

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号2、配列番号4、配列番号6、もしくは配列番号8に対して少なくとも90%同一なポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする単離された核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項2】 前記分子が、以下：

配列番号1のヌクレオチド1～2586、

配列番号3のヌクレオチド1～5553、

配列番号5のヌクレオチド98～904、および

配列番号7のヌクレオチド1～1074

からなる群から選択される配列を含む核酸分子に相補的な核酸配列に対して、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする、請求項1に記載の単離された核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項3】 前記分子が、以下：

配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチド、もしくは配列番号2のアミノ酸配列において1以上の置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド；

配列番号4のアミノ酸配列を含むポリペプチド、もしくは配列番号4のアミノ酸配列において1以上の置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド；

配列番号6のアミノ酸配列を含むポリペプチド、もしくは配列番号6のアミノ酸配列において1以上の置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド；および

配列番号8のアミノ酸配列を含むポリペプチド、もしくは配列番号8のアミノ酸配列において1以上の置換を含むアミノ酸配列を含むポリペプチド

からなる群から選択されるポリペプチドをコードする、請求項1に記載の単離された核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項4】 1以上の前記アミノ酸置換が保存的アミノ酸置換である、請求項3に記載の核酸分子。

【請求項5】 ヌクレオチド配列分子が、以下：

配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

配列番号4のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

配列番号6のアミノ酸配列を含むポリペプチド、および

配列番号8のアミノ酸配列を含むポリペプチドからなる群から選択されるポリペプチドをコードする、請求項1に記載の核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項6】 前記核酸分子が、以下：

配列番号1のヌクレオチド1～2586、

配列番号3のヌクレオチド1～5553、

配列番号5のヌクレオチド98～904、および

配列番号7のヌクレオチド1～1074

からなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項1に記載の核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項7】 前記核酸分子が、配列番号1、配列番号3、配列番号5、および配列番号7からなる群から選択されるヌクレオチドを含む、請求項1に記載の核酸分子、または該核酸分子の相補体。

【請求項8】 請求項1に記載の核酸分子を含む、核酸ベクター。

【請求項9】 請求項1に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項10】 請求項1に記載の核酸分子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項11】 長さが100ヌクレオチド未満であり、かつ配列番号1、配列番号3、配列番号5、および配列番号7からなる群から選択される核酸分子の少なくとも6個連続するヌクレオチドを含む、オリゴヌクレオチド、またはその相補体。

【請求項12】 実質的に精製されたポリペプチドであって、以下：

配列番号2のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

配列番号4のアミノ酸配列を含むポリペプチド、

配列番号6のアミノ酸配列を含むポリペプチド、および

配列番号8のアミノ酸配列を含むポリペプチド

からなる群から選択されるポリペプチドに対して少なくとも80%同一なアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項13】 前記ポリペプチドが、ホスファターゼポリペプチドに結合

するか、またはサイトカインに結合する、請求項12に記載のポリペプチド。

【請求項14】 前記ポリペプチドが、配列番号2、配列番号4、配列番号6、および配列番号8からなる群から選択されるポリペプチドのアミノ酸配列を含む、請求項12に記載のポリペプチド。

【請求項15】 請求項12に記載のポリペプチドおよび薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項16】 請求項12に記載のポリペプチドに選択的に結合する、抗体。

【請求項17】 請求項16に記載の抗体および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項18】 1以上の容器中に、ATLAS-X核酸、ATLAS-Xポリペプチド、およびATLAS-Xポリペプチドに対する抗体からなる群から選択される化合物を含むキットであって、ここでXが1、2、3、または4である、キット。

【請求項19】 前記化合物が、薬学的に受容可能なキャリアと共に存在する、請求項18に記載のキット。

【請求項20】 ポリペプチドを産生する方法であって、該方法は、請求項1に記載の核酸分子を含む細胞を、該核酸分子によってコードされるポリペプチドの発現を可能にする条件下で培養する工程を包含する、方法。

【請求項21】 サンプル中における請求項1に記載の核酸分子の存在を検出する方法であって、該方法は、該サンプルを、該核酸分子に選択的に結合する核酸プローブまたは核酸プライマーと接触させる工程、および該核酸プローブまたは該核酸プライマーが、該サンプル中に存在する請求項1に記載の核酸分子に結合したか否かを決定する工程を包含する、方法。

【請求項22】 サンプル中における請求項12に記載のポリペプチドの存在を検出する方法であって、該方法は、該ポリペプチドに選択的に結合する化合物と該サンプルを、該ポリペプチドと該化合物との間での複合体形成を可能にする条件下で接触させる工程、および該複合体が存在する場合には、該複合体を検出する工程であって、それによって該サンプル中において該ポリペプチドを同定

する、工程、を包含する、方法。

【請求項23】 請求項12に記載のポリペプチドの活性を調節する方法であって、該方法は、該ポリペプチドを含む細胞サンプルを、該ポリペプチドの活性を調節するに十分な量において、該ポリペプチドに結合する化合物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項24】 ヒト免疫系障害に関連した症候群を処置または予防するための医薬の製造における治療剤の使用であって、ここで該治療剤は、ATLAS-X核酸、およびATLAS-Xポリペプチド、およびATLAS-Xポリペプチドに対する抗体からなる群から選択され、ここでXが1、2、3、または4である、使用。

【請求項25】 免疫障害に対する活性、または潜伏性もしくは素因の調節因子についてスクリーニングするための方法であって、該方法は、以下：

試験化合物を請求項12に記載のポリペプチドと接触させる工程；および
該試験化合物が該ポリペプチドに結合するか否かを決定する工程
を包含し、ここで該ポリペプチドへの該試験化合物の結合は、該試験化合物が、免疫障害に対する活性、または潜伏性もしくは素因の調節因子であることを示す、方法。

【請求項26】 免疫障害に対する活性、または潜伏性もしくは素因の調節因子についてスクリーニングするための方法であって、該方法は、以下

該障害についての危険性の増大した試験動物に試験化合物を投与する工程であって、ここで該試験動物は、請求項1に記載の核酸配列によってコードされるポリペプチドを組換え的に発現する、工程、

該タンパク質の活性の発現を該試験動物において測定する工程、

該タンパク質を組換え的に発現し、かつ該障害のいずれか1つについての危険性の増大していないコントロール動物における該タンパク質の活性を測定する工程、ならびに

該試験動物および該コントロール動物における該タンパク質の発現を比較する工程

を包含し、ここで該コントロール動物と比較した、該試験動物における該タンパ

ク質の活性の変化は、該試験化合物が、該障害のいずれか1つの潜伏性の調節因子であることを示し、そしてここで、該障害が自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、および免疫欠損障害からなる群から選択される、方法。

【請求項27】 前記試験動物が、野生型試験動物と比較して増加したレベルで、プロモーター制御下の試験タンパク質導入遺伝子を発現するか、または該導入遺伝子を発現する、組換え試験動物であって、ここで該プロモーターが、該導入遺伝子のネイティブな遺伝子プロモーターではない、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 被験体における請求項12に記載のポリペプチドのレベル変更と関連した疾患の存在または素因を決定するための方法であって、該方法は、以下：

a) 該被験体由来のサンプル中において、該ポリペプチドの量を測定する工程；および

b) 工程(a)における該ポリペプチドの量を、コントロールサンプル中に存在する該ポリペプチドの量と比較する工程、
を包含し、ここで、該コントロールサンプルと比較した場合の、工程(a)における該ポリペプチドのレベルの変更は、該被験体における疾患の存在または素因を示す、方法。

【請求項29】 前記被験体がヒトである、請求項28に記載の方法。

【請求項30】 被験体における請求項1に記載の核酸分子のレベル変更と関連した疾患の存在または素因を決定するための方法であって、該方法は、以下：

a) 哺乳動物被験体由来のサンプル中において、該核酸の量を測定する工程；
および

b) 工程(a)における該核酸の量を、コントロールサンプル中に存在する該核酸の量と比較する工程、
を包含し、ここで、該コントロールサンプルと比較した場合の、工程(a)における該核酸のレベルの変更は、該被験体における該疾患の存在または素因を示す

、方法。

【請求項31】 前記被験体がヒトである、請求項30に記載の方法。

【請求項32】 哺乳動物において免疫系障害と関連する病理学的状態を処置または予防する方法であって、該方法は、該病理学的状態を改善または予防するに十分な量で、被験体に請求項12に記載のポリペプチドを投与する工程を包含し、

ここで、該免疫系と関連する障害は、自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、および免疫欠損障害からなる群から選択される、
方法。

【請求項33】 前記被験体がヒトである、請求項32に記載の方法。

【請求項34】 哺乳動物において免疫障害と関連する病理学的状態を処置または予防する方法であって、該方法は、該病理学的状態を処置または予防するに十分な量で、被験体に請求項1に記載の核酸を投与する工程を包含し、

ここで、該免疫系と関連する障害は、自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、および免疫欠損障害からなる群から選択される、
方法。

【請求項35】 前記被験体がヒトである、請求項34に記載の方法。

【請求項36】 哺乳動物において病理学的状態を処置または予防する方法であって、該方法は、該病理学的状態を改善または予防するに十分な量で、被験体に請求項16に記載の抗体を投与する工程を包含し、

ここで、免疫系と関連する障害は、自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、および免疫欠損障害からなる群から選択される、
方法。

【請求項37】 前記被験体がヒトである、請求項36に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(発明の分野)**

本発明は、一般的に、核酸およびポリペプチドに関し、そしてより詳細には、活性化Tリンパ球において発現されるポリヌクレオチド、およびこのようなポリヌクレオチドによってコードされるポリペプチド、ならびにこれらのポリペプチドおよびポリヌクレオチドを産生するためのベクター、宿主細胞、抗体および組換え方法に関する。

【0002】**(発明の背景)**

哺乳動物の免疫系は、細胞媒介性免疫応答および抗体媒介性免疫応答によって特徴付けられ得る。細胞媒介性免疫応答は、Tリンパ球として公知のリンパ球の型によってもたらされる。

【0003】

Tリンパ球が抗原に対して産生的な応答を上昇させるためには、Tリンパ球は、MHCクラスIまたはクラスII発現細胞によって提示される抗原を認識しなければならない。T細胞は、代表的に、活性化されるまで、抗原に対して応答しない。T細胞が適切に活性化され損なうこと、または逆に、T細胞の不適切な活性化は、個体に対して有害な結果を生じさせ得る。

【0004】

T細胞活性化に関連するすべての遺伝子が同定されているわけではない。

【0005】**(発明の要旨)**

本発明は部分的に、活性化Tリンパ球において発現される新規なポリヌクレオチド配列の発見に基づく。これらの活性化Tリンパ球に関連した配列(本明細書中では、「ATLAS」)は、ATLAS-1(新規なホスファターゼ調節因子)、ATLAS-2(新規なサイトカインレセプター)、ATLAS-3(チオレドキシンおよびタンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーの新規なメンバー)、およびATLAS-4(推定多発性硬化症病因物質に対する相同性を有

する新規なタンパク質)を含む。集合的に、ATLAS-1、ATLAS-2、ATLAS-3、およびATLAS-4のヌクレオチド配列を、本明細書中では、「ATLAS-X」という。

【0006】

1つの局面では、本発明は、ATLAS-Xポリペプチドに対して少なくとも90%同一なポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチドをコードする、単離された核酸分子を提供する。いくつかの実施形態では、核酸分子は、ATLAS-X核酸配列のタンパク質コード配列を含む核酸分子に相補的な核酸配列に対して、ストリンジェント条件下でハイブリダイズし得る。

【0007】

また本発明に含まれるのは、オリゴヌクレオチド、例えば、ATLAS-X核酸(例えば、配列番号1)の少なくとも6個連続するヌクレオチドを含む、100ヌクレオチド長未満のオリゴヌクレオチド、またはこのオリゴヌクレオチドの相補体である。

【0008】

また本発明に含まれるのは、実質的に精製されたATLAS-Xポリペプチドである。いくつかの実施形態では、ATLAS-Xポリペプチドは、配列番号2、4、6、または8のアミノ酸配列を含むポリペプチドに対して少なくとも80%同一なアミノ酸配列を含む。

【0009】

本発明はまた、ATLAS-Xポリペプチドに選択的に結合する抗体を特徴とする。

【0010】

別の局面では、本発明は、治療的または予防的に有効な量の治療剤および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を含む。この治療剤は、例えば、ATLAS-X核酸、およびATLAS-Xポリペプチド、またはATLAS-Xポリペプチドに対する抗体であり得る。さらなる局面では、本発明は、1以上の容器中における、治療的または予防的に有効な量のこの薬学的組成物を含む。

【0011】

さらなる局面では、本発明は、ATLAS-X核酸（例えば、ATLAS-X DNA）を含む細胞を、このDNAによってコードされるATLAS-Xポリペプチドの発現を可能にする条件下で培養することによって、ポリペプチドを産生する方法を含む。所望される場合には、次いで、ATLAS-Xポリペプチドを回収し得る。

【0012】

別の局面では、本発明は、サンプル中におけるATLAS-Xポリペプチドの存在を検出する方法を含む。この方法では、このポリペプチドに選択的に結合する化合物とサンプルを、このポリペプチドとこの化合物との間での複合体形成を可能にする条件下で接触させる。この複合体は、存在する場合には検出され、それによって、このサンプル中においてこのポリペプチドを同定する。

【0013】

また本発明に含まれるのは、ATLAS-X核酸プローブまたはプライマーとサンプルを接触させること、およびこの核酸プローブまたはプライマーが、このサンプル中のATLAS-X核酸分子に結合したか否かを検出することによって、このサンプル中におけるATLAS-X核酸分子の存在を検出する方法である。

【0014】

さらなる局面では、本発明は、ATLAS-Xポリペプチドを含む細胞サンプルを、このポリペプチドの活性を調節するに十分な量において、このポリペプチドに結合する化合物と接触させることにより、ATLAS-Xポリペプチドの活性を調節する方法を提供する。この化合物は、例えば、本明細書中でさらに記載されるような低分子（例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模擬体（peptidomimetic）、炭水化物、脂質、または他の有機（炭素含有）もしくは無機分子）であり得る。

【0015】

ヒト免疫系障害に関連した症候群を処置または予防するための医薬の製造における治療剤の使用もまた、本発明の範囲内である。この治療剤は、例えば、ATLAS-X核酸、およびATLAS-Xポリペプチド、またはATLAS-X抗

体であり得る。

【0016】

本発明はさらに、免疫障害の調節因子についてスクリーニングするための方法を含む。この方法は、試験化合物をATLAS-Xポリペプチドと接触させる工程、およびこの試験化合物がこのポリペプチドに結合するか否かを決定する工程を包含する。ポリペプチドへの試験化合物の結合は、この試験化合物が、免疫障害に対する活性、または潜伏性もしくは素因の調節因子であることを示す。

【0017】

免疫障害についての危険性の増大した試験動物に試験化合物を投与することによって、免疫障害に対する活性、または潜伏性もしくは素因の調節因子についてスクリーニングするための方法もまた、本発明の範囲内である。この試験動物は、ATLAS-X核酸によってコードされる組換えポリペプチドを発現する。次いで、ATLAS-Xポリペプチドの発現または活性を試験動物において測定し、このタンパク質を組換え的に発現し、かつこの障害についての危険性の増大していないコントロール動物におけるこのタンパク質の発現または活性も同様に測定する。次に、試験動物およびコントロール動物におけるこのタンパク質の発現を比較する。コントロール動物と比較した、試験動物におけるこのタンパク質の活性の変化は、この試験化合物が、この障害の潜伏性の調節因子であることを示す。好ましくは、この障害は自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、または免疫欠損障害(order)である。

【0018】

別の局面では、本発明は、被験体(例えば、ヒト被験体)において、ATLAS-Xポリペプチド、ATLAS-X核酸または両方のレベルの変化に関連した疾患の存在またはその疾患に対する素因を決定するための方法を含む。この方法は、被験体由来の試験サンプル中におけるこのポリペプチドの量を測定する工程、およびこの試験サンプル中のこのポリペプチドの量を、コントロールサンプル中に存在するこのポリペプチドの量に対して比較する工程を包含する。コントロールサンプルに対して比較した場合の試験サンプル中のポリペプチドレベルの変化は、この被験体における疾患の存在、またはその疾患に対する素因を示す。

【0019】

さらなる局面では、本発明は、哺乳動物において免疫系障害に関連した病理学的状態を処置または予防する方法を含み、この方法は、この病理学的状態を改善または予防するに十分な量で、被験体（例えば、ヒト被験体）にATLAS-Xポリペプチド、ATLAS-X核酸、またはATLAS-X抗体を投与することによる。いくつかの実施形態では、免疫系に関連した障害は、自己免疫障害、免疫障害、Tリンパ球関連障害、細胞増殖障害、細胞分化障害、または免疫欠損障害である。

【0020】

他に規定されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学技術用語は、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中に記載された方法および材料と類似した方法および材料、または等価な方法および材料が、本発明の実施または試験において使用され得るが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書中で言及されたすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献が、それらの全体において参考として援用される。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が制御する。さらに、物質、方法、および実施例は、単に例示であり、そして制限されることを意図しない。

【0021】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかである。

【0022】

（発明の詳細な説明）

本発明は部分的に、活性化Tリンパ球においてコードされる核酸の発見、およびこれらの核酸によってコードされるポリペプチドの発見に基づく。これらの核酸を、「活性化Tリンパ球関連配列1～4」、または集合的に「ATLAS-X」と名づけた。代表的なATLAS-X配列、またはこれらの配列の使用の実施例を、次に簡潔に考察する。

【0023】

(1 . A T L A S - 1 : 新規なホスファターゼ調節因子)

本発明に従うA T L A S - 1配列は、以前に記載されたホスファターゼ調節因子と関連したポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。本発明に従うA T L A S - 1核酸配列、およびこの核酸配列によってコードされるポリペプチド配列の提示を、図1 A ~ 1 Dに示す。図1 A ~ 1 Dの配列は、3 2 9 0ヌクレオチドのヌクレオチド配列を含む(配列番号1)。ヌクレオチド1 ~ 2 5 8 6は、8 6 2アミノ酸残基のポリペプチド(配列番号2)をコードするオープンリーディングフレームを規定する。本発明に従うA T L A S - 1ヌクレオチド配列はまた、クローン5 . 0 2 w 0 c 0 - 6 0 . 3中に存在する。A T L A S - 1遺伝子は、ヒト染色体17に位置づけられる。

【 0 0 2 4 】

A T L A S - 1タンパク質の計算された分子量は、9 4 , 0 1 9 . 9ダルトンである。このタンパク質は、4 ~ 6個の疎水性領域を含む。B L A S T Pタンパク質比較分析を使用すると、この推定タンパク質は、ラットニューラビンII (neurabin II) (例えば、J . Biol . Chem . 2 7 3 (6)、3 4 7 0 - 3 4 7 5 (1 9 9 8)を参照のこと)に対して8 9 %相同性(2 6 6アミノ酸/2 9 6アミノ酸)、そしてラットスピノフィリン(spinophilin) (例えば、Proc . Natl . Acad . Sci . U . S . A . 9 4 (1 8)、9 9 5 6 - 9 9 6 1 (1 9 9 7)を参照のこと)に対して6 8 %相同性(5 9 4アミノ酸のうち4 0 7アミノ酸)である。ラットスピノフィリンは、ニューロンにおけるタンパク質ホスファターゼ - 1の活性を調節することが報告されている。

【 0 0 2 5 】

ニューラビンおよびスピノフィリンに対するその関連性に基づいて、本発明のA T L A S - 1タンパク質の少なくとも1つの用途は、活性化Tリンパ球において発現される新規なホスファターゼ調節因子としてである。従って、A T L A S - 1タンパク質は、Tリンパ球の活性化を調節(例えば、刺激または抑制)し得る。A T L A S - 1ポリペプチド、またはA T L A S - 1ポリペプチドをコードする核酸を使用して、低分子アゴニストおよびアンタゴニストを同定し得る。こ

の新規なホスファターゼ調節因子の天然の基質を同様に、Tリンパ球の活性化を調節（例えば、刺激または抑制）する方法において使用し得、そして同様に、化合物（例えば、免疫応答の低分子アゴニストおよびアンタゴニスト）を同定するために使用し得る。

【0026】

（2．ATLAS - 2：新規なサイトカインレセプター）

本発明に従うATLAS - 2核酸配列は、以前に記載されたサイトカインレセプターに関連したポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。図2A～2Hは、本発明のATLAS - 2核酸配列、およびこのポリペプチドによってコードされたポリペプチド配列の提示を含む。開示された核酸配列は、6461ヌクレオチド長であり（配列番号3）、このうちヌクレオチド1～5553が、1851アミノ酸のポリペプチド（配列番号4）をコードするオープンリーディングフレームを規定する。本発明に従うATLAS - 2ヌクレオチド配列はまた、クローン5.02r011-102.5中に存在する。この配列は、ヒト染色体11p15.5に位置づけられる。

【0027】

図2A～2Hのタンパク質の計算された分子量は、202,523ダルトンである。このタンパク質は、約20個の疎水性領域を含み、これは膜貫通セグメントであり得る。タンパク質分析結果（「BLASTP」）に従って、推定タンパク質は、ラットバソプレシンレセプター（GenBank登録番号q）に対して52%同一（250アミノ酸/458アミノ酸）である。推定タンパク質は、ヒトアンギオテンシン/バソプレシンレセプター（GenBank登録番号o75434）に対して37%同一（98アミノ酸/263アミノ酸）である。

【0028】

ラットバソプレシンレセプターおよびヒトアンギオテンシン/バソプレシンレセプターに対するその関連性に基づいて、ATLAS - 2タンパク質は、サイトカインレセプターファミリーの新規なメンバーであるようである。この推定レセプター（これは、活性化Tリンパ球において発現される）に対して惹起された抗体をブロックすることは、Tリンパ球エフェクター機能を調節（すなわち、刺激

または抑制)するために有用である。このレセプターはまた、免疫抑制性であり得るか、または免疫刺激性であり得るリガンドを同定するために使用され得る。このレセプターはまた、免疫抑制性であり得るかまたは免疫刺激性であり得る化合物(例えば、低分子アゴニストまたはアンタゴニスト)を同定するために使用され得る。

【0029】

(3. ATLAS - 3 : チオレドキシシンおよびタンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーの新規なメンバー)

本発明に従うATLAS - 3核酸は、図3A ~ 3Bに示される2564塩基対の長さのヌクレオチド配列(配列番号5)を含む。また、図3A ~ 3Bに示されるものは、配列番号5のヌクレオチド98 ~ 904から翻訳される269アミノ酸残基のポリペプチド(配列番号6)である。ATLAS - 3核酸配列は、クローン5.02r011-149にもまた存在する。

【0030】

推定タンパク質の計算分子量は、30,045ダルトンである。このタンパク質は、小胞体保持シグナルを有し、そして細胞下の局在は、恐らく、小胞体(ER)である。タンパク質分析結果(「BLASTP」)に従って、推定タンパク質は、マウスおよびヒトのタンパク質ジスルフィドイソメラーゼ(GenBank登録番号p27773[マウス]およびp30101[ヒト])に43%同一である。タンパク質ジスルフィドイソメラーゼは、KDEL標的シグナルを有する小胞体常在タンパク質である。

【0031】

タンパク質ジスルフィドイソメラーゼに対するその関連性に基づいて、開示されるATLAS - 3タンパク質は、チオレドキシシンまたはタンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーの新規なメンバーである。

【0032】

開示されるATLAS - 3タンパク質中の2つのドメインは、さらにチオレドキシシンと共通点がある。このチオレドキシシンはDNA合成においてジチオール水素供与体として作用する。チオレドキシシンは、代謝プロセス(例えば、増殖制御

、酵素調節、レセプター活性、または転写制御)の調節に関与する。

【0033】

ATLAS-3タンパク質は、タンパク質折畳みシャペロン (protein folding chaperone) として作用して、Tリンパ球活性化を調節し得る。あるいは、またはさらに、ATLAS-3タンパク質は、チオレドキシニンに類似した増殖調節因子として作用し得る。例えば、ATLAS-3タンパク質は、Tリンパ球基質として作用し得る。

【0034】

ATLAS-3タンパク質をまた用いて、免疫応答を調節 (刺激または抑制) し得る化合物 (例えば、低分子) を同定し得る。さらに、ATLAS-3タンパク質を用いて、Tリンパ球において分泌された基質タンパク質 (それ自身が免疫調節性であり得る) を同定し得る。

【0035】

(4. ATLAS-4: 推定多発性硬化症病因物質 (aetiologic agent) に対する相同性を有する新規のタンパク質)

本発明に従うATLAS-4核酸は、図4A~4Bに示されるような、1828ヌクレオチドのヌクレオチド配列 (配列番号7) を含む。図4A~4Bはまた、配列番号7のヌクレオチド1~1074から翻訳される358アミノ酸残基のポリペプチド (配列番号8) を示す。本発明に従うATLAS-4核酸配列は、クローン5.02h0n0-103.1にもまた存在する。

【0036】

タンパク質の計算分子量は、38,133ダルトンである。28個の疎水性残基の推定シグナル配列は、1つの疎水性残基を有するアミノ酸1~128に存在する。タンパク質のアミノ末端およびカルボキシ末端に存在する80残基は類似する。これらのドメインは、5つの均一に間隔を空けた荷電した残基 (evenly spaced charged residues) および2つのシステイン残基を含む。

【0037】

BLASTP配列を分析は、推定されるタンパク質が、多発性硬化症関連レト

ロウィルス - 1 (MSRV - 1、WO9823755 - A1に記載される) に関する配列の一部69% (65aa / 94aa) に類似することを示す。Clustal W分析は、ATLAS - 4タンパク質がまた、MSRV - 1 (これは、WO9823755 - A1、FR2762601 - A1およびWO9706260に記載される) によりコードされる7つの関連ペプチドの一部に類似することを示す。

【0038】

開示されるATLAS - 4核酸配列は、ヒト染色体1q23.3 - 24.3に局在する。

【0039】

MSRV - 1タンパク質に対するその相同性に基づいて、本発明のATLAS - 4タンパク質はTリンパ球に作用して、(例えば、免疫応答の刺激または抑制における) 免疫機能を調節し得る。

【0040】

ATLAS核酸配列、コードされるポリペプチド、ならびに種々の開示される配列およびこれらの核酸を含むクローンに対応する配列識別番号(配列番号)の概要を表1に示す。本明細書中で用いられる場合、「ATLAS - X」は、ATLAS - 1、ATLAS - 2、ATLAS - 3、またはATLAS - 4のいずれかに対応する。

【0041】

(表1: 開示される配列の配列および対応する配列番号)

【0042】

【表1】

Atlas X	単離番号	配列識別番号	ポリペプチド配列をコードする配列識別番号	推定上の機能
ATLAS 1	5.02w0c 0-60.3	配列番号1	配列番号2	ホスファターゼ調節因子
ATLAS 2	5.02r0l 1-102.5	配列番号3	配列番号2	サイトカインレセプター
ATLAS 3	5.02r0l 1-149	配列番号5	配列番号6	チオレドキシン/タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ
ATLAS 4	5.02h0n 0-103.1	配列番号7	配列番号8	多発性硬化症病因物質

(ATLAS - X核酸)

本発明の1つの局面は、ATLAS - Xポリペプチドまたはそれらの生物学的に活性な部分をコードする単離された核酸分子に関する。また、ATLAS - Xをコードする核酸(例えば、ATLAS - X mRNA)を同定するためのハイブリダイゼーションプローブとして使用するための十分な核酸フラグメントおよびATLAS - X核酸分子の増幅または変異のためのPCRプライマーとして使用するためのフラグメントも本発明に含まれる。本明細書において使用されるように、用語「核酸分子」は、DNA分子(例えば、cDNAまたはゲノムDNA)、RNA分子(例えば、mRNA)、ヌクレオチドアナログを使用して産生されるDNAまたはRNAのアナログ、ならびにそれらの誘導體、フラグメントおよびホモログを含むことが意図される。核酸分子は、一本鎖または二本鎖であり得るが、好ましくは、二本鎖DNAである。

【0043】

「プローブ」とは、種々の長さの核酸配列をいい、好ましくは、使用に依存し

て、少なくとも約10ヌクレオチド(nt)、100nt、または例えば、約6,000ntほどの大きさの間である。プローブは、同一、類似または相補的な核酸配列の検出において使用される。より長いプローブは、通常、天然供給源または組換え供給源から入手され、非常に特異的であり、そしてオリゴマーよりもはるかに遅くハイブリダイズする。プローブは、一本鎖または二本鎖であり得、そしてPCR、メンブレンベースのハイブリダイゼーション技術またはELISAのような技術において特異性を有するように設計される。

【0044】

「単離された」核酸分子は、この核酸の天然の供給源中に存在するその他の核酸分子から分離されているものである。好ましくは、「単離された」核酸は、この核酸が由来する生物のゲノムDNA中でこの核酸に天然に隣接する配列(すなわち、この核酸の5'末端および3'末端に位置する配列)を含まない。例えば、種々の実施形態では、単離されたATLAS-X核酸分子は、この核酸が由来する細胞(例えば、リンパ球、例えば、活性化Tリンパ球)のゲノムDNA中でこの核酸に天然で隣接する、約5kb、4kb、3kb、2kb、1kb、0.5kb、または0.1kb未満のヌクレオチド配列を含み得る。さらに、「単離された」核酸分子、例えば、cDNA分子は、組換え技術により産生される場合、その他の細胞物質または培養培地を実質的に含まないか、または化学的に合成される場合、化学物質前駆体もしくはその他の化学物質を実質的に含まないものであり得る。

【0045】

本発明の核酸分子、例えば、配列番号1、3、5、7、9、11、12のヌクレオチド配列、またはこれらのヌクレオチド配列の任意の相補鎖を有する核酸分子は、標準的な分子生物学的技法および本明細書で提供される配列情報を用いて単離され得る。ハイブリダイゼーションプローブとして、配列番号1、3、5、または7の核酸の全部または一部を使用して、ATLAS-X分子は、標準的なハイブリダイゼーションおよびクローニング技術(例えば、Sambrookら(編)、MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL第2版、Cold Spring Harbor Laborat

ory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989 ; および Ausubel ら、(編)、CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, New York, NY, 1993) を用いて単離され得る。

【0046】

本発明の核酸は、標準的なPCR増幅技法に従って、テンプレートとしてcDNA、mRNAあるいはゲノムDNA、および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを用いて増幅され得る。このように増幅された核酸は、適切なベクター中にクローン化され、そしてDNA配列分析により特徴付けられ得る。さらに、ATLAS-Xヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドは、標準的な合成技術、例えば、自動化DNA合成機を用いることにより調製され得る。

【0047】

本明細書で用いられる用語「オリゴヌクレオチド」は、一連の連結されたヌクレオチド残基をいい、このオリゴヌクレオチドは、PCR反応で用いられる十分な数のヌクレオチド塩基を有する。短いオリゴヌクレオチド配列は、ゲノム配列もしくはcDNA配列に基づき得るか、またはそれから設計され得、そして特定の細胞もしくは組織において、同一、類似もしくは相補的DNAまたはRNAを増幅するか、確認するか、もしくはその存在を示すために用いられる。オリゴヌクレオチドは、約10nt、50nt、または100ntの長さ、好ましくは約15nt~30ntの長さを有する核酸配列の部分を含む。1つの実施形態では、100ntより少ない長さの核酸分子を含むオリゴヌクレオチドは、さらに、配列番号1、3、5、7の少なくとも6個連続するヌクレオチド、またはその相補鎖を含む。オリゴヌクレオチドは、化学的に合成され得、そしてプローブとして用いられ得る。

【0048】

別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列、またはこのヌクレオチド配列の一部分の相補鎖である核酸分子(例えば、プローブもしくはプライマーとして使用され得るフラグメント、またはATLAS-Xの生物学的に活性な部分をコードするフ

ラグメント)を含む。配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列に相補的であるヌクレオチド分子は、配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列に十分相補的であるヌクレオチド分子であり、配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列に対しミスマッチがほとんどないかまたは全くなしに水素結合し得、それによって安定な二本鎖を形成する。

【0049】

本明細書で用いる用語「相補的」は、核酸分子のヌクレオチド単位間のWatson-CrickまたはHoogsteen塩基対形成をいい、そして用語「結合」は、2つのポリペプチドまたは化合物または関連ポリペプチドまたは化合物またはその組合せ間の物理的または化学的相互作用を意味する。結合は、イオン性相互作用、非イオン性相互作用、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用などを含む。物理的相互作用は、直接的であるかまたは間接的であるかのいずれかであり得る。間接的相互作用は、別のポリペプチドまたは化合物を介するか、またはその効果に起因し得る。直接的結合は、別のポリペプチドもしくは化合物を介さないか、またはその効果に起因して生じない、その他の実質的な化学的中間体がない相互作用をいう。

【0050】

本明細書中に提供されるフラグメントは、少なくとも6個の(連続する)核酸配列または少なくとも4個の(連続する)アミノ酸配列(それぞれ、核酸の場合には、特異的なハイブリダイゼーションを可能にし、またはアミノ酸の場合には、エピトープの特異的な認識を可能にするに十分な長さ)として規定され、そして全長配列未満のせいぜいいくらかの部分である。フラグメントは、選り抜きの核酸配列またはアミノ酸配列の任意の連続する部分に由来し得る。誘導体は、直接的にかまたは改変もしくは部分的置換によってかのいずれかでネイティブの化合物から形成される核酸配列またはアミノ酸配列である。アナログは、ネイティブの化合物に類似する構造を有する(しかし、同一ではない)が、特定の成分または側鎖に関してそれとは異なる核酸配列またはアミノ酸配列である。アナログは、合成物であり得るか、または進化的に異なる起源に由来し得、そして野生型

と比較して、類似の代謝活性または反対の代謝活性を有し得る。ホモログは、異なる種に由来する特定の遺伝子の核酸配列およびアミノ酸配列である。

【0051】

誘導体およびアナログは、以下に記載のように、誘導体またはアナログが、修飾された核酸またはアミノ酸を含む場合、全長、または全長以外のものであり得る。本発明の核酸またはタンパク質の誘導体またはアナログは、種々の実施形態において、本発明の核酸もしくはタンパク質に、同一の大きさの核酸またはアミノ酸配列にわたって、または整列した配と比較した場合（この整列は、当該分野で公知であるコンピューター相同性プログラムによって実施される）、少なくとも約30%、50%、70%、80%、もしくは95%もの同一性（好ましい同一性は、80~99%）で実質的に相同であるか、あるいはそのコードする核酸がストリンジェントの、中程度にストリンジェントの、または低いストリンジェントの条件下で上記のタンパク質をコードする配列の相補鎖にハイブリダイズし得る、領域を含む分子を含むが、これらに限定されない。例えば、Ausubelら、CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY、John Wiley & Sons、New York、NY、1993、および以下を参照のこと。。

【0052】

「相同な核酸配列」もしくは「相同なアミノ酸配列」、またはその改変体とは、上記で考察したように、ヌクレオチドレベルまたはアミノ酸レベルにおける相同性によって特徴付けられる配列をいう。相同なヌクレオチド配列は、ATLAS-Xポリペプチドのアイソフォームをコードする配列をコードする。アイソフォームは、例えば、RNAの選択的スプライシングの結果として、同一の生物の異なる組織において発現され得る。あるいは、アイソフォームは、異なる遺伝子によってコードされ得る。本発明において、相同なヌクレオチド配列は、ヒト以外の種（哺乳動物が挙げられるが、これに限定されず、従って、例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマおよび他の生物が挙げられ得る）のATLAS-Xポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含む。相同なヌクレオチド配列はまた、天然に生じる対立遺伝子改変体および本明細書に記載され

るヌクレオチド配列の変異体が挙げられるが、これらに限定されない。しかし、相同的ヌクレオチド配列は、ヒトATLAS-Xタンパク質をコードするヌクレオチド配列を含まない。相同核酸配列は、配列番号1、3、5、、または7の保存的アミノ酸置換（以下を参照のこと）、およびATLAS-X活性を有するポリペプチドをコードする核酸配列を含む。ATLAS-Xタンパク質の生物学的活性は以下に記載されている。相同的アミノ酸配列は、ヒトATLAS-Xポリペプチドのアミノ酸配列をコードしない。

【0053】

ATLAS-Xポリペプチドは、ATLAS-X核酸のオープンリーディングフレーム（「ORF」）によりコードされる。本発明は、配列番号1、3、5、7、9、10、11、または12の核酸配列のストレッチ（stretch）を含む核酸配列を含み、この核酸配列のストレッチは、これらの核酸配列のORFを含み、そして配列番号2、4、6、または8のポリペプチドをコードする。

【0054】

「オープンリーディングフレーム」（「ORF」）は、ポリペプチドに潜在的に翻訳され得るヌクレオチド配列に対応する。ORFを含む核酸のストレッチは、停止コドンにより途切れない。全長タンパク質についてのコード配列を示すORFは、ATG「開始」コドンにより開始し、そして3つの「停止」コドン（すなわち、TAA、TAG、またはTGA）の1つにより停止する。本発明の目的のために、ORFはコード配列の任意の部分（開始コドン、停止コドン、またはこの両方を有するか、または有さない）であり得る。本物の細胞タンパク質をコードする良い候補とみなされるORFについて、最小のサイズ要件は、頻繁に、例えば、50アミノ酸以上のタンパク質をコードするDNAのストレッチに定められる。

【0055】

ヒトATLAS-X遺伝子のクローニングから決定されたヌクレオチド配列は、他の細胞型（例えば、他の組織由来）におけるATLAS-Xホモログ、ならびに他の哺乳動物由来のATLAS-Xホモログを同定および/またはクローニングする際の使用のために設計されるプローブおよびプライマーの作製を可能に

する。このプローブ/プライマーは、代表的には、実質的に精製されたオリゴヌクレオチドを含む。このオリゴヌクレオチドは、代表的には、配列番号1、3、5、もしくは7の少なくとも約12個、25個、50個、100個、150個、200個、250個、300個、350個または400個の連続するセンス鎖ヌクレオチド配列；または配列番号1、3、5、もしくは7のアンチセンス鎖ヌクレオチド配列；あるいは配列番号1、3、5、もしくは7の天然に存在する変異体の少なくとも約12個、25個、50個、100個、150個、200個、250個、300個、350個または400個の連続するセンス鎖ヌクレオチド配列に、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。

【0056】

ヒトATLAS-Xヌクレオチド配列に基づくプローブは、同じまたは相同なタンパク質をコードする転写物またはゲノム配列を検出するために使用され得る。種々の実施形態において、このプローブはさらに、プローブに付着した標識基を含み、例えば、この標識基は放射性同位体、蛍光化合物、酵素、または酵素補因子であり得る。このようなプローブは、ATLAS-Xタンパク質を誤って発現する細胞または組織を同定するための診断試験キットの一部として、例えば、被験体由来の細胞のサンプル中のATLAS-Xをコードする核酸のレベルを測定すること（例えば、ATLAS-X mRNAレベルを検出すること、またはゲノムATLAS-X遺伝子に変異しているかまたは欠失しているか否かを決定すること）によって使用され得る。

【0057】

「ATLAS-Xの生物学的に活性な部分を有するポリペプチド」は、本発明のポリペプチドの活性に類似するが必ずしも同一ではない活性を示すポリペプチドをいい、用量依存性の有無に関わらず、特定の生物学的アッセイにおいて測定されるような成熟形態を含む。「ATLAS-Xの生物学的に活性な部分」をコードする核酸フラグメントは、ATLAS-Xの生物学的活性(ATLAS-Xタンパク質の生物学的活性は、以下に記載される)を有するポリペプチドをコードする、配列番号1、3、5、もしくは7の一部を単離し、ATLAS-Xタン

パク質のコードされた部分を発現させ（例えば、インビトロでの組換え発現によって）、そしてATLAS-Xのコードされた部分の活性を評価することによって調製され得る。例えば、ATLAS-3の生物学的に活性な部分をコードし得る核酸フラグメントは、配列番号6チオレドキシンドメインを含む。

【0058】

（ATLAS-Xの改変体）

本発明はさらに、遺伝コードの縮重に起因して、配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列とは異なる核酸分子を包含する。それにより、これらの核酸は、配列番号配列番号1、3、5、もしくは7に示されるヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質と同じATLAS-Xタンパク質をコードする。別の実施形態において、本発明の単離された核酸分子は、配列番号2、4、6、もしくは8に示されるアミノ酸配列を有するタンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する。

【0059】

配列番号1、3、5、7、9、11、もしくは12に示されるヒトATLAS-Xヌクレオチド配列に加えて、ATLAS-Xのアミノ酸配列における変化を導くDNA配列多型は、集団（例えば、ヒト集団）内に存在し得ることが、当業者によって理解される。ATLAS-X遺伝子中のこのような遺伝的多型は、天然の対立遺伝子のバリエーションに起因して、集団内の個体間に存在し得る。本明細書中で使用される場合、用語「遺伝子」および「組換え遺伝子」は、ATLAS-Xタンパク質、好ましくは哺乳動物のATLAS-Xタンパク質をコードするオープンリーディングフレームを含む核酸分子をいう。このような天然の対立遺伝子のバリエーションは、代表的には、ATLAS-X遺伝子のヌクレオチド配列において1～5%の変動性を生じ得る。天然の対立遺伝子バリエーションの結果であり、そしてATLAS-Xの機能的活性を変化させない、ATLAS-X内の任意および全てのこのようなヌクレオチドのバリエーションならびに得られるアミノ酸多型は、本発明の範囲内であると意図される。

【0060】

さらに、他の種由来のATLAS-Xタンパク質をコードし、従って、配列番

号1、3、5、7、9、11、もしくは12のヒト配列とは異なるヌクレオチド配列を有する核酸分子は、本発明の範囲内にあることが意図される。本発明のATLAS-XのcDNAの天然の対立遺伝子改変体およびホモログに対応する核酸分子は、本明細書中に開示されるヒトATLAS-X核酸に対するその相同性に基づいて、ストリンジェントハイブリダイゼーション条件下で、標準的なハイブリダイゼーション技術に従うハイブリダイゼーションプローブとしてヒトcDNAまたはその一部を用いて単離され得る。例えば、可溶性ヒトATLAS-X cDNAは、ヒトの膜結合ATLAS-Xに対するその相同性に基づいて単離され得る。同様に、膜結合ヒトATLAS-X cDNAは、可溶性ヒトATLAS-Xに対するその相同性に基づいて単離され得る。

【0061】

従って、別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、少なくとも6ヌクレオチド長であり、そしてストリンジェント条件下で配列番号1、3、5、もしくは7のヌクレオチド配列を含む核酸分子にハイブリダイズする。別の実施形態では、この核酸は、少なくとも10、25、50、100、250、500、750、1000、1500、または2000ヌクレオチド長である。別の実施形態では、本発明の単離された核酸分子は、コード領域にハイブリダイズする。本明細書中で用いられる場合、用語「ストリンジェント条件下でハイブリダイズする」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄に関して、互いに少なくとも60%相同なヌクレオチド配列が代表的には互いにハイブリダイズしたままである条件を記載することを意図する。

【0062】

ホモログ（すなわち、ヒト以外の種由来のATLAS-Xタンパク質をコードする核酸）または他の関連配列（例えば、パラログ（paralogs））は、特定のヒト配列の全てまたは一部をプローブとし、核酸ハイブリダイゼーションおよびクローニングに関して当該分野で周知の方法を使用して、低い、中程度の、または高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーションによって入手され得る。

【0063】

本明細書で用いられる場合、語句「ストリンジェントハイブリダイゼーション条件」は、その条件下で、プローブ、プライマーまたはオリゴヌクレオチドが、その標的配列にハイブリダイズするが、その他の配列にはハイブリダイズしない条件をいう。ストリンジェントな条件は配列依存性であり、そして異なる状況で異なる。より長い配列は、より短い配列より高い温度で特異的にハイブリダイズする。一般に、ストリンジェントな条件は、規定されたイオン強度およびpHで、特定の配列の熱融解点(T_m)より約5%低いように選択される。この T_m は、標的配列に相補的なプローブの50%が、平衡状態で標的配列にハイブリダイズする(規定されたイオン強度、pHおよび核酸濃度下)温度である。標的配列は一般に過剰に存在するので、 T_m では、50%のプローブが平衡状態で占有されている。代表的には、ストリンジェントな条件は、pH7.0~8.3で、塩濃度が約1.0Mナトリウムイオンより少なく、代表的には約0.01~1.0Mナトリウムイオン(またはその他の塩)、そして温度が短いプローブ、プライマーまたはオリゴヌクレオチド(例えば、10nt~50nt)について少なくとも約30%、そしてより長いプローブ、プライマーおよびオリゴヌクレオチドについて少なくとも約60%であるような条件である。ストリンジェントな条件はまた、ホルムアミドのような、変性剤の添加で達成され得る。

【0064】

ストリンジェント条件は、当業者に公知であり、そしてCURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6に見出され得る。好ましくは、この条件は、互いに少なくとも約65%、約70%、約75%、約85%、約90%、約95%、約98%または約99%相同な配列が、代表的には互いにハイブリダイズしたままであるような条件である。ストリンジェントハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、6×SSC、50mM Tris-HCl (pH7.5)、1mM EDTA、0.02% PVP、0.02% Ficoll、0.02% BSA、および500mg/ml変性サケ精子DNAを含む高塩緩衝液中での65%でのハイブリダイゼーションである。このハイブリダイゼーションに、0.2×SSC、0.01% BSA中で

の50での1回以上の洗浄が続く。ストリンジェント条件下で配列番号1、3、5、もしくは7の配列にハイブリダイズする、本発明の単離された核酸分子は、天然に存在する核酸分子に対応する。本明細書中で使用される場合、「天然に存在する」核酸分子とは、天然に存在する（例えば、天然のタンパク質をコードする）ヌクレオチド配列を有する、RNA分子またはDNA分子をいう。

【0065】

第2の実施形態では、配列番号1、3、5、もしくは7、またはそれらのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子に、中程度のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズし得る核酸配列が提供される。中程度のストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、55での6×SSC、5×デンハルト溶液、0.5% SDSおよび100mg/ml変性サケ精子DNA中でのハイブリダイゼーション、続いて1×SSC、0.1% SDS中での37での1回以上の洗浄である。用いられ得る中程度のストリンジェンシーの他の条件は、当該分野で周知である。例えば、Ausubelら(編), 1993, CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, NY およびKriegler, 1990, GENE TRANSFER AND EXPRESSION, A LABORATORY MANUAL, Stockton Press, NYを参照のこと。

【0066】

第3の実施形態では、配列番号1、3、5、もしくは7、またはそれらのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子に、低ストリンジェンシー条件下でハイブリダイズし得る核酸が提供される。低ストリンジェンシーハイブリダイゼーション条件の非限定的な例は、35%ホルムアミド、5×SSC、50 mM Tris-HCl (pH7.5)、5mM EDTA、0.02% PVP、0.02% Ficoll、0.2% BSA、100mg/mlの変性サケ精子DNA、10% (重量/容量) デキストラン硫酸中での40でのハイブリダイゼーション、続いて2×SSC、25mM Tris-HCl (pH7.4)、5mM EDTAおよび0.1% SDS中での5

0 での1回以上の洗浄である。用いられ得る低ストリンジェンシーの他の条件は、当該分野で周知である（例えば、種交差ハイブリダイゼーションについて用いられるように）。例えば、Ausubelら（編），1993，CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY，John Wiley & Sons，NYならびにKriegler，1990，GENE TRANSFER AND EXPRESSION，A LABORATORY MANUAL，Stockton Press，NY；ShiloおよびWeinberg，1981，Proc Natl Acad Sci U S A 78：6789-6792を参照のこと。

【0067】

（保存的変異）

集団中に存在し得る、ATLAS-X配列の天然に存在する対立遺伝子改変体に加えて、当業者は、配列番号1、3、5、もしくは7のヌクレオチド配列への変異によって変化が導入され得、それによって、ATLAS-Xタンパク質の機能的能力を変更することなく、コードされるATLAS-Xタンパク質のアミノ酸配列に変化がもたらされることをさらに理解する。例えば、「非必須」アミノ酸残基にてアミノ酸置換をもたらすヌクレオチド置換は、配列番号1、3、5、もしくは7の配列において行われ得る。「非必須」アミノ酸残基は、生物学的活性を有意に変更することなく、ATLAS-Xの野生型配列から、変更され得る残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、生物学的活性に必要とされる。例えば、本発明のATLAS-Xタンパク質の間で保存されているアミノ酸残基は、特に変更を受け入れ難いと予測される。保存的置換はなされ得るアミノ酸は、当該分野で公知である。

【0068】

本発明の別の局面は、活性に必須ではないアミノ酸残基における変化を含む、ATLAS-Xタンパク質をコードする核酸分子に関する。このようなATLAS-Xタンパク質は、アミノ酸配列が、配列番号2、4、6、および8とは異なるが、生物学的活性をなお保持する。1つの実施形態では、単離された核酸分子は、タンパク質をコードするヌクレオチド配列を含み、ここで、このタンパク質

は、それぞれ、配列番号2、4、6、もしくは8のアミノ酸配列に少なくとも約45%の相同性であるアミノ酸配列を含む。好ましくは、この核酸分子によってコードされるタンパク質は、配列番号2、4、6、もしくは8に少なくとも約60%相同性であり、より好ましくは配列番号2、4、6、もしくは8に少なくとも約70%相同性であり、なおより好ましくは配列番号2、4、6、もしくは8に少なくとも約80%相同性であり、さらにより好ましくは配列番号2、4、6、もしくは8に少なくとも約90%相同性であり、そして最も好ましくは少なくとも約95%相同性である。

【0069】

配列番号2、4、6、もしくは8のタンパク質に相同なATLAS-Xタンパク質をコードする単離された核酸分子は、配列番号2、4、6、もしくは8のヌクレオチド配列に1以上のヌクレオチドの置換、付加または欠失を導入することにより作製され得、その結果、1以上のアミノ酸の置換、付加または欠失が、コードされるタンパク質に導入される。

【0070】

変異は、標準技術（例えば、部位特異的変異誘発およびPCR媒介変異誘発）によって配列番号2、4、6、および8に導入され得る。好ましくは、保存的アミノ酸置換が、1以上の推定非必須アミノ酸残基にて作製される。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基と置換される、アミノ酸置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当該分野で定義されている。これらのファミリーとしては、以下が挙げられる：塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アルパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、分枝側鎖を有するアミノ酸（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）。従って、ATLAS-

X中の推定された非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖のファミリー由来の別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の実施形態では、変異は、ATLAS-Xコード配列の全てまたは一部に沿って（例えば、飽和変異誘発（saturation mutagenesis）によって）ランダムに導入され得、そして得られる変異体は、ATLAS-Xの生物学的活性についてスクリーニングされて、活性を維持する変異体を同定し得る。配列番号2、4、6、もしくは8の変異誘発に続いて、コードされるタンパク質は、当該分野で公知の任意の組換え技術によって発現され得、そしてこのタンパク質の活性が決定され得る。

【0071】

1つの実施形態では、変異ATLAS-Xタンパク質は、以下についてアッセイされ得る：（1）他のATLAS-Xタンパク質、他の細胞表面タンパク質、または生物学的に活性なそれらの部分と、タンパク質：タンパク質相互作用を形成する能力、（2）変異ATLAS-Xタンパク質と、ATLAS-Xのリガンドとの間の複合体形成；（3）変異ATLAS-Xタンパク質が細胞内標的タンパク質またはその生物学的に活性な部分に結合する能力；（例えば、アビジンタンパク質）。

【0072】

なお別の実施形態では、変異ATLAS-Xは、ホスファターゼ活性を調節する（ATLAS-1について）、サイトカインを結合する（ATLAS-1について）、またはジチオール水素供与体（ATLAS-3）として作用する能力についてアッセイされ得る。

【0073】

（アンチセンス）

本発明の別の局面は、配列番号1、3、5、7、またはそのフラグメント、アナログもしくは誘導体のヌクレオチド配列を含む核酸分子にハイブリダイズし得るかまたは相補的である、単離されたアンチセンス核酸分子に関する。「アンチセンス」核酸は、タンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である（例えば、二本鎖cDNA分子のコード鎖に相補的であるかまたはmRNA配列に相補的である）ヌクレオチド配列を含む。特定の局面では、少なくとも約10、約2

5、約50、約100、約250もしくは約500ヌクレオチドまたは全体のATLAS-Xコード鎖、またはそれらの一部のみに相補的な配列を含む、アンチセンス核酸分子が提供される。配列番号2、4、6、もしくは8のATLAS-Xタンパク質のフラグメント、ホモログ、誘導体およびアナログをコードする核酸分子、または配列番号1、3、5、もしくは7のATLAS-Xの核酸配列に相補的なアンチセンス核酸がさらに提供される。

【0074】

1つの実施形態では、アンチセンス核酸分子は、ATLAS-Xをコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「コード領域」に対してアンチセンスである。用語「コード領域」とは、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含む、ヌクレオチド配列の領域をいう（例えば、配列番号9、10、11、および12にそれぞれ対応する、ヒト(huma)ATLAS-1、2、3、および4のコード領域）。別の実施形態では、このアンチセンス核酸分子は、ATLAS-Xをコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「非コード領域」に対してアンチセンスである。用語「非コード領域」とは、コード領域に隣接する、アミノ酸に翻訳されない、5'配列および3'配列をいう（すなわち、5'非翻訳領域および3'非翻訳領域ともいわれる）。

【0075】

本明細書中に開示されるATLAS-Xをコードするコード鎖配列（例えば、配列番号9、10、11、および12）を考慮すれば、本発明のアンチセンス核酸は、WatsonおよびCrickまたはHoogsteenの塩基対合の規則に従って設計され得る。アンチセンス核酸分子は、ATLAS-X mRNAのコード領域全体に相補的であり得るが、より好ましくは、ATLAS-X mRNAのコード領域または非コード領域の一部にのみアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、ATLAS-X mRNAの翻訳開始部位を取り囲む領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、長さが約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45または約50ヌクレオチドであり得る。本発明のアンチセンス核酸は、当該分野で公知の手順を用いて、化学的合成または

酵素連結反応を用いて構築され得る。例えば、アンチセンス核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）は、天然に存在するヌクレオチド、またはこの分子の生物学的安定性を増大させるように、もしくはアンチセンス核酸とセンス核酸との間で形成される二重鎖の物理的安定性を増大させるように設計された種々に改変されたヌクレオチドを用いて化学的に合成され得る（例えば、ホスホロチオエート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドが用いられ得る）。

【0076】

アンチセンス核酸を作製するために用いられ得る改変されたヌクレオチドの例としては以下が挙げられる：5 - フルオロウラシル、5 - ブロモウラシル、5 - クロロウラシル、5 - ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4 - アセチルシトシン、5 - (カルボキシヒドロキシメチル)ウラシル、5 - カルボキシメチルアミノメチル2 - チオウリジン、5 - カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、 β - D - ガラクトシルクエオシン (galactosylqueosine)、イノシン、N6 - イソペンテニルアデニン、1 - メチルグアニン、1 - メチルイノシン、2, 2 - ジメチルグアニン、2 - メチルアデニン、2 - メチルグアニン、3 - メチルシトシン、5 - メチルシトシン、N6 - アデニン、7 - メチルグアニン、5 - メチルアミノメチルウラシル、5 - メトキシアミノメチル - 2 - チオウラシル、 β - D - マンノシルクエオシン (mannosylqueosine)、5' - メトキシカルボキシメチルウラシル、5 - メトキシウラシル、2 - メチルチオ - N6 - イソペンテニルアデニン、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、ワイプトキソシン、シュードウラシル、クエオシン (queosine)、2 - チオシトシン、5 - メチル - 2 - チオウラシル、2 - チオウラシル、4 - チオウラシル、5 - メチルウラシル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル - 5 - オキシ酢酸 (v)、5 - メチル - 2 - チオウラシル、3 - (3 - アミノ - 3 - N - 2 - カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、および2, 6 - ジアミノプリン。あるいは、このアンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス方向でサブクローニングされた発現ベクターを用いて生物学的に生成され得る（すなわち、挿入された核酸から転写されたRNAは、以下の小節にさらに記載される、目的の標的核酸に対してアンチセンス方向であ

る)。

【0077】

本発明のアンチセンス核酸分子は、代表的には被験体に投与されるか、またはインサイチュで生成され、その結果それらは、ATLAS-Xタンパク質をコードする細胞性mRNAおよび/またはゲノムDNAとハイブリダイズするか、またはそれに結合し、それによってこのタンパク質の発現を、例えば転写および/または翻訳を阻害することによって阻害する。ハイブリダイゼーションは、安定な二重鎖を形成する従来のヌクレオチド相補性によってか、または例えばDNA二重鎖に結合するアンチセンス核酸分子の場合には、二重らせんのメジャーグループ(major groove)における特異的相互作用を介してであり得る。本発明のアンチセンス核酸分子の投与経路の例としては、組織部位での直接的注射が挙げられる。あるいは、アンチセンス核酸分子は、選択された細胞を標的化するように改変され得、次いで全身に投与される。例えば、全身投与のために、アンチセンス分子は、それらが選択された細胞表面上に発現されたレセプターまたは抗原に特異的に結合するように改変され得る。これは、例えば、そのアンチセンス核酸分子を細胞表面レセプターまたは抗原に結合するペプチドまたは抗体に連結することによる。このアンチセンス核酸分子はまた、本明細書中に記載されるベクターを用いて細胞に送達され得る。アンチセンス分子の十分な細胞内濃度を達成するために、アンチセンス核酸分子が強力なpol IIプロモーターまたはpol IIIプロモーターの制御下に置かれているベクター構築物が、好ましい。

【0078】

なお別の実施形態において、本発明のアンチセンス核酸分子は、 β -アノマー核酸分子である。 β -アノマー核酸分子は、相補的RNAと特異的な二本鎖ハイブリッドを形成する。ここで、通常の β -ユニットとは対照的に、鎖は、互いに平行に走行する(Gaultierら(1987)Nucleic Acids Res 15:6625~6641)。このアンチセンス核酸分子はまた、2'-O-メチルリボヌクレオチド(Inoueら、(1987)Nucleic Acids Res 15:6131~6148)またはキメラRNA-DN

Aアナログ (Inoueら (1987) FEBS Lett 215:327~330) を含み得る。

【0079】

(リボザイムおよびPNA部分)

核酸改変体としては、非限定例として、糖リン酸骨格が改変または誘導体化されている、改変した塩基および核酸が挙げられる。これらの改変体は、改変した核酸の化学的な安定性を増強するために少なくとも一部で実施される。その結果、この改変体は、例えば、被験体での治療適用において、アンチセンス結合核酸として使用され得る。

【0080】

一つの実施形態において、本発明のアンチセンス核酸はリボザイムである。リボザイムは、一本鎖核酸 (例えば、mRNA) を切断し得るリボヌクレアーゼ活性を有する触媒性RNA分子であり、これらは、その一本鎖核酸に対して相補領域を有する。従って、リボザイム (例えば、ハンマーヘッド型リボザイム (HaselhoffおよびGerlach (1988) Nature 334:585~591に記載される)) を使用して、ATLAS-X mRNA転写物を触媒的に切断し、それによってATLAS-X mRNAの翻訳を阻害し得る。ATLAS-Xをコードする核酸に特異性を有するリボザイムは、本明細書中に開示されるATLAS-X DNAのヌクレオチド配列 (すなわち、配列番号1、3、5、7、9、10、11、もしくは12) に基づいて設計され得る。例えば、活性部位のヌクレオチド配列が、ATLAS-XをコードするmRNA内で切断されるヌクレオチド配列に相補的である、テトラヒメナL-19 IVS RNAの誘導体が構築され得る。例えば、Cechら、米国特許第4,987,071号; およびCechら、米国特許第5,116,742号を参照のこと。あるいは、ATLAS-X mRNAを使用して、RNA分子のプールから、特異的リボヌクレアーゼ活性を有する触媒性RNAを選択し得る。例えば、Bartelら (1993) Science 261:1411~1418を参照のこと。

【0081】

あるいは、ATLAS-X遺伝子発現は、ATLAS-Xの調節領域（例えば、ATLAS-Xのプロモーターおよび/またはエンハンサー）に相補的なヌクレオチド配列を標的化し、標的細胞中でATLAS-X遺伝子の転写を妨害する三重らせん構造を形成することによって阻害され得る。一般には、Helene . (1991) *Anticancer Drug Des.* 6:569~84; Heleneら(1992) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 660:27~36; およびMaher(1992) *Bioassays* 14:807~15を参照のこと。

【0082】

種々の実施形態において、ATLAS-Xの核酸は、塩基部分、糖部分またはリン酸骨格で改変され、例えば、その分子の安定性、ハイブリダイゼーションまたは可溶性を改善し得る。例えば、核酸のデオキシリボースリン酸骨格を改変して、ペプチド核酸を生成し得る(Hyrupら(1996) *Bioorg Med Chem* 4:5~23を参照のこと)。本明細書中で使用される場合、用語「ペプチド核酸」または「PNA」は、デオキシリボースリン酸骨格が偽ペプチド骨格によって置換され、そして4つの天然の核塩基(nucleobase)のみが保持されている核酸模倣物(例えば、DNA模倣物)をいう。PNAの中性の骨格は、低いイオン強度の条件下でDNAおよびRNAに対する特異的ハイブリダイゼーションを可能にすることが示されている。PNAオリゴマーの合成は、上記のHyrupら(1996); Perry-O'Keefeら(1996) *PNAS* 93:14670~675において記載されるような標準的固相ペプチド合成プロトコルを用いて行われ得る。

【0083】

ATLAS-XのPNAは、治療的適用および診断的適用において使用され得る。例えば、PNAは、例えば転写または翻訳の停止を誘導することまたは複製を阻害することによる、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンスまたは抗遺伝子剤として使用され得る。ATLAS-XのPNAはまた、例えばPNA指向性PCRクランピングによる遺伝子における一塩基対変異の分析において; 他の酵素(例えば、S1ヌクレアーゼ)と組み合わせて使用される場合の人工

制限酵素として (Hyrup B. (1996) 上記) ; または DNA 配列およびハイブリダイゼーションのプロブもしくはプライマーとして (Hyrupら (1996) 上記 ; Perry - O'Keefe (1996) 、 上記) 、 使用され得る。

【0084】

別の実施形態において、ATLAS - X の PNA は、例えば、それらの安定性または細胞性取り込みを増強するために、PNA に脂溶性基または他のヘルパー基を結合することによって、PNA - DNA キメラの形成によって、またはリポソームもしくは当該分野において公知の薬物送達の他の技術の使用によって改変され得る。例えば、PNA および DNA の有利な特性を組合せ得る、ATLAS - X の PNA - DNA キメラが生成され得る。PNA 部分が高い結合親和性および特異性を提供する一方で、そのようなキメラは、DNA 認識酵素 (例えば、RNase H および DNA ポリメラーゼ) が DNA 部分と相互作用するのを可能にする。PNA - DNA キメラは、塩基のスタッキング、核塩基間の結合数および方向を考慮して選択される適切な長さのリンカーを使用して連結され得る (Hyrup (1996) 上記)。PNA - DNA キメラの合成は、Hyrup (1996) 上記および Finnら (1996) Nucl Acids Res 24 : 3357 ~ 63 において記載されるように行われ得る。例えば、DNA 鎖は、標準的なホスホラミダイトカップリング化学を用いて固体支持体上で合成され得、そして改変されたヌクレオシドアナログ (例えば、5' - (4 - メトキシトリチル) アミノ - 5' - デオキシ - チミジンホスホラミダイト) が、PNA と DNA の 5' 末端との間に使用され得る (Magら (1989) Nucl Acid Res 17 : 5973 ~ 88)。次いで、PNA モノマーが段階様式でカップリングされ、5' PNA セグメントおよび 3' DNA セグメントを有するキメラ分子を生成する (Finnら (1996) 上記)。あるいは、5' DNA セグメントおよび 3' PNA セグメントを用いて、キメラ分子が合成され得る。Petersenら (1975) Bioorg Med Chem Lett 5 : 1119 ~ 11124 を参照のこと。

【0085】

他の実施形態において、オリゴヌクレオチドは、以下のような他の付属の基を含み得る：ペプチド（例えば、インビボで宿主細胞レセプターを標的化するため）、または細胞膜を横切る輸送を容易にする因子（例えば、Letsingerら、1989、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86:6553~6556; Lemaitreら、1987、Proc. Natl. Acad. Sci. 84:648~652; PCT公開番号WO88/09810を参照のこと）、または血液脳関門（例えば、PCT公開番号WO89/10134を参照のこと）。さらに、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーション誘発切断剤（例えば、Krolら、1988、BioTechniques 6:958~976を参照のこと）、またはインターカレーター剤（例えば、Zon、1988、Pharm. Res. 5:539~549を参照のこと）で改変され得る。この目的のために、オリゴヌクレオチドは、別の分子（例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーション誘発架橋剤、輸送剤、ハイブリダイゼーション誘発切断剤など）に結合され得る。

【0086】

（ATLAS-Xポリペプチド）

本発明のATLAS-Xポリペプチドは、ATLAS-Xポリペプチドのアミノ酸配列を含むポリペプチドを含み、この配列は、図1A~1D、2A~2H、3A~3Bおよび4A~4B（配列番号2、4、6、および8）に提供される。本発明はまた、なおそのATLAS-X活性および生理学的機能を維持するタンパク質、またはその機能的フラグメントをコードするが、その任意の残基が、図1A~1D、2A~2H、3A~3B、または4A~4Bに示される対応する残基から変化し得る、変異体または改変体タンパク質を含む。いくつかの実施形態において、この変異体または改変体タンパク質において、20%までまたはそれ以上の残基がそのように変化され得る。

【0087】

一般に、ATLAS-X様機能を保持するATLAS-X改変体は、配列中の特定位置の残基が他のアミノ酸により置換され、そしてさらに、親タンパク質の2つの残基間にさらなる残基を挿入する可能性、および親配列から1つ以上の残

基を欠失する可能性を含む。任意のアミノ酸置換、挿入または欠失が、本発明に包含される。好適な状況では、この置換は、上記で規定されるような保存的置換である。

【0088】

本発明の1つの局面は、単離されたATLAS-Xタンパク質、およびその生物学的に活性な部分、またはその誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログに関する。抗ATLAS-X抗体を惹起するための免疫原としての使用に適するポリペプチドフラグメントもまた提供される。1つの実施形態では、ネイティブなATLAS-Xタンパク質が、標準的なタンパク質精製技法を用いる適切な精製スキームにより、細胞または組織供給源から単離され得る。別の実施形態では、ATLAS-Xタンパク質は、組換えDNA技法により生産される。組換え発現の代替えとして、ATLAS-Xタンパク質またはポリペプチドは、標準的なペプチド合成技法を用いて化学的に合成され得る。

【0089】

「単離された」もしくは「精製された」タンパク質またはその生物学的に活性な部分は、ATLAS-Xタンパク質の由来する細胞または組織供給源由来の細胞性物質または他の夾雑タンパク質を実質的に含まないか、あるいは化学合成される場合に化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない。用語「細胞性物質を実質的に含まない」は、ATLAS-Xタンパク質の調製物を含み、この調製物において、ATLAS-Xタンパク質が単離または組換え産生される細胞の細胞性成分から、ATLAS-Xタンパク質は分離されている。1つの実施形態において、用語「細胞性物質を実質的に含まない」は、非ATLAS-Xタンパク質（本明細書中において「夾雑タンパク質」とも呼ばれる）を約30%未満（乾燥重量にて）、より好ましくは非ATLAS-Xタンパク質を約20%未満、なおより好ましくは非ATLAS-Xタンパク質を約10%未満、そして最も好ましくは非ATLAS-Xタンパク質を約5%未満有する、ATLAS-Xタンパク質の調製物を含む。ATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分が組換え産生される場合、好ましくは、調製物はまた培養培地を実質的に含まない。すなわち、培養培地は、そのタンパク質調製物の容量の約20%未満、

より好ましくは約10%未満、そして最も好ましくは約5%未満を示す。

【0090】

用語「化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない」は、タンパク質が、そのタンパク質の合成に關与する化学前駆体または他の化学物質から分離されているATLAS-Xタンパク質の調製物を含む。1つの実施形態において、用語「化学前駆体または他の化学物質を実質的に含まない」は、化学前駆体または非ATLAS-Xの化学物質を約30%未満（乾燥重量にて）、より好ましくは化学前駆体または非ATLAS-X化学物質を約20%未満、なおより好ましくは化学前駆体または非ATLAS-X化学物質を約10%未満、そして最も好ましくは化学前駆体または非ATLAS-X化学物質を約5%未満有する、ATLAS-Xタンパク質の調製物を含む。

【0091】

ATLAS-Xタンパク質の生物学的に活性な部分は、全長ATLAS-Xタンパク質より少ないアミノ酸を含み、そしてATLAS-Xタンパク質の少なくとも1つの活性を示す、ATLAS-Xタンパク質のアミノ酸配列（例えば、配列番号2、4、5、または8に示されるアミノ酸配列）に十分に相同なアミノ酸配列、またはATLAS-Xタンパク質のアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列を含むペプチドを含む。代表的には、生物学的に活性な部分は、ATLAS-Xタンパク質の少なくとも1つの活性を有するドメインまたはモチーフを含む。ATLAS-Xタンパク質の生物学的に活性な部分は、例えば、長さが10、25、50、100またはそれより多いアミノ酸であるポリペプチドであり得る。

【0092】

さらに、タンパク質の他の領域が欠失している他の生物学的に活性な部分は、組換え技術によって調製され得、そしてネイティブなATLAS-Xタンパク質の機能的活性のうちの1つ以上について評価され得る。

【0093】

1つの実施形態において、ATLAS-Xタンパク質は、配列番号2、4、6、または8に示されるアミノ酸配列を有する。他の実施形態において、ATLAS-Xタンパク質は、配列番号2、4、6、または8に実質的に相同であり、そ

して以下に詳細に議論されるように、天然の対立遺伝子改変体または変異誘発に起因してアミノ酸配列が異なるが、配列番号2、4、6、または8のタンパク質の機能的活性を保持する。従って、別の実施形態において、ATLAS-Xタンパク質は、配列番号2、4、6、または8のアミノ酸配列に少なくとも約45%相同なアミノ酸配列を含み、そして、配列番号2、4、6、または8のATLAS-Xタンパク質の機能的活性を保持するタンパク質である。

【0094】

(2つ以上の配列間の相同性の決定)

2つのアミノ酸配列または2つの核酸の相同性の百分率を決定するために、配列は、至適な比較の目的のために整列される(例えば、ギャップは、第2アミノ酸配列または核酸配列を用いて、最適な整列の第1アミノ酸の配列または核酸配列に導入され得る)。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置でのアミノ酸残基またはヌクレオチドが比較される。第1の配列中の位置が、第2の配列中の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められる場合、分子はその位置で相同である(すなわち、本明細書中で使用される場合、アミノ酸または核酸の「相同性」は、アミノ酸または核酸の「同一性」と等価である)。

【0095】

核酸配列の相同性は、2つの配列間の同一性の程度として決定され得る。相同性は、当該分野において公知のコンピュータープログラム(例えば、GCGプログラムパッケージにおいて提供されるGAPソフトウェア)を用いて決定され得る。NeedlemanおよびWunsch 1970 J Mol Biol 48:443~453を参照のこと。核酸配列比較のための以下の設定(GAP作製ペナルティー、5.0、およびGAP伸長ペナルティー、0.3)を用いてGCG GAPソフトウェアを使用すると、上記で言及される類似の核酸配列のコード領域は、配列番号1ヌクレオチド1~2586、配列番号3のヌクレオチド1~5553、配列番号5のヌクレオチド98~904、または配列番号7のヌクレオチド1~1074に対応するDNA配列のCDS(コード)部分と、好ましくは少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくと

も85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%の同一性の程度を示す。

【0096】

用語「配列同一性」は、2つのポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列が、特定の比較領域にわたって、残基毎を基準として同一である程度をいう。用語「配列同一性のパーセンテージ」は、以下により算出される：この比較領域にわたって最適に整列された2つの配列を比較すること、両方の配列において同一の核酸塩基（例えば、核酸の場合にはA、T、C、G、U、またはI）が存在する位置の数を決定し、一致した位置の数を導くこと、この一致した位置の数を、比較領域の内の位置の総数（すなわち、ウインドウサイズ）で除算すること、およびその結果を100で乗算して、配列同一性のパーセンテージを導くこと。用語「実質的な同一性」は、本明細書中で使用される場合、ポリヌクレオチド配列の特徴を示し、ここでこのポリヌクレオチドは、比較領域にわたり参照配列と比較して、少なくとも80%の配列同一性、好ましくは少なくとも85%の配列同一性、そして頻繁には90～95%の配列同一性、より通常には少なくとも99%の配列同一性を有する配列を含む。

【0097】

（キメラタンパク質および融合タンパク質）

本発明はまた、ATLAS-Xキメラタンパク質または融合タンパク質を提供する。本明細書中で使用される場合、ATLAS-X「キメラタンパク質」またはATLAS-X「融合タンパク質」は、非ATLAS-Xポリペプチドに作動可能に連結された、ATLAS-Xポリペプチドを含む。「ATLAS-Xポリペプチド」は、ATLAS-Xに対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドをいうが、「非ATLAS-Xポリペプチド」は、ATLAS-Xタンパク質に対して実質的に相同ではないタンパク質（例えば、ATLAS-Xタンパク質とは異なり、かつ同一でかまたは異なる生物体に由来するタンパク質）に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドをいう。ATLAS-X融合タンパク質において、このATLAS-Xポリペプチドは、ATLAS-Xタンパク質のすべてまたは一部分に対応し得る。1つの実施形態では、ATLAS-X融合タンパク質

は、A T L A S - Xタンパク質の少なくとも1つの生物学的に活性な部分を含む。別の実施形態では、A T L A S - X融合タンパク質は、A T L A S - Xタンパク質の少なくとも2つの生物学的に活性な部分を含む。融合タンパク質において、用語「作動可能に連結された」は、A T L A S - Xポリペプチドおよび非A T L A S - Xポリペプチドが、インフレームで互いに融合されていることを示すことが意図される。非A T L A S - Xポリペプチドは、A T L A S - XポリペプチドのN末端またはC末端に融合され得る。

【0098】

1つの実施形態では、この融合タンパク質は、G S T - A T L A S - X融合タンパク質であり、A T L A S - X配列は、G S T（すなわち、グルタチオンS - トランスフェラーゼ）配列のC - 末端に融合される。このような融合タンパク質は、組換えA T L A S - Xの精製を容易にし得る。

【0099】

別の実施形態においては、この融合タンパク質は、N末端に非相同性シグナル配列を含む、A T L A S - Xタンパク質である。例えば、ネイティブA T L A S - 4シグナル配列（すなわち、配列番号8のアミノ酸約1～28）は、除去され、そして別のタンパク質由来のシグナル配列で置換され得る。特定の宿主（例えば、哺乳動物の宿主細胞）において、A T L A S - Xの発現および/または分泌は、非相同性シグナル配列の使用を通じて増強され得る。

【0100】

なお別の実施形態においては、この融合タンパク質は、A T L A S - X - 免疫グロブリン融合タンパク質であり、ここではA T L A S - X配列が、免疫グロブリンタンパク質ファミリーのメンバーに由来する配列に融合される。本発明のこのA T L A S - X - 免疫グロブリン融合タンパク質は、薬学的組成物中に取り込まれ、そして被験体に投与されて、細胞の表面上でA T L A S - XリガントとA T L A S - Xタンパク質との間の相互作用を阻害し、それによってインビボのA T L A S - X媒介信号伝達を抑制し得る。このA T L A S - X - 免疫グロブリン融合タンパク質を用い、A T L A S - X同族リガンドの生体利用性に影響を与え得る。A T L A S - Xリガント/A T L A S - X相互作用の阻害は、増殖障害お

よび分化障害の両方の処置、および細胞生存を調節（例えば、促進または阻害）に、治療的に有用であり得る。さらに、本発明のこのATLAS-X-免疫グロブリン融合タンパク質は、被験体中で抗ATLAS-X抗体を産生するための免疫原として用いられ得、ATLAS-Xリガンドを精製し、そしてATLAS-XリガンドとのATLAS-Xの相互作用を阻害する分子を同定するスクリーニングアッセイで用いられ得る。

【0101】

本発明のATLAS-Xキメラまたは融合タンパク質は、標準的な組換えDNA技法により産生され得る。例えば、異なるポリペプチド配列をコードするDNAフラグメントを、従来の技法に従って、例えば、連結のための平滑末端または粘着(stagger)末端、適切な末端を提供するための制限酵素消化、必要に応じて粘着(cohesive)末端の平滑化、所望しない連結を避けるためのアルカリホスファターゼ処理、および酵素的連結を採用することにより、インフレームで一緒に連結する。別の実施形態では、融合遺伝子を、自動化DNA合成機を含む従来技法により合成し得る。あるいは、遺伝子フラグメントのPCR増幅を、キメラ遺伝子配列を生成するために次いでアニールおよび再増幅され得る、2つの連続遺伝子フラグメント間の相補的オーバハングを生じるアンカープライマーを用いて実施し得る（例えば、Ausbelら（編）CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY、John Wiley & Sons、1992を参照のこと）。さらに、融合成分（例えば、GSTポリペプチド）をすでにコードした多くの発現ベクターが市販されている。ATLAS-Xをコードする核酸は、この融合成分がATLAS-Xタンパク質にインフレーム連結されるように、このような発現ベクター中にクローン化され得る。

【0102】

（ATLAS-Xアゴニストおよびアンタゴニスト）

本発明はまた、ATLAS-Xアゴニスト（模倣物）として、またはATLAS-Xアンタゴニストとして機能するATLAS-Xタンパク質の改変体に関する。ATLAS-Xタンパク質の改変体、例えば、ATLAS-Xタンパク質の

離散した点変異または短縮型が、変異誘発により生成され得る。ATLAS-Xタンパク質のアゴニストは、天然に存在する形態のATLAS-Xタンパク質と実質的に同じ生物学的活性、またはその生物学的活性のサブセットを保持し得る。ATLAS-Xタンパク質のアンタゴニストは、天然に存在する形態のATLAS-Xタンパク質の1つ以上の活性を、例えば、ATLAS-Xタンパク質を含む細胞シグナル伝達カスケードの下流または上流メンバーに競合的に結合することにより阻害し得る。従って、特異的生物学的効果が、限られた機能の改変体を用いた処理により惹起され得る。1つの実施形態では、このタンパク質の天然に存在する形態の生物学活性のサブセットを有する改変体を用いた被験体の処置は、ATLAS-Xタンパク質の天然に存在する形態を用いた処置に対して被験体におけるより少ない副作用を有する。

【0103】

ATLAS-Xアゴニスト(模倣物)として、またはATLAS-Xアンタゴニストのいずれかとして機能するATLAS-Xタンパク質の改変体は、ATLAS-Xタンパク質アゴニストまたはアンタゴニスト活性のためのATLAS-Xタンパク質の変異体、例えば短縮型変異体のコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることにより同定され得る。1つの実施形態では、ATLAS-X改変体の多彩なライブラリーは、核酸レベルのコンビナトリアル変異誘発により生成され、そして多彩な遺伝子ライブラリーによりコードされる。ATLAS-X改変体の多彩なライブラリーは、例えば、合成オリゴヌクレオチドの混合物を、潜在的なATLAS-X配列の縮重セットが、個々のポリペプチドとして、あるいは、その中にATLAS-X配列のセットを含む(例えば、ファージディスプレイのための)より大きな融合タンパク質のセットとして発現可能であるように、遺伝子配列に酵素的に連結することにより産生され得る。縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的なATLAS-X改変体のライブラリーを産生するために用いられ得る種々の方法がある。縮重遺伝子配列の化学的合成は、自動化DNA合成機中で実施され得、次いでこの合成遺伝子は、適切な発現ベクター中に連結される。遺伝子の縮重セットの使用は、1つの混合物において、潜在的なATLAS-X配列の所望のセットをコードする配列のすべての供給を可能にする

。縮重オリゴヌクレオチドを合成する方法は当該分野で公知である（例えば、Narang (1983) Tetrahedron 39:3; Itakuraら (1984) Annu Rev Biochem 53:323; Itakuraら (1984) Science 198:1056; Ikeら (1983) Nucleic Acid Res 11:477を参照のこと）。

【0104】

（ポリペプチドライブラリー）

さらに、ATLAS-Xタンパク質コード配列のフラグメントのライブラリーを用いて、ATLAS-Xタンパク質の改変体のスクリーニングおよび引き続く選択のためのATLAS-Xフラグメントの多彩な集団を生成し得る。1つの実施形態では、コード配列フラグメントのライブラリーは、ATLAS-Xコード配列の二本鎖PCRフラグメントを、1分子あたり約1つのみのニックが生じる条件下、ヌクレアーゼで処理すること、二本鎖DNAを変性させること、異なるニック産物からのセンス/アンチセンス対を含み得る二本鎖DNAを形成するためにこのDNAを再生すること、S1ヌクレアーゼを用いた処理により再形成された二本鎖から一本鎖部分を除去すること、および得られるフラグメントライブラリーを発現ベクター中に連結することにより生成し得る。この方法により、ATLAS-Xタンパク質の種々のサイズのN末端および内部フラグメントをコードする発現ライブラリーが派生し得る。

【0105】

点変異または短縮により作成されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするため、選択された性質を有する遺伝子産物のcDNAライブラリーをスクリーニングするためのいくつかの技法が当該分野で公知である。このような技法を、ATLAS-Xタンパク質のコンビナトリアル変異誘発により生成された遺伝子ライブラリーの迅速スクリーニングに適用可能である。大きな遺伝子ライブラリーをスクリーニングするための、高スループット分析に適した最も広く用いられる技法は、代表的には、遺伝子ライブラリーを複製可能な発現ベクター中にクローニングすること、得られるベクターのライブラリーで適切な細胞を形質転換すること、およびこのコンビナトリアル遺伝子を、所望の活

性の検出が、その産物が検出された遺伝子をコードするベクターの単離を容易にする条件下で発現することを含む。ライブラリー中の機能的変異体の頻度を増大する新規技法であるリクルーシブエンセブル変異誘発 (REM) を、スクリーニングアッセイと組み合わせて用い、ATLAS-X 改変体を同定し得る (Ark in および Yourvan (1992) PNAS 89:7811-7815; Delgrave ら (1993) Protein Engineering 6:327-331)。

【0106】

(抗-ATLAS-X抗体)

本発明は、例えば、本発明のポリペプチドの任意に対して免疫特異的に結合する Fab または (Fab)₂ のような抗体および抗体フラグメントを含む。

【0107】

単離された ATLAS-X タンパク質、またはそれらの部分もしくはフラグメントが、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体調製のための標準技術を使用して、ATLAS-X に結合する抗体を生成するために免疫原として用いられ得る。全長の ATLAS-X タンパク質が用いられ得るか、あるいは本発明は、ATLAS-X の抗原性のペプチドフラグメントを免疫原としての用途のために提供する。ATLAS-X の抗原性のペプチドは、配列番号 2、4、6、または 8 に示されるアミノ酸配列の少なくとも 4 つのアミノ酸残基を含み、そして ATLAS-X のエピトープを包含し、これによりこのペプチドに対して惹起された抗体は、ATLAS-X との特異的な免疫複合体を形成する。好ましくは、抗原性のペプチドは、少なくとも 6、8、10、15、20、20、または 30 のアミノ酸残基を含む。より長い抗原ペプチドは、使用に依存して、そして当業者に周知の方法に従って、時々、より短い抗原ペプチドが好ましい。

【0108】

本発明の特定の実施形態では、抗原性ペプチドにより包含される少なくとも 1 つのエピトープは、タンパク質の表面上に位置する ATLAS-X の領域、例えば、親水性領域である。抗体産生を標的にする手段として、親水性および疎水性の領域を示すヒドロパシープロットを、例えば、フーリエ変換とともにまたはな

しの、Kyte DoolittleまたはHopp Woods法を含む、当該分野で周知の任意の方法により生成し得る。例えば、それらの全体が本明細書に参考として援用される、HoppおよびWoods、1981、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 78:3824-3828; KyteおよびDoolittle 1982、J. Mol. Biol. 157:105-142を参照のこと。

【0109】

本願明細書において開示されるように、配列番号2、4、6、8のATLAS-Xタンパク質配列、またはそれらの誘導体、フラグメント、アナログもしくはホモログは、これらのタンパク質成分に免疫特異的に結合する抗体の生成において、免疫原として利用され得る。本願明細書において用いられる場合、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分（すなわち、抗原に特異的に結合する（これと免疫反応する）抗原結合部位を含む分子）（例えばATLAS-X）をいう。このような抗体としては、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、 F_{ab} および $F_{(ab')_2}$ フラグメント、ならびに F_{ab} 発現ライブラリーが挙げられるがこれらに限定されない。特定の実施形態において、ヒトATLAS-Xタンパク質に対する抗体が、開示される。当該分野で公知の種々の手順が、配列番号2、4、6、8のATLAS-Xタンパク質配列、あるいはそれらの誘導体、フラグメント、アナログまたはホモログに対するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の生産のために用いられ得る。これらのタンパク質のいくつかは、以下で議論される。

【0110】

ポリクローナル抗体の生成のため、種々の適切な宿主動物（例えば、ウサギ、ヤギ、マウスまたは他の哺乳動物）がネイティブタンパク質もしくはその合成改変体、またはそれらの誘導体を用いる注射によって免疫され得る。適切な免疫原性調製物は、例えば組換え的に発現されたATLAS-Xタンパク質、または化学的に合成されたATLAS-Xポリペチドを含み得る。調製物は、アジュバントをさらに含み得る。免疫学的応答を増加するために用いられる種々のアジュバントとしては以下が挙げられるがこれらに限定されない：フロイント（完全

および不完全)アジュバント、鉍物ゲル(例えば、水酸化アルミニウム)アジュバント、界面活性物質(例えば、リゾレシチン、プルロニック(pluronic)ポリオール、ポリアニオン、ペプチド、オイルエマルジョン、ジニトロフェノール、など)、ヒトアジュバント(例えば、Bacille Calmette - GuerinおよびCorynebacterium parvum)または類似した免疫刺激因子。所望の場合、ATLAS-Xに対する抗体分子が、哺乳動物(例えば、血液から)単離され得、そしてさらに、プロテインAクロマトグラフィーのような周知の技術によって精製され、IgG画分を獲得し得る。

【0111】

本願明細書において用いられる場合、用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」とは、ATLAS-Xの特定のエピトープと免疫反応し得る抗原結合部位の1つの種のみを含む抗体分子の集団をいう。従って、モノクローナル抗体組成物は、代表的には、特に、それが免疫反応する、特定のATLAS-Xタンパク質に対して、単一の結合親和性を示す。特にATLAS-Xタンパク質、またはそれらの誘導體、フラグメント、アナログ、もしくはホモログに対するモノクローナル抗体の調製のために、連続的細胞株培養により抗体分子の生成を提供する任意の技術が利用され得る。このような技術としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：ハイブリドーマ技術(KohlerおよびMilstein、1975 Nature 256:495~497を参照のこと)；トリオーマ技術；ヒトB細胞ハイブリドーマ技術(Kozborら、1983 Immunol Today 4:72を参照のこと)およびヒトモノクローナル抗体を生産するEBVハイブリドーマ技術(Coleら、1985 MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THE RAPHY、Alan R. Liss, Inc., 第77~96頁を参照のこと)。ヒトモノクローナル抗体は、本発明の実行において利用され得、ヒトハイブリドーマを用いること(Coteら、1983 Proc Natl Acad Sci USA 80:2026~2030を参照のこと)、またはエプスタインバーウイルスを用いるインビトロでのヒトB細胞の形質転換(Coleら、1985: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER

THERAPY、Alan R. Liss, Inc., 第77~96頁を参照のこと)によって生成され得る。上記引用例の各々は、本明細書中でその全体が参照として援用される。

【0112】

本発明に従って、ATLAS-Xタンパク質に特異的な単鎖抗体の生成のために、技術は適応され得る(例えば、米国特許第4,946,778号を参照のこと)。さらに、方法論は F_{ab} 発現ライブラリーの構築に適応され(例えば、Huseら、1989 Science 246:1275~1281を参照のこと)、ATLAS-Xタンパク質、またはそれらの誘導体、フラグメント、アナログ、もしくはホモログに対して所望の特性を有するモノクローナル F_{ab} フラグメントの迅速かつ効果的同定を可能にする。非ヒト抗体は、当該分野で周知の技術により「ヒト化」され得る。例えば、米国特許第5,225,539号を参照のこと。ATLAS-Xタンパク質に対するイディオタイプを含む抗体フラグメントは、以下を含むがこれに限定されない当該分野で公知の技術により生成され得る:(i)抗体分子のペプシン消化によって生産される $F_{(ab')_2}$ フラグメント;(ii) $F_{(ab')_2}$ フラグメントのジスルフィド架橋を還元することによって生じる F_{ab} フラグメント;(iii)パパイニンおよび還元剤での抗体分子の処理によって生じる F_{ab} フラグメント、ならびに(iv) F_v フラグメント。

【0113】

さらに、ヒトおよび非ヒト部分の両方を含むキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体のような、組換えの抗ATLAS-X抗体(これらは、標準組換えDNA技術を用いて作製され得る)は、本発明の範囲内である。このようなキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で公知の組換えDNA技術により生成され得る。この技術は例えば、以下に記載の方法を用いる:PCT国際出願番号PCT/US86/02269;欧州特許出願番号184,187号;欧州特許出願番号171,496;欧州特許出願番号173,494;PCT国際公開番号WO 86/01533;米国特許第4,816,567号;欧州特許出願番号125,023号;Betterら(1988)Science 240:1041~1043;Liuら(1987)PNAS 84:3439~

3443; Liuら(1987) J Immunol. 139:3521~3526; Sunら(1987) PNAS 84:214~218; Nishimuraら(1987) Cancer Res 47:999~1005; Woodら(1985) Nature 314:446~449; Shawら(1988) J Natl Cancer Inst 80:1553~1559; Morrison(1985) Science 229:1202~1207; Oiら(1986) BioTechniques 4:214; 米国特許第5,225,539号; Jonesら(1986) Nature 321:552~525; Verhoeyanら(1988) Science 239:1534; ならびに Beidlerら(1988) J Immunol 141:4053~4060。上記引用例の各々は、本明細書中でその全体が参照として援用される。

【0114】

1つの実施形態において、所望の特異性を保有する抗体のスクリーニングのための方法論は、当該分野内で公知の酵素結合抗体免疫吸着アッセイ(ELISA)および他の免疫学的に媒介された技術を含むが、これに限定されない。特定の実施形態において、ATLAS-Xタンパク質の特定のドメインに対して特異的である抗体の選抜は、このようなドメインを所有しているATLAS-Xタンパク質のフラグメントに結合するハイブリドーマの生成により容易にされる。ATLAS-Xタンパク質、またはそれらの誘導體、フラグメント、アナログまたはホモログがそれについてまたの内部のドメインについて特異的である抗体がまた、本願明細書において提供される。

【0115】

抗-ATLAS-X抗体は、ATLAS-Xタンパク質の局在化および/または定量化に関する当該分野で公知の方法において用いられ得る(例えば、適切な生理学的なサンプル内のATLAS-Xタンパク質のレベルを測定際の使用のために、診断的方法における使用のために、タンパク質の画像化における使用のために、など)。所定の実施形態において、ATLAS-Xタンパク質、またはそれらの誘導體、フラグメント、アナログまたはホモログの抗体(抗体由来の結合

ドメインを含む)は、薬理的に活性な化合物[本明細書中、以降において「治療剤」]として利用される。

【0116】

抗-ATLAS-X抗体(例えば、モノクローナル抗体)は、標準技術(例えばアフィニティークロマトグラフィまたは免疫沈降)によって、ATLAS-Xを単離するために用いられ得る。抗-ATLAS-X抗体は、細胞からの天然のATLAS-X、そして宿主細胞において発現される組換え的に産生されたATLAS-Xの精製を容易にし得る。さらに、抗ATLAS-Xの抗体が、(例えば、細胞の溶菌液または細胞上清における)ATLAS-Xタンパク質を検出するために用いられATLAS-Xタンパク質の発現の量およびパターンを評価し得る。抗ATLAS-X抗体は、例えば、所定の治療レジメンの有効性を決定するために、臨床試験の手順の一部として組織におけるタンパク質レベルを診断的にモニターするために用いられ得る。検出は、抗体を検出可能物質に連結する(すなわち、(物理的に連結する)ことにより容易になり得る。検出可能物質の例としては、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光材料、生物発光材料および放射性物質が挙げられる。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが挙げられる;適切な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジン/ビオチンおよびアビジン/ビオチンが挙げられる;適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミン(dichlorotriazinylamine)フルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられる;発光材料の例としては、ルミノールが挙げられる;生物発光材料の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられる;そして、適切な放射性物質の例としては ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が挙げられる。

【0117】

(ATLAS-Xの組換え発現ベクターおよび宿主細胞)

本発明の別の局面はATLAS-Xタンパク質、またはそれらの誘導体、フラ

グメント、アナログ、もしくはホモログをコードする核酸を含むベクター、好ましくは発現ベクターに関する。本明細書中で使用される場合、用語「ベクター」は、これが接続された別の核酸を輸送し得る核酸分子をいう。ベクターの1つの型は「プラスミド」であり、これはさらなるDNAセグメントが連結し得る環状の二本鎖DNAループをいう。ベクターの別の型はウイルス性ベクターであり、ここでさらなるDNAセグメントはこのウイルス性ゲノムに連結され得る。特定のベクターは宿主細胞中で自発的に複製し得、この中に導入される(例えば、細菌の複製起源を有する細菌ベクターおよびエピソームの哺乳類ベクター)。他のベクター(例えば、非エピソーム哺乳類ベクター)は、宿主細胞に導入される際に宿主細胞のゲノムに組み込まれ、そしてこれによって宿主のゲノムと同調して複製される。さらに、特定のベクターは、これが作動可能に連結される遺伝子の発現を指向し得る。このようなベクターは、本明細書中で「発現ベクター」といわれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、しばしばプラスミドの形態である。本明細書において、「プラスミド」および「ベクター」は、このプラスミドはベクターの最も一般的に使用される形態であるため、交換可能に使用され得る。しかし、本発明は、ウイルス性ベクター(例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス)のような発現ベクターのこのような他の形態を含むことを意図し、これは等価な機能を果たす。

【0118】

本発明の組換え発現ベクターは、宿主細胞における核酸の発現に適切な形態の本発明の核酸を含む。これは、組換え発現ベクターが、発現されるべき核酸配列に作動可能に連結されている、発現に用いられるべき宿主細胞に基づいて選択される、1つ以上の調節配列を含むことを意味する。組換え発現ベクター内で、「作動可能に連結する」とは、目的のヌクレオチド配列が、(例えば、インビトロの転写/翻訳系において、またはベクターが宿主細胞に導入される場合は、宿主細胞において)ヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で調節配列に連結されるという意味を意図する。用語「調節配列」は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント(例えば、ポリアデニル化シグナル)を含むことを意図する。このような調節配列は、例えば、Goeddel; GENE EXP

RESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)に記載されている。調節配列は、多くの型の宿主細胞においてヌクレオチド配列の構成的発現を指向する配列、および特定の宿主細胞のみにおいてヌクレオチド配列の発現を指向する配列(例えば、組織特異的調節配列)を含む。発現ベクターの設計が形質転換されるべき宿主細胞の選択、所望のタンパク質の発現のレベルなどのような因子に依存し得ることは当業者には明白である。本発明の発現ベクターは、宿主細胞に導入され得、それにより、本明細書に記載される核酸によりコードされるタンパク質またはペプチド(融合タンパク質またはペプチドを含む)(例えば、ATLAS-Xタンパク質、またはATLAS-Xの変異形態、融合タンパク質など)を生成し得る。

【0119】

本発明の組換え発現ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞における、ATLAS-X発現のために設計され得る。例えば、ATLAS-Xは、細菌細胞(例えば、E. coli)、昆虫細胞(バキュロウイルス発現ベクターを用いる)、酵母細胞または哺乳動物細胞において発現され得る。適切な宿主細胞は、Goeddel; GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)にさらに考察されている。あるいは、組換え発現ベクターは、例えば、T7プロモーター調節配列およびT7ポリメラーゼを用いて、インビトロで転写および翻訳され得る。

【0120】

原核生物におけるタンパク質の発現は、最も頻繁には、融合タンパク質または非融合タンパク質のいずれかの発現を指向する構成的プロモーターまたは誘導性プロモーターを含むベクターを有するE. coliにおいて実行される。融合ベクターは、そこにコードされるタンパク質に、通常、組換えタンパク質のアミノ末端に、多数のアミノ酸を付加する。このような融合ベクターは、代表的には、以下の3つの目的のために役立つ:(1)組換えタンパク質の発現を増加させること;(2)組換えタンパク質の可溶性を増加させること;および(3)アフィ

ニティー精製においてリガンドとして作用することによって組換えタンパク質の精製の際に補助すること。しばしば、融合発現ベクターにおいて、タンパク質分解の切断部位が、融合部分と組換えタンパク質との結合部に導入され、融合タンパク質の精製の後に融合部分から組換えタンパク質を分離することが可能になる。このような酵素、およびその同族の認識配列は、第Xa因子、トロンピン、およびエンテロキナーゼを含む。代表的な融合発現ベクターとしては、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)、マルトースE結合タンパク質、またはプロテインAを、それぞれ、標的の組換えタンパク質に融合するpGEX(Pharmacia Biotech Inc.; Smith and Johnson(1988) Gene 67:31-40)、pMAL(New England Biolabs, Beverly, Mass.)およびpRIT5(Pharmacia, Piscataway, N.J.)が挙げられる。

【0121】

適切な誘導性非融合E.coli発現ベクターの例には、pTrc(Amrannら(1988) Gene 69:301-315)およびpET 11d(Studierら、GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, Calif.(1990)60-89)が挙げられる。

【0122】

E.coliにおける組換えタンパク質発現を最大化するための1つの戦略は、組換えタンパク質をタンパク質分解的に切断する能力が損なわれた宿主細菌中でタンパク質を発現することである。Gottesman, GENE EXPRESSION TECHNOLOGY: METHODS IN ENZYMOLOGY 185, Academic Press, San Diego, Calif.(1990)119-128を参照のこと。別の戦略は、各アミノ酸についての個々のコドンが、E.coliにおいて優先的に利用されるコドンであるように発現ベクターに挿入される核酸の核酸配列を変更することである(Wadara(1992) Nucleic Acids Res. 20

: 2111 - 2118)。本発明のこのような核酸配列の変更は、標準的なDNA合成技術によって実行され得る。

【0123】

別の実施形態において、ATLAS-X発現ベクターは、酵母発現ベクターである。酵母*S. cerevisiae*における発現のためのベクターの例には、pYepSec1 (Baldaire, (1987) EMBO J 6:229-234)、pMFA (KurjanおよびHerskowitz, (1982) Cell 30:933-943)、pJRY88 (Schultzら, (1987) Gene 54:113-123)、pYES2 (Invitrogen Corporation, San Diego, Calif.)、およびpicZ (Invitrogen Corp., San Diego, Calif.)が挙げられる。

【0124】

あるいは、ATLAS-Xは、バキュロウイルス発現ベクターを使用して、昆虫細胞中で発現され得る。培養昆虫細胞(例えば、SF9細胞)中でのタンパク質の発現のために利用可能なバキュロウイルスベクターには、pAcシリーズ (Smithら (1983) Mol Cell Biol 3:2156-2165) およびpVLシリーズ (LucklowおよびSummers (1989) Virology 170:31-39)が挙げられる。

【0125】

なお別の実施形態において、本発明の核酸は、哺乳動物発現ベクターを使用して、哺乳動物細胞中で発現される。哺乳動物発現ベクターの例には、pCDM8 (Seed (1987) Nature 329:840) およびpMT2PC (Kaufmanら (1987) EMBO J 6:187-195)が挙げられる。哺乳動物細胞中で使用される場合、発現ベクターの制御機能は、しばしば、ウイルスの調節エレメントによって提供される。例えば、一般に使用されるプロモーターは、ポリオーマ、アデノウイルス2、サイトメガロウイルス、およびシミアンウイルス40に由来する。原核生物細胞および真核生物細胞の両方のための他の適切な発現系については、例えば、Sambrookら、MOLECUL

AR CLONING: A LABORATORY MANUAL. 第2版、Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989の第16章および第17章を参照のこと。

【0126】

別の実施形態において、組換え哺乳動物発現ベクターは、特定の細胞型（例えば、組織特異的調節エレメントを使用して核酸を発現する）中で優先的に核酸の発現を指向し得る。組織特異的調節エレメントは、当該分野で公知である。適切な組織特異的なプロモーターの非限定的な例には、アルブミンプロモーター（肝臓特異的；Pinkertら（1987）*Genes Dev* 1:268-277）、リンパ特異的プロモーター（CalameおよびEaton（1988）*Adv Immunol* 43:235-275）、T細胞レセプターの特定のプロモーターにおいて（WinotoおよびBaltimore（1989）*EMBO J* 8:729-733）および免疫グロブリンの特定のプロモーターにおいて（Banerjiら（1983）*Cell* 33:729-740；QueenおよびBaltimore（1983）*Cell* 33:741-748）、ニューロン特異的プロモーター（例えば、ニューロフィラメントプロモーター；ByrneおよびRuddle（1989）*PNAS* 86:5473-5477）、膵臓特異的プロモーター（Edlundら（1985）*Science* 230:912-916）、ならびに乳腺特異的プロモーター（例えば、ミルク乳清プロモーター；米国特許第4,873,316号および欧州出願公開第264,166号）が挙げられる。発生的に調節されるプロモーターもまた含まれる（例えば、マウスホックス（murine hox）プロモーター（KesselおよびGruss（1990）*Science* 249:374-379）および - フェトプロテインプロモーター（CampesおよびTilghman（1989）*Genes Dev* 3:537-546）。

【0127】

本発明はさらに、アンチセンス方向で発現ベクターにクローニングされた本発

明のDNA分子を含む組換え発現ベクターを提供する。すなわち、そのDNA分子は、ATLAS-X mRNAに対してアンチセンスであるRNA分子の発現(DNA分子の転写によって)を可能にする様式で調節配列に作動可能に連結される。調節配列は、種々の細胞型においてアンチセンスRNA分子の連続的な発現を指向する、アンチセンス方向でクローニングされた核酸に作動可能に連結される調節配列(例えば、ウイルスプロモーターおよび/もしくはエンハンサー)が選択され得るか、または例えば、アンチセンスRNAの構成的発現、組織特異的発現、または細胞型特異的発現を指向する調節配列が、選択され得る。アンチセンス発現ベクターは、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化されたウイルスの形態であり得、ここではアンチセンス核酸は、高効率調節領域の制御下で産生され、その活性は、ベクターが導入される細胞型によって決定され得る。アンチセンス遺伝子を使用する遺伝子発現の調節の議論については、Weintraubら、「Antisense RNA as a molecular tool for genetic analysis」、Reviews - Trends in Genetics、第1巻(1)1986を参照のこと。

【0128】

本発明の別の局面は、本発明の組換え発現ベクターが導入された宿主細胞に関する。用語「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」は、本明細書中で、交換可能に使用される。このような用語は、特定の対象の細胞をいうのみでなく、そのような細胞の子孫または潜在的な子孫をもいうことが理解される。変異または環境的影響のいずれかに起因して、特定の改変が次の世代において生じ得るので、このような子孫は、実際、親の細胞と同一でないかもしれないが、なお、本明細書中で使用されるような用語の範囲内に含まれる。

【0129】

宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、ATLAS-Xタンパク質は、細菌細胞(例えば、E. coli)、昆虫細胞、酵母または哺乳動物細胞(例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)またはCOS細胞)で発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である

。

【0130】

ベクターDNAは、従来の形質転換またはトランスフェクション技術を介して原核生物細胞または真核生物細胞に導入され得る。本明細書中で使用される場合、用語「形質転換」および「トランスフェクション」とは、外来性の核酸（例えば、DNA）を宿主細胞に導入するための当該分野で認識される種々の技術をいうことを意図し、これらには、リン酸カルシウムまたは塩化カルシウム共沈殿、DEAEデキストラン媒介トランスフェクション、リポフェクション、またはエレクトロポレーションが含まれる。宿主細胞を形質転換またはトランスフェクションするための適切な方法は、Sambrookら（MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL. 第2版、Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989）および他の実験室マニュアルに見出され得る。

【0131】

安定な哺乳動物細胞のトランスフェクションのために、使用される発現ベクターおよびトランスフェクション技術に依存して、細胞のほんの一部のみが外来DNAをそのゲノムに組み込み得ることが知られている。これらの組み込み物を同定および選択するために、選択マーカー（例えば、抗生物質に対する耐性）をコードする遺伝子が、一般的には目的の遺伝子とともに宿主細胞に導入される。種々の選択マーカーには、薬物（例えば、G418、ハイグロマイシン、およびメトトレキサート）に対する耐性を付与するものが含まれる。選択マーカーをコードする核酸は、ATLAS-Xをコードするベクターと同じベクター上で宿主細胞に導入され得るか、あるいは別のベクター上で導入され得る。導入された核酸で安定にトランスフェクトされた細胞は、薬物選択によって同定され得る（例えば、選択マーカー遺伝子を取り込んだ細胞は生存し、一方他の細胞は死滅する）。

【0132】

本発明の宿主細胞（例えば、培養中の原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞）

胞)は、A T L A S - Xタンパク質を産生(すなわち、発現)するために使用され得る。従って、本発明はさらに、本発明の宿主細胞を使用して、A T L A S - Xタンパク質を産生するための方法を提供する。1つの実施形態において、本方法は、A T L A S - Xタンパク質が産生されるような適切な培地中で、本発明の宿主細胞(ここに、A T L A S - Xをコードする組換え発現ベクターが導入された)を培養する工程を包含する。別の実施形態において、本方法はさらに、培地または宿主細胞からA T L A S - Xを単離する工程を包含する。

【0133】

(トランスジェニック動物)

本発明の宿主細胞はまた、非ヒトトランスジェニック動物を作製するために使用され得る。例えば、1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、A T L A S - Xコード配列が導入された、受精した卵母細胞または胚性幹細胞である。次いで、このような宿主細胞は、外因性のA T L A S - X配列がそのゲノムに導入された非ヒトトランスジェニック動物、または内因性のA T L A S - X配列が変更された相同組換え動物を作製するために使用され得る。このような動物は、A T L A S - Xの機能および/または活性を研究するため、ならびにA T L A S - X活性のモジュレーターを同定および/または評価するために有用である。本明細書中で使用される場合、「トランスジェニック動物」とは、非ヒト動物であり、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくは、ラットまたはマウスのような齧歯類であり、その動物の1つ以上の細胞が、導入遺伝子を含む。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、両生類などが挙げられる。導入遺伝子は、細胞(この細胞からトランスジェニック動物が発生する)のゲノムに組み込まれかつ成熟動物のゲノムに残存する、外因性のDNAであり、それによって、トランスジェニック動物の1つ以上の細胞型または組織においてコードされた遺伝子産物の発現を指示する。本明細書中で使用される場合、「相同組換え動物」とは、非ヒト動物であり、好ましくは哺乳動物であり、より好ましくはマウスであり、ここで内因性のA T L A S - X遺伝子は、内因性の遺伝子と、その動物の発生の前にその動物の細胞(例えば、その動物の胚細胞)に導入された外因性のDNA分子との間の相同組換えによっ

て変更されている。

【0134】

本発明のトランスジェニック動物は、ATLAS-Xをコードする核酸を、例えば、マイクロインジェクション、レトロウイルス感染によって、受精した卵母細胞の雄性前核に導入すること、および卵母細胞が偽妊娠した雌性養育動物(foster animal)中で発生することを可能にすることによって作製され得る。配列番号1、3、5、7、9、10、11または12の配列のヒトのATLAS-X DNAは、非ヒト動物のゲノムに導入遺伝子として導入され得る。あるいは、ヒトのATLAS-X遺伝子の非ヒトホモログ(例えば、マウスのATLAS-X遺伝子)は、ヒトのATLAS-X cDNAに対するハイブリダイゼーションに基づいて単離され得(上にさらに記載される)、そして導入遺伝子として使用され得る。イントロン配列およびポリアデニル化シグナルもまた導入遺伝子中に含まれ得、その導入遺伝子の発現の効率を増大させ得る。組織特異的調節配列(単数または複数)は、特定の細胞に対して、ATLAS-Xタンパク質の発現を指示するように、ATLAS-X導入遺伝子に作動可能に連結され得る。胚の操作およびマイクロインジェクションを介するトランスジェニック動物(特に、マウスのような動物)を生成するための方法は、当該分野で慣習的になっており、そして例えば、米国特許第4,736,866号;同第4,870,009号;および同第4,873,191号;ならびにHogan 1986、MANIPULATING THE MOUSE EMBRYO, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.に記載されている。同様の方法は、他のトランスジェニック動物の作製のために使用される。トランスジェニック初代(founder)動物は、そのゲノムにおけるATLAS-X導入遺伝子の存在および/またはその動物の組織もしくは細胞中のATLAS-X mRNAの発現に基づいて同定され得る。次いで、トランスジェニック初代動物は、導入遺伝子を有するさらなる動物を繁殖させるために使用され得る。さらに、ATLAS-Xをコードする導入遺伝子を有するトランスジェニック動物は、さらに、他の導入遺伝子を有する他のトランスジェニック動物に繁殖され得る。

【0135】

相同組換え動物を作製するために、A T L A S - X 遺伝子の少なくとも一部を含むベクターを調製する。この遺伝子において、欠失、付加、または置換が導入されて、それによってそのA T L A S - X 遺伝子が増加されている（例えば、機能的に破壊される）。A T L A S - X 遺伝子はヒト遺伝子（例えば、配列番号1、3、5または7）であり得るが、より好ましくは、ヒトのA T L A S - X 遺伝子の非ヒトホモログである。例えば、配列番号1、3、5または7のヒトのA T L A S - X 遺伝子のマウスホモログは、マウスゲノムにおいて内因性のA T L A S - X 遺伝子を変更するのに適切な相同組換えベクターを構築するために使用され得る。1つの実施形態において、そのベクターは、相同組換えに際して、その内因性のA T L A S - X 遺伝子が、機能的に破壊されるように設計される（すなわち、機能的タンパク質をもはやコードしない；「ロックアウト」ベクターともいわれる）。

【0136】

あるいは、このベクターは、相同組換えに際して、内因性A T L A S - X 遺伝子が増変されるか、あるいはさもなければ、変更されるが、なお機能的タンパク質をコードするように、設計され得る（例えば、上流の調節領域が増変され、それによって内因性A T L A S - X タンパク質の発現を増変し得る）。相同組換えベクターにおいて、A T L A S - X 遺伝子が増変された部分は、A T L A S - X 遺伝子のさらなる核酸によって、その5'末端および3'末端で隣接され、相同組換えが、ベクターによって保有される外因性A T L A S - X 遺伝子と胚幹細胞中の内因性A T L A S - X 遺伝子との間で起こることを可能にする。さらなる隣接するA T L A S - X 核酸は、内因性遺伝子との首尾よい相同組換えのために十分な長さである。代表的に、数キロベースの隣接するDNA（5'末端および3'末端の両方における）が、ベクターに含まれる。例えば、相同組換えベクターの記述についてThomasら（1987）Cell 51:503を参照のこと。このベクターは、（例えば、エレクトロポレーションによって）胚幹細胞株に導入され、導入されたA T L A S - X 遺伝子が内因性A T L A S - X 遺伝子と相同組換えした細胞が、選択される（例えば、Liら（1992）Cell 6

9:915を参照のこと)。

【0137】

次いで、選択された細胞が、動物(例えば、マウス)の胚盤胞へ注入され、凝集キメラを形成する。例えば、Bradley(1987)のTERATOCA RCINOMAS AND EMBRYONIC STEM CELLS: A PRACTICAL APPROACH、Robertson編、IRL、Oxford、113頁~152頁を参照のこと。次いで、キメラ胚が、適切な偽妊娠雌性養育動物に移植され得、そしてその胚は分娩に到る。その生殖細胞中に相同組換えされたDNAを保有する子孫が、動物を繁殖させるために使用され得、この動物の全ての細胞は、導入遺伝子の生殖系列伝達による、相同組換えされたDNAを含む。相同組換えベクターおよび相同組換え動物を構築するための方法が、さらに以下に記載される; Bradley(1991)Curr Opin Biotechnol 2:823-829; PCT国際公開番号: WO90/1184; WO91/01140; WO92/0968; およびWO/93/04169。

【0138】

別の実施形態において、導入遺伝子の調節された発現を可能にする選択された系を含む非ヒトトランスジェニック動物が産生され得る。このような系の1つの例は、バクテリオファージP1のcre/loxPリコンビナーゼ系である。cre/loxPリコンビナーゼ系の記述については、例えば、Laksora(1992)PNAS 89:6232-6236を参照のこと。リコンビナーゼ系の別の例は、Saccharomyces cerevisiaeのFLPリコンビナーゼ系である(O'Gormanら(1991)Science 251:181-185)。cre/loxPリコンビナーゼ系が導入遺伝子の発現を調節するために使用される場合、Creリコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が必要となる。このような動物は、例えば、2種のトランスジェニック動物(一方は選択されたタンパク質をコードする導入遺伝子を含み、他方はリコンビナーゼをコードする導入遺伝子を含む)を交配することによる「二重の」トランスジェニック動物の構築によって提供

され得る。

【0139】

本明細書中に記載されるトランスジェニック非ヒト動物のクローンがまた、Wilmutら(1997) Nature 385:810-813に記載される方法に従って、産生され得る。簡単には、トランスジェニック動物からの細胞(例えば、体細胞)は単離および誘導され、増殖サイクルから脱し、そしてG₀期に入り得る。次いで、静止性細胞が、例えば、電気パルスの使用を介して、その静止性細胞が単離される同種の動物から除核された卵母細胞へ融合され得る。次いで、この再構築された卵母細胞は培養され、その結果、これは桑実胚または未分化胚芽細胞に発達し、次いで、偽妊娠雌性養育動物に移される。この雌性養育動物から生まれた子孫は、その細胞(例えば、その体細胞)が単離された動物のクローンである。

【0140】

(薬学的組成物)

本発明のATLAS-X核酸分子、ATLAS-Xタンパク質、および抗ATLAS-X抗体(これはまた、本明細書中で、「活性な化合物」ともいわれる)、ならびにそれらの誘導體、フラグメント、アナログ、およびホモログが、投与に適した薬学的組成物に組み込まれ得る。このような組成物は、典型的に、核酸分子、タンパク質または抗体、および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書中で使用される場合、「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的な投与に適合した、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤(delaying agent)などを含むことが意図される。適切なキャリアは、Remington's Pharmaceutical Sciences(当該分野の標準的参考文献)(本明細書中に参考として援用される)の最新版に記載される。このようなキャリアまたは希釈剤の好ましい例としては、水、生理食塩水、フィンガー(finger)溶液、デキストロース溶液、および5%ヒト血清アルブミンが挙げられるが、これらに限定されない。リポソームおよび非水性ビヒクル(例えば、不揮発性油)もまた、使用され得る。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用

は、当該分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が活性な化合物と不適合である範囲を除いて、組成物におけるその使用が考慮される。補助活性化化合物もまた、組成物へ組み込まれ得る。

【0141】

本発明の薬学的組成物は、その意図される投与の経路と適合するように処方される。投与の経路の例には、非経口（例えば、静脈、皮内、皮下）投与、経口（例えば、吸入）投与、経皮（局所的）投与、経粘膜（transmucosal）投与、および直腸投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用または皮下適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような、滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような、抗菌剤；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムのような、抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸のような、キレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩のような、緩衝液、および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような、張度の調節のための薬剤。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムのような酸または塩基で調整され得る。非経口調製物は、アンプル、使い捨てシリンジ、あるいはガラスまたはプラスチックから作製される多用量のバイアル中に入れられ得る。

【0142】

注入使用に適した薬学的組成物は、滅菌水性溶液（ここで、水溶解性）または分散液、および滅菌の注入可能な溶液または分散液の即座の調製のための滅菌粉末を含む。静脈投与において、適切なキャリアには、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL™（BASF、 Parsippany、 N. J.）またはリン酸塩緩衝化生理食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、組成物は、滅菌性でなければならず、そして容易な注入性（syringability）が存在する程度に流動性であるべきである。これは、製造および保存の条件下で安定でなければならず、そして、細菌および真菌のような微生物の汚染行為に対して保護されるべきである。このキャリアは、例えば、以下を含む溶媒または分散媒であり得る：水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、

プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)ならびにそれらの適切な混合物。適切な流動性が、例えば、レシチンのようなコーティング剤の使用によって、分散液の場合に、要求される粒子サイズを維持することによって、および界面活性剤を使用することによって維持され得る。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤(例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなど)によって達成され得る。多くの場合、組成物中に等張剤(例えば、砂糖、ポリアルコール(例えば、マンニトール(mannitol)、ソルビトール)塩化ナトリウム)を含むことが好ましい。注入可能組成物の長時間吸収は、組成物に吸収を遅らせる薬剤(例えば、アルミニウムモノステアレートおよびゼラチン)を含ませることによってもたらされ得る。

【0143】

滅菌注射可能溶液は、必要量のこの活性化化合物(例えば、ATLAS-Xタンパク質あるいは抗ATLAS-X抗体)を、適切な溶媒中に、上記で列挙される成分の1つまたは組み合わせと共に組み込み、必要な場合、続いて濾過滅菌することによって調製され得る。一般的に、分散液は、活性化化合物を、塩基性分散媒および上記で列挙される成分から必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中へ組み込むことによって調製される。滅菌注射可能液剤の調製のための滅菌散剤の場合において、調製方法は、減圧乾燥および凍結乾燥であり、これにより、活性成分および既に滅菌濾過されたその液剤からの任意のさらなる所望の成分の粉末を得る。

【0144】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。これらは、ゼラチンカプセルに封入され得るか、または錠剤へと圧縮され得る。経口治療投与の目的のために、この活性化化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、そして錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物はまた、マウスウォッシュとしての使用のために流体キャリアを使用して調製され得、ここで、この流体キャリア中のこの化合物は、経口的に適用され、そしてさっと動かされ、そして吐き出されるか、または飲み込まれる。薬学的に適合性の結合

剤、および/またはアジュバント材料が、この組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などが、任意の以下の成分または同様の性質を有する化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、ガムトラガントまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸）、Primogel、またはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotes）；滑り剤（glidant）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；あるいは香味剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー）。

【0145】

吸入による投与について、この化合物は、適切な噴霧剤（例えば、二酸化炭素のような気体）を含む圧縮容器またはディスペンサー、あるいは噴霧器から、エアロゾル噴霧の形態で送達される。

【0146】

全身的投与はまた、経粘膜手段または経皮手段により得る。経粘膜投与または経皮投与について、浸透される障壁に適切な浸透剤が、処方物において使用される。このような浸透剤は、一般的に、当該分野で公知であり、そして、例えば、経粘膜投与については、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻噴霧または坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与については、この活性化合物は、当該分野で一般的に公知である軟膏剤、軟膏、ゲル、またはクリーム剤へ処方される。

【0147】

この化合物はまた、直腸送達のための坐剤（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドのような従来の坐剤ベースと共に）または貯留（retention）浣腸の形態で調製され得る。

【0148】

1つの実施形態において、この活性化合物は、身体からの迅速な排出に対してこの化合物を保護するキャリアを用いて調製され（例えば、制御放出処方物）、これには、移植片およびマイクロカプセル化された送達系が挙げられる。酢酸エ

チレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような処方物の調製のための方法は、当該業者には明らかである。これらの材料はまた、Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. から市販され、手に入れることができる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を感染させた細胞へ標的化されるリポソームを含む）がまた、薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。これらは、例えば米国特許第4,522,811号に記載されるような、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

【0149】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、投薬単位形態で、経口組成物または非経口組成物を処方することが、特に有益である。本明細書で使用される投薬単位形態は、処置される被験体のための単位投薬量として適切な物理的に個々の単位をいい；各単位は、必要とされる薬学的キャリアと関連して所望の治療的効果を生じるように計算された、所定量の活性化化合物を含む。本発明の投薬単位形態についての詳細は、この活性化化合物、および達成される特定の治療効果、ならびに個体の処置のためのこのような活性化化合物を調合する当該分野に固有の特徴によって決定されるか、あるいはこれらに直接依存する。

【0150】

本発明の核酸分子は、ベクターに挿入され得、そして遺伝子治療ベクターとして使用され得る。遺伝子治療ベクターは、被験体へ、例えば、米国特許第5,703,055号に記載されるように、任意の多くの経路によって送達され得る。従って、送達にはまた、例えば静脈注射、局所投与（米国特許第5,328,470号を参照のこと）によって、または定位注射（例えば、Chenら（1994）PNAS 91:3054-3057を参照のこと）が挙げられ得る。遺伝子治療ベクターの薬学的調製物には、受容可能な希釈剤中の遺伝子治療ベクターが挙げられ得、または遺伝子送達ビヒクルが組み込まれる除放性マトリックスが挙げられ得る。あるいは、完全な遺伝子送達ベクターが組換え細胞からインタクトで産生され得（例えば、レトロウイルスベクター）、薬学的調製物は、遺伝子送

達系を産生する1以上の細胞を含み得る。

【0151】

薬学的組成物は、キット（例えば、投与のための使用説明書と共の容器、包装、またはディスペンサー）に含まれ得る。

【0152】

（発明のさらなる使用および方法）

本発明の単離された核酸分子は、以下にさらに説明されるように、ATLAS-Xタンパク質（例えば、遺伝子治療用途における宿主細胞中の組換え発現ベクター）を発現するため、ATLAS-X mRNA（例えば、生物学的サンプルにおいて）またはATLAS-X遺伝子における遺伝子損傷を検出するため、ならびにATLAS-X活性を調節するために使用され得る。さらに、ATLAS-Xタンパク質は、ATLAS-X活性または発現を調節する薬物または化合物をスクリーニングするために、ならびにATLAS-Xタンパク質の不十分なもしくは過剰な産生によって、あるいはATLAS-X野生型タンパク質と比較して減少したもしくは異常な活性を有するATLAS-Xタンパク質形態の産生によって特徴付けられる障害を処置するために使用され得る。さらに、本発明の抗ATLAS-X抗体が、ATLAS-Xタンパク質を検出して単離するため、およびATLAS-X活性を調節するために使用され得る。

【0153】

本発明は、さらに、上述のスクリーニングアッセイによって同定される新規の薬剤、および本明細書中で記載されるような処置のためのそれらの使用に関する。

【0154】

（スクリーニングアッセイ）

本発明は、調節因子、すなわち、ATLAS-Xタンパク質に結合するか、あるいは例えば、ATLAS-Xの発現またはATLAS-Xの活性に対して刺激効果または阻害効果を有する、候補または試験化合物または薬剤（例えば、ペプチド、ペプチド模倣物、低分子または他の薬物）を同定するための方法（本明細書中において「スクリーニングアッセイ」とも称される）を提供する。本発明は

また、本明細書中で記載されるスクリーニングアッセイで同定される化合物を含む。

【0155】

1実施形態において、本発明は、ATLAS-Xタンパク質またはポリペプチド、あるいはその生物学的に活性な部分の膜結合形態に結合するか、または膜結合形態の活性を調節する、候補化合物もしくは試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。本発明の試験化合物は、当該分野において公知のコンビナトリアルライブラリー法における多数のアプローチの任意のものを使用して得られ得、これには、以下が挙げられる：生物学的ライブラリー；空間的にアドレス可能な平行固相もしくは溶液相ライブラリー；逆重畳を要する合成ライブラリー法；「1ビーズ1化合物」ライブラリー法；およびアフィニティークロマトグラフィー選択を使用する合成ライブラリー法。生物学的ライブラリーアプローチはペプチドライブラリーに限定されるが、他の4つのアプローチは、ペプチド、非ペプチドオリゴマーもしくは化合物の低分子ライブラリーに適用可能である(Lam(1997)Anticancer Drug Des 12:145)。

【0156】

本明細書中で使用される場合、「低分子」とは、約5kD未満、最も好ましくは約4kD未満の分子量を有する組成物を意味する。低分子は、例えば、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣物、炭水化物、脂質または他の有機(炭素含有)または無機分子であり得る。化学的混合物および/または生物学的混合物のライブラリー(例えば、真菌、細菌、または藻類抽出物)は、当該分野で公知であり、そして本発明の任意のアッセイを用いてスクリーニングされ得る。

【0157】

分子ライブラリーの合成のための方法の例は、当該分野において、例えば以下に見出され得る：DeWittら(1993)Proc Natl Acad Sci U.S.A.90:6909；Erbら(1994)Proc Natl Acad Sci U.S.A.91:11422；Zuckermannら(1994)J Med Chem 37:2678；Choら(1993)

Science 261:1303; Carrellら(1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:2059; Carellら(1994) Angew Chem Int Ed Engl 33:2061; および Gallopら(1994) J Med Chem 37:1233。

【0158】

化合物のライブラリーは、溶液中で(例えば、Houghten(1992) BioTechniques 13:412~421)、あるいはビーズ上(Lam(1991) Nature 354:82~84)、チップ上(Fodor(1993) Nature 364:555~556)、細菌(Ladner 米国特許第5,223,409号)、孢子(Ladner USP'409)、プラスミド(Cullら(1992) Proc Natl Acad Sci USA 89:1865~1869)またはファージ上(ScottおよびSmith(1990) Science 249:386~390; Devlin(1990) Science 249:404~406; Cwirllaら(1990) Proc Natl Acad Sci U.S.A. 87:6378~6382; Felici(1991) J Mol Biol 222:301~310; Ladner 上記)において示され得る。

【0159】

1実施形態において、アッセイは細胞ベースのアッセイであり、ここで、ATLAS-Xタンパク質、またはその生物学的に活性な部分の膜結合形態を細胞表面上に発現する細胞が、試験化合物と接触され、そしてこの試験化合物が、ATLAS-Xタンパク質に結合する能力が、決定される。例えば、細胞は、哺乳動物起源または酵母細胞であり得る。この試験化合物がATLAS-Xタンパク質に結合する能力の決定は、例えば、その試験化合物を放射性同位体標識または酵素標識とカップリングさせて、この試験化合物のATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分に対する結合が複合体におけるその標識化合物を検出することによって検出され得ることによって、達成され得る。例えば、試験化合物は、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^3H で直接的または間接的のいずれかで標識され得、そしてその放射性同位体が、放射線放射の直接の計数により、またはシ

ンチレーション計数により、検出され得る。あるいは、試験化合物は、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素的に標識され得、そしてこの酵素的標識が、適切な基質の生成物への転換を決定することにより、検出され得る。1実施形態において、このアッセイは、A T L A S - Xタンパク質、またはその生物学的に活性な部分の膜結合形態をその細胞表面上に発現する細胞を、A T L A S - Xと結合する公知の化合物と接触させて、アッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物を試験化合物に接触させる工程、ならびにこの試験化合物がA T L A S - Xタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここでこの試験化合物がA T L A S - Xタンパク質と相互作用する能力を決定する工程が、この試験化合物がA T L A S - X、またはその生物学的に活性な部分と、公知の化合物と比較して優先的に結合する能力を決定する工程を包含する。

【0160】

別の実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、A T L A S - Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分の膜結合形態を細胞表面上で発現する細胞を、試験化合物と接触させる工程、ならびにこの試験化合物が、A T L A S - Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節（例えば、刺激または阻害）する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物がA T L A S - X、またはその生物学的に活性な部分の活性を調節する能力の決定は、例えば、A T L A S - Xタンパク質が、A T L A S - X標的分子に結合またはこれら標的分子と相互作用する能力を決定することによって、達成され得る。本明細書中において使用する場合には、「標的分子」とは、A T L A S - Xタンパク質が自然に結合または相互作用する分子であり、例えば、A T L A S - X相互作用タンパク質を発現する細胞の表面の分子、第二の細胞の表面上の分子、細胞外の環境の分子、細胞膜の内部表面と会合する分子、または細胞質分子である。A T L A S - X標的分子は、本発明の非A T L A S - X分子またはA T L A S - Xタンパク質またはポリペプチドであり得る。1実施形態において、A T L A S - X標的分子は、シグナル伝達経路の構成要素であり、これは、細胞膜を通過して細胞内への細胞外シグナル（例えば、化合物が膜結合A T L A S - X分子に結合す

ることにより発生するシグナル)の伝達を促進する。その標的は、例えば、触媒活性を有する第二の細胞内タンパク質または下流シグナル分子のATLAS-Xとの会合を容易にするタンパク質であり得る。

【0161】

ATLAS-Xタンパク質がATLAS-X標的分子に結合するかまたはその標的分子と相互作用する能力の決定は、直接的結合を決定するための上記方法の1つにより、達成され得る。1つの実施形態において、ATLAS-Xタンパク質がATLAS-X標的分子に結合するかまたはその標的分子と相互作用する能力の決定は、その標的分子の活性を決定することにより、達成され得る。例えば、この標的分子の活性は、その標的の細胞セカンドメッセンジャー(すなわち、細胞内 Ca^{2+} 、ジアシルグリセロール、 IP_3 など)の誘導を検出すること、適切な基質への標的の触媒活性/酵素活性を検出すること、レポーター遺伝子(検出可能なマーカー(例えば、ルシフェラーゼ)をコードする核酸に作動的に連結されたATLAS-X応答性調節エレメントを含む)の誘導を検出すること、または細胞応答(例えば、細胞生存度、細胞分化、または細胞増殖)を検出することにより、決定され得る。

【0162】

なお別の実施形態において、本発明のアッセイは、無細胞アッセイであり、ATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分を試験化合物に接触させる工程、ならびにその試験化合物がATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分と結合する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物の、ATLAS-Xタンパク質への結合は、上記のように、直接的または間接的にのいずれかで決定され得る。1つのこのような実施形態において、このアッセイは、ATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分を、ATLAS-Xを結合する公知の化合物に接触させて、アッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物を試験化合物に接触させる工程、ならびにその試験化合物がATLAS-Xタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物がATLAS-Xタンパク質と相互作用する能力を決定する工程は、この試験化合物が、公知の化合物と比較して、ATLAS-X、またはその

生物学的に活性な部分と優先的に相互作用する能力を決定する工程を包含する。

【0163】

別の実施形態において、アッセイは、無細胞アッセイであり、ATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分を試験化合物と接触させる工程、ならびにその試験化合物がATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節（例えば、刺激または阻害）する能力を決定する工程を包含する。この試験化合物がATLAS-Xの活性を調節する能力の決定は、例えば、ATLAS-Xタンパク質が、ATLAS-X標的分子に結合する能力を、直接的結合の決定のための上記方法の1つによって決定することにより、達成され得る。代替の実施形態において、この試験化合物がATLAS-Xタンパク質の活性を調節する能力の決定は、ATLAS-Xタンパク質が、ATLAS-X標的分子をさらに調節する能力を決定することにより、達成され得る。例えば、この標的分子の適切な基質に対する触媒活性/酵素活性は、上記のように決定され得る。

【0164】

なお別の実施形態において、無細胞アッセイは、ATLAS-Xタンパク質またはその生物学的に活性な部分を、ATLAS-Xタンパク質を結合する公知の化合物に接触させてアッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物を試験化合物と接触させる工程、ならびにこの試験化合物がATLAS-Xタンパク質と相互作用する能力を決定する工程を包含し、ここで、この試験化合物がATLAS-Xタンパク質と相互作用する能力の決定は、ATLAS-Xタンパク質が、ATLAS-X標的分子と優先的に結合するか、またはその標的分子の活性を優先的に調節する能力を決定する工程を包含する。

【0165】

本発明の無細胞アッセイは、ATLAS-Xタンパク質の、可溶性の形態または膜結合形態の両方の使用に受け入れられる。膜結合形態のATLAS-Xタンパク質を含む無細胞アッセイの場合には、ATLAS-Xタンパク質の膜結合形態が溶液中に維持されるように、可溶化剤を利用することが望ましくあり得る。このような可溶化剤の例には、非イオン性界面活性剤が挙げられ、例えば、n-

オクチルグルコシド、*n*-ドデシルグルコシド、*n*-ドデシルマルトシド、オクタノイル-N-メチルグルカミド、デカノイル-N-メチルグルカミド、Triton (登録商標) X-100、Triton (登録商標) X-114、Thesit (登録商標)、イソトリデシルポリ(エチレングリコールエーテル)_n (Isotridecypoly(ethylene glycol ether))_n、N-ドデシル-N,N-ジメチル-3-アンモニオ-1-プロパンスルホネート、3-(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ-1-プロパンスルホネート(3-(3-cholamidopropyl)dimethylamminiol-1-propane sulfonate) (CHAPS)、または3-(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ-2-ヒドロキシ-1-プロパンスルホネート(3-(3-cholamidopropyl)dimethylamminiol-2-hydroxy-1-propane sulfonate) (CHAPSO)である。

【0166】

本発明の上記アッセイ方法の1つより多い実施形態において、ATLAS-Xタンパク質またはその標的分子のいずれかを固定して、そのタンパク質の一方または両方の非複合形態からの複合形態の分離を促進し、そしてそのアッセイの自動化に適用させることが、望ましくあり得る。試験化合物の、ATLAS-Xタンパク質への結合、または候補化合物の存在下および非存在下での、ATLAS-Xタンパク質の標的分子との相互作用は、これらの反応物を収容するために適切な任意の容器内で、達成され得る。このような容器の例には、マイクロタイタープレート、試験管、および微小遠心管が挙げられる。1実施形態において、そのタンパク質の一方または両方がマトリックスに結合することを可能にするドメインを付加する融合タンパク質が、提供され得る。例えば、GST-ATLAS-X融合タンパク質またはGST標的融合タンパク質は、グルタチオンセファロースビーズ(Sigma Chemical, St. Louis, MO)またはグルタチオン誘導体化マイクロタイタープレート上に吸着され得、次いでこれらは、試験化合物と合わせられるか、あるいは試験化合物および吸着されない標的タンパク質、またはATLAS-Xタンパク質のいずれかと合わせられ、そして

この混合物が、複合体形成に貢献する条件下（例えば、塩およびpHに関して生理学的条件）でインキュベートされる。インキュベーションに続いて、ビーズまたはマイクロタイタープレートウェルを洗浄して、結合していないあらゆる成分を除去し、ビーズの場合にはマトリックスを固定し、例えば上記のように、複合体を直接的または間接的のいずれかで決定する。あるいは、複合体がマトリックスから解離され得、そしてATLAS-Xタンパク質の結合レベルまたは活性レベルを、標準的な技術を使用して決定し得る。

【0167】

タンパク質をマトリックスに固定するための他の技術がまた、本発明のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。例えば、ATLAS-Xタンパク質、またはその標的分子のいずれかが、ビオチンとストレプトアビジンとの結合を利用して、固定され得る。ビオチニル化ATLAS-Xタンパク質、または標的分子は、当該分野において周知の技術を使用して、ビオチン-NHS（N-ヒドロキシスクシンイミド）から調製され得（例えば、ビオチニル化キット、Pierce Chemicals、Rockford、Ill.）、そしてストレプトアビジンで被覆した96ウェルのプレート（Pierce Chemical）のウェルに固定され得る。あるいは、ATLAS-Xタンパク質、または標的分子と反応性であるがATLAS-Xタンパク質のその標的分子への結合を妨害しない抗体が、そのプレートのウェルに誘導体化され得、そして結合していない標的またはATLAS-Xタンパク質が、抗体の結合によってウェル内にトラップされ得る。このような複合体を検出するための方法には、GST固定複合体に関しての上記のものに加えて、ATLAS-Xタンパク質または標的分子と反応性の抗体を使用する、複合体の免疫検出、ならびにATLAS-Xタンパク質、または標的分子に関する酵素活性の検出に依存する酵素結合アッセイが挙げられる。

【0168】

別の実施形態において、ATLAS-Xタンパク質発現のモジュレーターは、細胞を候補化合物と接触させ、そして細胞中のATLAS-X mRNAまたはタンパク質の発現を決定する方法において同定される。候補化合物の存在下での

ATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現レベルは、候補化合物の非存在下でのATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現レベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づいて、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質発現のモジュレーターとして同定され得る。例えば、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現が候補化合物の非存在下より、その存在下における方が大きい(すなわち、統計的に有意に大きい)場合、この候補化合物は、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現の刺激物質として同定される。あるいは、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現が候補化合物の非存在下よりその存在下の方が少ない(統計的に有意に少ない)場合、この候補化合物は、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現のインヒビターとして同定される。細胞中のATLAS - X mRNAまたはタンパク質の発現レベルは、ATLAS - X mRNAまたはタンパク質を検出するために本明細書中に記載の方法によって決定され得る。

【0169】

本発明のなお別の局面において、ATLAS - Xタンパク質は、ツーハイブリッドアッセイまたはスリーハイブリッドアッセイにおいて「ベイトタンパク質」として使用されて(例えば、米国特許第5,283,317号; Zervosら(1993) Cell 72:223-232; Maduraら、1993 J. Biol. Chem. 268:12046-12054; Bartelら、1993 Biotechniques 14:920-924; Iwabuchiら、1993 Oncogene 8:1693-1696; およびBrent WO94/10300を参照のこと)、ATLAS - X(「ATLAS - X結合タンパク質」または「ATLAS - X - bp」)に結合するか、またはこれと相互作用し、そしてATLAS - X活性を調節する他のタンパク質を同定し得る。このようなATLAS - X結合タンパク質はまた、例えば、ATLAS - X経路の上流または下流エレメントとしてATLAS - Xタンパク質によるシグナル伝達に関与するようである。

【0170】

ツーハイブリッドシステムは、分離可能なDNA結合ドメインおよび活性化ド

メインからなる、大部分の転写因子のモジュールの性質に基づく。簡潔には、このアッセイは、2つの異なるDNA構築物を利用する。一方の構築物においては、ATLAS-Xをコードする遺伝子が公知の転写因子（例えば、GAL-4）のDNA結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。他方の構築物においては、DNA配列のライブラリー由来の、未同定タンパク質（「プレイ」または「サンプル」）をコードするDNA配列が、公知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「ベイト」および「プレイ」タンパク質がインビボで相互作用して、ATLAS-X依存性複合体を形成し得る場合、この転写因子のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインは、非常に近くにある。近位にあることにより、転写因子に応答性の転写調節部位に作動可能に連結されたレポーター遺伝子（例えば、LacZ）の転写を可能にする。レポーター遺伝子の発現が検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーは、単離され得、そしてATLAS-Xと相互作用するタンパク質をコードするクローニングされた遺伝子を得るために使用され得る。

【0171】

本発明はさらに、上記のスクリーニングアッセイにより同定される新規な薬剤および本明細書中に記載されるような処置のためのこの薬剤の使用に関する。

【0172】

（検出アッセイ）

本明細書中で同定されるcDNA配列の部分またはフラグメント（および対応する完全遺伝子配列）は、ポリヌクレオチド試薬として多くの方法で使用され得る。例えば、これらの配列は、(i)それぞれの遺伝子を染色体上にマッピングし；それによって遺伝病に関連する遺伝子領域を位置決めする；そして(ii)微小な生物学的サンプルから個体を同定する（組織型決定）；そして(iii)生物学的サンプルの法医学的同定の補助のために使用され得る。これらの用途のいくつかは、以下の小節で記載される。

【0173】

（染色体マッピング）

一旦、遺伝子の配列（または配列の部分）が単離されると、この配列は、染色

体上の遺伝子の位置をマッピングするために使用され得る。このプロセスは、染色体マッピングとよばれる。従って、本明細書中に記載される、ATLAS-Xの配列の部分またはフラグメントは、それぞれ、染色体上のATLAS-Xの遺伝子の位置をマッピングするために使用され得る。染色体に対するATLAS-Xの配列のマッピングは、これらの配列と疾患に関連する遺伝子とを関連付ける最初の重要な工程である。

【0174】

手短には、ATLAS-Xの遺伝子は、ATLAS-Xの配列からPCRプライマー（好ましくは15～25bpの長さ）を調製することによって染色体にマッピングされ得る。ATLAS-Xの配列のコンピュータ分析は、ゲノムDNA中の1つより多いエキソン（従って、増幅プロセスを複雑にする）に及ばないプライマーを素早く選択するために使用され得る。次いで、これらのプライマーは、個々のヒト染色体を含む体細胞ハイブリッドのPCRスクリーニングのために使用され得る。ATLAS-X配列に対応するヒト遺伝子を含むこれらのハイブリッドのみが、増幅されたフラグメントを産生する。

【0175】

体細胞ハイブリッドは、異なる哺乳動物（例えば、ヒトおよびマウス細胞）由来の体細胞を融合することによって調製される。ヒトおよびマウス細胞のハイブリッドが増殖および分裂する場合、これらは次第に、ランダムな順序でヒト染色体を喪失するが、マウスの染色体を保持する。特定の酵素を欠くのでマウス細胞は増殖し得ないが、ヒト細胞は増殖し得る媒地を使用することによって、必要とされる酵素をコードする遺伝子を含む1つのヒト染色体が保持される。種々の媒地を使用することによって、ハイブリッド細胞株のパネルが確立され得る。パネルにおける各細胞株は、単一のヒト染色体または少数のヒト染色体のいずれか、およびマウス染色体の全セットを含み、特定のヒト染色体に対する個々の遺伝子の容易なマッピングを可能にする。（D'Eustachioら、(1983) Science 220:919-924）。ヒト染色体のフラグメントのみを含む体細胞ハイブリッドはまた、転座および欠失を有するヒト染色体を使用することによって産生され得る。

【0176】

体細胞ハイブリッドのPCRマッピングは、特定の配列を特定の染色体に割り当てるための素早い手順である。単一のサーマルサイクラー (thermal cycler) を使用して、1日当たり、3個以上の配列が割り当てられ得る。オリゴヌクレオチドプライマーを設計するために、ATLAS-Xの配列を使用して、特定の染色体由来のフラグメントのパネルを用いて、副局在 (sublocalization) が達成され得る。

【0177】

DNA配列の中期染色体スプレッド (spread) に対する蛍光インサイチュハイブリダイゼーション (FISH) は、さらに、一工程で正確な染色体位置を提供するために使用され得る。染色体スプレッドは、紡錘体を破壊するコルセミドのような化合物によって中期で分裂がブロックされた細胞を使用して作製され得る。染色体は、トリプシンで手短かに処理され、次いで、Giemsaで染色される。明るいおよび暗いバンドのパターンが各染色体上で生成し、その結果、染色体が個々に同定され得る。このFISH技術は、500または600個の塩基ほどの長さのDNA配列を用いて使用され得る。しかし、1,000個の塩基よりも大きいクローンは、簡単な検出に十分なシグナル強度を有する独特の染色体位置に結合する可能性がより高い。好ましくは、1,000個の塩基、そしてより好ましくは、2,000個の塩基は、合理的な時間の量で良好な結果を得るのに十分である。この技術の総説については、Vermaら、HUMAN CHROMOSOMES: A MANUAL OF BASIC TECHNIQUES (Pergamon Press, New York 1988) を参照のこと。

【0178】

染色体マッピングのための試薬は、単一の染色体またはその染色体上の単一の部位をマークするために個々に使用され得るか、あるいは試薬のパネルが複数の部位および/または複数の染色体をマークするために使用され得る。実際、遺伝子の非コード領域に対応する試薬が、マッピングの目的のために好ましい。コード配列は、遺伝子ファミリー内でより保存されているようであり、それゆえ染色

体マッピングの間、クロスハイブリダイゼーションの機会が増加する。

【0179】

一旦、配列が正確な染色体位置にマッピングされると、染色体上の配列の物理的位置が遺伝子マップデータと相関され得る。このようなデータは、例えば、Johns Hopkins University Welch Medical Libraryからオンラインで入手可能な、McKusick、MENDELIAN INHERITANCE IN MANに見出される。次いで、同じ染色体領域にマッピングされる、遺伝子と疾患との間の関係は、連鎖分析（物理的に隣接する遺伝子の同時遺伝性）によって同定され得、例えば、Egelandら（1987）Nature、325：783-787に記載される。

【0180】

さらに、ATLAS-Xの遺伝子と関連する疾患に感染した個体と感染していない個体との間のDNA配列における差が決定され得る。変異がいくらかのまたは全ての感染した個体において観測されるが、感染していないいずれの個体においても観測されない場合、この変異は、特定の疾患の原因因子であるようである。感染した個体と感染していない個体との比較は、一般的に、まず、染色体スプレッドから可視であるかまたはそのDNA配列に基づくPCRを使用して検出可能な欠失または転座のような、染色体における構造的変化を探ることを包含する。最終的に、幾人かの個体からの遺伝子の完全な配列決定が、変異の存在を確認するため、そして多型性由来の変異を区別するために実施され得る。

【0181】

（組織型決定（tissue typing））

本発明のATLAS-X配列はまた、わずかな生物学的サンプルから個体を識別するために使用され得る。この技術において、個体のゲノムDNAは、1つ以上の制限酵素で消化され、そして同定のために独特のバンドを生成するためにサザンブロット上でプローブされる。本発明の配列は、RFLP（米国特許第5,272,057号に記載の「制限フラグメント長多型」）のためのさらなるDNAマーカーとして有用である。

【0182】

さらに、本発明の配列を用いて、個体のゲノムの選択された部分について実際の塩基ごとにDNA配列を決定する代替的技術を提供し得る。従って、本明細書中に記載のATLAS-X配列を用いて、配列の5'末端および3'末端から2つのPCRプライマーを調製し得る。次いで、これらのプライマーを使用して、個体のDNAを増幅し得、引き続いて、配列決定し得る。

【0183】

この様式で調製された個体由来の対応するDNA配列のパネルは、各個体が、対立遺伝子差異に起因するこのようなDNA配列の独特のセットを有するので、唯一の個体識別を提供し得る。本発明の配列は、個体由来および組織由来の配列のこのような識別を得るために使用され得る。本発明のATLAS-X配列は、ヒトゲノムの部分を独特に表す。対立遺伝子変異は、これらの配列のコード領域においてある程度生じ、そして非コード領域においてより大きな程度に生じる。個々のヒト間での対立遺伝子変異は、各500塩基につき約1回の頻度で生じると見積られる。対立遺伝子変異の多さは、制限フラグメント長多型(RFLP)を含む単一ヌクレオチド多型(SNP)に起因する。

【0184】

本明細書中で記載の配列の各々は、ある程度、標準物質(これに対して個体からのDNAが識別の目的で比較され得る)として使用され得る。より多くの多型が非コード領域で生じるので、個体を区別するために、それほど多くの配列が必要であるわけではない。配列番号1、3、5または7の非コード配列は、おそらく10~1,000プライマーのパネルを用いてポジティブな個体識別を不自由なく提供し得る。これらのプライマーは、各々が100塩基の増幅された非コード配列を生じる。推定コード配列(例えば、配列番号1のヌクレオチド1~2586、配列番号3のヌクレオチド1~5553、配列番号5のヌクレオチド98~904、または配列番号7のヌクレオチド1~1074、における配列)が使用される場合、ポジティブな個体識別に関するプライマーのより適切な数は、500~2,000である。

【0185】

(予測医療)

本発明はまた、診断アッセイ、予後アッセイ、薬理ゲノム (p h a r m a c o g e n o m i c s) およびモニタリング臨床試験が、予後 (予測) の目的に使用され、これによって個体を予防的に処置する、予測医療の分野に関する。従って、本発明の1つの局面は、A T L A S - Xタンパク質および/または核酸の発現、ならびにA T L A S - Xの活性を、生物学的サンプル (例えば、血液、血清、細胞、組織) の関連で決定し、これによって、異常なA T L A S - Xの発現または活性に関連して、個体が疾患または障害に罹患するかどうか、あるいは障害を発症するリスクがあるかどうかを決定するための診断アッセイに関する。本発明はまた、個体が、A T L A S - Xのタンパク質、核酸の発現または活性と関連した障害を発症するリスクがあるかどうかを決定するための予後的 (または予測的) アッセイを提供する。例えば、A T L A S - X遺伝子における変異が、生物学的サンプルにおいてアッセイされ得る。このようなアッセイは、予後的または予測的な目的に使用され、これによってA T L A S - Xのタンパク質、核酸の発現または活性によって特徴付けられるかまたはそれに関連した障害の発病の前に個体を予防的に処置し得る。

【 0 1 8 6 】

本発明の別の局面は、個体におけるA T L A S - Xタンパク質、核酸の発現または活性を決定するための方法を提供し、これによって、その個体についての適切な治療的または予防的因子 (本明細書において「薬理ゲノム」とよばれる) を選択する。薬理ゲノムは、個体の遺伝型 (例えば、特定の因子に対して応答する個体の能力を決定するために試験された個体の遺伝型) に基づいた、個体の治療的または予防的処置のための因子 (例えば、薬物) の選択を可能にする。

【 0 1 8 7 】

本発明のなお別の局面は、臨床試験におけるA T L A S - Xの発現または活性に対する因子 (例えば、薬剤、化合物) の影響をモニタリングすることに関する。

【 0 1 8 8 】

これらおよび他の因子は、以下の節でさらに詳細に記載される。

【 0 1 8 9 】

(診断アッセイ)

生物学的サンプルにおけるATLAS-Xの存在または非存在を検出するための例示的な方法は、試験被験体から生物学的サンプルを得る工程、およびその生物学的サンプルをATLAS-Xタンパク質またはATLAS-Xタンパク質をコードする核酸(例えば、mRNA、ゲノムDNA)を検出し得る化合物もしくは薬剤とを接触させ、その結果、ATLAS-Xの存在が、その生物学的サンプルにおいて検出される、工程を包含する。ATLAS-XのmRNAまたはゲノムDNAを検出するための薬剤は、ATLAS-XのmRNAまたはゲノムDNAにハイブリダイズし得る、標識された核酸プローブである。この核酸プローブは、例えば、全長のATLAS-X核酸(例えば、配列番号1、3、5、7またはその部分の核酸(例えば、少なくとも、15、30、50、100、250もしくは500ヌクレオチド長のオリゴヌクレオチドであり、そしてストリンジェントな条件下でATLAS-XのmRNAまたはゲノムDNAと特異的にハイブリダイズするに十分である核酸))であり得る。本発明の診断アッセイにおける使用のための他の適切なプローブは本明細書中に記載される。

【0190】

ATLAS-Xタンパク質を検出するための1つの薬剤は、ATLAS-Xタンパク質と結合し得る抗体、好ましくは、検出可能な標識を有する抗体である。抗体は、ポリクローナルであり得るか、またはより好ましくはモノクローナル抗体であり得る。インタクトな抗体またはそのフラグメント(例えば、Fabまたは $F(ab')_2$)が使用され得る。用語「標識(された)」とは、プローブまたは抗体に関して、検出可能な物質をそのプローブもしくは抗体にカップリングさせる(すなわち、物理的に連結する)ことによって、そのプローブまたは抗体を直接標識すること、ならびに、直接標識される別の試薬との反応性によって、そのプローブもしくは抗体を間接的に標識をすることを包含することが意図される。間接的な標識の例としては、蛍光標識された二次抗体を用いる一次抗体の検出、および蛍光標識されたストレプトアビジンを用いて検出され得るようにビオチンを用いるDNAプローブの末端標識が挙げられる。用語「生物学的サンプル」とは、被験体から単離された、組織、細胞および生物学的流体ならびに被験体

に存在する組織、細胞および流体を含むことが意図される。すなわち、本発明の検出方法を用いて、生物学的サンプル中のATLAS-XのmRNA、タンパク質またはゲノムDNAを、インビトロおよびインビボで検出し得る。例えば、ATLAS-X mRNAの検出のためのインビトロ技術としては、ノーザンハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションが挙げられる。ATLAS-Xタンパク質の検出のためのインビトロ技術としては、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)、ウェスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光が挙げられる。ATLAS-XゲノムDNAを検出するためのインビトロ技術としては、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、ATLAS-Xタンパク質の検出のためのインビボ技術としては、標識された抗ATLAS-X抗体を被験体に導入することが挙げられる。例えば、その抗体は、放射性マーカーを用いて標識され得る。この被験体における放射性マーカーの存在および位置は、標準的な画像化技術によって検出され得る。

【0191】

1つの実施形態において、この生物学的サンプルは、その試験被験体からのタンパク質分子を含む。あるいは、この生物学的サンプルは、その試験被験体からのmRNA分子またはその試験被験体からのゲノムDNA分子を含み得る。好ましい生物学的サンプルは、被験体から従来的手段によって単離された末梢血白血球サンプルである。

【0192】

別の実施形態において、本方法はさらに、コントロール被験体からコントロール生物学的サンプルを得る工程、そのコントロールサンプルを、ATLAS-Xのタンパク質、mRNAもしくはゲノムDNAを検出し得る化合物または薬剤と接触させ、その結果、ATLAS-Xのタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在がその生物学的サンプルにおいて検出される、工程、およびそのコントロールサンプルにおけるATLAS-Xのタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在と、その試験サンプルにおけるATLAS-Xのタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在とを比較する工程を包含する。

【0193】

本発明はまた、生物学的サンプルにおけるA T L A S - Xの存在を検出するためのキットを包含する。例えば、このキットは、以下を備え得る：生物学的サンプルにおいてA T L A S - Xのタンパク質またはm R N Aを検出し得る、標識された化合物または薬剤；そのサンプルにおいてA T L A S - Xの量を決定するための手段；およびそのサンプルにおけるA T L A S - Xの量を標準と比較するための手段。この化合物または薬剤は、適切な容器内にパッケージングされ得る。このキットは、さらに、A T L A S - Xタンパク質または核酸を検出するためにキットを用いるための説明書を備え得る。

【0194】

(予後アッセイ)

本明細書において記載された診断方法をさらに利用して、A T L A S - Xの異常発現または異常活性に関連した疾患もしくは障害を有するか、またはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。例えば、本明細書に記載されるアッセイ（例えば、上述の診断アッセイまたは下記のアッセイ）を利用して、A T L A S - Xのタンパク質、核酸の発現または活性に関連する障害（例えば、癌、免疫系関連障害（例えば、多発性硬化症）、または線維症性障害）を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。あるいは、この予後アッセイを利用して、疾患または障害を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体を同定し得る。従って、本発明は、A T L A S - Xの異常発現または異常活性に関連する疾患もしくは障害を同定するための方法を提供する。ここで、試験サンプルは、被験体から得られ、そしてA T L A S - Xのタンパク質または核酸（例えば、m R N A、ゲノムD N A）が検出され、ここで、A T L A S - Xのタンパク質または核酸の存在は、A T L A S - Xの異常発現または異常活性に関連する疾患または障害を有するかまたはその発症の危険性を有する被験体についての診断指標である。本明細書において使用される場合「試験サンプル」とは、目的の被験体から得られた生物学的サンプルをいう。例えば、試験サンプルは、生物学的流体（例えば、血清）、細胞サンプル、または組織であり得る。

【0195】

さらに、本明細書に記載される予後アッセイを使用して、被験体に薬剤（例え

ば、アゴニスト、アンタゴニスト、ペプチド模倣物、タンパク質、ペプチド、核酸、低分子、または他の薬物候補)を投与してATLAS-Xの異常発現または異常活性に関連する疾患または障害を処置し得るか否かを、決定し得る。例えば、このような方法を使用して、被験体が障害(例えば、癌、免疫系関連障害)のための薬剤で有効に処置され得るか否かを決定し得る。従って、本発明は、ATLAS-Xの異常発現または異常活性に関連する障害についての薬剤を用いて、被験体が有効に処置され得るか否かを決定するための方法を提供する。ここで、試験サンプルが得られ、そしてATLAS-Xのタンパク質または核酸が検出される(例えば、ここで、ATLAS-Xのタンパク質または核酸の存在は、この薬剤が投与されてATLAS-Xの異常発現または異常活性に関連する障害が処置され得る被験体についての、診断指標である)。

【0196】

本発明の方法はまた、ATLAS-X遺伝子における遺伝的損傷を検出し、それによって、その損傷遺伝子を有する被験体が異常な細胞増殖および/または分化によって特徴付けられる障害についての危険性を有するか否かを決定するためにも使用され得る。種々の実施形態において、この方法は、その被験体からの細胞のサンプルにおいて、ATLAS-Xタンパク質をコードする遺伝子の統合性に影響を与える少なくとも1つの変更によって特徴付けられる遺伝的損傷の存在または非存在、あるいはATLAS-X遺伝子の誤発現を検出する工程を包含する。例えば、そのような遺伝的損傷は、以下の少なくとも1つの存在を確認することによって検出され得る：(1)ATLAS-X遺伝子からの1つ以上のヌクレオチドの欠失；(2)ATLAS-X遺伝子への1つ以上のヌクレオチドの付加；(3)ATLAS-X遺伝子の1つ以上のヌクレオチドの置換、(4)ATLAS-X遺伝子の染色体再配置；(5)ATLAS-X遺伝子のメッセンジャーRNA転写物のレベルにおける変更、(6)ATLAS-X遺伝子の異常改変(例えば、ゲノムDNAのメチル化パターンの異常改変)、(7)ATLAS-X遺伝子のメッセンジャーRNA転写物の非野生型スプライシングパターンの存在、(8)ATLAS-Xタンパク質の非野生型レベル、(9)ATLAS-X遺伝子の対立遺伝子の欠失、ならびに(10)ATLAS-Xタンパク質の不適

切な翻訳後修飾。本明細書において記載されるように、当該分野において、ATLAS-X遺伝子における損傷を検出するために使用され得る、多数の公知のアッセイ技術が存在する。好ましい生物学的サンプルは、従来手段によって被験体から単離された末梢血白血球サンプルである。しかし、有核細胞を含む任意の生物学的サンプルが使用され得、これには、例えば、頬粘膜細胞が挙げられる。

【0197】

特定の実施形態において、損傷の検出は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)(例えば、米国特許第4,683,195号および同第4,683,202号を参照のこと)(例えば、アンカーPCRまたはRACE PCR)、あるいは、連結連鎖反応(LCR)(例えば、Landegranら(1988)Science 241:1077-1080;およびNakazawaら(1994)PNAS 91:360-364を参照のこと)におけるプローブ/プライマーの使用を包含する。後者は、ATLAS-X遺伝子における点変異を検出するために特に有用であり得る)(Abravayaら, 1995 Nucl Acids Res 23:675-682を参照のこと)。この方法は、患者から細胞のサンプルを収集する工程、核酸(例えば、ゲノム、mRNAまたはその両方)をそのサンプルの細胞から単離する工程、ATLAS-Xの遺伝子に特異的にハイブリダイズする1つ以上のプライマーとその核酸サンプルとを、ATLAS-X遺伝子(存在する場合)のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件下で接触させる工程、ならびに増幅産物の存在もしくは非存在を検出する工程、またはその増幅産物のサイズを検出する工程およびその長さをコントロールサンプルと比較する工程を包含し得る。PCRおよび/またはLCRは、本明細書中に記載される変異を検出するために使用される技術のいずれかとともに予備的増幅工程として使用されることが望ましくあり得ることが予想される。

【0198】

代替的な増幅方法としては、以下が挙げられる:当業者に周知な技術を用いた、その増幅された分子の検出の前の、自己維持配列複製(Guatelliら、1990、Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878を参照のこと)、転写増幅系(Kwohら、1989、Proc.Na

tl . Acad . Sci . USA 86 : 1173 - 1177を参照のこと)、
Q レプリカーゼ (Lizardiら、1988、BioTechnology
6 : 1197を参照のこと)、または他の任意の核酸増幅方法。これらの検出
スキームは、核酸分子が非常に極少数で存在する場合に、そのような核酸分子の
検出のために特に有用である。

【0199】

代替の実施形態において、サンプル細胞からのATLAS - X遺伝子における
変異は、制限酵素切断パターンにおける変更によって同定され得る。例えば、サ
ンプルおよびコントロールのDNAが単離され、増幅され(必要に応じて)、1
つ以上の制限エンドヌクレアーゼを用いて消化され、そしてフラグメント長の大き
きさがゲル電気泳動によって決定され、そして比較される。サンプルDNAとコ
ントロールDNAとの間のフラグメント長の大きさにおける差異は、そのサンプ
ルDNAにおける変異を示す。さらに、配列特異的なリボザイムの使用(例えば
、米国特許第5,493,531号を参照のこと)を使用して、リボザイム切断
部位の発生または喪失によって特異的な変異の存在についてスコア付けし得る。

【0200】

他の実施形態において、ATLAS - Xにおける遺伝子変異は、サンプル核酸
およびコントロール核酸(例えば、DNAまたはRNA)を、数百または数千の
オリゴヌクレオチドプローブを含む高密度アレイに対してハイブリダイズさせる
ことによって同定され得る(Croninら(1996) Human Muta
tion 7 : 244 - 255 ; Kozalら(1996) Nature . Me
dicine . 2 : 753 - 759)。例えば、ATLAS - Xにおける遺伝子
変異は、Croninら(前出)に記載されるように光生成DNAプローブを含
む二次元アレイにおいて同定され得る。手短には、プローブの第一ハイブリダイ
ゼーションアレイを用いて、サンプルおよびコントロールにおける長いストレッ
チのDNAにわたって走査し、連続的に重複するプローブの線形アレイを作成す
ることによって、その配列間の塩基変化を同定し得る。この工程は、点変異の同
定を可能にする。この工程に第二のハイブリダイゼーションアレイが続き、これ
は、検出される全ての改変体または変異体に相補的な、より小さな特化されたプ

ローブアレイを用いることによる特定の変異の特徴付けを可能にする。各変異アレイは、一方が野生型遺伝子に対して相補的であり、そして他方が変異遺伝子に対して相補である並行プローブセットから構成される。

【0201】

なお別の実施形態において、当該分野で公知の種々の配列決定反応のいずれかを使用して、ATLAS-X遺伝子を直接配列決定し得、そしてサンプルATLAS-X配列と対応する野生型(コントロール)配列とを比較することによって、変異を検出し得る。配列決定反応の例としては、MaximおよびGilbert(1977)PNAS 74:560またはSanger(1977)PNAS 74:5463によって開発された技術に基づくものが挙げられる。診断アッセイを実施する場合、種々の自動化配列決定手順のいずれかを利用し得ることもまた意図される(Naeveら(1995)Biotechniques 19:448)。これらには、質量分析法による配列決定法(例えば、PCT国際公開番号WO 94/16101;Cohenら(1996)Adv Chromatogr 36:127-162;およびGriffinら(1993)Appl Biochem Biotechnol 38.:147-159を参照のこと)が含まれる。

【0202】

ATLAS-X遺伝子における変異を検出するための他の方法としては、切断剤からの保護を使用して、RNA/RNAもしくはRNA/DNAのヘテロ二重鎖に基づくミスマッチ塩基を検出する方法が挙げられる(Myersら(1985)Science 230:1242)。一般に、「ミスマッチ切断」の当該分野の技術は、野生型のATLAS-X配列を含む(標識された)RNAまたはDNAを、組織サンプルから得られた潜在的な変異体RNAまたはDNAとハイブリダイズさせることによって形成されるヘテロ二重鎖を提供する工程によって始まる。この二本鎖の二重鎖を、二重鎖の一本鎖領域(例えば、そのコントロールとサンプルの鎖との間の塩基対ミスマッチに起因して存在するもの)を切断する薬剤を用いて処理する。例えば、RNA/DNA二重鎖を、RNaseを用いて処理し得、そしてDNA/DNAハイブリッドを、そのミスマッチ領域を酵素

的に消化することに対して、S1ヌクレアーゼを用いて処理し得る。他の実施形態において、DNA/DNAまたはRNA/DNAのいずれかの二重鎖を、ミスマッチ領域を消化するために、ヒドロキシルアミンまたは四酸化オスミウム、およびピペリジンを用いて処理し得る。そのミスマッチ領域の消化後、次いで、得られた物質を変性ポリアクリルアミドゲル上で、大きさにより分離して、変異の部位を決定する。例えば、Cottonら(1988)Proc Natl Acad Sci USA 85:4397; Saleebaら(1992)Methods Enzymol 217:286-295を参照のこと。1つの実施形態において、コントロールのDNAまたはRNAは、検出のために標識され得る。

【0203】

なお別の実施形態において、ミスマッチ切断反応は、二本鎖DNAにおけるミスマッチ塩基対を認識する1つ以上のタンパク質(いわゆる「DNAミスマッチ修復」酵素)を、細胞のサンプルから得られたATLAS-X cDNAにおける点変異を検出およびマッピングするために規定された系において使用する。例えば、E. coliのmutY酵素は、G/AミスマッチでAを切断し、そしてHeLa細胞からのチミジンDNAグリコシラーゼは、G/TミスマッチでTを切断する(Hsuら(1994)Carcinogenesis 15:1657~1662)。例示的な実施形態に従って、ATLAS-X配列(例えば、野生型ATLAS-X配列)に基づくプローブは、試験細胞由来のcDNAまたは他のDNA産物にハイブリダイズされる。二重鎖は、DNAミスマッチ修復酵素を用いて処理され、そしてその切断産物(もしあれば)は、電気泳動プロトコルなどから検出され得る。例えば、米国特許第5,459,039号を参照のこと。

【0204】

他の実施形態において、電気泳動の移動度における変化は、ATLAS-X遺伝子における変異を同定するために使用される。例えば、一本鎖コンホメーション多型(SSCP)は、変異体と野生型核酸との間の電気泳動の移動度における差異を検出するために使用され得る(Oritaら(1989)Proc Na

t l Acad Sci USA : 86 : 2766、また Cotton (1993) Mutat Res 285 : 125 ~ 144 ; Hayashi (1992) Genet Anal Tech Appl 9 : 73 ~ 79 を参照のこと)。サンプルおよびコントロール ATLAS - X 核酸の一本鎖 DNA フラグメントは、変性され、そして再生される。一本鎖核酸の二次構造は、配列に従って変化し、電気泳動の移動度において得られる変化は、1つの塩基変化の検出さえも可能にする。DNA フラグメントは、標識され得るか、または標識されたプローブを用いて検出され得る。アッセイの感度は、DNA よりもむしろ、二次構造が配列中の変化に対してより感受的である RNA を使用することによって増強され得る。1つの実施形態において、本発明の方法は、ヘテロ二重鎖分析を利用して、電気泳動の移動度における変化に基づいて二本鎖のヘテロ二重鎖分子を分離する (Keenら (1991) Trends Genet 7 : 5)。

【0205】

なお別の実施形態において、一定勾配の変性剤を含有するポリアクリルアミドゲルにおける変異体または野生型フラグメントの移動は、変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) を使用してアッセイされる (Myersら (1985) Nature 313 : 495)。DGGE が分析の方法として使用される場合、DNA は、例えば、PCR により約 40 bp の高融点 GC リッチ DNA の GC クランプを付加することによって、完全には変性されないことを確実に改変される。さらなる実施形態において、温度勾配は、コントロールおよびサンプル DNA の移動度における差異を同定するために、変性剤勾配の代わりに使用される (Rosenbaum および Reissner (1987) Biophys Chem 265 : 12753)。

【0206】

点変異を検出するための他の技術の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸長。例えば、オリゴヌクレオチドプライマーは、既知の変異が中心的に配置されるように調製され得、次いで、完全なマッチが見出される場合にのみハイブリダイゼーションを許容する条件下で標的 DNA にハ

ハイブリダイズされる (Saikiら (1986) Nature 324:163); Saikiら (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86:6230)。このような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドがハイブリダイズ膜に付着され、そして標識された標的DNAとハイブリダイズされる場合に、PCR増幅された標的DNAまたは多くの異なる変異にハイブリダイズされる。

【0207】

あるいは、選択的PCR増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術は、本発明と合わせて使用され得る。特異的増幅についてのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心において(その結果、増幅は、差次的ハイブリダイゼーションに依存する)(Gibbsら(1989) Nucleic Acids Res 17:2437~2448)か、あるいは適切な条件下で mismatches が妨げられ得るかまたはポリメラーゼ伸長を減少し得る、1つのプライマーの3'の最末端で、目的の変異を保有し得る(Prossner(1993) Tibtech 11:238)。さらに、変異領域に新規な制限部位を導入することは、切断に基づく検出を行うために望ましくあり得る(Gasparinら(1992) Mol Cell Probes 6:1)。特定の実施形態において、増幅はまた、増幅用Taqリガーゼを使用して実施され得ることが予測される(Barany(1991) Proc Natl Acad Sci USA 88:189)。このような場合において、連結は、5'配列の3'末端に完全なマッチが存在する場合にのみ生じ、増幅の存在または非存在を探索することによって、特定の部位における既知の変異の存在を検出することを可能にする。

【0208】

本明細書中に記載される方法は、例えば、本明細書中に記載される少なくとも1つのプローブ核酸または抗体試薬を含む、予めパッケージングされた診断キットを利用することによって実施され得、これは、例えば、ATLAS-X遺伝子を含む疾患または疾病の症状または家族病歴を示す患者を診断するための臨床的設定において簡便に使用され得る。

【0209】

さらに、ATLAS-Xが発現される任意の細胞型または組織（好ましくは、末梢血白血球）は、本明細書中に記載される予後アッセイにおいて利用され得る。しかし、有核細胞を含む任意の生物学的サンプル（例えば、頬粘膜細胞を含む）が、使用され得る。

【0210】

（薬理ゲノム学（Pharmacogenomics））

ATLAS-X活性（例えば、ATLAS-X遺伝子発現）に対する刺激性または阻害性の影響を有する因子、すなわちモジュレーターは、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定されるように、異常なATLAS-X活性に関連する障害（例えば、癌）または免疫障害を処置（予防的または治療的に）するために個体に投与され得る。このような処置と合わせて、個体の薬理ゲノム学（すなわち、個体の遺伝子型と外来化合物または薬物に対するその個体の応答との間の関係についての研究）が、考慮され得る。治療剤の代謝における差異は、薬理的に活性な薬物の用量と血中濃度との間の関係を変更することによって、重篤な毒性または治療の失敗を導き得る。従って、個体の薬理ゲノム学は、個体の遺伝子型の考慮に基づく予防的または治療的処置のために有効な薬剤（例えば、薬物）の選択を許容する。このような薬理ゲノム学は、さらに、適切な投薬量および治療剤レジメンを決定するために使用され得る。従って、ATLAS-Xタンパク質の活性、ATLAS-X核酸の発現、あるいは個体におけるATLAS-X遺伝子の変異含量が決定されて、それによって個体の治療的または予防的処置のために適切な薬剤を選択し得る。

【0211】

薬理ゲノム学は、罹患された人における変更された薬物の性質および異常な作用に起因して、薬物に应答する臨床的に有意な遺伝性変更を扱う。例えば、Eichelbaum、Clin Exp Pharmacol Physiol, 1996, 23: 983~985およびLinder、Clin Chem, 1997, 43: 254~266を参照のこと。一般に、2つの型の薬理ゲノム学状態が、区別され得る。薬物が身体に作用する方法を変更する1つの因子として

伝達される遺伝的状态(変更された薬物作用)、または身体が薬物に作用する方法を変更する1つの因子として伝達される遺伝的状态(変更された薬物代謝)。これらの薬理ゲノム学状態は、稀な欠損としてか、または多型としてのいずれかで生じ得る。例えば、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(G6PD)欠損は、一般的な遺伝性酵素病であり、この主な臨床的合併症は、酸化剤薬物(抗マラリア剤、スルホンアミド、鎮痛薬、ニトロフラン)の摂取およびソラマメの消費後の溶血である。

【0212】

例示的な実施形態として、薬物代謝酵素の活性は、薬物作用の強度および持続期間の両方の主要な決定因子である。薬物代謝酵素(例えば、N-アセチルトランスフェラーゼ2(NAT2)およびシトクロムP450酵素CYP2D6およびCYP2C19)の遺伝的多型の発見は、幾人かの患者が予期される薬物効果を得ないか、または標準的かつ安全な用量の薬物を摂取した後に過大な薬物応答および深刻な毒性を示すことに関する説明を提供した。これらの多型は、集団において2つの表現型(高い代謝能を持つ人(extensive metabolizer)(EM)および低い代謝能を持つ人(poor metabolizer)(PM))で表現される。PMの有病率は、異なる集団の間で異なる。例えば、CYP2D6をコードする遺伝子は高度に多型であり、そしていくらかの変異がPMにおいて同定されており、この全ては機能的CYP2D6の非存在に至る。CYP2D6およびCYP2C19の低い代謝能を持つ人は、彼らが標準的な用量を受けると、かなり頻繁に過大な薬物応答および副作用を経験する。代謝産物が活性な治療的部分である場合、そのCYP2D6形成代謝産物であるモルヒネによって媒介されるコデインの鎮痛効果について実証されるように、PMは治療的応答を示さない。他の極端なものは、標準的な用量に反応しない、いわゆる超迅速な代謝能を持つ人である。最近、超迅速な代謝の基準となる分子は、CYP2D6遺伝子増幅に起因していることが同定されている。

【0213】

従って、ATLAS-Xのタンパク質の活性、ATLAS-Xの核酸の発現、あるいは個体におけるATLAS-Xの遺伝子の変異内容を決定して、それによ

って、その個体の治療的または予防的処置のために適切な薬剤を選択し得る。さらに、薬理ゲノム学の研究を使用して、個体の薬物応答性の表現型の同定に対して薬物代謝酵素をコードする多型対立遺伝子の遺伝子型を適用し得る。この知見は、用量または薬物選択に適用される場合、有害な反応または治療の失敗を回避し得、従って、被験体をA T L A S - Xの調節因子（例えば、本明細書中に記載される例示的なスクリーニングアッセイの1つによって同定される調節因子）を用いて処置する場合に治療的または予防的効率を増強し得る。

【0214】

（臨床試験中の効果のモニタリング）

A T L A S - Xの発現または活性（例えば、異常な細胞増殖および/または分化を調節する能力）に対する薬剤（例えば、薬物、化合物）の影響をモニタリングすることは、基本的な薬物スクリーニングのみならず、臨床試験にも適用され得る。例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニングアッセイによって決定される、A T L A S - Xの遺伝子発現、タンパク質レベルを増加するため、またはA T L A S - X活性を上方調節する薬剤の効力は、減少したA T L A S - Xの遺伝子発現、タンパク質レベル、または下方調節したA T L A S - Xの活性を示す被験体の臨床試験においてモニターされ得る。あるいは、スクリーニングアッセイによって決定される、A T L A S - Xの遺伝子発現、タンパク質レベルを減少、またはA T L A S - Xの活性を下方調節する薬剤の効力は、増加したA T L A S - Xの遺伝子発現、タンパク質レベル、または上方調節したA T L A S - Xの活性を示す被験体の臨床試験においてモニターされ得る。このような臨床試験において、A T L A S - Xの発現または活性、および好ましくは、例えば、細胞増殖または免疫障害に関与するような他の遺伝子が、「リードアウト（読み出し）（read out）」、すなわち、特定の免疫細胞の応答性のマーカーとして使用され得る。

【0215】

例えば、そして限定の目的ではないが、A T L A S - Xを含む遺伝子（これは、A T L A S - X活性（例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニングアッセイにおいて同定される）を調節する薬剤（例えば、化合物、薬物または低

分子)を用いる処置によって、細胞内で調節される)が、同定され得る。従って、細胞性増殖障害に対する薬剤の効果を研究するために、例えば、臨床試験において、細胞が単離され得、そしてRNAが調製され得、そしてATLAS-Xおよびこの障害に関与する他の遺伝子の発現のレベルについて分析され得る。遺伝子発現のレベル(すなわち、遺伝子発現パターン)は、本明細書中に記載されるように、ノーザンブロット分析もしくはRT-PCRによるか、あるいは産生されるタンパク質の量を測定することによるか、本明細書中に記載されるような方法の1つによるか、あるいはATLAS-Xまたは他の遺伝子の活性のレベルを測定することによって、定量され得る。この様式で、この遺伝子発現パターンは、この薬剤に対する細胞の生理学的応答の指標であるマーカーとして作用し得る。従って、この応答状態は、この薬剤を用いる個体の処置の前、および処置の間の種々の時点で、決定され得る。

【0216】

1つの実施形態において、本発明は、薬剤(例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、タンパク質、ペプチド、ペプチド模倣物、核酸、低分子、または本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定される他の薬物候補物)を用いる、被験体の処置の効力をモニタリングするための方法を提供し、これは、以下の工程を包含する:(i)薬剤の投与の前に、被験体から投与前サンプルを得る工程;(ii)この投与前サンプルにおいて、ATLAS-Xのタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現のレベルを検出する工程;(iii)この被験体から1つ以上の投与後サンプルを得る工程;(iv)この投与後サンプルにおいて、ATLAS-Xのタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現または活性のレベルを検出する工程;(v)この投与前サンプルにおけるATLAS-Xのタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現または活性のレベルを、この投与後サンプルにおけるATLAS-Xのタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現または活性のレベルと比較する工程;ならびに(vi)従って、この被験体に対する薬剤の投与を変更する工程。例えば、この薬剤の増加した投与は、検出されるよりも高いレベルにATLAS-Xの発現または活性を増加することが(すなわち、この薬剤の効力を増加すること)望ましくあり

得る。あるいは、この薬剤の減少した投与は、検出されるよりも低いレベルにA T L A S - Xの発現または活性を減少すること（すなわち、この薬剤の効力を減少すること）が望ましくあり得る。

【0217】

（処置方法）

本発明は、異常なA T L A S - Xの発現または活性に関連する障害の危険性のある（または感受性）か、またはこの障害を有する被験体を処置する予防的および治療的の両方の方法を提供する。

【0218】

（障害）

（その疾患または障害に罹患していない被験体と比較して）増加したレベルまたは生物学的活性によって特徴付けられる疾患および障害は、活性を拮抗する（すなわち、低減または阻害する）治療剤を用いて処置され得る。活性を拮抗する治療剤は、治療的または予防的な様式で、投与され得る。利用され得る治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：（i）上記ペプチド、またはそのアナログ、誘導体、フラグメントもしくはホモログ；（ii）上記ペプチドに対する抗体；（iii）上記ペプチドをコードする核酸；（iv）相同組換えによって上記ペプチドの内因性機能を「ロックアウトする」ために利用される、アンチセンス核酸および「機能不全性」である（すなわち、上記ペプチドに対するコード配列のコード配列内の異種挿入に起因する）核酸の投与（例えば、Capecchi、1989、Science 244：1288～1292を参照のこと）；または（v）上記ペプチドとその結合パートナーとの間の相互作用を変化させる、調節因子（すなわち、インヒビター、アゴニストおよびアンタゴニスト（本発明のさらなるペプチド模倣物または本発明のペプチドに対して特異的な抗体を含む））。

【0219】

（その疾患または障害に罹患していない被験体と比較して）減少したレベルまたは生物学的活性によって特徴付けられる疾患および障害は、活性を増加させる（すなわち、活性に対するアゴニストである）治療剤を用いて処置され得る。活

性を上方調節する治療剤は、治療的または予防的な様式で、投与され得る。利用され得る治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：上記ペプチド、またはそのアナログ、誘導体、フラグメントもしくはホモログ；あるいはバイオアベイラビリティを増加させるアゴニスト。

【0220】

増加したレベルまたは減少したレベルは、ペプチドおよび/またはRNAを定量することによって、容易に検出され得る。この定量は、患者の組織サンプルを（例えば、生検組織から）入手し、そしてそのサンプルを、その発現したペプチド（または上記ペプチドのmRNA）のRNAレベルまたはペプチドレベル、構造および/または活性をインビトロでアッセイすることによる。当該分野において周知の方法としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イムノアッセイ（例えば、ウェスタンブロット分析、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）ポリアクリルアミドゲル電気泳動が後に続く免疫沈降、免疫細胞化学などによる）および/またはmRNAの発現を検出するためのハイブリダイゼーションアッセイ（例えば、ノーザンアッセイ、ドットブロット、インサイチュハイブリダイゼーションなど）。

【0221】

（予防的方法）

1つの局面において、本発明は、被験体において異常なATLAS-Xの発現または活性と関連する疾患または状態を、ATLAS-Xの発現または少なくとも1つのATLAS-X活性を調節する薬剤をこの被験体に投与することによって予防するための方法を提供する。異常なATLAS-Xの発現または活性によって引き起こされるかまたはこれらに起因する、疾患にかかる危険がある被験体は、例えば、本明細書中に記載の診断アッセイまたは予後アッセイのいずれか、またはそれらの組み合わせによって、同定され得る。予防薬剤の投与は、疾患または障害が予防されるか、あるいはその進行を遅らせられるように、このATLAS-X異常の特徴である症状の発現の前に行い得る。このATLAS-X異常の型に依存して、例えば、ATLAS-Xアゴニスト薬剤またはATLAS-Xアンタゴニスト薬剤が、その被験体を処置するために使用され得る。その適切な

薬剤は、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイに基づいて決定され得る。

本発明の予防方法は、以下の小区分において、さらに議論される。

【0222】

(治療方法)

本発明の別の局面は、治療目的のためにA T L A S - Xの発現または活性を調節する方法に関する。本発明の調節方法は、細胞を、その細胞に関するA T L A S - Xタンパク質活性の活性のうちの1つ以上を調節する薬剤と接触させる工程を包含する。A T L A S - Xタンパク質活性を調節する薬剤は、核酸またはタンパク質、A T L A S - Xタンパク質の天然に存在する同族リガンド、ペプチド、A T L A S - Xペプチド模倣物、または他の低分子のような、本明細書中に記載されるような薬剤であり得る。1つの実施形態において、この薬剤は、A T L A S - Xタンパク質活性のうちの1つ以上を刺激する。このような刺激薬剤の例としては、活性なA T L A S - Xタンパク質、およびその細胞に導入されたA T L A S - Xをコードする核酸分子が挙げられる。別の実施形態において、この薬剤は、A T L A S - Xタンパク質活性のうちの1つ以上を阻害する。このような阻害薬剤の例としては、アンチセンスA T L A S - X核酸分子、および抗A T L A S - X抗体が挙げられる。これらの調節方法は、インビトロで(例えば、その薬剤とともにその細胞を培養することによって)、あるいはインビボで(例えば、被験体にその薬剤を投与することによって)実施され得る。このように、本発明は、A T L A S - Xのタンパク質または核酸分子の、異常な発現または異常な活性によって特徴付けられる、疾患または障害に罹患した個体を処置する方法を提供する。1つの実施形態において、この方法は、A T L A S - Xの発現または活性を調節する(例えば、上方調節または下方調節する)薬剤(例えば、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイによって同定される薬剤)あるいはそのような薬剤の組み合わせを投与する工程を包含する。別の実施形態において、この方法は、A T L A S - Xのタンパク質または核酸分子を、低減したかまたは異常な、A T L A S - Xの発現または活性を補償するための治療として、投与する工程を包含する。

【0223】

A T L A S - X 活性の刺激は、A T L A S - X が異常に下方調節されている状況、および/またはA T L A S - X 活性の増加が有益な効果を有するようである状況において、望ましい。このような状況の1つの例は、被験体が、異常な細胞増殖および/または細胞分化によって特徴付けられる障害（例えば、癌または免疫関連障害）を有する場合である。このような状況の別の例は、被験体が妊娠疾患（例えば、プレクランプシア（preclampsia））を有する場合である。

【0224】

（治療剤の生物学的効果の決定）

本発明の種々の実施形態において、適切なインビトロまたはインビボアッセイを行って、特定の治療剤の効果およびその投与が罹患組織の処置を示すか否かを決定する。

【0225】

種々の特定の実施形態において、インビトロアッセイが患者の障害に關与する代表的な細胞型で行われ、所定の治療剤がこの細胞型に対して所望の効果を発揮するか否かを決定し得る。治療において使用する化合物は、ヒト被験体において試験する前に適切な動物モデル系において試験され得る。これらの動物モデル系としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ラット、マウス、ニワトリ、ウシ、サル、ウサギなど。同様に、インビボ試験については、当該分野で公知の任意の動物モデル系が、ヒト被験体に対する投与の前に使用され得る。

【0226】

（悪性疾患）

本発明の治療剤は、細胞の過剰増殖および/または細胞増殖の制御の欠損（例えば、癌、悪性疾患および腫瘍）に關連する疾患または障害の治療的処置または予防的処置において有用であり得る。そのような過剰増殖障害の総説について、例えば、Fishmanら、1985、MEDICINE、第2版、J. B. Lippincott Co.、Philadelphia、PAを参照のこと。

【0227】

本発明の治療剤を、悪性疾患および關連する障害の処置または予防における効

力について、当該分野内において公知の任意の方法によってアッセイし得る。そのようなアッセイとしては、形質転換された細胞または患者の腫瘍由来の細胞を利用するインビトロアッセイ、ならびに癌または悪性疾患の動物モデルを使用するインビボアッセイが挙げられるが、これらに限定されない。可能性のある有効な治療剤は、例えば、コントロールと比較して、培養物中での腫瘍由来細胞または形質転換細胞の増殖を阻害するか、または動物モデルにおいて腫瘍の後退を生じる治療剤である。

【0228】

本発明の実施において、一旦、悪性疾患または癌が、活性を調節すること（すなわち、阻害するか、アンタゴナイズするか、またはアゴナイズする）による処置に対して感受性であることが示されると、引き続いて、その癌または悪性疾患が、タンパク質機能を調節するように作用する治療剤の投与によって処置または予防され得る。

【0229】

（前悪性状態）

癌または悪性疾患の治療または予防処置において有効な本発明の治療剤はまた、前悪性状態の処置および/または前悪性から新生物状態もしくは悪性疾患状態への進行を防ぐための処置のために投与され得る。そのような予防的用途または治療的用途が、先行する新生物または癌への進行が知られているか、またはそれが疑われる状態（特に、過形成、化生、または最も特に、異形成からなる非新生物細胞増殖が生じた場合）において、示される。そのような異常な細胞増殖の総説について、例えば、RobbinsおよびAngel, 1976、BASIC PATHOLOGY、第2版、W.B. Saunders Co., Philadelphia、PAを参照のこと。

【0230】

過形成は、細胞の構造または機能における有意な変化なしに、組織または器官における細胞数の増加を含む、制御された細胞の増殖の形態である。例えば、子宮内膜の過形成は、しばしば子宮内膜癌に進行することが実証されている。化生は、成熟した細胞または十分に分化した細胞の1つの型が、成熟した細胞の別の

型に置換する、制御された細胞増殖の形態である。化生は、上皮組織細胞または結合組織細胞において生じ得る。異形成は、一般に癌の前駆体であると考えられ、そして上皮において主に見出される。異形成は、非新生物細胞増殖の最も無秩序な形態であり、個々の細胞の均一性および細胞の構築上の配向の損失を含む。異形成は、慢性の刺激または炎症が存在する場所で特徴的に生じ、そしてしばしば、頸部、気道、口腔、および胆嚢において見出される。

【0231】

あるいは、または過形成、化生、または異形成として特徴付けられる異常な細胞増殖の存在に加えて、患者由来の細胞サンプル内で、インビボまたはインビトロのいずれかにおいて示される形質転換表現型または悪性疾患表現型の1つ以上の特徴の存在が、上記のタンパク質の活性を調節する能力を有する治療剤の予防的/治療的投与の望ましさの指標である。形質転換された表現型の特徴としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：(i)形態学的変化；(ii)よりゆるい、下層への付着；(iii)細胞間接触阻止の喪失；(iv)足場依存性の喪失；(v)プロテアーゼ放出；(vi)増加した糖輸送；(vii)減少した血清要求性；(viii)胎児抗原の発現；(ix)250kDa細胞表面タンパク質の消滅など。例えば、Richardsら1986、MOLECULAR PATHOLOGY、W.B.Saunders Co、Philadelphia、PAを参照のこと。

【0232】

本発明の特定の実施形態において、悪性疾患についての以下の1つ以上の素因を示す患者が、治療剤の有効量の投与によって処置される：(i)悪性疾患に関連する染色体転座（例えば、慢性骨髄性白血病についてのフィラデルフィア染色体（bcr/abl）および濾胞性リンパ腫についてのt(14;18)など）；(ii)家族性ポリープ症またはガードナー症候群（結腸癌の可能性のある前兆）；(iii)未確認の重要性の単一クローン性高ガンマグロブリン血症（多発性骨髄腫の可能性のある前駆体）；ならびに(vi)メンデル（遺伝子）遺伝パターンを示す癌または前癌疾患（例えば、結腸の家族性ポリープ症、ガードナー症候群、遺伝性外骨腫症、多発性内分泌腺腫症（polyendocrine

adenomatosis)、ポイツ-ジェガーズ症候群、フォン・レックリングハウゼン病の神経線維腫症、アミロイド産生および褐色細胞腫をともなう甲状腺髄様癌 (medullary thyroid carcinoma)、網膜芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、皮膚の黒色癌、眼内の黒色癌、色素性乾皮症、毛細血管拡張性運動失調、チェディアック-東症候群、白子症、ファンコーニ再生不良性貧血およびブルーム症候群) を有する人の一親等。

【0233】

別の実施形態において、本発明の治療剤が、ヒト患者に投与されて、乳癌、結腸癌、肺癌、膵臓癌、または子宮癌、あるいは黒色腫または肉腫の進行を防ぐ。

【0234】

(過剰増殖性障害および異常増殖性 (dysproliferative) 障害)

本発明の1つの実施形態において、治療剤が、過剰増殖性障害または良性の異常増殖性障害の治療的処置または予防的処置において投与される。過剰増殖性疾患または障害の処置または予防における本発明の治療剤の効力が、当該分野において公知の任意の方法によってアッセイされ得る。そのようなアッセイとしては、インビトロの細胞増殖アッセイ、過剰増殖性疾患または障害の動物モデルを使用するインビトロまたはインビボアッセイなどが挙げられる。可能性のある効果的な治療剤は、例えば、コントロールとの比較において、培養物中の細胞増殖を促進し得るか、あるいは動物モデルにおける増殖または細胞増殖を生じ得る。

【0235】

本発明の特定の実施形態は、肝臓の肝硬変 (癒痕が、通常肝臓再生プロセスを上回る状態) ; 癒痕プロセスが通常再生を妨げる、皮膚の形状を損傷することを生じるケロイド (過形成性癒痕) 形成の処置 ; 乾癬 (皮膚の過剰な増殖および適切な細胞運命の決定の遅延によって特徴付けられる一般的な皮膚の状態) ; 良性腫瘍 ; 線維性嚢状態および組織肥厚 (例えば、良性膵臓肥厚) の処置または予防に関する。

【0236】

(神経変性障害)

A T L A S - Xタンパク質は、細胞成熟の脱調節およびアポトーシス（この両方が神経変性疾患の特徴である）に関係し得る。従って、本発明の治療剤（限定されることはないが、特に上記のタンパク質の活性を調節（または供給）する治療剤）が、神経変性疾患の処置または予防において効果的であり得る。神経変性障害に關与する上記のタンパク質の活性を調節する本発明の治療剤を、そのような神経変性疾患および障害を処置または予防することにおける効力について、当該分野において公知の任意の方法によってアッセイし得る。そのようなアッセイとしては、調節された細胞成熟もしくはアポトーシスの阻害についてのインビトロアッセイ、または神経変性疾患または障害の動物モデルを使用するインビボアッセイ、あるいは以下に記載する任意のアッセイが挙げられる。可能性のある効果的な治療剤は、例えば限定されないが、コントロールと比較して、調節された細胞成熟を促進し、培養物中の細胞アポトーシスを防ぎ、あるいは動物モデルにおける神経変性を減少する。

【0237】

一旦、神経変性疾患または障害が、調節活性による処置に対して感受性であることが示されると、その神経変性疾患または障害が、活性を調節する治療剤の投与によって処置または予防され得る。そのような疾患としては、加齢に關与する全ての変性性障害（特に、変形性関節症および神経変性障害）が挙げられる。

【0238】

（器官移植に關連する障害）

A T L A S - Xは、器官移植に關連する障害（特に、限定されないが、器官拒絶反応）に關係し得る。本発明の治療剤（特に、活性を調節（または供給）する治療剤）は、器官移植に關連する疾患または障害の処置または予防において効果的であり得る。本発明の治療剤（特に、上記タンパク質のレベルまたは活性を調節する治療剤）は、このような器官移植に關連する疾患および障害の処置または予防における効力について、当該分野で公知の任意の方法によってアッセイされ得る。このようなアッセイとしては、下記のような細胞培養モデルを使用するインビトロアッセイ、または器官移植に關連する疾患および障害の動物モデルを使用するインビボアッセイが挙げられ、例えば、以下を参照のこと。潜在的に効果

的な治療剤は、例えば、限定されないが、コントロールに対して比較して、動物モデルにおける免疫拒絶応答を減少する。

【0239】

従って、一旦、器官移植に関連する疾患および障害が、活性の調節による処置に対して感受性であることが示されると、このような疾患または障害は、活性を調節する治療剤の投与によって処置または予防され得る。

【0240】

(心臓血管疾患)

A T L A S - X は、アテローム性動脈硬化症のプラーク形成を含む、心臓血管障害に関係し得る。心臓血管疾患(脳血栓症または脳出血を含む)、虚血性心疾患または虚血性腎疾患、末梢血管疾患、または他の主要な血管の血栓症、および他の疾患(真性糖尿病、高血圧、甲状腺機能不全、コレステロールエステル貯蔵病、全身性エリテマトーデス、ホモシステイン症(homocysteinemia)、および家族性のタンパク質または脂質プロセッシング疾患などを含む)のような疾患は、アテローム性動脈硬化症に直接的または間接的のいずれかで関連する。従って、本発明の治療剤(特に、活性または形成を調節(または供給)する治療剤)は、アテローム性動脈硬化症に関連する疾患または障害の処置または予防に有効であり得る。本発明の治療剤(特に、レベルまたは活性を調節する治療剤)は、このような疾患および障害の処置または予防における効力について、当該分野で公知の任意の方法(以下に記載の方法を含む)によってアッセイされ得る。

【0241】

広範な動物モデルおよび細胞培養モデルが、アテローム性動脈硬化症に関与するプロセスについて存在する。動物モデルの限定的かつ非排他的な列挙としては、以下が挙げられる: 早発性アテローム性動脈硬化症についてのノックアウトマウス(KurabayashiおよびYazaki, 1996, Int. Angiol. 15: 187-194)、アテローム動脈硬化症のトランスジェニックマウスモデル(Kappelら, 1994, FASEB J. 8: 583-592)、動物モデルのアンチセンスオリゴヌクレオチド処置(Callow, 19

95、Curr. Opin. Cardiol. 10:569-576)、アテローム性動脈硬化症についてのトランスジェニックウサギモデル(Taylor, 1997, Ann. N. Y. Acad. Sci. 811:146-152)、高コレステロール血症動物モデル(Rosenfeld, 1996, Diabetes Res. Clin. Pract. 30(補遺):1-11)、高脂血症マウス(Paigenら、1994、Curr. Opin. Lipidol. 5:258-264)、および動物におけるリポキシゲナーゼの阻害(Sigalら、1994、Ann. N. Y. Acad. Sci. 714:211-224)。さらに、インビトロ細胞モデルとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:低密度リポタンパク質に曝露された単球(Frostegardら、1996、Atherosclerosis 121:93-103)、クローン化された血管平滑筋細胞(Suttlesら、1995、Exp. Cell Res. 218:331-338)、内皮細胞由来の化学誘引物質に曝されたT細胞(Katzら、1994、J. Leukoc. Biol. 55:567-573)、培養されたヒト大動脈内皮細胞(Farberら、1992、Am. J. Physiol. 262:H1088-1085)、および泡沫細胞培養物(Libbyら、1996、Curr Opin Lipidol 7:330-335)。潜在的に効果的な治療剤は、例えば、限定されないが、コントロールに対して比較して、細胞培養モデルにおける泡沫細胞形成、またはアテローム性動脈硬化症の高コレステロール血症マウスモデルにおけるアテローム性動脈硬化症のプラーク形成を減少する。

【0242】

従って、一旦、アテローム性動脈硬化症に関連する疾患または障害が、活性または形成の調節による処置に対して感受性であることが示されると、この疾患または障害は、活性を調節する治療剤の投与によって処置または予防され得る。

【0243】

(サイトカインおよび細胞増殖/分化活性)

本発明のATLAS-Xタンパク質は、サイトカイン活性、細胞増殖活性(誘導するか、または阻害するかのいずれか)、または細胞分化活性(誘導するか、

または阻害するかのいずれか)を示し得るか、あるいは特定の細胞集団における他のサイトカインの産生を誘導し得る。全ての既知のサイトカインを含む、現在までに発見された多くのタンパク質因子は、因子依存性の1以上の細胞増殖アッセイにおいて活性を示し、従って、これらのアッセイは、サイトカイン活性の簡便な確認法として作用する。本発明のタンパク質の活性は、以下を含むが、これらに限定されない細胞株についての多くの従来の因子依存性細胞増殖アッセイの任意の1つによって確認される: 32D、DA2、DA1G、T10、B9、B9/11、BaF3、MC9/G、M+(preB M+)、2E8、RB5、DA1、123、T1165、HT2、CTLL2、TF-1、Mo7eおよびCMK。

【0244】

本発明のタンパク質の活性は、数ある方法でもとりわけ、以下の方法によって測定され得る: 以下に記載されるアッセイを含むが、これらに限定されない、T細胞増殖または胸腺細胞増殖についてのアッセイ: Current Protocols in Immunology, Coliganら編、Green Publishing Associates and Wiley-Interscience (第3章および第7章); Takaiら、J Immunol 137:3494-3500、1986; Bertagnoliら、J Immunol 145:1706-1712、1990; Bertagnoliら、Cell Immunol 133:327-341、1991; Bertagnoliら、J Immunol 149:3778-3783、1992; Bowmanら、J Immunol 152:1756-1761、1994。

【0245】

脾細胞、リンパ節細胞または胸腺細胞のサイトカイン産生および/または増殖についてのアッセイとしては、KruisbeekおよびShevach: Current Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、3.12.1-14頁、John Wiley and Sons, Toronto 1994; およびSchreiber: Current

Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、6.8.1-8頁、John Wiley and Sons, Toronto 1994に記載のアッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0246】

造血細胞およびリンパ球産生細胞の増殖および分化についてのアッセイとしては、以下によって記載されるアッセイが挙げられるが、これに限定されない：Bottomlyら：Current Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、6.3.1-6.3.12頁、John Wiley and Sons, Toronto 1991；deVriesら、J Exp Med 173：1205-1211, 1991；Moreauら、Nature 336：690-692, 1988；Greenbergerら、Proc Natl Acad Sci U.S.A. 80：2931-2938, 1983；Nordanら：Current Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、6.6.1-5頁、John Wiley and Sons, Toronto 1991；Smithら、Proc Natl Acad Sci U.S.A. 83：1857-1861, 1986；Measurement of human Interleukin 11 - Bennettら：Current Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、6.15.1頁、John Wiley and Sons, Toronto 1991；Ciarlettaら：Current Protocols in Immunology. Coliganら編、第1巻、6.13.1頁、John Wiley and Sons, Toronto 1991。

【0247】

抗原に対するT細胞クローン応答についてのアッセイ（とりわけ、増殖およびサイトカイン産生を測定することによって、APC-T細胞相互作用に影響し、そしてT細胞の効果を指向するタンパク質を同定する）としては、以下に記載されるアッセイが挙げられるが、これらに限定されない：Current Protocols in Immunology. Coliganら編、Green

Publishing Associates and Wiley-Interscience (第3章、第6章および第7章); Weinbergerら、Proc Natl Acad Sci USA 77:6091-6095, 1980; Weinbergerら、Eur J Immun 11:405-411, 1981; Takaiら、J Immunol 137:3494-3500, 1986; Takaiら、J Immunol 140:508-512, 1988。

【0248】

(免疫刺激活性または免疫抑制活性)

本発明のATLAS-Xタンパク質はまた、免疫刺激活性または免疫抑制活性(アッセイが本明細書中に記載される活性を含むが、これらに限定されない)を示し得る。タンパク質は、種々の免疫不全および免疫障害(重症複合型免疫不全(SCDI)を含む)の処置(例えば、Tリンパ球および/またはBリンパ球の成長および増殖の(上方または下方)調節、ならびにNK細胞および他の細胞集団の細胞溶解活性の誘発)において有用であり得る。これらの免疫不全は、遺伝性であり得るか、またはウイルス(例えば、HIV)および細菌感染または真菌感染によって引き起こされ得るか、あるいは自己免疫障害から生じ得る。より詳細には、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染または他の感染によって引き起こされる感染性疾患は、本発明のタンパク質を使用して処置可能であり得、この感染としては、HIV、肝炎ウイルス、ヘルペスウイルス、ミコバクテリア、リーシュマニア種、マラリア種による感染、およびカンジダ症のような種々の真菌感染が挙げられる。もちろん、この点に関して、本発明のタンパク質はまた、免疫系に対するブーストが、一般に所望され得る(すなわち、癌の処置において)場合に有用であり得る。

【0249】

本発明のタンパク質を使用して処置され得る自己免疫障害としては、例えば、以下が挙げられる: 結合組織疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、自己免疫性肺炎、ギヤン-バレー症候群、自己免疫性甲状腺炎、インスリン依存性真性糖尿病、重症筋無力症、対宿主性移植片病および自己免

疫性炎症性眼疾患。本発明のこのようなタンパク質はまた、喘息（特に、アレルギー性喘息）または他の呼吸系障害のような、アレルギー反応およびアレルギー状態の処置に有用であり得る。免疫抑制が所望される他の状態（例えば、器官移植を含む）もまた、本発明のタンパク質を使用して処置可能であり得る。

【0250】

本発明のタンパク質を使用してまた、多くの方法で、免疫応答することが可能であり得る。下方調節は、すでに進行中の免疫応答を阻害またはブロックする形態であり得るか、免疫応答の誘導を妨げることを含み得る。活性化T細胞の機能は、T細胞応答を抑制することによってか、またはT細胞における特異的寛容を誘導することによってか、あるいはその両方によって阻害され得る。T細胞応答の免疫抑制は、一般に、抑制剤に対するT細胞の連続的曝露を必要とする、能動的な非抗原特異的プロセスである。寛容（T細胞における非応答性またはアネルギー（energy）を誘導することを含む）は、免疫抑制と識別可能である。つまり、寛容は、一般的に抗原特異的であり、そして寛容化剤に対する曝露が停止した後で持続する。操作的には、寛容は、寛容化剤の非存在下における特異的抗原に対する再曝露の際に、T細胞応答の欠如によって実証され得る。

【0251】

1以上の抗原機能を（Bリンパ球抗原機能（例えば、B7のような）を含むが、限定されない）を下方調節するか、または妨げる（例えば、活性化T細胞による高レベルのリンホカイン合成を妨げる）ことは、組織、皮膚および器官の移植の状況、ならびに対宿主性移植片病（GVHD）において有用である。例えば、T細胞機能のブロックは、組織移植における組織破壊の減少を生じるはずである。代表的に、組織移植において、移植片の拒絶は、T細胞によるその外来としての認識、それに続く移植片を破壊する免疫反応を介して開始される。移植前の、B7リンパ球抗原の免疫細胞上のその天然のリガンドとの相互作用を阻害またはブロックする分子（例えば、可溶性の、B7-2活性を有するペプチドのモノマー形態単独、あるいは別のBリンパ球抗原（例えば、B7-1、B7-3）またはブロッキング抗体の活性を有するペプチドのモノマー形態との組み合わせ）の投与は、対応する同時刺激シグナルの移行を伴わずに、その分子の免疫細胞

上の天然のリガンドへの結合を導き得る。このような形態でBリンパ球抗原機能をブロックすることは、免疫細胞（例えば、T細胞）によるサイトカイン合成を妨げ、従って、免疫抑制剤として作用する。さらに、同時刺激の欠如はまた、T細胞を活性化して、それによって被験体において寛容を誘導するのに十分であり得る。Bリンパ球抗原ブロッキング試薬による長期の寛容の誘導は、これらのブロッキング試薬の繰り返しの投与の必要性を回避し得る。被験体において十分な免疫抑制または寛容を達成するために、Bリンパ球抗原の機能をブロックすることがまた必要であり得る。

【0252】

器官移植片拒絶またはGVHDの予防における特定のブロッキング試薬の効力は、ヒトにおける効力を予測する動物モデルを使用して評価され得る。使用され得る適切なシステムの例は、ラットにおける同種異系の心臓移植片およびマウスにおける外因性膵臓島細胞移植片が挙げられ、その両方は、Lenschowら、Science 257:789-792(1992)およびTurkaraら、Proc Natl Acad Sci USA、89:11102-11105(1992)に記載されるようなインビゴでのCTLA4Ig融合タンパク質の免疫抑制効果を試験するために使用されている。さらに、GVHDのマウスモデル(Paul編、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY、Raven Press、New York、1989、846~847頁を参照のこと)は、その疾患の発症に対する、インビゴでのBリンパ球抗原機能のブロックの効果を決定するために使用され得る。

【0253】

抗原機能をブロックすることはまた、自己免疫疾患の処置に治療的に有用であり得る。多くの自己免疫疾患は、自己組織に対して反応性であり、そしてその疾患の病理に関係するサイトカインおよび自己抗体の産生を促進する、T細胞の不適切な活性化の結果である。自己反応性T細胞の活性化の予防は、疾患の症状を軽減し得るか、または排除し得る。Bリンパ球抗原のレセプター：リガンド相互作用を破壊することによってT細胞の同時刺激をブロックする試薬の投与は、T細胞の活性化を阻害し、そしてその疾患プロセスに関係し得る自己抗体またはT

細胞誘導性サイトカインの産生を妨げるために使用され得る。さらに、ブロッキング試薬は、疾患の長期の軽減を導き得る自己反応性T細胞の抗原特異的寛容を誘導し得る。自己免疫障害の予防または軽減におけるブロッキング試薬の効力は、ヒト自己免疫疾患のよく特徴付けられた多くの動物モデルを使用して決定され得る。例としては、マウス実験用自己免疫脳炎、MRL/lpr/lprマウスまたはNZBハイブリッドマウスにおける全身性エリテマトーデス、マウス自己免疫コラーゲン関節炎、NODマウスおよびBBラットにおける真性糖尿病、およびマウス実験用重症筋無力症が挙げられる(Paul編、FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY、Raven Press、New York、1989、840~856頁を参照のこと)。

【0254】

免疫応答を上方制御する手段として、抗原機能(好ましくは、Bリンパ球抗原機能)の上方制御もまた、治療に有用であり得る。免疫応答の上方制御は、既存の免疫応答を増強するか、または開始免疫応答を誘発する形態であり得る。例えば、Bリンパ球抗原機能の刺激を介して免疫応答を増強することは、ウイルス感染の場合において有用であり得る。さらに、全身性ウイルス疾患(例えば、インフルエンザ、感冒および脳炎)は、Bリンパ球抗原の刺激形態の全身性投与によって軽減され得る。

【0255】

あるいは、抗ウイルス免疫応答は、患者からT細胞を除去し、本発明のペプチドを発現するか、または本発明の可溶性ペプチドの刺激形態を伴うかのいずれかの、ウイルス抗原をパルスしたAPCで、このT細胞をインビトロで同時刺激し、そして患者にこのインビトロ活性化T細胞を再導入することによって、感染患者において増強され得る。抗ウイルス免疫応答を増強する別の方法は、患者から感染細胞を単離し、本明細書中に記載されるような本発明のタンパク質をコードする核酸で、この感染細胞をトランスフェクトして(その結果、これらの細胞がその表面上でこのタンパク質の全てまたは一部を発現する)、そしてこのトランスフェクト細胞を患者に再導入することである。ここで、この感染細胞は、インビボでT細胞に対して同時刺激シグナルを送達し、それによってT細胞を活性化

することが可能である。

【0256】

別の適用では、抗原機能（好ましくはBリンパ球抗原機能）の上方制御または増大が腫瘍免疫の誘導において有用であり得る。本発明の少なくとも1つのペプチドをコードする核酸でトランスフェクトされた腫瘍細胞（例えば、肉腫、黒色腫、リンパ腫、白血病、神経芽細胞腫、癌腫）を、被験体中の腫瘍特異的耐性を克服するために被験体に投与され得る。所望であれば、腫瘍細胞はトランスフェクトされてペプチドの組み合わせを発現し得る。例えば、患者から得られた腫瘍細胞を、B7-2-様活性を有するペプチド単独、またはB7-1-様活性および/またはB7-3-様活性を有するペプチドを組み合わせでの発現を指向する発現ベクターを用いて、エキソビボでトランスフェクトされ得る。このトランスフェクトされた腫瘍細胞は、患者に戻され、トランスフェクトされた細胞の表面上にペプチドの発現を生じる。あるいは、遺伝子治療技法を用いて、インビボのトランスフェクションのために腫瘍細胞を標的化し得る。

【0257】

腫瘍細胞の表面上のB細胞リンパ球抗原の活性を有する本発明のペプチドの存在は、T細胞に対する必要な同時刺激シグナルを提供し、トランスフェクトされた腫瘍細胞に対するT細胞媒介免疫応答を誘導する。さらに、MHCクラスIまたはMHCクラスII分子を欠くか、または十分な量のMHCクラスIまたはMHCクラスII分子を再発現しない腫瘍細胞は、MHCクラスI鎖タンパク質および β_2 ミクログロブリンタンパク質、またはMHCクラスIIa鎖タンパク質およびMHCクラスII鎖タンパク質のすべてまたは一部（例えば、細胞質-ドメイン切り欠き部分）をコードする核酸でトランスフェクトされ得、それによって細胞表面上にMHCクラスIまたはMHCクラスIIタンパク質を発現する。Bリンパ球抗原（例えば、B7-1、B7-2、B7-3）の活性を有するペプチドと組み合わせた適切なクラスIまたはクラスII MHCの発現は、トランスフェクトされた腫瘍細胞に対する、T細胞媒介性免疫応答を誘導する。必要に応じて、不変鎖のようなMHCクラスII関連タンパク質の発現をブロックするアンチセンス構築物をコードする遺伝子もまた、Bリンパ球抗原の活性を有

するペプチドをコードするDNAで同時トランスフェクトされ得、腫瘍関連抗原の提示を促進し、そして腫瘍特異的免疫を誘導する。従って、ヒト被験体におけるT細胞媒介免疫応答の誘導は、被験体における腫瘍特異的耐性を克服するに十分であり得る。

【0258】

本発明のタンパク質の活性は、とりわけ、以下の方法により測定され得る：制限されないで、CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY. Coliganら編、Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience (第3章、第7章) ; Herrmannら、Proc Natl Acad Sci USA 78 : 2488 - 2492、1981 ; Herrmannら、J Immunol 128 : 1968 - 1974、1982 ; Handaら、J Immunol 135 : 1564 - 1572、1985 ; Takaiら、J Immunol 137 : 3494 - 3500、1986 ; Takaiら、J Immunol 140 : 508 - 512、1988 ; Herrmannら、Proc Natl Acad Sci USA 78 : 2488 - 2492、1981 ; Herrmannら、J Immunol 128 : 1968 - 1974、1982 ; Handaら、J Immunol 135 : 1564 - 1572、1985 ; Takaiら、J Immunol 137 : 3494 - 3500、1986 ; Bowmanら、J Virology 61 : 1992 - 1998 ; Takaiら、J Immunol 140 : 508 - 512、1988 ; Bertagnolliら、Cell Immunol 133 : 327 - 341、1991 ; Brownら、J Immunol 153 : 3079 - 3092、1994 に記載のアッセイを含む、胸腺細胞または脾細胞の細胞傷害性のための適切なアッセイ。

【0259】

T細胞依存性免疫グロブリン応答およびアイソタイプスイッチングのための(特に、T細胞依存性抗体応答を調節し、そしてTh1/Th2プロフィールに影響するタンパク質を同定する)アッセイは：Maliszewski、J Im

munol 144:3028-3033、1990;ならびにCURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY、Coliganら編、Vol 1、3.8.1-3.8.16、John Wiley and Sons、Toronto 1994中のMondおよびBrunswickに記載のようなアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0260】

混合リンパ球反応(MLR)アッセイ(特に、優先的にTh1およびCTL応答を生成するタンパク質を同定するアッセイ)は:CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY、Coliganら編、Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience(第3章、第7章);Takaiら、J Immunol 137:3494-3500、1986;Takaiら、J Immunol 140:508-512、1988;Bertagnolliら、J Immunol 149:3778-3783、1992に記載のアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0261】

樹状細胞依存性アッセイ(特に、ネイティブT細胞を活性化する樹状細胞により発現されるタンパク質を同定するアッセイ)は:Gueryら、J Immunol 134:536-544、1995;Inabaら、J Exp Med 173:549-559、1991;Macatoniaら、J Immunol 154:5071-5079、1995;Porgadorら、J Exp Med 182:255-260、1995;Nairら、J Virol 67:4062-4069、1993;Huangら、Science 264:961-965、1994;Macatoniaら、J Exp Med 169:1255-1264、1989;Bhardwajら、J Clin Investig 94:797-807、1994;およびInabaら、J Exp Med 172:631-640、1990に記載のアッセイを含むが、これらに限定されない。

【0262】

リンパ球生存/アポトーシスのためのアッセイ(特に、スーパー抗原誘導後アポトーシスを妨げるタンパク質およびリンパ球ホメオスタシスを調節するタンパク質を同定する)は: Darzynkiewiczら、Cytometry 13:795-808、1992; Gorczycaら、Leukemia 7:659-670、1993; Gorczycaら、Cancer Res 53:1945-1951、1993; Itohら、Cell 66:233-243、1991; Zacharchuk、J Immunol 145:4037-4045、1990; Zamaïら、Cytometry 14:891-897、1993; Gorczycaら、Internat J Oncol 1:639-648、1992に記載のアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0263】

T細胞の拘束および発生の初期工程に影響するタンパク質のアッセイは: Anticaら、Blood 84:111-117、1994; Fineら、Cell Immunol 155:111-122、1994; Galyら、Blood 85:2770-2778、1995; Tokiら、Proc Nat Acad Sci USA 88:7548-7551、1991に記載のアッセイを含むが、これらに限定されない。

【0264】

(造血調節活性)

本発明のATLAS-Xタンパク質は、造血の調節において、そして結果として骨髓細胞欠損またはリンパ球細胞欠損の処置において有用であり得る。コロニー形成性細胞またはファクター依存性細胞株を支援する周縁の生物学的活性でさえ、造血を調節することにおける、例えば、単独またはその他のサイトカインとの組み合わせで、赤血球系前駆体細胞の成長および増殖を支援することにおける関与を示し、それによって、例えば、種々の貧血を処置することにおけるか、または赤血球系前駆体細胞および/または赤血球細胞の産生を刺激するための照射/化学的療法と組み合わせた使用のための有用性; 例えば、結果として骨髓抑制を防ぐかまたは処置するための化学的療法と組み合わせる有用な、顆粒球のような骨髓細胞および単球/マクロファージの成長および増殖を支持する(すなわち

伝統的なCSF活性)ことにおける有用性;巨核球そして結果として血小板の成長および増殖を支持し、それによって血小板減少症のような種々の血小板障害の予防または処置を可能にすること、そして一般に、血小板輸血に代わる使用か、またはそれへの優待のための有用性;および/または上記の造血幹細胞の任意およびすべてに成熟し得、そしてそれ故、種々の幹細胞障害(制限されずに、再生不良性貧血および発作性夜行性ヘモグロビン尿を含む、通常、移植で処置されるような障害)における治療有用性を見出す造血幹細胞の成長および増殖を支持することにおける有用性、ならびに正常細胞または遺伝子治療のために遺伝子操作された細胞として、インビボまたはエキソビボ(すなわち、骨髄移植または末梢前駆体細胞移植(同種または異種)と組み合わせた)のいずれかで、照射/化学的療法後に幹細胞区画を再増殖させることにおける有用性、を示す。

【0265】

本発明のタンパク質の活性は、特に、以下の方法で測定される:
種々の造血株の増殖および分化の適切なアッセイは上記で引用される。

【0266】

胚幹細胞分化のアッセイ(特に、胚分化造血に影響するタンパク質を同定するアッセイ)は: Johanssonら、Cellular Biology 15:141-151、1995; Kellerら、Mol. Cell. Biol. 13:473-486、1993; McClanahanら、Blood 81:2903-2915、1993に記載のアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0267】

幹細胞生存および分化のアッセイ(特にリンパ-造血を調節するタンパク質を同定するアッセイ)は: メチルセルロースコロニー形成アッセイ、CULTURE OF HEMATOPOIETIC CELLS. Freshneyら(編) Vol 265-268頁、Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y 1994における、Freshney; Hirayamaら、Proc Natl Acad Sci USA 89:5907-5911、1992; CULTURE OF HEMATOPOIETIC CELLS. Fr

eshneyら(編) Vol 23-39頁、Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. 1994における、McNieceおよびBridgeli; Nebenら、Exp Hematol 22:353-359、1994; CULTURE OF HEMATOPOIETIC CELLS. Freshneyら編、Vol 1-21頁、Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. 1994における、Ploemacher; CULTURE OF HEMATOPOIETIC CELLS. Freshneyら(編) Vol 163-179頁、Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. 1994における、Sponceretら; CULTURE OF HEMATOPOIETIC CELLS. Freshneyら(編) Vol 139-162頁、Wiley-Liss, Inc. New York, N.Y. 1994における、Sutherland、に記載のアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0268】

(組織増殖活性)

本発明のATLAS-Xタンパク質はまた、骨、軟骨、腱、靭帯および/または神経組織成長または再生のために使用される組成物、ならびに創傷治癒および組織修復および組織置換のために使用される組成物、そして火傷、切開および潰瘍の処置における有用性を有し得る。

【0269】

本発明のタンパク質は、骨が正常に形成されない状況で軟骨および/または骨増殖を誘導し、ヒトおよびその他の動物における骨折および軟骨損傷または欠損の治癒における適用を有する。本発明のタンパク質を採用するこのような調製物は、閉鎖骨折整復および開放骨折整復における予防的使用、そしてまた人工関節の改善された固定における予防的な使用を有し得る。骨形成剤により誘導されたデノボ骨形成は、先天的、外傷誘導、または腫瘍切除誘導脳顔面頭蓋欠陥の修復に寄与し、そしてまた美容成形手術に有用である。

【0270】

本発明のタンパク質はまた、歯周病の処置において、およびその他の歯修復プ

ロセスで用いられ得る。このような薬剤は、骨形成性細胞を誘因するか、骨形成性細胞の増殖を刺激するか、骨形成性細胞の前駆体の分化を誘導する環境を提供し得る。本発明のタンパク質はまた、骨および/または軟骨修復の刺激によるか、または炎症プロセスにより媒介される組織破壊の炎症またはプロセス(コラゲナーゼ活性、破骨細胞活性など)をブロックすることによるような、骨粗鬆症または変形性関節炎の処置で有用であり得る。

【0271】

本発明のタンパク質に寄与し得る組織再生活性の別のカテゴリーは、腱/靭帯形成である。このような組織が通常形成されない状況で、腱/靭帯様組織またはその他の組織形成を誘導する本発明のタンパク質は、ヒトおよびその他の動物における、腱または靭帯断裂、変形およびその他の腱または靭帯欠陥の治癒における適用を有する。腱/靭帯様組織誘導性タンパク質を採用するこのような調製物は、腱または靭帯組織への損傷を防ぐことにおける予防的使用、ならびに腱または靭帯の骨またはその他の組織の改善された固定、および腱または靭帯組織への欠陥を修復することにおける使用を有し得る。本発明の組成物により誘導されるデノボの腱/靭帯様組織形成は、先天的、外傷誘導、またはその他の起源のその他の腱または靭帯欠陥の修復に寄与し、そしてまた腱または靭帯の付着または修復のための美容成形手術で有用である。本発明の組成物は、腱形成性細胞または靭帯形成性細胞を誘引するか、腱形成性細胞または靭帯形成性細胞の増殖を刺激するか、腱形成性細胞または靭帯形成性細胞の前駆体の分化を誘導するか、または組織修復を行うためにインビボに戻すためにエキソビボで腱/靭帯の細胞または前駆体の増殖を誘導する環境を提供し得る。本発明の組成物はまた、腱炎、毛根管症候群およびその他の腱または靭帯欠陥の処置において有用であり得る。この組成物はまた、当該分野で周知であるキャリアとして、適切なマトリックスおよび/または金属イオン封鎖剤を含み得る。

【0272】

本発明のタンパク質はまた、ニューロン細胞の増殖のため、および神経および脳組織の再生のために、すなわち、中枢神経系疾患および末梢神経系疾患および神経障害、ならびにニューロン細胞または神経組織への変性、死滅または外傷を

含む機械的および外傷障害の処置のために有用であり得る。より詳細には、タンパク質は、末梢神経損傷、末梢神経障害および局所神経障害のような末梢神経系の疾患、ならびにアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮側索硬化症、およびシャイ - ドレーガー症候群のような中枢神経系の疾患の処置で用いられ得る。本発明に従って処置され得るさらなる症状は、脊髄障害、頭部外傷および発作のような脳血管性疾患のような機械的および外傷的障害を含み得る。化学的療法またはその他の医療治療から生じる抹消神経障害もまた、本発明のタンパク質を用いて治療可能であり得る。

【0273】

本発明のタンパク質はまた、圧迫性潰瘍、血管不全に関連する潰瘍、手術または外傷創傷などを含むがこれらに限定されない非治癒創傷のより良好な、またはより迅速な閉鎖を促進するために有用であり得る。

【0274】

本発明のタンパク質がまた、器官（例えば、脾臓、肝臓、腸、腎臓、皮膚、内皮を含む）、筋肉（平滑筋、骨格筋または心筋）および血管（血管内皮を含む）組織のような他の組織の生成または再生に、またはこのような組織を含む細胞の増殖を促進するために活性を示し得ることが予想される。所望の効果の一部は、繊維症瘢痕の阻害または調整によってであり得、正常組織を再生させる。本発明のタンパク質はまた、血管形成活性を示し得る。

【0275】

本発明のタンパク質はまた、腸の保護または再生のため、および肺もしくは肝臓の繊維症、種々の組織における再灌流傷害、および全身サイトカイン損傷から生じる症状の処置のために有用であり得る。

【0276】

本発明のタンパク質はまた、前駆体組織または細胞から上記の組織の分化を促進もしくは阻害するため；または上記の組織の増殖を阻害するために有用であり得る。

【0277】

本発明のタンパク質の活性はまた、特に、以下の方法により測定され得る：

組織生成活性のためのアッセイは：国際特許公開番号WO95/16035（骨、軟骨、腱）；国際特許公開番号WO95/05846（神経、ニューロン）；国際特許公開番号WO91/07491（皮膚、内皮）に記載されるアッセイを含むが、これらに限定されない。

【0278】

創傷治癒活性のためのアッセイとしては：Eaglst einおよびMenz、J. Invest. Dermatol 71:382-84(1978)によって改変されるような、Winter、EPIDERMAL WOUND HEALING、71-112頁(MaibachおよびRovee編)、Year Book Medical Publishers, Inc., Chicagoに記載のアッセイを含むがこれらに限定されない。

【0279】

(アクチビン/インヒビン活性)

本発明のATLAS-Xタンパク質はまた、アクチビン関連活性またはインヒビン関連活性を示し得る。インヒビンは、卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を阻害するその能力によって特徴付けられ、一方、アクチビンは、卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を刺激するその能力によって特徴付けられる。従って、本発明のタンパク質は、単独またはインヒビンファミリーのメンバーとのヘテロ二量体において、雌性哺乳動物における受胎能を減少し、そして雄性哺乳動物における精子形成を減少するインヒビンの能力に基づく避妊薬として有用であり得る。他のインヒビンの十分な量の投与は、これら哺乳動物における不妊症を誘導し得る。あるいは、本発明のタンパク質は、ホモ二量体としてか、またはインヒビンb群の他のタンパク質サブユニットとのヘテロ二量体として、下垂体前葉の細胞からのFSH放出を刺激するアクチビン分子の能力に基づいて、受胎能誘導治療として有用であり得る。例えば、米国特許第4,798,885号を参照のこと。本発明のタンパク質はまた、ウシ、ヒツジ、およびブタのような家畜の一生の生殖効率を増加するように、性的に未熟な哺乳動物における受胎能の開始の促進のために有用であり得る。

【0280】

本発明のタンパク質の活性は、とりわけ、以下の方法によって測定され得る：
アクチビン/インヒビン活性のアッセイとしては、以下に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない：Valeら、Endocrinology 91：562～572、1972；Lingら、Nature 321：779～782、1986；Valeら、Nature 321：776～779、1986；Masonら、Nature 318：659～663、1985；Forageら、Proc Natl Acad Sci USA 83：3091～3095、1986。

【0281】

(走化性/ケモキネシス活性)

本発明のタンパク質は、哺乳動物細胞（例えば、単球、線維芽細胞、好中球、T細胞、肥満細胞、好酸球、上皮細胞および/または内皮細胞を含む）についての走化性またはケモキネシス活性（例えば、ケモカインとして作用する）を有し得る。走化性およびケモキネシスタンパク質を使用して、所望の細胞集団を所望の作用部位に動員または誘引し得る。走化性またはケモキネシスタンパク質は、組織に対する創傷および他の外傷の処置、ならびに局所的感染の処置において、特に利点を提供する。例えば、リンパ球、単球、好中球の、腫瘍または感染部位への誘引は、腫瘍または感染因子に対する改善された免疫応答を生じ得る。

【0282】

タンパク質またはペプチドは、それが直接的または間接的に、特定の細胞集団の指向された方向付けまたは移動を刺激し得る場合、そのような細胞集団について走化性活性を有する。好ましくは、タンパク質またはペプチドは、細胞の志向された移動を直接刺激する能力を有する。特定のタンパク質が細胞の集団について走化性活性を有するか否かは、細胞の走化性についての任意の公知のアッセイにおいて、そのようなタンパク質またはペプチドを使用することによって、容易に決定され得る。

【0283】

本発明のタンパク質の活性は、とりわけ、以下の方法によって測定され得る：
走化性活性についてのアッセイ（走化性を誘導するか、または妨げるタンパク

質を同定する)は、細胞の膜を横切つての移動を誘導するタンパク質の能力、ならびに1つの細胞集団の別の細胞集団に対する接着を誘導するタンパク質の能力を測定するアッセイからなる。移動および接着についての適切なアッセイとしては以下に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない: CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY、Coliganら編(第6.12章、MEASUREMENT OF ALPHA AND BETA CHEMOKINES 6.12.1~6.12.28); Taubら、J Clin Invest 95:1370~1376、1995; Lindら、APMIS 103:140~146、1995; Mullerら、Eur J Immunol 25:1744~1748; Gruberetら、J Immunol 152:5860~5867、1994; Johnstonら、J Immunol 153:1762~1768、1994。

【0284】

(うっ血活性および血栓崩壊活性)

本発明のタンパク質はまた、うっ血活性または血栓崩壊活性を示し得る。結果として、そのようなタンパク質は、種々の凝固障害(血友病のような遺伝性疾患を含む)の処置において有用であること、または凝固および外傷、外科手術または他の原因によって生じる創傷の処置における他のうっ血事象を促進することが予測される。本発明のタンパク質はまた、血栓症の溶解または形成阻害のため、およびそこから生じる状態(例えば、心臓血管および中枢神経系血管の梗塞(例えば、発作))の処置および予防のために有用であり得る。

【0285】

本発明のタンパク質の活性は、とりわけ、以下の方法によって測定され得る:

うっ血および血栓崩壊活性のアッセイとしては、以下に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されない: Linetら、J. Clin. Pharmacol. 26:131~140、1986; Burdickら、Thrombosis Res. 45:413~419、1987; Humphreyら、Fibrinolysis 5:71~79(1991); Schaub、Prostaglandins 35:467~474、1988。

【0286】

(レセプター/リガンド活性)

本発明のタンパク質はまた、レセプター、レセプターリガンドまたはレセプター/リガンド相互作用のインヒビターもしくはアゴニストとしての活性を実証し得る。そのようなレセプターおよびリガンドの例としては、限定することなく、サイトカインレセプターおよびそのリガンド、レセプターキナーゼおよびそのリガンド、レセプターホスファターゼおよびそのリガンド、細胞間相互作用に關与するレセプターおよびそのリガンド(限定することなく、細胞接着分子(例えば、セレクトリン、インテグリンおよびそれらのリガンド)、ならびに抗原提示、抗原認識および細胞性免疫応答および液性免疫応答の発生に關与するレセプター/リガンド対を含む)が挙げられる。レセプターおよびリガンドはまた、關連するレセプター/リガンド相互作用の可能性のあるペプチドまたは低分子インヒビターのスクリーニングにおいて有用である。本発明のタンパク質(限定することなく、レセプターおよびリガンドのフラグメントを含む)が、それ自体で、レセプター/リガンド相互作用のインヒビターとして有用であり得る。

【0287】

本発明のタンパク質の活性は、とりわけ、以下の方法によって測定され得る：レセプター-リガンド活性の適切なアッセイとしては、限定することなく、以下に記載されるものが挙げられる：CURRENT PROTOCOLS IN IMMUNOLOGY、Coliganら編、Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience(第7.28章、Measurement of Cellular Adhesion under static conditions 7.28.1-7.28.22)、Takaiら、Proc Natl Acad Sci USA 84:6864~6868、1987; Biererら、J. Exp. Med. 168:1145~1156、1988; Rosensteinら、J. Exp. Med. 169:149~160 1989; Stoltenborgerら、J Immunol Methods 175:59~68、1994; Stittら、Cell 80:661~670、1995。

【0288】

(抗炎症活性)

本発明のタンパク質はまた、抗炎症活性を示し得る。抗炎症活性は、炎症応答に関与する細胞に対する刺激を提供すること（細胞間相互作用（例えば、細胞接着）を阻害するか、または促進することによって）によってか、炎症プロセスに関与する細胞の走化性を阻害するか、または促進することによってか、細胞の血管外遊出を阻害するか、または促進するかによってか、あるいは炎症応答を直接的により阻害するか、またはより促進する他の因子の産生を刺激するか、または抑制することによって、達成され得る。そのような活性を示すタンパク質を使用して、炎症状態（慢性状態または急性状態を含む）（限定することなく、感染に関連する炎症（例えば、敗血症性ショック、敗血症または全身性炎症応答症候群（SIRS））、虚血 - 灌流損傷、内毒素の致死性、関節炎、補体媒介性激症拒絶症、腎炎、サイトカイン誘導性肺損傷またはケモカイン誘導性肺損傷、炎症性腸疾患、クローン病、またはTNFもしくはIL-1のようなサイトカインの過剰産生より生じるものが挙げられる）を処置し得る。本発明のタンパク質はまた、抗原性物質または抗原性材料に対する、アナフィラキシーおよび過敏症の処置のためにも、有用であり得る。

【0289】

(腫瘍阻害活性)

腫瘍の免疫学的処置または予防について上記に記載された活性に加えて、本発明のタンパク質は、他の抗腫瘍活性を示し得る。タンパク質は、直接的または間接的（例えば、ADCCを介して）腫瘍増殖を阻害し得る。タンパク質は、腫瘍組織または腫瘍前駆体組織に作用することによって、腫瘍増殖を支持するために必要な組織の形成を阻害することによって（例えば、新脈管形成を阻害することによって）、腫瘍増殖を阻害する他の因子、物質または細胞型の産生を生じることによって、あるいは腫瘍増殖を促進する因子、物質または細胞型を、抑制、除去または阻害することによって、その腫瘍阻害活性を示し得る。

【0290】

(他の活性)

本発明のタンパク質はまた、以下のさらなる活性または効果の1つ以上を示し得る：限定はされないが、細菌、ウイルス、真菌および他の寄生生物を含む感染因子の、増殖、感染または機能を阻害するか、あるいは死滅させること；身体的特徴（限定することなく身長、体重、髪の色、目の色、皮膚、赤肉に対する脂肉の比、または他の組織色素沈着、あるいは器官または身体部分のサイズまたは形状（例えば、胸部増大または減少、骨の形態または形状の変化）が挙げられる）に影響（抑制または増大）すること；バイオリズムあるいはサーカディアンサイクルまたはサーカディアンリズムを生じること；雄性被験体または雌性被験体の受胎能を生じること；食事脂肪、脂質、タンパク質、炭水化物、ビタミン、ミネラル、補因子または他の栄養因子もしくは栄養成分の、代謝、異化作用、同化作用、プロセッシング、利用、貯蔵または除去を生じること；行動的特徴（食欲、性欲、ストレス、認識（認識障害を含む）、うつ病（抑うつ障害を含む）および狂暴症を含むが、これらに限定されない）を生じること；鎮痛性効果または他の疼痛減少効果を提供すること；造血系列以外の系列における胚性幹細胞の分化または増殖を促進すること；ホルモン活性または内分泌活性；酵素の場合、酵素の欠損を矯正すること、および欠損関連疾患を処置すること；過剰増殖障害（例えば、乾癬）の処置；免疫グロブリン様活性（例えば、抗原または補体に結合する活性）；ならびにワクチン組成物において抗原として作用し、そのようなタンパク質または別の物質あるいはそのようなタンパク質と交差反応する実体に対する免疫応答を惹起する能力。

【0291】

（他の実施形態）

本発明は、その詳細な説明と関連して記載されるが、前述の記載は、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲を例示することが意図されており、本発明の範囲を限定するようには意図されないことが理解されるべきである。他の局面、利点および改変は、上記の特許請求の範囲内である。

【図面の簡単な説明】

【図1A】

図1A～1Dは、本発明に従うATLAS-1核酸およびポリペプチドの核酸

配列（配列番号1）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号2）を表す。

【図1B】

図1A～1Dは、本発明に従うATLAS-1核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号1）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号2）を表す。

【図1C】

図1A～1Dは、本発明に従うATLAS-1核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号1）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号2）を表す。

【図1D】

図1A～1Dは、本発明に従うATLAS-1核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号1）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号2）を表す。

【図2A】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2B】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2C】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2D】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2E】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2F】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2G】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図2H】

図2A～2Hは、本発明に従うATLAS-2核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号3）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号4）を表す。

【図3A】

図3A～3Bは、本発明に従うATLAS-3核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号5）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号6）を表す。

【図3B】

図3A～3Bは、本発明に従うATLAS-3核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号5）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号6）を表す。

【図4A】

図4A～4Bは、本発明に従うATLAS-4核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号7）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号8）を表す。

【図4B】

図4A～4Bは、本発明に従うATLAS-4核酸およびポリペプチドの核酸配列（配列番号7）およびコードされるアミノ酸配列（配列番号8）を表す。

【図1A】

本発明に従う ATLAS-1 核酸およびコードされるポリペプチド
 翻訳された
 タンパク質 - フレーム: 1 - スクロール 1 ~ 2586

1 ATGATGAAGACGGAGCCACGGGGGCCGGGGTCCCCTCCGGAGC
 MetMetLysThrGluProArgGlyProGlyGlyProLeuArgSer

46 GCCTCCCCGACCGCAGCGCCTACGAGGGGGCATCCAGGCGCTG
 AlaSerProHisArgSerAlaTyrGluAlaGlyIleGlnAlaLeu

91 AAGCCGCCCCGACGCGCCCGGGCCCGACGAGGCACCCAAGGGGGCC
 LysProProAspAlaProGlyProAspGluAlaProLysGlyAla

136 CACCACAAGAAATATGGCTCCAACGTCCACCGCATCAAAGTATG
 HisHisLysLysTyrGlySerAsnValHisArgIleLysSerMet

181 TTCCTGCAGATGGGCACGACGGCGGGCCCTCGGGCGAGGCGGGC
 PheLeuGlnMetGlyThrThrAlaGlyProSerGlyGluAlaGly

226 GCGGGCGGGCCCTGGCCGAGGCCCCACGGGCGTCCGAGCGGGC
 GlyGlyAlaGlyLeuAlaGluAlaProArgAlaSerGluArgGly

271 GTGCGCCTGTGCTGCCGCGGGCCAGCAGCCTGAACGAGAACGTG
 ValArgLeuSerLeuProArgAlaSerSerLeuAsnGluAsnVal

316 GACCACAGCGCCCTGCTGAAGCTGGGCACCAGCGTGTCCGAGCGC
 AspHisSerAlaLeuLeuLysLeuGlyThrSerValSerGluArg

361 GACCGGAAGCTGGACGTCGTGCTGCGCTTCAACGGCAGCACCGAG
 AspArgLysLeuAspValValValArgPheAsnGlySerThrGlu

406 GCGTGGACAAGCTGGACGCTGACGCCGTGTCCCCACGGTCAGC
 AlaLeuAspLysLeuAspAlaAspAlaValSerProThrValSer

451 CAGCTCAGCGCCGTCCTTCGAGAAGGCCGACTCGAGGACCGGCCTC
 GlnLeuSerAlaValPheGluLysAlaAspSerArgThrGlyLeu

496 CACCGCGGGCCCGGGCTCCCCAGGGCCGAGGGTTCCCCAGGTC
 HisArgGlyProGlyLeuProArgAlaAlaGlyValProGlnVal

541 AACTCGAAGCTGGTCAGCAAGCGGTCCCGGTGTTCCAGCCCCCG
 AsnSerLysLeuValSerLysArgSerArgValPheGlnProPro

586 CCGCCGCGCCGCCCCGCCCCGTCGGGGATGCCCCGGCCGAGAAA
 ProProProProProAlaProSerGlyAspAlaProAlaGluLys

631 GAGCGATGCCCGCAGGGCAGCAGCCCCCGCAGCACCGAGTGGCC
 GluArgCysProAlaGlyGlnGlnProProGlnHisArgValAla

676 CCTGCCCGCGCCGCCCAAGCCCCGGGAGGTGCGCAAGATTAAG
 ProAlaArgProProProLysProArgGluValArgLysIleLys

FIGURE 1A

【図1B】

721 CCGGTGGAGGTGGAGGAGAGCGGGAGTCCGGAGGCCGAGTCCGGC
ProValGluValGluGluSerGlyGluSerGluAlaGluSerAla

766 CCCGGGAGGTGATCCAGGCCGAGGTTACGGTCCACGGCCCTG
ProGlyGluValIleGlnAlaGluValThrValHisAlaAlaLeu

811 GAGAATGGCAGCACCCTGGCAACTGCAGCCAGCCCCGCGCCGAG
GluAsnGlySerThrValAlaThrAlaAlaSerProAlaProGlu

856 GAGCCAAAGCCCAAGCGGCCCGGAGAAGGAGGCGGCGGCGTA
GluProLysAlaGlnAlaAlaProGluLysGluAlaAlaAlaVal

901 GCGCCGCCAGAGAGGGGGTGGCAATGGCCGGGCCCGGACGTG
AlaProProGluArgGlyValGlyAsnGlyArgAlaProAspVal

946 GCCCCTGAGGAGGTAGATGAATCCAAGAAGGAGGACTTCTCGGAG
AlaProGluGluValAspGluSerLysLysGluAspPheSerGlu

991 GCGGACTTGGTGGACGTGAGCGCTACAGTGGGCTCGGGGAGGAC
AlaAspLeuValAspValSerAlaTyrSerGlyLeuGlyGluAsp

1036 TCTGCGGGCAGTGCCTGGAGGAGACGACGAAGACGACGAGGAG
SerAlaGlySerAlaLeuGluGluAspAspGluAspAspGluGlu

1081 GATGGGGAGCCCCCTACGAGCCCGAGTCCGGGTGCGTGGAGATC
AspGlyGluProProTyrGluProGluSerGlyCysValGluIle

1126 CCGGGCTGTCCGAGGAGGAGACCCAGCCCCGAGCCGGAAGATC
ProGlyLeuSerGluGluGluAspProAlaProSerArgLysIle

1171 CATTTACGACGGCGCCCATCCAAGGAGGGGCACITTTGTGTGGTC
HisPheSerThrAlaProIleGlnGlyGlyAlaLeuCysValVal

1216 CTTGATGGGAGAGGCCTTCTGCAGGCATGGAGGAGGAGGAGGTG
LeuAspGlyGluArgProSerAlaGlyMetGluGluGluGluVal

1261 TTCAGCACTTACTCCAACGAGGATTACGATCGTCGCAACGAGGAT
PheSerThrTyrSerAsnGluAspTyrAspArgArgAsnGluAsp

1306 GTGGATCCCATGGCAGCCTCTGCTGAGTACGAGCTGGAGAAGCGT
ValAspProMetAlaAlaSerAlaGluTyrGluLeuGluLysArg

1351 GTGGAGAGGTTGGAGCTGTTCCCTGTGGAGCTGGAGAAGGACTCC
ValGluArgLeuGluLeuPheProValGluLeuGluLysAspSer

1396 GAGGGCCTGGGCATCAGCATCATCGGCATGGGCGCCGGGGCAGAC
GluGlyLeuGlyIleSerIleIleGlyMetGlyAlaGlyAlaAsp

1441 ATGGGCCTGGAGAAGCTGGGTATCTTCGTCAAGACCGTGACGGAG
MetGlyLeuGluLysLeuGlyIlePheValLysThrValThrGlu

1486 GGTGGTCCGCCCATCGGGATGGCAGGATCCAGGTGAATGATCTC
GlyGlyAlaAlaHisArgAspGlyArgIleGlnValAsnAspLeu

1531 CTGGTGGAGGTGGATGGAACAAGTCTGGTGGGAGTGACCCAGAGC
LeuValGluValAspGlyThrSerLeuValGlyValThrGlnSer

FIGURE 1B

【図1C】

1576 TTCGCGGCGTCTGTGCTCCGGAACACCAAGGGCCGAGTGCGGTTT
PheAlaAlaSerValLeuArgAsnThrLysGlyArgValArgPhe

1621 ATGATTGGCCGGGAGCGGCCGGGAGAGCAGAGCGAAGTGGCCAG
MetIleGlyArgGluArgProGlyGluGlnSerGluValAlaGln

1666 CTAATTCAGCAGACTTTGGAACAGGAGCGATGGCAGCGGGAGATG
LeuIleGlnGlnThrLeuGluGlnGluArgTrpGlnArgGluMet

1711 ATGGAGCAGAGATACGCCAGTATGGGGAGGATGACGAGGAGACG
MetGluGlnArgTyrAlaGlnTyrGlyGluAspAspGluGluThr

1756 GGAGAGTATGCCACTGACGAGGATGAGGAGCTGAGCCCCACGTTT
GlyGluTyrAlaThrAspGluAspGluGluLeuSerProThrPhe

1801 CCGGGTGGTGGATGGCCATCGAGGTGTTTGGCTAGCGGAGAAC
ProGlyGlyGluMetAlaIleGluValPheGluLeuAlaGluAsn

1846 GAGGATGCACTGTCCCCTGTGGACATGGAGCCCGAGAAGCTGGTG
GluAspAlaLeuSerProValAspMetGluProGluLysLeuVal

1891 CACAAGTTCAAGGAGCTCCAGATCAAGCATGCGGTCCTGAGGCA
HisLysPheLysGluLeuGlnIleLysHisAlaValThrGluAla

1936 GAGATCCAGCAGCTGAAAAGAAAGCTGCAGAGCCTGGAGCAGGAG
GluIleGlnGlnLeuLysArgLysLeuGlnSerLeuGluGlnGlu

1981 AAGGGCGCTGGCGGTGGAGAAGGCGCAGTTGGAGCAGAGTGTG
LysGlyArgTrpArgValGluLysAlaGlnLeuGluGlnSerVal

2026 GAGGAGAACAAGGAGCGCATGGAGAACTGGAAGGCTACTGGGGT
GluGluAsnLysGluArgMetGluLysLeuGluGlyTyrTrpGly

2071 GAGGCCAGAGCCTGTGCCAGGCTGTGGACGAGCACCTGCGGGAG
GluAlaGlnSerLeuCysGlnAlaValAspGluHisLeuArgGlu

2116 ACTCAGGCGCAGTACCAGGCCCTGGAGCGCAAGTACAGCAAGGCC
ThrGlnAlaGlnTyrGlnAlaLeuGluArgLysTyrSerLysAla

2161 AAGCGCCTCATCAAGGACTACCAGCAGAAGGAGATCGAGTTCCTG
LysArgLeuIleLysAspTyrGlnGlnLysGluIleGluPheLeu

2206 AAAAAGGAGACTGCACAGCGTCGGGTTCTGGAGGAGTCGGAGCTG
LysLysGluThrAlaGlnArgArgValLeuGluGluSerGluLeu

2251 GCCAGAAAGGAGGAGATGGACAAGCTCCTGGACAAGGTGCCAAAT
AlaArgLysGluGluMetAspLysLeuLeuAspLysValProAsn

2296 AGCCATAACCTCGTCTTGGAACTGTTATGTGGCCTCTCTGGGGTC
SerHisAsnLeuValLeuGluLeuLeuCysGlyLeuSerGlyVal

2341 CAGGTTTCTGGGCTCTAAGAAGTTCAAAGGATGGGCTAAATAC
GlnValSerTrpAlaSerLysLysPheLysGlyTrpAlaLysTyr

2386 AGCAAGGTGAACCCCAAGTCCCTCCCCAGAGGCTTTAAACTG
SerLysValAsnProLysSerLeuProGlnLysAlaPheLysLeu

FIGURE 1C

【図1D】

2431 TGGGGACACTCTCAAGAGGCACCCGGTGTGAGGCAGCACCATGGG
 TrpGlyHisSerGlnGluAlaProGlyValArgGlnHisHisGly
 2476 CCTGAGGGGTTCGCGGGCGCCAGACGCTGAAGATGACCGATGCC
 ProGluGlyPheProGlyArgGlnThrLeuLysMetThrAspAla
 2521 GGAGGGGCCCTTTCCTATCGCCTGCCCGAAGGGCTTCTCCCTTCT
 GlyGlyAlaLeuSerTyrArgLeuProGluGlyLeuLeuProSer
 2566 CTCCCACCTCGGGCGTCACTTAGAGCGCGGAAGCCCTTGTTC
 LeuProProSerGlyValThr
 2611 CAGTGCCAGTTCGCGTGGCCCCACTCTCGGTGTGATCTCTTCTT
 2656 CTCAGCAGCCCTGTGGACTCTCCGCCAGTTTGTGTGTCTGTCTCT
 2701 GCTTCTTCCTACTCCTCACTTCCCTCCGCTCCCGCTCCCGCTCCC
 2746 TCCCCAGGAATTGTGCGCCCTTCTTCCTTCTCCTTCTCCTGGG
 2791 TCCAAGAGGCTGTGAGCTCACTGCCTCCCTTCTCCAGAGAA
 2836 GGGTCAAAGGTCATTGGTGTCTCTCCAGGATTGGAAGCCTTG
 2881 GGGGAAGGGTATCCAGAGGAACCGGTTCAATCCACCCTGTGC
 2926 AGTTACCTGGCTGAATGGGGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG
 2971 TGTGTGAGAGAGTGTGCGGGGTGTGTGTGGGAGTGAGAGTGGGG
 3016 CGGGTTTGGTGTCTAATTTTTCTAGGCTCAGTTTGGGAAGGAGAG
 3061 GGTGGGTGGGAGGGGTCTGGTGACCCCTGGACACAATGTAGGG
 3106 AGGGTCCCCCTACACACCCAGAAAGTTAGTTGTGAAGGGAAGA
 3151 AAAGAGAGCAGTTTGTGCTGAATCAGGATGGACCGAGAATGGCTT
 3196 TGAGCAGGAAACCCCAATCCAGCCCAGAGGGTGCCTGGAAGAGGA
 3241 GGACTCCAGCCAGCAGAGGATCTCGACCTGGAATGGGCTCTTGA
 3286 ATAAA

FIGURE 1D

【図2A】

本発明に従うATLAS-2核酸およびコードされるポリペプチド
 番号記されたタンパク質 - フレーム 1 - ヌクレオチド 1 ~ 5553

1 ATGGACCAGCCAGAGGCCCCCTGCTCCAGCACGGGGCCGCGCCTC
 MetAspGlnProGluAlaProCysSerSerThrGlyProArgLeu

46 GCGGTGGCCCGGAGCTGCTCCTGGCTGCGCTGGAGGAACTGAGC
 AlaValAlaArgGluLeuLeuLeuAlaAlaLeuGluGluLeuSer

91 CAAGAGCAGCTGAAGCGCTCCGCCACAAGCTGCGCGACGTGGGC
 GlnGluGlnLeuLysArgPheArgHisLysLeuArgAspValGly

136 CCGGACGGACGCGAGCATCCCGTGGGGGCGGCTGGAGCGCGGGAC
 ProAspGlyArgSerIleProTrpGlyArgLeuGluArgAlaAsp

181 GCCGTGGACCTCGCGGAGCAGCTGGCCCAGTTCTACGGCCCGGAG
 AlaValAspLeuAlaGluGlnLeuAlaGlnPheTyrGlyProGlu

226 CCTGCCCTGGAGGTGGCCCGCAAGACCCTCAAGAGGGCGGACGCG
 ProAlaLeuGluValAlaArgLysThrLeuLysArgAlaAspAla

271 CGCGACGTGGCGGCGCAGCTCCAGGAGCGGCGGCTGCAGCGGCTC
 ArgAspValAlaAlaGlnLeuGlnGluArgArgLeuGlnArgLeu

316 GGGCTCGGCTCCGGGACGCTGCTCTCCGTGTCCGAGTACAAGAAG
 GlyLeuGlySerGlyThrLeuLeuSerValSerGluTyrLysLys

361 AAGTACGGGAGCACGTGCTGCAGCTGCACGCTCGGGTGAAGGAG
 LysTyrArgGluHisValLeuGlnLeuHisAlaArgValLysGlu

406 AGGAACGCCCGCTCCGTGAAGATCACCAAGCGCTTACCAAGCTG
 ArgAsnAlaArgSerValLysIleThrLysArgPheThrLysLeu

451 CTCATCGCGCCCGAGAGCGCCCGCCCGAGGAGGCGCTGGGGCCC
 LeuIleAlaProGluSerAlaAlaProGluGluAlaLeuGlyPro

496 GCGGAAGAGCCTGAGCCGGGGCGCGCGGCGCTCGGACACGCAC
 AlaGluGluProGluProGlyArgAlaArgArgSerAspThrHis

541 ACTTTCAACCGCTCTTCCGCCGCGACGAGGAGGGCCGGCGGCCG
 ThrPheAsnArgLeuPheArgArgAspGluGluGlyArgArgPro

586 CTGACCGTGGTGTGCTGCAGGGCCCGGCGGCATCGGCAAGACCATG
 LeuThrValValLeuGlnGlyProAlaGlyIleGlyLysThrMet

631 GCGGCCAAAAGATCCTGTACGACTGGGCGGCGGGCAAGCTGTAC
 AlaAlaLysLysIleLeuTyrAspTrpAlaAlaGlyLysLeuTyr

676 CAGGGCCAGGTGGACTTCGCCTTCTTCATGCCCTGCGGCGAGCTG
 GlnGlyGlnValAspPheAlaPhePheMetProCysGlyGluLeu

FIGURE 2A

【図2B】

721 CTGGAGAGGCCGGGCACGCGCAGCCTGGCTGACCTGATCCTGGAC
LeuGluArgProGlyThrArgSerLeuAlaAspLeuIleLeuAsp

766 CAGTGCCCGACCGCGCGCGCGGTGCCGAGATGCTGGCCAG
GlnCysProAspArgGlyAlaProValProGlnMetLeuAlaGln

811 CCGCAGCGGCTGCTCTTCATCCTGGACGGCGCGGACGAGCTGCCG
ProGlnArgLeuLeuPheIleLeuAspGlyAlaAspGluLeuPro

856 GCGCTGGGGGGCCCCGAGGCCGCGCCCTGCACAGACCCCTTCGAG
AlaLeuGlyGlyProGluAlaAlaProCysThrAspProPheGlu

901 GCGCGAGCGGCGCGCGGTGCTAGGCGGGCTGCTGAGCAAGGCG
AlaAlaSerGlyAlaArgValLeuGlyGlyLeuLeuSerLysAla

946 CTGCTGCCCCAGGCCCTCTGCTGGTGACCACGCGCGCCGCCGCC
LeuLeuProThrAlaLeuLeuLeuValThrThrArgAlaAlaAla

991 CCGGGAGGCTGCAGGGCCGCTGTGTTCCCGCAGTGCGCCGAG
ProGlyArgLeuGlnGlyArgLeuCysSerProGlnCysAlaGlu

1036 GTGCGCGGTTCTCCGACAAGGACAAGAAGAAGTATTTCTACAAG
ValArgGlyPheSerAspLysAspLysLysLysTyrPheTyrLys

1081 TTCTTCCGGGATGAGAGGAGGCCGAGCGCGCTACCGCTTCGTG
PhePheArgAspGluArgArgAlaGluArgAlaTyrArgPheVal

1126 AAGGAGAACGAGACGCTGTTCCGCGCTGTGCTTCGTGCCCTTCGTG
LysGluAsnGluThrLeuPheAlaLeuCysPheValProPheVal

1171 TGCTGGATCGTGTGCACCGTGCTGCGCCAGCAGCTGGAGCTCGGT
CysTrpIleValCysThrValLeuArgGlnGlnLeuGluLeuGly

1216 CGGGACCTGTCGCGCACGTCCAAGACCACCACGTGTCAGTGTACCTG
ArgAspLeuSerArgThrSerLysThrThrThrSerValTyrLeu

1261 CTTTTATCACCAGCCTTCTGAGCTCGGCTCCGGTAGCCGACGGG
LeuPheIleThrSerValLeuSerSerAlaProValAlaAspGly

1306 CCGCGTTGCAGGGCGACCTGCGCAATCTGTGCCGCTGGCCCGC
ProArgLeuGlnGlyAspLeuArgAsnLeuCysArgLeuAlaArg

1351 GAGGGCGTCCTCGGACGCGAGGGCGAGTTGCCGAGAAGGAACTG
GluGlyValLeuGlyArgArgAlaGlnPheAlaGluLysGluLeu

1396 GAGCAACTGGAGCTTCGTGGCTCCAAAGTGCAGACGCTGTTTCTC
GluGlnLeuGluLeuArgGlySerLysValGlnThrLeuPheLeu

1441 AGCAAAAAGGAGCTGCCGGCGTGCTGGAGACAGAGGTACCTAC
SerLysLysGluLeuProGlyValLeuGluThrGluValThrTyr

1486 CAGTTCATCGACCAGAGCTTCCAGGAGTTCCTCGCGCACTGTCC
GlnPheIleAspGlnSerPheGlnGluPheLeuAlaAlaLeuSer

1531 TACCTGCTGGAGGACGGCGGGGTGCCAGGACCGCGGCTGGCGGC
TyrLeuLeuGluAspGlyGlyValProArgThrAlaAlaGlyGly

FIGURE 2B

【図2C】

1576 GTTGGGACACTCCTGCGTGGGGACGCCAGCCGACAGCCACTTG
 ValGlyThrLeuLeuArgGlyAspAlaGlnProHisSerHisLeu
 1621 GTGCTCACCACGCGCTTCTCTTCGGACTGCTGAGCGCGGAGCGG
 ValLeuThrThrArgPheLeuPheGlyLeuLeuSerAlaGluArg
 1666 ATGCGCGACATCGAGCGCCACTTCGGCTGCATGGTTTCAGAGCGT
 MetArgAspIleGluArgHisPheGlyCysMetValSerGluArg
 1711 GTGAAGCAGGAGGCCCTGCGGTGGGTGCAGGGACAGGGACAGGGC
 ValLysGlnGluAlaLeuArgTrpValGlnGlyGlnGlyGlnGly
 1756 TGCCCCGAGTGGCACCAGAGGTGACCGAGGGGGCCAAAGGGCTC
 CysProGlyValAlaProGluValThrGluGlyAlaLysGlyLeu
 1801 GAGGACACCGAAGAGCCAGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGCCC
 GluAspThrGluGluProGluGluGluGluGluGlyGluGluPro
 1846 AACTACCCACTGGAGTTGCTGTACTGCCTGTACGAGACGCAGGAG
 AsnTyrProLeuGluLeuLeuTyrCysLeuTyrGluThrGlnGlu
 1891 GACCGTTTTGTGCGCCAAGCCCTGTGCCGGTTCCCGGAGCTGGCG
 AspAlaPheValArgGlnAlaLeuCysArgPheProGluLeuAla
 1936 CTGCAGCGAGTGCCTTCTGCCGCATGGACGCTGGCTGTTCTGAGC
 LeuGlnArgValArgPheCysArgMetAspValAlaValLeuSer
 1981 TACTGCGTGAGGTGCTGCCCTGCTGGACAGGCACTGCGGCTGATC
 TyrCysValArgCysCysProAlaGlyGlnAlaLeuArgLeuIle
 2026 AGCTGCAGATTGGTTGCTGCGCAGGAGAAGAAGAAGAGCCTG
 SerCysArgLeuValAlaAlaGlnGluLysLysLysLysSerLeu
 2071 GGGAAAGCGGCTCCAGGCCAGCCTGGGTGGCGGCAGCTGGCTGGGG
 GlyLysArgLeuGlnAlaSerLeuGlyGlyGlySerTrpLeuGly
 2116 ACCCAACTGGCTCCAGAAGTACCCTTTTCGACCACCCTGCTGTGAC
 ThrGlnLeuAlaProGluValProPheArgProProCysCysAsp
 2161 ATCTGCCCCACACCTCCACCAGACCCTCGGCTCCTCCAGGGCAAG
 IleCysProThrProProProAspProArgLeuLeuGlnGlyLys
 2206 GCTTTTGCCAGAGTTCCTTTGAATATAGCTCCAATTCAGCCCCTG
 AlaPheAlaArgValProLeuAsnIleAlaProIleGlnProLeu
 2251 CCCAGGGGCTTGGCATCTGTTGAGAGGATGAATGTCACGGTGTG
 ProArgGlyLeuAlaSerValGluArgMetAsnValThrValLeu
 2296 GCAGGGGCTGGGCTGGGGACCCAAAGACCCATGCAATGACTGAC
 AlaGlyAlaGlyProGlyAspProLysThrHisAlaMetThrAsp
 2341 CCACTGTGCCATCTGAGCAGCCTCACGCTGTCCCACTGCAAATC
 ProLeuCysHisLeuSerSerLeuThrLeuSerHisCysLysLeu
 2386 CCTGACGCGGTCTGCCGAGACCTTTCTGAGGCCCTGAGGGCAGCC
 ProAspAlaValCysArgAspLeuSerGluAlaLeuArgAlaAla

FIGURE 2C

【図2D】

2431 CCCGCACTGACGGAGCTGGGCCTCCTCCACAACAGGCTCAGTGAG
ProAlaLeuThrGluLeuGlyLeuLeuHisAsnArgLeuSerGlu

2476 GCAGGACTGCGTATGCTGAGTGAGGGCCTAGCCTGGCCGAGTGC
AlaGlyLeuArgMetLeuSerGluGlyLeuAlaTrpProGlnCys

2521 AGGGTGCAGACGGTCAGGGTACAGCTGCCTGACCCCGAGGGG
ArgValGlnThrValArgValGlnLeuProAspProGlnArgGly

2566 CTCAGTACCTGGTGGGTATGCTTCGGCAGAGCCCTGCCCTGACC
LeuGlnTyrLeuValGlyMetLeuArgGlnSerProAlaLeuThr

2611 ACCCTGGATCTCAGCGGCTGCCAACTGCCCGCCCCCATGGTGACC
ThrLeuAspLeuSerGlyCysGlnLeuProAlaProMetValThr

2656 TACCTGTGTGCAGTCTGCAGCACCAGGGATGCGGCCTGCAGACC
TyrLeuCysAlaValLeuGlnHisGlnGlyCysGlyLeuGlnThr

2701 CTCAGCCTCTCGCTTCCTTCTGACCCGACCCGAGTTCCTTCTCC
LeuSerLeuSerLeuProSerAspProThrProSerSerPheSer

2746 GGACGGTGTGAGAAACCCGGCGCCGGCTGGGGCTGGAGTCTCGC
GlyArgCysArgGluProGlyArgArgLeuGlyLeuGluSerArg

2791 TGGCCTCGGAGCGCCCCGAGCCCTCGGGCGACAGCGAGGCGAGG
TrpProArgSerAlaProGluProSerGlyAspSerGluAlaArg

2836 ACCCAGGTGGAGGCGGCCGGGGCGCGGGCGGAGGAGGAGGCGC
ThrGlnValGluAlaAlaGlyGlyAlaGlyGlyGlyArgArgArg

2881 GGGAGGGAACCCCGGCCCGGGCCCGCCACCCACAGCCGCCCGG
GlyArgGluProProAlaArgGlyProHisProGlnProProArg

2926 GACGCAGCTCGGGTCCAGGCTCGAGCTTGCTCACTCAGGGCGC
AspAlaAlaArgGlyProGlySerSerPheAlaHisSerGlyArg

2971 TTCGTGCAGGGAACGCCAGGCCCGGACCGGACCCACGCGGCCG
PheValGlnGlyThrProGlyProArgThrArgProThrArgPro

3016 CTGCCAGCGGGACCGAGGGAGCCGGGGCCGCGCCGCGAGTCC
LeuProAlaGlyThrGluGlySerArgGlyArgGlyArgGluSer

3061 ACGTCCCGCCCCGGGCCCGCCAGCGACCGCCCCCGCCGCCA
ThrSerArgProArgAlaArgProSerAspArgProArgArgPro

3106 GGGACCGCCCCGCTCCAGCGACCGCCGGGCCCTCGGGGCGG
GlyThrAlaProAlaSerGlnArgProProGlyProSerGlyArg

3151 GGACCGGGACCTTCCTGGTGGCGCGCAGCGGGCGGCTCCTCC
GlyProArgThrPheLeuValAlaArgGlnProGlyGlySerSer

3196 TTCCTCCCGCCCTGGCGTGGAGCAGAGGGACACAGGTTCCACG
PheLeuProAlaLeuAlaTrpSerArgGlyThrGlnValProThr

3241 CTGGCGCCCGGCGACCGGGTGGGGCTGCGGGCGCTCAGGCCAGC
LeuAlaProGlyAspArgValGlyLeuArgProLeuArgProSer

FIGURE 2D

【図 2 E】

3286 AGCTCCATGGAGGACGCCGGCGAGGACCCACCACGTTTGCTGCC
 SerSerMetGluAspAlaGlyGluAspProThrThrPheAlaAla
 3331 CACTCTCTGCCAGTGACCCCGTCTCTTGGCCACTGTGACCAAC
 HisSerLeuProSerAspProArgLeuLeuAlaThrValThrAsn
 3376 GCATACCTGGGCACACGAGTGTTCACGACACGCTGCACGTGAGC
 AlaTyrLeuGlyThrArgValPheHisAspThrLeuHisValSer
 3421 GCGGTGTACAATGGGGCTGGCGGGGACACGCACCGGGCCATGCTG
 GlyValTyrAsnGlyAlaGlyGlyAspThrHisArgAlaMetLeu
 3466 CCCAGCCCCCTCAACGTCCGGCTGGAGGCCCTGCAGGGATGGGG
 ProSerProLeuAsnValArgLeuGluAlaProAlaGlyMetGly
 3511 GAGCAGCTGACCGAGACCTTCGCCCTGGACACCAACACAGGCTCC
 GluGlnLeuThrGluThrPheAlaLeuAspThrAsnThrGlySer
 3556 TTTCTTACACCCTGGAGGGCCCCGCTTCCGGGCTCCCAGTGC
 PheLeuHisThrLeuGluGlyProArgPheArgAlaSerGlnCys
 3601 ATCTATGCGCATCGCACGCTGCCCCACGTGCTGGCTTCCGAGTG
 IleTyrAlaHisArgThrLeuProHisValLeuAlaPheArgVal
 3646 TCCATCGCCCGCTGGCCCCGGGGAGCGGGCCATCACGCTGCTC
 SerIleAlaArgLeuAlaProGlySerGlyProIleThrLeuLeu
 3691 CTGCGGTGACCTTCTCCCCAGAAAGCCAGACCTGGACCTGCAT
 LeuArgSerAlaPheSerProGluSerProAspLeuAspLeuHis
 3736 CAGGGTCCGACTTCCAGGAGCCCGGTACCTGTATGGCCACACC
 GlnGlyProAspPheGlnGlyAlaArgTyrLeuTyrGlyHisThr
 3781 CTCACCCCTGAGCAGCCCGGGGGCCACAGCAAGAGGTACACATG
 LeuThrProGluGlnProGlyGlyProGlnGlnGluValHisMet
 3826 CTGTGGACACCAGCACCCCCAGACCTGACCCTTGGGGAAGGTGAG
 LeuTrpThrProAlaProProAspLeuThrLeuGlyGluGlyGlu
 3871 GAGGCTAGGACGTGGGACTTCCTGACAGCAGTGGGCGGAGCCAG
 GluAlaArgThrTrpAspPheLeuThrAlaValGlyGlySerGln
 3916 GCTGAGGCTCAGGCCTGCCTCACTGAGGCCCTGCAGCTGCAGGCC
 AlaGluAlaGlnAlaCysLeuThrGluAlaLeuGlnLeuGlnAla
 3961 AGGGGAGCTCTGTATACGGCTCACGCACAGGCCTGGGCCAGCTC
 ArgGlyAlaLeuTyrThrAlaHisAlaGlnAlaTrpAlaGlnLeu
 4006 TGGGTAGAAATGTGGCTTGGACGTGGTGGGGCCCTGCAGCTGCGC
 TrpValGluCysGlyLeuAspValValGlyProLeuGlnLeuArg
 4051 CAGGCCCTGCGTGGCTCCCTCTACTACCTGCTCAGTGCCCTGCCC
 GlnAlaLeuArgGlySerLeuTyrTyrLeuLeuSerAlaLeuPro
 4096 CAGCCCAAGGCCCCAGGATACATCTGCCATGGCCTCAGTCCTGGG
 GlnProLysAlaProGlyTyrIleCysHisGlyLeuSerProGly

FIGURE 2E

【図2F】

4141 GGCCTCTCCAATGGGAGCCGTGAGGAATGCTACTGGGGCCACGTC
GlyLeuSerAsnGlySerArgGluGluCysTyrTrpGlyHisVal

4186 TTCTGGGACCAGGACCTCTGGATGTTCCCGAGTATCCTGATGTTC
PheTrpAspGlnAspLeuTrpMetPheProSerIleLeuMetPhe

4231 CACCCAGAAGCCGCCAGGGCCATCCTGGAGTACCGCATCCGCACG
HisProGluAlaAlaArgAlaIleLeuGluTyrArgIleArgThr

4276 CTGGACGGGGCCCTGGAGAACGCCAGAACCTGGGCTACCAGGGA
LeuAspGlyAlaLeuGluAsnAlaGlnAsnLeuGlyTyrGlnGly

4321 GCCAAGTTTGCCTGGGAGAGTGCAGACTCCGGCCTAGAGGTTTGC
AlaLysPheAlaTrpGluSerAlaAspSerGlyLeuGluValCys

4366 CCTGAGGACATTTACGGAGTCCAGGAGGTCCACGTCAACGGGGCC
ProGluAspIleTyrGlyValGlnGluValHisValAsnGlyAla

4411 GTGGTGTGGCCTTCGAGCTGTACTACCATAACCACCCAGGACCTG
ValValLeuAlaPheGluLeuTyrTyrHisThrThrGlnAspLeu

4456 CAGCTATTTTCGAGAGGCTGGTGGCTGGGACGTGGTCAGGGCTGTG
GlnLeuPheArgGluAlaGlyGlyTrpAspValValArgAlaVal

4501 GCCGAGTTTTGGTGCAGTCGTGTTGAGTGGAGCCCCAGGGAGGAA
AlaGluPheTrpCysSerArgValGluTrpSerProArgGluGlu

4546 AAGTACCACCTGAGGGGAGTCATGTCCCCGACGAGTACCATTCA
LysTyrHisLeuArgGlyValMetSerProAspGluTyrHisSer

4591 GGGGTCAACAACCTCTGTGTACACCAACGTCTGGTCCAGAACAGC
GlyValAsnAsnSerValTyrThrAsnValLeuValGlnAsnSer

4636 CTGCGCTTTGCTGCTGCCCTGGCCAGGACCTGGGTCTTCCCATC
LeuArgPheAlaAlaAlaLeuAlaGlnAspLeuGlyLeuProIle

4681 CCCAGCCAGTGGCTGGCGGTGGCTGACAAGATCAAGGTACCCTTT
ProSerGlnTrpLeuAlaValAlaAspLysIleLysValProPhe

4726 GACGTGGAGCAGAACTTCCACCCGAGTTCGATGGGTATGAGCCT
AspValGluGlnAsnPheHisProGluPheAspGlyTyrGluPro

4771 GACCCTCGAGTCTGTCTGGAACACCTTCCAGTCAGCGGCACCTC
AspProArgValCysProGlyThrProSerSerGlnArgHisLeu

4816 CCTGTAGGAGAGGTGGTGAAGCAGGCAGACGTCGTGCTCCTGGGA
ProValGlyGluValValLysGlnAlaAspValValLeuLeuGly

4861 TACCCAGTCCCCTTCTCCCTGAGTCTGTGATGTTTCGAGGAAAAT
TyrProValProPheSerLeuSerProAspValArgArgLysAsn

4906 CTGGAGATTTACGAGGCTGTGACGTCCCCCAGGGCCCCGCCATG
LeuGluIleTyrGluAlaValThrSerProGlnGlyProAlaMet


4951 ACCTGGAGCATGTTTGTGTGGCTGGATGGAGCTGAAGGACGCA
ThrTrpSerMetPheAlaValGlyTrpMetGluLeuLysAspAla

FIGURE 2F

【図 2 G】

4996 GTGCGGGCCCGGGCCTCCTGGACAGGAGCTTTGCCAACATGGCT
 ValArgAlaArgGlyLeuLeuAspArgSerPheAlaAsnMetAla
 5041 GAACCCCTCAAGGTGTGGACGGAGAATGCAGACGGGTGAGGCGCT
 GluProPheLysValTrpThrGluAsnAlaAspGlySerGlyAla
 5086 GTGAACTTCCTGACAGGCATGGGGGGCTCCTGCAGGCGGTGGTC
 ValAsnPheLeuThrGlyMetGlyGlyPheLeuGlnAlaValVal
 5131 TTCGGGTGCACGGGTTGAGGTCACCCGAGCGGGTGTGACCTT
 PheGlyCysThrGlyPheArgValThrArgAlaGlyValThrPhe
 5176 GACCCGTGTGTCTGTGGGGATCTCCAGAGTGAGCGTCTCCGGC
 AspProValCysLeuSerGlyIleSerArgValSerValSerGly
 5221 ATCTTCTACCAGGGGAACAAGCTCAACTTCTCTTTTCCGAGGAC
 IlePheTyrGlnGlyAsnLysLeuAsnPheSerPheSerGluAsp
 5266 TCCGTGACCGTGGAGGTCACAGCTCGAGCAGGGCCCTGGGCTCCT
 SerValThrValGluValThrAlaArgAlaGlyProTrpAlaPro
 5311 CACCTGGAGGCTGAGCTGTGGCCATCCCAGTCCCGGCTCTCCCTG
 HisLeuGluAlaGluLeuTrpProSerGlnSerArgLeuSerLeu
 5356 TTGCCAGGACACAAGGTCTCCTTTCCCGCTCGGCTGGCCGGATA
 LeuProGlyHisLysValSerPheProArgSerAlaGlyArgIle
 5401 CAAATGTACCCCGAAGCTGCCTGGAAGTTCAGCTCCGAGTTC
 GlnMetSerProProLysLeuProGlySerSerSerSerGluPhe
 5446 CCTGGGAGGACTTTTTCAGATGTTAGGGACCCGCTCCAGAGCCCC
 ProGlyArgThrPheSerAspValArgAspProLeuGlnSerPro
 5491 CTCTGGGTACCCCTGGGTTCCTCCAGCCCCACCGAGTCACTCACT
 LeuTrpValThrLeuGlySerSerSerProThrGluSerLeuThr
 5536 GTGGACCCTGCCTCTGAATAATCAGGAACGGTGGCTTCAGAGACG
 ValAspProAlaSerGlu
 5581 TCTCTGGGCCTTCCCTCTGGCCACGTCTGCACCCACCCCTCCTG
 5626 GGCACCCCTCCTAGCCTGCCATCCCTCACCTGCAGCCAGGCTCTCA
 5671 GGAAGGTCCATGCTGCTTGGCCTGAGTCAAGGCTTCTGCTG
 5716 TAGCCTGGACTCCCGTGGACCCCGTGGGCAGGTGGCTTCCCGT
 5761 GGCATCTCCACACCGCCTCTGCCTGCCCTGTGGACTGATGCTAT
 5806 CGCGCACCGTCCACGACCCACCCGAGCTCCTGAAGCCGGGGT
 5851 CTGAGCCTGCATCACCTCTGGCCTCTCATCCCCACTCTCCTGAG
 5896 AGCAGTGGTACAGCGCCCGCCGCTCTGCTGAGAAGGCAGAGAG
 5941 GCAGGCTCAGCCTCAGCGTGGACAGCAGGGATAAGGGGCACGAA
 5986 GGACGGGACTCGGCCCTCAGAATTCCTCAGGACTCTCAGGTG
 6031 CAGCTTTGCCAAAAAGGAACCTTTCATGTCATGCAGTTGAGGGGA
 6076 CTTAGTCTCAATCCCAGGCTCCTTGTACTCTGGGCAGCTTTAAT
 6121 CAGGTTGGGCAGCCTCTGCTACAGCGTGGGGTGGGATGGCTCTCT
 6166 TCCCTCAGCCACGCCGCTTGTGAGGACAGAGGTGGGGAGTGGGA
 6211 AGTGGGAAGTCACCAGAGAACAGGAGAGGGATTTGAGGGCGAGAC
 6256 CCCAGCGCTCTCCACGGACCAGCCAGAGGGACTGGAGCCAGGTGT
 6301 GCATGGGTTCAAGGCCCTGGCCCTGCCAGCCTTTGTCTTGGGAG
 6346 CTCAGCCCCAGGGTTCGGTCTGTCAGCAGTTTCCCAAGAACAAGAT

FIGURE 2G

【 2 H】

6391 GTGATGGCATCTGCTGCTGAAACCCTGATGAGGACCAGGCCCCCT
6436 GCACCGCTGTCAGCCTGAGGAATTAA

FIGURE 2H

【図3A】

本発明に係る ATLAS-3 核酸およびコードされるポリペプチド

著者記述した
タンパク質 - フレーム: 2 - ノクレオチド 98 ~ 904

1 GCTGATTGTCCATCAAAGATGACAAATTTGGTPTTGAGTATTGTF
46 ATGAACTCATGAACAGAAACACATTTGATGGAGTCCCTTTGTACC

91 AATTAGGATGCTGCAGACACTGAACGAGGAGCCAGTGACACCAGA
MetLeuGlnThrLeuAsnGluGluProValThrProG1

136 GCCGGAAGTGGAACCGCCCATGCCCCGAGCTCAAGCAAGGGCT
uProGluValGluProProIleAlaProGluLeuLysGlnGlyLe

181 GTATGAGCTCTCAGCAAGCAACTTTGAGCTGCACGTTGCACAAGG
uTyrGluLeuSerAlaSerAsnPheGluLeuHisValAlaGlnG1

226 CGACCACTTTATCAAGTTCTTCGCTCCGTGGTGTGGTCACTGCAA
yAspHisPheIleLysPhePheAlaProTrpCysGlyHisCysLy

271 AGCCCTGGCTCCAACCTGGGAGCAGCTGGCTCTGGGCCTTGAACA
sAlaLeuAlaProThrTrpGluGlnLeuAlaLeuGlyLeuGluHi

316 TTCCGAAACTGTCAAGATTGGCAAGGTTGATTGTACACAGCACTA
sSerGluThrValLysIleGlyLysValAspCysThrGlnHisTy

361 TGAActCTGCTCCGAAACCAGGTTCTGGTCTATCCCACTCTTCT
rGluLeuCysSerGlyAsnGlnValArgGlyTyrProThrLeuLe

406 CTGGTTCCGAGATGGGAAAAGGTGGATCAGTACAAGGGAAAGCG
uTrpPheArgAspGlyLysLysValAspGlnTyrLysGlyLysAr

451 GGATTTGGAGTCACTGAGGGAGTACGTGGAGTCCGAGCTGCAGCG
gAspLeuGluSerLeuArgGluTyrValGluSerGlnLeuGlnAr

496 CACAGAGACTGGAGCGACGGAGACCGTCACGCCCTCAGAGGCCCC
gThrGluThrGlyAlaThrGluThrValThrProSerGluAlaPr

541 GGTGCTGGCAGCTGAGCCCGAGGCTGACAAGGGCACTGTGTGGC
oValLeuAlaAlaGluProGluAlaAspLysGlyThrValLeuAl

586 ACTCACTGAAAATAACTTCGATGACACCATTGCAGAAGGAATAAC
aLeuThrGluAsnAsnPheAspAspThrIleAlaGluGlyIleTh

631 CTTTCATCAAGTTTTATGCTCCATGGTGTGGTCAATTGTAAGACTCT
rPheIleLysPheTyrAlaProTrpCysGlyHisCysLysThrLe

676 GGCTCCTACTTGGGAGGAActCTCTAAAAAGGAATCCCTGGTCT
uAlaProThrTrpGluGluLeuSerLysLysGluPheProGlyLe

721 GGCGGGGTCAAGATCGCCGAAGTAGACTGCACTGCTGAACGGAA
uAlaGlyValLysIleAlaGluValAspCysThrAlaGluArgAs

FIGURE 3A

【図3B】

766 TATCTGCAGCAAGTATTCGGTACGAGGCTACCCACGTTATTGCT
nIleCysSerLysTyrSerValArgGlyTyrProThrLeuLeuLe

811 TTTCCGAGGAGGGAAGAAAGTCAGTGAGCACAGTGGAGGCAGAGA
uPheArgGlyGlyLysLysValSerGluHisSerGlyGlyArgAs

856 CCTTGACTCGTTACACCGCTTTGTCTGAGCCAAGCGAAAGACGA
pLeuAspSerLeuHisArgPheValLeuSerGlnAlaLysAspGl

901 ACTTTAGGAACACAGTTGGAGGTCACCTCTCCTGCCAGCTCCCG
uLeu

946 CACCCCTGCGTTTAGGAGTTCAGTCCCACAGAGGCCACTGGGTTC
991 CAGTGGTGGCTGTTTCAGAAAGCAGAACATACTAAGCGTGAGGTAT
1036 CTTCCTTTGTGTGTGTGTTTTCCAAGCCAACACACTCTACAGATTC
1081 TTTATTAAGTTAAGTTTCTCTAAGTAAATGTGTAACCTCATGGTCA
1126 CTGTGTAACATTTTTCAGTGGCGATATATCCCCTTTGACCTTCTC
1171 TTGATGAAATTTACATGGTTTCCTTTGAGACTAAAAATAGCGTTGA
1216 GGGAAATGAAATTGCTGGACTATTTGTGGCTCCTGAGTTGAGTGA
1261 TTTTGGTGAAGAAAGCACATCCAAAGCATAGTTTACCTGCCAC
1306 GAGTCTGGAAGGTGGCCTTGTGGCAGTATTGACGTTCTCTGTA
1351 CTCTAAGGTCACAGTTGACTCAATACTGTGTTGGTCCCGTAGCATG
1396 GAGCAGATTGAAATGCAAAAACCCACACCTCTGGAAGATACCTTC
1441 ACGGCCGCTGCTGGAGCTTCTGTTGCTGTGAATACTTCTCTCAGT
1486 GTGAGAGGTTAGCCGTGATGAAAGCAGCGTACTTCTGACCCGTGC
1531 CTGAGTAAGAGAATGCTGATGCCATAACTTTATGTGTCGATACTT
1576 GTCAAATCAGTTACTGTTTCAGGGGATCCTTCTGTTTCTCACGGGG
1621 TGAACATGTCTTTAGTTCCTCATGTTAACACGAAGCCAGAGCCC
1666 ACATGAACGTGGATGTCTTCCCTTAGAAAGGGTAGGCATGGAAA
1711 ATTCCACGAGGCTCATTCTCAGTATCTCATTAACTCATTGAAAGA
1756 TTCCAGTTGTATTTGTACCTGGGGTGACAAGACCAGACAGGCTT
1801 TCCAGGCCCTGGGTATCCAGGGAGGCTCTGCAGCCCTGCTGAAGG
1846 GCCCTAAGTAGAGTTCTAGAGTTTCTGATTCTGTTTCTCAGTAGT
1891 CCTTTTAGAGGCTTGCTATACTTGGTCTGCTTCAAGGAGGTCGAC
1936 CTTCTAATGTATGAAGAATGGGATGCATTTGATCTCAAGACCAAA
1981 GACAGATGTCAGTGGGCTGCTCTGGCCCTGGTGTGCACGGCTGTG
2026 GCAGCTGTTGATGCCAGTGTCTCTAACTCATGCTGCTCCTTGTGA
2071 TTAAACACCTCTATCTCCCTTGGGAATAAGCACATACAGGCTTAA
2116 GCTCTAAGATAGATAGGTGTTTGTCTTTTACCATCGAGCTACTT
2161 CCCATAATAACCACTTTGCATCCAACACTCTTCAACCACCTCCCA
2206 TACGCAAGGGGATGTGGATACTTGGCCCAAGTAACTGGTGGTAG
2251 GAATCTTAGAAACAAGACCACTTATACTGTCTGTCTGAGGCAGAA
2296 GATAACAGCAGCATCTCGACCAGCCTCTGCCTTAAAGGAAATCTT
2341 TATTAATCACGTATGGTTCACAGATAATCTTTTTTTAAAAAAC
2386 CCAACCTCCTAGAGAAGCACAACTGTCAAGAGTCTGTACACACA
2431 ACTTCAGCTTTGCATCACGAGTCTTGTATTCCAAGAAAATCAAAG
2476 TGGTACAATTTGTTTGTTTACTATGATACTTTCTAAATAAACT
2521 CTTTTTTTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 3B

【図4A】

本発明に従う ATLAS-4核酸 およびコードされるポリペプチド
 番号が示された
 タンパク質 - フレーム: 1 - "ヌクレオチド" 1 ~ 1074

1 ATGCCTAAGCCTTCCCCTGCCTCCGTTGGGTTCTGTGCAGCCC
 MetProLysProSerProAlaSerValGlySerCysAlaAlaArg

46 GCCTCCCCAACGAATACCATCCCCTGCTCCACGGCGCCAGTCCC
 AlaSerProThrAsnThrIleProCysSerThrAlaProSerPro

91 ATCGACCACCAAGGGCTGACGAGTACGAGCTCATGGCATGGGAC
 IleAspHisProArgAlaAspGluTyrGluLeuMetAlaTrpAsp

136 TGGCAGGCAGCTCCACCTGCAGCCCCAGTCCGGGATCCACTCGGT
 TrpGlnAlaAlaProProAlaAlaProValArgAspProLeuGly

181 GAAGCCAGCTGGGCTCCTGGTCTGGTGGGGACGTGGAGAGTCTTT
 GluAlaSerTrpAlaProGlyLeuValGlyThrTrpArgValPhe

226 ATATCTAGCTCAGAGATTGTAAACACACCAATCAGCACCCCTGTGT
 IleSerSerSerGluIleValAsnThrProIleSerThrLeuCys

271 CTAGCTCAAGGAGGACAGGCAAGGGTGCAGTTTTTCGAGAATGCG
 LeuAlaGlnGlyGlyGlnAlaArgValGlnValPheGluAsnAla

316 TCAGTAAGGACCACTAAATCCGACCTTCTCGGTCCTCCATGTGG
 SerValArgThrThrLysSerAspLeuProArgSerSerMetTrp

361 TCTGGGAGGAAAAGTAGTGTCTGCTGCTGCCTCGAAGGAAATA
 SerGlyArgLysThrSerValSerAlaAlaAlaSerLysGluIle

406 AGCAAAGAAATCTCCAAAGGTCCACAAAACCCCGGGCTATCGG
 SerLysGluIleSerLysGlyProGlnLysProProGlyTyrArg

451 TTATGTCCCCTTCAAGCTGTAGGGGGAGGGGAATTTGGCCCAACC
 LeuCysProLeuGlnAlaValGlyGlyGlyGluPheGlyProThr

496 CGGGTGCATGTCCCCTTCTCCCTCTCTGATTTAAAGCAGATCAAG
 ArgValHisValProPheSerLeuSerAspLeuLysGlnIleLys

541 GCAGACCTGGGGAAGTTTTTCAGATGATCCTGATAGAATCGAGGCC
 AlaAspLeuGlyLysPheSerAspAspProAspArgIleGluAla

586 ATCAAGCTACAGATGGTCTTACAAATGGAACCCCAAAGAGTTCA
 IleLysLeuGlnMetValLeuGlnMetGluProGlnLysSerSer

631 ACTAACAACCTTCTACCGAGGACCCCTGGATCAACCCACTGGCACT
 ThrAsnAsnPheTyrArgGlyProLeuAspGlnProThrGlyThr

676 TCCCCTGGCCTAGAGAGTTCCCCTCTGAAGGACACCGCAACTGCA
 SerProGlyLeuGluSerSerProLeuLysAspThrAlaThrAla

FIGURE 4A

【図4B】

721 GGGCCCCTTCTTTGCCCCATCCAGCAGGAAGTAGCTAGAGTGGTC
 GlyProLeuLeuCysProIleGlnGlnGluValAlaArgValVal
 766 ATCGGCCAAATTGCCAACAGCAGTTGGGGTGTCTGTTTAGAGGG
 IleGlyGlnIleAlaAsnSerSerTrpGlyValLeuPheArgGly
 811 GGGATTGAGAGGACTCGGGACCTGCAGCCCCCATGCCTAAGCCT
 GlyIleGluArgThrArgAspLeuGlnProAlaMetProLysPro
 856 TCCCCAACCTCTGTGGGTTCTGTGCAGCCCGAGCCTCCCCGACG
 SerProThrSerValGlySerCysAlaAlaArgAlaSerProThr
 901 AATACCATCCCCTGCTCCATGGCACCCAGTCCCGTCGACTACCCA
 AsnThrIleProCysSerMetAlaProSerProValAspTyrPro
 946 AGGGCTGAGGAGTACAAGTTCATGGCGGGGACTGGCAGACAGCT
 ArgAlaGluGluTyrLysPheMetAlaArgAspTrpGlnThrAla
 991 CCACCTGCAGCCCCAGTGGGGATCCACTGGGTGAAGCCAGCTGG
 ProProAlaAlaProValArgAspProLeuGlyGluAlaSerTrp
 1036 GCTCCTGAGTCTGGTGGGACGTGGAGAGTCTTTATATCTAGCTC
 AlaProGluSerGlyGlyAspValGluSerLeuTyrIle
 1081 AGGGATTGTAAACACACCAATCAGCACCCCTGTGTCTAGCTCAAGG
 1126 TTTGTGAGTGCACCAATCAACACTCTGTATCTAGCTGCTCTGGTG
 1171 GGGCCTTGGAGAACTTTTATGTCTAGCTCAGGGATTGTAAATACC
 1216 CCAACCAGCACCCCTGTGTTAGCTCAAGTTTGTGAGTGCACCAA
 1261 TCGACACTCTGTATCTAGCTGCTCTGATGAGGACGTGGAGGACCT
 1306 TTATGTCTAGCTCAAGGATTGTTAATACATCAATCGGCACTCTGT
 1351 ATCTAGCTCAAGGTTTGTAAATACACCAATCAGCACCCCTCTGTTT
 1396 AGCTCAAGGTTTGTGAGTGCACCAATCGACACTGTGTATCTAGCT
 1441 GCTCTGGTGGGGCCTTGGTGAACCTTTATGTCTAGCTCAGGGATT
 1486 GTAAATACCCCAATCAGCACCCCTGTGTTTAGCTCAAGGTTTGTGA
 1531 GTGCACCAATCGACACTCTGTATCTAGCTGCTCTGGTGGGGCCT
 1576 GGAGAACCCTGTGTGTAGAACTCTGTATCTAACTAATCTGATGGG
 1621 GACGTGGAGAACCTTTGTATCTAGCTCAGGGATTGTAAACGCACC
 1666 AATCAGCGCCCTGACAAAACAGGCCACTCGGCTCTACCAATCAGC
 1711 AGGATGTGGGTGGGGCCAGAAAAGACAATAAAGCAGGCTGCCCG
 1756 AGCCAGCATGGCAACCTTCTCGGGTCCCCTTCCACACTGTGGAA
 1801 GCTTTGTTCTTTTCGCTCTTTGCAATAAA

TRADOC:1312944.J

FIGURE 4B

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					Internal Application No
					PCT/US 00/22699
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C12N15/52	C12N15/12	C07K14/47	C07K14/715	C12N9/02
	C12Q1/68	C12N15/11	C12N15/62	G01N33/566	C07K16/18
	A01K67/027	A61K38/00	C07K16/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07K	C12N	C12Q	G01N	A01K A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
STRAND, EMBL, EPO-Internal, PAJ, WPI Data, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	ALLEN P B ET AL: "SPINOPHILIN, A NOVEL PROTEIN PHOSPHATASE I BINDING PROTEIN LOCALIZED TO DENDRITIC SPINES" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, vol. 94, no. 18, September 1997 (1997-09), pages 9956-9961, XP000971408 ISSN: 0027-8424 cited in the application the whole document ---				-/--
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.					
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents:					
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			*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		
E earlier document but published on or after the international filing date			*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		
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)			*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.		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			*Z* document member of the same patent family		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
8 May 2001			22 05 2001		
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 Hix, R		

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 00/22699

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE EMBL 'Online! ACCESSION NUMBER : AC002401, 11 September 1997 (1997-09-11) B. BIRREN ET AL.: "Homo sapiens chromosome 17, clone RPC875H18" XP002156741 sequence data</p> <p>---</p>	
A	<p>SATOH A ET AL: "NEURABIN-II/SPINOPHILIN AN ACTIN FILAMENT-BINDING PROTEIN WITH ONE PDZ DOMAIN LOCALIZED AT CADHERIN-BASED CELL-CELL ADHESION SITES" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 273, no. 6, 6 February 1998 (1998-02-06), XP000971409 ISSN: 0021-9258 cited in the application the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>M. HIROKAWA ET AL.: "Signal transduction by B7/BB1 expressed on activated T lymphocytes: cross-linking of B7/BB1 induces protein tyrosine phosphorylation and synergizes with signalling through T-cell receptor/CD3." IMMUNOLOGY, vol. 86, 1995, pages 155-161, XP002156740 the whole document</p> <p>---</p>	
A	<p>WO 93 05073 A (UNIV BOSTON) 18 March 1993 (1993-03-18) Sequence Accession number: R33389</p> <p>---</p>	
A	<p>DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: AF015416, 26 August 1997 (1997-08-26) G.A. EVANS ET AL.: "Homo sapiens chromosome 11 from 11p15.5 region" XP002166767 sequence data</p> <p>---</p>	
A	<p>J-M. WONG ET AL.: "Cloning of a cDNA encoding an Acanthamoeba castellanii PDI-like protein." GENE, vol. 150, 1994, pages 175-179, XP002166765 Sequence Accession number: Q16961</p> <p>---</p>	
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. # Application No
 PCT/US 00/22699

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: Z33967, 7 December 1999 (1999-12-07) GENETECH INC.: "WO-A-9 946 281" XP002166768 Sequence data ---	1-37
P, X	DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: Z58234, 8 May 2000 (2000-05-08) O. BANDMAN ET AL.: "WO-A-20005368" XP002166769 sequence data ---	1-37
P, X	DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: A26422, 29 June 2000 (2000-06-29) G. A. KOMATSOU LIS ET AL.: "WO-A-200006698" XP002166770 sequence data ---	1-37
A	DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: AC004000, M. BECKER ET AL.: "The sequence of H. sapiens PAC clone RP3-404F18." XP002166771 Sequence data ---	
A	DATABASE EMBL 'Online! Sequence Accession number: HS262D12, 19 September 1997 (1997-09-19) R. PAVITT ET AL.: "Homo sapiens DNA sequence from PAC 262D12 on chromosome 1q23.3-24.3" XP002166772 Sequence data ---	
A	R. WILSON ET AL.: "2.2Mb of contiguous nucleotide sequence from chromosome III of C. elegans." NATURE, vol. 368, 1994, pages 32-38, XP002166766 Sequence Accession number: 061747 ---	
A	WO 98 23755 A (BIO MERIEUX) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application the whole document ---	
A	WO 97 06260 A (JOLIVET REYNAUD COLETTE ;BIO MERIEUX (FR); BEDIN FREDERIC (FR); BE) 20 February 1997 (1997-02-20) cited in the application the whole document ---	
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/22699

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 762 601 A (BIO MERIEUX) 30 October 1998 (1998-10-30) cited in the application the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 00/22699**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26, 27 and 32 to 37 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. Claims: 1-37 partially

An isolated nucleic acid molecule encoding a polypeptide comprising an amino acid sequence of a polypeptide at least 90% identical to SEQ ID NO:2, oligonucleotide less than 100 nucleotides in length and comprising at least 6 contiguous nucleotides of a nucleic acid molecule of SEQ ID NO:1, substantially purified polypeptide comprising an amino acid sequence at least 80% identical to a polypeptide comprising amino acid SEQ ID NO:2, pharmaceutical compositions comprising said polypeptide, antibody that selectively binds to said polypeptide, kit comprising said polypeptide and methods using said polypeptide.

2. Claims: 1-37 partially

An isolated nucleic acid molecule encoding a polypeptide comprising an amino acid sequence of a polypeptide at least 90% identical to SEQ ID NO:4, oligonucleotide less than 100 nucleotides in length and comprising at least 6 contiguous nucleotides of a nucleic acid molecule of SEQ ID NO:3, substantially purified polypeptide comprising an amino acid sequence at least 80% identical to a polypeptide comprising amino acid SEQ ID NO:4, pharmaceutical compositions comprising said polypeptide, antibody that selectively binds to said polypeptide, kit comprising said polypeptide and methods using said polypeptide.

3. Claims: 1-37 partially

An isolated nucleic acid molecule encoding a polypeptide comprising an amino acid sequence of a polypeptide at least 90% identical to SEQ ID NO:6, oligonucleotide less than 100 nucleotides in length and comprising at least 6 contiguous nucleotides of a nucleic acid molecule of SEQ ID NO:5, substantially purified polypeptide comprising an amino acid sequence at least 80% identical to a polypeptide comprising amino acid SEQ ID NO:6, pharmaceutical compositions comprising said polypeptide, antibody that selectively binds to said polypeptide, kit comprising said polypeptide and methods using said polypeptide.

4. Claims: 1-37 partially

An isolated nucleic acid molecule encoding a polypeptide comprising an amino acid sequence of a polypeptide at least 90% identical to SEQ ID NO:8, oligonucleotide less than 100 nucleotides in length and comprising at least 6 contiguous nucleotides of a nucleic acid molecule of SEQ ID NO:7,

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

substantially purified polypeptide comprising an amino acid sequence at least 80% identical to a polypeptide comprising amino acid SEQ ID NO:8, pharmaceutical compositions comprising said polypeptide, antibody that selectively binds to said polypeptide, kit comprising said polypeptide and methods using said polypeptide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 00/22699

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9305073 A	18-03-1993	NONE	
WO 9823755 A	04-06-1998	EP 0942987 A	22-09-1999
WO 9706260 A	20-02-1997	FR 2737500 A	07-02-1997
		AU 730080 B	22-02-2001
		AU 6823296 A	05-03-1997
		BG 62977 B	29-12-2000
		BG 101355 A	30-12-1997
		BR 9606566 A	30-12-1997
		CA 2201282 A	20-02-1997
		CZ 9701357 A	17-06-1998
		EP 0789077 A	13-08-1997
		HU 9900425 A	28-05-1999
		JP 11502416 T	02-03-1999
		NO 971493 A	03-06-1997
		NZ 316080 A	29-04-1999
		PL 319512 A	18-08-1997
		SK 56797 A	09-09-1998
		US 6001987 A	14-12-1999
FR 2762601 A	30-10-1998	FR 2762600 A	30-10-1998
		EP 0975747 A	02-02-2000
		WO 9849285 A	05-11-1998

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコ-ト' (参考)	
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P	9/00	4 C 0 8 4
	1/18		9/10	4 C 0 8 5
	9/00		17/06	4 H 0 4 5
	9/10		25/00	
	17/06		25/28	
	25/00		31/00	
	25/28		35/00	
	31/00		37/02	
	35/00	C 0 7 K	14/47	
	37/02		16/18	
C 0 7 K	14/47	C 1 2 N	1/15	
	16/18		1/19	
C 1 2 N	1/15		1/21	
	1/19	C 1 2 P	21/02	C
	1/21	C 1 2 Q	1/68	A
	5/10	G 0 1 N	33/15	Z
C 1 2 P	21/02		33/50	Z
C 1 2 Q	1/68		33/53	D
G 0 1 N	33/15			M
	33/50		33/566	
	33/53	C 1 2 N	15/00	Z N A A
			5/00	A
	33/566	A 6 1 K	37/02	
(31)優先権主張番号	0 9 / 5 6 0 , 9 4 8			
(32)優先日	平成12年4月28日(2000.4.28)			
(33)優先権主張国	米国(U S)			
(31)優先権主張番号	0 9 / 5 6 0 , 1 0 1			
(32)優先日	平成12年4月28日(2000.4.28)			
(33)優先権主張国	米国(U S)			
(31)優先権主張番号	0 9 / 5 6 0 , 3 6 5			
(32)優先日	平成12年4月28日(2000.4.28)			
(33)優先権主張国	米国(U S)			

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

- (72)発明者 ペイマン, ジョン エイ.
 アメリカ合衆国 コネチカット 06515,
 ニュー ハイベン, ウェスト ロック
 アベニュー 336
- (72)発明者 グリーン, シンシア ディー.
 アメリカ合衆国 コネチカット 06443,
 マディソン, ツインブリッジ ロー
 ド 29
- (72)発明者 スー, アンドロ
 アメリカ合衆国 コネチカット 06511,
 ニュー ハイベン, オレンジ ストリ
 ート 412
- (72)発明者 ブラウニング, ジェフリー エイ.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02446, ブルックライン, ミルトン
 ロード 32
- (72)発明者 カルリー, ジョン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 01772, サウスボロウ, ハリス ドラ
 イブ 9

Fターム(参考) 2G045 AA25 AA29 AA40 BB20 CA26
CB01 CB17 DA12 DA13 DA14
DA36 DA77 FB02 FB03 FB04
FB07

4B024 AA01 AA11 BA07 BA63 BA80
CA03 CA04 CA12 GA11 HA12
HA17

4B063 QA01 QQ03 QQ08 QQ41 QR56
QR62 QS34

4B064 AG01 CA01 CA19 CC24 DA01
DA13

4B065 AA26X AA72X AA90X AA91X
AA93Y AA94X AB01 AC14
BA02 CA24 CA44 CA46

4C084 AA02 AA07 AA13 AA14 BA01
BA08 BA22 BA23 BA35 CA17
CA18 CA53 CA56 CA59 DA45
NA01 NA13 NA14 ZA022
ZA362 ZA452 ZA662 ZA752
ZA892 ZB072 ZB262 ZB352

4C085 AA13 AA14 AA16 AA38 BB11
CC04 CC22 CC23 CC32 DD88
EE01

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10
CA40 DA75 EA22 EA50 FA72
FA73 FA74

专利名称(译)	在活化的T淋巴细胞中表达的新多核苷酸和由其编码的蛋白质		
公开(公告)号	JP2003507070A	公开(公告)日	2003-02-25
申请号	JP2001518877	申请日	2000-08-18
[标]申请(专利权)人(译)	CURAGEN CORP 拜奥根有限公司		
申请(专利权)人(译)	Kyurajen公司 生物遗传公司		
[标]发明人	ペイマンジョンエイ グリーンシンシアディー スーアンドロ ブラウニングジェフリーエイ カルリージョン		
发明人	ペイマン, ジョン エイ. グリーン, シンシア ディー. スー, アンドロ ブラウニング, ジェフリー エイ. カルリー, ジョン		
IPC分类号	G01N33/50 A61K38/00 A61K39/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P1/16 A61P1/18 A61P9/00 A61P9/10 A61P17/06 A61P25/00 A61P25/28 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K14/715 C07K16 /18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N9/02 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1 /68 G01N33/15 G01N33/53 G01N33/566		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 A61P1/16 A61P1/18 A61P17/06 A61P25/00 A61P25/28 A61P31/00 A61P35 /00 C07K14/47 C07K14/4702 C07K14/715 C07K2319/00 C12N9/0036		
FI分类号	A61K39/00.H A61K39/395.D A61K48/00 A61P1/16 A61P1/18 A61P9/00 A61P9/10 A61P17/06 A61P25 /00 A61P25/28 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K16/18 C12N1/15 C12N1/19 C12N1 /21 C12P21/02.C C12Q1/68.A G01N33/15.Z G01N33/50.Z G01N33/53.D G01N33/53.M G01N33/566 C12N15/00.ZNA.A C12N5/00.A A61K37/02		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA29 2G045/AA40 2G045/BB20 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB17 2G045 /DA12 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/DA77 2G045/FB02 2G045/FB03 2G045/FB04 2G045/FB07 4B024/AA01 4B024/AA11 4B024/BA07 4B024/BA63 4B024/BA80 4B024/CA03 4B024 /CA04 4B024/CA12 4B024/GA11 4B024/HA12 4B024/HA17 4B063/QA01 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ41 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS34 4B064/AG01 4B064/CA01 4B064/CA19 4B064 /CC24 4B064/DA01 4B064/DA13 4B065/AA26X 4B065/AA72X 4B065/AA90X 4B065/AA91X 4B065 /AA93Y 4B065/AA94X 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA02 4C084/AA07 4C084/AA13 4C084/AA14 4C084/BA01 4C084/BA08 4C084/BA22 4C084 /BA23 4C084/BA35 4C084/CA17 4C084/CA18 4C084/CA53 4C084/CA56 4C084/CA59 4C084/DA45 4C084/NA01 4C084/NA13 4C084/NA14 4C084/ZA022 4C084/ZA362 4C084/ZA452 4C084/ZA662 4C084/ZA752 4C084/ZA892 4C084/ZB072 4C084/ZB262 4C084/ZB352 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA38 4C085/BB11 4C085/CC04 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/CC32 4C085 /DD88 4C085/EE01 4H045/AA10 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045/DA75 4H045/EA22 4H045/EA50 4H045/FA72 4H045/FA73 4H045/FA74		
优先权	60/150105 1999-08-20 US 09/561533 2000-04-28 US 09/560948 2000-04-28 US 09/560101 2000-04-28 US 09/560365 2000-04-28 US		

