543-556、567-573、588-594、608-615、628-633、668-675、683-689、700-706、735-750、793-802、816-822、841-846、848-855、858-864、894-913、921-929、941-948、974-990、993-1005、1053-1068、1096-1110、1117-1123、1126-1145、1149-1168、1191-1203、1219-1225、1239-1248、1253-1265、1297-1309、1356-1370、1373-1379、1388-1395 および 372-393 （配列番号 1375）; 5-15、29-37、39-46、51-60、65-71、73-97、105-131、137-152、154-161、173-185、193-210、214-222、224-232、241-255、266-274、277-289、291-303、307-338、345-352、358-371、389-395、402-422、433-440、444-465、471-478、498-513、524-536、542-558、561-576、584-602、604-623、631-639、643-658、667-683、689-716 およ

び 315-397 （配列番号 1376）; 7-25、30-37、39-60、69-86 および 75-89 （配列番号 1377）; 16-30 （配列番号 1378）; 8-27 （配列番号 1379）; 4-22、29-48、50-58、62-69、71-78 および 6-36 （配列番号 1380）; 4-23 および 3-24 （配列番号 1381）; 4-12、30-66 および 11-33 （配列番号 1382）; 4-9、40-64、68-82 および 54-72 （配列番号 1383）; 4-42 および 11-39 （配列番号 1384）; 15-24、77-88、90-103、116-123、134-144 および 23-33 （配列番号 1385）; 17-25、47-56、68-79 および 64-74 （配列番号 1386）; 4-12、14-21、27-33 および 7-25 （配列番号 1387）; 4-10、25-37 および 5-23 （配列番号 1388）; 4-9、14-29、38-44、49-67、69-97、118-128、135-146、151-157、159-172、196-203、227-241、253-259、262-271、284-295、299-309、343-353、356-362、392-406、410-416、429-441、463-478、503-509 および 495-511 （配列番号 1389）; 4-12、24-33、39-51、57-63、78-87 および 32-56 （配列番号 1390）; 8-15、29-40、48-54 および 33-56 （配列番号 1391）; 12-61 および 35-61 （配列番号 1392）; 8-27 （配列番号 1393）および該配列の少なくとも 6、好ましくは 8を超える、特に10を超えるアミノ酸を含む断片。かかる断片は全て個々にそしてそれぞれ独立して本発明の好ましい選択された態様を形成する。

【０１３０】

特定の抗原のすべての直鎖状の過免疫血清反応性断片は少なくとも10アミノ酸の長さの1 アミノ酸がオーバーラップするペプチドのセットによってタンパク質抗原の全体の配列を分析することによって同定できる。その後、非直鎖状エピトープは、発現した全長タンパク質またはそのドメインポリペプチドを用いて過免疫血清によってタンパク質抗原を分析することによって同定できる。タンパク質の異なるドメインはネイティブなタンパク質とは独立な3D構造を形成するのに十分であるとすると、それぞれ組換えまたは合成により作ったドメインポリペプチドの過免疫血清による分析により、マルチドメインタンパク質の個々のドメイン内の高次構造エピトープの同定が可能となるであろう。ドメインが直鎖状および高次構造エピトープを有する抗原については、直鎖状エピトープに対応するペプチドによる競合実験を用いて、高次構造エピトープの存在を確認することが出来る。

【０１３１】

本発明はまた、とりわけ、上記断片をコードする核酸分子、該断片をコードする核酸分子にハイブリダイズする核酸分子、特にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする核酸分子、および断片をコードする核酸分子を増幅するためのPCR プライマー等の核酸分子にも関することが理解されよう。この点に関して、好ましい核酸分子は上記の好ましい断片に対応するものである。

【０１３２】

本発明はまた、本発明の１以上の核酸分子を含むベクター、本発明のベクターで遺伝子操作された宿主細胞、および組換え技術による過免疫血清反応性抗原およびその断片の産生にも関する。

【０１３３】

非常に様々な発現ベクターを用いて本発明による過免疫血清反応性抗原またはその断片を発現させることが出来る。一般に、宿主においてポリペプチドを発現するために核酸を維持、増殖または発現させるのに好適ないずれのベクターを発現に用いてもよい。本発明のこの態様によると、ベクターは例えば、プラスミドベクター、一本鎖または二本鎖ファージベクター、一本鎖または二本鎖 RNAまたはDNA ウイルスベクターであってよい。ここに開示の開始プラスミドは市販されているか、公共のものか、あるいは、周知の公表された手順を常套に適用することによって入手可能なプラスミドから構築できるものである。好ましいベクターは、特定の態様では、本発明の核酸分子および過免疫血清反応性抗原またはその断片の発現のためのものである。宿主細胞中の核酸コンストラクトは組換え配列によってコードされる遺伝子産物を産生するための常套方法によって用いることが出来る。あるいは、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片は常套のペプチド合成器によって合成的に生産することも出来る。成熟タンパク質は適当なプロモーターの制御下で、哺乳類細胞、酵母、細菌またはその他の細胞中で発現させうる。かかるタンパク質を産生

するのに本発明のDNA コンストラクト由来のRNAを用いて無細胞翻訳系を用いてもよい。

【０１３４】

宿主細胞を遺伝子操作して核酸分子を組込み、本発明の核酸分子を発現させることが出来る。適当な宿主の代表例には、細菌細胞、例えば連鎖球菌、ブドウ球菌、大腸菌、ストレプトマイセスおよび枯草菌細胞; 真菌細胞、例えば酵母細胞およびコウジカビ細胞; 昆虫細胞、例えば ショウジョウバエ S2 および スポドプテラ Sf9 細胞; 動物細胞、例えば CHO、COS、Hela、C127、3T3、BHK、293および Bowes メラノーマ細胞;および植物細胞が含まれる。

【０１３５】

本発明はまた、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原およびその断片の生産方法も提供し、該方法は本発明によって提供される核酸分子によってコードされる過免疫血清反応性抗原またはその断片を宿主細胞から発現させることを含む。本発明はさらに腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片を発現する細胞の生産方法も提供し、該方法は、好適な宿主細胞に本発明によるベクターを形質転換または形質移入して、形質転換または形質移入された細胞にベクターに含まれる核酸によってコードされるポリペプチドを発現させることを含む。

【０１３６】

ポリペプチドは修飾形態、例えば融合タンパク質として発現させてもよく、分泌シグナルだけでなくさらなる異種機能性領域を含んでいてもよい。したがって例えば、さらなるアミノ酸、特に荷電アミノ酸の領域を、ポリペプチドのN-またはC-末端に付加して、精製または続く操作および保存の際の宿主細胞における安定性および持続性を向上させてもよい。また、精製を容易にするために領域をポリペプチドに付加してもよい。かかる領域はポリペプチドの最終調製の前に除くとよい。分泌または排出を起こすため、安定性を向上させるため、または精製を促進するための、ペプチド部分のポリペプチドへの付加はよく知られており、当該技術分野で常套の技術である。好ましい融合タンパク質は、ポリペプチドの可溶化または精製に有用な免疫グロブリンからの異種領域を含む。例えば、EP-A-0 464 533 (カナダ対応2045869)は、免疫グロブリン分子の定常部の様々な部分とともにその他のタンパク質またはその部分を含む融合タンパク質を開示している。創薬において、例えば、タンパク質を抗体 Fc 部分と融合させて、アンタゴニストの同定のためのハイスループットスクリーニングアッセイが行われている。例えば{Bennett、D. et al.、1995}および{Johanson、K. et al.、1995}を参照されたい。

【０１３７】

腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリまたはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片は組換え細胞培養物から周知の方法によって回収および精製できる。かかる方法は例えば、硫安またはエタノール沈殿、酸抽出、陽イオンまたは陰イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーである。

【０１３８】

本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片は化学合成および生物工学手段によって作ることが出来る。後者は、本発明による核酸を含むベクターによる宿主細胞の形質移入または形質転換、および、形質移入または形質転換された宿主細胞の当業者に知られた条件下での培養を含む。産生方法は作るべきポリペプチドの精製または単離のために精製工程を含んでいてもよい。好ましい態様において、ベクターは本発明によるベクターである。

【０１３９】

本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片は生物またはそれ由来のポリペプチドを含むサンプルにおける１以上の生物の検出にも用いることが出来る。好ましくはかか

る検出は診断のためであり、より好ましくは疾患の診断のためであり、もっとも好ましくは、グラム陰性細菌、特に大腸菌属(Escherichia)、シゲラおよびカンピロバクターを含む群から選択される細菌の存在または量に関連または連関する疾患の診断のためである。より好ましくは、微生物は大腸菌、シゲラフレックスネリ、シゲラソネイ（Shigella sonnei）、シゲラジセンテリア（Shigella dysenteriae)、カンピロバクターコリ(Campylobacter coli)およびカンピロバクタージェジュニを含む群から選択され、特に微生物は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリまたはカンピロバクタージェジュニである。

【０１４０】

本発明はまた、細胞および組織における本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片のレベルの検出のための定量および診断アッセイといった診断アッセイにも関し、レベルが正常であるか異常であるかの判定も含む。したがって、例えば、正常対照組織サンプルと比較したポリペプチドの過剰発現を検出するための本発明による診断アッセイを用いて感染の存在を検出することが出来、例えば、感染生物を同定することが出来る。宿主に由来するサンプルにおけるポリペプチドのレベルの測定のために用いることが出来るアッセイ技術は当業者に周知である。かかるアッセイ方法には、ラジオイムノアッセイ、競合結合アッセイ、ウェスタンブロット分析およびELISA アッセイが含まれる。なかでも、ELISAはしばしば好ましい。ELISA アッセイはまず、ポリペプチドに対して特異的な抗体、好ましくはモノクローナル抗体の調製を含む。さらに、モノクローナル抗体に結合するレポーター抗体が一般に調製される。レポーター抗体は、検出可能な試薬、例えば、放射性、蛍光性またはセイヨウワサビペルオキシダーゼ酵素などの酵素試薬、に結合している。

【０１４１】

本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片はアレイの目的で、またはアレイと組み合わせて用いてもよい。より具体的には、少なくとも１つの本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片を支持体に固定化すればよい。該支持体は典型的には多様な過免疫血清反応性抗原およびその断片を含み、その多様性は１または数個の本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片および/または異なる過免疫血清反応性抗原およびその断片の使用によって作ることが出来る。かかるアレイおよび一般のアレイの特徴は、該支持体またはその表面上の特有の、またはあらかじめ決められた領域または位置において、特有のポリペプチドが固定化されているということである。このためアレイの特有の位置または領域のあらゆる活性を特定のポリペプチドに関連づけることが出来る。支持体に固定化された異なる過免疫血清反応性抗原およびその断片の数は10～数千種類の範囲の過免疫血清反応性抗原およびその断片でありうる。１cm^2当たりの過免疫血清反応性抗原およびその断片の密度は、好ましい態様において、１cm^2当たり10 ペプチド/ポリペプチド～１cm^2当たり少なくとも 400種類のペプチド/ポリペプチドであり、より具体的には１cm^2当たり少なくとも 1000種類の過免疫血清反応性抗原およびその断片である。

【０１４２】

かかるアレイの製造は当業者に知られており、例えば、米国特許 5744309号に記載されている。アレイは好ましくは少なくとも第一の表面を有する平面状、多孔性または非孔性固体支持体を含む。本明細書に開示する過免疫血清反応性抗原およびその断片を該表面に固定化する。好ましい支持体材料は、特に、ガラスまたはセルロースである。アレイを本明細書に記載する診断用途のいずれに用いる場合も本発明に含まれる。本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片だけでなく、本発明による核酸分子も上記のアレイの作成に用いることが出来る。本明細書に記載する抗体、好ましくはモノクローナル抗体でできたアレイにもこれは当てはまる。

【０１４３】

さらなる態様において、本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片、その誘導体または断片に対する抗体にも関する。本発明には例えば、モノクローナルおよびポリクローナル抗体、キメラ抗体、一本鎖抗体、ヒト化抗体、およびFab断片、またはFab 発現ライブラリーの生成物も含まれる。抗体がキメラである場合、即ち、その異な

る部分が異なる種由来である場合、または少なくともそれぞれの配列が異なる種から得られたものである場合も本発明に含まれる。

【０１４４】

本発明の配列に対応する過免疫血清反応性抗原およびその断片に対する抗体は、過免疫血清反応性抗原およびその断片の動物への直接の注射、または過免疫血清反応性抗原およびその断片の動物、好ましくは非-ヒトへの投与により得ることが出来る。そうして得られた抗体は過免疫血清反応性抗原およびその断片自体に結合する。このようにして、過免疫血清反応性抗原およびその断片の、断片のみをコードする配列であっても、全体のネイティブな過免疫血清反応性抗原およびその断片に結合する抗体の作成に用いることが出来る。かかる抗体はかかる過免疫血清反応性抗原およびその断片を発現する組織からの過免疫血清反応性抗原およびその断片の単離に用いることが出来る。

【０１４５】

モノクローナル抗体の調製のために、連続的な細胞株培養によって作られる抗体を提供する当該技術分野で知られているあらゆる技術を用いることが出来る（元々{Kohler、G. et al.、1975}に記載されている）。

【０１４６】

一本鎖抗体の産生について記載されている技術(米国特許第4946778号)は本発明による免疫原性過免疫血清反応性抗原およびその断片に対する一本鎖抗体の作成に適用することが出来る。また、トランスジェニックマウス、またはその他の哺乳類などのその他の生物を用いて、本発明による免疫原性過免疫血清反応性抗原およびその断片に対するヒト化抗体を発現させることができる。

【０１４７】

あるいは、ファージディスプレー技術またはリボゾームディスプレー（ribosomal display）を用いて、それぞれの標的抗原を有するようにスクリーニングされたヒトからのリンパ球のPCR 増幅されたv-遺伝子のレパートリー、または未処置ライブラリーのいずれかから、過免疫血清反応性抗原およびその断片に対して結合活性を有する抗体遺伝子を選択することが出来る{McCafferty、J. et al.、1990}; {Marks、J. et al.、1992}。かかる抗体の親和性は、鎖シャフリング（chain shuffling）によっても増強することが出来る{Clackson、T. et al.、1991}。

【０１４８】

２つの抗原結合ドメインが存在する場合、各ドメインは異なるエピトープに対するものでもよく、「二重特異的」抗体と称される。

【０１４９】

上記抗体を用いて過免疫血清反応性抗原およびその断片を発現するクローンの単離または同定、あるいは本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の精製を行ってもよく、これは、単離のための固体支持体への抗体の結合および/または親和性クロマトグラフィーによる精製による。

【０１５０】

したがって、とりわけ、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片に対する抗体は感染、特に細菌感染症、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染症の阻害および/または治療に用いることが出来る。

【０１５１】

過免疫血清反応性抗原およびその断片は、抗原的に、エピトープ的に（epitopically）または免疫学的に同等な誘導体を含み、これらは本発明の特定の態様を形成する。本明細書において用いる「抗原的に同等な誘導体」の語は、本発明によるタンパク質または過免疫血清反応性抗原およびその断片に対して生じた場合、病原菌と哺乳類宿主との相互作用に干渉する特定の抗体によって特異的に認識される過免疫血清反応性抗原およびその断片またはその同等物を含む。本明細書において用いる「免疫学的に同等な誘導体」の語は、脊椎動物において抗体をつくるための好適な製剤中で用いられた場合、抗体が病原菌と哺

乳類宿主との相互作用を干渉するよう作用するペプチドまたはその同等物を含む。

【０１５２】

過免疫血清反応性抗原およびその断片、例えば、抗原的または免疫学的に同等なその誘導体または融合タンパク質はマウスまたはその他の動物、例えばラットまたはニワトリの免疫化のための抗原として用いることが出来る。融合タンパク質は過免疫血清反応性抗原およびその断片に安定性を付与しうる。抗原は、例えば、免疫原性キャリアタンパク質、例えばウシ血清アルブミン (BSA)またはキーホールリンペットヘモシアニン (KLH)と、接合によって、結合させることが出来る。あるいは、多コピーのタンパク質または過免疫血清反応性抗原およびその断片、あるいは抗原的または免疫学的に同等な過免疫血清反応性抗原およびその断片を含む抗原性ペプチドは、キャリアの使用が不要となるよう免疫原性を向上させるよう十分に抗原性であり得る。

【０１５３】

好ましくは、抗体またはその誘導体は個体中で免疫原性が低くなるよう改変する。例えば、個体がヒトの場合、抗体はもっとも好ましくは「ヒト化」し、ここで例えば{Jones、P. et al.、1986}または{Tempest、P. et al.、1991}に記載のように、ハイブリドーマ-由来抗体の相補性決定領域をヒトモノクローナル抗体に移植する。

【０１５４】

遺伝子による免疫法における本発明のポリヌクレオチドの使用には、好ましくは好適な送達方法を用いる。例えば、筋肉へのプラスミド DNAの直接注射、特定のタンパク質キャリアと複合化したDNAの送達、DNA とリン酸カルシウムとの共沈、様々な形態のリポソーム中へのDNAのカプセル封入、微粒子銃 {Tang、D. et al.、1992}、{Eisenbraun、M. et al.、1993}およびクローン化されたレトロウイルスベクターを用いたインビボ感染等である{Seeger、C. et al.、1984}。

【０１５５】

さらなる態様において、本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片のいずれかに結合するペプチド、およびかかるペプチドの製造方法に関し、ここでその方法は、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片の使用および当業者に知られた基本的工程の使用を特徴とする。

【０１５６】

かかるペプチドは当該技術分野の最新の方法、例えばファージディスプレーまたはリボゾームディスプレーを用いて作ることが出来る。ファージディスプレーの場合、基本的にはファージの形態においてペプチドのライブラリーを作り、この種のライブラリーを標的分子、ここでは本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片と接触させる。標的分子に結合するペプチドは次いで、好ましくは標的分子との複合体として、それぞれの反応から取り出す。結合特性は、少なくともある程度は、具体的に実施した実験設定、例えば、塩濃度等に依存することが当業者に知られている。高い親和性即ち強い力で標的分子に結合するペプチドを、ライブラリーの非結合メンバーから分離した後、そして所望により標的分子とペプチドの複合体から標的分子を除いた後、それぞれのペプチドを特徴づけるとよい。特徴付けに先立って、所望により増幅工程をおこなってもよく、例えば、ペプチドをコードするファージを増殖させる。特徴付けは好ましくは標的結合ペプチドの配列決定を含む。基本的には、ペプチドは長さによって制限されないが、しかし、約8～20 アミノ酸の長さを有するペプチドが好ましくはそれぞれの方法において得られる。ライブラリーのサイズは約10^2～10^{18}、好ましくは 10^8～10^{15} 種類のペプチドであるが、それに限定されない。

【０１５７】

特定の形態の標的結合過免疫血清反応性抗原およびその断片はいわゆる「アンチカリン」であり、独特許出願DE 197 42 706に記載されている。

【０１５８】

さらなる態様において、本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片のいずれかと相互作用する機能的核酸、およびかかる機能的核酸の製造方法に関し、ここ

で該方法は、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片および当業者に知られた基本的工程の使用を特徴とする。機能的核酸は好ましくはアプタマーおよびスピーゲルマーである。

【０１５９】

アプタマーは、一本鎖または二本鎖であって、標的分子と特異的に相互作用するD-核酸である。アプタマーの製造または選択は、例えば欧州特許 EP 0 533 838に記載されている。基本的には以下の工程を実施する。第一に、核酸の混合物、即ち潜在的アプタマーを提供し、ここで各核酸は典型的には数個、好ましくは少なくとも８の続くランダムなヌクレオチドのセグメントを含む。この混合物をついで標的分子と接触させ、これによって例えば候補混合物と比較して標的に対する高い親和性または強い力に基づいて核酸が標的分子に結合する。結合核酸を次いで混合物の残りから分離する。所望により、こうして得られた核酸を、例えばポリメラーゼ連鎖反応を用いて増幅する。これらの工程を数回繰り返して最終的に標的に特異的に結合する核酸の比が上昇した混合物が得られ、これから最終的な結合核酸が所望により選択される。かかる特異的に結合する核酸は、アプタマーと称される。アプタマーの作成または同定方法のいずれの段階においても、個々の核酸の混合物のサンプルを採取して、標準的技術を用いて配列を調べることが出来ることが明らかである。例えば、アプタマーの作成の当業者に知られた特定の化学基を導入することによってアプタマーが安定化されていてもよく、これも本発明に含まれる。かかる修飾は例えばヌクレオチドの糖部分の2'-位へのアミノ基の導入である。アプタマーは現在治療薬として用いられている。しかし標的バリデーションのため、および/または、医薬、好ましくは低分子に基づく医薬の開発のためのリード物質として、選択または作成したアプタマーを用いることができるということも本発明に含まれる。これは実際は競合アッセイにより行われ、ここで、標的分子とアプタマーとの特異的相互作用が候補薬剤によって阻害され、標的とアプタマーの複合体からのアプタマーの置換により、それぞれの薬剤候補が標的とアプタマーの間の相互作用の特異的阻害を可能にすると考えられ、その相互作用が特異的である場合、該候補薬剤は、少なくとも理論的には、標的の阻害に好適であり、したがってかかる標的を含むそれぞれの系における生物学的有効性または活性を減少させる。このように得られた低分子を次いでさらなる誘導体化および修飾に供し、その物理的、化学的、生物学的および/または医学的特徴、例えば、毒性、特異性、生分解性およびバイオアベイラビリティを最適化するとよい。

【０１６０】

スピーゲルマーおよびその作成または製造は同様の原理に基づく。スピーゲルマーの製造は国際特許出願 WO 98/08856に記載されている。スピーゲルマーはL-核酸であり、アプタマーがD-ヌクレオチドから構成されるのに対してL-ヌクレオチドから構成されることを意味する。スピーゲルマーは生物系において非常に高い安定性を有することを特徴とし、アプタマーと同様、それが向けられた標的分子と特異的に相互作用する。スピーゲルマーの作成工程において、D-核酸の不均一な集団を作り、この集団を標的分子の光学異性体、この場合例えば、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片の天然の L-エナンチオマーのD-エナンチオマーと接触させる。次いで、標的分子の光学異性体と相互作用しないD-核酸をのぞく。しかし、標的分子の光学異性体と相互作用するD-核酸を分離し、所望により同定および/または配列決定し、次いで対応するL-核酸をD-核酸から得られた核酸配列情報に基づいて合成する。標的分子の光学異性体と相互作用する上記のD-核酸と配列の点では同じであるこれらL-核酸はその光学異性体ではなく、天然の標的分子と特異的に相互作用する。アプタマーの作成方法と同様に、様々な工程を数回繰り返して、標的分子の光学異性体に特異的に相互作用する核酸を濃縮することが可能である。

【０１６１】

さらなる態様において、本発明は本発明による核酸分子のいずれかと相互作用する機能的核酸およびかかる機能的核酸の作成方法に関し、ここで該方法は本発明による核酸分子とそのぞれぞれの配列および当業者に知られた基本的工程の使用を特徴とする。機能的核酸は好ましくはリボザイム、アンチセンスオリゴヌクレオチドおよびsiRNAである。

【０１６２】
リボザイムは触媒的に活性の核酸であり、好ましくはRNAからなり、基本的には２つの部分を含む。第一の部分は触媒活性を示し、第二の部分は標的核酸、この場合本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片をコードする核酸との特異的相互作用を担当する。典型的には、２つのハイブリダイズする鎖上の塩基の実質的に相補的なストレッチのハイブリダイゼーションとワトソン・クリック塩基対形成による、標的核酸とリボザイムの第二の部分との相互作用により、触媒活性部分が活性となる。即ち、リボザイムの触媒活性がホスホジエステラーゼ活性の場合、それが分子内または分子間的に標的核酸を触媒する。次いで、さらに標的核酸の分解が起こり、最終的には標的核酸ならびに標的核酸に由来するタンパク質が分解される。リボザイム、その使用および設計原理は当業者に知られており、例えば、{Doherty、E. et al.、2001}および{Lewin、A. et al.、2001}に記載されている。

【０１６３】
医薬の製造のため、および診断薬としてのアンチセンスオリゴヌクレオチドの活性および設計はそれぞれ同様の作用機序に基づく。基本的には、アンチセンスオリゴヌクレオチドは塩基相補性に基づき、標的RNA、好ましくは mRNAにハイブリダイズし、それによって RNase Hを活性化する。RNase Hはホスホジエステルおよびホスホロチオエート連結DNAの両方によって活性化される。ホスホジエステル-連結DNAはしかし、細胞内ヌクレアーゼによって容易に分解されるがホスホロチオエート連結DNA はそうではない。これらの耐性の、非-天然の DNA 誘導体はRNAとのハイブリダイゼーションによってRNase Hを阻害しない。言い換えると、アンチセンスポリヌクレオチドはDNA RNA ハイブリッド複合体としてのみ有効である。この種のアンチセンスオリゴヌクレオチドの例は、米国特許5,849,902および5,989,912に記載されている。言い換えると、この場合は本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片に対する核酸分子である標的分子の核酸配列に基づいて、それぞれの核酸配列が論理的に推定された標的タンパク質から、あるいは、核酸配列、特にmRNA自体を知ることにより、好適なアンチセンスオリゴヌクレオチドが塩基相補性の原理に基づいて設計できる。

【０１６４】
短いストレッチのホスホロチオエート DNA (3～9塩基)を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドが特に好ましい。細菌RNase H の活性化には最低3 DNA 塩基が必要であり、哺乳類RNase Hの活性化には最低5塩基が必要である。これらキメラオリゴヌクレオチドにおいて、RNase Hに対する基質を形成しない修飾ヌクレオチドからなるハイブリダイズする「腕」によって挟まれているRNase Hに対する基質を形成する中心領域がある。キメラオリゴヌクレオチドのハイブリダイズする腕は例えば2’-O-メチルまたは2’-フルオロによって修飾されていてもよい。別のアプローチでは、メチルホスホネートまたはホスホラミダート結合を該腕において用いた。本発明の実施に有用なアンチセンスオリゴヌクレオチドのさらなる態様はP-メトキシオリゴヌクレオチド、部分P-メトキシオリゴデオキシリボヌクレオチドまたはP-メトキシオリゴヌクレオチドである。

【０１６５】
本発明に特に関連する用途はより具体的には上記２つの米国特許に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドである。これらオリゴヌクレオチドは天然の 5’→3’-連結ヌクレオチドを含まない。そうではなく、オリゴヌクレオチドは２タイプのヌクレオチドを有する: RNase H を活性化する2’-デオキシホスホロチオエート、および活性化しない2’-修飾ヌクレオチドである。 2’-修飾ヌクレオチド間の連結は、ホスホジエステル、ホスホロチオエートまたは P-エトキシホスホジエステルでありうる。RNase Hの活性化は近接するRNase H-活性化領域によって達成され、これは細菌RNase Hの活性化には3～ 5の2’-デオキシホスホロチオエートヌクレオチドを含み、真核生物、特に哺乳類RNase Hの活性化のためには5～10の2’- デオキシホスホロチオエートヌクレオチドを含む。分解からの保護は5’ および3’ 末端塩基を高度にヌクレアーゼに耐性にし、そして所望により3’末端保護基をつけることによって達成する。

【０１６６】
より具体的には、アンチセンスオリゴヌクレオチドは5’末端および3’末端; そして位置11 ～ 59に 2’-修飾ホスホジエステル ヌクレオチドおよび 2’-修飾 P-アルキルオキシホスホトリエステルヌクレオチドからなる群から独立に選択される5’→3’-連結ヌクレオチド; を含み、ここで5’末端ヌクレオシドは3～10の近接するホスホロチオエート連結デオキシリボヌクレオチドのRNase H-活性化領域に連結し、該オリゴヌクレオチドの3’-末端は以下からなる群から選択される：逆位（inverted）デオキシリボヌクレオチド、近接するストレッチの1～3のホスホロチオエート 2’-修飾リボヌクレオチド、ビオチン基およびP-アルキルオキシホスホトリエステルヌクレオチド。

【０１６７】
5’ 末端ヌクレオシドが RNase H-活性化領域に連結しておらず、3’ 末端ヌクレオシドが上記のようなアンチセンスオリゴヌクレオチドを用いることも出来る。また、オリゴヌクレオチドの3’ 末端ではなく5’ 末端が特定の基から選択されるものでもよい。

【０１６８】
本発明による核酸および過免疫血清反応性抗原およびその断片は、医薬組成物、特にワクチンの製造に用いることが出来る。好ましくはかかる医薬組成物、好ましくはワクチンは腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによって引き起こされる、または関連する疾患の予防または治療用である。さらなる態様において本発明は、個体、特に哺乳類において免疫応答を誘導する方法に関し、該方法は、感染、特に様々な症状のなかでも下痢を引き起こす感染、そしてもっとも具体的には腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ感染症から個体を保護するための抗体の産生に適当な本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片、またはその断片または変異形を個体に接種することを含む。

【０１６９】
本発明のさらに別の態様は、個体における免疫応答の誘導方法に関し、該方法は、遺伝子療法その他を介して、過免疫血清反応性抗原およびその断片、またはその断片または変異形をインビボで発現する過免疫血清反応性抗原およびその断片、またはその断片または変異形を機能的にコードする核酸を、抗体を産生する免疫応答または、サイトカイン産生T 細胞または細胞障害性T細胞のいずれかの細胞媒介T 細胞応答を誘導するために送達することを含み、疾患から該個体を保護するためのものである。ここで疾患は既に個体に確立しているものでもそうでなくてもよい。遺伝子の投与の１つの方法は、粒子の被覆その他として所望の細胞へとそれを加速させることによる。

【０１７０】
本発明のさらなる態様は免疫学的組成物に関し、そのなかで免疫応答を誘導することが出来る宿主に導入すると、かかる宿主に免疫応答を起こすものであり、ここで該組成物は本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の抗原をコードおよび発現する組換え DNA を含む。免疫応答は治療的または予防的に用いてもよく、抗体免疫または細胞性免疫、例えばCTL またはCD4+ T 細胞によるもののいずれの形態でもよい。

【０１７１】
本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片またはその断片は、それ自体では抗体を産生できないが、第一のタンパク質を安定化させることが出来、免疫原性および保護特性を有する融合タンパク質を作るような共-タンパク質と融合させてもよい。この融合組換えタンパク質は好ましくはさらに、抗原性共-タンパク質、例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)または ベータ・ガラクトシダーゼ、タンパク質を可溶化し、その産生および精製を容易にする比較的大きい共-タンパク質を含んでもよい。さらに共-タンパク質は免疫系の全身刺激を提供する意味でアジュバントとしても作用しうる。共-タンパク質は第一のタンパク質のアミノまたはカルボキシ末端のいずれに結合させてもよい。

【０１７２】
また、本発明によって、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネ

リおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染の動物モデルにおける遺伝子による免疫法の実験における上記核酸分子またはその特定の断片の使用方法も提供される。かかる断片は予防的または治療的免疫応答を誘発することができるタンパク質エピトープの同定に特に有用である。このアプローチにより、哺乳類、特にヒトにおける腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ感染症の予防薬または治療薬の開発のために、感染に抵抗し、排除することが出来る動物の要求される器官から、特に有用なモノクローナル抗体の調製が可能となる。

【０１７３】

過免疫血清反応性抗原およびその断片は、細菌の侵入から保護する、例えば、細菌の損傷組織への付着を阻害する特異的抗体を産生するための、宿主のワクチン接種ための抗原として利用できる。組織損傷の例には、例えば、ウイルス感染（特に呼吸器、例えばインフルエンザ)、機械的、化学的または熱的損傷による、または留置装置の埋め込みによる皮膚または結合組織および粘膜組織の創傷、粘膜の損傷、例えば口腔、乳腺、尿道または膣の損傷が含まれる。

【０１７４】

本発明はまた、免疫原性組換えタンパク質と好適なキャリアを含むワクチン製剤も含む。タンパク質は胃で分解されるので、それは好ましくは非経口的に投与し、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、鼻腔内または経皮投与が挙げられる。非経口投与に好適な製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および、製剤を、個体の体液、好ましくは血液と等張にする溶質を含んでいてもよい水性または非水性無菌注射溶液; 懸濁剤または増粘剤を含んでいてもよい水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。製剤は、単位用量または複数用量の例えば、密封アンプルおよびバイアルなどの容器において提供されてもよいし、使用の直前に無菌の液体のキャリアを添加するだけでよい凍結乾燥状態で保存してもよい。ワクチン製剤は製剤の免疫原性を増強するためのアジュバント系を含んでいてもよく、例えば水中油系および当該技術分野で知られているその他の系が挙げられる。用量はワクチンの特定の活性に依存し、常套の実験によって容易に決定できる。

【０１７５】

本発明は別の態様によると、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニのための本発明において提供される過免疫血清反応性抗原またはその断片を含む医薬組成物に関する。かかる医薬組成物は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニに対する１つ、好ましくは 少なくとも２以上の過免疫血清反応性抗原またはその断片を含んでいてもよい。所望により、かかる腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ過免疫血清反応性抗原またはその断片はその他の病原菌に対する抗原を組み合わせ医薬組成物中にて混合したものでもよい。好ましくは、該医薬組成物は、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニおよび/またはその抗原がワクチンに含まれているその他の病原菌によって引き起こされる感染症の予防または治療用のワクチンである。

【０１７６】

さらなる態様によると、本発明は腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニについて同定された過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする核酸分子を含む医薬組成物に関する。かかる医薬組成物は１以上の腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニに対する過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする核酸分子を含んでいてよい。所望により、かかる過免疫血清反応性抗原またはその断片をコードする腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニ核酸分子はその他の病原菌に対する抗原をコードする核酸分子を組み合わせ医薬組成物中にて混合したものでもよい。好ましくは、該医薬組成物は、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/または

カンピロバクタージェジュニおよび/またはその抗原がワクチンに含まれているその他の病原菌によって引き起こされる感染症の予防または治療用のワクチンである。

【０１７７】

医薬組成物はいずれの好適な補助物質を含んでいてもよく、例えば、緩衝物質、安定剤またはさらなる活性成分、特に医薬組成物および/またはワクチン産生に関連して知られている成分が挙げられる。

【０１７８】

本発明による過免疫血清反応性抗原、その断片またはそれをコードする核酸分子のための好ましいキャリアまたは賦形剤は、所与の過免疫血清反応性抗原、その断片またはそれをコードする核酸分子に対する免疫応答をさらに刺激する免疫賦活性化合物である。好ましくは本発明による医薬調製物における免疫賦活性化合物は以下からなる群から選択される：ポリカチオン性物質、特にポリカチオン性ペプチド、免疫賦活性核酸分子、好ましくは免疫賦活性デオキシヌクレオチド、ミョウバン、フロイント完全アジュバント、フロイント不完全アジュバント、向神経活性化合物、特にヒト成長ホルモン、またはそれらの組み合わせ。

【０１７９】

本発明による過免疫血清反応性抗原、その断片および/またはそれをコードする核酸分子以外に、生物学的または医薬上活性なその他の化合物を含む医薬組成物、特にワクチンも本発明に含まれる。好ましくは、ワクチン組成物は少なくとも１つのポリカチオン性ペプチドを含む。本発明によって用いられるポリカチオン性化合物はWO 97/30721 に記載の特徴的な効果を示すいずれのポリカチオン性化合物でもよい。好ましいポリカチオン性化合物は塩基性ポリッペチド（polyppetide）、有機性ポリカチオン、塩基性ポリアミノ酸またはそれらの混合物から選択される。かかるポリアミノ酸は少なくとも4アミノ酸残基の長さの鎖を有さなければならない(WO 97/30721)。特に好ましいのはポリリジン、ポリアルギニンなどの物質および、20 %より多い、特に50 %より多い塩基性アミノ酸を含み、8を超える、特に20を超えるアミノ酸残基のポリペプチドまたはその混合物である。その他の好ましいポリカチオンおよびその医薬組成物はWO 97/30721 (例えば、ポリエチレンイミン)および WO 99/38528に記載されている。好ましくはかかるポリペプチドは20～500 アミノ酸残基、特に30～200残基を含む。

【０１８０】

かかるポリカチオン性化合物は化学的または組換え的に作ってもよいし、天然源由来のものでもよい。

【０１８１】

カチオン性 (ポリ)ペプチドは{Ganz、T.、1999}に概説されている性質を有し、抗菌性でもありうる。これら(ポリ)ペプチドは原核生物または動物または植物のいずれの由来であってもよく、化学的に合成しても組換えにより作ってもよい(WO 02/13857)。ペプチドはデフェンシンのクラスに属するものでもよい(WO 02/13857)。かかるペプチドの配列は例えば、以下のインターネットアドレス、Antimicrobial Sequence Databaseにおいてみられる: http://www.bbcm.univ.trieste.it/~tossi/pag2.html。

【０１８２】

かかる宿主防御ペプチドまたは防御物質（defensives）もまた本発明によるポリカチオン性ポリマーの好ましい形態である。一般に、最終産物として、好ましくはAPC(樹状細胞を含む)によって媒介される適応性免疫系の活性化(または下方制御)を可能とする化合物が、ポリカチオン性ポリマーとして用いられる。

【０１８３】

本発明におけるポリカチオン性物質としての使用に特に好適なのは、カテリシジン（cathelicidin）由来の抗菌ペプチドまたはその誘導体（国際特許出願 WO 02/13857、引用により本明細書に含める)、特に哺乳類カテリシジン由来の抗菌ペプチド、好ましくはヒト、ウシまたはマウス由来の抗菌ペプチドである。

【０１８４】

天然源由来のポリカチオン性化合物には、HIV-REVまたは HIV-TAT (由来カチオン性ペプチド、アンテナペディアペプチド、キトサンまたはその他のキチンの誘導体)あるいはこれらペプチドまたはタンパク質由来の生化学的または組換え産生によるその他のペプチドが挙げられる。その他の好ましいポリカチオン性化合物はカテリン（cathelin）またはカテリンに関連または由来する物質である。例えば、マウスカテリンはアミノ酸配列 NH_2-RLAGLLRKGGEKIGEKLKKIGOKIKNFFQKLVPQPE-COOHを有するペプチドである。関連または由来カテリン物質は少なくとも 15-20 アミノ酸残基を有するカテリン 配列の全部または一部を含む。誘導には20の標準アミノ酸以外のアミノ酸による天然のアミノ酸の置換または修飾が含まれる。さらに、さらなるカチオン性残基をかかるカテリン分子に導入してもよい。これらカテリン分子は抗原との混合に好ましい。これらカテリン分子は驚くべきことに、さらなるアジュバントを添加しなくても抗原のためのアジュバントとして有効であることが判明した。それゆえ、さらなる免疫賦活性物質とともに、またはそれをともなわずに、ワクチン製剤中に有効なアジュバントとしてかかるカテリン分子を用いることが出来る。

【０１８５】

本発明により用いられる別の好ましいポリカチオン性物質は、3 ～ 7の疎水性アミノ酸のリンカーによって分離されている少なくとも 2のKLK-モチーフを含む合成ペプチドである（国際特許出願 WO 02/32451、引用により本明細書に含める)。

【０１８６】

本発明の医薬組成物はさらに免疫賦活性核酸を含んでいてもよい。免疫賦活性核酸は例えば、天然または合成のCpG含有核酸、非脊椎動物由来の短いストレッチの核酸、または非メチル化シトシン-グアニンジ-ヌクレオチド(CpG)を特定の塩基中に含む短いオリゴヌクレオチド(ODN)の形態である(例えば、WO 96/02555に記載)。あるいは、例えばWO 01/93903に記載のイノシンおよびシチジンに基づく核酸、またはデオキシ-イノシンおよび/または デオキシウリジン残基を含むデオキシ核酸(WO 01/93905 および PCT/EP 02/05448に記載、引用により本明細書に含める)が好ましくは本発明の免疫賦活性核酸として用いることが出来る。好ましくは、異なる免疫賦活性核酸の混合物を本発明によって用いる。

【０１８７】

上記のいずれかのポリカチオン性化合物が上記のいずれかの免疫賦活性核酸と組み合わされたものも本発明に含まれる。好ましくは、かかる組み合わせはWO 01/93905、WO 02/32451、WO 01/54720、WO 01/93903、WO 02/13857およびPCT/EP 02/05448および豪州特許出願A 1924/2001に記載のものであり、引用により本明細書に含める。

【０１８８】

さらにまたはあるいは、かかるワクチン組成物は本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片、およびそれをコードする核酸分子の他に向神経活性化合物を含んでいてもよい。好ましくは、向神経活性化合物は例えばWO 01/24822に記載のヒト成長因子である。また好ましくは、向神経活性化合物は上記のいずれかのポリカチオン性化合物および/または免疫賦活性核酸と組み合わされる。

【０１８９】

さらなる態様において、本発明は医薬組成物に関する。かかる医薬組成物は例えば、本明細書に記載するワクチンである。また、医薬組成物は、以下の化合物またはその組み合わせのいずれかを含む医薬組成物である: 本発明による核酸分子、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片、本発明によるベクター、本発明による細胞、本発明による抗体、本発明による機能的核酸、本発明によるアンチカリンなどの結合性ペプチド、本明細書に記載するようにスクリーニングされたいずれかのアゴニストおよびアンタゴニスト。それらに関連してこれら化合物のいずれも、非無菌または無菌の１以上の細胞、組織または生物用キャリア、例えば、対象への投与に好適な医薬用キャリアと組み合わせて用いることが出来る。かかる組成物は例えば、培地添加剤（media additive）または治療上有効量の本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片および医薬上許容されるキャリアまたは賦形剤を含む。かかるキャリアにはこれらに限定されないが、生理食塩水、緩衝食塩

水、デキストロース、水、グリセロール、エタノールおよびそれらの組み合わせが含まれる。製剤は投与様式に適合したものでなければならない。

【０１９０】

医薬組成物は有効な便宜な方法で投与すればよく、例えば、局所、経口、肛門、膣、静脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、鼻腔内、気管内または皮内経路によって投与すればよい。

【０１９１】

治療または予防において、活性薬剤は、注射可能組成物、例えば好ましくは等張の無菌水性分散液として個体に投与すればよい。

【０１９２】

あるいは、組成物は局所用に製剤してもよく、例えば、軟膏、クリーム、ローション、眼軟膏、点眼剤、点耳剤、洗口、浸透性包帯剤および縫合およびエアロゾルの形態であって、適宜便宜な以下のような添加剤を含んでいてもよい：例えば、保存料、薬剤浸透を補助する溶媒、および軟膏およびクリームにおける緩和剤。かかる局所製剤は適合性の常套のキャリア、例えばクリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールを含んでいてもよい。かかるキャリアは製剤の約 1 重量% ～約 98重量%を構成するのがよい;より通常は製剤の約 80 重量%までを構成する。

【０１９３】

上記治療に加えて、本発明の組成物は、創傷組織において曝されたマトリックスタンパク質への細菌の付着を妨げる創傷治療剤としても一般に使用でき、抗菌予防法のかわりに、またはそれと組み合わせて歯科治療において予防的に用いることも出来る。

【０１９４】

ワクチン組成物は便宜に注射可能形態である。常套のアジュバントを用いて免疫応答を増強させることが出来る。ワクチン接種のための好適な単位用量は0.05-5 μg 抗原 / kg 体重であり、かかる用量を好ましくは1-3 週間の間をあけて1-3回投与する。

【０１９５】

示された用量範囲において、好適な個体への投与が妨げられるような有害な毒性作用は本発明の化合物によって観察されるべきではない。

【０１９６】

さらなる態様において、本発明は本発明の上記組成物の１以上の成分を入れた１以上の容器を含む診断および医薬パックおよびキットに関する。成分は有用な量、用量、剤形または組み合わせで存在すればよい。かかる容器には、医薬または生物学的製品の製造、使用または販売を管理する政府機関によって規定された形態の指示書をつけて、ヒト投与用の製品の製造、使用または販売が政府によって許可されたことを示してもよい。

【０１９７】

本発明に関して本明細書に開示する疾患に関連する使用、例えば、医薬組成物またはワクチンの使用は、特に大腸菌属(Escherichia)、シゲラおよびカンピロバクター、より好ましくは、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによってもたらされるか、それに関連する疾患または疾患状態である。それに関して、腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニは本明細書に開示するものを含む複数の株を含むことに注意されたい。本発明によって予防および/または治療すべき細菌感染症によって引き起こされるか、それに関する疾患としては、とりわけ下痢性疾患、細菌性赤痢およびギランバレー症候群が含まれる。

【０１９８】

さらなる態様において本発明は、本発明による過免疫血清反応性抗原または核酸のいずれかを用いるスクリーニング方法に関する。スクリーニング方法自体は当業者に知られており、アゴニストまたはアンタゴニストがスクリーニングされるように設計すればよい。好ましくは、この場合、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片の相互作用パートナーへの結合を阻害または防止するアンタゴニストをスクリーニングする。かかる相互作用パートナーは天然の相互作用パートナーであっても非天然の相互作用パートナーで

あってもよい。

【０１９９】

本発明はまた、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片または核酸分子の機能、例えば、その結合性分子との相互作用を増強する(アゴニスト)または阻害する(アンタゴニスト)ものを同定するための化合物のスクリーニング方法を提供する。スクリーニング方法はハイスループットのものも含みうる。

【０２００】

例えば、アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングするために、本発明による核酸分子および核酸の相互作用パートナーはそれぞれ、合成反応混合物、細胞内区画、例えば、膜、細胞外皮または細胞壁または、その調製物であってよく、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片に結合する分子を発現する細胞から調製できる。調製物をアゴニストまたはアンタゴニストの候補分子の不在下または存在下で、標識した過免疫血清反応性抗原およびその断片とともにインキュベートする。候補分子の結合性分子に対する結合能力は、標識したリガンドの結合の減少によって反映される。意味無く結合する分子、即ち、過免疫血清反応性抗原およびその断片の機能性効果を誘導しないものはおそらく良好なアンタゴニストであろう。良好に結合し、過免疫血清反応性抗原およびその断片と同じまたは密接に関連する機能性効果を誘発する分子は良好なアゴニストである。

【０２０１】

潜在的アゴニストおよびアンタゴニストの機能性効果は、例えば、候補分子と細胞または適当な細胞調製物との相互作用を追跡するレポーターシステムの活性の測定、およびその効果を本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片または、過免疫血清反応性抗原およびその断片と同一の効果を誘発する分子による効果と比較することによって測定できる。この点で有用なレポーターシステムにはこれらに限定されないが、生成物に変換される比色標識された基質、過免疫血清反応性抗原およびその断片の機能的活性の変化に応答するレポーター遺伝子、および当該技術分野で知られた結合アッセイが含まれる。

【０２０２】

アンタゴニストのアッセイの別の例は競合アッセイであり、これは、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片および潜在的アンタゴニストと、膜結合型結合性分子、組換え結合性分子、天然の基質またはリガンドまたは基質またはリガンド疑似体とを、競合阻害アッセイに適当な条件下で混合するものである。過免疫血清反応性抗原およびその断片を放射能または比色化合物によって標識し、結合性分子に結合したか、または生成物に変換された過免疫血清反応性抗原およびその断片の分子数を正確に測定し、潜在的アンタゴニストの有効性を評価することが出来る。

【０２０３】

潜在的アンタゴニストには、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片に結合し、それによってその活性を阻害または消失させる、有機低分子、ペプチド、ポリペプチドおよび抗体が含まれる。潜在的アンタゴニストはまた、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の機能的活性を誘導することなく、結合性分子の同じ部位に結合する有機低分子、ペプチド、ポリペプチド、例えば密接に関連するタンパク質または抗体であってもよい。

【０２０４】

潜在的アンタゴニストには、過免疫血清反応性抗原およびその断片の結合部位に結合してその部位を占有し、それによって細胞の結合性分子への結合を阻害し、正常の生理活性を妨げる低分子も含まれる。低分子の例としては、これらに限定されないが、有機低分子、ペプチドまたはペプチド-様分子が挙げられる。

【０２０５】

その他の潜在的アンタゴニストにはアンチセンス分子が含まれる(かかる分子の説明については{Okano、H. et al.、1991}; OLOGODEOXYNUCLEOTIDES AS ANTISENSE INHIBITORS OF GENE EXPRESSION; CRC Press、Boca Raton、FL (1988)、を参照されたい)。

【０２０６】

好ましい潜在的アンタゴニストには本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片の誘導体が含まれる。

【０２０７】

本明細書において用いる、本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片の活性は、その相互作用パートナーのいずれかと結合するその能力または、そのまたはいずれかの相互作用パートナーと結合するかかる能力の程度である。

【０２０８】

特定の態様において、本発明は、本発明の過免疫血清反応性抗原およびその断片、核酸分子または阻害剤の、感染の後遺症の原因である病原菌と哺乳類宿主との最初の物理的相互作用を阻害するための使用を提供する。特に本発明の分子は以下のように用いられる: i)粘膜表面および留置装置上の哺乳類細胞外マトリックスタンパク質へのまたは創傷における細胞外マトリックスタンパク質への腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニの付着の予防; ii) 組織損傷または侵入を媒介する哺乳類細胞外マトリックスタンパク質と細菌タンパク質の細菌付着の阻害iii)または免疫防御の回避の誘導の阻害 ; iv)留置装置の移植またはその他の外科技術、例えば栄養獲得の阻害以外によって開始される感染における病因の正常の進行の阻害。

【０２０９】

ここで提供されるDNA コード配列はいずれも抗細菌化合物の発見と開発に用いることが出来る。コードされるタンパク質は発現すると、抗細菌薬のスクリーニングのための標的として用いることが出来る。さらに、コードされるタンパク質のアミノ末端領域をコードするDNA 配列またはShine-Delgarno 配列またはその他のそれぞれのmRNAの翻訳促進配列を用いて問題のコード配列の発現を制御するアンチセンス配列を設計することが出来る。

【０２１０】

アンタゴニストおよびアゴニストは、例えば、大腸菌属(Escherichia)、シゲラおよびカンピロバクター、特に腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリおよび/またはカンピロバクタージェジュニによる感染に起因する疾患、例えば下痢性疾患を阻害するために用いることが出来る。

【０２１１】

さらなる態様において、本発明は親和性装置に関し、かかる親和性装置は、少なくとも支持体材料および支持体材料に結合させた本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片のいずれかを含む。その標的細胞または標的分子またはその相互作用パートナーに対する本発明による過免疫血清反応性抗原およびその断片の特異性のために、過免疫血清反応性抗原およびその断片は、結合のための条件が合えば、支持体材料に適用したいずれかのサンプルから相互作用パートナーを選択的に取り出すことを可能とする。サンプルは生物サンプルまたは医学サンプルでよく、これらに限定されないが、発酵ブロス、細胞細片、細胞調製物、組織調製物、器官調製物、血液、尿、リンパ液、髄液などが含まれる。

【０２１２】

過免疫血清反応性抗原およびその断片はマトリックスに共有または非共有結合させればよい。好適な支持体材料は当業者に知られており、セルロース、シリコン、ガラス、アルミニウム、常磁性ビーズ、デンプンおよびデキストランを含む群から選択される。

【０２１３】

本発明はさらに、以下の図面、実施例および配列表によって説明され、そこから特徴、態様および利点が理解される。本実施例は説明の目的であって開示を限定するものではないことを理解されたい。

【０２１４】

本発明に関して、

図 1は、病原菌特異的抗体源としてのヒト血清の特徴付けを示す。

【０２１５】

図 2は、２つの小断片ゲノムライブラリーの特徴付けを示す。

【０２１６】
図 3は、ビオチン化 ヒト IgGを用いるMACSによる細菌細胞の選択を示す。
【０２１７】
図 4は、それぞれの細菌病原体の臨床分離株における選択した抗原の遺伝子分布を判定するPCR 分析を示す。
【０２１８】
図 5は、大腸菌溶解液での免疫化によるマウスにおける、エピトープ-特異的抗体の誘導の例を示す。
【０２１９】
表 1は、ゲノム大腸菌ライブラリーおよびヒト血清を用いて行ったすべてのスクリーニングの要約を示す。
【０２２０】
表 2は、ゲノムシゲラフレックスネリライブラリーおよびヒト血清を用いて行ったすべてのスクリーニングの要約を示す。
【０２２１】
表 3は、ゲノムカンピロバクタージェジュニライブラリーおよびヒト血清を用いて行ったすべてのスクリーニングの要約を示す。
【０２２２】
表 4は、ゲノムスクリーニングにより抗原としての腸管凝集性大腸菌から同定されたすべての遺伝子を示す。
【０２２３】
表 5は、それぞれの細菌種の様々な株における選択された数の抗原についての遺伝子分布分析の要約を示す。
【０２２４】
表 6は、マウス免疫原性実験の要約を示す。
【０２２５】
表 7は、ヒト血清を用いたペプチド ELISAの要約を示す。
【０２２６】
表 8は、細菌表面ディスプレースクリーニングにより同定されたさらなる抗原のリストを示す。
【０２２７】
明細書において言及する図および表について以下により詳細に説明する。
【０２２８】
図 1は、免疫アッセイによりETEC、EAEC、カンピロバクタージェジュニおよびシゲラフレックスネリ 2aに特異的な抗体を測定することによるヒト血清の特徴付けを示す。全 IgG 抗体レベルを標準的 ELISAにより、 (A) ETEC、EAECおよびカンピロバクタージェジュニから調製した、細菌細胞全体(WC)、全細菌可溶化液 (L)または 培養上清画分(SN)あるいは(B) シゲラフレックスネリ細胞全体を用いて測定した。流行地域に居住する健康成人からの血清サンプルを２種類の血清希釈度にて分析した。代表的な実験の結果を以下の(A)および (B)について示す：(A) ５つの選択した血清サンプルと２つの選択しなかった血清サンプルおよび(B) ５つの選択したサンプル (黒のバー)と20の選択しなかったサンプル(白のバー)の25の血清。データは線形の検出範囲における血清希釈度での405nmの吸光度から計算したELISAユニットとして表す。(C、D) イムノブロット分析をELISAによって事前選択した血清に対して行って、タンパク質抗原による多重(複数の)免疫反応性を確認した。5,000X 希釈でヒト血清と反応させた、ETEC、EAECおよびカンピロバクタージェジュニから(C)またはシゲラフレックスネリから(D) 調製した全細菌可溶化液を用いた代表的な実験の結果を示す。IgG 抗体は抗ヒト IgG 特異的二次試薬により検出した。選択しなかった、低力価の血清を陰性対照(NC)として含めた。Mw: 分子量マーカー。
【０２２９】
図 2 (A)は、ETEC 小断片ゲノムライブラリー、LET-50の断片サイズ分布を示す。576の

ランダムに選択した クローンの配列決定の後、配列を切断し(trimmed)(496)、ベクター残基を除き、様々なゲノム断片 サイズのクローンの数をプロットした。(B)は、同じセットのLET-50のランダムに配列決定したクローンの大腸菌 K12 染色体の上での分布の図示を示す。(C)は、シゲラフレックスネリ 2a 小断片ゲノムライブラリー、LSF-50の断片サイズ分布である。576のランダムに選択したクローンを配列決定した後、配列を切断し(467) 、ベクター残基を除き、様々なゲノム断片 サイズのクローンの数をプロットした。 (D)は、同じセットのLSF-50のランダムに配列決定したクローンのシゲラフレックスネリ 2a 染色体の上での分布の図示を示す。丸はアノテーションされた ORFと +/+ 方向で一致する配列を示し、菱形はアノテーションされた ORFと+/- 方向にて完全に一致するか、非コード染色体 配列と+/+または+/- 方向にて完全に一致するクローンを示す。四角はキメラ配列を有するすべてのクローンを位置づける。塩基対数による距離は環状ゲノムにわたって一方向にて示す。様々なクローンセットのライブラリー内での割当は図の下の数とパーセンテージで示す。

【０２３０】

図 3 (A)は、ビオチン化ヒト IgGによるMACS 選択を示す。pMAL9.1中のLET-50 ライブラリーを10-20μgのビオチン化 IgG (IC15-IgG、ヒト血清から精製)でスクリーニングした。陰性対照では、スクリーニングのためのライブラリー細胞に血清を添加しなかった。第１および第２溶出の後に選択した細胞数を各選択ラウンドについて示す(それぞれ上および下パネル)。(B)は1:3,000の希釈度でMACSによる選択に用いたヒト血清 IgG プール (IC15-IgG、4 μg/μl)を用いてイムノブロット分析により分析して細菌表面ディスプレーにより選択した特定のクローン(1-26) の反応性を示す。ローディング対照では同じブロットをプラットフォームタンパク質 LamBに対する抗体を1:5,000の希釈度で用いて分析した。(C)は、ビオチン化ヒト IC14-IgG および pMAL9.1中の LSF-50 ライブラリーを用いたMACS 選択を示す。(D)は、1:3,000の希釈度でMACSによる選択に用いたヒト血清 IgG プール (IC14-IgG、4 μg/μl) を用いてイムノブロット分析により分析して細菌表面ディスプレーにより選択した特定のクローン(1-26) の反応性を示す。

【０２３１】

図 4 (A)は、遺伝子分布研究のために分析した腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌の様々な株、またはシゲラフレックスネリ臨床分離株の表示である。地理的地域を３つのすべての株について列挙するが、血清型は付加的にシゲラフレックスネリ株について示す。(B)～(D)は、それぞれのオリゴヌクレオチドおよび46の臨床株を用いた３つの分析した病原菌種のそれぞれについての１つの遺伝子の遺伝子分布のためのPCR 分析の例を示す。(B)シゲラフレックスネリからの抗原 pCP0179由来のPCR 断片の予測サイズは300bpである。 (C) 腸管凝集性大腸菌からの抗原 EAEC147由来のPCR 断片の予測サイズは400bpである。(D)腸内毒素原性大腸菌からの抗原 ECs1646由来のPCR 断片の予測サイズは716bpである。1-46の株または臨床分離株は (A)の下に示すとおりである; -、ゲノム DNA非添加; +、ライブラリー構築のテンプレートとして用いたそれぞれの細菌病原体からのゲノム DNA。

【０２３２】

図 5は、腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌またはシゲラフレックスネリ 2a-由来エピトープとLamBまたはFhuAを発現する大腸菌クローンの全細菌可溶化液によって誘導されたエピトープ特異的マウス 血清 IgG 抗体レベルの測定を示す。この図は、細菌クローン、ECOA144、ECOA038およびECOA051によってそれぞれ発現されるエピトープによって作られた３セットのマウス血清 (各群において5匹のマウス、1-5)を用いた代表的ペプチド ELISA 実験を示す。血清は２種類の希釈度で試験した。白のバー:、200X; 黒のバー、1000X。それぞれのエピトープに対応するビオチン標識化合成ペプチドをペプチド ELISAに用いた。病原菌-由来エピトープを含まない大腸菌可溶化液によって誘導された血清をFhuAまたはLamBとして示す。

【０２３３】

表 1: 細菌表面ディスプレーにより大腸菌から同定された免疫原性タンパク質。A、Lam

B中の腸管凝集性大腸菌 O42 (EAEC)の50bp ライブラリーとIC11-IgG (819)、B、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC11-IgG (733)、C、LamB中のEAECの50bp ライブラリーとIC12-IgG (872)、D、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC12-IgG (747)、E、lamB中の腸内毒素原性大腸菌 ATCC31705 (ETEC)の50bp ライブラリーとIC15-IgG (827)、F、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC15-IgG (503)、G、lamB中の腸管凝集性大腸菌 O42の50bp ライブラリーとIC16-IgG (708)、H、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC16-IgG (823)、L、LamB中のEAECの50bp ライブラリーとIC17-IgG (838)、M、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC17-IgG (783)、N、lamB中のETECの50bp ライブラリーとIC16-IgG (777)、O、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC16-IgG (128)、P、lamB中のETECの50bp ライブラリーとIC17-IgG (747)、Q、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC17-IgG (588); *、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測をプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990}を用いて行った。列挙するのは、大腸菌 O157:H7のゲノム配列(http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdbcomplete.html)に対して決定されたエピトープ配列のBLASTにより同定した大腸菌 O157:H7の遺伝子である。BLAST 分析により大腸菌 O157:H7において相同的配列を同定できなかった場合の、列挙された抗原性配列は、腸管凝集性大腸菌 O42の不完全ゲノム配列(http://www.sanger.ac.uk/Projects/Escherichia_Shigella; 例えば、EAEC11)に対するBLASTにより同定したものであるか、またはエピトープ配列自体を列挙した(例えば、ETLAB27)。

【０２３４】

表 2:細菌表面ディスプレーによりシゲラフレックスネリから同定された免疫原性タンパク質。A、lamB中のシゲラフレックスネリ 2aの50bp ライブラリーとIC13-IgG (855)、B、fhuA中の300bp ライブラリーとIC13-IgG (812)、C、lamB中の50bp ライブラリーとIC14-IgG (745)、D、fhuA中の300bp ライブラリーとIC14-IgG (773); *、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測をプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990}を用いて行った。

【０２３５】

表 3: 細菌表面ディスプレーによりカンピロバクタージェジュニから同定された免疫原性タンパク質。A、LamB中のカンピロバクタージェジュニNCTC 11168の50bp ライブラリーとP12-IgG (628)、B、lamB中の50bp ライブラリーとP12-IgG (705)、C、lamB中の50bp ライブラリーとP12-IgA (691)、D、fhuA中の300bp ライブラリーとP12-IgA (464)、E、lamB中の50bp ライブラリーとIC11-IgG (698)、F、fhuA中の300bp ライブラリーとIC11-IgG (815)、*、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測をプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990}を用いて行った。

【０２３６】

表 4: 細菌表面ディスプレーにより腸管凝集性大腸菌 (EAEC) から同定された免疫原性タンパク質。BLAST 分析により大腸菌 O157:H7のゲノム配列との一致が得られた表 1からのすべての抗原性タンパク質を、不完全でアノテーションされていない腸管凝集性大腸菌 O42のゲノム配列(http://www.sanger.ac.uk/Projects/Escherichia_Shigella)に対するBLAST 分析に供した。BLASTによる一致が腸管病原性大腸菌 O157:H7 配列に対して相同的であると同定されたすべての配列を列挙する。*、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測をプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990}を用いて行った。

【０２３７】

表 5: 腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌およびシゲラフレックスネリ株における遺伝子分布。図 4に示す46の腸管凝集性大腸菌、腸内毒素原性大腸菌、またはシゲラフレックスネリ株を、関連抗原をコードする遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドを用いたPCRによって試験した。遺伝子分布は46のすべての試験した株からの陽性PCR 結果の数を列挙し、それはそれぞれの細菌種の多様な臨床分離株における遺伝子の存在および保存の表示である。*、起源は抗原スクリーニングにおいて抗原が同定された病原菌を示す。**、「ホモログ」の列は、BLAST 分析により判定した、大腸菌 O157:H7、シゲラフレックスネリ 2aまたはEAECに存在する相同的遺伝子を列挙する。 n.d.、決定せず。

【０２３８】
表 6:抗原性エピトープの免疫原性。腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌またはシゲラフレックスネリ 2a 抗原を、腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌またはシゲラフレックスネリ 2a ペプチドに融合したプラットフォームタンパク質LamBまたはFhuAをコードするプラスミドを担持する大腸菌クローンによる免疫により免疫原性について試験した。エピトープ-特異的抗体の存在をペプチド ELISAによって検出および測定した。結果は+ から+++++として表し、ELISAユニットに基づく個々のマウス血清の反応性の和として計算した(図5に示す)。関連株のゲノムアノテーションによる抗原性 ORF内の合成ペプチドの位置を列(アミノ酸から)および(アミノ酸まで)に示し、これはそれぞれ最初と最後のアミノ酸残基を示す。

【０２３９】
表 7:腸内病原菌由来のペプチドを用いたペプチド ELISA。「和」は、OD405nm測定値が被覆なしのブランクよりも少なくとも 0.1 OD ユニット高い血清の数を表す。「アミノ酸から」および「アミノ酸まで」は、それぞれの配列同定番号 (配列番号)の下に挙げる全長タンパク質に対するペプチドの位置を示す。 A、大腸菌由来のペプチドと22のヒト血清 (N215、N256、N320、N450、N498、N159、N211、N230、N261、N353、N168、N229、N468、N502、N521、N394、N439、N165、P773、P776、P849、C24)のELISA。B、シゲラフレックスネリ由来ペプチドと22のヒト血清 (N154、N165、N247、N251、N501、N278、N423、N432、N471、N480、N211、N230、N394、N439、N468、N229、N521、N168、P773、P776、P849、C24)のELISA。 C、カンピロバクタージェジュニ由来ペプチドと22のヒト血清 (P773、P774、P776、P817、P849、P775、P777、P850、P851、P852、P855、P856、N423、N432、N480、N211、N230、N394、N439、N468、P779、C1)のELISA。 D、大腸菌およびシゲラフレックスネリ由来ペプチドと42のヒト血清 (N278、N423、N432、N471、N480、N159、N211、N230、N261、N353、N168、N229、N468、N502、N521、N394、N439、N542、P1277、P1303、P773、N215、N256、N320、N450、N498、P1292、P1310、P1312、P1316、N154、N165、N247、N251、N501、P773、P774、P776、P817、P849、N211、N480)のELISA。

【０２４０】
表 8:細菌表面ディスプレーにより大腸菌から同定されたさらなる免疫原性タンパク質。A、LamB中の腸管凝集性大腸菌 O42 (EAEC)の50bp ライブラリーとIC11-IgG (819)、B、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC11-IgG (733)、C、LamB中のEAECの50bp ライブラリーとIC12-IgG (872)、D、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC12-IgG (747)、E、lamB中の腸内毒素原性大腸菌 ATCC31705 (ETEC)の50bp ライブラリーとIC15-IgG (827)、F、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC15-IgG (503)、G、lamB中の腸管凝集性大腸菌O42の50bp ライブラリーとIC16-IgG (708)、H、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC16-IgG (823)、L、LamB中のEAECの50bp ライブラリーとIC17-IgG (838)、M、fhuA中のEAECの300bp ライブラリーとIC17-IgG (783)、N、lamB中のETECの50bp ライブラリーとIC16-IgG (777)、O、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC16-IgG (128)、P、lamB中のETECの50bp ライブラリーとIC17-IgG (747)、Q、fhuA中のETECの300bp ライブラリーとIC17-IgG (588)。大腸菌 O157:H7のゲノム配列(http://www.tigr.org/tdb/mdb/mdbcomplete.html)に対して決定されたエピトープ配列のBLASTにより同定された大腸菌 O157:H7からの遺伝子を列挙する。BLAST 分析によって大腸菌 O157:H7における相同的配列が同定できなかった場合、腸管凝集性大腸菌 O42の非完全ゲノム配列(http://www.sanger.ac.uk/Projects/Escherichia_Shigella; 例えばEAEC11)に対してBLASTにより同定された抗原性配列、またはエピトープ配列自体(例えば、ETLAB27)を列挙する。 *、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測をプログラム ANTIGENIC (Kolaskar and Tongaonkar、1990)を用いて行った。

【実施例】

【０２４１】
実施例 1:抗-大腸菌、シゲラフレックスネリおよびカンピロバクタージェジュニ抗体に基づくヒト血清源の特徴付けおよび選択、抗体スクリーニング試薬の調製

実験手順

酵素結合免疫測定法(ELISA)

ELISA プレート (Maxisorb、Millipore)を被覆バッファー (0.1M 炭酸ナトリウム pH 9.2)に希釈した5-10 μg/ml 全タンパク質で被覆した。細胞全体 ELISAのために、10^6のビオチン標識化し、かつ固定した細菌をストレプトアビジンで被覆した ELISA プレートに添加した。２種の血清希釈(2,000X、10,000X)をPBS-BSA中に作った。高度特異的セイヨウワサビペルオキシダーゼ (HRP)-結合抗ヒト IgG 二次抗体 (Southern Biotech) を製造業者の推奨に従って用いた (希釈: 1,000x)。抗原-抗体複合体を、基質(ABTS)の着色生成物への変換を自動ELIAS リーダー (TECAN SUNRISE)による OD_{405nm} の読みに基づいて測定することにより定量した。

【０２４２】

細菌抗原抽出物の調製

細胞全体: 細菌をOD_{600} が~0,5となるまで培養し、4,000rpm、15分、4℃での遠心分離により回収した。PBSで２回洗浄した後、細菌をPBSに再懸濁し、濃度を$2.5x10^7$/mlに調整した。ビオチン化をPBS中のビオチンと室温で30分インキュベーションすることにより行った。遊離のビオチンを洗浄と遠心分離の繰り返しによって除き、次いで室温で10分、2% PFAにより固定した。

【０２４３】

全細菌可溶化液: 細菌を一晩、LBまたはRPMI 培地中(ETEC、EAEC)、またはDifco0001 培地中(シゲラフレックスネリ)、あるいはLB 寒天プレート上(カンピロバクタージェジュニ)で培養して掻き取り凍結乾燥サイクルの繰り返しによって溶解した:ドライアイス/エタノール-混合物上で凍結するまでインキュベーションし(1分間)、37℃で解凍した(5分間):これを3回繰り返した。この後超音波処理し、上清を遠心分離(3,500 rpm、15分間、4℃)により収集した 。

【０２４４】

培養上清: 遠心分離により細菌を除いた後、一晩培養した細菌培養物の上清を滅菌ろ過した。その後上清をAMICON ULTRA-チューブ (Millipore)で10～100倍に培地に応じて濃縮した。サンプルのタンパク質濃度はBradford アッセイにより測定した。

【０２４５】

イムノブロッティング

全細菌可溶化液および培養上清サンプルをインビトロで培養した腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168から調製した。 10 ～25μg 全タンパク質/レーンをBioRad Mini-Protean Cell電気泳動システムを用いて SDS-PAGEで分離し、タンパク質をニトロセルロースメンブレン(ECL、Amersham Pharmacia)にトランスファーした。5%ミルク中での一晩のブロッキングの後、ヒト血清を2,000x 希釈で添加し、 HRPO標識抗-ヒト IgGを用いて検出した。

【０２４６】

ゲノムスクリーニングのための抗体の精製

抗体プール当たり５つの血清を、スクリーニング手順に用いた血清の総抗細菌力価に基づいて選択した。大腸菌DH5αタンパク質に対する抗体を熱不活性化血清と細胞全体大腸菌 DH5α 細胞(pHIE11で形質転換し、細菌表面ディスプレーと同じ条件下で培養した）とをインキュベートすることによって除いた。プールされた、枯渇血清からの高度に濃縮されたIgG調製物を、タンパク質 G 親和性クロマトグラフィーによって、製造業者の指示に従って作った (UltraLink Immobilized Protein G、Pierce)。IgA 抗体をストレプトアビジン-アガロース (GIBCO BRL)に固定化したビオチン-標識化抗-ヒト IgA (Southern Biotech)を用いる親和性クロマトグラフィーによって精製した。枯渇と精製の有効性を、ELISA測定によって確認した。

【０２４７】

結果

腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリまたはカンピロバクタージェジュニに対してヒト免疫系により産生され、ヒト血清中に存在する抗体は、抗原性タ

ンパク質のインビボ発現とその免疫原性を示す。これら分子は特異的抗-細菌抗体と対応する腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168のペプチドまたはタンパク質との相互作用に基づく、本発明に記載のアプローチにおいて個々の抗原の同定に必須である。関連抗体レパートリーを得るために、ヒト血清を流行地域（バングラデシュおよびエジプト)に居住する健康成人個体から収集した。少なくとも２種類の地理的地域の集団からの抗体を用いてスクリーニングすることが重要である。というのは、腸疾患は世界の様々な領域において個体を患わせているが、原因である病原菌の流行は地域によって異なるからである。90サンプルの異なるセットの血清を中欧からのカンピロバクタージェジュニ感染の患者から収集した。というのはカンピロバクター感染は世界中で多くみられるからである。カンピロバクタージェジュニ感染の研究室での診断はVirion/Serion GmbH Campylobacter IgA ELISAによって行った。

【０２４８】

病原菌に曝された個体において誘導された血清およびその他の体液中の抗体は抗原同定に非常に重要である。腸感染症は非常に多く見られ、抗体は、無症候性定着であって、急性または慢性感染である以前の遭遇からの自然免疫の結果として存在する。流行地域(複数回曝露）に居住する成人由来であって、腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニに対する高い抗体力価を有する血清はおそらく、これら病原菌による疾患に対する免疫を付与する（保護される）。これら個体由来の抗体は対応する抗原の同定に非常に有用であると考えられる。

【０２４９】

450 地方の血清サンプルを収集し、抗-腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 抗体について、そして、90のカンピロバクタージェジュニ -感染患者の血清をカンピロバクタージェジュニNCTC11168 抗体について一連の免疫アッセイによって特徴付けした。第一の特徴付けは様々な抗原調製物、例えば、ETEC、EAECおよびシゲラフレックスネリ 2aについては細菌細胞全体および上清画分、そしてカンピロバクタージェジュニNCTC11168については全細菌可溶化液、を用いたELISAによって行った。代表的な実験を図1AおよびBに示す。抗体力価を測定し、ELISAユニットを応答が線形範囲である血清希釈度から計算した。血清を２つの複雑な抗原性混合物に対する抗体反応性に基づいてランク付けし、もっともランクの高いものをイムノブロッティングによるさらなる試験のために選択した。この分析により、複数の腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 タンパク質に対する事前に選択した血清の、特に選択しなかった低力価血清と比較した場合の、高い抗体反応性が確認された(図1CおよびD)。抗体-プールに含めるべき血清の最後の選択はイムノブロッティング実験における複数の免疫原性バンドに主に基づいて行った。この大規模な抗体特徴付けアプローチにより、抗- 腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168 過免疫血清が明らかに同定された。

【０２５０】

選択した血清を細菌表面ディスプレーによる抗原同定のために、8種類のIgGおよび1つの IgA プール(各プールにつき5 血清)に含めた。 IgG 抗体を親和性クロマトグラフィーによりプールした血清から精製し、細菌表面ディスプレースクリーニングにおけるバックグラウンドを避けるために大腸菌 DH5α-反応性抗体を枯渇させた。

【０２５１】

実施例 2: 腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168の高度にランダムなフレーム選択された小断片ゲノムDNA ライブラリーの作成

実験手順

ゲノム DNAの調製

50 mlの培地 (腸管凝集性および腸内毒素原性大腸菌についてはLB;シゲラフレックスネ

リ 2aについてはDifco0001; カンピロバクタージェジュニNCTC11168については改変CCDA-Preston)に凍結スタブからのそれぞれの細菌を接種し、通気および撹拌しながら18時間37℃で培養した。培養物を収集し、1,600x g で15分間遠心分離し、上清を除いた。細菌ペレットを3 回PBSで洗浄した。ゲノム DNAをGRAM-陰性細菌のためのPromegaから市販されているWizard Genomic DNA Purification Kitを用いて製造業者の指示に従って調製した。エタノールによる最後の沈降の後、DNAを沈殿を10-12,000x gでの遠心分離によって回収し、風乾し、ddH_2Oに溶解した。

【０２５２】

小ゲノム DNA 断片の調製

ゲノム DNA 断片をcup-horn 超音波処理器 (Bandelin Sonoplus UV 2200 BB5 cup horn を備えた超音波処理器 10秒100 %出力でパルス)を用いて150 ～300 bpのサイズ範囲の断片に機械的に剪断するか、穏やかなDNase I処理(Novagen)によって50 ～70 bpのサイズの断片にした。超音波処理によってDNAを150-300 bpサイズ範囲の断片に破壊した際に断片サイズ分布がよりタイトになることが観察された。しかし、DNAを超音波-誘導機械的剪断力に広範に曝したにも拘わらず、結果としての断片サイズの低下は十分ではなく、再現性もなかった。それゆえ、50～70 bpサイズの断片をNovagenのショットガン切断キットを用いて穏やかなDNase I処理によって得た。キットに備えられているDNase Iの1:20 希釈を調製し、消化は$MnCl_2$ の存在下、60 μl 容積、20℃で5分間行って、酵素による二本鎖の切断を確実にした。反応を2 μlの0.5 M EDTAによって停止させ、断片化効率を2% TAE-アガロースゲルで評価した。この処理の結果、約50-70 bp 断片にゲノム DNAが完全に断片化された。断片をついでT4 DNA ポリメラーゼを２回用いて100 μMの各dNTPの存在下で平滑末端化し、末端の有効なフラッシングを確実にした。断片を直接ライゲーション反応に用いるか、または次に使うまで-20℃で冷凍した。

【０２５３】

ベクターの説明

ベクター pMAL4.31をベータ-ラクタマーゼ (bla)遺伝子をカナマイシン耐性遺伝子と交換したpASK-IBA バックボーン {Skerra、A.、1994}上に構築した。さらにbla遺伝子をマルチクローニングサイトにクローニングした。成熟ベータ-ラクタマーゼをコードする配列の前にompAのリーダーペプチド配列を配置し、細胞膜を横切る効率的な分泌を可能とした。さらに成熟ベータ-ラクタマーゼの最初の12 アミノ酸をコードする配列(スペーサー配列)をompA リーダーペプチド配列の後に配置し、リーダーペプチダーゼ切断部位の直後の配列の融合を避けた。というのは例えばこの領域における正に荷電したアミノ酸のクラスターによって細胞膜を横切る転位が減少または無くなるからである{Kajava、A. et al.、2000}。SmaI 制限部位がライブラリー挿入に役立った。選択された断片の回収に用いる、上流のFseI 部位と下流のNotI 部位は、SmaI部位に隣接していた。３つの制限部位は12 アミノ酸スペーサー配列をコードする配列の後に、bla遺伝子が -1読み枠から転写され、 NotI 部位の15 bp後に停止コドンが生じるように挿入された。 +1 bp挿入によりbla ORFが回復し、ベータ-ラクタマーゼタンパク質が産生されるようになり、その結果再びアンピシリン耐性を獲得する。

【０２５４】

ベクター pMAL9.1を、lamB遺伝子をpEH1のマルチクローニングサイトにクローニングすることにより構築した{Hashemzadeh-Bonehi、L. et al.、1998}。次いで、lamB中のアミノ酸 154の後に、制限部位、 FseI、SmaI および NotIを含む配列を挿入した。この挿入のための読み枠は、プラスミド pMAL4.31からFseI とNotIでの消化により切り出されたフレーム選択された DNA 断片の移動の結果lamB とそれぞれのインサートの連続した読み枠が生じるように構築した。

【０２５５】

ベクター pHIE11をfhuA遺伝子をpEH1のマルチクローニングサイトにクローニングすることによって構築した。その後、fhuA 中のアミノ酸 405の後に制限部位 FseI、XbaI および NotIを含む配列を挿入した。この挿入のための読み枠は、プラスミド pMAL4.31から

FseIと NotIでの消化によって切り出されたフレーム選択されたDNA 断片の移動の結果、fhuA とそれぞれのインサートの連続した読み枠が生じるように選択した。

【０２５６】

フレーム選択のためのライブラリーのクローニングおよび評価

ゲノム腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 DNA 断片をベクター pMAL4.31のSmaI部位にライゲーションした。組換え DNAをDH10B エレクトロコンピテント大腸菌細胞(GIBCO BRL)にエレクトロポーレーションし、形質転換体をカナマイシン (50 μg/ml)およびアンピシリン (50 μg/ml)を追加したLB-寒天培地に播いた。プレートを一晩37℃でインキュベートし、コロニーをラージスケール DNA 抽出のために回収した。代表的プレートをコロニー PCR 分析およびラージスケール配列決定のためのコロニー回収用に保存した。簡便なコロニー PCR アッセイを用いてまずだいたいの断片サイズ分布と挿入効率を調べた。配列決定データから、正確な断片サイズ、挿入部位における結合の完全性およびフレーム選択の正確さ(3n+1規則）を評価した。

【０２５７】

細菌表面ディスプレーのためのライブラリーのクローニングおよび評価

ゲノム DNA 断片を腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 ライブラリーを含むpMAL4.31 ベクターから制限酵素 FseIおよびNotIを用いて切り出した。断片の全集団を FseIとNotIで消化しておいたプラスミドpMAL9.1 (LamB)またはpHIE11 (FhuA)に移した。8 bp GCリッチ配列を認識するこれら２つの制限酵素を用いることにより、pMAL4.31 ベクターにおいて選択された読み枠がプラットフォームベクターのそれぞれにおいて維持される。プラスミドライブラリーを次いでエレクトロポーレーションにより大腸菌 DH5アルファ 細胞に形質転換した。細胞を50 μg/ml カナマイシンを追加した大きいLB-寒天プレートに播き、一晩37℃でシングルコロニーが明らかに目視できるような密度で培養した。細胞をこれらプレートの表面から掻き取り、新しいLB 培地で洗浄し、アリコート中でライブラリースクリーニングまで-80℃で保存した。

【０２５８】

結果

フレーム選択のためのライブラリー

サイズがそれぞれおよそ70および300 bpの２つのライブラリーをpMAL4.31 ベクター中に各細菌病原体について作成した。各ライブラリーについて、ライゲーション、次いでおよそ1 μgのpMAL4.31 プラスミド DNA と50 ng の 断片化ゲノム腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 DNAでの形質転換により、フレーム選択後の1.2x 10^5～2x 10^6クローンが得られた。ライブラリーのランダムさを評価するために、各ライブラリーのおよそ 500～600のランダムに選択したクローンを配列決定した。２つのライブラリー (LET-50 およびLSF-50)の代表的な生物情報分析により、これらライブラリーに対応するクローンのなかには２回以上存在するものはほとんどないことが示された。さらに、LET-50 ライブラリーについてはおよそ 83%のクローンが25～100 bpのサイズ範囲であり、平均サイズがおよそ 54 bpであることが示された (図 2A)。ほとんどすべての配列(97%)は 3n+1規則に従っており、大部分のクローンが適切にフレーム選択されたことが示された。LSF-50 ライブラリーについては、すべてのクローンの98.5%が正しいリーディングフレームを有しており、82.5%が25～100 bpの範囲であり平均サイズが67 bpであった。

【０２５９】

細菌表面ディスプレーライブラリー

大腸菌表面へのペプチドのディスプレーには、フレーム選択ベクター pMAL4.31からディスプレー プラスミドpMAL9.1 (LamB)またはpHIE11 (FhuA)へと、LET-50、LEA-50、LCJ-50、LSF-50および LET-300、LEA-300、LCJ-300、LSF-300 ライブラリー由来のインサートを移す必要がある。ゲノム DNA 断片を FseIおよびNotI制限酵素で消化し、5ngのインサ

ートと0.1μgのプラスミド DNAをライゲーションし、次いでDH5α細胞に形質転換した結果、2.2x 10^5 ～3x 10^6クローンが得られた。クローンをLB プレートから掻き取り、更に増幅せずに凍結した。

【０２６０】

実施例3:細菌表面にディスプレーしたゲノム ライブラリーおよびヒト血清を用いた腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168からの高度に免疫原性のペプチド配列の同定

実験手順

MACS スクリーニング

所与のライブラリーからのおよそ 2.5x 10^8 細胞を50 μg/ml カナマイシンを追加した5 ml LB-培地で2時間37℃で培養した。発現を1 mM IPTGの添加により30分間誘導した。細胞を新しいLB 培地で２回洗浄し、およそ 2x 10^7 細胞を100 μl LB 培地に再懸濁し、エッペンドルフチューブに移した。

【０２６１】

血清から精製した10 ～ 20 μgのビオチン化ヒトIgGを細胞に添加し、懸濁液を一晩4℃で穏やかに振盪しながらインキュベートした。900 μlのLB 培地を添加し、懸濁液を混合し、次いで10分間6,000 rpm、4℃で遠心分離した(IgA スクリーニングには、10 μgの精製IgAを用い、それらはビオチン化 抗-ヒト-IgG 二次抗体で捕捉した)。細胞を1 ml LBで１回洗浄し、次いで 100 μl LB 培地に再懸濁した。ストレプトアビジン (Miltenyi Biotech、Germany)に結合させた10 μlのMACS マイクロビーズを添加し、インキュベーションを20分間4℃で続けた。その後、900 μlのLB 培地を添加し、MACS マイクロビーズ 細胞懸濁液を磁石に固定化した平衡化MSカラム(Miltenyi Biotech、Germany)にローディングした (MSカラムは1 ml 70% EtOH で１回、2 ml LB 培地で２回洗浄することにより平衡化した)。

【０２６２】

カラムを次いで3 ml LB 培地で３回洗浄した。磁石を除いた後、細胞を2 ml LB 培地での洗浄により溶出した。3 ml LB 培地でカラムを洗浄した後、2 ml 溶出液を同じカラムに２回目にローディングし、洗浄および溶出工程を繰り返した。ローディング、洗浄および溶出工程の３回目を行った結果、最終溶出液 2 mlが得られた。

【０２６３】

第二および第三ラウンドのスクリーニングは以下のように行った。最終溶出液からの細胞を遠心分離によって回収し、50 μg/ml カナマイシンを追加した1 ml LB 培地に再懸濁した。培養物を37℃で90分間インキュベートし、1 mM IPTGで30分間誘導した。次いで細胞を回収し、1 ml LB 培地で１回洗浄し、 10 μl LB 培地に懸濁した。10～20 μg のヒトビオチン化 IgGを再び添加し、懸濁液を一晩4℃で穏やかに撹拌しながらインキュベートした。すべてのさらなる工程は第一選択ラウンドと全く同じように行った。２ラウンドの選択後に選択された細胞を50 μg/ml カナマイシンを追加したLB-寒天プレートに播き、一晩37℃で培養した。

【０２６４】

配列決定およびウェスタンブロット分析による選択されたクローンの評価

選択されたクローンを一晩37℃で50 μg/ml カナマイシンを追加した3 ml LB 培地で培養して、標準的手順を用いてプラスミド DNAを調製した。配列決定 をMWG (Germany)にて行った。

【０２６５】

ウェスタンブロット分析のために、およそ 10～20 μgの全細胞タンパク質を10% SDS-PAGEで分離し、HybondCメンブレン (Amersham Pharmacia Biotech、England)にブロッティングした。LambまたはFhuA 融合タンパク質を、ヒト血清を一次抗体としておよそ 1:3,000 ～1:5,000希釈、そしてHRPと結合した抗-ヒト IgG またはIgA 抗体を二次抗体として1:5,000希釈で用いて検出した。検出はECL 検出キット(Amersham Pharmacia Biotech、England)を用いて行った。あるいは、ウサギ抗-FhuA またはウサギ抗-LamB ポリクローナル

免疫血清を一次抗体として、HRPに結合したそれぞれの二次抗体と組み合わせて用いて融合タンパク質を検出した。

【０２６６】

結果

ビオチン化 Igを用いる磁気活性化細胞ソーティング(MACS)による細菌表面ディスプレーライブラリーのスクリーニング

pMAL9.1中のライブラリーLET-50、LEA-50、LCJ-50、LSF-50およびpHIE11中の ライブラリーLET-300、LEA-300、LCJ-300、LSF-300を健康成人または患者(EAEC: IC11、IC12、IC16、IC17; ETEC: IC15、IC16、IC17; シゲラフレックスネリ: IC13、IC14; カンピロバクタージェジュニ : IC11、P12)) (実施例 1:ヒト血清からの抗体の調製を参照)の血清から調製したビオチン化ヒト IgGおよびIgAのプールによってスクリーニングした。選択手順は実験手順に記載のように行った。図 3AはLET-50 ライブラリーとIC15-IgGを用いたスクリーニングの代表例を示す。MACS スクリーニングからの第一選択サイクルの後のコロニー数から理解されるように、最後に回収された細胞の総数は、$5x10^7$細胞からおよそ$1x\ 10^4$細胞へと劇的に減少したが、抗体を添加しなかった選択では細胞数がより顕著に減少を示した(図 3A)。第二ラウンドの選択の後、第一ラウンドからのすべての細胞がIC15-IgG($6x\ 10^4$)により回収されたが、ヒト血清からのIgGを添加しなかった場合には$2x\ 10^3$ 細胞のみが回収された。これによって明らかに選択がETEC 特異的抗体に依存することが示された。スクリーニングの性能を評価するために、26の選択されたクローンをランダムに取り上げ、スクリーニング IC15-IgG プールによるイムノブロット 分析に供した(図 3B)。この分析により、ほとんどすべての選択されたクローンが関連する血清において存在する抗体との反応性を示す一方、ETEC特異的インサートを含まないLamB発現対照株は同じ血清と反応しないということが明らかになった。一般に、反応性の率は35 ～90％の範囲であることが観察された。 コロニー PCR 分析によりすべての選択されたクローンが予測されたサイズ範囲にインサートを含むことが示された。

【０２６７】

同様の結果がその他の病原菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニからのライブラリーによるスクリーニングにおいても観察された。第二の例として、図 3 CおよびDは、LamB中のシゲラフレックスネリ 2aからの小インサート LSF-50 ライブラリーとIC14-IgG 抗体 プールによって得られたデータを示す。２ラウンドのMACS 選択では、特異的IgGの存在下においてのみ細胞が濃縮され、非存在下では濃縮されないという結果であり(図3C)、これは選択が用いた抗体に特異的であったことを示す。特異的選択を個々の細菌クローンの同じIC14-IgG 抗体 プールを用いるウェスタンブロット分析にて確認した(図3D)。

【０２６８】

次いで各スクリーニングについて多数のランダムに取り上げたクローン (600 ～ 1200)の配列決定により、遺伝子および、スクリーニングに用いたヒト血清抗体によって特異的に認識される対応するペプチドまたはタンパク質配列が同定された。特異的クローンが選択される頻度は少なくとも部分的には選択に用いた血清中にあるこのクローンによって提示されるエピトープを認識する特異的抗体の量および/または親和性を反映する。この点で、いくつかのORF (例えば、シゲラフレックスネリ 2a からのvirG、pCP0262またはipaA)由来のクローンが100回以上取り出されたのは驚くべきであり、それらの高い免疫原性の性質が示される。表1～3は４つの病原性細菌について、全部で24回行ったスクリーニングについて得られたデータを要約する。表1～3 および表 8に示すすべてのクローンは、単一のクローンからの全細胞抽出物を用いるイムノブロット分析によって、それぞれのスクリーニングに用いたヒト血清のプールと反応性を示すことが確認された。表1～3 および表 8から理解されるように、様々なサイズのタンパク質断片がプラットフォームタンパク質によって表面にディスプレーされるために、同定されたORFの異なる領域が免疫原性であると同定された。腸管凝集性大腸菌のゲノム配列は決定されているがアノテーションはされていないため、大腸菌スクリーニング由来のエピトープを用いたすべてのBLAST 分析

は、腸管病原性 大腸菌 O157:H7からのゲノム配列を用いてまず行った。これらすべての配列は次いでアノテーションされていない腸管凝集性大腸菌の予備的配列に対するblastに供した。表 4はこのBLAST 分析により同定された遺伝子を列挙する。同定された抗原性エピトープは大腸菌 O157:H7 配列についての表 1に列挙されたものと相同的である。これらタンパク質の推定抗原性配列を表 4に列挙する。

【０２６９】

細菌表面ディスプレースクリーニングによって同定された遺伝子の多くが、それぞれの細菌の表面結合タンパク質および/または分泌タンパク質をコードするということは注目に値する。これは腸内病原菌の病原性における表面結合または分泌タンパク質の予測される役割と一致する。

【０２７０】

実施例4: 腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168から同定された高度に免疫原性のタンパク質の遺伝子分布研究

実験手順

PCRによる抗原の遺伝子分布

理想的なワクチン抗原とは、ワクチンが与えられる標的生物のすべてまたは大多数の株に存在する抗原であろう。同定された腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168 抗原をコードする遺伝子が関連株に普遍的に存在するかを調べるために、目的遺伝子に特異的なプライマーを用いて、PCRを一連の独立の細菌分離株に対して行った。図 4Aに示すように患者にもっともよく存在する血清型を包含する腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168分離株を得た。プライマーとしてのオリゴヌクレオチド配列をすべての同定されたORFについて設計し、およそ 1,000 bpの産物を得、可能であればすべての同定された免疫原性エピトープをカバーすることができるようにした。すべての腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニNCTC11168 株のゲノム DNAを実施例2に記載のように調製した。PCRは反応容積25 μlで、Taq ポリメラーゼ (1U)、200 nM dNTP、10 pMolの各オリゴヌクレオチドおよび製造業者の指示に従ってキットを用いて行った (Invitrogen、The Netherlands)。個々のプライマー対について条件を合わせる必要がない限り、標準として、30 サイクル(1x: 5分. 95℃、30x: 30秒. 95℃、30秒. 56℃、30秒. 72℃、1x 4分. 72℃)を行った。

【０２７１】

結果

免疫原性タンパク質をコードする同定された遺伝子を、それぞれ46種類の腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、およびシゲラフレックスネリ株におけるその存在についてPCRで試験した (図 4A)。一例として、図 4Bは シゲラフレックスネリ pCP0179 抗原とすべての示した46 株とのPCR 反応を示す。明らかに目視できるように、遺伝子はすべての分析した株に存在する。

【０２７２】

図 4 CおよびDに示す２つの遺伝子について、分析により、腸管凝集性および腸内毒素原性大腸菌由来のこれら遺伝子の両方はそれぞれこの試験に用いたほとんどの株に含まれていることが示された。配列における僅かな変化も特異的プライマーによる増幅を不可能にしうるため、各株において同一の遺伝子をPCR 分析により検出することは不可能であると予測される。それゆえPCR 分析は目的の抗原を含む最少数の株のみを明らかにするであろう。選択した抗原についてのすべての結果を表5に要約する。重要なことに、同定された抗原のいくつかは配列とサイズにおいてそれぞれの病原菌のすべての株によく保存されており、しががってそれらは腸内病原菌による感染症の予防の新規なワクチン候補である。

【０２７３】

実施例5: 大腸菌表面にディスプレーされた腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168由来の高度に免疫原性のタンパク質/ペプチドで免疫したマウスから得た免疫血清の特徴付け

実験手順

マウスからの免疫血清の作成

腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168 ペプチドに融合したプラットフォームタンパク質をコードするプラスミドを有する大腸菌クローンを50μg/ml カナマイシンを追加したLB 培地で37℃で培養した。一晩培養物を1:10に希釈し、OD_{600} が0.5となるまで培養し、0.2 mM IPTGで2時間誘導した。ペレットとなった細菌細胞を PBS バッファーに懸濁し、氷上での超音波処理によって破壊し、粗細胞抽出物を得た。OD_{600}の測定によって、$5x10^7$ 細胞に対応するアリコートをNMRI マウスの静脈内に注射し、2週間後に追加免疫した。血清を２回目の注射の１週間後に採取した。エピトープ特異的抗体レベルをペプチド ELISAにより測定した。

【０２７４】

結果

マウスにおける免疫原性

特異的抗体の存在を、図5に例証し、表6に要約するように、ペプチド ELISAによって判定した。43種類のエピトープ領域によって表される腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2a由来の41の抗原がマウスにおいて免疫原性であることが示された。これらの実験は同定されたエピトープ/タンパク質の多くがヒトのみならず実験動物においても免疫原性であるという生物情報予測を確認した。

【０２７５】

実施例6:腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ2aまたはカンピロバクタージェジュニNCTC11168由来ペプチドのペプチドELISAによる確認

酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)

ELISA プレート(Maxisorb、Millipore)を、被覆バッファー (0.1M炭酸ナトリウム pH 9.2)に希釈した5-10μg/mlの全タンパク質で被覆した。２つの希釈度の血清(400X、2,000X)をPBS-BSA中に作った。高度特異的セイヨウワサビペルオキシダーゼ(HRP)-接合抗ヒト IgG 二次抗体 (Southern Biotech)を製造業者の推奨にしたがって用いた (希釈度: 1,000x)。抗原-抗体複合体を基質(ABTS)の着色生成物への変換を自動ELISAリーダー(TECAN SUNRISE)を用いたOD_{405nm}の読みに基づく測定により定量した。400x希釈の測定値を表7A-Dに示す結果の算出に用いた。

【０２７６】

結果

ヒトにおける免疫原性

ヒト血清における特異的抗体の存在を表7A-D に要約するようにペプチド ELISAによって判定した。この分析に用いたヒト血清は細菌表面ディスプレースクリーニングによる抗原の同定に用いた様々な血清プールに含めたものに対応する。腸管凝集性または腸内毒素原性大腸菌、シゲラフレックスネリ 2aおよびカンピロバクタージェジュニ由来の個々の抗原からの一または複数のペプチドを分析したところ、それらの多くはヒトにおいて免疫原性であると示された。選択したペプチドのなかには調べたヒト血清の多くまたはすべてと高度に反応性のものもあるが(例えば、 ECAA005.1、ECC2336.3、ECC4393.3)、中程度に反応性であるものもあることが明らかである。30を超えるアミノ酸を含むエピトープが選択された抗原について、複数のペプチドを5～6のアミノ酸が重複するように設計した。これらいくつかの抗原については、同一の抗原からの複数のペプチドが異なる反応性を示すことが観察され、さらにそれぞれの抗原の免疫原性領域を記載した(例えば、SFO1383.1-4; ECO3832.1-3)。これらの実験により、多くの同定されたエピトープ/タンパク質がヒトにおいて高度に免疫原性であることが確認され、それにより、それらは感染の際に病原菌により発現され、強力な免疫応答を誘導しうることが確認された。

【０２７７】

表1: 細菌表面ディスプレーによって大腸菌から同定された免疫原性タンパク質

【表２】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0014	熱ショック タンパク質 DnaK	12-19, 24-29, 37-43, 47-53, 65-72, 83-95, 112-122, 136-147, 162-168, 174-181, 189-195, 201-208, 216-221, 234-243, 270-276, 278-288, 305-316, 318-342, 350-356, 368-400, 420-428, 434-443, 471-477, 481-488, 530-535, 540-547, 566-575, 591-601, 603-609, 624-629	D:4, M:29, Q:2	192-333	1	301
ECs0041	l-カルニチン デヒドラターゼ	9-22, 38-46, 51-61, 66-73, 108-126, 136-154, 162-169, 177-186, 198-204, 231-254, 256-272, 277-295, 297-311, 314-328, 331-338, 379-385, 393-402	E:5	69-88	2	302
ECs0063	おそらく ATP-依存性 RNA ヘリカーゼ	18-36, 43-53, 80-86, 94-110, 112-118, 152-168, 170-182, 188-198, 200-220, 225-230, 237-243, 248-259, 265-289, 298-317, 325-331, 338-344, 349-360, 382-389, 400-407, 413-419, 433-453, 494-501, 503-524, 530-536, 557-565, 574-582, 586-592, 603-629, 631-637, 643-657, 673-680, 699-705, 715-720, 737-754, 764-771, 778-793, 800-844, 853-858, 874-893, 899-905, 915-929, 957-965	P:2	134-148; 525-552; 821-920	3	303
ECs0067	L-リブロキナーゼ	11-22, 28-34, 40-45, 65-86, 99-107, 115-125, 132-141, 143-150, 158-190, 203-211, 216-239, 246-257, 259-270, 272-279, 286-306, 313-332, 338-364, 369-380, 387-397, 410-418, 422-435, 449-455, 467-510, 515-521, 532-538, 547-563	L:13	251-323; 368-389	4	304
ECs0089	メソージアミノピメラート-付加酵素	7-20, 28-45, 51-66, 81-104, 108-115, 124-137, 149-155, 161-206, 209-214, 222-239, 250-262, 276-282, 309-343, 351-363, 365-386, 405-413, 435-440, 446-454, 458-466, 470-477, 482-492	L:9	235-269	5	305
ECs0152	ヘリカーゼ, ATP-依存性	12-43, 51-60, 65-74, 76-86, 102-108, 110-118, 129-139, 146-160, 164-172, 180-192, 195-208, 212-220, 228-250, 252-267, 271-277, 281-288, 296-313, 344-353, 364-379, 381-387, 394-414, 435-443, 451-460, 468-474, 484-491, 500-510, 541-556, 560-586, 604-618, 635-641, 647-657, 668-705, 715-727, 729-734, 740-745, 760-780, 803-809	C:2	752-825	6	306

【表３】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0153	ペプチドグリカン シンゼターゼ MrcB	16-23, 66-90, 98-110, 125-131, 144-150, 194-200, 213-219, 221-232, 237-256, 263-281, 293-298, 311-318, 326-337, 339-354, 373-389, 396-402, 404-421, 427-439, 441-448, 452-462, 467-479, 508-530, 534-541, 544-550, 562-569, 575-581, 583-592, 595-628, 636-656, 658-672, 674-680, 687-697, 715-721, 731-736, 739-749, 754-761, 771-788, 790-797, 813-824	A:1	623-653	7	307
ECs0155	ヒドロキシメート-依存性 鉄輸送のATP-結合成分	14-42, 51-57, 66-77, 84-96, 103-111, 129-148, 158-193, 198-208, 212-222, 242-262	B:2	31-133	8	308
ECs0156	フェリクロム-鉄輸送 タンパク質 fhuD	4-23, 36-62, 65-84, 98-104, 128-135, 144-161, 175-204, 219-240, 250-264, 266-278, 280-290	C:4	119-152	9	309
ECs0174	リボゾーム 放出因子	13-26, 33-45, 50-60, 75-81, 97-105, 123-131, 138-145, 158-166, 168-177	A:2, B:2	66-170	10	310
ECs0218	IcmF-様 タンパク質	20-26, 35-50, 52-67, 85-100, 106-149, 189-199, 202-208, 217-226, 236-244, 270-294, 310-332, 340-347, 350-356, 364-373, 375-380, 401-428, 438-445, 477-493, 513-548, 555-564, 568-596, 600-612, 650-665, 667-674, 680-687, 696-707, 715-722, 728-764, 779-784, 795-809, 813-820, 837-843, 858-864, 885-891, 894-900, 907-917, 922-935, 941-946, 970-977, 979-986, 1022-1032	C:9	881-924	11	311
ECs0314	仮想 タンパク質	13-21, 48-57, 72-83, 105-119, 125-133, 146-153, 170-177, 221-239, 245-274, 283-292, 299-305, 317-329, 335-343, 358-367, 374-380, 399-407, 430-438, 449-454, 473-479, 483-505, 517-527, 531-537, 554-560, 586-599, 601-616, 623-629, 639-647, 649-654, 658-667, 669-676, 690-709, 714-729	A:1	277-306	12	312
ECs0315	仮想 タンパク質	14-28, 34-40, 45-54, 69-83, 86-100, 116-123, 135-143, 146-161, 168-179, 187-200, 203-225, 237-250, 255-265, 271-292, 298-314	L:3	104-138	13	313
ECs0320	推定 受容体	4-28, 36-42, 78-85, 106-122, 130-135, 144-150, 161-175, 180-190, 194-200, 226-234, 256-265, 274-294, 309-316, 324-333, 373-379, 382-389, 398-404, 407-416, 422-446, 451-462, 530-541	A:1	448-483	14	314

【表４】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0321	推定 酵素	5-50, 53-64, 75-80, 110-116, 119-125, 131-148, 150-156, 192-217, 224-229, 260-267, 275-281, 283-300, 305-310, 323-343, 358-365, 400-406, 422-429, 447-464, 498-503, 512-518, 520-526, 530-537, 552-562, 614-623, 697-703, 705-711, 719-727, 729-743, 745-753, 788-796, 802-810, 813-834	E:14	377-400	15	315
ECs0322	仮想 タンパク質	4-26, 55-61, 64-70, 74-99, 107-119, 128-134, 137-154, 167-178	C:3	108-137	16	316
ECs0336	推定 インベイシン	12-54, 70-76, 117-125, 135-143, 196-202, 205-213, 243-261, 263-269, 278-298, 312-318, 320-326, 334-346, 358-368, 377-389, 396-404, 414-423, 429-438, 448-455, 483-490, 540-549, 557-563, 592-599, 601-609, 622-628, 632-653, 656-692, 695-712, 714-730, 760-766, 775-786, 788-803, 807-814, 820-831, 848-854, 875-886, 892-899, 911-917, 919-925, 927-935, 954-974, 980-992, 1017-1026, 1032-1044, 1074-1079, 1082-1089, 1098-1108, 1115-1120, 1129-1137, 1139-1145, 1161-1170, 1189-1195, 1197-1212, 1219-1225, 1234-1250, 1267-1283, 1302-1318, 1321-1329, 1362-1368, 1377-1388, 1395-1408	A:1	894-924	17	317
ECs0345	推定 鉄-硫黄 タンパク質	58-76, 82-87, 95-103, 107-114, 122-136, 139-148, 150-162, 165-172, 184-190, 203-220, 228-238, 245-258, 260-267, 288-295, 299-328, 333-352, 357-386, 424-429	E:2	2-20	18	318
ECs0453	マルトデキストリン グルコシダーゼ	5-26, 59-66, 68-74, 81-87, 105-116, 122-132, 144-160, 185-212, 217-223, 228-234, 241-252, 269-274, 291-313, 318-326, 335-342, 352-358, 368-375, 397-404, 411-422, 431-439, 458-472, 474-485, 493-499, 509-519, 521-527, 530-558, 563-579, 590-601	G:2	554-596	19	319
ECs0454	仮想 タンパク質	6-12, 18-28, 39-45, 69-102, 120-128, 137-147, 164-170, 173-179, 223-230, 236-254, 265-277, 320-326, 350-368, 376-400, 404-416, 441-448, 462-477	H:15	178-285	20	320

【表５】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0541	仮想 タンパク質	4-19, 21-47, 52-57, 59-73, 79-86, 88-95, 100-108, 114-129, 136-143, 145-151, 176-182, 235-242, 248-258, 273-281, 301-308, 310-316, 329-340, 347-354, 363-380, 384-400, 407-415, 430-441, 469-480, 491-504, 507-526, 530-540, 547-554, 563-579, 609-617, 620-626, 630-636, 643-655, 665-680, 706-714, 718-725, 729-740, 747-754, 756-779, 790-803, 806-816, 818-824, 829-840, 842-853, 862-877, 901-912, 928-939, 941-952, 961-978, 988-999, 1026-1037, 1067-1078, 1080-1087, 1089-1098, 1104-1115, 1117-1124, 1128-1139, 1143-1151, 1155-1176, 1180-1186, 1205-1211, 1218-1224, 1228-1242, 1244-1251, 1258-1278, 1280-1287, 1290-1298, 1304-1326, 1331-1341, 1363-1378, 1392-1399, 1407-1415, 1430-1443, 1445-1454	A:3, D:5	179-265, 1343-1368	21	321
ECS0548	アドヘシン/インベイシン-様 タンパク質	4-24, 31-37, 61-75, 83-89, 94-102, 117-123, 130-143, 184-191, 203-210, 212-228, 270-284, 286-292, 301-307, 312-319, 329-335	H:2	238-319	22	322
ECs0557	輸送系の推定 ATP-結合成分	4-16, 22-35, 39-44, 50-59, 65-73, 86-104, 108-117, 128-137, 139-147, 153-159, 165-171, 185-192, 198-223	E:2	102-120	23	323
ECs0565	推定 転写制御因子 LYSR-型	8-16, 23-30, 32-40, 45-50, 61-68, 81-89, 91-114, 121-129, 131-149, 161-185, 191-200, 217-224, 229-249, 253-262, 266-273, 282-289, 297-303	P:2	265-282	24	324
ECs0594	推定 外膜 タンパク質	10-48, 64-71, 81-88, 100-112, 130-140, 153-170, 177-184, 197-202, 236-250, 266-272, 284-292, 294-300, 306-318, 320-326, 346-357, 379-387, 389-396, 405-416, 424-435, 447-453, 474-483, 501-510, 529-536, 550-568, 582-594, 606-611, 625-631, 633-645, 664-672, 685-692, 703-711, 730-745, 761-775, 782-790, 792-804, 816-825, 827-834, 840-866	P:3	178-193	25	325
ECs0600	バクテリオファージ N4 吸着 タンパク質 NfrA	11-25, 39-57, 69-94, 100-107, 118-155, 158-171, 189-201, 226-233, 236-245, 249-263, 268-277, 287-312, 315-329, 333-342, 351-357, 364-374, 382-388, 399-407, 419-449, 454-471, 486-492, 494-504, 515-541, 547-552, 578-600, 611-623, 625-641, 651-657, 678-692, 699-709, 713-720, 746-752, 772-781, 791-801, 829-844, 880-893, 900-910, 915-923, 936-942, 953-970	C:10, G:6, H:3	88-167, 804-839,	26	326

【表６】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0602	H リピート-関連 タンパク質	6-16, 19-40, 55-61, 67-92, 103-108, 125-142, 154-162, 190-196, 236-247, 257-272, 280-290, 310-320, 331-343, 367-375	E:8	281-297	27	327
ECs0605	Rhs コア タンパク質（伸長）	42-48, 63-116, 151-172, 181-187, 189-196, 200-205, 217-232, 256-261, 288-319, 326-352, 360-374, 380-404, 412-435, 453-466, 474-485, 500-507, 514-519, 525-530, 558-564, 568-582, 590-595, 600-610, 633-640, 666-671, 694-702, 715-722, 730-737, 757-768, 774-785, 820-827, 832-848, 873-878, 883-890, 906-915, 918-930, 937-944, 948-956, 960-966, 970-978, 1023-1040, 1049-1056, 1065-1071, 1085-1090, 1105-1117, 1122-1132, 1165-1171, 1186-1195, 1210-1216, 1309-1342, 1345-1352, 1354-1360, 1375-1385, 1400-1407, 1414-1421, 1430-1439, 1446-1467, 1479-1485, 1522-1530, 1565-1572, 1577-1586, 1596-1608	E:52	717-741	28	328
ECs0689	推定 dnaK タンパク質	5-11, 17-24, 26-32, 36-43, 50-61, 67-73, 91-102, 111-126, 133-148, 154-161, 167-173, 179-195, 208-223, 230-252, 270-286, 292-306, 308-347, 352-371, 373-380, 386-395, 404-410, 418-431, 436-444, 447-460, 463-477, 486-492, 522-533, 545-553	C:9, D:7, E5	36-133	29	329
ECs0776	ペプチドグリカン-関連リポタンパク質	4-23, 68-78, 100-107, 135-149, 152-159	F:15	1-88	30	330
ECs0819	エンドリシン	5-12, 18-27, 35-55, 68-95, 100-109, 117-122, 129-135, 157-162	B:2	37-98	31	331
ECs0855	推定 酵素 BioC	5-52, 64-80, 86-106, 108-155, 175-190, 223-231, 234-248	P:2	53-70	32	332
ECs0872	輸送系の推定 ATP-結合成分	25-46, 59-64, 69-75, 83-90, 93-100, 107-115, 124-135, 151-177, 183-189, 194-206, 209-215, 219-224, 251-263, 267-276, 305-311, 318-327, 332-338, 350-356, 380-396, 406-412, 414-423, 431-437, 453-461, 463-481, 483-491, 505-510, 513-523, 528-545, 568-575	C:2, E:3, G:5, N:4	226-275	33	333
ECs0880	仮想 タンパク質	5-29, 37-43, 47-54, 61-70	E:3	31-65	34	334
ECs0883	鉄輸送体に対する推定 外膜 受容体	10-35, 42-59, 65-70, 76-85, 92-104, 149-155, 184-191, 234-243, 248-259, 268-277, 383-389, 391-398, 410-430, 445-454, 488-504, 518-523, 530-538, 574-590, 615-623, 627-633, 652-660, 662-670, 674-683, 703-714, 720-728, 731-737, 751-757	A:1	547-572	35	335

【表７】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs0931	薬物活性 Aのモジュレーター	5-12, 39-51, 57-64, 67-84, 86-108, 124-130, 138-159, 167-179, 181-202, 226-235	A:1, H:2	133-214	36	336
Ecs0954	推定 エピメラーゼ またはデヒドラターゼ (ORFの外に存在)	12-20, 29-40, 57-77, 79-88, 97-103, 111-117, 119-137, 174-200, 202-218, 221-229, 231-238, 240-246, 254-264, 266-280, 296-308, 321-331	A:2	23-54	37	337
ECs0987	推定 ギ酸 輸送体 FocA	7-17, 19-54, 66-101, 114-133, 146-182, 193-210, 219-226, 232-238, 244-250, 253-261, 266-279	C:4	1-31	38	338
ECs1044	仮想 タンパク質	4-11, 17-32, 38-58, 68-111, 113-130, 132-186, 200-212, 219-227, 240-249, 256-265, 270-278, 285-305, 311-317, 328-341, 343-351, 373-386, 389-414, 419-433, 439-504, 510-535, 553-564, 588-594, 599-604, 609-618, 620-631, 635-657, 664-670, 684-703, 705-717	A:1	661-695	39	339
ECs1140	仮想 タンパク質	5-33, 67-78, 122-129, 141-150, 172-185, 201-209, 217-223, 235-252, 289-295, 303-316, 355-368, 383-389, 398-406, 426-437, 445-451, 459-467, 479-496, 512-517, 523-530, 535-562, 577-584, 590-605, 610-616, 618-632, 644-654, 663-669, 680-688	E:2,	70-85, 271-403	40	340
ECs1392	仮想 タンパク質	4-53, 55-62	E:2	59-71	41	341
ECs1433	仮想 タンパク質	26-38, 43-63, 67-76, 78-98, 105-112, 115-121, 132-144, 148-153, 179-184, 194-203, 239-245, 261-278, 282-315	G:3	231-283	42	342
ECs1462	RNase E	13-22, 24-30, 49-61, 65-72, 90-97, 99-105, 115-131, 152-160, 165-171, 176-188, 202-221, 231-250, 255-274, 280-286, 288-296, 331-337, 339-347, 350-358, 374-385, 391-408, 418-427, 438-453, 468-476, 482-490, 497-506, 526-532, 534-583, 696-702, 713-719, 730-748, 750-758, 762-776, 802-808, 825-857, 864-950, 963-1004, 1015-1023, 1046-1058	C:1, D:6	571-665	43	343
ECs1638	マイナーテイル タンパク質	5-13, 18-24, 29-45, 51-58, 78-85, 87-94, 109-117, 122-128, 146-161, 175-189	P:3	1-83	44	344
ECs1643	尾部長 メジャー タンパク質 前駆体	5-17, 40-46, 50-65, 73-86, 89-98, 114-139, 151-157, 165-173, 186-195, 197-213, 215-227, 245-260, 310-315, 364-369, 405-415, 428-436, 456-464, 471-482, 507-514, 518-531, 539-565, 648-654, 681-687, 690-707, 720-731, 743-756, 764-771, 801-806, 815-828, 830-836	B:9,	204-283, 287-363	45	345

【表８】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs1646	テイルアセンブリー タンパク質	6-27, 33-40, 62-78, 83-89, 91-99, 102-109, 115-134, 150-156, 160-170, 172-204, 233-244	E:2	109-127	46	346
ECs1650	推定 テイル繊維 タンパク質	4-11, 17-25, 31-38, 55-80, 105-113, 115-123, 160-171, 195-201, 210-222, 254-264, 290-296, 301-310, 315-321, 329-334, 349-358, 377-394, 403-409, 424-432, 452-460, 466-474, 480-495, 510-516, 527-539, 554-562, 568-579, 587-592, 599-608, 627-635, 637-646, 661-668, 702-709, 723-736, 744-766, 768-778, 785-802, 815-821, 828-835, 862-868, 876-888, 892-906, 908-918, 921-950	A:3, M:2	192-275, 394-430	47	347
ECs1736	仮想 タンパク質	18-26, 33-78, 80-87, 120-128, 141-182, 184-208, 251-257, 269-300, 305-311	C:2	208-230	48	348
ECs1752	エネルギートランスデューサー TonB	11-72, 84-91, 99-109, 112-120, 143-155, 162-183, 188-197, 222-231	M:24, H:7,	30-176	49	349
ECs1905	推定 カルボキシペプチダーゼ	4-17, 41-56, 61-67, 74-109, 142-149, 158-185, 193-210, 216-236, 241-249	G:7, N:5	84-162	50	350
ECs2026	メチル・受容 走化性 タンパク質 III	8-45, 135-140, 176-182, 189-196, 206-216, 218-235, 260-269, 272-278, 307-313, 331-344, 352-359, 371-395, 403-414, 416-422, 426-438, 451-470, 478-484, 493-502, 504-511, 514-525, 527-534	H:2	104-180	51	351
ECs2036	仮想 タンパク質	6-25, 49-59, 65-94, 107-115, 117-124, 135-151, 176-185, 203-209	G:8	145-173	52	352
ECs2037	仮想 タンパク質	5-15, 46-56, 58-81, 83-111, 118-138, 146-158, 165-175	G:4	9-46	53	353
ECs2044	推定 輸送 タンパク質	7-15, 36-43, 54-60, 65-73, 88-94, 107-113, 122-128, 134-141, 162-171, 182-216, 218-235, 249-258, 266-278, 290-301, 308-338, 362-368	A:3	100-141	54	354
ECs2048	推定 アルデヒド デヒドロゲナーゼ	4-14, 19-24, 27-36, 38-51, 59-73, 90-96, 102-121, 138-150, 157-174, 176-202, 212-225, 229-241, 250-258, 261-268, 279-291, 293-310, 319-338, 358-368, 371-389, 393-398, 404-413, 416-433, 435-442, 458-471	L:3	327-355	55	355
ECs2062	H リピート-関連 タンパク質	10-15, 32-49, 61-69, 97-103, 128-134, 143-154, 164-179	E:8	99-124	56	356
ECs2091	推定 ヘミン結合 リポタンパク質	6-37, 40-48, 56-68, 108-127, 135-141, 145-163, 170-179, 207-216, 224-234, 238-244, 249-261, 266-283, 352-363, 371-378, 380-392, 447-454, 468-489, 497-503, 505-510	A:1	434-465	57	357

【表９】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs2099	推定 ペプチダーゼ	6-33, 46-68, 78-84, 120-131, 135-142, 183-188, 201-219, 227-233, 236-244, 246-252, 282-295, 307-315, 335-350, 392-399, 409-414, 427-433, 435-447, 468-482, 487-494, 500-506, 529-537, 543-550, 555-575, 577-584, 606-611, 619-625, 637-651, 682-711, 713-727, 729-738, 756-764, 783-795, 801-815, 817-830, 833-847, 861-890, 898-904, 909-928	E:2	406-428	58	358
ECs2178	推定 頭-尾連結 タンパク質	7-17, 36-53	P:14	41-65	59	359
ECs2330	推定 アミノトランスフェラーゼ	4-10, 17-24, 28-34, 42-49, 55-61, 70-106, 112-127, 135-142, 154-172, 178-184, 187-201, 213-219, 225-230, 235-246, 253-260, 267-302, 318-331, 339-353, 363-373, 376-387	N:2	258-268	60	360
ECs2362	おそらく ATP-依存性 ヘリカーゼ Lhr	8-17, 29-43, 45-52, 58-69, 87-100, 102-111, 148-163, 172-187, 190-208, 210-227, 232-239, 245-253, 258-263, 286-299, 313-334, 346-362, 373-388, 391-411, 425-430, 434-446, 457-489, 496-502, 518-524, 537-546, 555-560, 602-610, 637-646, 676-689, 698-704, 706-742, 750-778, 780-791, 806-842, 864-879, 881-888, 890-899, 901-908, 910-921, 941-947, 953-959, 967-980, 990-995, 1000-1061, 1073-1079, 1081-1092, 1096-1118, 1121-1185, 1195-1209, 1219-1232, 1237-1243, 1250-1274, 1276-1282, 1302-1317, 1324-1333, 1339-1344, 1349-1361, 1370-1376, 1406-1413, 1415-1427, 1433-1450, 1453-1469, 1473-1478, 1482-1495, 1509-1517, 1519-1526	G:6	611-689	61	361
ECs2364	推定 リポタンパク質	7-29, 74-83, 101-107, 115-124, 127-142, 166-184, 209-215, 222-232, 245-252, 255-262	E:2	40-60	62	362
ECs2389	輸送系の推定 ATP-結合成分	4-14, 16-32, 42-47, 65-71, 82-109, 128-145, 158-171, 177-191, 197-228, 230-236	C:2	138-167	63	363

【表１０】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs2394	推定 オキシダーゼ	4-22, 47-59, 61-71, 76-82, 96-103, 119-146, 165-172, 174-188, 191-202, 214-232, 240-247, 267-273, 278-293, 303-323, 326-340, 348-353, 365-387, 389-398, 405-411, 416-421, 423-451, 453-480, 482-495, 507-512, 518-529, 537-545, 563-570, 581-587, 591-597, 611-624, 626-634, 637-647, 671-692, 694-725, 735-742, 747-768, 786-825, 859-875, 887-894, 897-909, 915-938, 943-954, 967-976, 984-1001, 1006-1015	D:7	943-1016	64	364
ECs2467	NADP-特異的 グルタミン酸 デヒドロゲナーゼ	4-14, 24-34, 47-69, 81-90, 98-112, 144-153, 161-169, 189-196, 202-208, 213-220, 243-249, 256-262, 265-271, 279-285, 299-307, 310-324, 326-345, 356-369, 397-416, 424-429, 432-441	G:23, N:5	361-403	65	365
ECs2491	ムレイン-合成 ホロ酵素の形成における推定 足場タンパク質	4-22, 27-40, 44-54, 77-91, 112-127, 155-161, 196-207, 210-216, 228-234	P:3	171-210	66	366
ECs2527	マンノース特異的 PTS 酵素 IIAB	4-9, 14-23, 50-56, 59-68, 77-102, 111-120, 126-152, 161-167, 174-180, 189-202, 204-228, 237-245, 259-266, 278-285, 300-309	C:4	113-157	67	367
ECs2540	ペニシリン結合 タンパク質 3に対するカルボキシ末端 プロテアーゼ	6-26, 31-37, 41-47, 62-69, 71-93, 106-119, 126-136, 167-180, 196-202, 210-216, 242-254, 258-264, 272-286, 292-298, 300-309, 312-322, 346-352, 354-380, 385-392, 401-420, 434-449, 451-459, 465-473, 497-514, 555-562, 566-574, 604-612, 642-648, 657-669	Q:7	517-643	68	368
ECs2662	フラゲリン	23-35, 71-77, 94-100, 134-140, 157-163, 185-191, 228-237, 255-265, 269-283, 310-315, 334-340, 366-392, 395-400, 404-411, 423-428, 434-445, 451-458, 468-478, 496-508, 512-519, 558-563, 565-582	B:2, D:3, H:12	11-149, 507-577	69	369
ECs2670	仮想 タンパク質	14-20, 35-48, 53-63, 71-77, 95-101, 114-121, 123-130, 144-151, 153-160, 162-170, 187-197, 201-211	G:4	23-52	70	370
ECs2676	鞭毛フック-基底小体 複合体 タンパク質 FliE	7-17, 24-44, 63-70, 88-99	G:7, L:3, N:4, P:6	1-78	71	371
ECs2699	DNA シトシン メチラーゼ	21-39, 46-53, 68-96, 107-113, 118-124, 126-135, 158-185, 196-202, 204-213, 219-226, 246-253, 267-275, 277-285, 299-317, 319-338, 404-410, 421-428, 435-463	L:12, P:11	92-170, 178-199	72	372

【表１１】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
Ecs2776	仮想 タンパク質	28-43, 47-55, 59-68, 72-79, 106-112, 121-139, 151-160, 168-175, 177-183, 194-212, 223-229, 232-248, 254-263, 270-276, 317-323, 331-338, 342-356, 363-369, 378-391, 415-424, 432-441, 443-456, 464-470, 499-505, 521-527, 534-552, 586-599, 624-634, 639-647, 651-667, 685-690, 694-702, 711-731, 733-744, 752-776, 784-791, 801-807, 837-859, 879-890, 906-914, 918-924, 926-940, 945-958, 965-971, 980-1002, 1010-1016, 1018-1028, 1034-1044, 1046-1053, 1065-1075, 1079-1092, 1095-1104, 1125-1142, 1154-1162, 1176-1181, 1194-1207, 1233-1244, 1252-1261, 1267-1274, 1283-1288, 1318-1324, 1327-1342	E:2, L:5	403-455	73	373
ECs2865	仮想 タンパク質	17-25, 32-77, 82-91, 100-128, 163-169, 189-207, 211-218, 227-232, 239-245, 255-260, 278-300, 311-325, 342-356, 382-390, 393-401, 416-460, 467-487, 491-497, 505-512, 516-532, 551-565, 568-575, 594-601, 610-632, 638-643, 647-670, 672-685, 699-710, 712-726	H:7	290-399	74	374
ECs2882	推定 膜 タンパク質	4-39, 56-73, 107-128, 134-142, 144-153, 155-183, 198-203, 205-212, 215-223, 232-244, 248-265, 273-292, 294-301, 304-311, 322-329, 338-343, 369-378, 397-404, 408-416, 420-426, 436-443	E:14	177-199	75	375
ECs3019	ベータ-D-グルコシド グルコヒドロラーゼ	4-22, 25-31, 35-41, 53-61, 74-83, 101-145, 157-162, 199-216, 247-257, 266-276, 282-289, 291-298, 306-313, 324-335, 345-353, 360-368, 392-400, 404-421, 432-445, 455-462, 478-486, 494-499, 501-511, 525-551, 554-561, 581-588, 600-613, 637-661, 669-676, 684-697, 699-705, 720-730, 746-751	M:4, Q:2	393-543	76	376
ECs3081	輸送系の推定 ATP-結合成分	11-25, 65-79, 89-97, 106-112, 115-121, 126-132, 134-141, 218-230, 255-260, 287-294, 304-309, 328-334, 339-345, 347-363, 366-382, 421-428, 457-463, 471-477, 484-492, 504-511, 513-518, 547-554, 559-572, 598-604, 617-628, 641-647, 658-665, 691-696, 701-714, 744-751, 760-770, 774-780, 792-801, 805-817	C:6	635-686	77	377

【表１２】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs3103	仮想 タンパク質	5-25, 31-39, 72-79, 93-102, 104-110, 122-132, 138-146, 157-189, 192-198, 205-214, 226-233, 240-248, 269-275, 282-298, 304-310, 313-327, 342-348	A:2	74-108	78	378
ECs3111	推定 膜 タンパク質	7-34, 44-50, 54-64, 90-99, 101-106, 111-123, 156-175, 182-212, 224-232, 235-247, 249-264, 266-273, 306-321, 326-333, 343-351, 359-365, 370-403, 424-455, 466-477, 481-495, 503-511, 516-531, 534-543, 555-573, 578-600, 638-650, 657-671, 677-682, 686-692, 698-710, 721-729, 732-741, 752-763, 773-784, 786-809, 816-821, 829-849, 885-894, 911-920, 931-940, 942-949, 954-962, 979-986, 988-995, 1007-1016, 1034-1039, 1060-1065, 1076-1093, 1131-1137, 1144-1152, 1160-1165, 1170-1181, 1186-1196, 1220-1260, 1271-1280, 1287-1295, 1318-1328, 1346-1356, 1361-1367, 1378-1392, 1401-1407, 1412-1420, 1426-1443, 1478-1489, 1491-1499, 1501-1525	C:3	1352-1387	79	379
ECs3114	DNA ジャイレース, サブユニット A, 型 II トポイソメラーゼ	18-53, 64-93, 95-105, 124-135, 143-148, 155-161, 163-171, 184-198, 238-245, 258-271, 273-284, 287-292, 302-310, 312-320, 322-341, 349-365, 377-403, 407-414, 417-423, 444-453, 455-469, 471-495, 503-511, 536-557, 579-586, 588-609, 619-626, 632-638, 643-649, 656-663, 669-680, 682-688, 699-714, 729-739, 755-761, 768-776, 781-793, 801-815, 821-826, 833-842, 863-869	D:37	7-84	80	380
ECs3126	嫌気的 sn-グリセロール-3-ホスファート デヒドロゲナーゼ Ia	8-15, 24-40, 51-65, 78-89, 102-111, 117-154, 164-177, 181-192, 198-209, 216-222, 230-237, 241-248, 254-268, 285-293, 298-321, 331-338, 366-373, 379-389, 392-415, 429-439, 441-451, 453-459, 471-486, 489-501, 524-535	G:10	1-26	81	381
ECs3137	仮想 タンパク質	10-18, 26-38, 48-54, 60-69, 77-83, 88-95, 119-126, 133-169, 172-185, 193-206, 214-225, 236-250, 255-261, 269-275, 278-301, 320-329, 336-341, 345-353, 356-369, 389-397	C:4	64-88	82	382
ECs3205	細胞分裂 タンパク質	27-32, 37-50, 68-82, 84-108, 134-145, 147-154, 162-170, 172-182, 194-200, 205-224, 232-270, 293-299, 312-328	A:2	86-134	83	383

【表１３】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs3213	コリスミ酸 シンターゼ	7-13, 18-44, 64-74, 81-86, 94-104, 134-148, 153-159, 174-183, 204-225, 228-243, 248-255, 283-295, 297-303, 320-347	C:2	100-141	84	384
ECs3221	推定 外膜 タンパク質	4-27, 36-42, 55-62, 64-73, 92-106, 112-118, 120-127, 135-154, 170-179, 242-257, 270-277, 286-325, 335-341, 359-365, 381-387, 410-440, 470-478, 520-528, 543-553, 575-582, 603-612, 617-623, 628-649, 657-663, 685-691, 693-699, 703-708, 712-719, 740-747, 755-763, 766-782, 800-809, 811-833, 835-851, 856-862, 864-876	F:1	344-369	85	385
ECs3225	推定 アシルトランスフェラーゼ	4-10, 15-24, 26-53, 55-71, 78-83, 90-113, 128-148, 156-163, 165-179, 203-213, 228-239, 250-259, 277-285, 292-314, 322-330, 334-340, 345-360, 381-396, 404-409, 416-427	A:1	204-232	86	386
ECs3264	仮想 タンパク質	4-17, 21-30, 42-49, 56-63, 67-73, 78-87, 92-99, 105-111, 122-130, 151-160, 168-197, 209-226, 243-276, 286-293, 295-301, 306-319, 322-332, 335-342	N:2	104-126	87	387
ECs3265	推定 ペプチダーゼ	4-10, 12-23, 28-34, 37-60, 65-84, 97-103, 113-127, 135-143, 182-187, 200-223, 227-233, 236-271, 274-279, 282-287, 293-299, 314-329, 334-358	M:7, Q:21	300-362	88	388
ECs3322	仮想 タンパク質	20-32, 37-46, 48-65, 75-83, 86-95, 121-133, 138-151, 183-190, 199-205, 216-227	A:2, G:7	1-38	89	389
ECs3330	推定 オキシドレダクターゼ Fe-S サブユニット	9-25, 29-48, 50-100, 102-126, 131-149, 167-173, 210-217, 224-256, 259-270, 275-292, 295-301, 308-313, 319-335, 337-359, 362-382, 393-423, 436-449, 468-476, 481-487, 492-500, 526-534, 537-548, 560-567, 569-579, 590-598, 604-613, 629-636, 644-656	A:3,	506-577	90	390
ECs3378	推定 膜 タンパク質	25-45, 53-78, 80-102, 116-128, 161-167, 180-186, 193-219, 235-258, 261-268, 291-318	P:10	214-233	91	391

【表１４】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs3386	仮想 タンパク質	4-18, 25-31, 33-39, 47-53, 64-92, 97-106, 123-129, 134-146, 165-171, 173-190, 192-213, 226-239, 251-273, 283-298, 316-324, 339-345, 350-356, 361-376, 400-408, 418-440, 444-451, 476-481, 505-516, 524-542, 555-563, 581-594, 607-629, 634-641, 647-670, 711-719, 728-738, 755-765, 772-780, 800-815, 822-833, 842-852, 860-865, 874-880, 891-913, 926-938, 941-946, 961-978, 984-990, 1013-1024, 1052-1092, 1099-1111, 1120-1140, 1153-1168, 1170-1190, 1193-1211, 1221-1233, 1253-1264, 1268-1274, 1283-1289, 1295-1300, 1303-1327, 1338-1351, 1362-1368, 1391-1396, 1403-1416, 1429-1436, 1471-1477, 1483-1513, 1526-1555, 1585-1591, 1596-1630, 1632-1639	A:2	299-326	92	392
ECs3414	推定 LACI-型 転写制御因子	10-25, 34-54, 57-67, 77-96, 111-121, 127-139, 151-157, 161-179, 183-198, 201-219, 233-239, 247-252, 268-276, 283-294, 299-309, 319-324	G:3, H:6	156-268	93	393
ECs3415	仮想 タンパク質	6-28, 34-45, 64-79, 88-95, 98-115, 120-141, 159-167, 174-179, 186-192, 198-208, 216-225, 232-246, 248-273, 275-283, 291-299, 304-316, 370-381, 386-393, 401-417, 421-445, 460-468, 470-487, 497-509, 511-535, 542-558, 564-574, 603-609, 619-648, 661-675, 682-694, 720-738, 742-759, 762-788, 793-805, 825-851, 885-893, 898-906, 918-935, 941-953, 971-978, 986-993, 1001-1017, 1019-1026, 1050-1070, 1072-1089, 1097-1102, 1107-1121	C:4	934-1003	94	394
ECs3431	RecO タンパク質	6-13, 31-38, 47-60, 71-102, 107-124, 128-155, 173-180, 213-220	N:3, P:10	202-243	95	395

【表１５】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs3515	輸送系の推定 ATP-結合成分	4-38, 49-71, 75-85, 110-115, 168-173, 202-210, 221-228, 240-245, 258-264, 302-316, 348-362, 386-391, 456-462, 474-483, 494-499, 511-516, 523-528, 533-539, 549-557, 579-585, 587-593, 618-625, 627-634, 654-660, 664-670, 682-688, 697-702, 729-735, 783-793, 804-812, 817-829, 862-868, 908-920, 954-960, 1000-1006, 1008-1031, 1044-1050, 1069-1077, 1079-1084, 1097-1118, 1139-1146, 1152-1158, 1165-1176, 1181-1186, 1201-1213, 1261-1267, 1272-1280, 1282-1289, 1358-1364, 1373-1382, 1390-1400, 1443-1450, 1497-1505, 1530-1552, 1560-1568	A:2, C:1, F:7, L:26, M:6, P:4, Q:13	454-483, 1142-1349	96	396
ECs3597	L-イソアスパラギン酸 タンパク質 カルボキシルメチルトランスフェラーゼ	4-13, 20-34, 47-53, 58-65, 76-82, 89-106, 139-160, 165-182, 191-205	L:2	10-41	97	397
ECs3736	仮想 タンパク質	31-42, 59-75, 91-102, 104-123, 147-153, 172-184, 193-206, 257-266, 306-316, 318-329	G :6	4-34	98	398
ECs3745	推定 デアセチラーゼ	5-14, 26-35, 38-45, 54-60, 63-79, 121-127, 137-145, 152-162, 167-173, 175-183, 191-202, 218-228, 238-263, 278-295, 303-316, 320-335, 337-345, 359-365, 382-400	L:2, P:2	64-148	99	399
ECs3811	仮想 タンパク質	4-17, 31-39, 46-61, 68-73, 76-97, 128-139, 150-156, 166-172, 174-182, 184-215, 219-225, 238-245, 249-262	C:2	187-223	100	400
ECs3821	DNA-特異的 エンドヌクレアーゼ I	4-23, 30-41, 44-53, 58-70, 82-91, 107-114, 122-129, 148-155, 201-207, 223-232	G:2	1-69	101	401
ECs3824	仮想 タンパク質	4-16, 28-41, 44-52, 60-66, 73-82, 92-101, 108-114, 133-138, 145-155, 177-185, 194-202	A:3	89-130	102	402
ECs3827	推定 タンパク質 輸送	4-9, 21-39, 72-78, 82-88, 99-131, 136-143, 151-162, 164-187, 189-204, 208-216, 223-229, 232-240, 246-256, 269-283, 288-299, 311-321, 328-335	E:2, G:2, P:3	209-237	103	403
ECs3832	推定 アルファヘリックス鎖	4-14, 36-48, 66-73, 75-89, 95-103, 115-123, 128-133, 140-145, 151-158, 165-176, 178-188, 224-254, 267-278, 289-297, 302-311	F:1	178-262	104	404
ECs3836	仮想 タンパク質	19-25, 55-70, 76-82, 88-107, 114-129, 136-145, 154-177, 205-219, 227-233	P:20, L:3	1-35	105	405

【表１６】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs3843	インテグラーゼ	26-33, 39-45, 50-62, 76-85, 87-101, 116-131, 142-152, 154-186, 193-199, 201-217, 221-243, 266-272, 281-298, 324-330, 335-342, 345-355, 375-383, 407-413	C:4, H:5, P:3	254-315, 323-407	106	406
ECs3923	外膜 チャンネル TolC	4-22, 27-36, 60-69, 90-98, 107-113, 117-123, 127-134, 137-151, 154-161, 169-178, 185-192, 202-208, 214-223, 230-239, 245-255, 266-275, 307-317, 323-337, 339-353, 361-379, 385-391, 393-401, 415-422, 424-429, 434-442, 444-449, 470-480	C:5	358-400	107	407
ECs3937	仮想 タンパク質	4-25, 31-42, 83-101, 109-123, 127-136, 139-145, 154-166, 169-182, 194-201, 210-220, 226-237, 251-275, 277-304, 309-329, 341-362, 367-372, 377-393, 400-406	N:5	223-239	108	408
ECs3951	仮想 タンパク質	4-22, 29-34, 37-44, 48-78, 98-110, 127-142, 144-156, 158-165	C:2	59-127	109	409
ECs4037	仮想 タンパク質	4-12, 14-20, 27-34, 39-47, 51-67, 69-81, 89-97, 105-119, 121-133, 140-149, 151-161	L:4	67-105	110	410
ECs4041	推定 酵素	6-19, 25-35, 43-48, 56-69, 73-93, 137-146, 152-161, 164-207, 212-229, 236-241, 244-250, 273-288, 292-299, 314-324	E:3, N:2	259-291	111	411
ECs4049	タンパク質 鎖 開始因子 IF-2	17-24, 34-40, 78-85, 227-233, 294-315, 327-335, 345-351, 354-359, 363-368, 388-403, 405-411, 413-419, 425-434, 462-472, 480-500, 528-536, 542-560, 566-573, 579-589, 593-606, 614-646, 651-658, 663-669, 686-726, 734-747, 754-778, 787-806, 809-825, 827-839, 876-887	D:3, M:45, Q:7	80-214	112	412
ECs4051	仮想 タンパク質	4-9, 15-29, 38-43, 50-81, 83-96, 98-108, 116-122, 136-143	E:3	133-148	113	413
ECs4061	D-アラニル-D-アラニン カルボキシペプチダーゼ	5-79, 98-105, 133-146, 158-182, 189-207, 213-225, 231-252, 272-278, 283-303, 312-317, 333-346, 361-367, 370-379, 387-419, 421-433, 439-453, 460-468	N:2	132-153	114	414
ECs4079	仮想 タンパク質	9-29, 35-40, 49-63, 69-76, 110-134, 141-147, 160-169	C:2	63-101	115	415
ECs4084	仮想 タンパク質	4-9, 13-20, 25-43, 50-56, 75-86, 102-115, 120-126, 128-135, 139-145, 161-166, 170-189, 202-210, 212-219, 221-232, 240-248, 252-264	N:3, H:5	54-161, 256-285	116	416

【表１７】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs4091	グルタミン酸 シンターゼ ラージ サブユニット	7-17, 19-33, 44-51, 56-70, 74-79, 85-93, 96-102, 110-117, 124-132, 140-148, 157-176, 204-248, 256-269, 289-306, 318-324, 331-339, 377-382, 389-397, 399-411, 413-420, 424-432, 436-441, 462-469, 499-506, 522-547, 549-563, 569-575, 578-594, 609-614, 621-630, 637-646, 652-685, 688-711, 713-724, 739-744, 752-783, 793-799, 811-823, 825-841, 846-855, 861-868, 874-886, 895-907, 935-966, 977-1024, 1026-1035, 1037-1055, 1063-1091, 1094-1103, 1105-1119, 1128-1149, 1160-1173, 1182-1194, 1210-1222, 1227-1234, 1244-1258, 1275-1285, 1293-1300, 1316-1322, 1336-1354, 1357-1364, 1367-1372, 1386-1392, 1403-1411, 1424-1430, 1439-1456, 1458-1469, 1485-1504	B:2, L:2	1018-1052, 1134-1262	117	417
ECs4147	デヒドロシキミ酸 レダクターゼ	4-30, 32-42, 59-65, 78-88, 104-127, 132-147, 158-171, 181-187, 195-214, 220-226, 238-269	D:2	6-90	118	418
ECs4174	50S リボゾーム サブユニット タンパク質 L24	10-16, 25-53, 64-74	H:6	1-83	119	419
ECs4198	FKBP-型 ペプチジル-プロリル シス・トランス イソメラーゼ	4-29, 48-57, 75-86, 99-113, 146-155, 164-174, 190-201, 215-234, 236-251	Q:2	101-185	120	420
ECs4216	亜硝酸 レダクターゼ (NAD(P)H) サブユニット	4-9, 32-56, 58-67, 71-81, 90-95, 97-105, 112-118, 124-132, 138-144, 147-167, 170-177, 211-217, 231-241, 250-258, 260-272, 274-282, 289-296, 299-309, 319-331, 344-350, 356-362, 368-377, 381-394, 399-406, 412-430, 432-450, 459-473, 486-503, 508-515, 520-548, 564-570, 581-587, 616-623, 628-635, 638-660, 678-684, 691-696, 703-709, 716-723, 760-772, 787-795, 835-844	N:20	177-207	121	421
ECs4233	推定 輸送 タンパク質	5-43, 46-81, 88-95, 137-142, 163-191, 195-203, 210-235, 241-254, 256-276, 280-288, 292-305, 307-313, 317-333, 335-343, 347-353, 357-363, 372-381, 384-389, 399-409	L:3, M:2, P:5	58-179	122	422
ECs4249	仮想 タンパク質	26-32, 38-44, 68-75, 85-100, 104-114, 126-132, 140-150, 153-164, 175-193, 200-209, 218-224, 226-232, 243-249, 251-260, 275-293, 304-329, 335-353, 364-479, 485-490, 500-512, 514-523, 532-556, 577-589, 622-628, 631-653, 656-678	A:1, H:3	542-627, 691-724	123	423

【表１８】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs4258	4-アルファ-グルカノトランスフェラーゼ	8-22, 25-30, 46-62, 67-73, 98-103, 105-114, 120-141, 144-153, 168-175, 181-193, 198-204, 208-227, 235-242, 249-258, 281-288, 291-306, 327-336, 340-361, 368-380, 389-409, 417-426, 428-435, 442-453, 468-486, 488-496, 498-509, 511-523, 540-553, 566-579, 587-603, 629-636, 677-682	G:5	170-207	124	424
ECs4337	仮想 リポタンパク質	9-25, 41-61, 68-75, 81-102, 106-141, 158-165, 173-191	A:1	32-53	125	425
ECs4346	ニッケル 輸送系のATP-結合 タンパク質	7-26, 28-37, 43-58, 67-79, 92-99, 103-111, 118-128, 130-139, 152-165, 170-186, 192-214, 216-223, 225-251	C:2	95-122	126	426
ECs4347	ニッケル 輸送系のATP-結合 タンパク質	4-16, 21-36, 38-47, 54-64, 92-103, 117-126, 134-155, 157-200, 202-223, 246-262	L:5, P:2, Q:2	70-163	127	427
ECs4410	推定 オキシドレダクターゼ サブユニット	30-38, 45-51, 75-90, 93-114, 119-127, 134-143, 151-159, 166-180, 189-207, 217-222, 230-239, 267-276, 283-292, 324-350, 374-386, 392-403, 409-416, 418-424, 451-458, 466-477, 483-494, 501-509, 521-528, 540-549, 556-561, 573-579, 581-588, 621-626, 628-636, 654-661, 695-701, 711-717, 734-743, 751-757, 764-771, 789-798, 832-837, 860-867, 869-883, 911-917, 942-950, 958-964, 966-981, 992-999	A:6, H:3	44-131, 484-615	128	428
ECs4412	仮想 タンパク質	5-14, 27-42, 48-67, 71-83, 85-91, 105-112, 114-135, 139-147, 159-165, 169-185, 188-195, 199-208, 212-221, 231-253, 264-272, 275-282, 290-303, 309-319, 324-331, 340-358, 380-405, 419-425, 438-444, 450-463, 468-477, 497-514, 520-533, 549-556, 568-574, 617-626, 637-643, 661-668, 674-684, 705-713, 718-733, 735-775	L:2	541-569	129	429
ECs4413	推定 セルロース シンターゼ	13-19, 21-32, 45-69, 79-87, 90-109, 140-148, 156-208, 215-232, 243-274, 276-284, 288-298, 301-316, 339-347, 369-384, 405-412, 430-437, 445-457, 464-470, 475-483, 490-509, 517-524, 532-591, 609-628, 647-677, 681-709, 731-740, 752-767, 770-781, 787-793, 798-807, 825-836, 839-869	C:3	104-137	130	430

【表１９】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs4480	仮想 タンパク質	4-10, 33-44, 73-78, 93-101, 123-129, 135-165, 201-214, 251-261, 268-274, 285-292, 316-322, 328-336, 342-350, 353-360, 374-387, 391-399, 401-406, 417-425, 437-443, 447-454, 511-522, 530-535, 727-737, 762-774, 781-787, 803-809, 827-838, 852-859, 877-883, 901-907, 910-918, 951-956, 996-1002, 1071-1079, 1086-1096, 1098-1104, 1106-1119, 1129-1135, 1142-1148, 1155-1161, 1167-1185, 1199-1205, 1224-1232, 1242-1251, 1279-1287, 1293-1299, 1305-1321, 1372-1396, 1426-1435, 1467-1473, 1479-1492, 1526-1533, 1548-1558, 1578-1585	L: 2	1520-1553	131	431
ECs4629	仮想 タンパク質	4-10, 36-45, 56-92, 108-114, 125-133, 137-146, 156-162, 164-186, 194-203, 225-234, 242-251, 272-283, 285-306, 310-315, 322-330, 358-371, 373-379, 389-396	C:2, L:19	95-189	132	432
ECs4674	膜-結合 ATP シンターゼ ベーター-サブユニット AtpD	4-32, 38-46, 66-83, 88-95, 110-118, 123-141, 169-180, 200-208, 217-225, 237-245, 247-261, 263-272, 275-282, 291-302, 310-338, 345-353, 360-369, 371-378, 386-394, 398-413, 416-422, 437-448	A:1	51-81	133	433
ECs4691	D-リボース 高親和性 輸送体のATP-結合成分	4-10, 12-38, 59-64, 81-97, 122-132, 136-142, 149-165, 180-187, 192-199, 205-216, 222-228, 244-251, 255-274, 280-286, 294-320, 327-333, 339-346, 353-359, 372-385, 402-408, 413-420, 433-440, 443-453, 456-461, 464-472, 483-495	E:2, N:4	14-27	134	434
ECs4725	推定 シトクローム	4-40, 42-56, 59-73, 76-110, 115-128, 132-139, 148-170, 174-195, 197-207, 214-220, 222-236, 238-246, 252-283, 291-326, 334-413	E:6	239-261	135	435
ECs4761	ウリジン ホスホリラーゼ	4-11, 18-26, 31-47, 59-68, 74-92, 98-144, 149-158, 173-180, 200-210, 216-223, 239-250	C:5	18-66	136	436
ECs4762	推定 アルファヘリックス鎖	4-30, 42-52, 59-67, 70-76, 80-86, 138-147, 154-159, 206-217, 226-232, 240-248, 250-257, 259-265, 280-294, 299-326, 328-334, 340-355, 393-398, 415-422, 440-447, 452-458	E:3	375-452	137	437
ECs4784	推定 GTP-結合 タンパク質	4-12, 20-31, 43-49, 100-118, 121-138, 141-148, 153-161, 167-177, 206-213, 225-231, 235-240, 256-267, 277-287, 301-322, 325-333, 336-360, 381-388, 400-415, 447-452, 459-472	N:2	55-75	138	438

【表２０】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs4860	必須 細胞分裂 タンパク質	4-10, 29-56, 93-99, 119-124, 133-140, 159-171, 187-195, 200-214, 221-232, 249-255, 263-271, 285-291, 310-316	M:31	61-198	139	439
ECs4901	パントテン酸 キナーゼ	9-15, 48-65, 72-79, 87-102, 104-115, 118-124, 126-138, 153-185, 188-207, 212-239, 257-265, 297-304, 306-313	H:9	1-54	140	440
ECs4910	RNA ポリメラーゼ ベータサブユニット	18-38, 48-62, 68-107, 143-158, 167-181, 193-198, 205-213, 220-231, 239-245, 258-264, 279-300, 308-314, 318-328, 343-354, 360-367, 425-433, 465-474, 496-505, 508-514, 529-536, 545-562, 572-580, 587-593, 595-609, 612-618, 627-637, 642-649, 652-673, 688-693, 696-701, 707-736, 748-754, 766-776, 779-786, 791-797, 815-825, 830-842, 857-865, 868-876, 880-887, 898-905, 911-923, 925-936, 961-983, 1011-1018, 1043-1059, 1073-1079, 1093-1104, 1110-1116, 1135-1144, 1146-1163, 1183-1189, 1196-1204, 1222-1242, 1250-1262, 1275-1296, 1322-1330	H:4, M:13	1056-1199	141	441
ECs4914	チアミン 生合成 タンパク質 ThiG	15-27, 35-40, 47-55, 57-73, 77-93, 103-112, 126-138, 141-179, 192-218, 224-237, 244-257, 263-278	C:2	83-115	142	442
ECs5012	仮想 タンパク質	4-22, 24-29, 36-43, 63-75, 90-96, 118-128, 137-145, 168-182, 198-210, 212-221, 242-250, 289-316, 318-323, 327-339, 381-387, 401-411, 424-434, 443-449, 453-465, 485-498, 500-508, 510-515, 521-528, 538-545, 554-560, 574-606, 619-627, 645-658, 681-688	D:2, E:2	70-79, 473-516	143	443
ECs5026	SOS レギュロンについてのレギュレーター	8-18, 45-50, 52-62, 76-82, 84-107, 109-116, 130-137, 141-150, 152-158, 164-170, 175-186, 188-196	L:4, P:14	9-73	144	444
ECs5061	ギ酸 デヒドロゲナーゼのセレノポリペプチド サブユニット	4-24, 39-46, 84-95, 133-151, 166-174, 179-189, 196-203, 212-218, 223-236, 240-246, 255-261, 266-275, 286-293, 299-316, 323-331, 347-358, 368-380, 382-389, 391-398, 410-417, 420-429, 437-445, 451-456, 464-471, 504-514, 523-532, 539-545, 553-567, 572-588, 594-603, 620-630, 636-641, 656-663, 665-672, 676-687, 693-700	C:2, F:4	40-166, 577-605	145	445
ECs5079	ホスホナート 輸送体のATP-結合成分	4-42, 48-59, 74-90, 92-119, 121-149, 163-180, 185-192, 199-209	L:3	1-9	146	446
ECs5087	Pn 輸送体の周辺質結合タンパク質 成分	5-26, 60-76, 104-114, 119-128, 136-141, 156-167, 186-198, 218-237, 260-267, 275-290, 328-335	C:8	294-334	147	447

【表２１】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs5091	推定 ピメンチン	4-10, 14-37, 40-47, 68-77, 87-95, 103-111, 116-153, 170-237, 245-251, 253-274, 280-299, 311-318, 321-338, 364-371, 378-392, 395-430, 438-451, 458-475, 479-507, 520-526, 542-560, 573-586, 591-598, 608-614, 636-668, 678-690, 692-698, 702-717, 724-731	O:1	302-448	148	448
ECs5147	デルタ(2)-イソペンテニルピロホスファート tRNA-アデノシン トランスフェラーゼ	5-17, 23-48, 60-73, 75-82, 98-108, 110-128, 146-160, 168-180, 191-213, 229-237, 240-252, 269-277, 305-313	G:5, H:2, N:4	63-147	149	449
ECs5153	アデニロコハク酸 シンゼターゼ	4-10, 19-35, 41-47, 51-60, 70-80, 91-115, 170-191, 194-211, 226-232, 234-241, 256-273, 289-294, 311-349, 358-363, 392-400, 406-416	E:3	356-391	150	450
ECs5191	2:3-環状ヌクレオチド 2-ホスホジエステラーゼ	5-25, 50-57, 67-75, 78-86, 94-112, 122-145, 152-165, 171-183, 193-199, 217-235, 238-253, 255-264, 281-287, 294-303, 309-314, 319-324, 327-341, 349-355, 364-382, 384-392, 397-411, 419-427, 435-452, 455-463, 488-504, 536-541, 558-563, 568-574, 595-601, 614-620, 637-644	H:6	7-127	151	451
ECs5218	treA,B,Cのリプレッサー	10-16, 39-45, 62-91, 102-114, 120-127, 136-147, 152-159, 163-173, 178-188, 196-217, 223-231, 234-254, 257-267, 270-283, 290-300, 306-312	N:2	224-295	152	452
ECs5276	搬出 および アセンブリー 外膜 タンパク質	4-9, 12-21, 23-52, 54-65, 74-83, 103-117, 131-141, 144-163, 171-177, 183-189, 205-212, 252-262, 297-304, 308-314, 320-329, 343-349, 357-370, 375-380, 395-405, 434-441, 456-465, 474-484, 505-514, 528-536, 540-549, 576-582, 597-607, 616-622, 634-641, 648-654, 690-713, 715-724, 743-751, 757-763, 772-789, 791-802, 809-814, 828-837, 840-846, 853-875	Q:7	283-379	153	453
ECs5315	メチル・受容 走化性 タンパク質	4-27, 40-46, 55-62, 84-100, 108-114, 118-123, 132-145, 165-171, 178-183, 192-223, 226-232, 234-243, 276-282, 299-305, 326-334, 340-351, 357-371, 374-387, 395-406, 417-437, 443-452, 470-478, 485-494, 496-503, 508-521, 527-537, 541-546	P:4	252-272	154	454

【表２２】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ECs5350	可溶性 溶解性 ムレイン トランスグリコシラーゼ	4-36, 45-50, 58-63, 69-80, 89-97, 99-109, 111-118, 126-132, 141-147, 172-184, 188-197, 208-215, 220-231, 236-241, 253-264, 271-280, 288-297, 342-347, 361-367, 375-382, 388-394, 401-406, 408-414, 441-447, 452-458, 466-476, 483-491, 503-510, 521-528, 539-545, 547-558, 566-576, 584-589, 606-617, 624-636	P:4	418-432	155	455
b1368	推定 アルファ ヘリックス タンパク質	7-14, 5-32, 6-72, 95-100, 108-114, 123-135, 143-153, 203-221, 224-230, 260-269, 290-297, 302-308, 320-328, 333-339	D:4	149-248	156	456
b2969	タンパク質搬出についての推定一般分泌経路	21-27, 30-48, 55-65, 70-90, 97-107, 122-128, 135-166, 172-180, 184-199, 205-224, 237-247, 252-269, 278-283	N:4	240-257	157	457
b2986	orf, 仮想 タンパク質	4-14, 20-33, 36-43, 49-60, 72-114, 117-123, 125-132, 138-143, 157-175, 184-204, 208-217	N:2	58-89	158	458
b3480	ニッケル 輸送系のATP-結合 タンパク質	4-15, 23-36, 38-47, 54-64, 92-103, 117-126, 135-155, 157-200, 202-223, 231-239, 246-261	L:12	70-162	159	459
b3689	orf, 仮想 タンパク質	4-10, 35-45, 56-92, 108-114, 127-146, 160-186, 194-203, 225-234, 242-251, 272-283, 285-306, 310-315, 322-330, 358-371, 373-382, 389-396	L:26	93-188	160	460
EAEC11	175 アミノ酸, 仮想 タンパク質	18-32, 35-82, 85-115, 119-142, 149-172	N:14	4-36	161	461
EAEC12	シゲラ フレックスネリ2a由来Pic セリン プロテアーゼ: SF2973: 100 %	6-14, 20-28, 35-55, 64-87, 100-109, 144-149, 189-208, 210-218, 221-227, 242-247, 254-264, 283-297, 301-308, 310-322, 351-358, 372-378, 383-389, 421-432, 447-460, 537-545, 550-558, 581-593, 595-606, 645-658, 677-688	B:3	414-503	162	462
EAEC15	75 アミノ酸, TraDの一部と相同性 (40 アミノ酸)[大腸菌株 CR63], プラスミドF	9-34, 47-63	N:3	37-51	163	463
EAEC16	表面 排除 タンパク質	6-22, 50-58, 73-101, 119-128, 139-154, 167-173, 209-217, 227-234	F:5	1-126	164	464
EAEC17	膜 タンパク質 traD - 大腸菌	10-34, 37-44, 72-78, 87-100, 111-117, 122-143, 177-196, 207-229, 232-249, 255-261, 268-278, 289-300, 315-349, 351-358, 371-378, 386-394, 404-466, 468-480	F:3	341-443	165	465

【表２３】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
EAEC18	現在EAECゲノムには存在しない,が、 大腸菌 プラスミド pLG13にみられる. 配列 接合動員 タンパク質 MobA (プラスミド トランスファー) 大腸菌 75 %	16-22, 30-35, 45-52, 54-64, 74-84, 90-98, 120-125, 135-148, 156-162, 166-186, 190-199, 201-215, 226-232, 262-270, 281-289, 322-331, 335-340, 367-372, 379-385, 415-426, 438-445, 455-466, 472-479, 492-497	D:17	341-484	166	466
EAEC19	現在EAECゲノムには存在しない配列 . 大腸菌 株 H10407 プラスミド pCS1 分泌 自己輸送体 タンパク質 EatA (eatA) 遺伝子. (EAEC12) SepA シゲラに対して100 %. 相同性	4-31, 33-66, 77-83, 90-101, 118-135, 161-166, 168-189, 203-209, 216-222, 231-236, 269-277, 279-290, 298-310, 341-347, 371-376, 380-387, 389-395, 410-419, 446-455, 465-471, 476-484, 513-522, 532-537, 545-556, 560-585, 603-610, 630-657, 660-672, 694-704, 717-728, 738-745, 754-766, 782-792, 794-811, 813-819, 833-853, 901-906, 912-917, 951-979, 985-991, 998-1004, 1013-1019, 1052-1065, 1080-1086, 1124-1130, 1142-1150, 1168-1176, 1182-1193, 1209-1218, 1234-1245, 1271-1277, 1284-1298, 1301-1308, 1339-1345	Q:18	529-629	167	467
EAEC20	現在EAECゲノムには存在しない配列 . 大腸菌 プラスミド pColD-157 DNA 97 %. 7.6 kd ORF	21-28, 57-71	N:10	15-46	168	468
EAEC21	仮想 タンパク質	63-99, 101-109, 111-137, 143-172, 175-200	G:6	11-48	169	469
EAEC23	仮想 タンパク質	18-32, 35-82, 85-115, 119-142, 149-172	G:5	6-39	170	470
EAEC24	仮想 タンパク質	67-74, 88-94, 112-118, 127-138, 155-169, 171-180, 183-190, 196-205, 243-249, 260-271, 308-344, 346-373, 381-414, 416-457, 473-513, 515-524, 528-535, 539-544, 556-566, 572-580, 585-590	H:4	26-129	171	471
EAEC25	仮想 タンパク質	17-40, 47-66, 70-78	H:5	29-102	172	472
EAEC27	仮想 タンパク質	4-9, 23-41, 44-51, 58-64, 70-86, 94-111	L:6	47-77	173	473
EAEC29	仮想 タンパク質	4-22, 29-48, 50-58, 62-69, 71-78	L:7	6-35	174	474
EAEC141	仮想 ABC 輸送体	8-19, 31-47, 49-58, 64-79, 84-96	L:83	7-52	175	475
EAEC147	139 アミノ酸, 仮想 タンパク質	4-17, 19-26, 41-49, 63-87, 92-99, 113-131	D:43	9-118	176	476
EAEC160	ジペプチド 輸送 タンパク質	10-37, 55-68, 71-78, 92-98, 115-122, 131-138, 149-158, 163-170, 172-189, 212-219, 239-257, 259-271, 289-302, 304-320, 322-340, 359-366, 373-384, 400-412, 444-453, 460-474, 485-527	A:2	186-224	177	477
ETLAB27	相同性無し	6-13	E:4	クローンのみ	178	478
ETLAG82	相同性無し	無し	E:6	クローンのみ	179	479

【表２４】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ETLAD13	相同性無し	5-12	E:5	クローンのみ	180	480
ETLAD81	相同性無し	6-14	E:3	クローンのみ	181	481
ETLAP25	相同性無し	無し	P:4	クローンのみ	182	482
ETLAK26	相同性無し	4-10	P:3	クローンのみ	183	483
ETLAT10	相同性無し	無し	P:2	クローンのみ	184	484
ETLAX86	相同性無し	無し	N:6	クローンのみ	185	485
ETLAY83	相同性無し	4-19	N:3	クローンのみ	186	486
ETLBA51	相同性無し	9-14	N:2	クローンのみ	187	487
ARF0254	仮想 タンパク質	4-44, 47-60, 65-72, 92-98	C:2	61-95	188	488
ARF0386	仮想 タンパク質	無し	E:5	2-17	189	489
ARF0600	仮想 タンパク質	19-29, 39-45, 52-59	C:10	7-32	190	490
ARF0729	仮想 タンパク質	6-20, 36-44	N:1	78-97	191	491
ARF0842	仮想 タンパク質	5-12	N:3	1-22	192	492
ARF0965	仮想 タンパク質	17-24, 26-41, 50-55	C:2	8-32	193	493
ARF0968	仮想 タンパク質	7-18	E:13	13-22	194	494
ARF1004	仮想 タンパク質	24-32	C:6	3-28	195	495
ARF1396	仮想 タンパク質	6-11, 14-35, 40-56	C:4	17-35	196	496
ARF1480	仮想 タンパク質	4-12, 17-23, 42-53, 69-81	E:10	45-64	197	497
ARF1603	仮想 タンパク質	4-25, 28-34, 37-43, 59-69, 104-114	C:2, G:4, N:5	52-117	198	498
ARF1806	仮想 タンパク質	4-12	N:2	4-22	199	499
ARF2582	仮想 タンパク質	4-9	E:5	1-19	200	500
ARF2816	仮想 タンパク質	4-22	E:37, P:2	2-19	201	501
ARF2885	仮想 タンパク質	13-36, 48-63, 80-101, 141-149, 165-176, 184-198	A:3	28-54	202	502
ARF3066	仮想 タンパク質	4-14, 21-26	P:6	21-29	203	503
ARF3107	仮想 タンパク質	4-26	N:2	20-36	204	504
ARF3116	仮想 タンパク質	4-13	P:2	7-22	205	505
ARF3364	仮想 タンパク質	7-13, 21-34	D:2	26-54	206	506
ARF3558	仮想 タンパク質	4-21, 25-44, 59-68	B:5	1-92	207	507
ARF3629	仮想 タンパク質	4-14, 26-33	G:3	12-33	208	508
ARF3673	仮想 タンパク質	12-31, 46-60, 87-94	B:3	1-98	209	509
ARF3699	仮想 タンパク質	5-14	N:3	4-22	210	510
ARF3942	仮想 タンパク質	6-15, 34-52	E:2	14-36	211	511
ARF4105	仮想 タンパク質	5-18, 27-33, 40-48	C:2	17-39	212	512
ARF4206	仮想 タンパク質	8-17, 63-70, 89-100	A:3, C:12, L:11	21-52	213	513
ARF4334	仮想 タンパク質	4-18, 21-31, 51-68	A:5	34-66	214	514
ARF4425	仮想 タンパク質	4-9, 14-19	L:6	3-31	215	515
ARF4467	仮想 タンパク質	4-10, 21-30, 37-51	L:8	11-44	216	516
ARF4491	仮想 タンパク質	4-9, 32-38	P:5	7-22	217	517

【表２５】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
ARF4639	仮想 タンパク質	4-22, 29-36, 38-47	C:4	12-43	218	518
ARF4661	仮想 タンパク質	4-12, 14-23	N:3	26-37	219	519
ARF4692	仮想 タンパク質	4-11, 20-46	A:1	32-59	220	520
ARF4739	仮想 タンパク質	4-10	A:6	1-30	221	521
ARF4851	仮想 タンパク質	4-28, 32-50	A:5	17-51	222	522
ARF4921	仮想 タンパク質	14-28	N:1	2-14	223	523
ARF5002	仮想 タンパク質	4-25	A:2	12-40	224	524
ARF5020	仮想 タンパク質	33-41, 43-53	C:2	16-39	225	525
ARF5159	仮想 タンパク質	9-16	E:1	7-18	226	526
ARF5319	仮想 タンパク質	4-11, 24-31	E:2	18-34	227	527
ARF5347	仮想 タンパク質	14-20, 48-56, 62-69, 81-87	G:23	4-56	228	528
ARF-b1398	仮想 タンパク質	8-16	N:2	13-39	229	529
ARF-b3374	仮想 タンパク質	11-16, 26-40, 50-63	G:2	6-48	230	530
ARF-b3577	仮想 タンパク質	23-34, 59-72	G:2	1-28	231	531
ARF11(ARF4418)	仮想 タンパク質	11-16, 26-82, 95-101, 103-113, 120-164, 179-185, 187-194, 224-248, 255-263, 276-293, 296-301, 304-312, 314-320, 351-374, 390-398, 401-407, 420-426, 434-444, 454-475, 481-508, 521-531, 535-549	A:2	46-77	232	532
ARF20(ARF5062)	仮想 タンパク質	6-30, 32-53, 69-76, 78-86, 96-112, 121-135, 142-175, 177-199, 201-255, 263-269, 277-288, 290-303, 307-345, 353-364, 388-403, 443-455, 462-474, 480-485	G:3	6-30	233	533
ARF21	仮想 タンパク質	12-61	A:7	14-46	234	534
ARF22	仮想 タンパク質	4-12, 24-33, 39-51, 57-63, 78-87	C:3	26-51	235	535
ARF23	仮想 タンパク質	8-15, 29-40, 48-54	C:3	33-56	236	536
ARF132(ARF4862)	仮想 タンパク質	22-31, 59-69	C:2	70-100	237	537
ARF152	仮想 タンパク質	12-61	A:6	12-43	238	538
CRF0147	仮想 タンパク質	4-16, 28-39, 62-71, 85-97	L:12	54-85	239	539
CRF0173	仮想 タンパク質	10-20, 23-31, 35-42, 48-62	G:4	30-53	240	540
CRF0372	仮想 タンパク質	9-41, 46-52, 70-85	A:5	63-89	241	541
CRF0451	仮想 タンパク質	18-34, 36-46, 71-83, 95-101, 130-143, 149-161	P:7	96-115	242	542
CRF0464	仮想 タンパク質	4-18, 26-66, 68-95, 100-110, 120-135, 143-165, 168-175, 177-198	P:5	160-176	243	543
CRF0575	仮想 タンパク質	4-16, 21-34, 51-56	P:2	10-29	244	544
CRF0600	仮想 タンパク質	4-23, 29-37, 40-70, 78-91, 98-111	N:3	89-115	245	545
CRF1135	仮想 タンパク質	4-34, 56-62	P:5	36-54	246	546
CRF1408	仮想 タンパク質	4-9	G:4	1-29	247	547
CRF1476	仮想 タンパク質	10-22, 24-37, 52-57, 74-81	G:5	16-69	248	548
CRF1480	仮想 タンパク質	4-16, 42-70, 78-93, 95-101, 103-111	E:2	64-88	249	549
CRF1640	仮想 タンパク質	4-9, 22-48, 51-59, 64-94, 100-124, 130-135	N:4	123-134	250	550
CRF1683	仮想 タンパク質	10-20, 27-40, 48-57	C:20, E:75, G:42	15-58	251	551

【表２６】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
CRF1902	仮想 タンパク質	24-37	C:1	12-30	252	552
CRF2012	仮想 タンパク質	30-42, 51-56, 67-76, 79-96	C:11	22-61	253	553
CRF2015	仮想 タンパク質	11-22, 28-35	P:9	18-33	254	554
CRF2072	仮想 タンパク質	4-9, 13-21, 37-42	E:14	23-36	255	555
CRF2329	仮想 タンパク質	4-12	E:4	12-22	256	556
CRF2336	仮想 タンパク質	39-50, 71-89, 95-106, 126-139, 154-162	Q:6	58-143	257	557
CRF2570	仮想 タンパク質	5-26, 38-46, 54-62, 69-81, 87-99, 103-117, 120-136, 138-161, 168-189, 201-207	L:16	136-167	258	558
CRF2633	仮想 タンパク質	4-21, 33-39, 41-55, 61-68, 73-98, 104-110, 121-127, 131-156	P:2	97-115	259	559
CRF2645	仮想 タンパク質	9-26, 36-48	N:10	21-40	260	560
CRF2649	仮想 タンパク質	4-12, 26-32	E:2	12-24	261	561
CRF2696	仮想 タンパク質	4-12, 17-23, 39-62	A:5	8-34	262	562
CRF2937	仮想 タンパク質	17-41, 47-66	L:19	12-30	263	563
CRF3041	仮想 タンパク質	4-11, 15-25, 33-52	G:6	1-27	264	564
CRF3088	仮想 タンパク質	4-11, 33-40, 48-76, 96-104	E:10	84-106	265	565
CRF3100	仮想 タンパク質	15-22	E:2	11-26	266	566
CRF3160	仮想 タンパク質	8-19, 44-53, 61-71, 78-85, 97-107	C:4	49-89	267	567
CRF3314	仮想 タンパク質	13-23, 31-44, 59-66, 84-90, 96-110	B:3	47-147	268	568
CRF3625	仮想 タンパク質	4-24, 56-73, 83-97, 112-132, 140-150, 161-184	G:7	111-146	269	569
CRF3797	仮想 タンパク質	4-17, 19-26, 41-48, 63-87, 92-99, 113-131	M:11	10-136	270	570
CRF3808	仮想 タンパク質	4-11, 17-26	C:5	6-32	271	571
CRF3936	仮想 タンパク質	26-38, 48-55, 72-86, 90-107, 123-132, 134-161, 181-187	N:6	3-19	272	572
CRF4119	仮想 タンパク質	4-19, 26-35	C:32	11-46	273	573
CRF4266	仮想 タンパク質	5-10, 21-38, 42-70, 84-103	C:6	92-127	274	574
CRF4317	仮想 タンパク質	6-17, 34-40, 42-51, 75-85, 94-100	P:5	38-63	275	575
CRF4320	仮想 タンパク質	6-13, 21-27, 29-35, 57-64	C:6	32-63	276	576
CRF4336	仮想 タンパク質	4-19, 22-48, 54-62, 73-91, 94-109	P:3	75-98	277	577
CRF4344	仮想 タンパク質	9-25	N:3	12-28	278	578
CRF4364	仮想 タンパク質	16-21	P:12	8-25	279	579
CRF4393	仮想 タンパク質	4-24, 26-32, 45-55, 58-67, 76-93, 104-111, 117-122, 128-136	Q:3	33-119	280	580
CRF4397	仮想 タンパク質	5-11, 31-37, 56-63, 66-84	P:5	32-58	281	581
CRF4483	仮想 タンパク質	6-69, 75-87, 89-111, 149-156	H:4	52-139	282	582
CRF4752	仮想 タンパク質	4-13, 19-29, 49-68	G:12	24-49	283	583
CRF4786	仮想 タンパク質	19-25, 27-33, 43-84, 86-92, 111-118, 125-136, 138-147	C:6	95-124	284	584
CRF4885	仮想 タンパク質	20-29, 50-56, 63-85, 89-98, 110-128	G:14	2-29	285	585
CRF5063	仮想 タンパク質	4-11, 41-47, 62-71	G:3	7-34	286	586
CRF5138	仮想 タンパク質	23-30, 48-57, 67-72, 81-89	N:5	11-31	287	587
CRF5282	仮想 タンパク質	14-27, 50-62	A:4	22-57	288	588
CRF-b0497	仮想 タンパク質	4-17, 23-37	P:10	13-33	289	589
CRF-b1399	仮想 タンパク質	5-33, 38-57, 60-68	N:10	18-37	290	590
CRF-b2972	仮想 タンパク質	4-19, 44-51	G:5	24-45	291	591

【表２７】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能(相同性による)	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置(アミノ酸)	配列.番号(DNA)	配列.番号(タンパク質)
CRF-b4332	仮想 タンパク質	17-40, 47-66, 70-78	G:3	67-101	292	592
CRF13	仮想 タンパク質	4-20, 24-29, 43-55, 57-63, 74-83, 137-157, 171-179, 181-192, 237-243, 273-279, 300-310, 312-321, 324-330, 366-380, 401-417	H:8	61-120	293	593
CRF28	仮想 タンパク質	6-21	P:30	17-43	294	594
CRF29	仮想 タンパク質	11-17	N:1	9-31	295	595
CRF30	仮想 タンパク質	18-28, 38-44, 53-59, 64-74, 78-85	B:3	10-96	296	596
CRF31	仮想 タンパク質	12-40, 49-58	C:23	5-49	297	597
CRF32	仮想 タンパク質	28-34, 46-52, 54-68, 72-85, 95-104	C:3	66-94	298	598
CRF33	仮想 タンパク質	4-14	C:3	1-25	299	599
CRF34	仮想 タンパク質	4-18, 30-37, 51-65, 83-89, 99-105, 108-136	D:3	24-98	300	600

【０２７８】

表 2:細菌表面ディスプレーによってシゲラフレックスネリ 2aから同定された免疫原性タンパク質

A、lamB中のシゲラフレックスネリ 2aの50bp ライブラリーとIC13-IgG (855)、B、fhuA中の300bp ライブラリーとIC13-IgG (812)、C、lamB中の50bp ライブラリーとIC14-IgG (745)、D、fhuA中の300bp ライブラリーとIC14-IgG (773); *、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測はプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990}により行った。

【表２８】

シゲラフレックスネリ 抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
icsB	細胞間 スプレッド タンパク質	26-34, 36-44, 68-78, 85-92, 96-101, 127-134, 141-148, 156-166, 186-192, 244-256, 281-287, 291-301, 308-316, 321-343, 368-382, 385-391, 394-404, 414-429, 453-465, 471-489	D:4	147-240	925	997
ipaA	侵入 プラスミド 抗原 A	10-18, 26-48, 58-68, 72-78, 94-105, 115-130, 155-164, 170-177, 179-185, 201-219, 243-260, 267-277, 295-302, 350-376, 398-403, 429-437, 451-462, 471-478, 504-512, 563-568, 570-583, 589-594, 614-629	A:5, B:74, C:8, D:81	1-123, 161-546	926	998
ipaB	侵入 プラスミド 抗原 B	10-20, 35-45, 59-93, 163-168, 190-196, 200-210, 233-261, 270-279, 306-329, 331-353, 363-381, 388-394, 399-425, 443-460, 462-474, 477-498, 506-516, 522-542, 546-559, 570-577	B:22, D:17	100-301, 446-518	927	999
ipaC	侵入 プラスミド 抗原 C	4-13, 28-34, 52-71, 78-90, 118-140, 147-156, 167-187, 264-275, 286-292, 305-310, 328-334, 340-346, 351-362	B:155, C:6, D:129	31-117, 165-354	928	1000
ipaD	侵入 プラスミド 抗原 D	38-45, 76-84, 91-103, 111-118, 147-162, 166-177, 187-201, 208-215, 242-249, 267-274, 295-301, 309-322	B:3, D:18	18-100, 111-296	929	1001
ipaH14	侵入 プラスミド 抗原 H14	4-9, 25-39, 41-47, 70-78, 82-103, 106-140, 152-188, 192-198, 200-207, 211-217, 232-251, 271-277, 285-299, 307-314, 323-335, 344-370, 376-382, 388-398, 417-422, 428-446, 448-456, 462-468, 494-504, 526-533, 565-573	A:6, B:13, C:30, D:9	199-383, 454-579	930	1002
ipaH45	侵入 プラスミド 抗原 H45	10-27, 50-87, 94-109, 115-128, 134-152, 155-169, 175-193, 196-213, 216-233, 235-251, 259-270, 272-283, 293-303, 311-318, 327-339, 348-374, 380-386, 392-402, 421-426, 432-450, 452-460, 466-472, 498-508, 530-537	B:4, C:1, D:1	206-363	931	1003
ipaH78	侵入 プラスミド 抗原 H78	9-16, 25-31, 48-86, 90-101, 109-127, 131-147, 150-187, 189-195, 204-211, 213-226, 237-248, 250-261, 271-281, 289-296, 305-317, 326-352, 358-364, 370-380, 399-404, 410-428, 430-438, 444-450, 476-486, 508-515, 547-555	A:3, B:3, D:9	1-118, 208-283, 494-564	932	1004
ipaH98	侵入 プラスミド 抗原 H98	31-37, 57-66, 73-97, 99-117, 119-137, 141-149, 157-172, 179-185, 190-196, 203-212, 216-224, 226-238, 240-251, 261-271, 279-286, 295-307, 316-342, 348-354, 360-370, 389-394, 400-418, 420-428, 434-440, 466-476, 498-505, 537-545	A:7, B:16, C:10, D:11	1-98, 233-351, 423-538	933	1005
mxiH	型 III 分泌タンパク質	27-37, 44-58, 66-80	D :5	5-70	934	1006

【表２９】

シゲラフレックスネリ 抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
sepA	分泌 プロテアーゼ	4-32, 35-69, 92-98, 113-137, 168-190, 224-235, 269-277, 279-289, 322-329, 370-376, 380-387, 389-395, 411-420, 442-457, 463-473, 476-487, 510-521, 531-554, 561-567, 570-585, 604-610, 612-624, 632-651, 660-672, 690-702, 718-730, 738-745, 782-809, 813-820, 823-829, 844-854, 901-906, 911-917, 959-967, 985-991, 997-1006, 1010-1019, 1036-1045, 1053-1059, 1079-1086, 1124-1132, 1137-1150, 1168-1180, 1182-1193, 1209-1214, 1216-1226, 1231-1245, 1271-1277, 1290-1298, 1301-1307, 1339-1345	B:5, D:10	22-86, 138-260, 490-641	935	1007
SF0022	イソロイシンtRNA シンゼターゼ	37-43, 50-57, 65-82, 86-109, 123-129, 141-150, 152-157, 166-172, 179-203, 209-241, 249-296, 298-307, 312-326, 329-335, 341-348, 364-377, 379-399, 401-409, 411-417, 420-425, 438-444, 461-466, 473-480, 497-505, 522-534, 541-550, 586-597, 608-614, 622-632, 660-666, 679-694, 697-706, 708-731, 737-772, 784-789, 810-825, 837-873, 882-895, 901-928	C :2	214-233	936	1008
SF0132	orf, 部分的保存 仮想 タンパク質	10-16, 18-27, 41-61, 81-90, 133-142	D:1	43-118	937	1009
SF0144	ヒドロキサメート-依存性鉄取り込み, 細胞膜	21-47, 50-69, 83-89, 113-120, 129-146, 152-158, 160-189, 204-225, 235-249, 251-263, 265-275	A:2	107-140	938	1010
SF0267	Rhs-ファミリー タンパク質	7-12, 16-24, 28-46, 61-68, 79-85, 87-93, 95-102, 108-123, 148-164, 166-172, 177-202, 205-215, 231-246, 254-261, 267-273, 280-294, 309-315, 322-329, 337-342, 345-351, 386-394, 406-413, 449-455, 473-480, 490-497, 501-508, 532-539, 576-583, 623-629, 657-665, 681-708, 715-722, 751-757	C:13	584-613	939	1011
SF0722	65.4 KD 抗原	10-26, 52-88, 94-109, 115-172, 175-189, 196-210, 215-232, 244-252, 260-270, 272-283, 293-303, 311-318, 327-339, 348-374, 380-386, 392-402, 421-426, 432-450, 452-460, 466-472, 498-508, 530-537, 569-577	A:1, B:1	258-365	940	1012
SF0744	輸送系の推定ATP-結合成分	25-46, 59-65, 68-75, 83-90, 93-100, 107-115, 124-135, 151-177, 183-189, 194-206, 209-215, 219-224, 251-263, 267-276, 305-311, 318-327, 332-338, 350-356, 380-396, 406-412, 414-423, 431-437, 453-461, 463-481, 483-491, 505-510, 513-523, 528-545, 568-575	A:5	245-271	941	1013
SF0765	外膜 タンパク質 X	4-19, 21-29, 61-68, 87-95, 103-113, 145-154, 157-170	A:1	10-76	942	1014
SF0817	アルギニン3rd 輸送系周辺質 結合タンパク質	4-18, 28-36, 41-65, 69-84, 96-103, 106-115, 118-124, 126-132, 148-156, 169-181, 187-194, 221-227	B:3	1-63	943	1015

【表３０】

シゲラフレックスネリ 抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列. 番号 (DNA)	配列. 番号（タンパク質）
SF0986	orf, 保存 仮想 タンパク質	5-33, 67-78, 122-129, 141-150, 172-185, 201-209, 217-223, 235-252, 303-316, 355-368, 383-389, 400-406, 411-420, 426-437, 445-451, 459-467, 479-496, 512-517, 523-530, 535-562, 577-584, 590-605, 610-632, 644-654, 663-669, 680-686	A:2	309-334	944	1016
SF1202	orf, 保存 仮想 タンパク質	31-38, 73-84, 97-121, 124-135, 141-146, 156-170, 174-191, 205-210	B:2	85-153	945	1017
SF1383	侵入 プラスミド 抗原 (ipaH14)	24-30, 49-69, 71-111, 113-127, 133-145, 153-169, 172-203, 220-236, 247-254, 256-267, 277-287, 295-302, 311-323, 332-345, 348-358, 364-370, 376-386, 405-410, 416-434, 436-444, 450-456, 482-492, 514-521, 548-561	A:2, B:1, C:1	243-286	946	1018
SF1462	NADP-特異的グルタミン酸デヒドロゲナーゼ	4-10, 22-31, 39-53, 85-94, 102-110, 130-137, 143-149, 154-161, 174-179, 184-190, 197-203, 206-212, 220-227, 240-248, 251-265, 267-286, 297-310, 338-357, 365-370, 373-382	C:38	260-345	947	1019
SF1841	推定 輸送 周辺質 タンパク質	9-48, 54-71, 84-92, 114-145, 160-188, 190-200, 216-236, 243-255, 261-268, 281-304, 315-322, 330-336, 342-351, 370-380, 383-393, 400-408, 412-420, 436-442, 452-459, 473-480, 501-512, 518-525, 532-541	D:12	1-94	948	1020
SF1880	IpaH9.8	50-59, 66-81, 90-126, 129-185, 187-205, 213-219, 228-240, 254-266, 268-279, 289-299, 307-314, 323-335, 344-370, 376-382, 388-398, 417-422, 428-446, 448-456, 462-468, 494-504, 526-533, 565-573	B:10, D:2	275-374	949	1021
SF1889	推定 尾部長メジャー タンパク質 前駆体	5-14, 61-74, 91-99, 110-116, 119-136, 138-149, 159-169, 188-194, 205-227, 236-244, 249-256, 294-305, 321-342, 350-364, 373-378, 385-392, 404-420, 422-430, 462-470, 491-500, 513-520, 583-591, 617-638, 652-663, 674-680, 684-698, 709-718, 745-753, 757-763, 781-788, 835-841, 844-854, 861-869, 882-890, 898-916, 934-940, 946-952, 979-990	B:4, D:3	443-534	950	1022
SF1966	フラゲリン	23-35, 71-77, 94-100, 134-140, 157-163, 188-212, 214-221, 262-272, 287-293, 323-331, 360-372, 374-380, 402-411, 421-429, 438-443, 462-473, 477-486, 523-528, 530-547	D:3	57-155, 324-404	951	1023
SF2290	おそらく 硝酸 レダクターゼ	11-36, 43-59, 62-70, 78-90, 159-165, 176-188, 197-202, 206-213, 220-225, 234-251, 258-275, 286-293, 300-311, 329-337, 352-361, 363-369, 383-396, 399-417, 420-432, 451-466, 472-478, 504-526, 546-552, 558-566, 576-583, 591-609, 621-628, 642-650, 657-663, 676-681, 692-706, 713-724, 734-753, 763-778, 787-807, 819-825	C:2	57-82, 445-461	952	1024

【表３１】

シゲラフレックスネリ 抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
SF2332	推定 酵素	14-26, 38-46, 50-57, 76-87, 89-104, 107-112, 123-134, 136-142, 148-162, 173-194, 200-206, 208-216, 226-233, 243-256, 264-307, 338-343, 351-359, 366-376	C:2	133-157	953	1025
SF2423	orf, 保存 仮想 タンパク質	13-19, 30-37, 46-60, 75-82, 100-105, 109-115, 134-140, 146-161, 186-192, 199-205, 207-215, 223-230, 254-260, 281-289, 297-311, 344-352	D:2	251-352	954	1026
SF2610	侵入 プラスミド 抗原	5-16, 19-24, 43-54, 56-89, 104-122, 126-139, 144-157, 165-202, 232-244, 252-265, 272-277, 281-287, 289-300, 308-320, 344-355, 364-390, 396-402, 408-418, 437-442, 448-466, 468-476, 482-488, 514-524, 546-553, 585-593	A:1, B:7, C:14, D:5	284-400, 486-600	955	1027
SF2797	(p)ppGpp シンゼターゼ I (GTP ピロホスホキナーゼ)	21-27, 29-46, 50-58, 60-70, 76-98, 100-110, 116-122, 124-130, 145-166, 170-188, 199-209, 214-221, 229-236, 244-259, 270-305, 308-314, 319-329, 348-355, 376-383, 396-442, 446-456, 461-466, 479-485, 513-524, 528-533, 539-546, 556-563, 574-585, 595-602, 604-616, 618-625, 630-647, 649-656, 662-674, 680-686, 689-700, 716-739	C:2	586-630	956	1028
SF2942	推定 タンパク質 輸送 タンパク質	4-19, 31-49, 82-88, 92-98, 111-141, 146-153, 161-172, 174-197, 199-214, 218-226, 233-239, 242-250, 256-266, 279-293, 298-309, 321-331, 338-345	C:2	223-248	957	1029
SF2953	推定 アルファヘリックス鎖	24-41, 54-61, 63-77, 83-91, 100-111, 116-121, 128-133, 139-146, 153-164, 166-176, 212-242, 255-266, 269-275, 277-285, 290-299	D:6	144-277	958	1030
SF2968	搬出セリンプロテアーゼ SigA	4-29, 33-47, 93-109, 117-125, 152-168, 175-180, 213-219, 224-234, 261-267, 270-284, 321-326, 328-342, 359-365, 383-389, 401-407, 417-424, 471-478, 491-497, 532-537, 545-555, 569-583, 646-652, 688-694, 711-718, 735-745, 794-803, 813-823, 834-839, 851-857, 860-867, 874-882, 895-900, 902-910, 917-923, 933-940, 948-955, 960-966, 1001-1007, 1045-1053, 1058-1066, 1087-1101, 1103-1114, 1130-1139, 1141-1149, 1155-1166, 1192-1198, 1211-1219	D:2	549-657	959	1031
SF2972	大腸菌由来 523 アミノ酸タンパク質と類似	13-48, 57-63, 73-81, 89-103, 107-114, 119-125, 130-140, 146-167, 175-186, 202-210, 212-220, 233-239, 255-270, 272-286, 288-301	C:1	10-23	960	1032
SF3061	ftslのサプレッサー	5-41, 48-56, 75-81, 86-93, 100-111, 126-134, 150-156, 168-188, 209-236, 250-257, 260-274, 291-305, 311-335, 337-344, 373-379, 393-406, 423-450, 461-467	C:11	105-135	961	1033

【表３２】

シゲラフレックスネリ 抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列、番号（DNA）	配列、番号（タンパク質）
SF3094	グルタミンシンゼターゼについてのアデニリル化酵素	8-16, 37-88, 105-117, 141-169, 172-178, 189-197, 210-217, 243-249, 253-260, 269-282, 293-299, 315-332, 363-373, 378-401, 406-415, 417-423, 454-460, 465-471, 503-510, 515-521, 538-576, 578-616, 619-625, 636-643, 651-669, 671-686, 691-698, 719-726, 734-748, 762-778, 782-795, 799-810, 821-845, 894-908, 917-925, 937-943, 946-967, 969-975	C:5	444-479	962	1034
SF3482	細胞分裂 膜タンパク質	31-45, 47-55, 68-82, 87-100, 103-108, 112-117, 134-140, 157-163, 166-175, 178-185, 197-206, 213-219, 234-244, 265-272, 280-289, 292-305, 312-317, 322-328, 335-344, 349-356, 361-372, 376-383, 399-421, 426-444, 455-475, 490-495	B :2	1-84	963	1035
SF3774	orf, 保存 仮想 タンパク質	4-10, 43-53, 64-100, 116-123, 135-141, 145-154, 164-194, 202-211, 233-242, 250-259, 280-291, 293-314, 318-323, 330-338, 366-379, 381-387, 397-404	D:2	70-188	964	1036
SF3909	ウリジン ホスホリラーゼ	4-13, 20-28, 33-49, 61-70, 76-94, 100-146, 151-163, 175-182, 202-212, 218-225, 241-252	A:7	12-53	965	1037
SF3939	ヒスチジンタンパク質キナーゼ、GlnG レギュレーターのセンサー	12-46, 49-64, 81-97, 103-108, 119-140, 150-173, 179-193, 196-213, 215-223, 225-235, 238-253, 259-264, 267-274, 278-284, 292-305, 314-321, 340-346	A:16	26-49	966	1038
SF3969	ギ酸 デヒドロゲナーゼ-O, 鉄-硫黄サブユニット	18-23, 28-50, 100-150, 157-186, 197-203, 219-231, 233-240, 257-280	A :3	10-45	967	1039
SF4060	RNA ポリメラーゼ ベータサブユニット	10-16, 29-49, 59-73, 79-118, 154-169, 178-192, 204-209, 216-224, 231-242, 250-256, 269-275, 290-311, 319-325, 329-339, 354-365, 371-378, 436-444, 476-485, 507-516, 519-525, 540-547, 556-573, 583-591, 598-604, 606-620, 623-629, 638-648, 653-660, 663-684, 699-704, 707-712, 718-747, 759-765, 777-787, 790-797, 802-808, 826-836, 841-853, 868-876, 879-887, 891-898, 909-916, 922-934, 936-947, 972-994, 1022-1029, 1054-1070, 1084-1090, 1104-1115, 1121-1127, 1146-1155, 1157-1174, 1194-1200, 1207-1215, 1233-1253, 1261-1273, 1286-1307, 1333-1341	B:2	1054-1156	968	1040
SF4229	アミノペプチダーゼ A-I	14-26, 28-37, 40-49, 58-78, 89-95, 107-118, 125-132, 135-142, 155-161, 175-185, 195-213, 215-225, 233-241, 248-254, 263-271, 294-323, 334-340, 345-351, 355-368, 371-394, 401-410, 419-424, 449-456, 463-469, 483-496	C:13, D:2	113-187	969	1041
pCP0179	推定 トランスポサーゼ	10-35, 52-116, 133-143, 149-170, 176-184	A:7	94-134	970	1042

【表３３】

シゲラフレックスネリ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
pCP0254	orf, 保存 仮想 タンパク質（IS 要素）	4-10, 13-19, 31-39, 57-72, 92-103, 109-122, 126-144, 168-174, 179-192, 234-245, 257-262	A:6, B:2, C:28, D:2	36-62, 157-180, 190-270	971	1043
pCP0262	仮想 タンパク質	4-29, 36-52, 60-68, 70-90	A:161, B:8	5-73	972	1044
virG	病原性 タンパク質	5-12, 22-56, 58-63, 69-82, 140-146, 175-180, 204-212, 240-248, 276-283, 307-312, 324-329, 335-353, 372-385, 403-412, 436-443, 448-464, 468-474, 476-483, 503-514, 566-573, 590-597, 601-611, 619-626, 630-639, 647-655, 666-679, 689-697, 707-719, 721-728, 761-769, 783-789, 797-803, 806-812, 845-853, 864-870, 893-904, 917-923, 949-956, 967-985, 1005-1021, 1027-1034, 1059-1065	B :114, D :95	1-335	973	1045
ARF0504	仮想 タンパク質	4-16, 18-28, 48-55, 67-75, 81-87, 94-100, 108-124, 139-147, 150-156	A:2	110-136	974	1046
ARF1190	仮想 タンパク質	4-22, 28-37, 39-46	C:4	28-38	975	1047
ARF1280	仮想 タンパク質	4-10, 13-19, 27-34, 40-103, 106-113	A:2	79-100	976	1048
ARF1420	仮想 タンパク質	無し	C:7	11-23	977	1049
ARF3121	仮想 タンパク質	4-10, 19-25, 45-51, 64-75, 79-89	C:4	73-96	978	1050
ARF3760	仮想 タンパク質	4-22, 29-36, 38-47	A:4, C:3	21-44	979	1051
ARF4075	仮想 タンパク質	8-20, 39-44	A:4	26-42	980	1052
ARF4262	仮想 タンパク質	8-19, 31-47, 49-58, 64-79, 84-96	C:8	16-50	981	1053
CRF0107	仮想 タンパク質	20-26, 31-37	C:10	4-13	982	1054
CRF0109	仮想 タンパク質	4-10, 16-32, 34-42, 60-66	A:4	7-25	983	1055
CRF0548	仮想 タンパク質	4-9, 23-45	A:7	8-44	984	1056
CRF0598	仮想 タンパク質	4-19, 34-40, 53-81, 103-117, 122-187	A:13	22-51	985	1057
CRF1557	仮想 タンパク質	4-24	A:3	1-30	986	1058
CRF2403	仮想 タンパク質	無し	A:5	2-27	987	1059

【表３４】

シゲラフレックスネリ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
CRF2748	仮想 タンパク質	4-18	A:6	9-44	988	1060
CRF2911	仮想 タンパク質	4-17, 19-26, 41-49, 63-87, 92-99, 113-131	D:16	6-105	989	1061
CRF3470	仮想 タンパク質	6-12	A:4	9-32	990	1062
CRF3528	仮想 タンパク質	4-44, 49-62	A:5	22-65	991	1063
CRF3798	仮想 タンパク質	20-28, 34-40	C:18	1-14	992	1064
CRF3843	仮想 タンパク質	4-29, 35-57	A:11	17-43	993	1065
CRF4047	仮想 タンパク質	14-29	A:3	24-35	994	1066
CRF4125	仮想 タンパク質	4-19, 31-47, 62-73, 76-83, 87-93, 99-106	A:5	10-38	995	1067
CRF4283	仮想 タンパク質	4-10, 12-26	A:3	1-28	996	1068

【０２７９】

表 3:細菌表面ディスプレーによってカンピロバクタージェジュニから同定された免疫原性タンパク質

A、LamB中のカンピロバクタージェジュニNCTC 11168の50bp ライブラリーとP12-IgG（628）、B、lamB中の50bp ライブラリーとP12-IgG（705）、C、lamB中の50bp ライブラリーとP12-IgA（691）、D、fhuA中の300bp ライブラリーとP12-IgA（464）、E、lamB中の50bp ライブラリーとIC11-IgG（698）、F、fhuA中の300bp ライブラリーとIC11-IgG（815）、*、5 アミノ酸より長い抗原性配列の予測はプログラム ANTIGENIC {Kolaskar、A. et al.、1990} により行った。

【表３５】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列．番号（DNA）	配列．番号（タンパク質）
Cj0005c	推定 モリブデン含有 オキシドレダクターゼ	16-30, 38-45, 55-61, 69-75, 131-141, 159-165, 169-179, 182-191, 206-214, 230-245, 252-262, 272-280, 299-305, 328-339, 362-370, 372-378, 388-393, 401-409	B:2	148-226	1069	1203
Cj0007	グルタミン酸 シンターゼ (NADPH) ラージサブユニット	13-18, 24-33, 36-49, 69-79, 93-101, 113-119, 129-136, 139-164, 167-175, 182-193, 195-217, 224-231, 282-293, 336-345, 351-358, 373-378, 382-387, 407-415, 441-447, 451-459, 461-470, 479-485, 499-526, 533-544, 559-569, 572-581, 583-592, 598-609, 613-624, 632-649, 654-660, 666-694, 700-706, 712-722, 738-752, 771-778, 800-816, 824-839, 847-864, 879-885, 918-925, 927-946, 957-967, 971-999, 1006-1014, 1018-1037, 1046-1055, 1057-1071, 1090-1098, 1104-1113, 1115-1128, 1181-1187, 1193-1202, 1205-1211, 1223-1234, 1240-1248, 1259-1265, 1273-1281, 1289-1301, 1336-1343, 1346-1352, 1356-1363, 1365-1378, 1382-1391, 1401-1408, 1416-1423, 1433-1443, 1450-1455, 1461-1467, 1475-1481, 1486-1493	B:3, D:7	1-14; 1115-1214	1070	1204
Cj0029	細胞質 L-アスパラギナーゼ	6-11, 31-53, 69-84, 86-93, 102-108, 112-121, 135-145, 157-177, 185-202, 208-226, 232-241, 244-251, 260-289, 306-316	F:5	199-267	1071	1205
Cj0037c	推定 シトクローム c	4-25, 36-41, 44-49, 68-78, 83-89, 95-102, 113-124, 137-142, 163-175, 179-185, 209-218, 233-244, 250-261, 279-288, 308-322, 330-336	A:3, B:7	49-119	1072	1206
Cj0079c	細胞致死性膨張性毒素	4-24, 42-50, 57-75, 101-107, 109-131, 153-161, 180-190, 214-223, 226-240, 248-265	E:2	197-220; 252-267	1073	1207
Cj0093	推定 周辺質 タンパク質	4-24, 56-62, 111-117, 125-130, 138-143, 153-167, 169-175, 195-204, 207-217, 234-250, 284-298, 303-308, 314-326, 351-356, 359-371	A:2; F:7	15-111	1074	1208
Cj0113	ペプチドグリカン 関連 リポタンパク質 (omp18)	4-31, 58-64, 74-80, 88-94, 116-127, 131-138, 141-149	A:8; F:2	1-63; 105-163	1075	1209

【表３６】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
Cj0134	ホモセリン キナーゼ	4-9, 15-26, 33-40, 57-68, 91-108, 112-124, 132-152, 158-168, 186-213, 228-236, 253-269, 276-283	E:1	203-222	1076	1210
Cj0143c	ABC 輸送体についての周辺質 溶質 結合 タンパク質	4-18, 31-48, 50-61, 81-88, 103-110, 114-121, 143-152, 154-164, 176-194, 199-210, 217-225, 234-240, 245-254, 264-279	E:2	138-153	1077	1211
Cj0158c	推定 ヘム-結合リポタンパク質	4-20, 35-41, 51-61, 76-88, 107-115, 122-128	F:5	13-108	1078	1212
Cj0178	推定 外膜 シデロホア 受容体	4-18, 25-31, 41-46, 61-70, 79-85, 126-133, 135-141, 166-172, 175-181, 191-199, 208-217, 250-258, 261-273, 312-320, 370-376, 385-394, 401-409, 411-416, 431-445, 457-478, 531-543, 560-567, 575-593, 607-615, 625-633, 679-689, 733-740, 746-752	D:6	157-219, 432-508	1079	1213
Cj0181	潜在的 tonB 輸送 タンパク質	4-28, 47-53, 58-64, 88-97, 124-129, 136-141, 146-167, 174-184, 187-193, 195-203, 205-220, 231-237	E :4	64-92	1080	1214
Cj0264c	モリブドプテリン-含有 オキシドレダクターゼ	7-39, 44-56, 60-65, 83-99, 117-132, 142-148, 162-179, 185-203, 213-231, 239-245, 248-259, 288-295, 330-335, 370-381, 391-396, 401-407, 443-462, 472-492, 505-512, 521-530, 549-557, 562-577, 647-653, 660-666, 673-680, 695-703, 710-717, 729-734, 745-751, 756-766, 769-778, 787-794, 812-819, 825-834	E:2, F:5	55-76, 667-736	1081	1215
Cj0281c	推定 トランスアルドラーゼ	5-11, 21-27, 48-56, 64-73, 75-85, 110-117, 124-130, 132-138, 145-163, 165-171, 186-198, 231-239, 246-254, 265-270, 289-296, 312-322	B:5	100-124	1082	1216
Cj0285c	走化性 タンパク質	16-24, 26-63, 66-77, 91-97, 100-111, 148-169, 182-188, 205-212, 223-230, 235-244, 264-272, 291-297, 305-312	B:1	252-296	1083	1217
Cj0297c	パントイン酸—ベータ-アラニンリガーゼ	4-17, 19-31, 34-44, 47-59, 87-93, 99-105, 113-119, 124-137, 139-146, 150-163, 165-175, 185-191, 197-214, 222-227, 235-246, 257-270, 274-279	D:16	85-152	1084	1218
Cj0396c	推定 リポタンパク質	4-20, 40-52, 74-81, 110-117, 123-138, 144-150, 163-181, 185-195, 199-232, 234-248, 269-277, 280-286, 301-314, 324-329	C :7	33-55	1085	1219
Cj0406c	推定 リポタンパク質	4-19, 33-55, 67-74, 78-84, 91-105, 109-117, 132-138, 167-176, 190-196, 202-207, 210-217	B :1	151-162	1086	1220
Cj0415	推定 オキシドレダクターゼ サブユニット	4-14, 20-26, 28-37, 77-84, 89-94, 114-123, 174-180, 200-208, 222-239, 241-251, 263-271, 276-282, 291-302, 330-335, 374-390, 392-400, 432-441, 447-454, 462-467, 487-501, 516-526, 530-537, 550-566	E:11	77-110	1087	1221
Cj0432c	UDP-N-アセチルムラモイルアラニン—D-グルタミン酸 リガーゼ	16-23, 25-31, 42-48, 57-75, 81-95, 108-118, 124-151, 153-170, 178-185, 190-201, 216-222, 230-260, 290-297, 300-307, 312-318, 326-334, 348-363, 365-385	B:2	89-142	1088	1222

【表３７】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
Cj0448c	推定 MCP-型 シグナル 伝達 タンパク質	41-50, 52-70, 80-91, 123-131, 136-143, 146-158, 167-178, 207-213, 228-235, 242-264, 274-288, 302-307, 335-347, 349-355	F :4	59-203	1089	1223
Cj0505c	推定 アミノトランスフェラーゼ（degT ファミリー）	5-14, 21-31, 42-71, 76-103, 111-119, 123-132, 138-144, 167-188, 194-200, 205-212, 230-246, 253-260, 263-269, 275-294, 300-319, 330-343, 349-354	B:2	335-347	1090	1224
Cj0543	プロリル-tRNA シンゼターゼ	6-14, 18-57, 67-81, 87-97, 104-109, 115-122, 125-139, 147-156, 178-188, 193-199, 211-216, 221-235, 265-287, 293-300, 312-323, 330-352, 369-379, 385-390, 392-404, 408-420, 437-457, 471-483, 489-494, 501-509, 525-535, 547-554	E :9	410-444	1091	1225
Cj0548	推定 鞭毛フック-関連 タンパク質	4-18, 55-82, 87-100, 105-117, 145-150, 168-175, 183-189, 198-203, 228-235, 247-256, 277-283, 293-301, 308-321, 337-362, 373-379, 392-397, 427-434, 457-463, 502-510, 539-552, 560-566, 615-629	A:15; B:2; F:12	99-226; 566-643	1092	1226
Cj0596	主要抗原性ペプチド PEB3／細胞結合因子 2	4-27, 59-75, 83-88, 95-105, 112-120, 128-144, 164-169, 200-205, 220-226, 237-242, 253-259, 264-270	A:3; F:2	1-103; 124-232	1093	1227
Cj0599	推定 周辺質 タンパク質	12-42, 69-77, 103-109, 120-128, 149-157, 161-166, 179-197, 201-218, 238-248, 253-261, 266-272, 278-286, 307-314	E:3	138-216; 272-287	1094	1228
Cj0613	潜在的 周辺質 ホスファート 結合 タンパク質	4-26, 28-43, 50-56, 62-67, 103-109, 121-130, 155-163, 173-179, 197-202, 208-215, 221-233, 258-267, 296-305, 308-314, 321-328	A:5	41-91; 179-200	1095	1229
Cj0631c	推定 リボヌクレアーゼ	4-15, 23-32, 48-55, 61-67, 86-98, 102-111, 124-130, 137-157, 166-171, 178-186, 193-200, 218-232, 236-241, 246-264, 274-288, 291-310, 338-346, 348-359, 389-395, 402-414, 416-428, 430-443, 445-451, 455-469, 473-484, 489-499, 501-509, 511-525, 534-542, 556-561, 579-593, 601-621, 625-637	B:4	475-513	1096	1230
Cj0642	推定 DNA 修復 タンパク質	23-30, 33-50, 53-59, 106-114, 126-132, 140-146, 171-180, 196-204, 224-240, 242-254, 262-272, 274-282, 288-296, 326-332, 341-352, 378-387, 394-407, 412-418, 431-464, 489-496	D:13	88-176	1097	1231
Cj0652	ペニシリン結合タンパク質	4-35, 43-52, 60-79, 93-100, 120-139, 146-154, 157-171, 208-226, 234-247, 265-271, 273-283, 292-298, 309-323, 330-339, 355-382, 396-409, 445-453, 455-465, 484-505, 512-525, 528-535, 547-576, 584-594	F:3	488-559	1098	1232
Cj0683	推定 周辺質 タンパク質	5-28, 34-41, 47-54, 79-100, 112-117, 122-127, 130-139	F:3	43-96	1099	1233
Cj0687c	推定 鞭毛 L-環タンパク質 前駆体	4-23, 25-38, 45-50, 68-77, 105-113, 149-156, 177-188, 197-208, 222-229	F:2	84-145	1100	1234

【表３８】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
Cj0689	酢酸 キナーゼ	11-16, 19-32, 37-43, 62-69, 72-80, 82-93, 97-128, 133-142, 156-166, 179-193, 199-205, 209-216, 239-256, 269-278, 295-325, 332-349, 369-379	E:3	6-26; 347-362	1101	1235
Cj0690c	潜在的 制限 /修飾 酵素	4-10, 17-28, 39-48, 67-82, 93-100, 122-128, 144-153, 177-184, 196-208, 263-285, 289-295, 297-310, 353-359, 367-377, 389-409, 413-421, 426-433, 436-442, 445-451, 453-459, 468-475, 477-488, 506-526, 544-554, 562-611, 639-650, 678-692, 697-706, 718-724, 733-744, 746-754, 766-782, 789-796, 808-822, 831-843, 847-856, 861-868, 887-902, 931-937, 939-951, 957-964, 970-976, 997-1003, 1017-1024, 1033-1039, 1048-1054, 1060-1066, 1075-1083, 1092-1130, 1136-1152, 1168-1176, 1210-1221, 1228-1238, 1242-1247	F :2	934-1001	1102	1236
Cj0692c	推定 膜 タンパク質	73-86, 88-95, 113-118, 166-178, 223-230, 243-280	B :1	202-216	1103	1237
Cj0696	細胞分裂 タンパク質 ftsZ	16-22, 40-46, 51-62, 77-83, 93-106, 116-124, 127-138, 151-158, 162-177, 185-207, 211-220, 223-234, 261-269, 271-280, 309-317, 339-350	F:10	50-127	1104	1238
Cj0699c	グルタミン シンゼターゼ	11-26, 36-42, 74-85, 88-101, 106-121, 137-156, 186-198, 203-224, 226-254, 295-308, 311-318, 327-355, 373-385, 417-443, 445-464	F :4	95-163	1105	1239
Cj0704	グリシル-tRNA シンゼターゼ アルファ 鎖	5-11, 16-23, 34-43, 48-56, 71-83, 89-96, 101-110, 138-162, 164-180, 189-195, 204-214, 222-227, 229-250, 255-261, 272-278	F :3	19-90	1106	1240
Cj0709	シグナル 認識 粒子 タンパク質	13-19, 26-53, 67-73, 76-82, 87-102, 112-121, 123-148, 151-156, 162-170, 175-186, 199-209, 211-217, 230-244, 251-287, 300-305, 368-374, 403-415, 418-424	E :3 ; F :9	339-446	1107	1241
Cj0718	DNA ポリメラーゼ III, アルファ 鎖	4-19, 22-30, 59-73, 84-92, 97-117, 128-140, 165-173, 224-234, 245-255, 276-284, 302-309, 323-330, 349-355, 364-376, 380-385, 391-402, 404-415, 424-432, 437-446, 449-477, 484-499, 516-526, 537-544, 550-555, 562-568, 573-601, 616-623, 653-663, 681-718, 720-728, 762-771, 779-799, 801-806, 814-820, 827-835, 851-870, 899-906, 950-957, 973-990, 995-1005, 1036-1052, 1071-1077, 1086-1098, 1147-1152, 1167-1194	B :6, F :4	866-789	1108	1242
Cj0720c	フラゲリン	27-55, 57-64, 66-75, 135-142, 172-178, 191-197, 229-235, 241-246	B:6	184-217	1109	1243
Cj0723c	推定 内在性膜 亜鉛-メタロプロテアーゼ	4-24, 33-39, 55-83, 91-114, 126-132, 137-159, 164-189, 202-224, 232-238, 241-253, 259-282, 285-308, 310-335, 359-364, 371-388	B:1	113-128	1110	1244
Cj0737	推定 周辺質 タンパク質	6-28, 54-59, 103-114, 122-130, 145-153, 167-175, 184-190, 193-204, 207-212, 215-223, 282-289, 291-300, 315-321, 327-339, 347-354	D:21	10-103	1111	1245
Cj0753c	tonB 輸送 タンパク質	14-37, 52-57, 73-85, 96-113, 124-136, 142-148, 150-157, 166-172, 182-194, 199-215, 217-224	F:21	64-160	1112	1246

【表３９】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列番号（DNA）	配列番号（タンパク質）
Cj0755	推定 鉄取り込みタンパク質	4-18, 20-33, 59-77, 93-100, 120-129, 131-137, 140-146, 148-158, 166-172, 185-191, 243-249, 253-258, 295-307, 327-333, 345-370, 387-394, 425-432, 483-489, 491-501, 521-527, 538-553, 560-570, 576-582, 629-637, 649-658	E:4	406-431	1113	1247
Cj0775c	バリル-tRNA シンゼターゼ	9-17, 34-39, 41-59, 71-84, 86-98, 148-169, 177-187, 194-203, 207-214, 222-228, 235-258, 265-273, 286-296, 300-307, 316-328, 338-361, 367-375, 394-401, 407-418, 425-434, 480-495, 502-522, 544-560, 568-575, 584-592, 600-622, 636-641, 661-667, 669-690, 700-707, 719-731, 733-739, 745-750, 767-776, 784-791, 795-811, 840-846, 853-866	F :3	664-745 ; 793-856	1114	1248
Cj0802	システイニル-tRNA シンゼターゼ	19-54, 86-91, 98-105, 109-124, 126-136, 145-150, 173-178, 196-204, 212-224, 229-239, 246-252, 279-299, 307-313, 323-329, 337-345, 349-361, 382-393, 399-406, 416-421	E:5	404-429	1115	1249
Cj0814	仮想 タンパク質	20-26, 66-71, 84-97, 105-111, 122-137, 145-165, 170-185, 204-210, 230-242	F:2	64-158	1116	1250
Cj0832c	推定 内在性膜タンパク質	4-16, 28-69, 72-85, 87-99, 101-123, 128-136, 140-159, 161-173, 185-205, 207-220, 227-240, 242-252, 274-280, 290-296, 301-326, 356-379, 399-453, 461-473, 485-498, 501-525, 527-574	B:4	117-132	1117	1251
Cj0849c	仮想 タンパク質	4-11, 37-52, 56-64, 71-82, 89-96, 108-116, 122-137, 144-162, 165-182, 184-194, 228-237, 252-267, 289-296, 473-487, 489-503, 511-516, 527-545, 553-570, 584-593, 604-611, 629-638, 640-649, 684-696	E:1	536-549	1118	1252
Cj0887c	推定 フラゲリン	21-37, 81-97, 119-127, 130-143, 158-163, 175-180, 219-230, 245-256, 265-273, 293-299, 319-327, 425-434, 472-485, 493-498, 508-513, 552-557, 562-570, 574-580, 588-594, 597-604, 631-636, 640-646, 667-680, 699-718, 725-747	A:2, B:5	168-235	1119	1253
Cj0942c	プレタンパク質トランスロカーゼ SECA	4-11, 19-29, 51-56, 65-73, 85-98, 109-121, 125-135, 145-161, 171-177, 204-219, 223-228, 252-258, 262-268, 286-313, 315-325, 327-332, 345-352, 395-410, 429-435, 443-451, 455-463, 465-475, 481-487, 516-522, 549-562, 585-591, 598-605, 607-614, 643-651, 673-682, 690-696, 700-705, 725-734, 738-744, 758-765, 769-779, 781-792, 830-844, 847-853	B:2	700-722	1120	1254
Cj0958c	推定 膜 タンパク質	10-40, 68-91, 95-104, 140-152, 158-170, 185-191, 196-201, 205-219, 240-246, 249-256, 262-268, 274-280, 293-313, 315-320, 326-332, 338-358, 402-453, 457-466, 476-516	F :11	31-94	1121	1255

【表４０】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列. 番号（DNA）	配列. 番号（タンパク質）
Cj1013c	推定 膜 タンパク質	10-34, 41-47, 50-66, 73-92, 100-107, 121-127, 133-139, 146-155, 159-175, 184-191, 223-230, 238-247, 273-286, 300-310, 328-336, 352-358, 365-372, 376-409, 415-423, 446-452, 459-465, 471-484, 509-522, 532-540, 543-554, 586-598, 600-610, 617-632, 670-689, 695-706, 711-727, 741-746, 752-760, 772-835, 843-882, 890-933, 958-973, 991-1022, 1024-1048, 1053-1070	D :3	277-365	1122	1256
Cj1031	流出系の推定外膜成分	4-31, 56-70, 77-96, 112-117, 124-137, 139-155, 160-169, 176-193, 228-234, 237-257, 271-288, 317-322, 337-371, 373-391	B:1	317-353	1123	1257
Cj1032	流出系の推定 膜融合 成分	4-14, 20-28, 30-52, 54-62, 76-84, 94-100, 125-132, 140-181, 185-191, 208-222	B:2	181-199	1124	1258
Cj1033	流出系の推定 内在性膜 成分	9-46, 53-59, 74-80, 82-93, 97-103, 111-117, 130-142, 152-161, 188-197, 236-251, 264-271, 285-295, 307-340, 343-394, 397-412, 416-436, 440-472, 497-527, 540-548, 561-566, 573-583, 591-598, 607-616, 624-631, 639-649, 669-675, 683-689, 694-718, 728-736, 756-771, 782-803, 814-829, 831-871, 873-879, 882-897, 900-912, 920-928, 940-953, 963-998	F:2	243-318	1125	1259
Cj1048c	スクシニル-ジアミノピメラートデスクシニラーゼ	5-16, 24-30, 34-39, 45-51, 59-72, 80-86, 100-108, 116-123, 133-140, 148-162, 176-181, 184-211, 219-228, 233-242, 257-278, 300-310, 320-338, 340-345, 352-360	F:5	226-320	1126	1260
Cj1061c	イソロイシル-tRNA シンゼターゼ	5-12, 51-58, 61-74, 95-112, 124-137, 153-158, 163-189, 192-204, 209-236, 240-250, 255-273, 304-317, 320-326, 334-348, 350-356, 360-378, 384-416, 439-457, 465-470, 488-493, 496-505, 531-541, 548-557, 579-587, 593-601, 616-647, 649-659, 679-685, 693-702, 705-713, 715-734, 737-743, 751-758, 763-779, 781-788, 791-801, 856-862, 882-896, 903-914	B :4	38-55	1127	1261
Cj1073c	ATP-依存性 プロテアーゼ La	8-34, 51-57, 68-76, 79-95, 110-116, 127-140, 142-154, 162-172, 174-202, 214-220, 228-239, 292-306, 314-320, 322-329, 337-344, 356-371, 374-380, 382-393, 416-421, 424-433, 444-453, 461-468, 470-478, 485-490, 497-503, 511-519, 537-543, 555-564, 566-579, 588-594, 603-609, 615-627, 634-640, 647-659, 663-689, 699-710, 728-735, 739-748, 750-756, 764-769, 776-788	E :4, F :4	418-441, 511-591	1128	1262
Cj1076	推定 ピロリン-5-カルボキシラート レダクターゼ	12-19, 21-30, 32-39, 43-49, 55-68, 76-87, 97-104, 114-123, 130-141, 153-168, 179-205, 207-216, 218-226	B:11	223-239	1129	1263

【表４１】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
Cj1126c	推定 内在性膜タンパク質	8-34, 72-121, 128-141, 153-172, 174-216, 221-256, 261-294, 307-315, 332-349, 354-370, 372-435, 452-457, 461-477, 487-492, 503-509, 511-520, 537-549, 559-565, 568-582, 584-591, 593-602, 607-617, 625-638, 655-674, 681-687, 696-703	B:1	254-268	1130	1264
Cj1155c	推定 カチオン-輸送ATPase	4-13, 23-40, 79-98, 106-124, 126-149, 154-161, 163-176, 178-187, 199-226, 232-254, 256-276, 297-304, 308-326, 329-338, 364-373, 384-399, 404-432, 439-499, 502-518, 523-544, 557-568, 571-582, 584-590, 603-617, 621-627, 633-639, 641-651, 653-663, 675-684, 686-699, 705-729, 736-781	F:10	522-597	1131	1265
Cj1184c	推定 ユビキノール -シトクローム C レダクターゼ	5-45, 49-62, 85-99, 114-122, 136-148, 151-171, 198-211, 253-260, 278-287, 297-303, 309-314, 318-324, 326-336, 348-363	A:2	1-115	1132	1266
Cj1229	推定 曲線状-DNA結合 タンパク質	5-13, 22-33, 88-95, 132-144, 160-166, 189-202, 210-223, 253-258, 269-282, 286-294	B:5, E:2	83-98, 244-269	1133	1267
Cj1233	推定 ヒドロラーゼ	18-25, 29-38, 72-95, 97-107, 110-139, 144-152, 155-161, 174-182, 198-203	B:4	44-56	1134	1268
Cj1236	仮想 タンパク質	5-14, 17-23, 29-50, 52-64, 72-98, 109-115, 120-135, 137-145, 152-158, 167-175, 178-185, 210-234, 241-255, 258-271, 276-281, 290-303, 307-312	B:5	10-34	1135	1269
Cj1262	２成分 センサー（ヒスチジン キナーゼ）	5-32, 50-56, 62-70, 78-84, 97-121, 132-171, 177-182, 188-195, 204-214, 241-250, 267-274, 276-281, 292-309, 311-320, 333-344, 349-361, 375-395, 398-405	C:11	383-400	1136	1270
Cj1266c	Ni/Fe-ヒドロゲナーゼ ラージサブユニット	4-10, 16-26, 59-80, 82-93, 97-115, 117-131, 148-160, 169-182, 184-210, 217-234, 241-254, 256-263, 265-276, 306-312, 344-350, 384-395, 400-409, 416-423, 428-440, 449-465, 496-504, 517-555	E :1, F :10	335-360, 427-541	1137	1271
Cj1267c	Ni/Fe-ヒドロゲナーゼ スモール鎖	4-20, 48-91, 96-115, 134-142, 171-187, 197-217, 222-242, 246-255, 264-270, 277-289, 305-320, 338-352, 354-373	D:7	21-130	1138	1272
Cj1272c	推定 グアノシン-3, 5-ビス（ジホスファート）3-ピロホスファターゼ	6-23, 25-53, 61-76, 83-92, 107-121, 147-166, 186-201, 207-215, 243-251, 264-274, 282-326, 333-348, 357-366, 371-380, 401-423, 432-465, 471-477, 481-490, 500-506, 512-525, 540-560, 583-603, 605-612, 615-626, 647-656, 661-681, 687-693, 713-722	C:136	587-614	1139	1273
Cj1290c	ビオチン カルボキシラーゼ	4-9, 15-21, 28-35, 39-54, 59-73, 76-86, 92-108, 120-134, 136-142, 145-161, 209-217, 220-228, 236-249, 258-267, 275-282, 293-304, 306-327, 330-340, 346-352, 354-360, 368-383, 386-392, 401-413	F:18	97-175	1140	1274

【表４２】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
Cj1316c	仮想 タンパク質	4-11, 20-30, 47-66, 72-97, 108-117, 119-129, 142-163, 211-219, 224-237, 243-249, 251-263, 270-288, 295-305, 311-316, 326-333, 341-346, 367-375	E:6, F:13	301-378	1141	1275
Cj1333	仮想 タンパク質(1318 ファミリー)	22-30, 38-45, 62-68, 78-90, 96-103, 107-114, 118-127, 134-148, 150-173, 179-193, 195-200, 205-219, 221-234, 239-248, 250-280, 282-296, 308-325, 334-351, 363-389, 425-432, 438-443, 468-481, 488-495, 499-517, 570-593, 602-610, 613-621, 629-637	E:4	536-559	1142	1276
Cj1338c	フラゲリン	12-23, 26-35, 51-63, 72-78, 86-91, 135-140, 183-190, 201-209, 211-219, 241-247, 260-266, 272-281, 295-301, 329-335, 339-345, 355-366, 387-402, 428-445, 453-459, 503-517, 519-527, 531-538, 546-553, 560-569	A:14, B:2, D:10	3-131, 232-331	1143	1277
Cj1339c	フラゲリン	8-13, 25-35, 51-56, 72-78, 86-91, 135-140, 183-190, 201-209, 211-219, 241-247, 260-265, 272-281, 295-301, 329-335, 339-345, 355-366, 387-402, 428-445, 453-459, 503-512, 519-529, 531-538, 546-553, 560-569	A:23, B:19	1-145, 160-183, 212-334, 376-400	1144	1278
Cj1341c	仮想 タンパク質(1318 ファミリー)	5-17, 62-71, 73-116, 118-131, 137-144, 151-158, 160-167, 169-175, 181-190, 193-210, 212-222, 231-262, 273-280, 300-329, 341-358, 363-368, 394-400, 403-409, 416-427, 450-457, 464-470, 478-484, 499-511, 513-529, 544-554, 558-565, 573-589, 597-604	E:2	335-348	1145	1279
Cj1342c	仮想 タンパク質(617 ファミリー)	4-18, 38-46, 52-60, 65-79, 93-115, 123-131, 144-154, 168-183, 191-196, 201-223, 225-236, 250-263, 273-278, 289-317, 328-338, 357-373, 384-399	D:8	159-248	1146	1280
Cj1346c	推定 1-デオキシ-D-キシルロース 5-ホスファート レダクトイソメラーゼ	11-39, 43-52, 57-69, 72-98, 112-142, 147-154, 159-165, 167-178, 198-210, 213-227, 244-250, 257-266, 268-286, 295-301, 305-311, 318-338, 340-346	F:2	262-323	1147	1281
Cj1379	推定 セレノシステイン特異的 伸長因子	4-9, 17-23, 40-49, 57-70, 72-87, 92-121, 124-133, 135-146, 158-164, 173-195, 204-213, 215-221, 230-246, 250-257, 260-273, 280-298, 304-309, 311-328, 336-343, 362-371, 373-406, 409-418, 433-446, 450-456, 490-496, 503-513, 526-542, 548-563, 569-592	E:4	185-212	1148	1282
Cj1380	推定 周辺質 タンパク質	4-17, 23-34, 36-44, 53-62, 72-85, 87-92, 110-115, 118-123, 129-150, 155-168, 172-180, 191-197, 205-211, 213-223, 225-233	B:4	176-201	1149	1283
Cj1422c	潜在的 糖 トランスフェラーゼ	8-26, 33-44, 52-72, 78-96, 145-151, 154-171, 204-212, 223-230, 236-251, 261-272, 280-341, 365-374, 385-394, 417-423, 434-447, 456-486, 494-500, 509-519, 530-546, 556-566, 568-579, 581-603	E:2	300-322	1150	1284

【表４３】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
Cj1426c	仮想 タンパク質	5-11, 14-21, 26-45, 52-67, 71-79, 82-97, 104-144, 151-159, 183-189, 194-205, 211-223, 241-252, 265-273, 275-280	E:3	93-116	1151	1285
Cj1463	仮想 タンパク質	13-20, 55-72, 102-109	C:157, D:37	10-107	1152	1286
Cj1466	推定 鞭毛フック-関連 タンパク質	5-14, 16-22, 38-45, 51-59, 61-78, 94-102, 133-142, 153-160, 187-195, 208-221, 240-254, 256-262, 270-275, 281-287, 294-299, 338-354, 356-364, 369-378, 446-452, 506-515, 557-564, 576-599	A:10	132-242	1153	1287
Cj1474c	推定 型 II タンパク質 分泌 系 D タンパク質	4-29, 41-57, 66-75, 86-93, 96-102, 109-116, 124-131, 164-171, 188-194, 199-208, 214-231, 289-295, 305-310, 314-319, 336-351, 362-368, 389-399, 403-412, 422-433, 435-441, 444-461, 463-469	B:1	250-326	1154	1288
Cj1478c	外膜 フィブロネクチン-結合 タンパク質	4-16, 46-56, 59-73, 85-94, 97-105, 127-144, 160-166, 188-194, 233-238, 245-250, 270-275, 286-291	B:1	59-76	1155	1289
Cj1484c	推定 膜 タンパク質	5-33, 58-64, 78-116, 119-127, 139-160, 171-190	B :1	33-56	1156	1290
Cj1500	推定 内在性膜タンパク質	6-11, 19-39, 50-56, 60-66, 83-133, 135-167, 195-216, 226-260, 271-319, 327-339, 342-355, 362-368, 373-394	B:1	170-191	1157	1291
Cj1506c	推定 MCP-型 シグナル 伝達 タンパク質	4-37, 45-51, 106-119, 132-138, 150-156, 160-171, 176-182, 193-203, 207-215, 222-229, 237-244, 253-261, 296-372, 403-409, 416-422, 440-449, 451-460, 471-485, 504-510, 538-551, 560-569, 573-582, 585-597, 606-617, 632-646, 658-666, 668-676, 685-694	F :38	552-658	1158	1292
Cj1511c	推定 ギ酸 デヒドロゲナーゼ ラージ サブユニット	16-32, 53-79, 81-96, 102-111, 124-130, 145-152, 159-168, 176-189, 206-231, 236-244, 251-258, 286-292, 304-310, 315-326, 351-361, 383-390, 392-398, 405-411, 430-436, 456-464, 470-480, 482-496, 505-513, 531-540, 546-558, 583-589, 601-607, 621-634, 638-644, 667-673, 681-687, 693-702, 721-733, 737-744, 747-757, 760-767, 772-789, 796-807, 818-823, 846-852, 856-866, 868-880, 882-890, 913-919, 923-929	B :3	14-34	1159	1293
Cj1545c	MdaB タンパク質ホモログ	19-42, 55-67, 75-95, 144-156, 168-175, 183-189	B:2	98-109	1160	1294
Cj1552c	仮想 タンパク質	7-17, 22-27, 34-61, 88-97, 110-117, 152-159, 175-191, 202-213, 220-232, 267-285, 296-315, 341-347, 376-392, 400-408, 421-430, 453-462, 464-470, 478-485	F:4	199-269	1161	1295
Cj1553c	推定 型 I 制限酵素 M タンパク質	27-44, 71-80, 114-123, 127-140, 149-167, 175-188, 191-202, 205-217, 222-227, 270-276, 297-302, 308-318, 324-332, 349-368, 370-376, 382-393, 432-441, 445-459, 472-481, 489-496	B:4	3-25	1162	1296

【表４４】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
Cj1564	推定 メチル・受容 走化性 シグナル 伝達タンパク質	16-49, 57-63, 84-92, 100-120, 124-130, 160-183, 189-200, 202-209, 236-244, 263-280, 283-334, 341-346, 377-389, 405-423, 452-458, 485-493, 505-513, 518-530, 547-559, 568-579, 595-601, 619-625, 638-649	B:7	474-504	1163	1297
Cj1584c	推定 ペプチド ABC-輸送系 周辺質	4-18, 21-30, 43-54, 76-83, 85-106, 116-122, 124-160, 180-185, 198-204, 206-222, 230-241, 258-263, 270-302, 325-332, 359-371, 374-386, 391-402, 411-417, 435-443, 458-485	B:2	376-395	1164	1298
Cj1609	潜在的 硫酸 アデニリルトランスフェラーゼ	17-26, 28-34, 54-62, 83-93, 108-114, 119-125, 151-164, 175-187, 197-222, 224-232, 234-250, 265-270, 276-313, 315-342, 373-383	E:2	132-153	1165	1299
Cj1622	推定 リボフラビン-特異的 デアミナーゼ	25-42, 47-53, 55-80, 86-113, 116-126, 128-135, 151-159, 167-174, 179-188, 207-221, 226-248, 257-266, 269-279, 297-304, 312-325	B:2	144-155	1166	1300
Cj1634c	コリスミ酸 シンターゼ	16-26, 61-71, 75-85, 95-113, 126-163, 175-184, 202-246, 286-291, 293-302, 320-349	B:1	57-76	1167	1301
Cj1670c	推定 周辺質 タンパク質	4-19, 29-36, 48-59, 92-103, 117-139, 154-164, 190-201	B:3	87-113	1168	1302
Cj1678	潜在的 リポタンパク質	43-51, 98-108, 123-130, 149-159, 168-179, 182-188, 201-207, 231-240, 334-340, 346-354, 369-378, 462-472, 493-503, 510-518, 520-538, 565-572, 584-590, 592-598, 616-628, 637-646, 659-675, 688-694, 699-705, 724-732, 740-755, 771-780, 792-801, 827-833, 846-856, 873-880, 882-906	B :4, E :3	676-694, 855-881	1169	1303
Cj1694c	30S リボゾーム タンパク質 S14	15-45	E:2	29-60	1170	1304
Cj1718c	3-イソプロピルリンゴ酸 デヒドロゲナーゼ	4-11, 15-34, 49-77, 92-121, 128-139, 169-176, 181-210, 216-222, 225-231, 233-246, 248-264, 271-276, 282-306, 319-326, 346-352	B :2	250-277	1171	1305
Cj1729c	鞭毛フック サブユニット タンパク質	6-20, 46-54, 64-79, 81-87, 131-138, 156-162, 170-178, 190-198, 226-232, 254-263, 266-274, 293-303, 313-323, 363-369, 419-424, 426-432, 436-455, 507-513, 515-521, 534-547, 553-559, 596-610, 617-636, 638-647, 659-665, 677-683, 691-696, 710-718, 724-730, 750-755, 770-780, 802-808, 824-842, 857-862	D:8	436-529	1172	1306
ARF0021	仮想 タンパク質	11-25	E:3	21-35	1173	1307
ARF0203	仮想 タンパク質	無し	E:5	1-12	1174	1308
ARF0266c	仮想 タンパク質	4-10	E:1	2-11	1175	1309
ARF0357c	仮想 タンパク質	12-20	B:5	5-14	1176	1310
ARF0585	仮想 タンパク質	無し	E:3	3-10	1177	1311
ARF0781	仮想 タンパク質	4-22	E:3	10-21	1178	1312
ARF1045c	仮想 タンパク質	4-30, 35-50	B:3	17-32	1179	1313

【表４５】

カンピロバクタージェジュニ抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
ARF1169c	仮想 タンパク質	無し	E:2	1-20	1180	1314
ARF1342c	仮想 タンパク質	16-21	B:7	7-22	1181	1315
ARF1379	仮想 タンパク質	5-13	B:3	7-18	1182	1316
ARF1410c	仮想 タンパク質	10-17	B:2	16-29	1183	1317
ARF1454c	仮想 タンパク質	17-27	E:2	22-34	1184	1318
ARF1669c	仮想 タンパク質	12-18	E:2	9-21	1185	1319
CRF0036	仮想 タンパク質	4-11, 13-94, 100-111, 115-134	C:10	89-106	1186	1320
CRF0037c	仮想 タンパク質	4-24	C:12	10-27	1187	1321
CRF0174c	仮想 タンパク質	4-14	B:15	12-23	1188	1322
CRF0337c	仮想 タンパク質	18-33	B:13	13-33	1189	1323
CRF0412	仮想 タンパク質	16-23, 25-48	E:3	29-40	1190	1324
CRF0442	仮想 タンパク質	4-12, 25-64, 68-76	D:61	4-61	1191	1325
CRF0631c	仮想 タンパク質	4-57, 59-66, 96-104	C:8	76-91	1192	1326
CRF0999c	仮想 タンパク質	23-43, 45-75, 97-107, 112-121	F:35	26-62	1193	1327
CRF1009c	仮想 タンパク質	無し	C:12	10-24	1194	1328
CRF1059c	仮想 タンパク質	4-50	E:3	30-44	1195	1329
CRF1123c	仮想 タンパク質	4-20, 24-43	E:4	10-24	1196	1330
CRF1246c	仮想 タンパク質	4-49, 56-66	D:15	5-54	1197	1331
CRF1257c	仮想 タンパク質	33-44	B:8	15-38	1198	1332
CRF1287c	仮想 タンパク質	4-36, 39-50	E:3	32-47	1199	1333
CRF1502c	仮想 タンパク質	4-9, 16-30, 32-38	B:8	15-32	1200	1334
CRF1567c	仮想 タンパク質	4-9	B:8	27-42	1201	1335
CRF1582c	仮想 タンパク質	4-16, 32-43, 49-58, 64-72	E:4	14-27	1202	1336

【０２８０】

表 4:細菌表面ディスプレーによって腸管凝集性大腸菌（EAEC）から同定された免疫原性タンパク質

【表４６】

EAECにおける抗原性タンパク質	大腸菌0157:H7におけるホモログ	予測免疫原性アミノ酸*	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
EAEC32	ECs0014	12-19, 24-29, 37-43, 47-53, 65-72, 83-95, 112-122, 136-147, 162-168, 174-181, 189-195, 201-208, 216-221, 234-243, 270-276, 278-288, 305-316, 318-342, 350-356, 368-400, 420-428, 434-443, 471-477, 481-488, 530-535, 540-547, 566-575, 591-601, 603-609, 624-629	601	763
EAEC33	ECs0067	11-22, 28-34, 40-45, 65-86, 99-107, 115-125, 132-141, 143-150, 158-190, 203-211, 216-239, 246-257, 259-270, 272-279, 286-306, 313-332, 338-364, 371-380, 389-397, 410-418, 422-435, 467-510, 515-521, 532-538, 547-563	602	764
EAEC34	ECs0089	7-20, 28-45, 51-66, 81-104, 108-115, 124-137, 149-155, 161-206, 209-214, 222-239, 250-262, 274-282, 309-343, 351-363, 365-386, 405-413, 435-440, 446-454, 458-466, 470-477, 482-492	603	765
EAEC35	ECs0152	10-25, 29-35, 39-46, 54-71, 82-88, 102-111, 122-137, 139-145, 152-160, 162-172, 176-182, 193-201, 209-218, 226-232, 242-249, 258-268, 299-314, 318-344, 362-376, 393-399, 405-418, 426-463, 473-485, 487-492, 498-503, 518-544, 561-567	604	766
EAEC36	ECs0153	16-23, 66-90, 98-110, 125-131, 144-150, 194-200, 213-219, 221-232, 237-256, 263-281, 293-298, 311-318, 326-337, 339-354, 373-389, 396-402, 404-421, 427-439, 441-448, 452-462, 467-479, 508-530, 534-541, 544-550, 562-569, 575-581, 583-592, 595-628, 636-656, 658-672, 674-680, 687-697, 715-721, 731-736, 739-749, 754-761, 771-788, 790-797, 813-824	605	767
EAEC37	ECs0155	14-42, 51-57, 66-77, 84-96, 103-111, 129-148, 158-193, 198-208, 212-222, 242-262	606	768
EAEC38	ECs0156	4-23, 29-62, 65-84, 98-104, 128-135, 144-161, 167-173, 175-204, 219-240, 250-264, 266-278, 280-290	607	769
EAEC39	ECs0174	13-26, 33-45, 50-60, 75-81, 97-105, 123-131, 138-145, 158-166, 168-177	608	770
EAEC40	ECs0218	6-20, 23-44, 50-61, 67-82, 84-91, 104-125, 133-144, 149-156, 159-166, 173-180, 182-196, 200-206, 224-239, 245-288, 320-339, 342-349, 359-368, 377-385, 411-419, 427-435, 453-474, 481-489, 491-497, 505-514, 516-522, 536-564, 579-586, 618-631, 644-650, 654-661, 663-677, 679-689, 700-705, 710-753, 795-801, 809-814, 821-827, 842-851, 867-905, 920-925, 931-949, 954-961, 1017-1022, 1034-1040, 1047-1057, 1062-1075, 1081-1086, 1107-1117, 1119-1126, 1145-1154, 1162-1172	609	771
EAEC41	ECs0314	13-21, 47-57, 72-83, 97-102, 105-119, 125-133, 146-153, 170-177, 221-239, 245-273, 283-291, 299-305, 317-329, 335-343, 358-367, 374-380, 399-407, 430-438, 449-454, 473-479, 483-505, 517-527, 531-537, 555-560, 586-599, 601-616, 623-629, 639-647, 649-654, 658-667, 669-676, 690-709, 714-729	610	772
EAEC42	ECs0315	14-28, 34-40, 45-54, 69-76, 78-83, 86-100, 116-123, 135-143, 146-161, 168-179, 187-200, 204-225, 236-250, 255-265, 271-292, 298-314	611	773
EAEC43	ECs0320	4-28, 36-42, 78-85, 106-122, 130-136, 144-150, 161-175, 180-190, 194-200, 226-234, 256-265, 274-294, 309-316, 324-333, 336-344, 373-379, 382-389, 398-404, 407-416, 422-446, 451-462, 530-541	612	774
EAEC44	ECs0322	4-15, 17-42, 71-77, 80-86, 90-116, 123-135, 144-150, 153-163, 183-194	613	775
EAEC45	ECs0336	7-13, 22-42, 56-62, 84-90, 102-112, 121-133, 140-148, 158-167, 173-181, 192-199, 227-234, 284-293, 301-307, 336-343, 345-353, 366-372, 376-397, 400-436, 439-450, 467-478, 504-510, 519-530, 532-547, 551-558, 564-575, 592-598, 619-630, 636-642, 655-661, 663-669, 671-679, 697-718, 724-736, 738-752, 759-773, 776-788, 805-823, 827-833, 842-852, 859-864, 874-881, 883-889, 905-914, 932-939, 941-957, 963-969, 978-991, 1011-1025, 1052-1062, 1067-1073, 1080-1088, 1106-1112, 1121-1132, 1139-1152	614	776

【表４７】

ETEC47	ECs0345	9-23, 32-38, 44-54, 64-71, 95-126, 146-154, 163-173, 190-196, 199-206, 249-256, 262-277, 291-302, 350-356, 380-398, 406-413, 420-430, 433-444, 471-478, 492-507	615	777
EAEC46	ECs0453	5-26, 57-66, 68-74, 81-87, 105-116, 122-132, 144-160, 185-212, 217-223, 228-234, 241-252, 269-274, 291-313, 318-328, 335-342, 368-375, 397-404, 411-422, 431-439, 462-472, 474-485, 493-499, 509-519, 521-527, 530-558, 563-579, 590-602	616	778
EAEC47	ECs0454	9-23, 32-38, 44-54, 64-71, 95-126, 146-154, 163-173, 190-196, 199-206, 249-256, 262-277, 291-302, 350-356, 380-398, 406-413, 420-430, 433-444, 471-478, 492-507	617	779
EAEC48	ECs0541	18-31, 34-53, 57-67, 74-81, 90-106, 136-144, 147-153, 157-163, 170-182, 192-207, 233-241, 245-251, 256-267, 274-281, 284-306, 318-330, 333-340, 345-351, 356-379, 388-404, 428-439, 455-466, 468-480, 488-505, 515-526, 553-564, 571-577, 594-600, 607-614, 616-628, 634-642, 644-651, 655-666, 672-678, 686-703, 732-738, 745-751, 755-768, 772-778, 785-805, 807-814, 817-825, 831-853, 858-868, 890-905, 918-926, 934-942, 957-970, 972-981, 990-1001, 1057-1067, 1069-1077, 1089-1109, 1116-1130, 1133-1141, 1154-1165, 1190-1206, 1208-1215, 1217-1225, 1228-1254, 1256-1263, 1271-1279, 1283-1305, 1333-1339, 1357-1367, 1373-1379, 1388-1405, 1432-1442, 1444-1451, 1453-1461, 1463-1479, 1488-1504, 1516-1524, 1532-1540, 1555-1568, 1589-1600, 1607-1613, 1633-1638, 1655-1665, 1687-1704, 1721-1728, 1731-1737, 1744-1763, 1793-1804, 1816-1823, 1833-1850, 1855-1865, 1868-1875, 1886-1902, 1916-1925, 1931-1937, 1954-1967, 1971-1977, 1987-2002, 2009-2015, 2030-2036, 2043-2049, 2053-2077, 2085-2098, 2114-2122, 2129-2136, 2154-2167, 2187-2203, 2232-2243, 2253-2274, 2286-2303, 2311-2323, 2344-2365, 2371-2378, 2388-2404, 2406-2413, 2415-2424, 2426-2450, 2454-2461, 2469-2475, 2486-2505	618	780
EAEC50	ECs0548	4-22, 24-30, 33-39, 60-72, 83-89, 128-137, 153-161, 165-174, 186-194, 212-218, 251-260, 275-284, 288-297, 309-318, 335-341, 374-383, 399-407, 411-420, 432-440, 467-482, 518-526, 572-579, 595-609, 649-663, 680-686, 691-702, 708-714	619	781
EAEC51	ECs0600	11-25, 39-57, 69-94, 100-107, 118-155, 158-171, 189-201, 226-233, 236-245, 249-262, 287-296, 298-312, 315-329, 333-342, 351-359, 364-374, 382-388, 399-407, 411-417, 419-449, 454-471, 486-492, 494-504, 515-541, 547-552, 582-600, 611-623, 625-641, 651-657, 678-692, 699-709, 713-720, 746-752, 772-781, 791-804, 829-844, 880-893, 900-910, 915-923, 936-942, 953-970	620	782
EAEC52	ECs0689	5-11, 17-24, 26-32, 36-43, 50-61, 67-73, 91-102, 111-126, 133-148, 154-161, 167-173, 179-195, 208-223, 230-240, 242-253, 270-286, 292-306, 308-347, 352-371, 373-380, 386-395, 404-410, 418-433, 436-444, 447-460, 463-477, 486-492, 522-533, 548-553	621	783
EAEC53	ECs0819	4-12, 15-27, 35-55, 68-95, 100-109, 117-122, 129-135, 157-162	622	784
EAEC54	ECs0872	25-46, 59-65, 68-75, 83-90, 93-100, 107-115, 124-135, 151-177, 183-189, 194-206, 209-215, 219-224, 251-263, 267-276, 305-311, 318-327, 332-338, 350-356, 380-396, 406-412, 414-423, 431-437, 453-461, 463-481, 483-491, 505-510, 513-523, 528-545, 568-575	623	785
EAEC55	ECs0883	10-35, 42-59, 65-70, 76-85, 92-104, 149-155, 184-191, 234-243, 248-259, 268-277, 279-287, 391-398, 410-430, 445-454, 488-494, 498-504, 518-523, 530-538, 574-590, 615-623, 627-633, 652-660, 662-670, 674-683, 703-714, 720-728, 731-737, 751-757	624	786
EAEC56	ECs0931	5-12, 39-51, 57-64, 67-84, 86-108, 124-130, 139-159, 167-179, 181-202, 226-235	625	787
EAEC57	ECs0954	12-20, 29-40, 57-77, 79-88, 97-103, 111-117, 119-137, 174-200, 202-218, 221-229, 231-238, 240-246, 254-264, 266-280, 296-308, 321-331	626	788

【表４８】

EAEC58	ECs0987	4-18, 20-48, 54-68, 80-105, 110-117, 120-130, 132-167, 179-214, 227-246, 259-295, 306-323, 332-339, 345-351, 357-363, 366-374, 379-392	627	789
EAEC59	ECs1044	8-21, 23-31, 53-66, 69-94, 99-113, 119-184, 190-214, 233-244, 268-274, 279-284, 289-298, 300-311, 315-337, 344-350, 364-383, 385-397	628	790
EAEC60	ECs1433	26-38, 43-63, 67-76, 79-98, 105-112, 115-121, 132-144, 148-153, 179-184, 194-203, 239-245, 261-278, 282-315	629	791
EAEC61	ECs1462	13-22, 24-30, 49-61, 65-72, 90-97, 99-105, 115-131, 152-160, 165-171, 176-188, 202-221, 231-250, 255-274, 280-286, 288-296, 331-337, 339-347, 350-358, 374-385, 391-408, 418-427, 438-453, 468-476, 482-490, 497-506, 526-532, 534-583, 696-702, 713-719, 730-748, 750-758, 762-778, 802-808, 825-857, 864-950, 963-1004, 1015-1023, 1046-1058	630	792
EAEC62	ECs1643	4-10, 22-28, 35-44, 58-66, 74-84, 86-98, 116-131, 138-143, 181-186, 224-230, 241-253, 282-292, 305-313, 325-331, 333-341, 348-360, 384-391, 395-408, 415-429, 431-445, 525-531, 558-564, 567-584, 601-612, 624-637, 645-652, 682-687, 700-706	631	793
EAEC63	ECs1650	4-13, 19-27, 33-40, 57-82, 107-115, 117-125, 162-173, 197-206, 215-226, 256-266, 291-298, 303-310, 318-323, 331-336, 345-360, 379-396, 405-410, 426-434, 454-462, 468-476, 482-497, 512-518, 529-541, 556-564, 570-581, 589-594, 601-610, 629-637, 639-648, 663-670, 704-711, 725-738, 746-768, 770-780, 787-804, 817-823, 830-837, 876-882, 930-936, 939-968	632	794
EAEC64	ECs1736	5-13, 20-65, 67-74, 107-115, 128-169, 171-195, 238-244, 256-287, 292-298	633	795
EAEC65	ECs1752	7-13, 16-77, 89-96, 104-114, 117-125, 148-160, 167-191, 193-202, 227-236	634	796
EAEC66	ECs1905	21-36, 41-47, 54-89, 122-129, 138-165, 173-190, 196-216, 221-229	635	797
EAEC67	ECs2026	8-45, 135-140, 172-182, 189-196, 206-216, 218-235, 260-269, 272-278, 307-313, 333-344, 352-359, 371-395, 403-414, 416-422, 426-438, 451-470, 478-484, 493-502, 504-511, 514-533	636	798
EAEC68	ECs2036	6-25, 49-59, 65-96, 107-115, 117-124, 135-151, 176-185, 203-209	637	799
EAEC69	ECs2037	5-15, 46-56, 58-81, 83-111, 118-138, 152-160, 165-175	638	800
EAEC70	ECs2044	7-16, 18-24, 36-43, 54-60, 65-73, 88-94, 107-113, 122-128, 134-141, 162-171, 182-216, 218-235, 249-263, 266-278, 290-301, 308-338	639	801
EAEC71	ECs2048	4-14, 19-24, 27-36, 38-51, 63-73, 90-96, 102-121, 138-150, 157-174, 176-202, 212-225, 229-245, 250-258, 261-268, 279-291, 293-310, 319-338, 358-368, 371-389, 393-398, 404-413, 416-433, 435-442, 458-471	640	802
EAEC72	ECs2091	17-40, 47-82, 85-93, 101-113, 153-172, 180-186, 190-208, 215-224, 252-261, 269-279, 283-289, 294-306, 311-328, 397-408, 416-423, 425-437, 492-499, 513-534, 542-548, 550-555	641	803
EAEC73	ECs2362	8-17, 29-43, 45-52, 58-69, 87-100, 102-112, 148-163, 172-187, 190-208, 210-227, 232-239, 245-253, 258-263, 286-299, 313-334, 346-362, 373-388, 391-410, 417-423, 425-430, 434-446, 457-472, 483-489, 496-502, 518-524, 537-546, 555-560, 602-610, 637-646, 676-689, 698-704, 706-742, 750-778, 780-791, 806-842, 864-879, 881-888, 890-899, 901-908, 910-921, 941-947, 953-959, 967-980, 990-995, 1000-1061, 1073-1079, 1081-1092, 1096-1118, 1121-1168, 1174-1185, 1195-1209, 1219-1232, 1237-1243, 1250-1274, 1276-1286, 1302-1319, 1324-1333, 1339-1344, 1349-1361, 1370-1376, 1418-1427, 1435-1449, 1453-1469, 1473-1478, 1482-1495, 1509-1517, 1519-1526	642	804
EAEC74	ECs2389	4-14, 16-32, 42-47, 65-71, 82-109, 128-145, 158-171, 177-191, 197-228, 230-236	643	805
EAEC75	ECs2394	16-22, 26-42, 52-72, 75-89, 97-102, 114-147, 154-160, 165-170, 172-200, 202-229, 231-244, 256-261, 267-278, 286-294, 312-319, 330-336, 340-346, 360-373, 375-383, 386-396, 420-441, 443-474, 484-491, 496-517, 535-574, 600-606, 608-624, 636-643, 646-658, 664-687, 692-703, 716-725, 733-750, 755-764	644	806
EAEC76	ECs2467	4-14, 24-34, 47-69, 81-90, 98-112, 144-153, 161-169, 189-196, 202-208, 213-220, 243-249, 256-262, 265-271, 279-286, 299-307, 310-324, 326-345, 356-369, 397-416, 424-429, 432-441	645	807

【表４９】

EAEC77	ECs2527	4-9, 14-23, 50-56, 59-68, 77-102, 111-120, 126-152, 161-167, 174-180, 189-202, 204-228, 237-245, 259-266, 278-285, 300-309	646	808
EAEC78	ECs2662	23-35, 71-77, 94-100, 134-140, 157-163, 189-195, 211-219, 221-231, 238-244, 246-253, 263-277, 298-306, 315-321, 337-342, 350-355, 369-377, 389-400, 408-416, 422-427, 441-449, 465-477, 481-488, 527-532, 534-551	647	809
EAEC79	ECs2670	14-20, 35-48, 53-63, 71-77, 95-101, 114-121, 123-133, 144-151, 153-160, 162-170, 190-197, 201-211	648	810
EAEC80	ECs2676	9-17, 26-46, 65-72, 90-101	649	811
EAEC81	ECs2699	21-39, 46-53, 68-96, 107-113, 118-124, 126-135, 158-185, 196-202, 204-213, 219-226, 246-253, 267-275, 277-285, 299-317, 319-338, 404-410, 421-428, 435-463	650	812
EAEC82	ECs2776	17-24, 29-40, 47-56	651	813
EAEC83	ECs2865	17-25, 32-77, 82-91, 100-128, 161-169, 194-207, 211-218, 227-232, 239-245, 255-260, 278-300, 311-325, 342-356, 382-390, 393-401, 416-460, 467-487, 491-503, 505-512, 516-532, 551-565, 568-575, 594-601, 610-632, 638-643, 647-670, 672-685, 699-710, 712-726	652	814
EAEC84	ECs3019	5-14, 25-46, 49-55, 59-65, 77-85, 98-107, 125-169, 181-186, 223-240, 271-281, 290-300, 306-313, 315-322, 330-337, 348-359, 370-377, 384-392, 416-424, 428-445, 456-469, 479-486, 502-510, 518-523, 525-535, 555-575, 578-585, 605-612, 624-637, 661-685, 693-700, 708-721, 723-729, 744-754, 770-775	653	815
EAEC85	ECs3081	4-33, 38-52, 92-106, 116-124, 133-138, 142-148, 153-159, 161-168, 245-257, 282-287, 314-321, 331-336, 355-361, 366-372, 374-390, 396-409, 447-455, 484-490, 498-504, 511-519, 531-538, 540-545, 574-581, 586-596, 625-631, 644-655, 668-674, 685-692, 718-723, 728-741, 771-778, 787-797, 801-807, 819-828, 832-844	654	816
EAEC86	ECs3103	5-25, 31-39, 72-79, 93-102, 104-110, 122-132, 138-146, 157-189, 192-198, 205-214, 226-233, 240-248, 269-275, 282-298, 304-310, 313-327, 342-348	655	817
EAEC87	ECs3111	12-39, 49-55, 59-69, 95-104, 106-111, 116-128, 161-184, 186-217, 229-237, 240-252, 254-269, 271-278, 311-326, 331-338, 348-356, 364-370, 375-408, 429-460, 471-482, 484-500, 508-516, 527-536, 539-548, 560-576, 583-605, 643-655, 662-676, 682-687, 691-697, 703-715, 726-734, 737-746, 757-768, 778-789, 791-814, 821-826, 834-854, 890-899, 914-925, 947-954, 959-967, 984-990, 993-1000, 1012-1021, 1039-1044, 1065-1070, 1081-1098, 1136-1142, 1149-1157, 1165-1170, 1175-1186, 1191-1201, 1225-1265, 1276-1285, 1292-1300, 1323-1333, 1351-1361, 1366-1372, 1383-1397, 1404-1412, 1417-1425, 1431-1448, 1468-1473, 1483-1494, 1496-1504, 1506-1530	656	818
EAEC88	ECs3114	18-53, 64-93, 95-105, 124-135, 143-148, 155-161, 163-171, 184-198, 238-245, 258-271, 273-284, 287-292, 302-310, 312-320, 322-341, 349-365, 377-403, 407-414, 417-423, 444-453, 455-469, 471-495, 503-511, 536-557, 579-586, 588-609, 619-626, 632-638, 643-649, 656-663, 669-680, 682-688, 699-714, 729-739, 755-761, 768-776, 781-793, 801-815, 821-826, 833-842, 863-869	657	819
EAEC89	ECs3126	8-15, 24-40, 51-65, 78-89, 102-111, 117-154, 164-177, 181-192, 198-209, 216-222, 230-237, 241-248, 254-268, 285-293, 298-321, 331-338, 366-373, 384-389, 392-415, 429-439, 441-451, 453-459, 471-486, 489-501, 524-535	658	820
EAEC90	ECs3137	10-18, 26-38, 48-54, 60-69, 77-83, 88-95, 119-126, 133-169, 172-185, 193-206, 214-225, 236-250, 269-275, 278-301, 320-329, 336-341, 347-353, 356-369, 389-396	659	821
EAEC91	ECs3205	27-32, 37-50, 68-82, 84-108, 134-145, 149-154, 162-170, 172-182, 194-200, 205-224, 232-270, 293-299, 312-328	660	822
EAEC92	ECs3213	8-14, 19-45, 65-75, 82-87, 95-105, 135-149, 154-160, 175-184, 205-226, 229-244, 249-256, 284-296, 298-304, 321-348	661	823

【表５０】

EAEC93	ECs3225	4-10, 15-24, 26-53, 55-71, 78-83, 90-112, 128-148, 156-163, 165-179, 203-213, 228-239, 250-259, 277-285, 292-314, 322-330, 335-340, 345-360, 363-370, 381-396, 404-409, 416-427	662	824
EAEC94	ECs3322	20-32, 37-46, 53-65, 75-83, 86-95, 99-105, 121-133, 139-151, 183-190, 199-205, 216-227	663	825
EAEC95	ECs3330	9-25, 29-48, 50-100, 102-126, 131-149, 167-173, 210-217, 224-256, 259-265, 275-292, 295-301, 308-313, 319-335, 337-346, 352-359, 362-382, 393-423, 436-449, 468-476, 481-487, 492-500, 526-534, 537-548, 560-567, 569-579, 590-598, 604-613, 629-636, 644-656	664	826
EAEC96	ECs3386	4-18, 25-31, 33-39, 42-53, 64-92, 97-111, 123-129, 134-146, 165-171, 173-190, 192-213, 226-239, 251-273, 283-298, 316-324, 339-345, 350-356, 361-376, 400-408, 418-440, 444-451, 476-481, 503-516, 524-542, 555-563, 581-594, 607-629, 634-641, 647-670, 711-719, 728-738, 755-765, 772-780, 800-815, 822-833, 842-852, 860-865, 874-880, 891-913, 926-938, 941-946, 961-978, 984-990, 1014-1024, 1038-1044, 1052-1092, 1099-1111, 1120-1140, 1153-1168, 1170-1190, 1193-1210, 1221-1233, 1253-1264, 1268-1274, 1283-1289, 1295-1300, 1303-1327, 1338-1351, 1362-1368, 1391-1396, 1410-1416, 1429-1441, 1471-1477, 1483-1513, 1526-1555, 1585-1591, 1596-1630, 1632-1639	665	827
EAEC97	ECs3414	10-25, 34-54, 57-67, 77-96, 111-121, 127-139, 151-157, 161-179, 183-198, 201-219, 233-239, 247-252, 268-276, 283-294, 299-309, 319-324	666	828
EAEC98	ECs3415	7-15, 20-32, 85-97, 102-109, 117-133, 137-161, 176-184, 186-203, 213-225, 227-251, 258-274, 280-290, 319-325, 335-364, 377-387, 403-410, 412-421, 436-454, 458-475, 478-504, 512-521, 541-567, 601-609, 614-622, 635-651, 657-669, 687-694, 702-708, 717-733, 735-741, 766-786, 788-800, 813-818, 823-834	667	829
EAEC99	ECs3515	4-38, 49-69, 75-85, 110-115, 127-134, 167-173, 203-211, 240-245, 258-264, 293-299, 301-316, 348-354, 356-362, 386-391, 405-410, 456-462, 474-483, 494-499, 511-516, 523-528, 533-538, 549-557, 579-585, 587-593, 607-612, 618-625, 627-634, 654-660, 664-670, 682-688, 697-702, 729-736, 749-756, 783-793, 804-812, 817-829, 862-868, 915-920, 944-950, 954-960, 1000-1031, 1044-1056, 1069-1077, 1079-1084, 1097-1118, 1139-1146, 1152-1158, 1165-1176, 1181-1186, 1201-1213, 1257-1263, 1268-1276, 1278-1285, 1354-1360, 1369-1378, 1386-1396, 1439-1446, 1491-1501, 1526-1548, 1556-1564	668	830
EAEC100	ECs3597	4-13, 20-34, 47-53, 58-65, 76-82, 89-106, 139-160, 165-182, 191-205	669	831
EAEC101	ECs3736	20-40, 42-49, 58-67, 71-80, 95-100, 116-122, 131-142, 145-152, 158-173, 179-186, 196-202, 229-241, 258-270, 289-300, 302-320, 345-351, 370-382, 391-404, 455-464, 504-514, 516-527	670	832
EAEC102	ECs3745	5-14, 26-35, 38-45, 54-60, 63-79, 121-127, 137-145, 152-162, 167-173, 175-183, 191-202, 218-228, 238-263, 278-295, 303-316, 320-335, 337-345, 359-365, 382-400	671	833
EAEC103	ECs3811	4-17, 31-38, 46-61, 68-73, 76-97, 128-139, 150-156, 166-172, 174-182, 184-212, 219-225, 238-245, 249-262	672	834
EAEC104	ECs3821	4-24, 31-42, 45-54, 59-71, 83-92, 108-115, 123-130, 149-156, 202-208, 224-233	673	835
EAEC105	ECs3824	4-16, 25-41, 44-52, 60-66, 73-82, 92-101, 108-114, 133-138, 145-155, 177-185, 194-202	674	836
EAEC106	ECs3827	4-9, 21-39, 72-78, 82-88, 99-131, 136-143, 151-162, 164-187, 189-204, 208-216, 223-229, 232-240, 246-256, 269-283, 288-299, 311-321, 328-335	675	837
EAEC107	ECs3843	26-33, 39-45, 50-62, 79-85, 87-101, 116-131, 142-152, 154-186, 193-199, 201-216, 221-243, 266-272, 281-297, 324-330, 335-342, 345-355, 375-383, 407-413	676	838

【表５１】

EAEC108	ECs3923	4-22, 27-36, 60-69, 90-98, 107-113, 117-123, 127-134, 137-151, 154-161, 169-178, 185-192, 202-208, 214-223, 230-239, 245-255, 266-275, 307-317, 323-337, 339-353, 361-379, 385-391, 393-401, 415-422, 424-429, 434-442, 444-449, 470-480	677	839
EAEC109	ECs3951	4-22, 29-34, 37-44, 53-80, 98-110, 127-142, 144-156, 158-165	678	840
EAEC110	ECs4037	4-12, 14-20, 27-34, 39-47, 51-67, 69-81, 89-97, 105-119, 121-133, 140-149, 151-161	679	841
EAEC111	ECs4049	17-24, 34-40, 78-85, 227-233, 294-315, 327-335, 345-351, 354-359, 363-368, 388-403, 405-411, 413-419, 425-434, 462-472, 480-500, 528-536, 542-560, 566-573, 579-589, 593-606, 614-646, 651-658, 663-669, 686-726, 734-747, 754-778, 787-806, 809-825, 827-839, 876-887	680	842
EAEC112	ECs4079	9-29, 35-40, 49-63, 69-76, 110-134, 141-147, 160-169	681	843
EAEC113	ECs4091	6-31, 33-47, 53-59, 62-78, 93-98, 105-114, 121-130, 136-169, 172-195, 197-208, 223-228, 236-267, 277-283, 295-307, 309-325, 330-339, 345-352, 358-370, 379-391, 419-450, 461-508, 510-519, 521-539, 547-575, 578-587, 589-603, 612-633, 644-657, 666-678, 694-706, 711-717, 728-742, 759-769, 777-784, 800-806, 820-838, 841-848, 851-856, 870-876, 887-895, 908-914, 923-940, 942-953, 969-988	682	844
EAEC115	ECs4147	12-39, 41-50, 68-74, 87-97, 113-136, 141-156, 167-180, 190-196, 204-223, 229-235, 247-278	683	845
EAEC116	ECs4174	10-16, 25-53, 64-74	684	846
EAEC117	ECs4233	5-43, 46-81, 88-96, 137-142, 163-191, 195-203, 210-235, 241-254, 256-276, 280-288, 292-305, 307-313, 317-333, 335-343, 347-353, 357-363, 372-381, 384-389, 399-409	685	847
EAEC118	ECs4249	8-14, 22-32, 35-46, 57-75, 83-91, 100-106, 108-114, 125-131, 133-142, 157-175, 186-211, 217-235, 246-361, 367-372, 382-394, 396-405, 414-438, 459-471, 504-510, 513-535, 538-560	686	848
EAEC119	ECs4258	8-20, 25-30, 46-62, 67-73, 98-103, 105-114, 119-141, 144-153, 168-178, 181-193, 198-204, 208-227, 236-242, 249-258, 281-288, 291-306, 327-336, 340-361, 368-380, 389-409, 417-426, 428-435, 442-453, 468-486, 488-496, 498-509, 511-523, 540-553, 566-579, 587-603, 629-636, 677-682	687	849
EAEC120	ECs4337	9-25, 41-61, 68-75, 81-102, 106-141, 158-165, 172-191	688	850
EAEC121	ECs4346	7-38, 43-58, 67-79, 92-99, 103-111, 118-128, 130-139, 152-165, 170-186, 192-223, 225-251	689	851
EAEC122	ECs4347	4-16, 21-36, 38-47, 54-64, 92-103, 117-126, 135-155, 157-200, 202-223, 231-239, 246-262	690	852
EAEC123	ECs4410	6-38, 44-57, 62-75, 82-96, 104-109, 115-122, 129-136, 147-160, 185-193, 200-206, 230-245, 248-269, 274-282, 289-298, 306-314, 321-335, 344-362, 372-377, 385-394, 422-431, 438-447, 479-505, 529-541, 547-558, 564-571, 573-579, 606-612, 621-632, 638-649, 656-664, 676-683, 695-704, 711-716, 728-734, 736-742, 776-781, 783-791, 809-816, 850-856, 866-872, 889-898, 906-912, 919-926, 944-953, 987-992, 1015-1022, 1024-1038, 1066-1072, 1097-1105, 1113-1119, 1121-1136, 1147-1154	691	853
EAEC124	ECs4412	5-14, 27-42, 48-67, 71-83, 85-91, 105-112, 114-135, 139-147, 159-165, 169-185, 188-195, 199-208, 212-221, 231-253, 264-272, 275-282, 290-303, 309-319, 324-331, 340-358, 380-405, 419-425, 438-444, 450-463, 468-477, 497-514, 520-533, 549-556, 568-574, 617-626, 637-643, 661-668, 674-684, 705-713, 718-733, 735-769	692	854
EAEC125	ECs4413	5-16, 29-53, 63-71, 74-93, 124-132, 140-192, 199-216, 227-258, 260-268, 272-282, 285-300, 323-331, 353-368, 389-396, 414-421, 429-441, 448-454, 459-467, 474-493, 501-508, 516-575, 593-612, 631-661, 665-693, 715-724, 736-751, 754-765, 771-777, 782-791, 809-820, 823-853	693	855
EAEC126	ECs4480	51-70, 81-95, 103-110, 117-123, 130-136, 142-160, 174-180, 199-207, 268-274, 280-296, 347-358, 361-369, 390-396, 401-409, 424-430, 442-448, 455-467, 501-508, 523-533, 553-560	694	856

【表５２】

EAEC127	ECs4629	4-10, 35-45, 56-92, 108-116, 127-133, 137-146, 156-186, 194-203, 225-234, 242-251, 272-283, 285-306, 310-315, 322-330, 358-371, 373-379, 389-396	695	857
EAEC129	ECs4674	4-32, 38-46, 66-83, 88-95, 110-118, 123-141, 169-180, 200-208, 217-225, 237-245, 247-261, 263-272, 275-282, 291-302, 310-338, 345-353, 360-369, 371-378, 386-394, 398-413, 416-422, 437-448	696	858
EAEC130	ECs4761	4-11, 18-26, 31-47, 59-68, 74-92, 98-144, 149-158, 173-180, 200-210, 216-223, 239-250	697	859
EAEC131	ECs4860	4-10, 29-56, 93-99, 119-124, 133-140, 159-171, 187-195, 200-214, 221-233, 249-255, 263-271, 285-291, 310-316	698	860
EAEC161	ECs4901	29-35, 68-85, 92-99, 107-122, 124-135, 138-144, 146-158, 173-205, 208-227, 232-259, 277-285, 317-324, 326-333	699	861
EAEC133	ECs4910	9-18, 21-27, 42-49, 58-75, 85-93, 100-106, 108-122, 125-131, 140-150, 155-162, 165-186, 201-206, 209-214, 220-249, 261-267, 279-289, 292-299, 304-310, 328-338, 343-355, 370-378, 381-389, 393-400, 411-418, 424-436, 438-449, 474-496, 524-531, 556-572, 586-592, 606-617, 623-629, 648-657, 659-676, 696-702, 709-717, 735-755, 763-775, 788-809, 835-843	700	862
EAEC134	ECs4914	20-32, 52-63, 75-88, 96-101, 116-154, 164-173, 187-199, 202-240, 253-279, 285-298, 305-318, 324-339	701	863
EAEC135	ECs5012	4-22, 24-29, 36-43, 63-75, 90-96, 118-128, 137-145, 168-182, 200-210, 212-221, 242-250, 289-316, 318-323, 327-339, 381-387, 401-411, 424-434, 443-449, 453-465, 485-498, 500-508, 510-515, 521-528, 538-545, 554-560, 574-606, 619-627, 645-658, 681-688	702	864
EAEC136	ECs5026	8-18, 45-50, 52-62, 76-82, 84-107, 109-116, 130-137, 141-150, 152-158, 164-170, 175-186, 188-196	703	865
EAEC137	ECs5061	11-19, 24-34, 41-48, 55-63, 68-81, 85-91, 100-106, 111-120, 131-138, 144-161, 168-176, 192-203, 213-225, 227-234, 236-243, 255-262, 265-274, 282-290, 296-301, 309-316, 349-359, 368-377, 384-390, 398-412, 417-433, 439-448, 467-475, 481-486, 501-508, 510-517, 521-532, 538-545	704	866
EAEC162	ECs5079	4-42, 48-59, 74-88, 92-119, 121-149, 163-180, 185-195, 199-209	705	867
EAEC138	ECs5087	5-26, 60-76, 104-114, 119-128, 136-141, 156-167, 186-198, 218-237, 260-267, 275-290, 309-318, 328-335	706	868
EAEC139	ECs5147	5-17, 23-48, 60-73, 75-82, 98-108, 110-128, 146-160, 168-180, 191-213, 229-237, 240-252, 269-277, 305-313	707	869
EAEC140	ECs5191	8-28, 53-62, 70-78, 81-89, 97-115, 125-148, 155-168, 174-186, 196-202, 207-214, 220-238, 241-256, 258-267, 284-290, 297-306, 312-317, 322-327, 330-344, 352-358, 367-385, 387-395, 400-414, 422-430, 438-455, 458-466, 491-507, 539-544, 561-566, 571-577, 598-604, 617-623, 640-647	708	870
EAEC142	b1368	7-14, 24-32, 56-72, 95-100, 108-114, 123-138, 143-153, 203-221, 224-230, 260-269, 290-297, 302-308, 321-355, 364-370, 398-427, 434-439, 446-473, 505-510, 512-518, 536-546, 573-587, 589-595, 629-636, 683-709, 728-734, 778-786, 795-802, 825-830, 911-934, 944-956, 960-970, 977-985, 987-993, 1009-1015, 1027-1035, 1047-1052, 1058-1065	709	871
EAEC144	b3480	4-16, 21-36, 38-47, 54-64, 92-103, 117-126, 135-155, 157-200, 202-223, 231-239, 246-262	710	872
EAEC146	b3689	4-10, 35-45, 56-92, 108-116, 127-133, 137-146, 156-186, 194-203, 225-234, 242-251, 272-283, 285-306, 310-315, 322-330, 358-371, 373-379, 389-396	711	873
ARF1	ARF0254	4-40, 47-59, 62-75, 81-87, 107-113	712	874
ARF151	ARF0600	6-13, 21-31, 44-54, 64-70, 77-84	713	875
ARF2	ARF0965	17-24, 26-41, 50-55	714	876
ARF24	ARF1004	24-32	715	877
ARF3	ARF1396	15-28, 36-44	716	878
ARF4	ARF1603	4-25, 28-34, 37-43, 45-52, 59-69, 85-91, 104-114	717	879
ARF5	ARF2885	13-39, 51-63, 80-101, 141-149, 165-176, 191-210	718	880
ARF6	ARF3364	6-19	719	881

【表５３】

ARF7	ARF3558	4-19, 23-42, 57-66, 98-114, 121-127, 148-155, 164-181, 194-204, 217-222, 248-258, 266-285, 288-296, 309-329, 331-342, 344-353, 361-378	720	882
ARF8	ARF3629	4-14, 26-32	721	883
ARF9	ARF3673	10-18, 29-62, 72-91, 106-120, 147-154, 185-195, 203-210, 220-238, 262-267, 275-285, 315-365, 376-388, 390-399, 414-423	722	884
ARF150	ARF4206	8-17, 43-49, 63-70, 79-86, 89-100	723	885
ARF10	ARF4334	4-19, 21-31, 54-68	724	886
ARF13	ARF4425	4-10, 26-31	725	887
ARF14	ARF4467	4-12, 21-30, 37-51	726	888
ARF15	ARF4692	4-11, 20-46	727	889
ARF16	ARF4739	4-10, 23-28	728	890
ARF17	ARF4851	4-28, 32-50	729	891
ARF18	ARF5002	4-25	730	892
ARF19	ARF5020	35-53	731	893
ARF149	ARF5347	14-20, 48-56, 63-68, 79-87	732	894
ARF143	ARF-b3374	34-40, 50-62	733	895
ARF145	ARF-b3577	23-34, 59-72	734	896
CRF1	CRF0147	4-16, 28-39, 62-68, 85-97	735	897
CRF2	CRF0173	10-20, 23-31, 35-42, 48-62	736	898
CRF3	CRF0372	4-44, 46-52, 54-64, 70-85	737	899
CRF4	CRF1408	4-12, 24-40	738	900
CRF5	CRF1476	10-22, 24-46, 52-57, 74-81	739	901
CRF148	CRF1683	10-20, 27-40, 48-57	740	902
CRF6	CRF1902	24-37	741	903
CRF7	CRF2012	20-29, 39-45, 53-65, 67-85	742	904
CRF8	CRF2570	6-22, 25-41, 43-66, 74-84, 87-94, 107-113	743	905
CRF9	CRF2696	4-12, 17-23, 39-62	744	906
CRF10	CRF2937	4-13, 21-45, 51-70	745	907
CRF11	CRF3041	15-25, 33-52	746	908
CRF12	CRF3160	8-19, 44-53, 60-70, 78-85, 97-107	747	909
CRF14	CRF3314	13-23, 31-40, 59-66, 84-90, 96-110	748	910
CRF15	CRF3625	4-25, 37-48, 56-71, 83-97, 112-132, 140-150, 152-157	749	911
CRF16	CRF3797	4-17, 19-26, 41-49, 63-87, 92-99, 113-131	750	912
CRF17	CRF3808	4-10, 17-23	751	913
CRF18	CRF4119	4-19, 26-35, 43-50, 61-72	752	914
CRF19	CRF4266	5-10, 31-38, 42-70, 84-99	753	915
CRF20	CRF4320	12-26, 48-55	754	916
CRF21	CRF4483	4-10, 13-63, 69-81, 83-105, 143-150	755	917
CRF22	CRF4752	4-12, 18-29, 49-68	756	918
CRF23	CRF4786	19-25, 27-33, 43-84, 86-92, 111-118, 125-136, 138-147, 158-165, 181-192	757	919
CRF24	CRF4885	20-29, 50-56, 63-85, 89-98, 120-128	758	920
CRF25	CRF5063	4-11, 41-47	759	921
CRF27	CRF5282	14-27, 50-62	760	922
CRF35	CRF-b2972	10-19, 35-41, 43-51	761	923
CRF37	CRF-b4332	17-40, 47-66, 70-78	762	924

【０２８１】

表 5:それぞれの細菌種の様々な株における選択した数の抗原についての遺伝子分布分析

【表５４】

抗原性タンパク質	配列 番号 (DNA)	起源*	ホモログ**	遺伝子分布 SF	遺伝子 分布 EAEC	遺伝子 分布 ETEC
SepA	935	シゲラフレックスネリ	EAEC	24/46	n.d.	n.d.
SF2968	959	シゲラフレックスネリ	EAEC	25/46	n.d.	n.d.
SF2972	960	シゲラフレックスネリ	EAEC	16/46	n.d.	n.d.
pCP0179	970	シゲラフレックスネリ	EAEC	46/46	7/46	23/46
icsB	997	シゲラフレックスネリ	n.d.	37/46	n.d.	n.d.
ipaA	998	シゲラフレックスネリ	n.d.	29/46	n.d.	n.d.
ipaB	999	シゲラフレックスネリ	n.d.	31/46	n.d.	n.d.
ipaC	1000	シゲラフレックスネリ	n.d.	26/46	n.d.	n.d.
ipaD	1001	シゲラフレックスネリ	n.d.	32/46	n.d.	n.d.
ipaH14	1002	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
ipaH45	1003	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
ipaH78	1004	シゲラフレックスネリ	n.d.	38/46	n.d.	n.d.
ipaH98	1005	シゲラフレックスネリ	n.d.	45/46	n.d.	n.d.
mxiH	1006	シゲラフレックスネリ	n.d.	38/46	n.d.	n.d.
SF0267	1011	シゲラフレックスネリ	n.d.	36/46	n.d.	n.d.
SF0722	1012	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
SF1383	1018	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
SF1880	1021	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
SF1889	1022	シゲラフレックスネリ	n.d.	34/46	n.d.	n.d.
SF1966	1023	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
SF2610	1027	シゲラフレックスネリ	n.d.	45/46	n.d.	n.d.
pCP0254	1043	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
pCP0262	1044	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.

【表５５】

抗原性タンパク質	配列 番号 (DNA)	起源*	ホモログ**	遺伝子分布 SF	遺伝子 分布 EAEC	遺伝子 分布 ETEC
virG	1045	シゲラフレックスネリ	n.d.	34/46	n.d.	n.d.
CRF2911	1061	シゲラフレックスネリ	n.d.	46/46	n.d.	n.d.
b1368	456	EAEC	n.d.	n.d.	24/46	n.d.
b2969	457	EAEC	n.d.	n.d.	n.d.	0/46
b2986	458	EAEC	n.d.	n.d.	n.d.	45/46
b3480	459	EAEC	n.d.	n.d.	44/46	n.d.
b3689	460	EAEC	n.d.	n.d.	44/46	n.d.
ECs0605	28	ETEC	-	n.d.	n.d.	26/46
ECs0954	337	EAEC	n.d.	n.d.	45/46	n.d.
ECs1392	41	ETEC	EAEC	n.d.	n.d.	n.d.
ECs1638	44	ETEC	SF708, EAEC	27/46	25/46	30/46
ECs1646	46	ETEC	SF1886, EAEC	46/46	44/46	39/46
ECs1650	347	EAEC	n.d.	n.d.	44/46	n.d.
ECs2178	59	ETEC	EAEC	10/746	37/46	34/46
ECs2662	369	EAEC	n.d.	n.d.	41/46	n.d.
ECs3843	406	EAEC	n.d.	n.d.	7/46	13/46
ECs5350	455	ETEC	n.d.	n.d.	n.d.	45/46
EAEC11	161	ETEC	-	n.d.	n.d.	31/46
EAEC12	162	EAEC	SF2973	8/46	42/46	1/46
EAEC15	163	ETEC	-	n.d.	n.d.	32/46
EAEC16	164	ETEC	-	n.d.	n.d.	17/46
EAEC17	165	ETEC	-	n.d.	n.d.	24/46
EAEC18	166	EAEC	-	n.d.	13/46	n.d.
EAEC19	167	ETEC	SepA	n.d.	n.d.	8/46
EAEC20	168	ETEC	-	n.d.	n.d.	3/46
EAEC21	169	EAEC	-	n.d.	15/46	n.d.
EAEC23	170	EAEC	-	8/46	38/46	36/46
EAEC24	171	EAEC	-	n.d.	7/46	n.d.
EAEC25	172	EAEC	-	10/46	44/46	46/46
EAEC27	173	EAEC	-	n.d.	15/46	n.d.
EAEC29	174	EAEC	-	n.d.	14/46	n.d.
EAEC40	609	EAEC	ECs0218	6/46	39/46	36/46
EAEC45	614	EAEC	ECs0336	1/46	39/46	43/46
EAEC47	617	EAEC	Ecs0454	n.d.	17/46	n.d.
EAEC48	618	EAEC	Ecs0541	n.d.	15/46	n.d.
EAEC49	21	EAEC	ECs0541	n.d.	28/46	n.d.
EAEC50	619	EAEC	ECs0548	n.d.	16/46	n.d.
EAEC62	631	EAEC	ECs1643	n.d.	26/46	n.d.
EAEC120	688	EAEC	ECs4337	n.d.	7/46	n.d.
EAEC126	694	EAEC	SF3641, ECs4480	46/46	35/46	33/46
EAEC147	176	EAEC	ECs3739, SF2911	46/46	45/46	45/46

【０２８２】

表 6. マウスにおけるエピトープの免疫原性
【表５６】

ORF	配列 番号 DNA	配列 番号 タンパク質	注射クローン	ペプチド 名	ペプチド ELISA	アミノ酸（開始-終止）
sepA	935	1007	SFFAS36	SFOSepA.5	+	549 - 576
				SFOSepA.7	+	595 - 622
SF2968	959	1031	SFFAN65	SFO2968.3	+++++	592 - 616
SF2972	960	1032	SFLAM88	SFO2972.1	++	9 - 22
ECs0336	17	317	EALAS19	ECOA045.1	+++	896 - 923
ECs0454	20	320	EAFBE64	ECOA047.1	+	178 - 204
				ECOA047.3	+++	222 - 248
				ECOA047.4	++	244 - 269
			EAFBJ10	ECOA047.5	+	265 - 296
ECs0541	21	321	EAFAA35	ECOA049.1	+	180 - 209
				ECOA049.2	++	205 - 233
ECS0548	22	322	EAFBL63	ECOA050.1	+++++	242 - 270
				ECOA050.2	++++	266 - 294
ECs0605	28	328	ETLAD30	ECO0605.1	++++	718 - 740
ECs1643	45	345	EAFAT63	ECOA062.1	++	197 - 229
				ECOA062.3	++	225 - 256
ECs2178	59	359	ETLAR76	ECO2178.1	++	42 - 61
ECs4337	125	425	EALAN11	ECOA120.1	+	34 - 53
ECs4480	131	431	EALAV92	ECOA126.1	++	1522 - 1552
EAEC12	162	462	EAFAP47	ECOA012.1	+	415 - 440
EAEC15	163	463	ETLAU84	ECOA015.1	+	32 - 51
EAEC18	166	466	EAFAI53	ECOA018.1	+	342 - 369
				ECOA018.6	++++	457 - 484
EAEC19	167	467	ETFAP29	ECOA019.2	+	554 - 582
				ECOA019.3	+	578 - 606
				ECOA019.4	++	632 - 659
EAEC21	169	469	EALBF79	ECOA021.1	+++	12 - 33
				ECOA021.2	+++	27 - 48
EAEC24	171	471	EAFBN60	ECOA024.2	++++	52 - 81
				ECOA024.3	++	77 - 105
				ECOA024.4	++	101 - 129
EAEC25	172	472	EAFBG06	ECOA025.3	+	76 - 102
EAEC27	173	473	EALAX08	ECOA027.1	+	48 - 77
EAEC29	174	474	EALAU94	ECOA029.1	+	6 - 35
b1368	156	456	EAFAF23	ECOA142.2	+	189 - 218
				ECOA142.3	++++	214 - 244
b3480	159	459	EALAX23	ECOA144.1	+++++	122 - 149
b3689	160	460	EALAV46	ECOA146.1	++++	106 - 136
EAEC160	177	477	EALAR59	ECOA160.2	+++	204 - 224
ECs0014	1	301	EAFAA20	ECOA032.3	++++	273 - 297
ECs0041	2	302	ETLAE30	ECO0041.1	++++	70 - 88
ECs0063	3	303	ETLAT94	ECO0063.1	+	134 - 147
ECs0067	4	304	EALAV72	ECOA033.1	++	290 - 317
			EALAY91	ECOA033.2	+	367 - 388

【表５７】

ECs0089	5	305	EALAU75	ECOA034.1	+++	240 - 265
ECs0152	6	306	EALAD04	ECOA035.1	+++	796 - 824
ECs0155	8	308	EAFAQ23	ECOA037.3	+++	83 - 110
				ECOA037.4	+++	106 - 133
ECs0156	9	309	EALAA33	ECOA038.1	+++++	120 - 148
ECs0174	10	310	EALAO18	ECOA039.1	+++	71 - 106
ECs0314	12	312	EALAO52	ECOA041.1	+	278 - 305
ECs0315	13	313	EALAW09	ECOA042.1	++++	115 - 137
ECs0321	15	315	ETLAF25	ECO0321.1	++++	378 - 400
ECs0322	16	316	EALAE88	ECOA044.1	+	111 - 137
ECs0345	18	318	ETLAD78	ECO0345.1	+++	3 - 19
ECs0557	23	323	ETLAD28	ECO0557.1	+++++	103 - 119
ECs0600	26	326	EAFBH15	ECOA051.1	++	89 - 116
				ECOA051.2	++	112 - 139
				ECOA051.3	+++++	135 - 162

【０２８３】

表 7:腸内病原菌由来ペプチドを用いたペプチド ELISA

表 7A:

【表５８】

ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO2330.1	2	259	268	390
ECA2816.1	11	2	19	501
ECAA001.1	18	83	114	488
ECAA003.1	11	15	33	496
ECAA004.1	17	52	84	498
ECAA004.2	16	70	93	498
ECAA005.1	22	28	54	502
ECAA010.1	16	34	66	514
ECAA149.1	6	4	32	528
ECAA149.2	15	28	56	528
ECAA150.1	14	21	47	513
ECAA151.1	13	32	57	490
ECC0451.1	3	96	115	542
ECC0464.1	12	161	176	543
ECC2336.1	13	58	89	557
ECC2336.2	18	85	116	557
ECC2336.3	22	112	143	557
ECC2633.1	7	97	115	559
ECC3088.1	19	84	106	565
ECC3936.1	3	3	19	572
ECC4317.1	5	38	63	575
ECC4393.1	15	33	64	580
ECC4393.2	15	60	91	580
ECC4393.3	22	87	119	580
ECCA008.1	3	93	123	558
ECCA010.1	5	16	34	563
ECCA013.1	1	61	92	593
ECCA013.2	3	88	120	593
ECCA014.1	2	48	76	568
ECCA014.2	1	72	100	568
ECCA014.3	0	96	124	568
ECCA014.4	3	120	147	568
ECCA015.1	2	111	146	569
ECCA016.1	2	26	50	570
ECCA016.2	8	46	71	570
ECCA016.3	9	67	92	570
ECCA018.1	6	11	46	573
ECCA019.1	1	92	127	574
ECCA021.1	5	46	78	582
ECCA021.2	2	74	106	582
ECCA021.3	3	102	133	582
ECCA023.1	5	94	124	584
ECCA024.1	3	2	29	585
ECCA031.1	5	10	43	597
ECCA034.1	1	24	51	600

【表５９】

ECCA034.2	9	47	74	600
ECCA034.3	0	70	98	600
ECCA148.1	5	15	42	551
ECCA148.2	3	38	58	551
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO2330.1	1	259	268	390
ECCA032.1	20	66	94	598
ECCT028.1	2	17	43	594
ECO2882.1	5	178	198	375
ECO3221.1	7	441	473	385
ECO3221.2	5	469	501	385
ECO3221.3	4	497	531	385
ECO3264.1	3	105	127	387
ECO3265.1	8	8	35	388
ECO3265.2	4	36	63	388
ECO3265.3	3	64	91	388
ECO3378.1	3	216	231	391
ECO3431.1	22	203	222	395
ECO3832.1	9	180	210	404
ECO3832.2	11	206	236	404
ECO3832.3	1	232	261	404
ECO3836.1	1	6	28	405
ECO3937.1	1	224	238	408
ECO4041.1	4	274	291	411
ECO4051.1	2	134	148	413
ECO4061.1	5	133	153	414
ECO4084.1	0	258	284	416
ECO4147.1	5	8	33	419
ECO4147.2	6	28	53	419
ECO4147.3	0	49	74	419
ECO4198.1	2	103	127	420
ECO4198.2	4	123	147	420
ECO4198.3	1	143	166	420
ECO4198.4	3	162	185	420
ECO4216.1	1	179	206	421
ECO4691.1	6	15	27	434
ECO4725.1	2	240	261	435
ECO4762.1	2	386	402	437
ECO4784.1	15	57	74	438
ECO5091.1	1	343	375	448
ECO5091.2	9	371	403	448
ECO5091.3	0	399	432	448
ECO5153.1	3	369	390	450
ECO5218.1	1	276	292	452
ECO5276.1	3	196	227	453
ECO5276.2	3	223	254	453
ECO5276.3	0	250	280	453
ECO5276.4	0	284	311	453
ECO5276.5	1	307	334	453

【表６０】

ECO5276.6	0	330	356	453
ECO5276.7	1	352	378	453
ECO5315.1	0	253	271	454
ECO5350.1	2	419	432	455
ECOA079.1	1	24	51	370
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO2330.1	3	259	268	390
ECOA080.1	13	23	48	371
ECOA081.1	16	179	198	372
ECOA082.1	17	431	455	373
ECOA083.1	14	319	349	374
ECOA083.2	20	345	374	374
ECOA083.3	11	370	399	374
ECOA084.1	13	455	479	376
ECOA084.2	3	475	498	376
ECOA085.1	16	653	675	377
ECOA086.1	13	75	108	378
ECOA087.1	10	1362	1388	379
ECOA088.1	3	8	36	380
ECOA088.2	15	32	60	380
ECOA088.3	19	56	84	380
ECOA089.1	14	1	25	381
ECOA090.1	7	65	88	382
ECOA091.1	6	102	134	383
ECOA092.1	7	104	131	384
ECOA093.1	2	206	231	386
ECOA094.1	4	5	23	389
ECOA095.1	1	510	536	390
ECOA095.2	3	546	577	390
ECOA096.1	4	300	326	392
ECOA096.2	1	1320	1353	392
ECOA097.1	9	205	240	393
ECOA098.1	1	971	1003	394
ECOA099.1	2	455	483	396
ECOA099.2	18	1232	1263	396
ECOA100.1	0	12	40	397
ECOA101.1	2	3	32	398
ECOA102.1	2	68	103	399
ECOA103.1	1	188	222	400
ECOA104.1	11	25	55	401
ECOA105.1	3	98	130	402
ECOA106.1	19	211	236	403
ECOA107.1	1	362	392	406
ECOA108.1	2	365	389	407
ECOA109.1	2	60	81	409
ECOA110.1	5	69	104	410
ECOA111.1	3	124	152	412
ECOA111.2	1	148	177	412
ECOA112.1	3	74	102	415

【表６１】

ECOA113.1	5	1019	1051	417
ECOA113.2	0	1162	1190	417
ECOA113.3	1	1186	1214	417
ECOA113.4	1	1210	1238	417
ECOA113.5	3	1234	1261	417
ECOA118.1	11	692	724	423
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO2330.1	2	259	268	390
ECOA116.1	13	15	41	418
ECOA116.2	9	37	62	418
ECOA116.3	16	58	83	418
ECOA117.1	10	59	87	422
ECOA117.2	6	83	110	422
ECOA117.3	14	111	140	422
ECOA119.1	15	174	206	424
ECOA121.1	4	96	119	426
ECOA122.1	7	128	152	427
ECOA123.1	6	104	130	428
ECOA124.1	10	542	568	429
ECOA125.1	10	107	129	430
ECOA127.1	11	112	137	432
ECOA129.1	16	52	80	433
ECOA130.1	6	19	45	436
ECOA131.1	0	1113	1144	441
ECOA133.1	7	94	119	439
ECOA133.2	0	110	135	439
ECOA133.3	2	136	160	439
ECOA134.1	0	89	115	442
ECOA135.1	3	474	496	443
ECOA135.2	1	492	515	443
ECOA136.1	3	14	40	444
ECOA137.1	0	422	448	445
ECOA138.1	1	294	333	447
ECOA139.1	6	113	140	449
ECOA140.1	0	8	36	451
ECOA140.2	1	32	61	451
ECOA140.3	0	57	86	451
ECOA161.1	1	1	28	440
ECOA161.2	2	120	147	440
ECOA161.3	0	143	170	440
ECOA162.1	4	-14	11	446

表7B:

【表６２】

ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
SFO0179.1	20	96	124	1042
SF2968.1	16	550	575	1031
SF2968.2	18	571	596	1031
SF2968.3	17	592	616	1031
SFA0504.1	19	144	170	1046
SFA1280.1	2	79	100	1048
SFA3121.1	20	73	96	1050
SFA3760.1	20	21	43	1051
SFA4075.1	17	18	42	1052
SFA4262.1	21	16	50	1053
SFC0109.1	13	7	25	1055
SFC0548.1	19	8	44	1056
SFC0598.1	22	22	51	1057
SFC2403.1	17	2	25	1059
SFC2748.1	17	9	44	1060
SFC2911.1	6	6	34	1061
SFC2911.2	20	30	58	1061
SFC2911.3	12	54	82	1061
SFC2911.4	9	78	105	1061
SFC3470.1	12	9	32	1062
SFC3528.1	11	23	46	1063
SFC3528.2	6	42	65	1063
SFC3798.1	9	1	25	1064
SFC3843.1	20	17	43	1065
SFC4125.1	0	11	38	1067
SFO0132.1	11	44	72	1009
SFO0132.2	1	68	95	1009
SFO0132.3	15	91	118	1009
SFO0254.1	8	163	187	1043
SFO0267.1	7	586	612	1011
SFO0722.1	17	259	284	1012
SFO0722.2	2	283	313	1012
SFO0722.3	3	309	339	1012
SFO0722.4	1	335	365	1012
SFO0986.1	8	311	333	1016
SFO1383.1	16	245	269	1018
SFO1383.2	1	474	504	1018
SFO1383.3	4	500	530	1018
SFO1383.4	1	526	555	1018
SFO1880.1	0	270	302	1021
SFO1880.2	0	298	330	1021
SFO1880.3	3	326	358	1021
SFO1966.1	0	58	86	1023
SFO1966.2	0	82	109	1023
SFO1966.3	0	105	133	1023
SFO1966.4	1	325	353	1023

【表６３】

SFO1966.5	5	349	378	1023
SFO1966.6	0	374	403	1023
SFO2972.1	0	9	33	1032
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
SFO0179.1	21	96	124	1042
SFO1889.1	21	447	475	1022
SFO1889.2	5	471	498	1022
SFO1889.3	14	494	521	1022
SFO2610.1	16	285	316	1027
SFO2610.2	10	312	343	1027
SFO2610.3	18	339	371	1027
SFO2610.4	3	367	399	1027
SFO2610.5	12	515	541	1027
SFO2610.6	3	537	564	1027
SFO2610.7	4	560	586	1027
SFOIcsB.1	18	149	175	997
SFOIcsB.2	3	171	197	997
SFOIcsB.3	8	193	217	997
SFOIpa A.1	9	43	73	998
SFOIpa A.2	4	69	99	998
SFOIpa A.3	4	95	124	998
SFOIpa A.4	12	163	189	998
SFOIpa A.5	4	185	210	998
SFOIpa A.6	0	206	231	998
SFOIpa A.7	14	227	252	998
SFOIpa A.8	7	248	273	998
SFOIpa A.9	17	269	294	998
SFOIpa A.10	13	313	340	998
SFOIpa A.11	7	336	362	998
SFOIpa A.12	8	358	384	998
SFOIpa A.13	1	456	481	998
SFOIpa A.14	0	477	502	998
SFOIpa A.15	4	498	523	998
SFOIpaB.1	17	136	163	999
SFOIpaB.2	18	159	186	999
SFOIcsB.3	8	193	217	999
SFOIpaB.4	0	253	279	999
SFOIpaB.5	0	275	301	999
SFOIpaB.6	10	447	474	999
SFOIpaB.7	18	470	496	999
SFOIpaB.8	6	492	518	999
SFOIpaB.9	16	519	547	999
SFOIpaB.10	3	543	572	999
SFOIpaC.1	17	31	58	1000
SFOIpaC.2	5	54	80	1000
SFOIpaC.3	19	76	102	1000
SFOIpaC.4	1	166	196	1000
SFOIpaC.5	9	222	246	1000

【表６４】

SFOIpaC.6	17	242	266	1000
SFOIpaC.7	12	284	310	1000
SFOIpaC.8	18	306	332	1000
SFOIpaC.9	2	328	354	1000
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
SFO0179.1	13	96	124	1042
SFOIpaD.1	7	35	58	1001
SFOIpaD.2	8	54	77	1001
SFOIpaD.3	8	73	96	1001
SFOIpaH14.1	4	200	229	1002
SFOIpaH14.2	13	225	253	1002
SFOIpaH14.3	20	249	277	1002
SFOIpaH14.4	10	495	522	1002
SFOIpaH14.5	7	518	544	1002
SFOIpaH14.6	6	540	566	1002
SFOIpaH45.1	11	238	267	1003
SFOIpaH45.2	18	268	300	1003
SFOIpaH45.3	11	301	330	1003
SFOIpaH78.1	11	6	36	1004
SFOIpaH78.2	8	32	62	1004
SFOIpaH78.3	7	58	87	1004
SFOIpaH78.4	7	210	237	1004
SFOIpaH78.5	16	233	260	1004
SFOIpaH78.6	1	256	282	1004
SFOIpaH78.7	1	496	522	1004
SFOIpaH78.8	6	518	543	1004
SFOIpaH78.9	0	539	564	1004
SFOIpaH98.1	5	26	53	1005
SFOIpaH98.10	4	468	501	1005
SFOIpaH98.11	9	497	530	1005
SFOIpaH98.2	4	49	76	1005
SFOIpaH98.3	6	72	98	1005
SFOIpaH98.4	14	235	268	1005
SFOIpaH98.5	7	253	283	1005
SFOIpaH98.6	4	279	309	1005
SFOIpaH98.7	0	305	334	1005
SFOIpaH98.8	3	425	455	1005
SFOIpaH98.9	2	439	472	1005
SFOMxiH.1	0	7	40	1006
SFOMxiH.2	0	36	69	1006
SFOVirG.1	2	11	38	1045
SFOVirG.2	3	34	61	1045
SFOVirG.3	13	57	84	1045
SFOVirG.4	11	126	153	1045
SFOVirG.5	3	149	176	1045
SFOVirG.6	1	172	198	1045
SFOVirG.7	10	265	290	1045
SFOVirG.8	0	286	311	1045
SFOVirG.9	0	307	331	1045

表7C:

【表６５】

ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA042.1	1	115	137	313
CJA0021.1	20	11	35	1307
CJA0791.1	14	1	25	1312
CJA1045.1	17	8	32	1313
CJA1410.1	15	5	29	1317
CJA1454.1	13	10	34	1318
CJC0036.1	12	82	106	1320
CJC0037.1	10	3	27	1321
CJC0174.1	20	9	33	1322
CJC0337.1	10	1	25	1323
CJC0412.1	17	16	40	1324
CJC0442.1	6	4	35	1325
CJC0442.2	4	31	61	1325
CJC0631.1	14	67	91	1326
CJC0999.1	7	25	52	1327
CJC1059.1	4	20	44	1329
CJC1123.1	8	1	25	1330
CJC1246.1	0	5	32	1331
CJC1246.2	3	28	54	1331
CJC1257.1	3	14	38	1332
CJC1287.1	3	23	47	1333
CJC1502.1	7	8	32	1334
CJC1567.1	1	18	42	1335
CJC1582.1	8	3	27	1336
CJO0005.1	5	181	203	1203
CJO0007.1	2	450	474	1204
CJO0029.1	4	200	224	1205
CJO0029.2	1	220	245	1205
CJO0029.3	0	241	266	1205
CJO0037.1	0	50	79	1206
CJO0037.2	1	75	104	1206
CJO0079.1	4	195	219	1207
CJO0093.1	2	26	53	1208
CJO0093.2	0	49	77	1208
CJO0113.1	1	107	136	1209
CJO0113.2	2	132	162	1209
CJO0134.1	1	197	221	1210
CJO0143.1	0	10	34	1211
CJO0158.1	0	48	80	1212
CJO0158.2	0	76	107	1212
CJO0178.1	0	159	191	1213
CJO0178.2	0	187	218	1213
CJO0178.3	0	434	464	1213
CJO0178.4	0	460	489	1213
CJO0181.1	0	66	90	1214
CJO0264.1	0	51	75	1215

【表６６】

CJO0264.2	1	666	690	1215
CJO0281.1	1	99	123	1216
CJO0285.1	2	251	275	1217
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA042.1	5	115	137	313
CJO0297.1	8	102	129	1218
CJO0297.2	5	125	151	1218
CJO0396.1	13	30	54	1219
CJO0406.1	4	138	162	1220
CJO0415.1	5	79	103	1221
CJO0432.1	7	101	125	1222
CJO0448.1	3	126	154	1223
CJO0448.2	0	150	178	1223
CJO0448.3	2	174	202	1223
CJO0505.1	6	322	346	1224
CJO0543.1	6	418	442	1225
CJO0548.1	5	126	156	1226
CJO0548.2	1	152	182	1226
CJO0548.3	4	178	208	1226
CJO0548.4	1	436	465	1226
CJO0548.5	0	461	489	1226
CJO0548.6	0	485	513	1226
CJO0596.1	0	42	75	1227
CJO0596.2	3	71	104	1227
CJO0596.3	0	134	161	1227
CJO0596.4	0	157	184	1227
CJO0596.5	0	181	209	1227
CJO0596.6	1	205	233	1227
CJO0599.1	1	131	155	1228
CJO0599.2	0	262	286	1228
CJO0613.1	3	43	69	1229
CJO0613.2	0	65	90	1229
CJO0631.1	2	468	492	1230
CJO0642.1	12	90	115	1231
CJO0642.2	0	111	135	1231
CJO0642.3	0	131	155	1231
CJO0642.4	0	151	175	1231
CJO0652.1	0	495	522	1232
CJO0652.2	2	518	545	1232
CJO0683.1	0	45	72	1233
CJO0683.2	0	68	95	1233
CJO0687.1	2	94	121	1234
CJO0687.2	0	117	144	1234
CJO0689.1	2	8	32	1235
CJO0689.2	0	337	361	1235
CJO0690.1	0	943	973	1236
CJO0690.2	0	969	1000	1236
CJO0692.1	0	191	215	1237

【表６７】

CJO0696.1	0	70	97	1238
CJO0696.2	0	93	120	1238
CJO0718.1	1	800	824	1242
CJO0718.2	1	820	844	1242
CJO0718.3	2	840	864	1242
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA042.1	4	115	137	313
CJO0709.1	3	341	363	1241
CJO0709.2	1	359	381	1241
CJO0709.3	9	376	402	1241
CJO0709.4	13	398	424	1241
CJO0709.5	9	420	445	1241
CJO0720.1	7	186	216	1243
CJO0723.1	10	103	127	1244
CJO0737.1	6	19	50	1245
CJO0737.2	3	46	77	1245
CJO0753.1	19	80	107	1246
CJO0753.2	4	103	129	1246
CJO0753.3	1	125	151	1246
CJO0755.1	2	406	430	1247
CJO0775.1	2	795	827	1248
CJO0775.2	3	823	855	1248
CJO0802.1	3	404	428	1249
CJO0814.1	3	66	90	1250
CJO0814.2	1	86	110	1250
CJO0814.3	0	106	130	1250
CJO0832	17	107	131	1251
CJO0849	4	524	548	1252
CJO0887.1	3	193	217	1253
CJO0887.2	1	293	323	1253
CJO0887.3	0	319	349	1253
CJO0887.4	0	345	375	1253
CJO0887.5	0	371	400	1253
CJO0942.1	2	481	505	1254
CJO0958.1	7	33	58	1255
CJO0958.2	0	54	78	1255
CJO1013.1	1	281	308	1256
CJO1013.2	3	304	331	1256
CJO1013.3	1	327	354	1256
CJO1031.1	2	321	352	1257
CJO1032.1	2	174	198	1258
CJO1033.1	0	248	273	1259
CJO1033.2	3	269	293	1259
CJO1033.3	0	289	313	1259
CJO1048.1	3	249	281	1260
CJO1048.2	4	277	310	1260
CJO1061.1	2	31	55	1261
CJO1073.1	2	415	439	1262

【表６８】

CJO1073.2	8	540	566	1262
CJO1073.3	8	562	589	1262
CJO1076.1	0	213	237	1263
CJO1126.1	1	243	267	1264
CJO1155.1	1	545	583	1265
CJO1229.1	0	73	97	1267
CJO1229.2	3	240	264	1267
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA042.1	2	115	137	313
CJO1184.1	8	48	73	1266
CJO1184.2	10	69	93	1266
CJO1184.3	10	89	113	1266
CJO1236.1	12	9	33	1269
CJO1262.1	9	375	399	1270
CJO1266.1	13	335	359	1271
CJO1266.2	12	461	489	1271
CJO1266.3	10	485	513	1271
CJO1266.4	11	509	536	1271
CJO1267.1	13	30	62	1272
CJO1267.2	11	58	90	1272
CJO1272.1	14	581	605	1273
CJO1290.1	13	101	131	1274
CJO1290.2	10	127	157	1274
CJO1316.1	7	317	349	1275
CJO1316.2	8	345	377	1275
CJO1333.1	9	534	558	1276
CJO1338.1	6	108	133	1277
CJO1338.2	8	234	261	1277
CJO1338.3	7	257	284	1277
CJO1338.4	4	280	307	1277
CJO1338.5	6	303	330	1277
CJO1339.1	7	2	27	1278
CJO1339.2	6	23	48	1278
CJO1339.3	5	44	68	1278
CJO1339.4	0	82	106	1278
CJO1339.5	0	104	128	1278
CJO1339.6	1	152	176	1278
CJO1339.7	0	373	397	1278
CJO1341.1	0	324	348	1279
CJO1342.1	0	196	223	1280
CJO1342.2	0	219	246	1280
CJO1346.1	0	263	294	1281
CJO1346.2	0	291	323	1281
CJO1379.1	3	183	207	1282
CJO1380.1	0	176	200	1283
CJO1422.1	0	297	321	1284
CJO1426.1	0	91	115	1285
CJO1463.1	0	11	41	1286

【表６９】

CJO1463.2	0	37	67	1286
CJO1463.3	0	63	92	1286
CJO1466.1	0	157	190	1287
CJO1466.2	0	186	219	1287
CJO1474.1	0	240	264	1288
CJO1478.1	2	51	75	1289
CJO1484.1	1	31	55	1290
CJO1500.1	4	166	190	1291
CJO1511.1	2	10	34	1293
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA042.1	11	115	137	313
CJO1506.1	5	554	579	1292
CJO1506.2	8	575	600	1292
CJO1506.3	6	596	621	1292
CJO1506.4	6	617	642	1292
CJO1552.1	8	200	226	1295
CJO1552.2	20	222	248	1295
CJO1552.3	17	244	269	1295
CJO1553.1	7	4	28	1296
CJO1564.1	6	476	503	1297
CJO1584.1	8	370	394	1298
CJO1609.1	15	129	153	1299
CJO1634.1	7	51	75	1301
CJO1670.1	3	88	112	1302
CJO1678.1	4	670	694	1303
CJO1678.2	5	848	872	1303
CJO1729.1	8	164	196	1306
CJO1729.10	1	703	731	1306
CJO1729.11	1	764	796	1306
CJO1729.12	2	792	823	1306
CJO1729.2	2	192	223	1306
CJO1729.3	2	219	250	1306
CJO1729.4	2	438	463	1306
CJO1729.5	2	459	483	1306
CJO1729.6	2	479	503	1306
CJO1729.7	1	629	658	1306
CJO1729.8	0	654	683	1306
CJO1729.9	0	679	707	1306

表7D:

【表７０】

ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA011.1	22	5	36	461
ECOA015.1	21	32	51	463
ECOA020.1	13	16	46	468
ECOA021.1	10	12	33	469
ECOA021.2	9	27	48	469
ECOA023.1	18	10	39	470
ECOA024.1	18	27	56	471
ECOA024.2	19	52	81	471
ECOA024.3	9	77	105	471
ECOA024.4	9	101	129	471
ECOA025.1	30	30	57	472
ECOA025.2	41	53	80	472
ECOA025.3	27	76	102	472
ECOA027.1	7	48	77	473
ECOA029.1	9	6	35	474
ECOA032.1	13	233	257	301
ECOA032.2	1	253	277	301
ECOA032.3	3	273	297	301
ECOA032.4	9	293	317	301
ECOA033.1	7	290	317	303
ECOA033.2	9	367	388	303
ECOA034.1	1	240	265	305
ECOA035.1	30	796	824	306
ECOA036.1	4	624	653	307
ECOA037.1	17	36	64	308
ECOA037.2	5	60	87	308
ECOA037.3	1	83	110	308
ECOA037.4	1	106	133	308
ECOA038.1	13	120	148	309
ECOA039.1	9	71	106	310
ECOA040.1	6	741	764	311
ECOA040.2	2	760	783	311
ECOA043.1	2	450	483	314
ECOA044.1	2	111	137	316
ECOA045.1	3	896	923	317
ECOA046.1	11	565	595	319
ECOA047.1	1	178	204	320
ECOA047.2	2	200	226	320
ECOA047.3	2	222	248	320
ECOA047.4	2	244	269	320
ECOA047.5	5	265	296	320
ECOA048.4	7	1343	1369	321
ECOA049.1	5	180	209	321
ECOA049.2	3	205	233	321
ECOA049.3	1	229	258	321
ECOA050.1	2	242	270	322

【表７１】

ECOA050.2	2	266	294	322
ECOA050.3	2	290	318	322
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO2330.1	4	259	268	360
ECOA041.1	13	278	305	312
ECOA042.1	35	115	137	313
ECOA051.1	17	89	116	326
ECOA051.2	16	112	139	326
ECOA051.3	15	135	162	326
ECOA052.1	21	76	97	329
ECOA052.2	30	93	114	329
ECOA053.1	17	39	66	331
ECOA053.2	23	62	88	331
ECOA053.3	32	84	110	331
ECOA054.1	29	244	274	333
ECOA055.1	15	548	572	335
ECOA056.1	31	165	200	336
ECOA058.1	15	1	35	338
ECOA059.1	18	662	695	339
ECOA060.1	23	232	256	342
ECOA060.2	6	252	283	342
ECOA061.1	9	588	620	343
ECOA062.1	10	197	229	345
ECOA062.2	10	225	256	345
ECOA062.3	9	252	283	345
ECOA063.1	11	212	244	347
ECOA063.2	5	240	272	347
ECOA063.3	7	395	429	347
ECOA064.1	27	209	230	348
ECOA065.1	36	78	106	349
ECOA065.2	14	102	130	349
ECOA066.1	8	118	142	350
ECOA067.1	5	105	133	351
ECOA067.2	9	129	156	351
ECOA067.3	9	152	180	351
ECOA068.1	2	147	175	352
ECOA069.1	7	16	44	353
ECOA070.1	4	102	131	354
ECOA071.1	7	328	355	355
ECOA072.1	7	436	465	357
ECOA074.1	23	139	166	363
ECOA076.1	8	373	401	365
ECOA077.1	6	114	148	367
ECOA078.1	6	23	48	369
ECOA078.2	3	44	70	369
ECOA078.3	0	71	99	369
ECOA120.1	2	34	53	425
ECOA142.1	2	164	193	456

【表７２】

ECOA142.2	4	189	218	456
ECOA142.3	10	214	244	456
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECOA126.1	15	1522	1552	431
ECOA141.1	17	17	49	475
ECOA144.1	20	122	149	459
ECOA146.1	38	106	136	460
ECOA147.1	11	26	51	476
ECOA147.2	30	47	72	476
ECOA147.3	31	68	92	476
ECOA160.1	28	187	208	477
ECOA160.2	27	204	224	477
ECOA73.1	10	654	682	361
ECOA75.1	18	944	970	364
ECOA75.2	26	966	992	364
ECOA75.3	7	988	1015	364
ECOb2969.1	18	242	256	457
ECOb2986.1	14	60	88	457
SFO0179.1	40	96	124	1042
SFO2968.1	6	550	575	1031
SFO2968.2	8	571	596	1031
SFO2968.3	5	592	616	1031
SFO2972.1	14	9	22	1032
SFOSepA.1	0	139	163	1007
SFOSepA.2	1	159	183	1007
SFOSepA.3	38	179	203	1007
SFOSepA.4	22	199	220	1007
SFOSepA.5	13	549	576	1007
SFOSepA.6	3	572	599	1007
SFOSepA.7	0	595	622	1007
ペプチド	和	アミノ酸から	アミノ酸まで	配列番号
ECO0041.1	11	70	88	302
ECO0063.1	24	134	147	303
ECO0321.1	23	378	400	315
ECO0345.1	20	3	19	318
ECO0557.1	15	103	119	323
ECO0565.1	23	266	292	324
ECO0594.1	20	179	193	325
ECO0602.1	18	282	296	327
ECO0605.1	19	718	740	328
ECO0776.1	36	1	29	330
ECO0776.2	12	30	58	330
ECO0776.3	14	59	87	330
ECO0855.1	26	54	69	332
ECO0880.1	16	33	56	334

【表７３】

ECO1140.1	23	71	84	340
ECO1392.1	32	60	70	341
ECO1638.1	10	17	41	344
ECO1646.1	6	110	127	346
ECO2062.1	18	101	122	356
ECO2099.1	5	408	427	358
ECO2178.1	5	42	61	359
ECO2364.1	15	40	59	362
ECO2491.1	9	178	193	366
ECO2540.1	3	518	545	368
ECO2540.2	9	541	568	368
ECO2540.3	2	564	591	368
ECOA012.1	1	415	440	462
ECOA012.2	2	436	461	462
ECOA012.3	3	457	482	462
ECOA012.4	6	478	503	462
ECOA016.1	33	1	29	464
ECOA016.2	3	53	80	464
ECOA016.3	1	76	103	464
ECOA016.4	8	99	126	464
ECOA017.1	1	342	366	465
ECOA017.2	1	362	386	465
ECOA017.3	0	382	406	465
ECOA017.4	15	402	428	465
ECOA018.1	0	342	369	466
ECOA018.2	1	365	392	466
ECOA018.3	1	388	415	466
ECOA018.4	2	411	438	466
ECOA018.5	1	434	461	466
ECOA018.6	0	457	484	466
ECOA019.1	8	530	558	467
ECOA019.2	16	554	582	467
ECOA019.3	2	578	606	467
ECOA019.4	22	632	659	467

【０２８４】

表 8:細菌表面ディスプレーにより大腸菌から同定されたさらなる免疫原性タンパク質

【表７４】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号（DNA）	配列.番号（タンパク質）
b3327	推定 一般 タンパク質 分泌 タンパク質	34-42, 56-87, 95-133, 136-146, 157-213, 219-235, 246-282, 313-333, 358-394	E :2	196-215	1337	1365
EAEC166	62K 膜 抗原 ipaB	67-74, 88-94, 112-118, 127-138, 155-169, 171-180, 183-190, 196-205, 243-249, 260-271, 308-344, 346-373, 381-414, 416-457, 473-513, 515-524, 528-535, 539-544, 556-566, 572-580, 585-590	H:4	27-129	1338	1366
EAEC168	ニッケル 輸送 ATP-結合 タンパク質 nikE	4-16, 21-36, 38-47, 54-64, 92-103, 117-126, 135-155, 157-200, 202-223, 231-239, 246-262	L:7	128-153	1339	1367
EAEC169	仮想 タンパク質	4-10, 16-30	L:2	11-43	1340	1369
EAEC170 (ECs3678)	ピトリリシン	7-22, 52-77, 83-93, 101-111, 125-136, 139-157, 212-221, 231-239, 241-247, 264-273, 275-294, 329-336, 349-357, 365-379, 389-405, 419-434, 439-445, 456-462, 467-481, 493-506, 508-516, 522-545, 547-556, 566-583, 611-627, 655-670, 678-693, 717-724, 734-748, 756-766, 772-790, 797-808, 815-820, 825-831, 833-838, 851-868, 891-917, 919-926, 933-940, 944-953	C:2	246-271	1341	1370
EAEC172 (ECs3900)	仮想 タンパク質	4-12, 14-31, 42-59, 61-69, 73-83, 96-103, 140-149, 153-165, 180-187, 199-208, 222-230, 232-240, 248-254, 256-270, 274-283, 289-299, 302-317, 322-328, 332-345, 351-365, 387-396, 419-432, 441-447, 453-466, 487-505, 508-524, 560-571, 580-590, 592-605, 625-633, 639-647, 652-658, 671-679, 722-728	A:1	660-694	1342	1371
EAEC173 (ECs4105)	yhcM	4-13, 26-39, 53-59, 68-74, 88-95, 102-119, 125-132, 136-150, 153-162, 165-175, 188-228, 238-245, 268-283, 285-307, 317-324, 326-343, 350-359	C:2	79-101	1343	1372

【表７５】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列.番号(DNA)	配列.番号（タンパク質）
EAEC174 (ECs4424)	周辺質 ジペプチド 輸送 タンパク質 前駆体 dppA	10-37, 55-68, 71-78, 92-98, 115-122, 131-138, 149-158, 163-170, 172-189, 212-219, 239-257, 259-271, 289-302, 304-320, 322-340, 359-366, 373-384, 400-412, 444-453, 460-474, 485-527	A:2	187-224	1344	1373
EAEC175 (ECs4721)	dTDPグルコース 4,6-デヒドラターゼ	13-21, 27-36, 41-50, 55-64, 66-72, 74-90, 103-112, 127-136, 153-164, 166-186, 193-219, 224-242, 260-273, 278-294, 298-306, 328-334	C:4	142-171	1345	1374
ECs0560	RhsD コア タンパク質（伸長）	16-29, 31-41, 49-61, 63-81, 86-92, 107-114, 122-135, 155-177, 195-211, 245-252, 264-270, 273-279, 297-322, 327-334, 339-348, 371-378, 380-389, 402-408, 414-421, 424-430, 452-459, 481-488, 500-506, 543-556, 567-573, 588-594, 608-615, 628-633, 668-675, 683-689, 700-706, 735-750, 793-802, 816-822, 841-846, 848-855, 858-864, 894-913, 921-929, 941-948, 974-990, 993-1005, 1053-1068, 1096-1110, 1117-1123, 1126-1145, 1149-1168, 1191-1203, 1219-1225, 1239-1248, 1253-1265, 1297-1309, 1356-1370, 1373-1379, 1388-1395	E:1	372-393	1346	1375
ECs3841	オルニチン デカルボキシラーゼ アイソザイム	5-15, 29-37, 39-46, 51-60, 65-71, 73-97, 105-131, 137-152, 154-161, 173-185, 193-210, 214-222, 224-232, 241-255, 266-274, 277-289, 291-303, 307-338, 345-352, 358-371, 389-395, 402-422, 433-440, 444-465, 471-478, 498-513, 524-536, 542-558, 561-576, 584-602, 604-623, 631-639, 643-658, 667-683, 689-716	F:1	315-397	1347	1376
非ORF						
ARF-b0289	仮想 タンパク質	7-25, 30-37, 39-60, 69-86	P:5	75-89	1348	1377
ARF153	仮想 タンパク質	-	L:1	16-30	1349	1378
ARF154	仮想 タンパク質	-	L:16	8-27	1350	1379
CRF82	仮想 タンパク質	4-22, 29-48, 50-58, 62-69, 71-78	L:5	6-36	1351	1380

【表７６】

大腸菌抗原性タンパク質	推定機能（相同性による）	予測免疫原性アミノ酸*	ORFおよびスクリーニングあたりの選択されたクローン数	同定された免疫原性領域の位置（アミノ酸）	配列番号（DNA）	配列番号（タンパク質）
CRF3349	仮想 タンパク質	4-23	E:4	3-24	1352	1381
CRF3370	仮想 タンパク質	4-12, 30-66	E:12	11-33	1353	1382
CRF3376	仮想 タンパク質	4-9, 40-64, 68-82	E:9	54-72	1354	1383
CRF3792	仮想 タンパク質	4-42	E:103	11-39	1355	1384
CRF4475	仮想 タンパク質	15-24, 77-88, 90-103, 116-123, 134-144	E:2	23-33	1356	1385
CRF4857	仮想 タンパク質	17-25, 47-56, 68-79	E:2	64-74	1357	1386
CRF5082	仮想 タンパク質	4-12, 14-21, 27-33	E:2	7-25	1358	1387
CRF5163	仮想 タンパク質	4-10, 25-37	E:17	5-23	1359	1388
CRF5313	仮想 タンパク質	4-9, 14-29, 38-44, 49-67, 69-97, 118-128, 135-146, 151-157, 159-172, 196-203, 227-241, 253-259, 262-271, 284-295, 299-309, 343-353, 356-362, 392-406, 410-416, 429-441, 463-478, 503-509	E:2	495-511	1360	1389
NRF7	仮想 タンパク質	4-12, 24-33, 39-51, 57-63, 78-87	C:2	32-56	1361	1390
NRF8	仮想 タンパク質	8-15, 29-40, 48-54	C:3	33-56	1362	1391
NRF9	仮想 タンパク質	12-61	E:8	35-61	1363	1392
NRF10	仮想 タンパク質	-	B:1	8-27	1364	1393

【０２８５】

参考文献

Altboum, Z., et al. (2001). Immun. 69: 3150-8.
Altschul, S., et al. (1990). Journal of Molecular Biology 215: 403-10.
Bennett, D., et al. (1995). J Mol Recognit 8: 52-8.
Clackson, T., et al. (1991). Nature 352: 624-8.
Cohen, M. (1991). J Pediatr. 118: S34-9.
Devereux, J., et al. (1984). Nucleic acids research 12: 387-95.
Doherty, E., et al. (2001). Annu Rev Biophys Biomol Struct 30: 457-475.
Eisenbraun, M., et al. (1993). DNA Cell Biol 12: 791-7.
Etz, H., et al. (2001). J Bacteriol 183: 6924-35.
Ganz, T. (1999). Science 286: 420-421.
Georgiou, G. (1997). Nature Biotechnology 15: 29-34.
Hashemzadeh-Bonehi, L., et al. (1998). Mol Microbiol 30: 676-678.
Heinje, von G. (1987) e.g. Sequence Analysis in Molecular Biology, Academic Pres s.
Hemmer, B., et al. (1999). Nat Med 5: 1375-82.
Hoe, N., et al. (2001). J Infect Dis 183: 633-9.
Hornef, M., et al. (2002). Nat Immunol 3: 1033-40.
Johanson, K., et al. (1995). J Biol Chem 270: 9459-71.
Jones, P., et al. (1986). Nature 321: 522-5.

Kajava, A., et al. (2000). J Bacteriol 182: 2163-9.
Kohler, G., et al. (1975). Nature 256: 495-7.
Kolaskar, A., et al. (1990). FEBS Lett 276: 172-4.
Lewin, A., et al. (2001). Trends Mol Med 7: 221-8.
Marks, J., et al. (1992). Biotechnology (N Y) 10: 779-83.
McCafferty, J., et al. (1990). Nature 348: 552-4.
Okano, H., et al. (1991). J Neurochem 56: 560-7.
Oligodeoxynucleotides as Antisense Inhibitors of Gene Expression; CRC Press, Boca Raton, FL (1988).
Rammensee, H., et al. (1999). Immunogenetics 50: 213-9.
Seeger, C., et al. (1984). Proc Natl Acad Sci U S A 81: 5849-52.
Skerra, A. (1994). Gene 151: 131-5.
Tang, D., et al. (1992). Nature 356: 152-4.
Tempest, P., et al. (1991). Biotechnology (N Y) 9: 266-71.
Tourdot, S., et al. (2000). Eur J Immunol 30: 3411-21.
Turbyfill, K., et al. (2000). Infect Immun. 68: 6624-32.
Wiley, J., et al. (1987) Current Protocols in Molecular Biology

【図面の簡単な説明】

【０２８６】

【図１－１】図 1は、病原菌特異的抗体源としてのヒト血清の特徴付けを示す。

【図１－２】図 1は、病原菌特異的抗体源としてのヒト血清の特徴付けを示す。

【図２－１】図 2は、２つの小断片ゲノムライブラリーの特徴付けを示す。

【図２－２】図 2は、２つの小断片ゲノムライブラリーの特徴付けを示す。

【図３－１】図 3は、ビオチン化 ヒト IgGを用いるMACSによる細菌細胞の選択を示す。

【図３－２】図 3は、ビオチン化 ヒト IgGを用いるMACSによる細菌細胞の選択を示す。

【図４－１】図 4は、それぞれの細菌病原体の臨床分離株における選択した抗原の遺伝子分布を判定するPCR 分析を示す。

【図４－２】図 4は、それぞれの細菌病原体の臨床分離株における選択した抗原の遺伝子分布を判定するPCR 分析を示す。

【図５】図 5は、大腸菌溶解液での免疫化によるマウスにおける、エピトープ-特異的抗体の誘導の例を示す。

【図１－１】

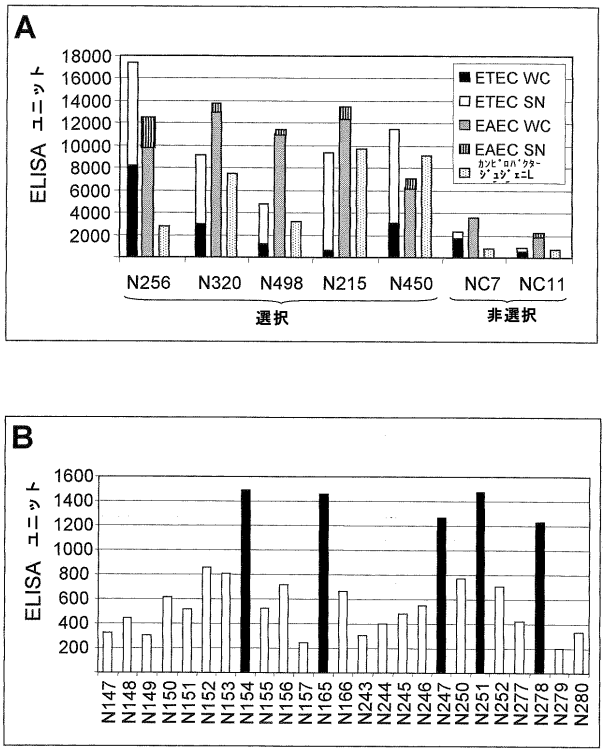

Figure 1

【図１－２】

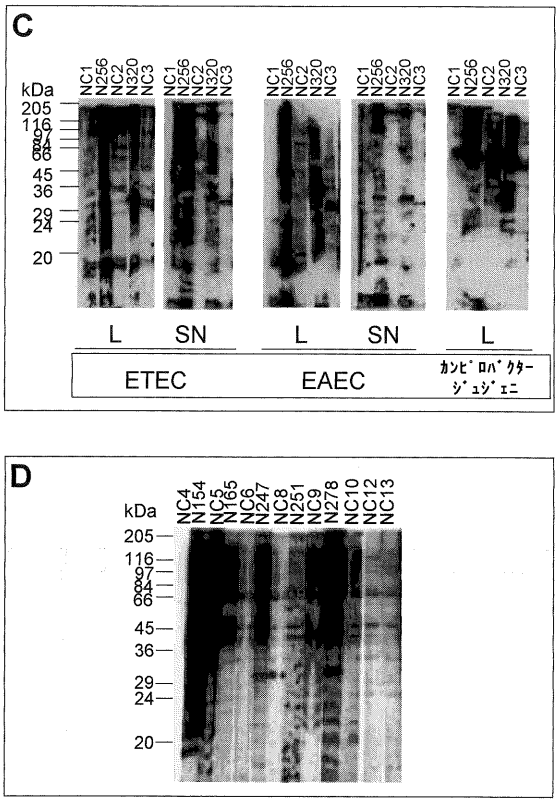

Figure 1

【図２－１】

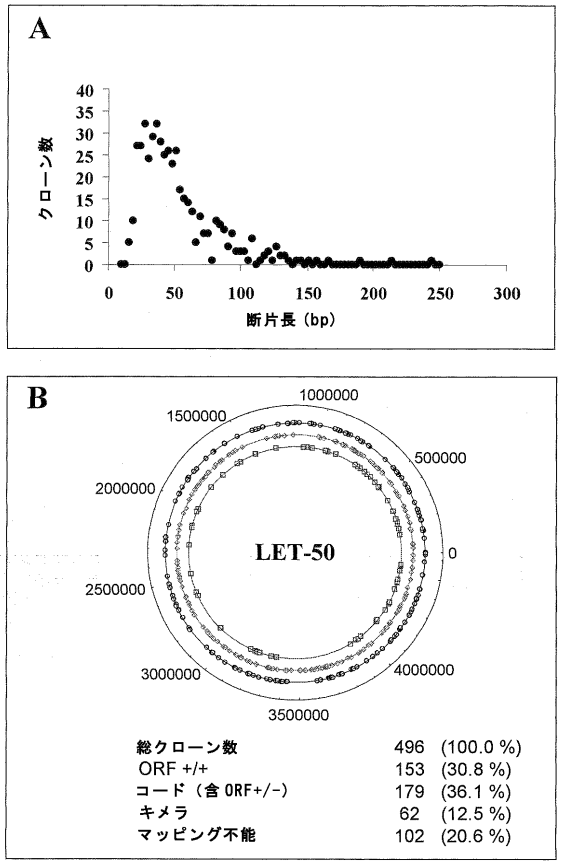

Figure 2

【図２－２】

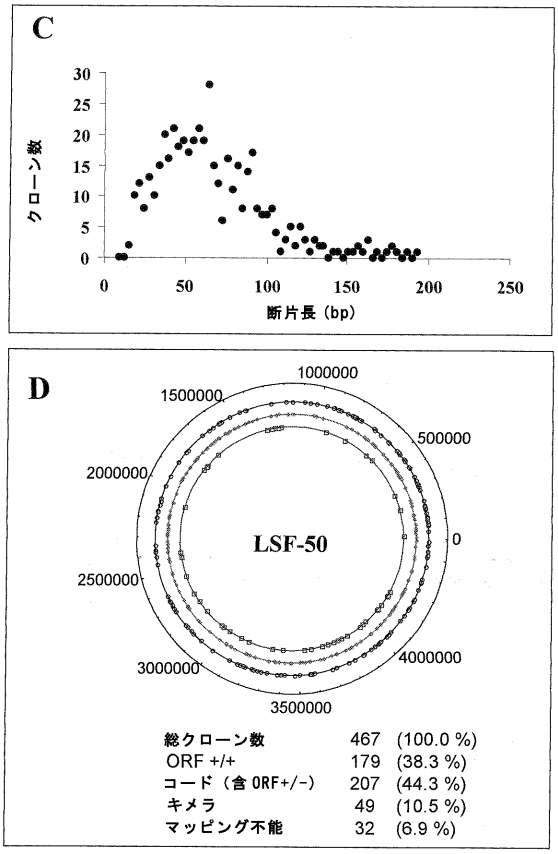

Figure 2

【図３－１】

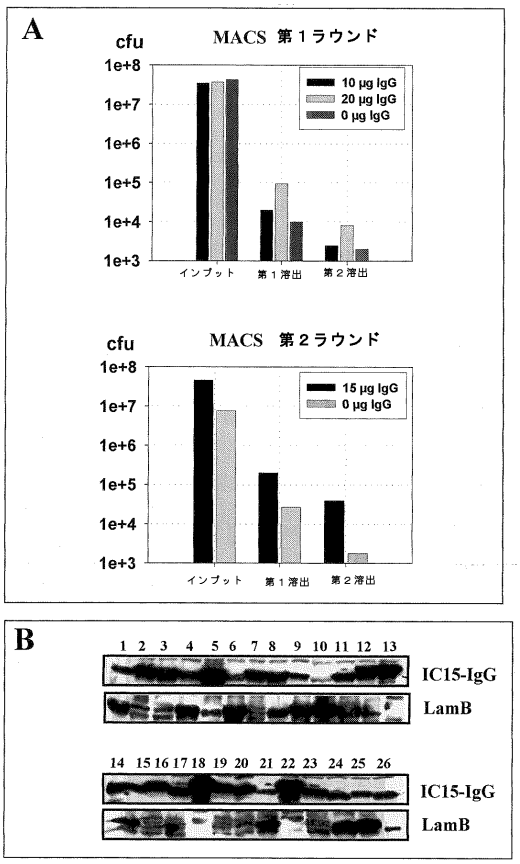

Figure 3

【図３－２】

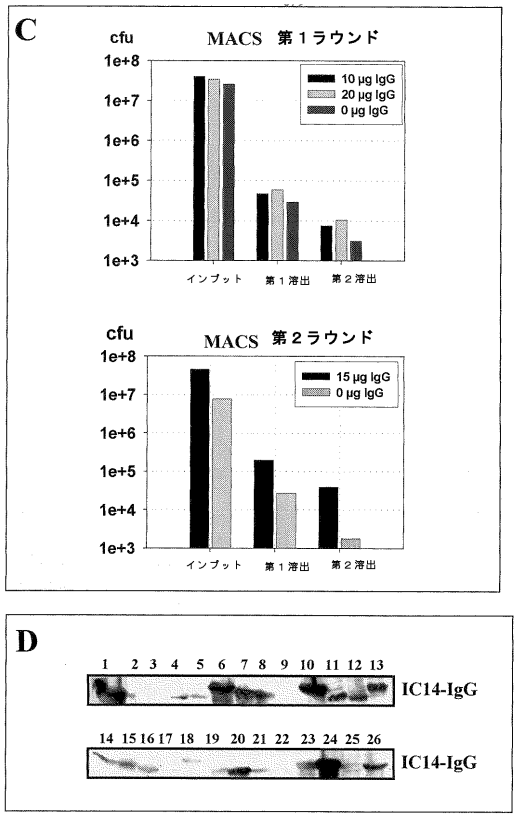

Figure 3

【図４－１】

A

シゲラフレックスネリ	
国	数
チリ	21
パキスタン	22
ペルー	3
血清型	数
1	3
1b	5
2a	5
2b	5
3a	1
3	1
4	9
6	10
2	4
型非決定	3

ETEC	
国	数
タイ	18
チリ	3
ウルグアイ	3
ケニア	4
バングラデシュ	3
イタリア	1
アメリカ	1
日本	1
東南アジア	1
イスラエル	3
エジプト	3
イギリス	2
ホンジュラス	3

EAEC	
国	数
タイ	25
ブラジル	11
イスラエル	10

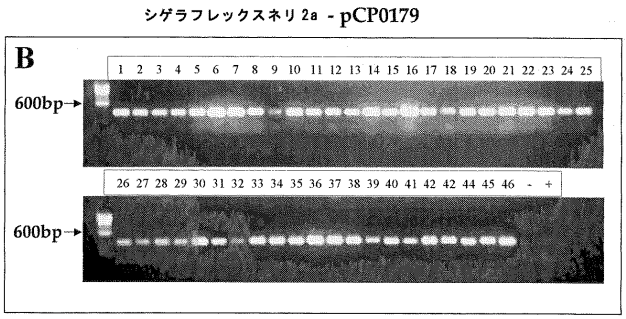

Figure 4

【図４－２】

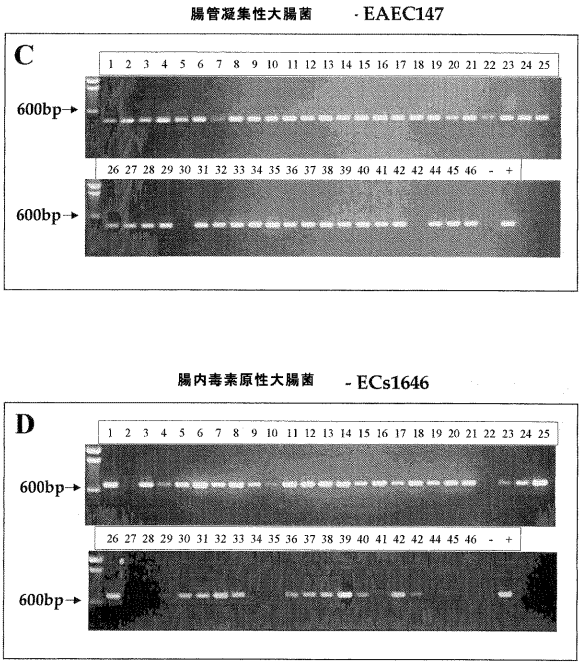

Figure 4

【図５】

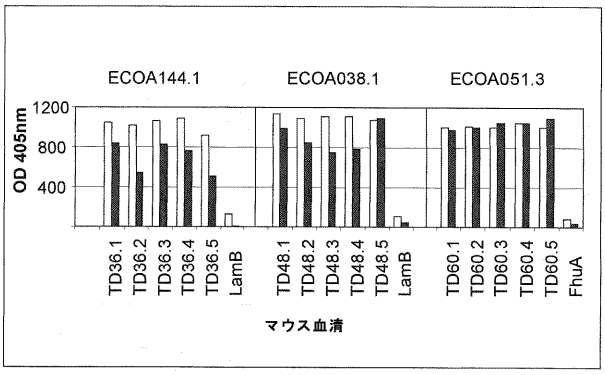

Figure 5

【配列表】
2008508855000001.xml
【手続補正書】
【提出日】平成19年3月8日(2007.3.8)
【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】
2008508855000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/051857

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07K14/195

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)
C07K C12N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN DEN BROECK W ET AL: "The F4 fimbrial antigen of Escherichia coli and its receptors" VETERINARY MICROBIOLOGY, vol. 71, no. 3-4, February 2000 (2000-02), pages 223-244, XP002338522 ISSN: 0378-1135 abstract	1,2, 4-13, 15-28, 31-37
X	DATABASE Geneseq 'Online! 28 February 1996 (1996-02-28), "E.coli L-carnatine dehydratase protein." XP002338524 retrieved from EBI accession no. GSN:AAR80277 Database accession no. AAR80277 the whole document	1,2, 4-13, 15-28, 31-37

-/--

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

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2005	13 01 2006
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 Loubradou-Bourges, N

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/051857

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& FR 2 715 167 A (LYON INSTITUT NAL SCIENCES APPLI) 21 July 1995 (1995-07-21) claim 9	1,2, 4-13, 15-28, 31-37

International application No.
PCT/EP2005/051857

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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. [X] Claims Nos.: 29
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:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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. [X] 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.:

1-2, 4-13, 15-28, 30-37 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/EP2005 /051857

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-2,4-13,15-28,30-37 partially

isolated nucleic acid, vector, host cell, hyperimmune serum-active antigen, process for producing an enteroaggregative E.coli, process for producing a cell, pharmaceutical composition, uses, antibody, hybridoma cell line, method for producing an antibody, uses of antibody, method for identifying an antagonist, process for in vitro diagnostic
corresponding to the nucleic acid sequence as disclosed in SEQ ID ° 2 and the amino acid sequence as disclosed in SEQ ID N°302

---

2. claims: 1-2, 4-13,15-28,31-37 all partiallly, 3,14

This group comprise a very high number of sub-inventions, each of them corresponding to
isolated nucleic acid, vector, host cell, hyperimmune serum-active antigen, process for producing an enteroaggregative E.coli, process for producing a cell, pharmaceutical composition, uses, antibody, hybridoma cell line, method for producing an antibody, uses of antibody, method for identifying an antagonist, process for in vitro diagnostic
corresponding to any sequences as disclosed in Tables 1-4, 6-8.
In this group of inventions, the invention first mentioned in the claims correspond to the nucleic acid sequence as set forth in SEQ ID N°3 and amino acid sequence as set forth in SEQ ID N°303.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 29

Present claim 29 relates to a product defined by reference to a desirable characteristic or property, namely the ability to antagonize and to bind to an hyperimmune serum-active antigen

The claims cover all products having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for none of such products. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely none part.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/051857

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2715167 A	21-07-1995	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI				テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*5/10*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/00		Ａ	４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｋ	*14/245*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/00		Ｂ	４Ｃ０８５
Ｃ０７Ｋ	*14/25*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/245			４Ｈ０４５
Ｃ０７Ｋ	*14/205*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/25			
Ｃ０７Ｋ	*16/12*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	14/205			
Ｃ０７Ｋ	*16/46*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/12			
Ｃ０７Ｋ	*1/22*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/46			
Ｃ１２Ｐ	*21/02*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	1/22			
Ｃ１２Ｐ	*21/08*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/02		Ｃ	
Ｃ１２Ｑ	*1/68*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08			
Ａ６１Ｋ	*48/00*	*(2006.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/68		Ａ	
Ａ６１Ｋ	*39/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00			
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00		Ｈ	
Ａ６１Ｋ	*39/395*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00			
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395		Ｎ	
Ａ６１Ｐ	*1/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04			
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/12			
Ｇ０１Ｎ	*33/15*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１		
Ｇ０１Ｎ	*33/50*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/15		Ｚ	
Ｇ０１Ｎ	*33/53*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/50		Ｚ	
Ｇ０１Ｎ	*33/569*	*(2006.01)*	Ｇ０１Ｎ	33/53		Ｄ	
			Ｇ０１Ｎ	33/569		Ｆ	

(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,IS,IT,LT,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,KM,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,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100138911
弁理士 櫻井 陽子
(72)発明者 アンドレアス・マインケ
オーストリア、アー－３０１３プレスバウム、ピエッテガッセ２６／１番
(72)発明者 クリスティーネ・トリスカ
オーストリア、アー－１１４０ヴィエナ、アインヴァンガッセ３６／１４番
(72)発明者 タマシュ・ヘニッチュ
オーストリア、アー－１０３０ヴィエナ、クリムシュガッセ３０／ＩＩ／２１番
(72)発明者 ドゥク・ミン・ブイ
オーストリア、アー－１２３０ヴィエナ、ルドルフ・ツェラー・ガッセ７０／６／９番
(72)発明者 エステル・ナデュ
オーストリア、アー－１０３０ヴィエナ、クリムシュガッセ３０／ＩＩ／２１番
(72)発明者 ソーニャ・プルストメルスキー
オーストリア、アー－１１００ヴィエナ、ザーウルカシュトラーセ９番、パルツェレ３

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 AA40 BB03 BB20 CB01 CB17 CB21 DA36 DA77 FB03
4B024 AA01 AA11 BA31 BA50 CA04 CA05 CA06 CA07 CA09 CA10
CA11 CA12 DA02 DA06 EA03 EA04 FA02 FA07 FA10 GA05

	GA11	GA18	GA19	GA27	HA03	HA08	HA09	HA12	HA14	
4B063	QA01	QA18	QA19	QQ42	QQ53	QQ79	QR08	QR32	QR36	QR42
	QR48	QR56	QR62	QR66	QR82	QS10	QS12	QS16	QS25	QS34
	QS36	QX02								
4B064	AG01	AG27	AG31	CA02	CA10	CA19	CA20	CC24	CE12	DA01
	DA13	DA20								
4B065	AA01Y	AA26X	AA26Y	AA91X	AA92X	AA93Y	AB01	AB05	AC14	BA02
	BA25	CA24	CA25	CA44	CA45	CA46				
4C084	AA13	AA19	MA02	NA14	ZA661	ZA731	ZB351	ZC751		
4C085	AA03	AA14	AA16	AA38	BB23	DD62	DD86	EE01	EE03	EE06
	FF03	FF21								
4H045	AA10	AA11	AA20	AA30	BA10	BA41	CA11	DA76	DA86	EA20
	EA29	EA31	EA50	EA52	EA54	EA61	FA72	FA74	GA26	

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2008508855A5	公开(公告)日	2008-06-19
申请号	JP2007510031	申请日	2005-04-26
[标]申请(专利权)人(译)	英特塞尔股份公司		
申请(专利权)人(译)	国米泽尔股份公司		
[标]发明人	アンドレアスマインケ クリスティーネトリスカ タマシュヘニッチュ ドゥクミンブイ エステルナデュ ソーニャプルストメルスキー		
发明人	アンドレアス·マインケ クリスティーネ·トリスカ タマシュ·ヘニッチュ ドゥク·ミン·ブイ エステル·ナデュ ソーニャ·プルストメルスキー		
IPC分类号	C12N15/09 C12N15/02 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K14/245 C07K14/25 C07K14/205 C07K16/12 C07K16/46 C07K1/22 C12P21/02 C12P21/08 C12Q1/68 A61K48/00 A61K39/00 A61K45/00 A61K39/395 A61P31/04 A61P1/12 A61P43/00 G01N33/15 G01N33/50 G01N33/53 G01N33/569		
CPC分类号	A61K39/00 A61K2039/53 A61P1/12 A61P31/04 A61P43/00 C07K14/205 C07K14/245 C07K14/25 Y02A50/47 Y02A50/476		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C12N15/00.C C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.A C12N5/00.B C07K14/245 C07K14/25 C07K14/205 C07K16/12 C07K16/46 C07K1/22 C12P21/02.C C12P21/08 C12Q1/68.A A61K48/00 A61K39/00.H A61K45/00 A61K39/395.N A61P31/04 A61P1/12 A61P43/00.121 G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/569.F		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA40 2G045/BB03 2G045/BB20 2G045/CB01 2G045/CB17 2G045/CB21 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB03 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA31 4B024/BA50 4B024/CA04 4B024/CA05 4B024/CA06 4B024/CA07 4B024/CA09 4B024/CA10 4B024/CA11 4B024/CA12 4B024/DA02 4B024/DA06 4B024/EA03 4B024/EA04 4B024/FA02 4B024/FA07 4B024/FA10 4B024/GA05 4B024/GA11 4B024/GA18 4B024/GA19 4B024/GA27 4B024/HA03 4B024/HA08 4B024/HA09 4B024/HA12 4B024/HA14 4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR36 4B063/QR42 4B063/QR48 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QR66 4B063/QR82 4B063/QS10 4B063/QS12 4B063/QS16 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4B064/AG01 4B064/AG27 4B064/AG31 4B064/CA02 4B064/CA10 4B064/CA19 4B064/CA20 4B064/CC24 4B064/CE12 4B064/DA01 4B064/DA13 4B064/DA20 4B065/AA01Y 4B065/AA26X 4B065/AA26Y 4B065/AA91X 4B065/AA92X 4B065/AA93Y 4B065/AB01 4B065/AB05 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/BA25 4B065/CA24 4B065/CA25 4B065/CA44 4B065/CA45 4B065/CA46 4C084/AA13 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/NA14 4C084/ZA661 4C084/ZA731 4C084/ZB351 4C084/ZC751 4C085/AA03 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA38 4C085/BB23 4C085/DD62 4C085/DD86 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/EE06 4C085/FF03 4C085/FF21 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/CA11 4H045/DA76 4H045/DA86 4H045/EA20 4H045/EA29 4H045/EA31 4H045/EA50 4H045/EA52 4H045/EA54 4H045/EA61 4H045/FA72 4H045/FA74 4H045/GA26		

代理人(译)	田中，三夫 山崎 宏 櫻井洋子
优先权	2004450095 2004-04-27 EP
其他公开文献	JP2008508855A

摘要(译)

本发明涉及从肠道聚集的大肠杆菌，产肠毒素大肠杆菌，弗氏志贺氏菌和空肠弯曲杆菌和超免疫血清反应性抗原编码超免疫血清反应性抗原或其片段的分离的核酸分子或片段，分离这些抗原的方法及其具体用途。