

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-526086

(P2010-526086A)

(43) 公表日 平成22年7月29日(2010.7.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 14/47 (2006.01)	C07K 14/47 ZNA	4B024
C12P 21/02 (2006.01)	C12P 21/02 C	4B063
C12Q 1/02 (2006.01)	C12Q 1/02	4B064
C12Q 1/68 (2006.01)	C12Q 1/68 A	4C085
A61K 39/00 (2006.01)	A61K 39/00 H	4H045
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506591 (P2010-506591)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月28日 (2009.12.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/061962
 (87) 国際公開番号 W02008/134697
 (87) 国際公開日 平成20年11月6日 (2008.11.6)
 (31) 優先権主張番号 60/915, 049
 (32) 優先日 平成19年4月30日 (2007. 4. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509300304
 エムジェイ バイオロジクス, インコーポ
 レイティド
 アメリカ合衆国, ミネソタ 56001,
 マンケート, プレミア ドライブ 196
 1 スイート 402
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PRRSVのGP5を基礎とする組成物及び方法

(57) 【要約】

本開示は、ブタ繁殖呼吸障害症候群(PRRS)ウイルスに対する免疫応答を誘発するための組成物及び方法を含む。本開示は、部分的に、それぞれがPRRSVのGP5タンパク質外部ドメイン由来の相異なる配列を有する2つ以上のペプチドドメインの使用に基づく。前記2つ以上のドメインを含むポリペプチド又はそれらをコードする核酸を含む組成物及び方法が記載される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも1つの第一及び第二の抗原ドメインを含み、それぞれのドメインが、約8アミノ酸残基を含むHV-2超可変領域と化学的に連結された、約13アミノ酸の可変HV-1領域、及び配列C(E/S)LNG(T/A)(配列番号1)により表される保存的GP5モチーフを含み、ここで前記第一及び第二の抗原ドメインが異なるHV-2超可変領域を含む免疫原性組成物。

【請求項2】

前記第一及び第二の抗原ドメインの少なくとも1つが、配列 $X_0WLX_1X_2X_3X_4X_5$ で表されるHV-2超可変領域を含み、ここで X_0 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、及び X_5 のそれぞれが、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、但し、 X_5 は、システイン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、又はトリプトファンではない、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項3】

前記HV-2領域が、配列 $X_0WLX_1X_2X_3X_4X_5$ で表され、 X_5 がシステイン、メチオニン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、セリン、スレオニン、又はチロシンではなく、そして

D-1: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 は酸性アミノ酸残基であり(又は X_1 が酸性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-2: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 はセリン(S)、スレオニン(T)、チロシン(Y)若しくは塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がセリン(S)、スレオニン(T)、チロシン(Y)若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

20

D-3: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して脂肪族アミノ酸残基であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-4: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 はセリン(S)、スレオニン(T)、チロシン(Y)若しくは塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がセリン(S)、スレオニン(T)、チロシン(Y)若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 が酸性アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

30

D-5: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して酸性アミノ酸残基の1つであり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-6: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、 X_3 は酸性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-7: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、 X_3 はヒドロキシルを含むR基を有する非芳香族アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；あるいは

40

D-8: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立してセリン(S)、スレオニン(T)、チロシン(Y)、若しくは塩基性アミノ酸残基であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記HV-2領域が、配列 $X_0WLX_1X_2X_3X_4X_5$ で表され、

S-1: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 はアスパラギン(N)であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-2: X_1 及び X_2 のそれぞれは、独立して、酸性アミノ酸残基であり、但し、 X_2 はアスパ

50

ノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、但し、 X_2 はアスパラギン(N)ではなく、そして X_5 はいずれかの非酸性アミノ酸残基である；あるいは

配列 $X_0W_LX_1X_2X_3X_4X_5$ (E-8と表記される)で表され、 X_0 はいずれかの非酸性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 はいずれかの非酸性アミノ酸残基である；

請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

前記組成物が、前記第一の抗原ドメインを含む第一のポリペプチド分子、及び前記第二の抗原ドメインを含む第二のポリペプチド分子を含む、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項7】

前記第一及び第二のポリペプチドが、GP5膜貫通ドメインを含む、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記第一及び第二のポリペプチドの少なくとも1つが、膜結合型(membrane bound)又は膜連結型(membrane associated)である、請求項6に記載の組成物。

【請求項9】

前記第一及び第二のポリペプチドの少なくとも1つがPRRSVウイルス粒子と連結される、請求項6に記載の組成物。

【請求項10】

前記ウイルス粒子がビリオン(virion)である、請求項9に記載の組成物。

20

【請求項11】

前記組成物が、2~4個のPRRSV分離株を含み、それらの内2つが前記第一及び第二のドメインを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記第一の抗原ドメインが、D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、及びD-8から選択されるHV-2領域を含み、そして前記第二の抗原ドメインが、S-1、S-2、S-3、S-4、S-5、S-6、S-7、及びS-8から選択されるHV-2を含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項13】

1つのHV-2超可変領域と共有結合的に連結する保存的GP5モチーフを含む1つ以上の追加的なポリペプチドであり、前記第一及び第二のポリペプチドと異なるHV-2超可変領域を含む前記1つ以上の追加的なポリペプチドを更に含む、請求項6に記載の組成物。

30

【請求項14】

前記第一のドメインを含む第一のポリペプチド分子、及び前記第二のドメインを含む第二のポリペプチド分子の同定又は選択、並びに前記第一と第二のポリペプチドとを組み合わせて、組成物を形成することを含む、請求項6に記載の組成物を調製する方法。

【請求項15】

前記組み合わせることが、医薬として許容される賦形剤又は担体の添加を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記第一のポリペプチド分子が、D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、及びD-8から選択されるHV-2を含み、そして前記第二のポリペプチド分子が、S-1、S-2、S-3、S-4、S-5、S-6、S-7、及びS-8から選択されるHV-2を含む、請求項14に記載の方法。

40

【請求項17】

前記ポリペプチド分子の少なくとも1つが、膜結合型又は膜連結型である、請求項14に記載の方法。

【請求項18】

前記ポリペプチド分子の少なくとも1つが、PRRSVウイルス粒子と連結する、請求項14に記載の方法。

【請求項19】

50

前記ウイルス粒子がピリオンである、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記組合せが、2~4個のPRRSV分離株であり、それらの内2つが前記第一及び第二のポリペプチド分子を含むものからなされる、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

請求項1~13のいずれか1項に記載の組成物を対象に投与することにより、前記対象中で前記抗原ドメインに対する免疫応答を誘発することを含む、対象中で免疫応答を誘発する方法。

【請求項22】

少なくとも、

10

第一のHV-2超可変領域を含むポリペプチド分子を含む第一のPRRSV分離株の同定又は選択、

前記第一の超可変領域と異なる第二のHV-2超可変領域を含むポリペプチド分子を含む第二のPRRSV分離株の同定又は選択、並びに

対象に前記第一及び第二の分離株を投与することによる、前記対象中での免疫応答の誘発を含む、対象中で免疫応答を誘発する方法。

【請求項23】

前記選択が、

PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のアミノ酸配列解析；

20

PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のPCRに基づく、若しくは抗体に基づく検出；又は

PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のもう1つの分離株と比較した配列ステータスの認識

を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記対象が雌ブタ(sow)、未産雌ブタ(gilt)、妊娠雌ブタ(pregnant sow)、又は妊娠未産雌ブタ(pregnant gilt)である、請求項21~23のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願

本出願は、2007年4月30日に提出された米国仮特許出願第60/915,049号に基づく優先権の利益を主張し、当該仮特許出願の全てが、十分に説明されているものであるかのように本明細書中に援用される。

【0002】

開示の分野

本開示は、ブタ繁殖呼吸障害症候群(PRRS)ウイルス(PRRSV)ポリペプチドの、そのポリペプチドに対する、つまるところPRRSVに対する免疫応答を誘発するための使用を指向する組成物及び方法を含む。本開示は、HV-2超可変領域内の配列において差異を有する2つ以上のGP5外部ドメインを使用することにより、単独の外部ドメインを使用する場合と比較してより広範なPRRSVに対する免疫応答が可能になるという知見に部分的に基づいている。また、より広範な免疫応答を誘発するための、1つ以上の外部ドメインをコードする核酸分子の使用も開示されている。本開示は、1つ以上の外部ドメインを備えたポリペプチド、又はそれらのポリペプチドをコードする1つ以上の核酸分子を含む組成物を包含する。また、ポリペプチド、それらをコードする核酸分子、及び/又は本開示に係る組成物を使用することにより免疫応答を誘発する方法も開示される。

40

【背景技術】

【0003】

PRRSVは、動物RNAウイルス群の一つである、Ateriviridae科に属する。他のRNAウイル

50

スと同様に絶えず変化するPRRSウイルスの抗原特性は、この病原体に対する効果的なワクチンの開発を甚だ困難な課題としている。しかしながら、前記PRRSV生物系の中で、変化しない基本部分が存在する。重要なことに、前記ウイルスは、複製又は増殖のために多細胞有機体の宿主細胞に感染する。感染するためには、前記ウイルスはその生活サイクルの一部として宿主細胞に接着しなければならない。接着するためには、前記ウイルスは宿主細胞上にある1つ以上の特定の受容体を認識する、受容体認識タンパク質(RRP)を有しなければならない。最後に、前記宿主細胞の受容体は、一般には変化しない。なぜなら、通常それは特定の機能において必要なものであり、ウイルスが認識するために存在するのではないからである。

【0004】

10

しかしながら、ウイルスは、宿主細胞の接着又は認識にその細胞の受容体を利用する。受容体の構造を変更するよりむしろ、その宿主細胞を含む生物は、ウイルスのRRPを認識する抗体を生産し、その宿主細胞へのウイルスの接着をブロックする。前記抗体は通常、中和抗体(NA)と称される。それに対抗して、ウイルス集団はしばしばそのRRPの変異体を含み、又は生産し、NAによる認識を回避することが可能である。しかしながら、前記RRPの変更は、その変更されたRRPがなおもウイルスの接着のために細胞受容体を認識するものでなければならないという事実により制限される。仮に変更により機能しないRRPが生じた場合、そのウイルスは接着が出来なくなり、そして複製又は生存が不可能となる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

開示の概要

本開示は、ブタ繁殖呼吸障害症候群(PRRS)ウイルス(PRRSV)のGP5タンパク質中に存在するアミノ酸残基の三次元的配置に関する。残基の配置、つまりポリペプチドドメインは、GP5タンパク質の外部ドメイン(ectodomain)とも称されている、GP5タンパク質のN末端部分に存在する。本開示は、ペプチド、ポリペプチド、ウイルス粒子、又は他のタンパク質を含む組成物と関連して、そのドメインの使用を含む。幾つかの態様において、前記ドメインは、組換え体若しくは融合体、ペプチド又はポリペプチドの形態で存在し得る。他の態様において、前記ドメインは、組換えウイルス粒子又はウイルス中又はそれらと共に存在し得る。更なる態様において、前記ドメインを含むペプチド又はポリペプチドをコードする核酸分子が、本開示の実施に係るドメインの発現に使用され得る。

30

【0006】

本開示は、従来評価されていなかったHV-2超可変領域内で次々に変化が起こる外部ドメインが、動物中でPRRSVに対抗する防御反応を含む免疫応答を誘発するための材料の調製及び使用における使用において選択され得るといふ、予期しない発見に基づいている。幾つかのケースにおいて、前記HV-2領域において少なくとも1つの配列の差異を有するようにそれぞれが異なるGP5タンパク質を含む、少なくとも2つのPRRSV分離株が、免疫応答を誘発するために調製及び使用され得る。他のケースにおいて、少なくとも前記HV-2領域中で配列の差異を有するようにそれぞれが異なるGP5タンパク質を含む、少なくとも3つ又は4つのPRRSV分離株が、免疫応答を誘発するために調製及び使用され得る。

40

【0007】

本開示は、推定シグナル配列の後のGP5外部ドメインが、推定膜貫通領域(あるいは膜貫通(spanning)ドメイン又はMSD)の前に配される3つの領域の組み合わせとしてみなされ得るといふ認識を含む。前記GP5タンパク質のN末端からC末端にかけての連続した順番で、それらの領域は、HV-1超可変領域(「HV1」)、保存領域(「CR」)、及びHV-2超可変領域(「HV2」)であり、その後推定膜貫通領域(「TR」又はMSD)が配される。図1は、非限定的な例を提供する。PRRSVに対する免疫応答の誘発と同じく重要であるHV2の同定により、本開示は、HV2の配列が異なる少なくとも2つのGP5外部ドメインの組み合わせを含む。幾つかのケースにおいて、前記少なくとも2つの外部ドメインは、少なくとも2つのPRRSV分離株中に存在し得て、それらは本明細書中に記載されるように免疫応答を誘発するために投与

50

され得る。

【0008】

故に、第一の側面において、本開示は少なくとも1つの第一のポリペプチドドメイン及び第二のポリペプチドドメインの組み合わせを含み、それぞれのドメインは1つのHV2が共有結合的に連結された保存的GP5モチーフを含み、そしてそれぞれのドメインは動物対象においてPRRSV感染に対し免疫原性である。多くの態様において、前記結合は、ポリペプチド中のアミノ酸残基間ペプチド結合又はアミド結合である。同一のポリペプチド分子中でHV2がGP5モチーフのすぐ後ろに続くように、前記モチーフ及びHV2が隣接している場合がある。他の態様において、前記モチーフ及びHV2は、1つ以上のアミノ酸残基等のリンカーにより隔離されている場合がある。更なる態様において、前記モチーフ及びHV2は、ペ

10

【0009】

本開示のこの側面は、第一及び第二のポリペプチドドメインの代替の態様を含み、ここで、前記ドメインの少なくとも1つは、保存的GP5モチーフと共有結合的に連結したHV1を更に含む拡張されたドメインである。これにより、少なくとも3つの領域：HV1、保存的GP5モチーフを含む保存領域(CR)、及びHV2を順番に含む少なくとも1つのドメインがもたらされる。当然に、本開示の態様は、2つ以上、例えば3つ又は4つのドメインの組み合わせであり、それらのドメインの少なくとも2つが本明細書中に記載されたような拡張されたドメインであるものを含む。幾つかのケースにおいて、組み合わせられるそれぞれのドメインは、拡張されたドメインである。

20

【0010】

幾つかの態様において、少なくとも2つのポリペプチドドメインの組み合わせは、少なくとも2つのPRRSV分離株であって、それぞれが前記ドメインの少なくとも1つを含むものの組み合わせであり得る。多くのケースにおいて、それぞれのドメインは、HV1、CR、及びHV2を含む拡張されたドメインであり、それぞれのドメインはHV2中の少なくとも1つの配列の差異により相違する。当然に、前記ドメインは、HV1中の1つ以上の配列の相違等、任意的に他にも配列の相違が含まれ得る。

【0011】

複数のドメインの組み合わせは、複数のGP5ポリペプチドであり、それぞれがPRRSV分離株上に存在するものの組み合わせにおいて存在し得る。故に、本開示は、2つ以上の分離株の組み合わせであり、それぞれが本明細書中に記載されるような異なるHV2配列を含む拡張されたポリペプチドドメインを備えたGP5タンパク質を含むものを含む。4つの分離株の組み合わせは、例えば、限定されないが、第一のポリペプチドドメインが第一の分離株中に存在し、第二のポリペプチドドメインが第二の分離株中に存在し、第三のポリペプチドドメインが第三の分離株中にあり、そして第四のポリペプチドドメインが第四の分離株中に存在する。前記分離株はそれぞれ、その分離株中のGP5タンパク質における異なるHV2配列により、少なくとも他の物と相異し得る。当然に、HV1における1つ以上の相異等の他の配列の相異も、それらの分離株中に存在し得る。

30

【0012】

GP5タンパク質以外のポリペプチドに基づく態様において、第一及び第二のポリペプチドドメインは、同一の分子上又は別個のポリペプチド分子上に位置し得る。前記第一及び第二のドメインのそれぞれは、保存的GP5モチーフを含み、アミノ酸配列C(E/S)LNG(T/A)(配列番号1)により表される。本開示の態様は、前記2つのドメインのそれぞれにおける前記保存的GP5モチーフが同一である組合せを含む。あるいは、第一及び第二のドメインは、配列番号1により示唆されるような保存モチーフ内の限定的な可変性(4つの可能な配列)により、配列において、故に構造において相異し得る。

40

【0013】

本明細書中に記載されるとき、1つの組み合わせ中のそれぞれのドメインは1つのHV2を含み、その配列はそれぞれのドメイン間で相異なる。拡張されたドメインの場合、HV1配列も任意的にそれぞれのドメイン間で相異し得る。これは、HV1、CR、及びHV2を含む拡張

50

されたドメインが、組み合わせ内のドメインが相違するものの中で相異すべき、認識の「ポケット」を形成して、その組合せが免疫応答の誘発に使用されたときに多様性を増大させるという、非限定的な見地に部分的に基づいている。よって、非限定的な例示としては、HV2の配列の相異は、「ポケット」構造の変化を引き起こし得て、一方HV2とHV1との両方の配列の変化は、前記「ポケット」構造の異なる変化を引き起こし得る。そして一方、本開示の幾つかの態様はHV1及びHV2のみにおける変化を含むが、他の態様は、CRにおける変化を含み得る。

【0014】

多くの態様において、前記HV2は、約8アミノ酸残基及び/又はX₀WLのトリペプチド配列で表され、X₀は天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つである保存部分を含む。このトリペプチド配列は、HV2の最初、あるいはN末端に配置され得る。幾つかの態様において、前記保存性トリペプチド配列は、配列DWLであり、X₀がアスパラギン酸(D)であるものを含む。他の態様において、X₀はアスパラギン(N)、又はアスパラギン酸を除く他のいずれかのアミノ酸残基である。更なる態様において、X₀はグルタミン酸(E)又はグルタミン(Q)等の酸性アミノ酸残基；アルギニン(R)、リシン(L)、又はヒスチジン(H)等の塩基性アミノ酸残基；アラニン(A)又はイソロイシン(I)又はグリシン(G)又はロイシン(L)又はバリン(V)等の脂肪族側鎖を有するアミノ酸残基；スレオニン(T)又はセリン(S)等のヒドロキシを含む側鎖を有するアミノ酸残基；あるいはチロシン(Y)等の芳香族側鎖を有するアミノ酸残基である。

10

【0015】

第二の態様において、本開示は、2つ以上のドメインの組み合わせ中の各ドメイン中の保存的GP5モチーフ及びHV2の抗原性及び/又は免疫原性に基づく。幾つかの態様において、少なくとも2つのドメインのそれぞれにおいて認識「ポケット」を形成するための保存的GP5モチーフ及びHV2、そして任意的にHV1の存在は、抗原性及び/又は免疫原性を誘発し、そこで本開示は、それらのドメインを含む抗原性及び免疫原性組成物を含む。追加的な態様において、各ドメインは、細胞膜又は他の脂質二重層に結合又は連結する別個のポリペプチド分子中に存在する。幾つかのケースにおいて、前記ポリペプチド分子は、GP5膜貫通ドメイン等のTRを含み、それは膜又は脂質二重層との連結を促進する。幾つかの態様において、前記膜は無細胞膜(cell-free membrane)、又は細胞により生産されるウイルス粒子を囲むエンベロープ又は被覆(coat)等の細胞膜の断片若しくは部分であり得る。

20

30

【0016】

更なる組成物は、単一のウイルス粒子又は別個のウイルス粒子等と膜結合又は膜連結する2つ以上のポリペプチド分子を含む。前記ウイルス粒子(単数又は複数)は、感染性又は非感染性であり得て、そして独立して、複製可能又は複製不可能であり得る。あるウイルス粒子は、PRRSV粒子、又は前記ポリペプチド分子を含む組換えウイルス粒子等のもう1つのウイルスであり得る。本開示に係るポリペプチドの発現に使用され得る組換えウイルス粒子の非限定的な例は、ブタアデノウイルス及びボックスウイルスを含む。

【0017】

感染及び複製のいずれも可能なウイルス粒子は、ビリオン(virion)と称される。よって、幾つかの態様において、前記組成物は、単一のビリオン又は別個のビリオン等と膜結合又は膜連結する2つ以上のポリペプチド分子を含む。2つ以上のPRRSV粒子等の2つ以上のビリオンを含む組成物の態様において、1つ以上が天然に存在するPRRSV粒子、又は本明細書中に記載されているような第一又は第二のポリペプチドドメインを含む分離株であり得る。幾つかのケースにおいて、1を超えるが、最大全ての前記粒子は、天然に存在する分離株であり得る。

40

【0018】

当然に、本発明の追加的な態様は、3つ以上のポリペプチド又はウイルス粒子の組合せを含み、本明細書中に記載されるように、それぞれが保存的GP5モチーフ及びHV2、任意的にHV1を含む。よって、第一及び第二のポリペプチドドメイン以外の追加的なポリペプチドドメインを含む組成物は、明らかに本開示の範囲内にある。当然に、そのような態様に

50

において、ある組合せのそれぞれのポリペプチドドメインにおけるHV2、及び任意的にHV1は、その組み合わせのそれぞれの他のドメインにおけるHV2、及び任意的にHV1と、配列において、故に構造において相異なる。

【0019】

更なる側面において、本開示は、本明細書に記載される組成物を調製する方法を記載する。幾つかの態様において、ある方法は、本明細書中に記載される少なくとも第一及び第二のポリペプチドドメインの同定又は選択、並びにそれらのドメインを混合することによる組成物の形成を含み得る。多くのケースにおいて、ある方法は、少なくとも前記第一のドメインを含む第一のポリペプチド分子、及び前記第二のドメインを含む第二のポリペプチド分子の同定又は選択、並びにそれらのポリペプチドを混合することによる組成物の形成

10

【0020】

他の態様において、前記同定又は選択は、PRRSV分離株の間で、それぞれの分離株におけるHV2の配列に基づいてなされ得る。幾つかのケースにおいて、前記同定又は選択は、保存的モチーフ又はHV1等の、GP5分子の1つ以上の他の部分と共に、HV2配列を検出することによりなされ得る。検出方法の非限定的な一例には、任意的にGP5分子のもう1つの部分と組み合わせ、又はこれとの関連で、所定のHV2配列を認識する抗体を使用することが含まれる。他の非限定的な検出方法には、HV2のアミノ酸配列決定、又はHV2をコードする配列の核酸配列決定が含まれる。

20

【0021】

幾つかの態様において、前記検出は、PRRSVに感染した個体等の動物対象由来の生体液のサンプル中のPRRSVからなされ得る。前記方法は、GP5タンパク質中のHV2の部分と少なくとも結合する結合剤を、前記サンプル又はその希釈物と接触させることを含み得る。前記サンプルはブタ対象由来であり得るが、PRRSVに感染した任意の対象、あるいはPRRSVキャリアが使用され得る。前記生体液は、その中でGP5タンパク質及び/又はPRRSV粒子が検出可能な程度に存在し得る任意の液体であり得る。非限定的な例は、対象の体分泌液、例えば唾液、涙、粘液、鼻汁、及び膈分泌液、あるいは他の体液、例えば血液、血清、血漿、精液(semen)、精液(seminal fluid)、及び尿、あるいは排出物の任意の液体成分又は排出物の液体抽出物を含む。

30

【0022】

更なる態様において、前記同定、選択、又は検出は、本明細書中に記載される配列を有するHV2を有しない新規なPRRSV分離株において、又はこれに対してなされ得る。新規な分離株は、本明細書中に記載される1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれ以上のドメインを含むPRRSV分離株との組み合わせに係る開示において有利に使用されるものであり得る。新規な分離株との組み合わせは、新規な分離株を欠いた組み合わせに対する応答と比較して新規な抗体又は免疫応答を誘発する可能性が高いため、有利であることが予想され得る。

【0023】

上述で示唆されるように、本開示の追加的な側面は、抗体応答(液性免疫応答)又は免疫応答を誘発する方法である。幾つかの態様において、ある方法は、免疫応答の発動が可能な免疫系を有する動物対象に、本明細書中に記載されるポリペプチドドメインの混合物を投与することを含み得る。所定の応答は、前記ドメインに対する、又は前記ドメインを含むポリペプチドに対する応答を含むものとみなされ得るが、本開示は、1つ以上のPRRSV分離株中のGP5も認識する応答の誘発を含む。幾つかの態様において、前記抗体応答は、1つ以上の中和抗体(neutralizing antibody)の生産を含む。他の態様において、前記免疫応答は、T細胞媒介性応答等の1つ以上の細胞性免疫応答の誘発を含む。幾つかのケースにおいて、前記抗体応答又は免疫応答は、本開示に係るポリペプチドドメインを含むGP5タンパク質を発現するもの等のPRRDV粒子に対する防御反応である。

40

【0024】

幾つかのケースにおいて、前記抗体応答又は免疫応答は、特定の地理的領域内に存在す

50

る可能性がある、HV2が相異なるPRRSVの少なくとも2つの変異体、又は株に対するものである。故に、本開示の態様は、欧州で流行するLelystad分離株の1つ以上の変異体、PRRSVの北米若しくは朝鮮血清型の1つ以上の変異体、又はアジア若しくは南米で見られるPRRSVの1つ以上の変異体に対する応答を含む。

【0025】

追加的な態様において、対象中で抗体又は免疫応答を誘発する方法は、本明細書中に記載されるように、少なくとも第一のポリペプチドドメイン及び第二のポリペプチドドメインの同定又は選択、そしてその後の上記選択されたドメインを対象に投与することによる抗体又は免疫応答の誘発を含む。幾つかの態様において、前記同定又は選択は、少なくとも第一のポリペプチドドメインを含む第一のポリペプチド、及び第二のポリペプチドドメインを含む第二のポリペプチドを同定し、そしてその後対象に選択されたポリペプチドを投与して、交代又は免疫応答を誘発するものであり得る。多くのケースにおいて、少なくとも1つの第一及び第二のポリペプチドは、1つのPRRSV分離株中に存在し得る。幾つかのケースにおいて、各ポリペプチドは、別個のPRRSV分離株中に存在し得る。

10

【0026】

別の態様において、前記同定又は選択は、少なくとも第一のポリペプチドドメインを含む第一のPRRSV分離株、及び第二のポリペプチドドメインを含む第二のPRRSV分離株を同定し、そしてその後対象に選択されたポリペプチドを投与するものであり得る。幾つかの態様において、前記同定又は選択は、少なくとも3つ、又は少なくとも4つ、又はそれ以上の分離株についてなされる。多くのケースにおいて、前記選択は、PRRSV分離株のGP5タンパク質中のHV2配列に基づく。HV2配列に基づく同定又は選択は、限定されないが、HV2のアミノ酸配列解析、PCRに基づく、若しくは抗体に基づくHV2の検出；又は既に特定されたPRRSV分離株におけるHV2配列の知見を含む、適切な方法により実行され得る。

20

【0027】

本開示の1つ以上の態様の詳細は、添付した図面及び以下の記載において説明される。本開示の他の特性、目的、及び利点は、図面及び詳細な説明から、並びに特許請求の範囲から明らかになり得る。

【図面の簡単な説明】

【0028】

【図1】代表的な米国型PRRSV株(VR-2332)と欧州型PRRSV株(Lelystad株、LV)とのアミノ酸配列の比較を示す。それぞれの推定シグナル配列は、HV1、「保存領域」あるいはCR(保存的GP5モチーフを含む)、及びHV2(下線)と並んで同定される。HV1の代表的な、そして非限定的な開始位置も同定されている。

30

【0029】

【図2】本明細書中に開示されるPRRSV分離株の群の配置図である。

【0030】

【図3-1】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI(米国立生物学情報センター)受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

40

【0031】

【図3-2】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI(米国立生物学情報センター)受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【0032】

【図3-3】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI(米国立生物学情報センター)受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

50

【 0 0 3 3 】

【図 3 - 4】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 3 4 】

【図 3 - 5】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

10

【 0 0 3 5 】

【図 3 - 6】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 3 6 】

【図 3 - 7】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

20

【 0 0 3 7 】

【図 3 - 8】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 3 8 】

【図 3 - 9】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

30

【 0 0 3 9 】

【図 3 - 10】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 4 0 】

【図 3 - 11】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

40

【 0 0 4 1 】

【図 3 - 12】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 4 2 】

【図 3 - 13】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

50

【 0 0 4 3 】

【図3 - 1 4】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 4 4 】

【図3 - 1 5】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

10

【 0 0 4 5 】

【図3 - 1 6】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 4 6 】

【図3 - 1 7】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

20

【 0 0 4 7 】

【図3 - 1 8】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 4 8 】

【図3 - 1 9】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

30

【 0 0 4 9 】

【図3 - 2 0】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 5 0 】

【図3 - 2 1】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

40

【 0 0 5 1 】

【図3 - 2 2】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 5 2 】

【図3 - 2 3】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

50

【 0 0 5 3 】

【図 3 - 2 4】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 5 4 】

【図 3 - 2 5】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

10

【 0 0 5 5 】

【図 3 - 2 6】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 5 6 】

【図 3 - 2 7】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

20

【 0 0 5 7 】

【図 3 - 2 8】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

【 0 0 5 8 】

【図 3 - 2 9】公的にアクセス可能なPRRSVから取得される、保存的GP5モチーフ及びHV2を含むGP5外部ドメイン配列の部分のアラインメントを示す。配列に対応するNCBI（米国立生物工学情報センター）受入番号は、分離株と並べて表示される。これらの分離株には、北米型及び欧州型のいずれも、そして他の型も含まれる。

30

【 0 0 5 9 】

【図 4】GP5タンパク質により媒介されるPRRSVと宿主ブタ細胞との相互作用を図示する。

【 0 0 6 0 】

【図 5】GP5タンパク質のアミノ酸配列のKyte-Doolittle疎水性プロットである。表示される番号は、米国分離株によるものである。推定膜貫通領域の開始部分に相当する約62番目のアミノ酸残基において、疎水性残基への急変が認められる。

【 0 0 6 1 】

【図 6】代表的なPRRSVのGP5タンパク質をコードする配列のGenBank受入番号及びGI番号を提供する。

【 発明を実施するための形態 】

40

【 0 0 6 2 】

本明細書中で使用されるとき、ブタ繁殖呼吸症候群（PRRS）ウイルス、あるいはPRRSVという用語は、PRRS；謎豚病(Mystery Swine Disease)(MSD)；以前「青耳病(blue-eared syndrome)」として知られていたブタ不妊呼吸症候群(Swine Infertility and Respiratory Syndrome)(SIRS)；ブタ流行性流産呼吸症候群(porcine epidemic abortion and respiratory syndrome)(PEARS)；ウォパシュ症候群；謎豚病(mystery pig disease)(MPD)；ブタペスト(swine plague)；英国の青耳病であるブタ青流産病(blue abortion disease)；オランダのabortus blau；ドイツのseuchenhafter spatabort der schweine；及びヘコヘコ病(Shimizu et al., 1994)を引き起こすことが報告されているウイルスを指す。ウイルスにより引き起こされる病態の追加的な代替的な名称には、青耳病、青耳ブタ病、Enfermed

50

ad misteriosa del cerdo、Epidemisch spatabort der sauern, Lane r bing (中国語)、M aladie blue du pore、Maladie mysterieuse du pore、謎豚病、新豚病(New pig disease)、1988年～1989年のペスト、Ratselhafte schweinekrankheit、Sindrome disgenesico y respiratorio del cerdo、Sindrome misterioso del cerdo、Syndrom reproductive et respiratoire du pore、Syndrome dysgenesique et respiratoire du pore、及びHAAT症候群(Hyperthermie-Anorexie-Avortement de la Truie)が含まれる。

【0063】

本明細書中で使用されるとき、PRRSVの「GP5タンパク質」及び「主要エンベロープ糖タンパク質」という用語は、当該技術分野で理解されるPRRSVゲノムのORF5によりコードされるポリペプチドを指す。代表的な、そして非限定的なGP5配列コード配列には、図6において提供される受入番号及びGI番号により特定されるものが含まれる。理論に拘束されること無く、そして本開示の理解を深めるための提案を受けること無く、前記PRRSVゲノムのORF5によりコードされるGP5タンパク質は、PRRSVにおいて受容体認識タンパク質(RRP)であると信じられている。GP5タンパク質の外部ドメインは、米国株においてはおよそアミノ酸N30からおよそD60まで及び、そして欧州株においてはおよそD33からG63まで及び(図1を参照されたい。米国型株と欧州型株との間の典型的な相異は、(1)GP5タンパク質を構成するアミノ酸の合計個数が、それぞれ200と201であること、(2)米国株と比較して欧州株のほうがより長いシグナル配列を有すること、そして(3)米国株と比較して欧州株のほうが変異体が少ないことである。本開示は、部分的に、およそ1740のGP5配列及びそれらの個々の外部ドメインのそれぞれのHV2の解析並びに同定に基づいている。代表的な配列を図3に示す。本開示は、それらの代表的な配列を用いて実施されるが、本開示はそれらに限定されない。

【0064】

「HV-1領域」又は「HV1」という用語は、本明細書中に記載されるとき、GP5の保存料域のN末端に位置するポリペプチド配列を指す。前記領域は、本開示に係るポリペプチドドメイン中に任意的に存在する。しかし、存在しているときは、その配列は約14アミノ酸残基以上の長さであり得て、特に長さが11、12、13、及び14アミノ酸残基であることが意図される。また、他の態様において、約11、約9、約7、約5、又は約3以下の残基も使用され得る。本開示は、この領域の配列が顕著に変化する態様を含む。HV1配列の非限定的な配列の例は、図3に表されるものを含む。

【0065】

開示される配列におけるアミノ酸配列は、類似した特性及び性質を備えるもう1つの残基により、保存的に置換(substitute)又は入れ換え(replace)られ得る。本明細書中で使用されるとき、本開示に係る保存的なアミノ酸置換は、以下の表1において示される。

【0066】

10

20

30

【表1】

表1

定義	アミノ酸	記号
脂肪族R-基を有するアミノ酸	グリシン	Gly-G
	アラニン	Ala-A
	バリン	Val-V
	ロイシン	Leu-L
	イソロイシン	Ile-I
ヒドロキシルR-基を有するアミノ酸	セリン	Ser-S
	スレオニン	Thr-T
硫黄を含むR-基を有するアミノ酸	システイン	Cys-C
	メチオニン	Met-M
酸性アミノ酸	アスパラギン酸	Asp-D
	アスパラギン	Asn-N
	グルタミン酸	Glu-E
	グルタミン	Gln-Q
塩基性アミノ酸	アルギニン	Arg-R
	リシン	Lys-K
	ヒスチジン	His-H
芳香環を有するアミノ酸	フェニルアラニン	Phe-F
	チロシン	Tyr-Y
	トリプトファン	Trp-W
イミノ酸	プロリン	Pro-P

10

20

30

40

50

【0067】

実施形態の詳細な説明

概要

本開示は、部分的に、GP5タンパク質のDNA情報等の、現在のPRRSV遺伝子情報の解析に基づいている。また、臨床的なPRRS症状を示すブタから同定されたPRRSVの配列も解析された。前記解析は、HV-1及びHV-2の2つの超可変領域の同定を導き、HV2はX₀WLで表されるトリペプチドモチーフを有し、ここでX₀は、本明細書中に記載される天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つである。また、前記解析は、米国株において142~T55の位置にあり、欧州株において144~T55の位置にある、保存領域の同定を導いた(図1を参照されたい)。

【0068】

PRRSVの米国株及び欧州株における外部ドメイン中の保存領域の存在は、その保存領域が、受容体認識タンパク質としてのGP5タンパク質と、PRRSVが感染すべき宿主細胞上の受容体との間の直接的な接触に寄与することを示唆する。この発想に基づき、そして理論に拘束されること無く、保存領域のいずれかの側にある前記2つのHV領域は、保存領域の疎水的性質を担持する「門」(あるいは構造モチーフ)として機能すると考えられている。HV-1領域には変異体が余りにも多かつたため、HV-1領域及び保存領域における従来の解釈は、GP5タンパク質の免疫原性の研究を推進するものではなかった。しかし、HV-2の超可変性を考慮すると、HV-2がGP5と宿主細胞受容体との間の相互作用に寄与し得ることを期待するのは不合理であった。

【0069】

また、本開示は、HV-1領域の変異は、変異の少ないHV-2配列と組み合わせて考えられ得るという認識に部分的に基づいている。故に、本開示は、(1)免疫学的な類似性に基づいて分類するためにHV2配列の変異に基づいてPRRSV分離株を分類し、(2)投与時により広範かつ不均質な防御を提供する広範囲のワクチンを作製するために、異なる群のPRRSV株の組合せを選択することを含む。前記分類及び選択は、HV-1領域の考慮を任意的に含む。加えて、前記分離株は、ワクチン又は免疫原性組成物として投与される前に、弱毒化又は不活性化される。弱毒化の非限定的な例は、細胞又は組織等の培養物中の連続継代、又は動物中の継代等の、当業者に知られる方法を含む。当然に、前記継代は、インビトロで実施され得る。不活性化の非限定的な例は、加熱、放射線、化学不活性化処理等の、当業者に知られるものを含む。

10

【0070】

本開示は、任意的に、アミノ酸位置61に基づいて全ての米国株を2つの群に区分することを含む。85%を超える米国型分離株が、位置61においてD(Asp)又はS(Ser)を含むという報告がされている。それ以外(15%未満)は通常、位置61においてC(Cys)、F(Phe)、M(Met)、W(Trp)及びP(Pro)以外のアミノ酸残基を有する。故に、本開示は、第一のHV2領域中の位置61が、C、F、M、W、及びP以外のアミノ酸残基である態様を含む。幾つかの態様において、上記残基は、A(Ala)、G(Gly)、V(Val)、L(Leu)、I(Ile)、S(Ser)、T(Thr)、N(Asn)、E(Glu)、Q(Gln)、R(Arg)、K(Lys)、H(His)、又はY(Tyr)から選択される。しかしながら、別の態様において、上記残基は、C、F、M、W、又はPから選択される。

20

【0071】

本開示は、任意的に、観察された配列情報に基づき、米国株をグループD及びグループSという2つのグループに、更にそれぞれを8つのサブグループ(D-1~D-8及びS-1~S-8)に分類することを含む。更に本開示は、観察された配列情報に基づき、全ての欧州株を8つのサブグループ(E-1~E8)に分割することを含む。これらのグルーピングは、図2に例証されている。

【0072】

前記グループ及びサブグループは、本開示の幾つかの態様の基礎を成し、異なるグループ又はサブグループに由来する第一及び第二のポリペプチドドメイン(それぞれが、本明細書中に記載されるように、HV2と共有結合的に連結した保存的GP5モチーフを含む)の少なくとも1つの組み合わせが、前記ポリペプチドドメインの単独の(あるいは個別の)使用の場合よりも広範な抗体応答又は免疫応答を誘発する組成物又はワクチンを生産するために選択又は使用され得る。幾つかの態様において、2~4つ、あるいはそれ以上のポリペプチドドメインが、本解除の実施に使用される。更なる態様において、1つのグループ又はサブグループに由来するドメインの使用が、同一のグループ又はサブグループに由来する2つ以上のドメインに対する抗体又は免疫応答の誘発をもたらし得る。

30

【0073】

本開示の非限定的な例は少なくとも4つのドメインの組み合わせを含み、それら4つの各々は、本明細書中に記載されるD-1~D-8、S-1~S-8、及びE-1~E-8の24のサブグループの1つから重複無く選択される。可能な組み合わせの大きかな推定数は、数式 $(24 \times 23 \times 22 \times 21) / (4 \times 3 \times 2 \times 1)$ により得られ、即ち約10,600となる。しかしながら、幾つかの態様において、各組合せがグループD及びグループSのサブグループのそれぞれに由来する、及びE-1~E-8に由来する少なくとも1つのドメインを含むものである場合、その可能な組み合わせの数は顕著に減少する。そのような例における大きかな推定は、式 $(8 \times 8 \times 8 \times 21) / (4 \times 3 \times 2 \times 1)$ により得られ、即ち約448となる。グループD及びグループSのサブグループのみが使用される他の態様において、またしても可能な組み合わせは減少する。同様に、E-1~E-8に由来する4つのドメインが使用される態様において、可能な組み合わせの数は更に減少する。

40

【0074】

更に一般的には、本開示に係る組成物又はワクチンは、本明細書中に記載されるD及びSグループのそれぞれに由来する少なくとも1つのポリペプチドドメインを含み得る。即ち、2つのドメインの組合せは、それぞれD及びSグループのそれぞれに由来するドメインを1

50

つずつ有しうる。他の態様において、組成物又はワクチンは、Dサブグループドメインのいずれかの組み合わせ及び/又はSサブグループドメインのいずれかの組み合わせを含み得る。即ち、2つのドメインの組み合わせは、両方ともグループDに由来するか、又は両方ともグループSに由来するものであるか、又はそれぞれが別のグループに由来するものであり得る。多くの態様において、組み合わせに使用されるポリペプチドドメインは、本開示に係る組成物又はワクチンとして使用されるPRRSV分離株のGP5タンパク質中に存在する。従って、本開示は、PRRSV分離株を単離し、そしてGP5タンパク質中のHV-2配列に基づいて本明細書中に記載される同一のグループ及びサブグループに分類することも含む。そして、分類された分離株は、開示されているように選択され得る。

【0075】

追加的かつ非限定的な例として、本開示に係る組成物又はワクチンは、

D-1サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-2サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-3サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-4サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-5サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-6サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

D-7サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；あるいは

D-8サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのDサブグループ、又はS若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

を含み得る。

【0076】

あるいは、本開示に係る組成物又はワクチンは、

S-1サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

S-2サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

S-3サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

S-4サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

10

20

30

40

50

S-5サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

S-6サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

S-7サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；あるいは

S-8サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのSサブグループ、又はD若しくはEサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

を含み得る。

【0077】

同様に、本開示に係る組成物又はワクチンは、

E-1サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-2サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-3サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-4サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-5サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-6サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

E-7サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；あるいは

E-8サブグループに由来する分離株又はドメイン、及びそれ以外のいずれかのE、又はD若しくはSサブグループに由来する少なくとも1つ又はそれ以上(2つ又は3つ又はそれ以上)の分離株又はドメイン；

を含み得る。

【0078】

しかしながら、幾つかの態様において、本開示に係る組み合わせは、本明細書中に記載されるVR2332及びLVのGP5外部ドメインの組み合わせではない。他の態様において、本開示に係る組み合わせは、GP5外部ドメインと、HV2とGP5の推定膜貫通領域との間の境界を繋ぐ以下の配列；

ANKFDWAVET (配列番号:7)

ANKFDWAVEP (配列番号:8)

AGEFDWAVET (配列番号:9)

ADKFDWAVEP (配列番号:10)

ADRFDWAVEP (配列番号:11)又は

10

20

30

40

50

SSHFGWAVET (配列番号:12)

との組合せのみではない。

【0079】

しかしながら、具体的に意図された本発明の態様は、HV2配列におけるX₀WL中のX₀残基と少なくとも1つの追加的な残基のいずれもが、組み合わせにおける双方のドメイン間で異なる、ドメインの組合せを含む。

【0080】

本明細書中に記載されるとき、それぞれのポリペプチドドメイン(それぞれの分離株も同様)は、アミノ酸配列C(E/S)LNG(T/A)、配列番号:1により表される保存的GP5モチーフを含む。従って、本発明の態様は、GP5モチーフが、アミノ酸配列CELNGT(配列番号:2)、CELNGA(配列番号:3)、CSLNGT(配列番号:4)、又はCSLNGA(配列番号:5)により表されるドメインを含む。他の態様において、保存的GP5モチーフはより大きく、そして、図1において示される「保存領域」に相当する、アミノ酸配列I(Y/F)(N/D/S/K)(L/S/F/M)(T/P/M)(L/I)C(E/S)LNG(T/A)、配列番号:6により表される。

【0081】

ウイルスを基礎とする組成物

本開示は、本明細書中に記載される組成物において使用される、ポリペプチドドメイン中の保存性GP5モチーフ及びHV2の抗原性及び/又は免疫原性に基づく。よって、本開示は、前記のようなウイルス分離株の組合せを含む。非限定的な例には、本明細書中に記載されるグループ及びサブグループに区分され得る場合、図3に列挙された(それらの配列受託情報に基づく)ウイルス分離株の組み合わせが含まれる。幾つかの態様において、少なくとも2つ又はそれ以上、例えば3つ又は4つ又はそれ以上等の分離株の組み合わせは、本開示の実施における使用が意図される。

【0082】

加えて、本開示は、それぞれが本明細書中に記載される組合せのポリペプチドを含む、ウイルス分離株とウイルス粒子との組み合わせを含む。他の態様において、2つ以上のウイルス粒子が使用され得る。本開示に係るウイルス粒子を含むポリペプチドドメインの非限定的な例は、独立的な複製が可能、又は不可能、感染性の、又は非感染性のウイルス粒子を含む。追加的かつ非限定的な例は、インビトロで培養又は継代されたウイルス粒子；無毒かされたウイルス；及び組換えウイルス粒子を含む。

【0083】

多くの態様において、ウイルス粒子は、本開示に係るポリペプチドドメインを有するGP5タンパク質を含む外膜を有するPRRSV粒子である。他の態様において、前記ウイルス粒子は、本明細書中に記載されるように、任意的にGP5タンパク質の部分として、ポリペプチドドメインを含む外膜を有する非PRRSウイルスであり得る。更なる態様は、例えば、本明細書中に記載される異なる外部ドメインを有する2つ以上のGP5タンパク質を通じて、本明細書中で開示される2つ以上のポリペプチドドメインを含む外膜を備えたPRRSV又は非PRRSVウイルス粒子を含む。幾つかのケースにおいて、ウイルス粒子は、複数のコピーのGP5タンパク質をコードするORF5配列を含むゲノムを有するPRRSVである。そのようなウイルス分離株は以前から報告されており、「過剰生産変異型(overproduction mutant)」又は「高複製表現型(high-replication phenotype)」PRRSVと称されている。本開示は、それぞれが本明細書中に記載される相異なるHV2領域を有するポリペプチドドメインを含む、2つ以上のGP5タンパク質を含み、そして発現するように遺伝子組換えされているようなPRRSVを含む。他の態様において、組換えウイルスは、PRRSVGP5タンパク質の発現が可能なが既に報告されているパキウロウイルス等の昆虫ウイルス、プタアデノウイルス、又はポックスウイルスであり得る。

【0084】

更なる態様において、ウイルス分離株又はウイルス粒子は、PRRSV分離株又は感染性粒子等の、感染性及び複製能力を有するものである。ほとんどのケースにおいて、前記粒子は、GP5タンパク質をコードし、及びインビボでの感染後、GP5タンパク質を発現してGP5

10

20

30

40

50

を生産することが可能なゲノムを含む。感染性及び複製能力のいずれも有する粒子は、ピリオンと称され得る。別の態様において、本開示に係る粒子は感染性ではあるが複製能力を有しない。しかしながら、任意的に細胞内でGP5タンパク質を発現することが可能である。

【 0 0 8 5 】

PRRSV分離株の使用を含む態様において、その分離株は、分離株のHV2の配列に基づいて、同定又は選択され得る。例えば本明細書における図3において表される分離株のような幾つかのケースにおいて、前記同定又は選択は、配列情報の再検証に基づくものであり得て、又は特定された分離株におけるHV2配列の知見に基づくものであり得る。前記分離株がこれまでに特定されていないものである等の他のケースにおいて、前記選択は、所定のHV2配列を認識する抗体の使用；その分離株のGP5コード配列(ORF5)の配列決定；又はGP5タンパク質それ自体の精製及びアミノ酸配列決定等により、HV2配列を検出することによるものであり得る。抗体に基づく検出の非限定的な例は、免疫沈降法、並びに例えばELISA、RIA、及びウエスタンブロッティング等のアッセイを含む。配列決定の非限定的な例は、ジデオキシヌクレオチドに基づくDNA分子の配列決定、及びPCRの前にGP5をコードするRNA分子の逆転写に基づく方法を含むPCRに基づく配列決定を含む。幾つかの態様において、分離株の選択は、HV2を超えて1つ以上のGP5タンパク質の部分の配列、例えば保存的モチーフ及び/又はHV1等を検出することを含む。

10

【 0 0 8 6 】

抗体に基づく検出方法の多くの態様において、抗体は、多重のPRRSV及び分離株において認められるようなGP5タンパク質と結合しない。その代わりに、前記抗体は、HV2配列又は構造上の全部又は一部に基づく特定の分離株を検出することが出来る程度に、HV2に対して十分に特異的であるべきである。その検出を促進するための標識抗体等の抗体の使用に加えて、PRRSVのGP5タンパク質のHV2に結合する抗体フラグメントも使用され得る。前記抗体フラグメントは、HV2結合抗体のFv又はFab領域であり得て；他の非限定的な例には、単鎖Fv領域及び単鎖Fab領域を含む単鎖抗体が含まれる。前記抗体及び抗体フラグメントは、好ましくはモノクローナルであるが、幾つかのケースにおいてはポリクローナルであり得る。

20

【 0 0 8 7 】

更なる態様において、PRRSV分離株の検出は、PRRSVが感染した個体等のブタ対象に由来する生体液のサンプルの使用によりなされる。その方法は、前記サンプル、又はその希釈物を、好ましくはその生体液中に存在する他の分子を除いてGP5タンパク質のHV2と結合する結合剤と接触させる工程を含む。多くの態様において、前記対象はブタであり、そして前記サンプルはブタ由来の生体液又は分泌物に由来するものであり得る。本開示の使用のために収得され得るサンプルが由来するブタの非限定的な例は、雄ブタ(boar)、雌ブタ(sow)、肥育ブタ(fattener)、及び未産雌ブタ(gilt)を含む。前記ブタは、1～約30日、31～約40日、41～約50日、又は51～約60日、あるいはそれ以上の日齢の範囲であり得る。

30

【 0 0 8 8 】

当然に、前記生体液は、GP5タンパク質及びPRRSV粒子がその中に検出可能な程度に存在しているべきである。非限定的な例は、体分泌液、例えば唾液、涙、粘液、鼻汁、及び膈分泌液、あるいは他の体液、例えば血液、血清、血漿、精液、精液、及び尿、あるいは排出物の任意の液体成分又は排出物の液体抽出物を含む。

40

【 0 0 8 9 】

前記生体液がPRRSV粒子を含む場合、検出はPCRに基づく使用によりなされ得て、GP5タンパク質を含むDNA若しくはRNA分子等の、GP5タンパク質をコードする核酸分子、又は少なくともHV2をコードする前記分子の一部を検出する。

【 0 0 9 0 】

追加的な態様において、前記選択及び検出は、本明細書中に記載されるもの、又は従来特定されているもののいずれとも異なるHV2配列を有するGP5タンパク質を有するPRRSV分離株のためのものである。そのような新規な分離株は、なおも本明細書中に記載される1

50

つのグループ又はサブグループに分類され得る。あるいは、開示されたグループ又はサブグループに分類され得ないような分離株があるとすれば、それは開示された組み合わせの部分として有利に使用され得る。なぜなら、その新規分離株は、新規な抗体又は免疫応答を誘発する可能性が高いからである。

【0091】

よって、本開示は、本明細書中に開示されるいずれのHV2配列とも異なるHV2配列を有するGP5タンパク質を含むPRRSV分離物の使用による、対象中の抗体又は免疫応答を誘発する方法を含む。よって、分離株のHV2は、何らかの形で本明細書中に記載されているものであるか、又は開示されたいずれかのグループ又はサブグループに包含されるものであるとは限らない。本方法は、図3のHV2配列のいずれとも、又はD、S、若しくはEサブグループのいずれとも異なるHV2領域を含むGP5ポリペプチド分子を含むものとして単離されたPRRSVの同定、及び前記対象中で抗体又は免疫応答を誘発するための前記対象への前記分離株の投与を含み得る。特徴的なHV2配列の同定又は決定は必ず本明細書中に記載され得て、非限定的な例の如き抗体又は核酸に基づく方法を含み、その後本開示との比較がなされる。幾つかの態様において、前記分離株は、本明細書中に記載される如く、無毒化又は不活性化される。

10

【0092】

ポリペプチド及び組成物

本開示は、本明細書中に記載されているような保存的GP5モチーフ及びHV2を含むポリペプチドドメインの抗原性及び/又は免疫原性に基づく。前記HV2部分は、2つの異なるドメインを含むポリペプチド分子の組み合わせの使用が、そのドメインの単独での使用と比較してより広範な抗原及び免疫応答をもたらすようにして、前記ドメインの抗原性及び/又は免疫原性に寄与する。故に、本開示は、例えば組成物又はワクチン等の2つ以上のポリペプチドの組み合わせ、あるいは対象を免疫化する方法におけるそれらの使用を含む。

20

【0093】

ポリペプチドドメインの態様は、本明細書中に記載されている。一般的に、前記ドメインは、HV2領域と共有結合的に連結した保存的GP5モチーフを含む。多くの態様は、GP5モチーフとHV2を連結するペプチド結合又はアミド結合を有し、その結果、N末端からC末端の配列を考慮すると、それらが隣接しているようになる。他の態様は、リンカー部分の使用を含む。リンカー部分の非限定的な例は、約1、2、3、4、又は5アミノ酸長等である短ペプチド配列、及び少なくとも1つの鎖状の炭素原子を有する原子の短鎖、又は他の合成リンカー等の非ペプチドリナーを含む。短ペプチド配列のケースにおいて、アミノ酸は、本明細書の表1に記載の20種類のアミノ酸等の、天然に存在するアミノ酸のいずれかであり得る。幾つかの別の態様において、前記モチーフとHV2は、例えば炭素-炭素結合等の非ペプチド結合の連結を介して共有結合的に接合し得る。

30

【0094】

第一及び第二のポリペプチドドメインを使用すれば、それらのドメインは、同一のポリペプチド分子上に、又は2つの別個の分子上に位置し得る。多くの態様において、前記ドメインは別個のポリペプチド分子上に位置しており、それぞれが脂質二重層との結び付きを可能とする膜貫通ドメイン又は他のタンパク質ドメインを含む。また、膜貫通ドメインは、単一のポリペプチド分子が両方のドメインを含む場合にも存在し得る。幾つかの態様において、膜貫通ドメインは、当業者に知られ、そして本明細書中に記載される、PRRSVのGP5タンパク質の推定膜貫通領域である。

40

【0095】

多くの態様において、前記ドメインは、別個のGP5タンパク質上に位置する。多くの体の態様において、前記ドメインは、保存的GP5モチーフ中に、CELNGT(配列番号2)で表されるような同一の配列を有する。しかしながら、同一の保存的GP5モチーフを有していても、第一及び第二のポリペプチドドメインはHV2配列において相異しており、それによりドメイン間で異なる所望の抗原性及び/又は免疫原性をもたらす。

【0096】

50

第一及び第二のポリペプチドドメインを有する別個のGP5タンパク質の多くの態様において、各GP5タンパク質は、N末端からC末端までの間に、推定シグナル配列、HV-1超可変領域、保存的GP5モチーフを含む保存領域(CR)、HV-2超可変領域、推定膜貫通領域、及びGP5タンパク質の残りの部分を含み得る。他の態様において、GP5タンパク質は、全て、又は部分的に、推定シグナル配列を欠損している。また、当然に、本開示に係るポリペプチドドメインの抗原性及び/又は免疫原性を保持するが、GP5成分が少ないポリペプチド分子も使用され得る。非限定的な例は、HV-1超可変領域、保存的GP5モチーフを含む保存領域(CR)、及びHV-2超可変領域を含み、任意的に前記にて開示される膜貫通領域を有するポリペプチド分子を含む。

【0097】

10

一般的に、開示されたHV2領域は、長さが約8アミノ酸残基である。別の態様において、前記長さは、6、7、8、9、又は10残基であり得る。残基の正確な個数は、形成されるドメインが所望の抗原性及び/又は免疫原性活性を保持している限りにおいて重要では無い。幾つかの態様において、HV2は、 X_0 が本明細書中に定義されるトリペプチド配列 X_0WL で始まる。故に、幾つかの態様において、HV2は、配列 $X_0WLX_1X_2X_3X_4X_5$ により表され、ここで、 X_0 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、表1に記載される、天然に存在する20種類のアミノ酸残基であり、そして X_5 は、いずれかのアミノ酸残基から選択され、但し場合によってはC(Cys)、F(Phe)、M(Met)、W(Trp)及びP(Pro)は除外される。

【0098】

20

他の態様において、HV2は、 $X_0WLX_1X_2X_3X_4D$ で表されるDグループ配列であり、ここでアスパラギン酸(D)残基($X_0WLX_1X_2X_3X_4D$ の末端)がC、F、M、P、W、S、T、及びY以外のいずれかのアミノ酸残基(A、G、V、L、I、N、E、Q、R、K、又はH等で表される)で置換され得て、そして X_0 が前に記載したものであり、そしてD-1~D-8のサブグループの1つが、以下

D-1: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 は酸性アミノ酸残基であり(又は X_1 が酸性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-2: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 はSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

30

D-3: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して脂肪族アミノ酸残基であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-4: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 はSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 が酸性アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-5: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して酸性アミノ酸残基であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

D-6: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して天然に存在する20種類のアミノ酸残基であり、 X_3 は酸性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

40

D-7: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して天然に存在する20種類のアミノ酸残基であり、 X_3 はヒドロキシルを含むR基を有する非芳香族アミノ酸残基(Ser又はThr等)であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；あるいは

D-8: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立してチロシン(Y)、セリン(S)、スレオニン(T)若しくはフェニルアラニン(F)等の、塩基性アミノ酸残基、又は芳香環を含むアミノ酸残基であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、そして X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基である；

によって表される。

【0099】

50

追加的な態様において、HV2は、 $X_0W LX_1X_2X_3X_4X_5$ (X_0 は上述される)で表されるSグループ配列であり、そしてS-1~S-8のサブグループの1つが、以下

S-1: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 はアスパラギン(N)であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-2: X_1 及び X_2 のそれぞれは、独立して酸性アミノ酸であり、但し、 X_2 はアスパラギン(N)ではなく、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-3: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 は酸性アミノ酸残基であり(又は X_1 が酸性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-4: X_1 は脂肪族アミノ酸残基であり、 X_2 はSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であり；あるいは X_1 及び X_2 のそれぞれが、独立して、Ser、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基のいずれか1つであり；あるいは X_1 及び X_2 のそれぞれが、独立して、脂肪族アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-5: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 はSer、Thr、Tyr又は塩基性アミノ酸残基であり(又は X_1 がSer、Thr、Tyr若しくは塩基性アミノ酸残基であり、そして X_2 がN(Asn)以外の酸性アミノ酸残基であり)、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-6: X_1 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_2 はアスパラギン(N)であり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；

S-7: X_1 及び X_2 のそれぞれは独立して天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、 X_3 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はT又はYである；あるいは

S-8: X_1 は酸性アミノ酸残基であり、 X_2 は酸性アミノ酸残基であり(又は X_1 が酸性アミノ酸残基であり、そして X_2 が脂肪族アミノ酸残基であるか、あるいは X_1 が脂肪族アミノ酸残基であり、そして X_2 が酸性アミノ酸残基であり)、 X_3 は酸性アミノ酸残基であり、 X_4 はフェニルアラニン(F)等の芳香環を含むアミノ酸残基であり、そして X_5 はSである；
によって表される。

【0100】

なおも追加的な態様において、HV2は、以下のE-1~E-8サブグループ；

配列NWLS $X_2X_3X_4X_5$ (E-1と表記される)、ここで、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 は酸性又は脂肪族アミノ酸残基である；

配列 $X_0W LX_1X_2X_3X_4X_5$ (E-2と表記される)、ここで、 X_0 はアスパラギン(N)以外の酸性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 は酸性又は脂肪族アミノ酸残基である；

配列 $X_0W LX_1X_2X_3X_4X_5$ (E-3と表記される)、ここで、 X_0 は塩基性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 は酸性又は脂肪族アミノ酸残基である；

配列 $X_0W LX_1X_2X_3X_4X_5$ (E-4と表記される)、ここで、 X_0 はいずれかの非酸性及び非塩基性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 は酸性又は塩基性アミノ酸残基である；

配列NWLS $X_2X_3X_4X_5$ (E-5と表記される)、ここで、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 はセリン(S)又はスレオニン(T)である；

10

20

30

40

50

配列 $X_0W L X_1 N X_3 X_4 X_5$ (E-6と表記される)、ここで、 X_0 はアスパラギン(N)以外のいずれかのアミノ酸残基であり、 X_1 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 はセリン(S)又はスレオニン(T)である；

配列 $X_0W L X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ (E-7と表記される)、ここで、 X_0 はアスパラギン(N)以外の酸性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、但し、 X_2 がアスパラギン(N)ではなく、そして X_5 はいずれかの非酸性アミノ酸残基である；あるいは

配列 $X_0W L X_1 X_2 X_3 X_4 X_5$ (E-8と表記される)、ここで、 X_0 はいずれかの非酸性アミノ酸残基であり、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 のそれぞれは、独立して、天然に存在する20種類のアミノ酸残基の1つであり、そして X_5 はいずれかの非酸性アミノ酸残基である；
の1つによって表されるEグループ配列である。

10

【0101】

「非酸性」という用語は、酸性アミノ酸以外のアミノ酸残基を意味し；そして「非塩基性」という用語は、塩基性アミノ酸以外のアミノ酸残基を意味する。

【0102】

前記第一及び第二のポリペプチドドメインを含む別個のポリペプチド分子の態様において、それらのポリペプチド分子は、本明細書中に開示される方法により、一緒に又は別個に投与され得る。一緒に投与されるとき、それらは組成物として製剤化され得る。任意的に、前記組成物は、当業者が所望する1つ以上の許容される担体又は賦形剤又はアジュバントを含む。

20

【0103】

調製の方法

本開示は、本明細書中に開示されるポリペプチドドメイン及びポリペプチド分子を調製する方法を含む。幾つかの態様において、ペプチド又は短鎖ポリペプチドは、当業者に知られる自動化された化学的手法等のデノボ合成を使用することにより調製され得る。あるいは、前記調製は、本開示に係るペプチドドメイン及びポリペプチド分子をコードする核酸分子の有用性に基づく、組換えDNA手法の使用によるものであり得る。限定的ではないが、PCRに基づく突然変異生成、及び当業者に知られる自動化した化学的手法等による核酸分子のデノボ合成等の既知の技術により前記核酸分子の配列は変更され得る。

【0104】

開示されたポリペプチドの生産に、組換えDNA技術の使用を基礎とした方法が使用され得る。そのような方法は、インビトロ細胞培養系又は生産動物(producer animal)等の適切な発現系による核酸分子の発現、並びに発現したポリペプチドの前記発現系からの単離を含み得る。前記発現系は、開示されたポリペプチドをコードし、そして適切な制御配列又はプロモーター配列と操作可能な形で連結する核酸配列を含み得る。適切な細胞又は細胞株の非限定的な例には、ブタ肺胞マクロファージ、CRL 11171、MA-104、MARC-145、PSP-36、及びPSP-36-SAHが含まれる。生産動物の非限定的な例には、雄ブタ、雌ブタ、肥育ブタ、及び未産雌ブタが挙げられる。

30

【0105】

開示されたポリペプチドドメインの生産後、前記方法は、組成物を形成するために、本明細書に開示されるように、そのポリペプチドドメインを第一のポリペプチドドメインとして選択し、及び/又はそれと第二のポリペプチドドメインとを組み合わせる工程を含み得る。前記組合せは、組成物を形成するために、1つ以上の許容される担体、賦形剤及び/又はアジュバントを添加することを含む。

40

【0106】

PRRSVを基礎とする核酸分子等を用いる幾つかの態様において、前記発現系は、開示されたポリペプチドを外膜内に組み込むウイルス粒子を生産する。前記PRRSVを基礎とする核酸分子は、本明細書中に開示される、HV2領域を含むGP5タンパク質を発現するように改造されているウイルスゲノムであり得る。更なる態様において、前記核酸分子は、2コピー以上のGP5タンパク質をコードする配列を含み、それぞれのコピーが本明細書中に記載

50

される異なるHV2領域をコードするものであり得る。他の態様において、前記発現系は、ウサギ膜状赤血球系における場合の如き無細胞系であり得る。

【0107】

また、PRRSV粒子を生産する他の方法も提供される。幾つかの態様において、前記生産は、本明細書中に記載されるPRRSV分離株の選択及び/又は単離を含む。前記選択及び/又は単離は、当業者に知られる、又は本明細書中に記載される分離株を培養又は継代することを含み得る。代替の態様において、前記選択は、ブタ等の感染した対象に由来する分離株の選択であり得て、そして本明細書中に記載されるHV2領域の原料として使用するための、前記対象由来の感染性体液及び/又は組織の取得を更に含む。感染性体液及び/又は組織の非限定的な例は、血液、血清、血漿、鼻汁、精液(semen)、精液(seminal fluid)、及び尿、あるいは肺組織、扁桃腺組織、脊髄組織、排出物の液体成分又は排出物の液体抽出物を含む。幾つかの態様において、前記感染性体液及び/又は組織は、開示された組み合わせの部分として使用され得る。非限定的な例には、体液又は組織を、任意的に本明細書に開示されるポリペプチド分子又はウイルス粒子中にある第二のHV2領域と組み合わせ、接種材料として使用することを含む。

10

【0108】

使用の方法

本開示は、第一及び第二のポリペプチドドメインの開示された組み合わせの投与を介して対象中の抗体又は免疫応答を誘発する方法を含む。幾つかの態様において、前記方法は、抗体及び/又は免疫応答を誘発するのに効果的な量の開示された組成物の投与を含む。多くのケースにおいて、投与される量は、処置された対象中で、その後になされるPRRSVによる感染等の1つ以上のPRRSVによる抗原投与に対して防御状態(protected state)を引き起こすのに有効である。幾つかのケースにおいて、ある方法は更に、開示された組成物を「追加免疫(booster)」として追加的に投与することを含む。対象の非限定的な例には、雌ブタ、未産雌ブタ、妊娠雌ブタ、又は妊娠未産雌ブタが含まれる。幾つかの態様において、前記対象は、約1~12週齢の、例えば約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、又は約11週齢のブタであり得る。他の態様において、前記ブタは約12~約22週齢又はそれ以上であり得て、例えば、約14、約16、約18、約20、約22、約24、約26、約28、約30、約32、約34、約36、約38、約40、約42、約44、約46、約48、約50、約52、又は約54週齢であり得る。追加的な態様において、前記ブタは、既に離乳しており、及び/又は母体の抗体が十分な防御を提供する段階を経過している。

20

30

【0109】

開示された組み合わせ又は組成物がワクチンとしてブタ等の対象中で防御状態を引き起こすのに有効な量は、罹患していないブタへのそのワクチンの投与に続くPRRSV分離株を用いた抗原投与によっても決定され得る。幾つかのケースにおいて、前記分離株は、そのウイルス粒子が同一のゲノム、即ち同一のGP5タンパク質、即ち同一のGP5外部ドメインを有するように精製又は単離され得る。抗原投与に使用される分離株の非限定的な例は、図3に列記されるもの、あるいはその分離株に感染した動物由来の感染性の体液又は組織を含む。幾つかの態様において、前記抗原投与は、追加免疫の投与後約3~8週になされ得て、そして大量の、又は過剰量のPRRSVによりなされ得る。

40

【0110】

前記ワクチン及びその量は、同一の分離株を投与した非ワクチン接種(ワクチンで処置していない)ブタに抗原投与したときの結果と比較して、PRRSV感染のいずれかの症状、及び/又はいずれかの肉眼的若しくは組織病理的变化の重度を減少するとき、有効であるといえる。当然に、そのブタは、過去にそのウイルスに曝露されたことが無く、又は曝露されたことがあるが十分な期間発症していないことにより非感染であると確認されたブタ等の、PRRSVを含まないものであるべきである。あるいは、そのブタは、体液又は組織中のPRRSV又は抗PRRSV抗体の存在を検出するアッセイの使用により、非感染であると確認されたものであり得る。

【0111】

50

PRRSV感染の症状の非限定的な例は、発熱、呼吸困難、チアノーゼ、肺炎、倦怠感、くしゃみ、咳、目の浮腫、青耳、並びに心臓及び/又は脳障害を含む。加えて、抗原投与において使用された分離株の存在は、他の定量的又は定性的手法により判定され得る。非限定的な例には、ワクチン接種を行った、又は行わないブタへの抗原投与後約2日～約2週間での、肺病変、又は血液又は血清サンプル中のウイルスの検出が含まれる。ワクチン接種したブタが、非処理のブタと比較して病変が減少したとき、それは感染の検出について定量的な手段を提供する。あるいは、ワクチン接種したブタの血液又は血清中のウイルスの検出は、そのワクチン接種が有効ではなかった場合があり得ることを示唆し、一方ウイルスの検出が陰性であったとき、そのワクチン接種が有効であった場合があり得ることを示唆する。

10

【0112】

対象中の免疫防御の有効な刺激は、本開示に係る組み合わせ又は組成物への曝露後の抗体又は免疫応答の誘発により仲介され得る。前記対象の非限定的な例は、過去にPRRSVに曝露されたことが無いブタ、又は過去にPRRSVに曝露され、若しくはPRRSV感染による症状に苦しんでいるブタであり得る。多くの態様において、抗体応答の誘発は、内部に全部又は一部のHV2を含むGP5タンパク質に対する中和抗体の生産を含む。そのような抗体の生産の確認は、処置された動物の血液又は血清を、そのような抗体を検出するためのアッセイに付することにより実行され得る。そのような抗体検出アッセイの非限定的な例は、ELISA、RIA、及びウエスタンブロッティングを含む。

20

【0113】

本開示は、本明細書中に開示される、対象中の抗体及び/又は免疫応答を誘発する方法を含む。幾つかの態様において、前記方法は、少なくとも、i) 第一のHV-2超可変領域を含むポリペプチド分子を含む、第一のPRRSV分離株を同定又は選択し；ii) 前記第一の超可変領域と異なる第二のHV-2超可変領域を含むポリペプチド分子を含む、第二のPRRSV分離株を同定又は選択し；そしてiii) 抗体及び/又は免疫応答を誘発するために、対象に第一及び第二の分離株を投与する工程を含む。幾つかの態様において、前記方法は、異なる追加的なHV-2領域を有する1つ以上の追加的な分離株の選択、及びその後の第一及び第二の分離株と共にされるそれらの投与を含み得る。他の態様において、前記方法は、第一及び第二の分離株と共に、1つ以上の選択されていない分離株を投与することを含み得る。

30

【0114】

投与すべき第一及び第二の分離株の量は、当然に、所望の抗体及び/又は免疫応答を誘発するのに十分であるべきである。幾つかの態様において、投与される量は、対象中で、その後になされる1つ以上の分離株によるPRRSV感染に対して、ワクチン化又は防御状態を形成するのに十分である。

【0115】

幾つかのケースにおいて、前記同定又は選択は、i) PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のアミノ酸配列解析；ii) PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のPCRに基づく、若しくは抗体に基づく検出；又はiii) PRRSVのGP5外部ドメインのHV-2超可変領域のもう1つの分離株と比較した配列の認識を含み得る。

40

【0116】

他の態様において、抗体及び/又は免疫応答を誘発する方法は、D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、又はD-8から選択される1つのHV-2領域を含む第一のポリペプチド(抗原性)ドメイン、及びS-1、S-2、S-3、S-4、S-5、S-6、S-7、又はS-8から選択される1つのHV-2領域を含む第二のポリペプチド(抗原性)ドメインの投与を含む。多くのケースにおいて、前記D-1、D-2、D-3、D-4、D-5、D-6、D-7、D-8、S-1、S-2、S-3、S-4、S-5、S-6、S-7、及びS-8から選択される2つ以上の異なるポリペプチド(抗原性)ドメインの組み合わせは、北米において有利に使用される。

【0117】

他の態様において、前記投与は、E-1、E-2、E-3、E-4、E-5、E-6、E-7、及びE-8から選択される2つ以上のポリペプチド(抗原性)ドメインを含む。多くのケースにおいて、この

50

組み合わせは、欧州において有利に使用される。追加的な態様において、2つ以上の異なるポリペプチド(抗原性)ドメインの組み合わせは、特定の地理的領域において見出されるPRRSV分離株に基づいて、前記24のサブグループから選択され得る。非限定的な例は、韓国、中国、日本、東南アジア、又は南米において見出される分離株を含む。追加的な態様において、韓国、中国、又は日本において使用される組合せは、北米において使用されるものと同じであり得る。他の態様において、E-1、E-2、E-3、E-4、E-5、E-6、E-7、及びE-8のいずれのドメインも、北米又はアジア地域において使用されるドメインの組合せから除外される。

【0118】

更なる態様において、ある地理的領域で検出されたそれぞれのサブグループを少なくとも1つ含む、2つ以上のポリペプチド(抗原性)ドメイン、又はそれらを含むポリペプチド分子若しくは分離株の組み合わせが、本開示の実施において投与され得る。ポリペプチド(抗原性)ドメイン、又はそれらを含むポリペプチド分子若しくは分離株の投与は、当業者に知られる任意の適切な手法によりなされ得る。非限定的な例は、1つ以上の開示された単離株、又はPRRSVに感染した対象由来の細胞及び/若しくは組織の1つ以上のサンプルの、注射、鼻腔内投与、又は経口投与を含む。

【0119】

前記ドメイン、又はそれらを含むポリペプチド分子若しくは分離株が別個に投与又は適用されるとき、それは投与の間に任意の期間を置く連続的な投与であり得る。前記期間の非限定的な例は、約1~2日；約1、約3、又は約5週間；約1、約3、約4、又は約6月、又はそれ以上を含む。最初の投与イベントと1つ以上のその後の「追加免疫」イベントとの間に、同一の期間が使用され得る。

【0120】

前記ポリペプチド分子(単数又は複数)の投与が同時に又は別個にされるかは、膜結合型であるか、又は脂質二重層に組み込まれる等の膜連結型であるかに依存し得る。幾つかのケースにおいて、前記膜は、細胞膜の断片等の細胞由来のものであり得る。他の態様において、前記膜は、リポソーム、水中油又は油中水懸濁物等の、膜の小胞であり得る。細胞由来の膜の非限定的な例は、PRRSV粒子又は本明細書に記載の他のウイルス粒子の外膜を含む。

【0121】

キット

前記ポリペプチドドメイン、ポリペプチド分子、及び分離株、あるいはそれらを含む組み合わせ又は組成物、並びにそれらを使用する方法は、周知の手法に従って生産される1つ以上のキットにおいて具体化され得る。故に、本開示は、本明細書中に開示される1つ以上のポリペプチドドメイン、ポリペプチド分子、若しくは分離株、又はそれらを含む組み合わせ又は組成物を含む1つ以上の試薬を有する、本明細書に記載の1つ以上の方法を使用するためのキットを含む。そのようなキットは、識別記載若しくは標識、又は本開示の1つ以上の方法におけるそれらの使用に関する取扱説明書を任意的に更に含む。そのようなキットは、前記方法に利用される1つ以上の様々な試薬(典型的には濃縮形態)のそれぞれについての容器を含み得る。典型的には、取扱説明書一式も含まれ得る。

【0122】

ここまで本発明を一般的に記載してきたが、以下の実施例を参照することにより、本発明はより容易に理解され得る。本実施例は例示を目的として提供されるものであり、特に断りのない限り、本開示の限定を意図するものではない。

【実施例】

【0123】

実施例1： 防御状態を誘発するための保存的GP5配列の障害

本開示は、部分的には、PRRSVの第一の分離株に以前感染したブタが回復し、第二の分離株に感受性になり得るという知見に基づいており、この場合、両方の分離株は、保存領域において同じ配列を有するGP5タンパク質を含む。そのような事象の非限定的な例が下

10

20

30

40

50

記表2に示されており、それぞれの事象は、特定された分離株の1つ(表中の各事象セットの最初のもの)による感染から回復したブタが、示されるように、他の分離株の少なくとも1つ(事件1~3及び5~7のそれぞれにおいては2番目のもの)に感染していることが見出されたことを意味する。それぞれの分離株について、外部ドメインを含むGP5配列の部分が示されており、図1において同定されているような保存領域に下線を引き、そしてHV2領域中の相異箇所は太字で示した。

【 0 1 2 4 】

【 表 2 】

表 2

事象/ 分離株	GP5タンパク質中の相対的位置番号						
	21	31	41	51	61		
#1							
Q-05-30318	VPFCFVALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNKSF</u>	D	(グループ D-7)	
Q-06-15248	VPFCFVALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNKNF</u>	D	(グループ D-6)	
#2							
I-03-28077	VPFCFVALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNKSF</u>	D	(グループ D-7)	
I-04-32332	VPFCFVALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLDKTF</u>	D	(グループ D-7)	
#3							
S-06-20709	VPFCLAALVN	ADSNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNNHF</u>	S	(グループ S-1)	
S-06-20720	VPFCLAALVN	ADSNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNNRF</u>	G	(グループ D-5)	
#4							
M-05-2912	VPFCFAVLAN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLANKF</u>	D	(グループ D-1)	
M-06-13702	VPFCLVALVN	ANSNNSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNRFH</u>	S	(グループ S-5)	
M-06-18282	VPFCLVALVN	ANSNNSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNEHF</u>	S	(グループ S-2)	
#5							
H-04-10314	VPFCFAALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNEHF</u>	S	(グループ S-2)	
H-06-14421	VPFCFVALVN	ASNNSSSHLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLKNF</u>	D	(グループ D-6)	
#6							
A-00-19757	VPFXFAVIVN	ANNNSSSHFQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTEWLNKFF</u>	D	(グループ D-4)	
A-00-53953	VPWFVAIVN	ANSNNSSSHFQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLNKFF</u>	D	(グループ D-5)	
#7							
G-00-3628	VPSCFVAPVN	ANDNNSSKLQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLAGKF</u>	D	(グループ D-3)	
G-05-6157	VPFCFAVIVN	ASNNSSSHFQ	<u>LIYNLTICEL</u>	<u>NGTDWLAHF</u>	N	(グループ D-1)	

【 0 1 2 5 】

そのような事象の研究を基礎として、ある分離株のGP5タンパク質中の保存領域に対する抗体は、その後のPRRSVに対する防御を提供するのに不十分であるという発見がなされた。加えて、HV-1領域の配列は、事象において適切な説明を提供するものではなかった。示された殆どの事象において、HV1の変化は認められなかった。これにより、HV-2領域の配列の変異が、過去にHV-2領域において異なる配列を有するPRRSVに晒された動物の免疫学的監視を回避するのに寄与するという発見がもたらされた。言い方を変えると、上記のGP5外部ドメインにおける保存的配列は、GP5タンパク質中でHV-2領域が異なるもう1つのPRRSVに対して防御が可能な抗体又は免疫応答を誘発することが出来ない。

【 0 1 2 6 】

部分的に、この発見が、本開示に係る組み合わせ、組成物、及び方法をもたらした。

【 0 1 2 7 】

実施例2： PRRSV分離株の増殖

PRRSV分離株を増殖及び維持する方法は、既に報告されている(例えば、Meng et al., 1

10

20

30

40

50

994, J. Gen. Virol. 75:1795-1801 and Meng et al., 1996, J. of Vet. Diag. Invest. 8:374-381を参照されたい)。非限定的な例は、ウイルス分離株の播種に適した単相で増殖しうる細胞株であるATCC CRL 11171の使用を含む。別の細胞及び細胞株は、MA-104、PSP-36、PSP-36-SAH、MARC-145及びブタ肺胞マクロファージを含む。

【0128】

非限定的な例として、感染多重度(moi)約0.1、0.5、又は1が使用され得て、その後感染及びウイルス増殖の確認前に約48時間インキュベーションされる確認は、上清(培養培地)を取り出し、細胞を固定後、Nタンパク質(ORF7にコードされる)に特異的なモノクローナル抗体、又は本明細書中に記載されるGP5タンパク質の特定のHV2領域に対する抗体等の、抗PRRSV抗体に標識を施したものをを用いた検出によりなされ得る。

10

【0129】

実施例3： ウイルス分離株の組み合わせ

本明細書中に記載されるように、PRRSV分離株は、少なくともHV2配列に基づいて、本開示に係る組み合わせにおける使用のために分類(同定)され、そして選択され得る。以下のデータは、多数の代表的なPRRSV分離株のそれぞれにおけるGP5配列(外部ドメインを含む)の部分を示しており、それらの幾つかは、外部領域外の領域において異なっている。本明細書中に記載される、HV1、保存領域(CR)、及びHV2の位置は、本データの下部に示されており、HV1の開始の特定は、非限定的な代表例である。

【0130】

開示されたグループへのその配列の分類が含まれ、異なるサブグループに由来する分離株の組み合わせは、本開示の実施において使用され得る。1つの非限定的な例となるように、D-4分離株(Ingelvac-ATP)、D-1分離株(Ingelvac-MLV又はMJ-3~MJ-14の1つ)、S-1分離株(MJ-1又はMJ-2)、及びD-3分離株(MJ-15又はMJ-16)の組合せが、本明細書中で開示される、対象中の免疫応答の誘発に使用され得る。

20

【0131】

非限定的なもう一つの例は、D-1分離株(MJ-17~MJ-27の1つ)、D-6分離株(MJ-28~MJ-30の1つ)、D-2分離株(MJ-34又はMJ-35)、及びD-3分離株(MJ-36等)の組み合わせである。以下のデータにおいて表され、本開示に従う分離株の他の全ての組み合わせは、本明細書中で記載される調製及び使用に具体的に予定される。

【0132】

30

【表3】

欧州株(LV)を含む全ての株

Ingelvac-ATP	LVNANSNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLKDKFD	(グループ D-4)
VR-2332	LANASNDSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
Ingelvac-MLV	LANASNDSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
	← HV1 → ←C.Region→ ← HV2→	

【0133】

40

【表 4】

Prime-Pac	LVNASYSSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-1	LANASSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHFS	(グループ S-1)
MJ-2	LANANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHFS	(グループ S-1)
MJ-3	LANASNDSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-4	LANASNGSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-5	LANASNHSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-6	LANASNNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-7	LASASNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-8	LATPSPSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-9	LANASNANSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-11	LANASNVNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-12	LANASNDNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-13	LANASNSNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-14	LANASNSNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-15	LANASNGNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLAGKFD	(グループ D-3)
MJ-16	LANASNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLAGKFD	(グループ D-3)
MJ-17	LANASNDSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-18	LANASNTSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-19	LANASNNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-20	LANANNTSSSHLQLIYNLTLCELNGTDXLAEKFD	(グループ D-1)
MJ-21	LANANNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-22	LANASNNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANQFD	(グループ D-6)
MJ-23	LANASSNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-24	LANASANSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-25	LANASHNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-26	LANASQNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-27	LANASSNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANRFD	(グループ D-1)
MJ-28	LANASSDNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANNFD	(グループ D-6)
MJ-29	LANASSDNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANNFD	(グループ D-6)
MJ-30	LASANSINSPHLQLIYNLTLCELNGTDWLAGFED	(グループ D-6)
MJ-31	LASASNNSSRLQLIYNLTLCELNGTDWLADRFN	(グループ D-1)
MJ-32	LADAHSSSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLADRFD	(グループ D-1)
MJ-33	LANAGNNSSSHQLIYNLTLCELNGTEWLAERFD	(グループ D-1)
MJ-34	LGSASSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLASRFD	(グループ D-2)
MJ-35	LVDANNSSSSHFQLIYNLTICELNGTDWLKARFD	(グループ D-2)
MJ-36	LVDANNSSSSHFQLIYNLTICELNGTDWLAARFD	(グループ D-3)
MJ-37	LVDANGNSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLANRFD	(グループ D-1)
MJ-38	LVNANSTSSSHIQLIYNLTLCELNGTDWLGDKFD	(グループ D-1)
MJ-39	LVNANSSSSSHIQLIYNLTLCELNGTDWLTNKFD	(グループ D-4)
MJ-40	LVNANSSSSSHLQSIYNLTLCELNGTDWLGKFD	(グループ D-1)
MJ-41	LVDANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNDKFD	(グループ D-5)
MJ-42	LVDANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNEKFD	(グループ D-5)
MJ-43	LVNANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNEKFD	(グループ D-5)
MJ-44	LVNANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-45	LVNANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLGKFD	(グループ D-1)
MJ-46	LANANSSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLDKKFD	(グループ D-4)
MJ-47	LVNANSASSSHSQLIYNLTLCELNGTDWLDGKFE	(グループ D-1)
MJ-48	LVNANSASSSHSQLIYNLTLCELNGTDWLAGKFE	(グループ D-3)
MJ-49	LVNANSTSSSPFQLIYNLTLCELNGTDWLQGGKFN	(グループ D-1)
MJ-50	IANASSNSSSHIQLIYNLTLCELNGTDWLAGKFD	(グループ D-3)
MJ-51	IYNANSNSSSHIQLIYNLTLCELNGTDWLADKFD	(グループ D-1)
MJ-52	IYNANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-53	VVNANSNSSSHFQSIYNLTLCELNGTKWLATKFD	(グループ D-2)
MJ-54	LDNANSTSSSHFQSIYNLTLCELNGTEWLAENFD	(グループ D-6)
MJ-55	LDNANSTSSSHFQSIYNLTLCELNGTKWLAEHFD	(グループ D-1)
MJ-56	LVNANSTSSSHFQSIYNLTLCELNGTDWLKEKFD	(グループ D-4)
MJ-57	LVDANSSSSSHFQSIYNLTLCELNGTDWLTERFD	(グループ D-4)
MJ-58	LVNANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLAQKFD	(グループ D-1)
MJ-59	LVNANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLAKKFD	(グループ D-2)
MJ-60	LVDANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGPDWLKKNFD	(グループ D-6)
MJ-61	LVNANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLKEKFD	(グループ D-4)

10

20

30

40

|← HV1 →|←C.Region→|← HV2 →|

【表 5】

MJ-62	LVGANGNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLDEKFD	(グループ D-5)
MJ-63	LVNASSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLKKNKFD	(グループ D-4)
MJ-64	LVNAHNSNSSSHFQSIYNLTLCELNGTDWLDKKFD	(グループ D-4)
MJ-65	LVNAHDNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNKKFD	(グループ D-4)
MJ-66	LVNASNTSSSYFQSIYNLTLCELNGTDWLKDKFD	(グループ D-4)
MJ-67	LVNASNSSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLQGGKFD	(グループ D-1)
MJ-68	IVNASNSNSSHLQSIYSLTLCELNGTEWLGKNFD	(グループ D-6)
MJ-69	LVNANNSSSHFQSIYNLTLCELNGTEWLAKNFN	(グループ D-6)
MJ-70	LVNASSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTEWLAKNFI	(グループ D-6)
MJ-71	LVNANSSSSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLKDKFD	(グループ D-4)
MJ-72	LVNANSNSSSHLQLIYNLTLCELNGADWLKDKFA	(グループ D-4)
MJ-73	LVNASNSNSSHLQLIYNLTLCELNGTDWLGKNFN	(グループ D-1)
MJ-74	LVNANSNNSSHLQLIYNLTLCSELNGTDWLANKFD	(グループ D-1)
MJ-75	LASANNHSSHLQSIYNLTLCELNGTDWLSDKFD	(グループ D-4)
MJ-76	LASANGNHSHLQSIYNLTLCELNGTDWLSRFRS	(グループ S-4)
MJ-77	LVGASNTSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNHHFY	(グループ S-7)
MJ-78	IVDANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNHHFN	(グループ D-5)
MJ-79	LVNANSNSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLNHHFT	(グループ S-7)
MJ-80	PVNANNGSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLNKFD	(グループ D-4)
MJ-81	PVNANNGTSSYSQLIYNLTICELNGTEWLGSKFD	(グループ D-2)
MJ-82	LVNAANTSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLVNRFD	(グループ D-1)
MJ-83	LANANNTSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLVGKFE	(グループ D-3)
MJ-84	LANANSTSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLDONFD	(グループ D-6)
MJ-85	LVNANSSSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLDKKFY	(グループ S-7)
MJ-86	LVNANNTSSSYSQLIYNLTLCELNGADWLKEHFS	(グループ S-5)
MJ-87	LVNANNTNSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLKGHFS	(グループ S-4)
MJ-88	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTEWLGNSFN	(グループ D-7)
MJ-89	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTEWLGTKFS	(グループ S-4)
MJ-90	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTEWLGKFS	(グループ S-3)
MJ-91	LVNANSTNSSYSQLIYNLTLCELNGTEWLGKNFS	(グループ S-8)
MJ-92	LVNANSTNSSYSQLIYKLTLCELNGTEWLGKFS	(グループ S-4)
MJ-93	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLNKFS	(グループ S-2)
MJ-94	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLNDRFS	(グループ S-2)
MJ-95	LVNANSTSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLDGHFS	(グループ S-3)
MJ-96	LVNANSTSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLNQOFS	(グループ S-3)
MJ-97	LVNANNTSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLNDRFS	(グループ S-8)
MJ-98	LVNANNTSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLNKFS	(グループ S-3)
MJ-99	LVNANSTSSSYSQLIYNLTICELNGTDWLNHFFS	(グループ S-2)
MJ-100	LVNASNNSSSYSQLIYNLTLCELNGTDWLNKFS	(グループ S-5)
MJ-101	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLDKTFD	(グループ D-7)
MJ-102	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLDKSFD	(グループ D-7)
MJ-103	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNKTFD	(グループ D-7)
MJ-104	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNKSFD	(グループ D-7)
MJ-105	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNRSFD	(グループ D-7)
MJ-106	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNESFD	(グループ D-7)
MJ-107	LVNASNNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLSNNFD	(グループ D-6)
MJ-108	LVNASNNGSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNNTFD	(グループ D-7)
MJ-109	LVNANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNDFHS	(グループ S-2)
MJ-110	LVNANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHFHS	(グループ S-2)
MJ-111	LVNANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNSHFS	(グループ S-5)
MJ-112	LVNAHNSNSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNKHFHS	(グループ S-5)
MJ-113	LVNANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHHFS	(グループ S-1)
MJ-114	LVNASNDSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHFHS	(グループ S-3)
MJ-115	LVNASNSSSSNLQLIYNLTICELNGTDWLNKHFHS	(グループ S-5)
MJ-116	LVNASSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHFHS	(グループ S-1)
MJ-117	LVNANSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNKHFHS	(グループ S-5)
MJ-118	LVNANSNSSSNLQLIYNLTICELNGTEWLGSHFS	(グループ S-4)
MJ-119	LVNADSNSSSHLQLIYNLTICELNGTDWLNHHFG	(グループ D-5)
MJ-120	LVNANNSSSSHTQLIYNLTLCELNGTEWLSHKFD	(グループ D-8)
MJ-121	LVNAANSSSHFQSIYNLTLCELNGTDWLSKKFD	(グループ D-8)
MJ-122	LVNANNTSSSHFQLIYNLTLCELNGTDWLKFKFE	(グループ D-8)

10

20

30

40

|← HV1 →|←C.Region→|← HV2 →|

【表 6】

MJ-123	LVDANSNSSSHFQLIYNLTICELNGTDWLYKHFD	(グループ D-8)
MJ-124	FADGNGNNSY-QYIYNLTICELNGTNWLSGHFE	(グループ E-1)
MJ-125	FADGNGNNSY-QYIYNLTICELNGTNWLSGHFE	(グループ E-1)
MJ-126	FADGNDNNSY-QYIYNLTICELNGTNWLSAHFE	(グループ E-1)
MJ-127	FADGNGNNSY-QYIYNLTICELNGTDWLSAHFE	(グループ E-2)
MJ-128	FADGNGNDSTY-QYIYDLTICELNGTHWLSNHFFV	(グループ E-8)
MJ-129	FADGNGNDSTY-QYIYNLTICELNGTSWLSGHFE	(グループ E-4)
MJ-130	FADGSGNNSY-QYIYNLTICELNGTDWLSGHFN	(グループ E-2)
MJ-131	FADGSGNNSY-QYIYNLTICELNGTKWLSGHFD	(グループ E-3)
MJ-132	FADGNGNSSTY-QYIYNLTICELNGTTWLSGHFN	(グループ E-4)
MJ-133	FADGNGNSSTY-QYIYNLTICELNGTNWLSGHFN	(グループ E-1)
MJ-134	FADGNGNNSY-QYIYNLTICELNGTDWLSNHFS	(グループ E-6)
MJ-135	FADGNDNNSY-QYIYNLTICELNGTNWLSNHFS	(グループ E-5)
MJ-136	FADGNGDSSTY-QYIYNLTICELNGTDWLSHFG	(グループ E-7)
LV	FADGNGDSSTY-QYIYNLTICELNGTDWLSHFG	(グループ E-7)

|← HV1 →|←C.Region→|← HV2→|

10

【0136】

本明細書中に引用される全ての参考文献は、先に具体的に援用されていたか否かに拘らず、それらの全てにおいて参照により本明細書に援用される。本明細書中で使用されるとき、「ある(a)」、「ある(an)」、及び「いずれかの(any)」という用語は、それぞれが単数形及び複数形の両方を含むことが意図される。

20

【0137】

ここまで本明細書中で本発明を十分に記載しているが、当業者は、本開示の精神及び範囲から逸脱すること無く、そして過度の実験を要せずに、同等のパラメーター、濃度、及び条件の広い範囲内で、同一の発明を実施し得ることを認識されたい。本発明は、その特定の態様との関連で記載されているが、更なる改変が可能であることを理解されたい。この出願は、本開示の理念に一般的に従う、そして、本開示に関連する分野における知識又は慣例に入るような、及び上記で説明した基本的な特性に適用され得るような、本開示から逸脱する事項を含む、本開示の任意の変化、使用、又は改変を包含することが意図される。

30

【図3 - 27】

ABE72644	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72647	28	LVNADNNSSSHLLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72651	28	LANADNNSSSHLLQLYNLTICELNGTDWLNKFD	61
ABE72658	28	LVNADNNSSSHLLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72659	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72662	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72663	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72670	28	LVNANSTSSSYDQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72671	28	LANADNNSSSHLLQLYNLTICELNGTDWLNKFD	61
ABE72673	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72674	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72679	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72680	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72684	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72686	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72687	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72694	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72699	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72701	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72704	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72706	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72712	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72714	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72715	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72719	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72727	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72728	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72730	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72731	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72737	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72740	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72741	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72745	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72746	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72747	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72748	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72749	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72754	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72755	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72757	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72758	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72760	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72761	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72762	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72763	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72765	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72767	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72768	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72769	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72771	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72773	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72776	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72778	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72779	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72782	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72790	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72793	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72794	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72797	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72799	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABE72800	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61

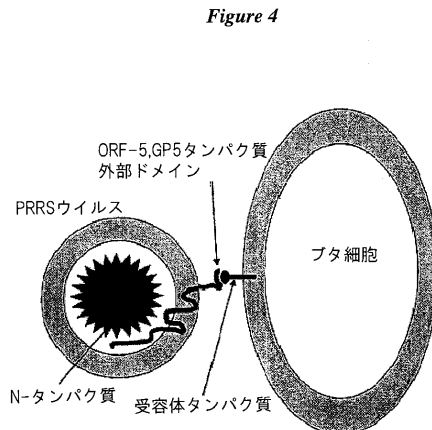
【図3 - 28】

ABE72801	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72802	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72804	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72806	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72808	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72809	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72817	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72821	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72822	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72823	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72832	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72834	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72838	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72842	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72843	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72846	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72850	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABE72857	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE72863	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABE73142	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15094	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15097	27	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	60
ABF15099	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15100	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15101	19	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	52
ABF15102	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15103	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15105	26	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	59
ABF15106	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15107	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15108	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15109	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15111	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15114	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15117	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15119	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15120	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15123	23	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	56
ABF15124	23	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	56
ABF15125	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15129	19	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	52
ABF15132	24	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	57
ABF15133	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15137	27	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	60
ABF15141	23	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	56
ABF15146	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15148	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15150	24	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	57
ABF15151	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15153	24	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	57
ABF15154	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15155	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF15156	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF19742	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF19743	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF19745	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF19747	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF19756	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF46552	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF46558	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABF46661	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61

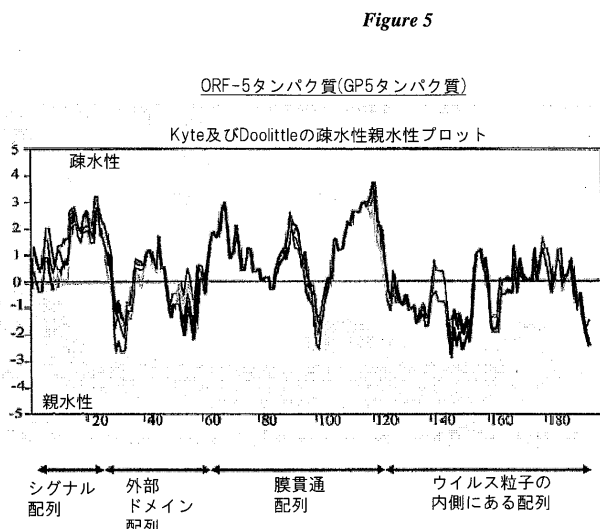
【図3 - 29】

ABF46662	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
AB124277	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABL86139	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABL86141	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNHNF	61
ABL98045	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABM91870	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABM91872	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABN80083	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
ABO31094	23	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	56
ABO32601	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32602	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32603	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32604	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32605	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32606	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32607	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32608	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32610	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32611	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32612	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32613	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32615	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32618	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO32619	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO93300	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO93302	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
ABO93304	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
BAA08286	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAA75259	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47009	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47011	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47014	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47018	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47019	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47021	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47022	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47023	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47027	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47028	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47029	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47031	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47032	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47033	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47034	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47035	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47036	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
BAE47037	28	LVNANSSSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
CAA11082	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
CAA11094	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
CAA11100	28	LANASNDSSSHLQLYNLTICELNGTDWLNKXFD	61
CAA63493	30	SFVAG-GSSSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63
QO4569	30	SFADGNGNSTYQYIYNLTICELNGTDWLNHNF	63

【図4】



【図5】



【図6-1】

Figure 6

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
1: E175572	91-11309843	61: C827390	91-11309843	121: AT73977	91-60266043
2: E175573	91-11309844	62: D047836	91-11309844	122: AT73978	91-60266044
3: E175574	91-11309845	63: D047837	91-11309845	123: AT73979	91-60266045
4: E175575	91-11309846	64: D047838	91-11309846	124: AT73980	91-60266046
5: E175576	91-11309847	65: D047839	91-11309847	125: AT73981	91-60266047
6: E175577	91-11309848	66: D047840	91-11309848	126: AT73982	91-60266048
7: E175578	91-11309849	67: D047841	91-11309849	127: AT73983	91-60266049
8: E175579	91-11309850	68: D047842	91-11309850	128: AT73984	91-60266050
9: E175580	91-11309851	69: D047843	91-11309851	129: AT73985	91-60266051
10: E175581	91-11309852	70: D047844	91-11309852	130: AT73986	91-60266052
11: E175582	91-11309853	71: D047845	91-11309853	131: AT73987	91-60266053
12: E175583	91-11309854	72: D047846	91-11309854	132: AT73988	91-60266054
13: E175584	91-11309855	73: D047847	91-11309855	133: AT73989	91-60266055
14: E175585	91-11309856	74: D047848	91-11309856	134: AT73990	91-60266056
15: E175586	91-11309857	75: D047849	91-11309857	135: AT73991	91-60266057
16: E175587	91-11309858	76: D047850	91-11309858	136: AT73992	91-60266058
17: E175588	91-11309859	77: D047851	91-11309859	137: AT73993	91-60266059
18: E175589	91-11309860	78: D047852	91-11309860	138: AT73994	91-60266060
19: E175590	91-11309861	79: D047853	91-11309861	139: AT73995	91-60266061
20: E175591	91-11309862	80: D047854	91-11309862	140: AT73996	91-60266062
21: E175592	91-11309863	81: D047855	91-11309863	141: AT73997	91-60266063
22: E175593	91-11309864	82: D047856	91-11309864	142: AT73998	91-60266064
23: E175594	91-11309865	83: D047857	91-11309865	143: AT73999	91-60266065
24: E175595	91-11309866	84: D047858	91-11309866	144: AT74000	91-60266066
25: E175596	91-11309867	85: D047859	91-11309867	145: AT74001	91-60266067
26: E175597	91-11309868	86: D047860	91-11309868	146: AT74002	91-60266068
27: E175598	91-11309869	87: D047861	91-11309869	147: AT74003	91-60266069
28: E175599	91-11309870	88: D047862	91-11309870	148: AT74004	91-60266070
29: E175600	91-11309871	89: D047863	91-11309871	149: AT74005	91-60266071
30: E175601	91-11309872	90: D047864	91-11309872	150: AT74006	91-60266072
31: E175602	91-11309873	91: D047865	91-11309873	151: AT74007	91-60266073
32: E175603	91-11309874	92: D047866	91-11309874	152: AT74008	91-60266074
33: E175604	91-11309875	93: D047867	91-11309875	153: AT74009	91-60266075
34: E175605	91-11309876	94: D047868	91-11309876	154: AT74010	91-60266076
35: E175606	91-11309877	95: D047869	91-11309877	155: AT74011	91-60266077

【図6-2】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
36: EF398049	91-126143286	96: AV74002	91-60266093	156: AV74934	91-58532747
37: EF398048	91-126143278	97: AV74001	91-60266094	157: AV74933	91-58532746
38: EF398047	91-126143270	98: AV73999	91-60266095	158: AV74932	91-58532745
39: EF398046	91-126143274	99: AV73998	91-60266096	159: AV74931	91-58532744
40: NC_001961	91-9630807	100: AV73998	91-60266085	160: AV73051	91-57924246
41: EF398045	91-113092101	101: AV73997	91-60266086	161: D049416	91-54323259
42: EF398044	91-113092102	102: AV73996	91-60266087	162: D049415	91-54323258
43: EF398043	91-113092103	103: AV73995	91-60266079	163: D049414	91-54323257
44: EF398042	91-113092104	104: AV73994	91-60266077	164: D049413	91-54323256
45: EF398041	91-113092105	105: AV73993	91-60266076	165: D049412	91-54323255
46: EF398040	91-113092106	106: AV73992	91-60266073	166: D049411	91-54323254
47: EF12447	91-113096053	107: AV73991	91-60266071	167: D049410	91-54323253
48: EF12446	91-113096027	108: AV73990	91-60266069	168: D049409	91-54323252
49: EF12445	91-113096028	109: AV73989	91-60266068	169: D049408	91-54323251
50: EF106631	91-118605958	110: AV73988	91-60266065	170: D049407	91-54323250
51: EF106630	91-118605959	111: AV73987	91-60266063	171: D049406	91-54323249
52: D077931	91-110586840	112: AV73986	91-60266061	172: D049405	91-54323248
53: D077930	91-110586841	113: AV73985	91-60266059	173: D049404	91-54323247
54: D0489311	91-9302672	114: AV73984	91-60266057	174: D049403	91-54323246
55: D036879	91-6358789	115: AV73983	91-60266055	175: D049402	91-54323245
56: D036878	91-6358788	116: AV73982	91-60266053	176: D049401	91-54323244
57: D036877	91-6358787	117: AV73981	91-60266051	177: D049400	91-54323243
58: EF014225	91-116664766	118: AV73980	91-60266049	178: D049400	91-54323242
59: D0088080	91-116660721	119: AV73979	91-60266047	179: D049400	91-54323241
60: C821737	91-113090950	120: AV73978	91-60266045	180: D049400	91-54323240
181: D049256	91-54323299	241: D047836	91-5192080	313: D047834	91-51919770
182: D049255	91-54323297	242: D047835	91-5192079	314: D047833	91-51919769
183: D049254	91-54323296	243: D047834	91-5192078	315: D047832	91-51919768
184: D049253	91-54323293	244: D047833	91-5192076	316: D047831	91-51919767
185: D049252	91-54323291	245: D047832	91-5192106	317: D047830	91-51919766
186: D049251	91-54323289	246: D047831	91-5192104	318: D047829	91-51919765
187: D049250	91-54323287	247: D047830	91-5192103	319: D047828	91-51919764
188: D049249	91-54323285	248: D047829	91-5192100	320: D047827	91-51919763
189: D049248	91-54323283	249: D047828	91-5192098	321: D047826	91-51919762
190: D049247	91-54323281	250: D047827	91-5192096	322: D047825	91-51919761
191: D049246	91-54323279	251: D047826	91-5192094	323: D047824	91-51919760
192: D049245	91-54323277	252: D047825	91-5192093	324: D047823	91-51919759
193: D049244	91-54323275	253: D047824	91-5192090	325: D047822	91-51919758
194: D049243	91-54323273	254: D078373	91-5192088	326: D047821	91-51919757
195: D049242	91-54323271	255: D078372	91-5192086	327: D047820	91-51919756
196: D049241	91-54323269	256: D078371	91-5192084	328: D047819	91-51919755
197: D049240	91-54323267	257: D078370	91-5192082	329: D047818	91-51919754
198: D049239	91-54323265	258: D078369	91-5192080	330: D047817	91-51919753
199: D049238	91-54323263	259: D078368	91-5192078	331: D047816	91-51919752
200: D049237	91-54323261	260: D078367	91-5192076	332: D047815	91-51919751
201: D049236	91-54323259	261: D078366	91-5192074	333: D047814	91-51919750
202: D049235	91-54323257	262: D078365	91-5192072	334: D047813	91-51919749
203: D049234	91-54323255	263: D078364	91-5192070	335: D047812	91-51919748
204: D049233	91-54323253	264: D078363	91-5192068	336: D047811	91-51919747
205: D049232	91-54323251	265: D078362	91-5192066	337: D047810	91-51919746
206: D049231	91-54323249	266: D078361	91-5192064	338: D047809	91-51919745
207: D049230	91-54323247	267: D078360	91-5192062	339: D047808	91-51919744
208: D049229	91-54323245	268: D078359	91-5192060	340: D047807	91-51919743
209: D049228	91-54323243	269: D078358	91-5192058	341: D047806	91-51919742
210: D049227	91-54323241	270: D078357	91-5192056	342: D047805	91-51919741
211: D049226	91-54323239	271: D078356	91-5192054	343: D047804	91-51919740
212: D049225	91-54323237	272: D078355	91-5192052	344: D047803	91-51919739
213: D049224	91-54323235	273: D078354	91-5192050	345: D047802	91-51919738
214: D049223	91-54323233	274: D078353	91-5192048	346: D047801	91-51919737
215: D049222	91-54323231	275: D078352	91-5192046	347: D047800	91-51919736
216: D049221	91-54323229	276: D078351	91-5192044	348: D047799	91-51919735
217: D049220	91-54323227	277: D078350	91-5192042	349: D047798	91-51919734
218: D049219	91-54323225	278: D078349	91-5192040	350: D047797	91-51919733
219: D049218	91-54323223	279: D078348	91-5192038	351: D047796	91-51919732
220: D049217	91-54323221	280: D078347	91-5192036	352: D047795	91-51919731
221: D049216	91-54323219	281: D078346	91-5192034	353: D047794	91-51919730
222: D049215	91-54323217	282: D078345	91-5192032	354: D047793	91-51919729
223: D049214	91-54323215	283: D078344	91-5192030	355: D047792	91-51919728
224: D049213	91-54323213	284: D078343	91-5192028	356: D047791	91-51919727
225: D049212	91-54323211	285: D078342	91-5192026	357: D047790	91-51919726
226: D049211	91-54323209	286: D078341	91-5192024	358: D047789	91-51919725
227: D049210	91-54323207	287: D078340	91-5192022	359: D047788	91-51919724
228: D049209	91-54323205	288: D078339	91-5192020	360: D047787	91-51919723
229: D049208	91-54323203	289: D078338	91-5192018	361: D047786	91-51919722
230: D049207	91-54323201	290: D078337	91-5192016	362: D047785	91-51919721
231: D049206	91-54323199	291: D078336	91-5192014	363: D047784	91-51919720

【図6-3】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
36: EF398049	91-126143286	96: AV74002	91-60266093	156: AV74934	91-58532747
37: EF398048	91-126143278	97: AV74001	91-60266094	157: AV74933	91-58532746
38: EF398047	91-126143270	98: AV73999	91-60266095	158: AV74932	91-58532745
39: EF398046	91-126143274	99: AV73998	91-60266096	159: AV74931	91-58532744
40: NC_001961	91-9630807	100: AV73998	91-60266085	160: AV73051	91-57924246
41: EF398045	91-113092101				

【 図 6 - 4 】

222:	DQ478395	01-91991332	292:	DQ478335	01-91992012	352:	DQ478275	01-91991892
223:	DQ478394	01-91991330	293:	DQ478334	01-91992010	353:	DQ478274	01-91991890
224:	DQ478393	01-91991328	294:	DQ478333	01-91992008	354:	DQ478273	01-91991888
225:	DQ478392	01-91991326	295:	DQ478332	01-91992006	355:	DQ478272	01-91991886
226:	DQ478391	01-91991324	296:	DQ478331	01-91992004	356:	DQ478271	01-91991884
227:	DQ478390	01-91991322	297:	DQ478330	01-91992002	357:	DQ478270	01-91991882
228:	DQ478389	01-91991320	298:	DQ478329	01-91992000	358:	DQ478269	01-91991880
229:	DQ478388	01-91991318	299:	DQ478328	01-91991998	359:	DQ478268	01-91991878
230:	DQ478387	01-91991316	300:	DQ478327	01-91991996	360:	DQ478267	01-91991876
Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	
361:	DQ478266	01-91991874	423:	DQ478206	01-91991754	485:	DQ478146	01-91991634
362:	DQ478265	01-91991872	424:	DQ478205	01-91991752	486:	DQ478145	01-91991632
363:	DQ478264	01-91991870	425:	DQ478204	01-91991750	487:	DQ478144	01-91991630
364:	DQ478263	01-91991868	426:	DQ478203	01-91991748	488:	DQ478143	01-91991628
365:	DQ478262	01-91991866	427:	DQ478202	01-91991746	489:	DQ478142	01-91991626
366:	DQ478261	01-91991864	428:	DQ478201	01-91991744	490:	DQ478141	01-91991624
367:	DQ478260	01-91991862	429:	DQ478200	01-91991742	491:	DQ478140	01-91991622
368:	DQ478259	01-91991860	430:	DQ478199	01-91991740	492:	DQ478139	01-91991620
369:	DQ478258	01-91991858	431:	DQ478198	01-91991738	493:	DQ478138	01-91991618
370:	DQ478257	01-91991856	432:	DQ478197	01-91991736	494:	DQ478137	01-91991616
371:	DQ478256	01-91991854	433:	DQ478196	01-91991734	495:	DQ478136	01-91991614
372:	DQ478255	01-91991852	434:	DQ478195	01-91991732	496:	DQ478135	01-91991612
373:	DQ478254	01-91991850	435:	DQ478194	01-91991730	497:	DQ478134	01-91991610
374:	DQ478253	01-91991848	436:	DQ478193	01-91991728	498:	DQ478133	01-91991608
375:	DQ478252	01-91991846	437:	DQ478192	01-91991726	499:	DQ478132	01-91991606
376:	DQ478251	01-91991844	438:	DQ478191	01-91991724	500:	DQ478131	01-91991604
377:	DQ478250	01-91991842	439:	DQ478190	01-91991722	501:	DQ478130	01-91991602
378:	DQ478249	01-91991840	440:	DQ478189	01-91991720	502:	DQ478129	01-91991600
379:	DQ478248	01-91991838	441:	DQ478188	01-91991718	503:	DQ478128	01-91991598
380:	DQ478247	01-91991836	442:	DQ478187	01-91991716	504:	DQ478127	01-91991596
381:	DQ478246	01-91991834	443:	DQ478186	01-91991714	505:	DQ478126	01-91991594
382:	DQ478245	01-91991832	444:	DQ478185	01-91991712	506:	DQ478125	01-91991592
383:	DQ478244	01-91991830	445:	DQ478184	01-91991710	507:	DQ478124	01-91991590
384:	DQ478243	01-91991828	446:	DQ478183	01-91991708	508:	DQ478123	01-91991588
385:	DQ478242	01-91991826	447:	DQ478182	01-91991706	509:	DQ478122	01-91991586
386:	DQ478241	01-91991824	448:	DQ478181	01-91991704	510:	DQ478121	01-91991584
387:	DQ478240	01-91991822	449:	DQ478180	01-91991702	511:	DQ478120	01-91991582
388:	DQ478239	01-91991820	450:	DQ478179	01-91991700	512:	DQ478119	01-91991580

【 図 6 - 5 】

399:	DQ478230	01-91991818	449:	DQ478178	01-91991658	519:	DQ478118	01-91991578
400:	DQ478229	01-91991816	450:	DQ478177	01-91991656	520:	DQ478117	01-91991576
391:	DQ478236	01-91991814	451:	DQ478176	01-91991654	511:	DQ478116	01-91991574
392:	DQ478235	01-91991812	452:	DQ478175	01-91991652	512:	DQ478115	01-91991572
393:	DQ478234	01-91991810	453:	DQ478174	01-91991650	513:	DQ478114	01-91991570
394:	DQ478233	01-91991808	454:	DQ478173	01-91991648	514:	DQ478113	01-91991568
395:	DQ478232	01-91991806	455:	DQ478172	01-91991646	515:	DQ478112	01-91991566
396:	DQ478231	01-91991804	456:	DQ478171	01-91991644	516:	DQ478111	01-91991564
397:	DQ478230	01-91991802	457:	DQ478170	01-91991642	517:	DQ478110	01-91991562
398:	DQ478229	01-91991800	458:	DQ478169	01-91991640	518:	DQ478109	01-91991560
399:	DQ478228	01-91991798	459:	DQ478168	01-91991638	519:	DQ478108	01-91991558
400:	DQ478227	01-91991796	460:	DQ478167	01-91991636	520:	DQ478107	01-91991556
401:	DQ478226	01-91991794	461:	DQ478166	01-91991634	521:	DQ478106	01-91991554
402:	DQ478225	01-91991792	462:	DQ478165	01-91991632	522:	DQ478105	01-91991552
403:	DQ478224	01-91991790	463:	DQ478164	01-91991630	523:	DQ478104	01-91991550
404:	DQ478223	01-91991788	464:	DQ478163	01-91991628	524:	DQ478103	01-91991548
405:	DQ478222	01-91991786	465:	DQ478162	01-91991626	525:	DQ478102	01-91991546
406:	DQ478221	01-91991784	466:	DQ478161	01-91991624	526:	DQ478101	01-91991544
407:	DQ478220	01-91991782	467:	DQ478160	01-91991622	527:	DQ478100	01-91991542
408:	DQ478219	01-91991780	468:	DQ478159	01-91991620	528:	DQ478099	01-91991540
409:	DQ478218	01-91991778	469:	DQ478158	01-91991618	529:	DQ478098	01-91991538
410:	DQ478217	01-91991776	470:	DQ478157	01-91991616	530:	DQ478097	01-91991536
411:	DQ478216	01-91991774	471:	DQ478156	01-91991614	531:	DQ478096	01-91991534
412:	DQ478215	01-91991772	472:	DQ478155	01-91991612	532:	DQ478095	01-91991532
413:	DQ478214	01-91991770	473:	DQ478154	01-91991610	533:	DQ478094	01-91991530
414:	DQ478213	01-91991768	474:	DQ478153	01-91991608	534:	DQ478093	01-91991528
415:	DQ478212	01-91991766	475:	DQ478152	01-91991606	535:	DQ478092	01-91991526
416:	DQ478211	01-91991764	476:	DQ478151	01-91991604	536:	DQ478091	01-91991524
417:	DQ478210	01-91991762	477:	DQ478150	01-91991602	537:	DQ478090	01-91991522
418:	DQ478209	01-91991760	478:	DQ478149	01-91991600	538:	DQ478089	01-91991520
419:	DQ478208	01-91991758	479:	DQ478148	01-91991598	539:	DQ478088	01-91991518
420:	DQ478207	01-91991756	480:	DQ478147	01-91991596	540:	DQ478087	01-91991516
Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	Accession No.	CI No.	
541:	DQ478086	01-91991514	661:	DQ477966	01-91991324	721:	DQ477846	01-91990914
542:	DQ478085	01-91991512	662:	DQ477965	01-91991322	722:	DQ477845	01-91990912
543:	DQ478084	01-91991510	663:	DQ477964	01-91991320	723:	DQ477844	01-91990910
544:	DQ478083	01-91991508	664:	DQ477963	01-91991318	724:	DQ477843	01-91990908
545:	DQ478082	01-91991506	665:	DQ477962	01-91991316	725:	DQ477842	01-91990906
546:	DQ478081	01-91991504	666:	DQ477961	01-91991314	726:	DQ477841	01-91990904
547:	DQ478080	01-91991502	667:	DQ477960	01-91991312	727:	DQ477840	01-91990902
548:	DQ478079	01-91991500	668:	DQ477959	01-91991310	728:	DQ477839	01-91990900
549:	DQ478078	01-91991498	669:	DQ477958	01-91991308	729:	DQ477838	01-91990898
550:	DQ478077	01-91991496	670:	DQ477957	01-91991306	730:	DQ477837	01-91990896
551:	DQ478076	01-91991494	671:	DQ477956	01-91991304	731:	DQ477836	01-91990894
552:	DQ478075	01-91991492	672:	DQ477955	01-91991302	732:	DQ477835	01-91990892
553:	DQ478074	01-91991490	673:	DQ477954	01-91991300	733:	DQ477834	01-91990890
554:	DQ478073	01-91991488	674:	DQ477953	01-91991298	734:	DQ477833	01-91990888
555:	DQ478072	01-91991486	675:	DQ477952	01-91991296	735:	DQ477832	01-91990886
556:	DQ478071	01-91991484	676:	DQ477951	01-91991294	736:	DQ477831	01-91990884
557:	DQ478070	01-91991482	677:	DQ477950	01-91991292	737:	DQ477830	01-91990882
558:	DQ478069	01-91991480	678:	DQ477949	01-91991290	738:	DQ477829	01-91990880
559:	DQ478068	01-91991478	679:	DQ477948	01-91991288	739:	DQ477828	01-91990878
560:	DQ478067	01-91991476	680:	DQ477947	01-91991286	740:	DQ477827	01-91990876
561:	DQ478066	01-91991474	681:	DQ477946	01-91991284	741:	DQ477826	01-91990874
562:	DQ478065	01-91991472	682:	DQ477945	01-91991282	742:	DQ477825	01-91990872
563:	DQ478064	01-91991470	683:	DQ477944	01-91991280	743:	DQ477824	01-91990870
564:	DQ478063	01-91991468	684:	DQ477943	01-91991278	744:	DQ477823	01-91990868
565:	DQ478062	01-91991466	685:	DQ477942	01-91991276	745:	DQ477822	01-91990866
566:	DQ478061	01-91991464	686:	DQ477941	01-91991274	746:	DQ477821	01-91990864
567:	DQ478060	01-91991462	687:	DQ477940	01-91991272	747:	DQ477820	01-91990862
568:	DQ478059	01-91991460	688:	DQ477939	01-91991270	748:	DQ477819	01-91990860
569:	DQ478058	01-91991458	689:	DQ477938	01-91991268	749:	DQ477818	01-91990858
570:	DQ478057	01-91991456	690:	DQ477937	01-91991266	750:	DQ477817	01-91990856
571:	DQ478056	01-91991454	691:	DQ477936	01-91991264	751:	DQ477816	01-91990854
572:	DQ478055	01-91991452	692:	DQ477935	01-91991262	752:	DQ477815	01-91990852
573:	DQ478054	01-91991450	693:	DQ477934	01-91991260	753:	DQ477814	01-91990850
574:	DQ478053	01-91991448	694:	DQ477933	01-91991258	754:	DQ477813	01-91990848
575:	DQ478052	01-91991446	695:	DQ477932	01-91991256	755:	DQ477812	01-91990846
576:	DQ478051	01-91991444	696:	DQ477931	01-91991254	756:	DQ477811	01-91990844
577:	DQ478050	01-91991442	697:	DQ477930	01-91991252	757:	DQ477810	01-91990842
578:	DQ478049</							

【 図 6 - 8 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
742:	DQ477884	GI:19191112	802:	DQ477825	GI:19190992
743:	DQ477884	GI:19191110	803:	DQ477824	GI:19190987
744:	DQ477884	GI:19191108	804:	DQ477823	GI:19190986
745:	DQ477884	GI:19191106	805:	DQ477822	GI:19190985
746:	DQ477884	GI:19191104	806:	DQ477821	GI:19190984
747:	DQ477880	GI:19191102	807:	DQ477820	GI:19190982
748:	DQ477880	GI:19191100	808:	DQ477819	GI:19190981
749:	DQ477878	GI:19191098	809:	DQ477818	GI:19190978
750:	DQ477877	GI:19191096	810:	DQ477817	GI:19190976
751:	DQ477875	GI:19191094	811:	DQ477816	GI:19190974
752:	DQ477875	GI:19191093	812:	DQ477815	GI:19190973
753:	DQ477874	GI:19191091	813:	DQ477814	GI:19190970
754:	DQ477873	GI:19191088	814:	DQ477813	GI:19190968
755:	DQ477872	GI:19191086	815:	DQ477812	GI:19190966
756:	DQ477871	GI:19191084	816:	DQ477811	GI:19190962
757:	DQ477869	GI:19191081	817:	DQ477810	GI:19190960
758:	DQ477868	GI:19191078	818:	DQ477809	GI:19190956
759:	DQ477867	GI:19191076	819:	DQ477808	GI:19190954
760:	DQ477866	GI:19191074	821:	DQ477806	GI:19190954
761:	DQ477866	GI:19191072	822:	DQ477805	GI:19190952
762:	DQ477865	GI:19191070	823:	DQ477804	GI:19190948
763:	DQ477864	GI:19191068	824:	DQ477803	GI:19190946
764:	DQ477863	GI:19191066	825:	DQ477802	GI:19190944
765:	DQ477862	GI:19191064	826:	DQ477801	GI:19190944
766:	DQ477861	GI:19191062	827:	DQ477800	GI:19190944
767:	DQ477860	GI:19191060	828:	DQ477799	GI:19190940
768:	DQ477859	GI:19191058	829:	DQ477798	GI:19190940
769:	DQ477858	GI:19191056	830:	DQ477797	GI:19190938
770:	DQ477857	GI:19191054	831:	DQ477796	GI:19190936
771:	DQ477856	GI:19191052	832:	DQ477795	GI:19190932
772:	DQ477855	GI:19191050	833:	DQ477794	GI:19190930
773:	DQ477854	GI:19191048	834:	DQ477793	GI:19190928
774:	DQ477853	GI:19191046	835:	DQ477792	GI:19190924
775:	DQ477852	GI:19191044	836:	DQ477791	GI:19190924
776:	DQ477851	GI:19191042	837:	DQ477790	GI:19190922
777:	DQ477850	GI:19191040	838:	DQ477789	GI:19190920
778:	DQ477849	GI:19191038	839:	DQ477788	GI:19190918
779:	DQ477848	GI:19191036	840:	DQ477787	GI:19190916
780:	DQ477847	GI:19191034	841:	DQ477786	GI:19190916
781:	DQ477846	GI:19191032	842:	DQ477785	GI:19190914
782:	DQ477845	GI:19191030	843:	DQ477784	GI:19190912
783:	DQ477844	GI:19191028	844:	DQ477783	GI:19190910
784:	DQ477843	GI:19191026	845:	DQ477782	GI:19190908
785:	DQ477842	GI:19191024	846:	DQ477781	GI:19190906
786:	DQ477841	GI:19191022	847:	DQ477780	GI:19190904
787:	DQ477840	GI:19191020	848:	DQ477779	GI:19190902
788:	DQ477839	GI:19191018	849:	DQ477778	GI:19190900
789:	DQ477838	GI:19191016	850:	DQ477777	GI:19190898
790:	DQ477837	GI:19191014	851:	DQ477776	GI:19190896
791:	DQ477836	GI:19191012	852:	DQ477775	GI:19190894
792:	DQ477835	GI:19191010	853:	DQ477774	GI:19190892
793:	DQ477834	GI:19191008	854:	DQ477773	GI:19190890
794:	DQ477833	GI:19191006	855:	DQ477772	GI:19190888
795:	DQ477832	GI:19191004	856:	DQ477771	GI:19190886
796:	DQ477831	GI:19191002	857:	DQ477770	GI:19190884
797:	DQ477830	GI:19191000	858:	DQ477769	GI:19190882
798:	DQ477829	GI:19190998	859:	DQ477768	GI:19190880
799:	DQ477828	GI:19190996	860:	DQ477767	GI:19190878
800:	DQ477827	GI:19190994	861:	DQ477766	GI:19190876
801:	DQ477826	GI:19190992	862:	DQ477765	GI:19190874
802:	DQ477825	GI:19190990	863:	DQ477764	GI:19190872
803:	DQ477824	GI:19190988	864:	DQ477763	GI:19190870
804:	DQ477823	GI:19190986	865:	DQ477762	GI:19190868
805:	DQ477822	GI:19190984	866:	DQ477761	GI:19190866
806:	DQ477821	GI:19190982	867:	DQ477760	GI:19190864
807:	DQ477820	GI:19190980	868:	DQ477759	GI:19190862
808:	DQ477819	GI:19190978	869:	DQ477758	GI:19190860
809:	DQ477818	GI:19190976	870:	DQ477757	GI:19190858
810:	DQ477817	GI:19190974	871:	DQ477756	GI:19190856
811:	DQ477816	GI:19190972	872:	DQ477755	GI:19190854
812:	DQ477815	GI:19190970	873:	DQ477754	GI:19190852
813:	DQ477814	GI:19190968	874:	DQ477753	GI:19190850
814:	DQ477813	GI:19190966	875:	DQ477752	GI:19190848
815:	DQ477812	GI:19190964	876:	DQ477751	GI:19190846
816:	DQ477811	GI:19190962	877:	DQ477750	GI:19190844
817:	DQ477810	GI:19190960	878:	DQ477749	GI:19190842
818:	DQ477809	GI:19190958	879:	DQ477748	GI:19190840
819:	DQ477808	GI:19190956	880:	DQ477747	GI:19190838
820:	DQ477807	GI:19190954	881:	DQ477746	GI:19190836
821:	DQ477806	GI:19190952	882:	DQ477745	GI:19190834
822:	DQ477805	GI:19190950	883:	DQ477744	GI:19190832
823:	DQ477804	GI:19190948	884:	DQ477743	GI:19190830
824:	DQ477803	GI:19190946	885:	DQ477742	GI:19190828
825:	DQ477802	GI:19190944	886:	DQ477741	GI:19190826
826:	DQ477801	GI:19190942	887:	DQ477740	GI:19190824
827:	DQ477800	GI:19190940	888:	DQ477739	GI:19190822
828:	DQ477799	GI:19190938	889:	DQ477738	GI:19190820
829:	DQ477798	GI:19190936	890:	DQ477737	GI:19190818
830:	DQ477797	GI:19190934	891:	DQ477736	GI:19190816
831:	DQ477796	GI:19190932	892:	DQ477735	GI:19190814
832:	DQ477795	GI:19190930	893:	DQ477734	GI:19190812
833:	DQ477794	GI:19190928	894:	DQ477733	GI:19190810
834:	DQ477793	GI:19190926	895:	DQ477732	GI:19190808
835:	DQ477792	GI:19190924	896:	DQ477731	GI:19190806
836:	DQ477791	GI:19190922	897:	DQ477730	GI:19190804
837:	DQ477790	GI:19190920	898:	DQ477729	GI:19190802
838:	DQ477789	GI:19190918	899:	DQ477728	GI:19190800
839:	DQ477788	GI:19190916	900:	DQ477727	GI:19190798
840:	DQ477787	GI:19190914	901:	DQ477726	GI:19190796
841:	DQ477786	GI:19190912	902:	DQ477725	GI:19190794
842:	DQ477785	GI:19190910	903:	DQ477724	GI:19190792
843:	DQ477784	GI:19190908	904:	DQ477723	GI:19190790
844:	DQ477783	GI:19190906	905:	DQ477722	GI:19190788
845:	DQ477782	GI:19190904	906:	DQ477721	GI:19190786
846:	DQ477781	GI:19190902	907:	DQ477720	GI:19190784
847:	DQ477780	GI:19190900	908:	DQ477719	GI:19190782
848:	DQ477779	GI:19190898	909:	DQ477718	GI:19190780
849:	DQ477778	GI:19190896	910:	DQ477717	GI:19190778
850:	DQ477777	GI:19190894	911:	DQ477716	GI:19190776
851:	DQ477776	GI:19190892	912:	DQ477715	GI:19190774
852:	DQ477775	GI:19190890	913:	DQ477714	GI:19190772
853:	DQ477774	GI:19190888	914:	DQ477713	GI:19190770
854:	DQ477773	GI:19190886	915:	DQ477712	GI:19190768
855:	DQ477772	GI:19190884	916:	DQ477711	GI:19190766
856:	DQ477771	GI:19190882	917:	DQ477710	GI:19190764
857:	DQ477770	GI:19190880	918:	DQ477709	GI:19190762
858:	DQ477769	GI:19190878	919:	DQ477708	GI:19190760
859:	DQ477768	GI:19190876	920:	DQ477707	GI:19190758
860:	DQ477767	GI:19190874	921:	DQ477706	GI:19190756
861:	DQ477766	GI:19190872	922:	DQ477705	GI:19190754
862:	DQ477765	GI:19190870	923:	DQ477704	GI:19190752
863:	DQ477764	GI:19190868	924:	DQ477703	GI:19190750
864:	DQ477763	GI:19190866	925:	DQ477702	GI:19190748
865:	DQ477762	GI:19190864	926:	DQ477701	GI:19190746
866:	DQ477761	GI:19190862	927:	DQ477700	GI:19190744
867:	DQ477760	GI:19190860	928:	DQ477699	GI:19190742
868:	DQ477759	GI:19190858	929:	DQ477698	GI:19190740
869:	DQ477758	GI:19190856	930:	DQ477697	GI:19190738
870:	DQ477757	GI:19190854	931:	DQ477696	GI:19190736
871:	DQ477756	GI:19190852	932:	DQ477695	GI:19190734
872:	DQ477755	GI:19190850	933:	DQ477694	GI:19190732
873:	DQ477754	GI:19190848	934:	DQ477693	GI:19190730
874:	DQ477753	GI:19190846	935:	DQ477692	GI:19190728
875:	DQ477752	GI:19190844	936:	DQ477691	GI:19190726
876:	DQ477751	GI:19190842	937:	DQ477690	GI:19190724
877:	DQ477750	GI:19190840	938:	DQ477689	GI:19190722
878:	DQ477749	GI:19190838	939:	DQ477688	GI:19190720
879:	DQ477748	GI:19190836	940:	DQ477687	GI:19190718
880:	DQ477747	GI:19190834	941:	DQ477686	GI:19190716
881:	DQ477746	GI:19190832	942:	DQ477685	GI:19190714
882:	DQ477745	GI:19190830	943:	DQ477684	GI:19190712
883:	DQ477744	GI:19190828	944:	DQ477683	GI:19190710
884:	DQ477743	GI:19190826	945:	DQ477682	GI:19190708
885:	DQ477742	GI:19190824	946:	DQ477681	GI:19190706
886:	DQ477741	GI:19190822	947:	DQ477680	GI:19190704
887:	DQ477740	GI:19190820	948:	DQ477679	GI:19190702
888:	DQ477739	GI:19190818	949:	DQ477678	GI:19190700
889:	DQ477738	GI:19190816	950:	DQ477677	GI:19190698
890:	DQ477737	GI:19190814	951:	DQ477676	GI:19190696
891:	DQ477736	GI:19190812	952:	DQ477675	GI:19190694
892:	DQ477735	GI:19190810	953:	DQ477674	GI:19190692
893:	DQ477734	GI:19190808	954:	DQ477673	GI:19190690
894:	DQ477733	GI:19190806	955:	DQ477672	GI:19190688
895:	DQ477732	GI:19190804	956:	DQ477671	GI:19190686
896:	DQ477731	GI:19190802	957:	DQ477670	GI:19190684
897:	DQ477730	GI:19190800	958:	DQ477669	GI:19190682
898:	DQ477729	GI:19190798	959:	DQ477668	GI:19190680
899:	DQ477728	GI:19190796	960:	DQ477667	GI:19190678
900:	DQ477727	GI:19190794	961:	DQ477666	GI:19190676
901:	DQ477726	GI:19190792	962:	DQ477665	GI:19190674
902:	DQ477725	GI:19190790	963:	DQ477664	GI:19190672
903:	DQ477724	GI:19190788	964:	DQ477663	GI:19190670

【 図 6 - 1 2 】

1134:	D0477483	01-91990328	1194:	D0477433	01-91990208	1254:	D0477233	01-91990088
1135:	D0477482	01-91990326	1195:	D0477432	01-91990206	1255:	D0477232	01-91990086
1136:	D0477481	01-91990324	1196:	D0477431	01-91990204	1256:	D0477231	01-91990084
1137:	D0477480	01-91990322	1197:	D0477430	01-91990202	1257:	D0477230	01-91990082
1138:	D0477479	01-91990320	1198:	D0477429	01-91990200	1258:	D0477229	01-91990080
1139:	D0477488	01-91990318	1199:	D0477428	01-91990198	1259:	D0477268	01-91990078
1140:	D0477487	01-91990316	1200:	D0477427	01-91990196	1260:	D0477267	01-91990076
1141:	D0477366	01-91990074	1321:	D0477306	01-91989954	1381:	D0477246	01-91989824
1142:	D0477365	01-91990072	1322:	D0477305	01-91989952	1382:	D0477245	01-91989822
1143:	D0477364	01-91990070	1323:	D0477304	01-91989950	1383:	D0477244	01-91989820
1144:	D0477363	01-91990068	1324:	D0477303	01-91989948	1384:	D0477243	01-91989818
1145:	D0477362	01-91990066	1325:	D0477302	01-91989946	1385:	D0477242	01-91989816
1146:	D0477361	01-91990064	1326:	D0477301	01-91989944	1386:	D0477241	01-91989814
1147:	D0477360	01-91990062	1327:	D0477300	01-91989942	1387:	D0477240	01-91989812
1148:	D0477359	01-91990060	1328:	D0477299	01-91989940	1388:	D0477239	01-91989810
1149:	D0477358	01-91990058	1329:	D0477298	01-91989938	1389:	D0477238	01-91989808
1150:	D0477357	01-91990056	1330:	D0477297	01-91989936	1390:	D0477237	01-91989806
1151:	D0477356	01-91990054	1331:	D0477296	01-91989934	1391:	D0477236	01-91989804
1152:	D0477355	01-91990052	1332:	D0477295	01-91989932	1392:	D0477235	01-91989802
1153:	D0477354	01-91990050	1333:	D0477294	01-91989930	1393:	D0477234	01-91989800
1154:	D0477353	01-91990048	1334:	D0477293	01-91989928	1394:	D0477233	01-91989798
1155:	D0477352	01-91990046	1335:	D0477292	01-91989926	1395:	D0477232	01-91989796
1156:	D0477351	01-91990044	1336:	D0477291	01-91989924	1396:	D0477231	01-91989794
1157:	D0477350	01-91990042	1337:	D0477290	01-91989922	1397:	D0477230	01-91989792
1158:	D0477349	01-91990040	1338:	D0477289	01-91989920	1398:	D0477229	01-91989790
1159:	D0477348	01-91990038	1339:	D0477288	01-91989918	1399:	D0477228	01-91989788
1160:	D0477347	01-91990036	1340:	D0477287	01-91989916	1400:	D0477227	01-91989786
1161:	D0477346	01-91990034	1341:	D0477286	01-91989914	1401:	D0477226	01-91989784
1162:	D0477345	01-91990032	1342:	D0477285	01-91989912	1402:	D0477225	01-91989782
1163:	D0477344	01-91990030	1343:	D0477284	01-91989910	1403:	D0477224	01-91989780
1164:	D0477343	01-91990028	1344:	D0477283	01-91989908	1404:	D0477223	01-91989778
1165:	D0477342	01-91990026	1345:	D0477282	01-91989906	1405:	D0477222	01-91989776
1166:	D0477341	01-91990024	1346:	D0477281	01-91989904	1406:	D0477221	01-91989774
1167:	D0477340	01-91990022	1347:	D0477280	01-91989902	1407:	D0477220	01-91989772
1168:	D0477339	01-91990020	1348:	D0477279	01-91989900	1408:	D0477219	01-91989770
1169:	D0477338	01-91990018	1349:	D0477278	01-91989898	1409:	D0477218	01-91989768
1170:	D0477337	01-91990016	1350:	D0477277	01-91989896	1410:	D0477217	01-91989766

【 図 6 - 1 3 】

1261:	D0477236	01-91989904	1351:	D0477276	01-91989894	1411:	D0477216	01-91989774
1262:	D0477235	01-91989902	1352:	D0477275	01-91989892	1412:	D0477215	01-91989772
1263:	D0477234	01-91989900	1353:	D0477274	01-91989890	1413:	D0477214	01-91989770
1264:	D0477233	01-91989898	1354:	D0477273	01-91989888	1414:	D0477213	01-91989768
1265:	D0477232	01-91989896	1355:	D0477272	01-91989886	1415:	D0477212	01-91989766
1266:	D0477231	01-91989894	1356:	D0477271	01-91989884	1416:	D0477211	01-91989764
1267:	D0477230	01-91989892	1357:	D0477270	01-91989882	1417:	D0477210	01-91989762
1268:	D0477229	01-91989890	1358:	D0477269	01-91989880	1418:	D0477209	01-91989760
1269:	D0477228	01-91989888	1359:	D0477268	01-91989878	1419:	D0477208	01-91989758
1270:	D0477227	01-91989886	1360:	D0477267	01-91989876	1420:	D0477207	01-91989756
1271:	D0477226	01-91989884	1361:	D0477266	01-91989874	1421:	D0477206	01-91989754
1272:	D0477225	01-91989882	1362:	D0477265	01-91989872	1422:	D0477205	01-91989752
1273:	D0477224	01-91989880	1363:	D0477264	01-91989870	1423:	D0477204	01-91989750
1274:	D0477223	01-91989878	1364:	D0477263	01-91989868	1424:	D0477203	01-91989748
1275:	D0477222	01-91989876	1365:	D0477262	01-91989866	1425:	D0477202	01-91989746
1276:	D0477221	01-91989874	1366:	D0477261	01-91989864	1426:	D0477201	01-91989744
1277:	D0477220	01-91989872	1367:	D0477260	01-91989862	1427:	D0477200	01-91989742
1278:	D0477219	01-91989870	1368:	D0477259	01-91989860	1428:	D0477199	01-91989740
1279:	D0477218	01-91989868	1369:	D0477258	01-91989858	1429:	D0477198	01-91989738
1280:	D0477217	01-91989866	1370:	D0477257	01-91989856	1430:	D0477197	01-91989736
1281:	D0477216	01-91989864	1371:	D0477256	01-91989854	1431:	D0477196	01-91989734
1282:	D0477215	01-91989862	1372:	D0477255	01-91989852	1432:	D0477195	01-91989732
1283:	D0477214	01-91989860	1373:	D0477254	01-91989850	1433:	D0477194	01-91989730
1284:	D0477213	01-91989858	1374:	D0477253	01-91989848	1434:	D0477193	01-91989728
1285:	D0477212	01-91989856	1375:	D0477252	01-91989846	1435:	D0477192	01-91989726
1286:	D0477211	01-91989854	1376:	D0477251	01-91989844	1436:	D0477191	01-91989724
1287:	D0477210	01-91989852	1377:	D0477250	01-91989842	1437:	D0477190	01-91989722
1288:	D0477209	01-91989850	1378:	D0477249	01-91989840	1438:	D0477189	01-91989720
1289:	D0477208	01-91989848	1379:	D0477248	01-91989838	1439:	D0477188	01-91989718
1290:	D0477207	01-91989846	1380:	D0477247	01-91989836	1440:	D0477187	01-91989716

【 図 6 - 1 4 】

1448:	D0477179	01-91989700	1508:	D0477119	01-91989580	1568:	D0477059	01-91989460
1449:	D0477178	01-91989698	1509:	D0477118	01-91989578	1569:	D0477058	01-91989458
1450:	D0477177	01-91989696	1510:	D0477117	01-91989576	1570:	D0477057	01-91989456
1451:	D0477176	01-91989694	1511:	D0477116	01-91989574	1571:	D0477056	01-91989454
1452:	D0477175	01-91989692	1512:	D0477115	01-91989572	1572:	D0477055	01-91989452
1453:	D0477174	01-91989690	1513:	D0477114	01-91989570	1573:	D0477054	01-91989450
1454:	D0477173	01-91989688	1514:	D0477113	01-91989568	1574:	D0477053	01-91989448
1455:	D0477172	01-91989686	1515:	D0477112	01-91989566	1575:	D0477052	01-91989446
1456:	D0477171	01-91989684	1516:	D0477111	01-91989564	1576:	D0477051	01-91989444
1457:	D0477170	01-91989682	1517:	D0477110	01-91989562	1577:	D0477050	01-91989442
1458:	D0477169	01-91989680	1518:	D0477109	01-91989560	1578:	D0477049	01-91989440
1459:	D0477168	01-91989678	1519:	D0477108	01-91989558	1579:	D0477048	01-91989438
1460:	D0477167	01-91989676	1520:	D0477107	01-91989556	1580:	D0477047	01-91989436
1461:	D0477166	01-91989674	1521:	D0477106	01-91989554	1581:	D0477046	01-91989434
1462:	D0477165	01-91989672	1522:	D0477105	01-91989552	1582:	D0477045	01-91989432
1463:	D0477164	01-91989670	1523:	D0477104	01-91989550	1583:	D0477044	01-91989430
1464:	D0477163	01-91989668	1524:	D0477103	01-91989548	1584:	D0477043	01-91989428
1465:	D0477162	01-91989666	1525:	D0477102	01-91989546	1585:	D0477042	01-91989426
1466:	D0477161	01-91989664	1526:	D0477101	01-91989544	1586:	D0477041	01-91989424
1467:	D0477160	01-91989662	1527:	D0477000	01-91989542	1587:	D0477040	01-91989422
1468:	D0477159	01-91989660	1528:	D0477099	01-91989540	1588:	D0477039	01-91989420
1469:	D0477158	01-91989658	1529:	D0477098	01-91989538	1589:	D0477038	01-91989418
1470:	D0477157	01-91989656	1530:	D0477097	01-91989536	1590:	D0477037	01-91989416
1471:	D0477156	01-91989654	1531:	D0477096	01-91989534	1591:	D0477036	01-91989414
1472:	D0477155	01-91989652	1532:	D0477095	01-91989532	1592:	D0477035	01-91989412
1473:	D0477154	01-91989650	1533:	D0477094	01-91989530	1593:	D0477034	01-91989410
1474:	D0477153	01-91989648	1534:	D0477093	01-91989528	1594:	D0477033	01-91989408
1475:	D0477152	01-91989646	1535:	D0477092	01-91989526	1595:	D0477032	01-91989406
1476:	D0477151	01-91989644	1536:	D0477091	01-91989524	1596:	D0477031	01-91989404
1477:	D0477150	01-91989642	1537:	D0477090	01-91989522	1597:	D0477030	01-91989402
1478:	D0477149	01-91989640	1538:	D0477089	01-91989520	1598:	D0477029	01-91989400
1479:	D0477148	01-91989638	1539:	D0477088	01-91989518	1599:	D0477028	01-91989398
1480:	D0477147	01-91989636	1540:	D0477087	01-91989516	1600:	D0477027	01-91989396
1481:	D0477146	01-91989634	1541:	D0477086	01-91989514	1601:	D0477026	01-91989394
1482:	D0477145	01-91989632	1542:	D0477085	01-91989512	1602:	D0477025	01-91989392
1483:	D0477144	01-91989630	1543:	D0477084	01-91989510	1603:	D0477024	01-91989390
1484:	D0477143	01-91989628	1544:	D0477083	01-91989508	1604:	D0	

【 図 6 - 1 6 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
1644	DQ47683	q1:9198930	1704	DQ47623	q1:9198918
1645	DQ47682	q1:9198930	1705	DQ47622	q1:9198918
1646	DQ47681	q1:9198930	1706	DQ47621	q1:9198918
1647	DQ47680	q1:9198930	1707	DQ47620	q1:9198918
1648	DQ47679	q1:9198930	1708	DQ47619	q1:9198918
1649	DQ47678	q1:9198930	1709	DQ47618	q1:9198918
1650	DQ47677	q1:9198930	1710	DQ47617	q1:9198918
1651	DQ47676	q1:9198930	1711	DQ47616	q1:9198918
1652	DQ47675	q1:9198930	1712	DQ47615	q1:9198918
1653	DQ47674	q1:9198930	1713	DQ47614	q1:9198918
1654	DQ47673	q1:9198930	1714	DQ47613	q1:9198918
1655	DQ47672	q1:9198930	1715	DQ47612	q1:9198918
1656	DQ47671	q1:9198930	1716	DQ47611	q1:9198918
1657	DQ47670	q1:9198930	1717	DQ47610	q1:9198918
1658	DQ47669	q1:9198930	1718	DQ47609	q1:9198918
1659	DQ47668	q1:9198930	1719	DQ47608	q1:9198918
1660	DQ47667	q1:9198930	1720	DQ47607	q1:9198918
1661	DQ47666	q1:9198930	1721	DQ47606	q1:9198918
1662	DQ47665	q1:9198930	1722	DQ47605	q1:9198918
1663	DQ47664	q1:9198930	1723	DQ47604	q1:9198918
1664	DQ47663	q1:9198930	1724	DQ47603	q1:9198918
1665	DQ47662	q1:9198930	1725	DQ47602	q1:9198918
1666	DQ47661	q1:9198930	1726	DQ47601	q1:9198918
1667	DQ47660	q1:9198930	1727	DQ47600	q1:9198918
1668	DQ47659	q1:9198930	1728	DQ47599	q1:9198918
1669	DQ47658	q1:9198930	1729	DQ47598	q1:9198918
1670	DQ47657	q1:9198930	1730	DQ47597	q1:9198918
1671	DQ47656	q1:9198930	1731	DQ47596	q1:9198918
1672	DQ47655	q1:9198930	1732	DQ47595	q1:9198918
1673	DQ47654	q1:9198930	1733	DQ47594	q1:9198918
1674	DQ47653	q1:9198930	1734	DQ47593	q1:9198918
1675	DQ47652	q1:9198930	1735	DQ47592	q1:9198918
1676	DQ47651	q1:9198930	1736	DQ47591	q1:9198918
1677	DQ47650	q1:9198930	1737	DQ47590	q1:9198918
1678	DQ47649	q1:9198930	1738	DQ47589	q1:9198918
1679	DQ47648	q1:9198930	1739	DQ47588	q1:9198918
1680	DQ47647	q1:9198930	1740	DQ47587	q1:9198918

【 図 6 - 1 7 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
1801	DQ47626	q1:9198894	1861	DQ47676	q1:9198874
1802	DQ47625	q1:9198894	1862	DQ47675	q1:9198874
1803	DQ47624	q1:9198894	1863	DQ47674	q1:9198874
1804	DQ47623	q1:9198894	1864	DQ47673	q1:9198874
1805	DQ47622	q1:9198894	1865	DQ47672	q1:9198874
1806	DQ47621	q1:9198894	1866	DQ47671	q1:9198874
1807	DQ47620	q1:9198894	1867	DQ47670	q1:9198874
1808	DQ47619	q1:9198894	1868	DQ47669	q1:9198874
1809	DQ47618	q1:9198894	1869	DQ47668	q1:9198874
1810	DQ47617	q1:9198894	1870	DQ47667	q1:9198874
1811	DQ47616	q1:9198894	1871	DQ47666	q1:9198874
1812	DQ47615	q1:9198894	1872	DQ47665	q1:9198874
1813	DQ47614	q1:9198894	1873	DQ47664	q1:9198874
1814	DQ47613	q1:9198894	1874	DQ47663	q1:9198874
1815	DQ47612	q1:9198894	1875	DQ47662	q1:9198874
1816	DQ47611	q1:9198894	1876	DQ47661	q1:9198874
1817	DQ47610	q1:9198894	1877	DQ47660	q1:9198874
1818	DQ47609	q1:9198894	1878	DQ47659	q1:9198874
1819	DQ47608	q1:9198894	1879	DQ47658	q1:9198874
1820	DQ47607	q1:9198894	1880	DQ47657	q1:9198874
1821	DQ47606	q1:9198894	1881	DQ47656	q1:9198874
1822	DQ47605	q1:9198894	1882	DQ47655	q1:9198874
1823	DQ47604	q1:9198894	1883	DQ47654	q1:9198874
1824	DQ47603	q1:9198894	1884	DQ47653	q1:9198874
1825	DQ47602	q1:9198894	1885	DQ47652	q1:9198874
1826	DQ47601	q1:9198894	1886	DQ47651	q1:9198874
1827	DQ47600	q1:9198894	1887	DQ47650	q1:9198874
1828	DQ47599	q1:9198894	1888	DQ47649	q1:9198874
1829	DQ47598	q1:9198894	1889	DQ47648	q1:9198874
1830	DQ47597	q1:9198894	1890	DQ47647	q1:9198874
1831	DQ47596	q1:9198894	1891	DQ47646	q1:9198874
1832	DQ47595	q1:9198894	1892	DQ47645	q1:9198874
1833	DQ47594	q1:9198894	1893	DQ47644	q1:9198874
1834	DQ47593	q1:9198894	1894	DQ47643	q1:9198874
1835	DQ47592	q1:9198894	1895	DQ47642	q1:9198874
1836	DQ47591	q1:9198894	1896	DQ47641	q1:9198874
1837	DQ47590	q1:9198894	1897	DQ47640	q1:9198874
1838	DQ47589	q1:9198894	1898	DQ47639	q1:9198874
1839	DQ47588	q1:9198894	1899	DQ47638	q1:9198874

【 図 6 - 1 8 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
1840	DQ47678	q1:9198894	1901	DQ47627	q1:9198874
1841	DQ47677	q1:9198894	1902	DQ47626	q1:9198874
1842	DQ47676	q1:9198894	1903	DQ47625	q1:9198874
1843	DQ47675	q1:9198894	1904	DQ47624	q1:9198874
1844	DQ47674	q1:9198894	1905	DQ47623	q1:9198874
1845	DQ47673	q1:9198894	1906	DQ47622	q1:9198874
1846	DQ47672	q1:9198894	1907	DQ47621	q1:9198874
1847	DQ47671	q1:9198894	1908	DQ47620	q1:9198874
1848	DQ47670	q1:9198894	1909	DQ47619	q1:9198874
1849	DQ47669	q1:9198894	1910	DQ47618	q1:9198874
1850	DQ47668	q1:9198894	1911	DQ47617	q1:9198874
1851	DQ47667	q1:9198894	1912	DQ47616	q1:9198874
1852	DQ47666	q1:9198894	1913	DQ47615	q1:9198874
1853	DQ47665	q1:9198894	1914	DQ47614	q1:9198874
1854	DQ47664	q1:9198894	1915	DQ47613	q1:9198874
1855	DQ47663	q1:9198894	1916	DQ47612	q1:9198874
1856	DQ47662	q1:9198894	1917	DQ47611	q1:9198874
1857	DQ47661	q1:9198894	1918	DQ47610	q1:9198874
1858	DQ47660	q1:9198894	1919	DQ47609	q1:9198874
1859	DQ47659	q1:9198894	1920	DQ47608	q1:9198874
1860	DQ47658	q1:9198894	1921	DQ47607	q1:9198874

【 図 6 - 1 9 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
1987	DQ47630	q1:9198862	2057	DQ47650	q1:9198842
1988	DQ47629	q1:9198862	2058	DQ47649	q1:9198842
1989	DQ47628	q1:9198862	2059	DQ47648	q1:9198842
1990	DQ47627	q1:9198862	2060	DQ47647	q1:9198842
1991	DQ47626	q1:9198862	2061	DQ47646	q1:9198842
1992	DQ47625	q1:9198862	2062	DQ47645	q1:9198842
1993	DQ47624	q1:9198862	2063	DQ47644	q1:9198842
1994	DQ47623	q1:9198862	2064	DQ47643	q1:9198842
1995	DQ47622	q1:9198862	2065	DQ47642	q1:9198842
1996	DQ47621	q1:9198862	2066	DQ47641	q1:9198842
1997	DQ47620	q1:9198862	2067	DQ47640	q1:9198842
1998	DQ47619	q1:9198862	2068	DQ47639	q1:9198842
1999	DQ47618	q1:9198862	2069	DQ47638	q1:9198842
2000	DQ47617	q1:9198862	2070	DQ47637	q1:9198842
2001	DQ47616	q1:9198862	2071	DQ47636	q1:9198842
2002	DQ47615	q1:9198862	2072	DQ47635	q1:9198842
2003	DQ47614	q1:9198862	2073	DQ47634	q1:9198842
2004	DQ47613	q1:9198862	2074	DQ47633	q1:9198842
2005	DQ47612	q1:9198862	2075	DQ47632	q1:9198842
2006	DQ47611	q1:9198862	2076	DQ47631	q1:9198842
2007	DQ47610	q1:9198862	2077	DQ47630	q1:9198842
2008	DQ47609	q1:9198862	2078	DQ47629	q1:9198842
2009	DQ47608	q1:9198862	2079	DQ47628	q1:9198842
2010	DQ47607	q1:9198862	2080	DQ47627	q1:9198842
2011	DQ47606	q1:9198862	2081	DQ47626	q1:9198842
2012	DQ47605	q1:9198862	2082	DQ47625	q1:9198842
2013	DQ47604	q1:9198862	2083	DQ47624	q1:9198842
2014	DQ47603	q1:9198862	2084	DQ47623	q1:9198842
2015	DQ47602	q1:9198862	2085	DQ47622	q1:9198842
2016	DQ47601	q1:9198862	2086	DQ47621	q1:9198842
2017	DQ47600	q1:9198862	2087	DQ47620	q1:9198842
2018	DQ47599	q1:9198862	2088	DQ47619	q1:9198842
2019	DQ47598	q1:9198862	2089	DQ47618	q1:9198842
2020	DQ47597	q1:9198862	2090	DQ47617	q1:9198842
2021	DQ47596	q1:9198862	2091	DQ47616	q1:9198842
2022	DQ47595	q1:9198862	2092	DQ47615	q1:9198842
2023	DQ47594	q1:9198862	2093	DQ47614	q1:9198842
2024	DQ47593	q1:9198862	2094	DQ47613	q1:9198842
2025	DQ47592	q1:9198862	2095	DQ47612	q1:9198842

【 図 6 - 2 4 】

2546:	D0476081	01-91987504	2666:	D0476021	01-91987384	2666:	D0475961	01-91987264
2547:	D0476080	01-91987502	2667:	D0476020	01-91987382	2667:	D0475960	01-91987262
2548:	D0476079	01-91987500	2668:	D0476019	01-91987380	2668:	D0475959	01-91987260
2549:	D0476078	01-91987498	2669:	D0476018	01-91987378	2669:	D0475958	01-91987258
2550:	D0476077	01-91987496	2670:	D0476017	01-91987376	2670:	D0475957	01-91987256
2551:	D0476076	01-91987494	2671:	D0476016	01-91987374	2671:	D0475956	01-91987254
2552:	D0476075	01-91987492	2672:	D0476015	01-91987372	2672:	D0475955	01-91987252
2553:	D0476074	01-91987490	2673:	D0476014	01-91987370	2673:	D0475954	01-91987250
2554:	D0476073	01-91987488	2674:	D0476013	01-91987368	2674:	D0475953	01-91987248
2555:	D0476072	01-91987486	2675:	D0476012	01-91987366	2675:	D0475952	01-91987246
2556:	D0476071	01-91987484	2676:	D0476011	01-91987364	2676:	D0475951	01-91987244
2557:	D0476070	01-91987482	2677:	D0476010	01-91987362	2677:	D0475950	01-91987242
2558:	D0476069	01-91987480	2678:	D0476009	01-91987360	2678:	D0475949	01-91987240
2559:	D0476068	01-91987478	2679:	D0476008	01-91987358	2679:	D0475948	01-91987238
2560:	D0476067	01-91987476	2680:	D0476007	01-91987356	2680:	D0475947	01-91987236
2561:	D0476066	01-91987474	2681:	D0476006	01-91987354	2681:	D0475946	01-91987234
2562:	D0476065	01-91987472	2682:	D0476005	01-91987352	2682:	D0475945	01-91987232
2563:	D0476064	01-91987470	2683:	D0476004	01-91987350	2683:	D0475944	01-91987230
2564:	D0476063	01-91987468	2684:	D0476003	01-91987348	2684:	D0475943	01-91987228
2565:	D0476062	01-91987466	2685:	D0476002	01-91987346	2685:	D0475942	01-91987226
2566:	D0476061	01-91987464	2686:	D0476001	01-91987344	2686:	D0475941	01-91987224
2567:	D0476060	01-91987462	2687:	D0476000	01-91987342	2687:	D0475940	01-91987222
2568:	D0476059	01-91987460	2688:	D0475999	01-91987340	2688:	D0475939	01-91987220
2569:	D0476058	01-91987458	2689:	D0475998	01-91987338	2689:	D0475938	01-91987218
2570:	D0476057	01-91987456	2690:	D0475997	01-91987336	2690:	D0475937	01-91987216
2571:	D0476056	01-91987454	2691:	D0475996	01-91987334	2691:	D0475936	01-91987214
2572:	D0476055	01-91987452	2692:	D0475995	01-91987332	2692:	D0475935	01-91987212
2573:	D0476054	01-91987450	2693:	D0475994	01-91987330	2693:	D0475934	01-91987210
2574:	D0476053	01-91987448	2694:	D0475993	01-91987328	2694:	D0475933	01-91987208
2575:	D0476052	01-91987446	2695:	D0475992	01-91987326	2695:	D0475932	01-91987206
2576:	D0476051	01-91987444	2696:	D0475991	01-91987324	2696:	D0475931	01-91987204
2577:	D0476050	01-91987442	2697:	D0475990	01-91987322	2697:	D0475930	01-91987202
2578:	D0476049	01-91987440	2698:	D0475989	01-91987320	2698:	D0475929	01-91987200
2579:	D0476048	01-91987438	2699:	D0475988	01-91987318	2699:	D0475928	01-91987198
2580:	D0476047	01-91987436	2700:	D0475987	01-91987316	2700:	D0475927	01-91987196

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
2701: D0475926	01-91987194	2761: D0475866	01-91987074
2702: D0475925	01-91987192	2762: D0475865	01-91987072
		2821: D0475806	01-91986954
		2822: D0475805	01-91986952

【 図 6 - 2 5 】

2703:	D0475924	01-91987190	2763:	D0475864	01-91987070	2823:	D0475804	01-91986950
2704:	D0475923	01-91987188	2764:	D0475863	01-91987068	2824:	D0475803	01-91986948
2705:	D0475922	01-91987186	2765:	D0475862	01-91987066	2825:	D0475802	01-91986946
2706:	D0475921	01-91987184	2766:	D0475861	01-91987064	2826:	D0475801	01-91986944
2707:	D0475920	01-91987182	2767:	D0475860	01-91987062	2827:	D0475800	01-91986942
2708:	D0475919	01-91987180	2768:	D0475859	01-91987060	2828:	D0475799	01-91986940
2709:	D0475918	01-91987178	2769:	D0475858	01-91987058	2829:	D0475798	01-91986938
2710:	D0475917	01-91987176	2770:	D0475857	01-91987056	2830:	D0475797	01-91986936
2711:	D0475916	01-91987174	2771:	D0475856	01-91987054	2831:	D0475796	01-91986934
2712:	D0475915	01-91987172	2772:	D0475855	01-91987052	2832:	D0475795	01-91986932
2713:	D0475914	01-91987170	2773:	D0475854	01-91987050	2833:	D0475794	01-91986930
2714:	D0475913	01-91987168	2774:	D0475853	01-91987048	2834:	D0475793	01-91986928
2715:	D0475912	01-91987166	2775:	D0475852	01-91987046	2835:	D0475792	01-91986926
2716:	D0475911	01-91987164	2776:	D0475851	01-91987044	2836:	D0475791	01-91986924
2717:	D0475910	01-91987162	2777:	D0475850	01-91987042	2837:	D0475790	01-91986922
2718:	D0475909	01-91987160	2778:	D0475849	01-91987040	2838:	D0475789	01-91986920
2719:	D0475908	01-91987158	2779:	D0475848	01-91987038	2839:	D0475788	01-91986918
2720:	D0475907	01-91987156	2780:	D0475847	01-91987036	2840:	D0475787	01-91986916
2721:	D0475906	01-91987154	2781:	D0475846	01-91987034	2841:	D0475786	01-91986914
2722:	D0475905	01-91987152	2782:	D0475845	01-91987032	2842:	D0475785	01-91986912
2723:	D0475904	01-91987150	2783:	D0475844	01-91987030	2843:	D0475784	01-91986910
2724:	D0475903	01-91987148	2784:	D0475843	01-91987028	2844:	D0475783	01-91986908
2725:	D0475902	01-91987146	2785:	D0475842	01-91987026	2845:	D0475782	01-91986906
2726:	D0475901	01-91987144	2786:	D0475841	01-91987024	2846:	D0475781	01-91986904
2727:	D0475900	01-91987142	2787:	D0475840	01-91987022	2847:	D0475780	01-91986902
2728:	D0475899	01-91987140	2788:	D0475839	01-91987020	2848:	D0475779	01-91986900
2729:	D0475898	01-91987138	2789:	D0475838	01-91987018	2849:	D0475778	01-91986898
2730:	D0475897	01-91987136	2790:	D0475837	01-91987016	2850:	D0475777	01-91986896
2731:	D0475896	01-91987134	2791:	D0475836	01-91987014	2851:	D0475776	01-91986894
2732:	D0475895	01-91987132	2792:	D0475835	01-91987012	2852:	D0475775	01-91986892
2733:	D0475894	01-91987130	2793:	D0475834	01-91987010	2853:	D0475774	01-91986890
2734:	D0475893	01-91987128	2794:	D0475833	01-91987008	2854:	D0475773	01-91986888
2735:	D0475892	01-91987126	2795:	D0475832	01-91987006	2855:	D0475772	01-91986886
2736:	D0475891	01-91987124	2796:	D0475831	01-91987004	2856:	D0475771	01-91986884
2737:	D0475890	01-91987122	2797:	D0475830	01-91987002	2857:	D0475770	01-91986882
2738:	D0475889	01-91987120	2798:	D0475829	01-91987000	2858:	D0475769	01-91986880
2739:	D0475888	01-91987118	2799:	D0475828	01-91986998	2859:	D0475768	01-91986878
2740:	D0475887	01-91987116	2800:	D0475827	01-91986996	2860:	D0475767	01-91986876
2741:	D0475886	01-91987114	2801:	D0475826	01-91986994	2861:	D0475766	01-91986874

【 図 6 - 2 6 】

2742:	D0475885	01-91987112	2802:	D0475885	01-91986992	2862:	D0475865	01-91986872
2743:	D0475884	01-91987110	2803:	D0475884	01-91986990	2863:	D0475864	01-91986870
2744:	D0475883	01-91987108	2804:	D0475883	01-91986988	2864:	D0475863	01-91986868
2745:	D0475882	01-91987106	2805:	D0475882	01-91986986	2865:	D0475862	01-91986866
2746:	D0475881	01-91987104	2806:	D0475881	01-91986984	2866:	D0475861	01-91986864
2747:	D0475880	01-91987102	2807:	D0475880	01-91986982	2867:	D0475860	01-91986862
2748:	D0475879	01-91987100	2808:	D0475879	01-91986980	2868:	D0475859	01-91986860
2749:	D0475878	01-91987098	2809:	D0475878	01-91986978	2869:	D0475858	01-91986858
2750:	D0475877	01-91987096	2810:	D0475877	01-91986976	2870:	D0475857	01-91986856
2751:	D0475876	01-91987094	2811:	D0475876	01-91986974	2871:	D0475856	01-91986854
2752:	D0475875	01-91987092	2812:	D0475875	01-91986972	2872:	D0475855	01-91986852
2753:	D0475874	01-91987090	2813:	D0475874	01-91986970	2873:	D0475854	01-91986850
2754:	D0475873	01-91987088	2814:	D0475873	01-91986968	2874:	D0475853	01-91986848
2755:	D0475872	01-91987086	2815:	D0475872	01-91986966	2875:	D0475852	01-91986846
2756:	D0475871	01-91987084	2816:	D0475871	01-91986964	2876:	D0475851	01-91986844
2757:	D0475870	01-91987082	2817:	D0475870	01-91986962	2877:	D0475850	01-91986842
2758:	D0475869	01-91987080	2818:	D0475869	01-91986960	2878:	D0475849	01-91986840
2759:	D0475868	01-91987078	2819:	D0475868	01-91986958	2879:	D0475848	01-91986838
2760:	D0475867	01-91987076	2820:	D0475867	01-91986956	2880:	D0475847	01-91986836

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
2882: D0475746	01-91986834	2942: D0475686	01-91986714
2883: D0475745	01-91986832	2943: D0475685	01-91986712
2884: D0475744	01-91986830	2944: D0475684	01-91986710
2885: D0475743	01-91986828	2945: D0475683	01-91986708
2886: D0475742	01-91986826	2946: D0475682	01-91986706
2887: D0475741	01-91986824	2947: D0475681	01-91986704
2888: D0475740	01-91986822	2948: D0475680	01-91986702
2889: D0475739	01-91986820	2949: D0475679	01-91986700
2890: D0475738	01-91986818	2950: D0475678	01-91986698
2891: D0475737	01-91986816	2951: D0475677	01-91986696
2892: D0475736	01-91986814	2952: D0475676	01-91986694
2893: D0475735	01-91986812	2953: D0475675	

【 図 6 - 3 2 】

3445:	D0475179	01-91985100	3569:	D0475110	01-91985590	3569:	D0475058	01-91985450
3446:	D0475178	01-91985098	3570:	D0475109	01-91985588	3570:	D0475057	01-91985448
3447:	D0475177	01-91985096	3571:	D0475108	01-91985586	3571:	D0475056	01-91985446
3448:	D0475176	01-91985094	3572:	D0475107	01-91985584	3572:	D0475055	01-91985444
3449:	D0475175	01-91985092	3573:	D0475106	01-91985582	3573:	D0475054	01-91985442
3450:	D0475174	01-91985090	3574:	D0475105	01-91985580	3574:	D0475053	01-91985440
3451:	D0475173	01-91985088	3575:	D0475104	01-91985578	3575:	D0475052	01-91985438
3452:	D0475172	01-91985086	3576:	D0475103	01-91985576	3576:	D0475051	01-91985436
3453:	D0475171	01-91985084	3577:	D0475102	01-91985574	3577:	D0475050	01-91985434
3454:	D0475170	01-91985082	3578:	D0475101	01-91985572	3578:	D0475049	01-91985432
3455:	D0475169	01-91985080	3579:	D0475100	01-91985570	3579:	D0475048	01-91985430
3456:	D0475168	01-91985078	3580:	D0475099	01-91985568	3580:	D0475047	01-91985428
3457:	D0475167	01-91985076	3581:	D0475098	01-91985566	3581:	D0475046	01-91985426
3458:	D0475166	01-91985074	3582:	D0475097	01-91985564	3582:	D0475045	01-91985424
3459:	D0475165	01-91985072	3583:	D0475096	01-91985562	3583:	D0475044	01-91985422
3460:	D0475164	01-91985070	3584:	D0475095	01-91985560	3584:	D0475043	01-91985420
3461:	D0475163	01-91985068	3585:	D0475094	01-91985558	3585:	D0475042	01-91985418
3462:	D0475162	01-91985066	3586:	D0475093	01-91985556	3586:	D0475041	01-91985416
3463:	D0475161	01-91985064	3587:	D0475092	01-91985554	3587:	D0475040	01-91985414
3464:	D0475160	01-91985062	3588:	D0475091	01-91985552	3588:	D0475039	01-91985412
3465:	D0475159	01-91985060	3589:	D0475090	01-91985550	3589:	D0475038	01-91985410
3466:	D0475158	01-91985058	3590:	D0475089	01-91985548	3590:	D0475037	01-91985408
3467:	D0475157	01-91985056	3591:	D0475088	01-91985546	3591:	D0475036	01-91985406
3468:	D0475156	01-91985054	3592:	D0475087	01-91985544	3592:	D0475035	01-91985404
3469:	D0475155	01-91985052	3593:	D0475086	01-91985542	3593:	D0475034	01-91985402
3470:	D0475154	01-91985050	3594:	D0475085	01-91985540	3594:	D0475033	01-91985400
3471:	D0475153	01-91985048	3595:	D0475084	01-91985538	3595:	D0475032	01-91985398
3472:	D0475152	01-91985046	3596:	D0475083	01-91985536	3596:	D0475031	01-91985396
3473:	D0475151	01-91985044	3597:	D0475082	01-91985534	3597:	D0475030	01-91985394
3474:	D0475150	01-91985042	3598:	D0475081	01-91985532	3598:	D0475029	01-91985392
3475:	D0475149	01-91985040	3599:	D0475080	01-91985530	3599:	D0475028	01-91985390
3476:	D0475148	01-91985038	3600:	D0475079	01-91985528	3600:	D0475027	01-91985388
3477:	D0475147	01-91985036						

【 図 6 - 3 3 】

3601:	D0475022	01-91985386	3665:	D0474962	01-91985266	3725:	D0474902	01-91985146
3602:	D0475021	01-91985384	3666:	D0474961	01-91985264	3726:	D0474901	01-91985144
3603:	D0475020	01-91985382	3667:	D0474960	01-91985262	3727:	D0474900	01-91985142
3604:	D0475019	01-91985380	3668:	D0474959	01-91985260	3728:	D0474899	01-91985140
3605:	D0475018	01-91985378	3669:	D0474958	01-91985258	3729:	D0474898	01-91985138
3606:	D0475017	01-91985376	3670:	D0474957	01-91985256	3730:	D0474897	01-91985136
3607:	D0475016	01-91985374	3671:	D0474956	01-91985254	3731:	D0474896	01-91985134
3608:	D0475015	01-91985372	3672:	D0474955	01-91985252	3732:	D0474895	01-91985132
3609:	D0475014	01-91985370	3673:	D0474954	01-91985250	3733:	D0474894	01-91985130
3610:	D0475013	01-91985368	3674:	D0474953	01-91985248	3734:	D0474893	01-91985128
3611:	D0475012	01-91985366	3675:	D0474952	01-91985246	3735:	D0474892	01-91985126
3612:	D0475011	01-91985364	3676:	D0474951	01-91985244	3736:	D0474891	01-91985124
3613:	D0475010	01-91985362	3677:	D0474950	01-91985242	3737:	D0474890	01-91985122
3614:	D0475009	01-91985360	3678:	D0474949	01-91985240	3738:	D0474889	01-91985120
3615:	D0475008	01-91985358	3679:	D0474948	01-91985238	3739:	D0474888	01-91985118
3616:	D0475007	01-91985356	3680:	D0474947	01-91985236	3740:	D0474887	01-91985116
3617:	D0475006	01-91985354	3681:	D0474946	01-91985234	3741:	D0474886	01-91985114
3618:	D0475005	01-91985352	3682:	D0474945	01-91985232	3742:	D0474885	01-91985112
3619:	D0475004	01-91985350	3683:	D0474944	01-91985230	3743:	D0474884	01-91985110
3620:	D0475003	01-91985348	3684:	D0474943	01-91985228	3744:	D0474883	01-91985108
3621:	D0475002	01-91985346	3685:	D0474942	01-91985226	3745:	D0474882	01-91985106
3622:	D0475001	01-91985344	3686:	D0474941	01-91985224	3746:	D0474881	01-91985104
3623:	D0475000	01-91985342	3687:	D0474940	01-91985222	3747:	D0474880	01-91985102
3624:	D0474999	01-91985340	3688:	D0474939	01-91985220	3748:	D0474879	01-91985100
3625:	D0474998	01-91985338	3689:	D0474938	01-91985218	3749:	D0474878	01-91985098
3626:	D0474997	01-91985336	3690:	D0474937	01-91985216	3750:	D0474877	01-91985096
3627:	D0474996	01-91985334	3691:	D0474936	01-91985214	3751:	D0474876	01-91985094
3628:	D0474995	01-91985332	3692:	D0474935	01-91985212	3752:	D0474875	01-91985092
3629:	D0474994	01-91985330	3693:	D0474934	01-91985210	3753:	D0474874	01-91985090
3630:	D0474993	01-91985328	3694:	D0474933	01-91985208	3754:	D0474873	01-91985088
3631:	D0474992	01-91985326	3695:	D0474932	01-91985206	3755:	D0474872	01-91985086
3632:	D0474991	01-91985324	3696:	D0474931	01-91985204	3756:	D0474871	01-91985084
3633:	D0474990	01-91985322	3697:	D0474930	01-91985202	3757:	D0474870	01-91985082
3634:	D0474989	01-91985320	3698:	D0474929	01-91985200	3758:	D0474869	01-91985080
3635:	D0474988	01-91985318	3699:	D0474928	01-91985198	3759:	D0474868	01-91985078
3636:	D0474987	01-91985316	3700:	D0474927	01-91985196	3760:	D0474867	01-91985076
3637:	D0474986	01-91985314	3701:	D0474926	01-91985194	3761:	D0474866	01-91985074
3638:	D0474985	01-91985312	3702:	D0474925	01-91985192	3762:	D0474865	01-91985072
3639:	D0474984	01-91985310	3703:	D0474924	01-91985190	3763:	D0474864	01-91985070

【 図 6 - 3 4 】

3644:	D0474983	01-91985308	3704:	D0474923	01-91985188	3764:	D0474863	01-91985068
3645:	D0474982	01-91985306	3705:	D0474922	01-91985186	3765:	D0474862	01-91985066
3646:	D0474981	01-91985304	3706:	D0474921	01-91985184	3766:	D0474861	01-91985064
3647:	D0474980	01-91985302	3707:	D0474920	01-91985182	3767:	D0474860	01-91985062
3648:	D0474979	01-91985300	3708:	D0474919	01-91985180	3768:	D0474859	01-91985060
3649:	D0474978	01-91985298	3709:	D0474918	01-91985178	3769:	D0474858	01-91985058
3650:	D0474977	01-91985296	3710:	D0474917	01-91985176	3770:	D0474857	01-91985056
3651:	D0474976	01-91985294	3711:	D0474916	01-91985174	3771:	D0474856	01-91985054
3652:	D0474975	01-91985292	3712:	D0474915	01-91985172	3772:	D0474855	01-91985052
3653:	D0474974	01-91985290	3713:	D0474914	01-91985170	3773:	D0474854	01-91985050
3654:	D0474973	01-91985288	3714:	D0474913	01-91985168	3774:	D0474853	01-91985048
3655:	D0474972	01-91985286	3715:	D0474912	01-91985166	3775:	D0474852	01-91985046
3656:	D0474971	01-91985284	3716:	D0474911	01-91985164	3776:	D0474851	01-91985044
3657:	D0474970	01-91985282	3717:	D0474910	01-91985162	3777:	D0474850	01-91985042
3658:	D0474969	01-91985280	3718:	D0474909	01-91985160	3778:	D0474849	01-91985040
3659:	D0474968	01-91985278	3719:	D0474908	01-91985158	3779:	D0474848	01-91985038
3660:	D0474967	01-91985276	3720:	D0474907	01-91985156	3780:	D0474847	01-91985036

【 図 6 - 3 5 】

3801:	D0474826	01-91984934	3861:	D0474766	01-91984874	3921:	D0250083	01-80975832
3802:	D0474825	01-91984932	3862:	D0474765	01-91984872	3922:	D0250082	01-80975830
3803:	D0474824	01-91984930	3863:	D0474764	01-91984870	3923:	D0250081	01-80975828
3804:	D0474823	01-91984928	3864:	D0474763	01-91984868	3924:	D0250080	01-80975826
3805:	D0474822	01-91984926	3865:	D0474762	01-91984866	3925:	D0250079	01-80975824
3806:	D0474821	01-91984924	3866:	D0474761	01-91984864	3926:	D0250078	01-80975822
3807:	D0474820	01-91984922	3867:	D0474760	01-91984862	3927:	D0250077	01-80975820
3808:	D0474819	01-91984920	3868:	D0474759	01-91984860	3928:	D0250076	01-80975818
3809:	D0474818	01-91984918	3869:	D0474758	01-91984858	3929:	D0250075	01-80975816
3810:	D0474817	01-91984916	3870:	D0474757	01-91984856	3930:	D0250074	01-80975814
3811:	D0474816	01-91984914	3871:	D0474756	01-91984854	3931:	D0250073	01-80975812
3812:	D0474815	01-91984912	3872:	D0474755	01-91984852	3932:	D0250072	01-80975810
3813:	D0474814	01-91984910	3873:	D0474754	01-91984850	3933:	D0250071	01-80975808
3814:	D0474813	01-91984908	3874:	D0474753	01-91984848	3934:	D0250070	01-80975806
3815:	D0474812	01-91984906	3875:	D				

【 6 - 3 6 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
3860: DQ47787	91-51986916	3900: DQ009643	91-63109211	3960: AM175656	91-78189439
3961: AM175695	91-78183437	4021: AV539974	91-50448994	4081: AF486480	91-28453836
3962: AM175694	91-78183435	4022: AV633973	91-50448992	4082: AF486479	91-28453834
3963: AM175693	91-78183433	4023: AV633972	91-50448991	4083: AF486478	91-28453832
3964: AM175692	91-78183431	4024: AV633971	91-50448990	4084: AF486477	91-28453830
3965: AM175691	91-78183429	4025: AV633970	91-50448989	4085: AF486476	91-28453828
3966: AM175690	91-78183427	4026: AV633969	91-50448988	4086: AF486475	91-28453826
3967: AM175689	91-78183425	4027: AV633968	91-50448987	4087: AF486474	91-28453824
3968: AM175688	91-78183423	4028: AV633967	91-50448986	4088: AF486473	91-28453822
3969: AM175687	91-78183421	4029: AV633966	91-50448985	4089: AF486472	91-28453820
3970: AM175686	91-78183419	4030: AV633965	91-50448984	4090: AF486471	91-28453818
3971: AM175685	91-78183417	4031: AV633964	91-50448983	4091: AF486470	91-28453816
3972: AM175684	91-78183415	4032: AV633963	91-50448982	4092: AF486469	91-28453814
3973: AM175683	91-78183413	4033: AV633962	91-50448981	4093: AF486468	91-28453812
3974: AM175682	91-78183411	4034: AV633961	91-50448980	4094: AF486467	91-28453810
3975: AM175681	91-78183409	4035: AV633960	91-50448979	4095: AF486466	91-28453808
3976: AM175680	91-78183407	4036: AV633959	91-50448978	4096: AF486465	91-28453806
3977: AM175679	91-78183405	4037: AV633958	91-50448977	4097: AF486464	91-28453804
3978: AM175678	91-78183403	4038: AV633957	91-50448976	4098: AF486463	91-28453802
3979: AM175677	91-78183401	4039: AV633956	91-50448975	4099: AF486462	91-28453800
3980: AM175676	91-78183399	4040: AV633955	91-50448974	4100: AF486461	91-28453798
3981: AM175675	91-78183397	4041: AV633954	91-50448973	4101: AF486460	91-28453796
3982: AM175674	91-78183395	4042: AV633953	91-50448972	4102: AF486459	91-28453794
3983: AM175673	91-78183393	4043: AV633952	91-50448971	4103: AF486458	91-28453792
3984: AM175672	91-78183391	4044: AV633951	91-50448970	4104: AF486457	91-28453790
3985: AM175671	91-78183389	4045: AV633950	91-50448969	4105: AF486456	91-28453788
3986: AM175670	91-78183387	4046: AV633949	91-50448968	4106: AF486455	91-28453786
3987: AM175669	91-78183385	4047: AV633948	91-50448967	4107: AF486454	91-28453784
3988: AM175668	91-78183383	4048: AV633947	91-50448966	4108: AF486453	91-28453782
3989: AM175667	91-78183381	4049: AV633946	91-50448965	4109: AF486452	91-28453780
3990: AM175666	91-78183379	4050: AV633945	91-50448964	4110: AF486451	91-28453778
3991: AM175665	91-78183377	4051: AV633944	91-50448963	4111: AF486450	91-28453776
3992: AM175664	91-78183375	4052: AV633943	91-50448962	4112: AF486449	91-28453774
3993: AM175663	91-78183373	4053: AV633942	91-50448961	4113: AF486448	91-28453772
3994: AM175662	91-78183371	4054: AV633941	91-50448960	4114: AF486447	91-28453770
3995: AM175661	91-78183369	4055: AV633940	91-50448959	4115: AF486446	91-28453768
3996: AM175660	91-78183367	4056: AV633939	91-50448958	4116: AF486445	91-28453766

【 6 - 3 7 】

Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.	Accession No.	GI No.
3997: DQ056273	91-66735272	4057: AX395074	91-40798864	4117: AF378814	91-22854624
3998: AM181984	91-58760545	4058: AX395073	91-40798863	4118: AF378813	91-22854622
3999: AM181983	91-58760543	4059: AX395072	91-40798862	4119: AF378812	91-22854620
4000: AM181982	91-58760541	4060: AX395071	91-40798861	4120: AF378811	91-22854618
4001: AM181981	91-58760539	4061: AX395070	91-40798860	4121: AF378810	91-22854616
4002: AM181980	91-58760537	4062: AX395069	91-40798859	4122: AF378809	91-22854614
4003: AM181979	91-58760535	4063: AX395068	91-40798858	4123: AF378808	91-22854612
4004: AM181978	91-58760533	4064: AX395067	91-40798857	4124: AF378807	91-22854610
4005: AM181977	91-58760531	4065: AX395066	91-40798856	4125: AF378806	91-22854608
4006: AM181976	91-58760529	4066: AX395065	91-40798855	4126: AF378805	91-22854606
4007: AM181975	91-58760527	4067: AX395064	91-40798854	4127: AF378804	91-22854604
4008: AM181974	91-58760525	4068: AX395063	91-40798853	4128: AF378803	91-22854602
4009: AM181973	91-58760523	4069: AX395062	91-40798852	4129: AF378802	91-22854600
4010: AM181972	91-58760521	4070: AX395061	91-40798851	4130: AF378801	91-22854598
4011: AM181971	91-58760519	4071: AX395060	91-40798850	4131: AF378800	91-22854596
4012: AM181970	91-58760517	4072: AX395059	91-40798849	4132: AF378799	91-22854594
4013: AM181969	91-58760515	4073: AX395058	91-40798848	4133: AF378798	91-22854592
4014: AM181968	91-58760513	4074: AX395057	91-40798847	4134: AF378797	91-22854590
4015: AM181967	91-58760511	4075: AX395056	91-40798846	4135: AF378796	91-22854588
4016: AM181966	91-58760509	4076: AX395055	91-40798845	4136: AF378795	91-22854586
4017: AM181965	91-58760507	4077: AX395054	91-40798844	4137: AF378794	91-22854584
4018: AM181964	91-58760505	4078: AX395053	91-40798843	4138: AF378793	91-22854582
4019: AM181963	91-58760503	4079: AX395052	91-40798842	4139: AF378792	91-22854580
4020: AM181962	91-58760501	4080: AX395051	91-40798841	4140: AF378791	91-22854578
4021: AM181961	91-58760499	4081: AX395050	91-40798840	4141: AF378790	91-22854576
4022: AM181960	91-58760497	4082: AX395049	91-40798839	4142: AF378789	91-22854574
4023: AM181959	91-58760495	4083: AX395048	91-40798838	4143: AF378788	91-22854572
4024: AM181958	91-58760493	4084: AX395047	91-40798837	4144: AF378787	91-22854570
4025: AM181957	91-58760491	4085: AX395046	91-40798836	4145: AF378786	91-22854568
4026: AM181956	91-58760489	4086: AX395045	91-40798835	4146: AF378785	91-22854566
4027: AM181955	91-58760487	4087: AX395044	91-40798834	4147: AF378784	91-22854564
4028: AM181954	91-58760485	4088: AX395043	91-40798833	4148: AF378783	91-22854562
4029: AM181953	91-58760483	4089: AX395042	91-40798832	4149: AF378782	91-22854560
4030: AM181952	91-58760481	4090: AX395041	91-40798831	4150: AF378781	91-22854558
4031: AM181951	91-58760479	4091: AX395040	91-40798830	4151: AF378780	91-22854556
4032: AM181950	91-58760477	4092: AX395039	91-40798829	4152: AF378779	91-22854554
4033: AM181949	91-58760475	4093: AX395038	91-40798828	4153: AF378778	91-22854552
4034: AM181948	91-58760473	4094: AX395037	91-40798827	4154: AF378777	91-22854550
4035: AM181947	91-58760471	4095: AX395036	91-40798826	4155: AF378776	91-22854548
4036: AM181946	91-58760469	4096: AX395035	91-40798825	4156: AF378775	91-22854546
4037: AM181945	91-58760467	4097: AX395034	91-40798824	4157: AF378774	91-22854544
4038: AM181944	91-58760465	4098: AX395033	91-40798823	4158: AF378773	91-22854542
4039: AM181943	91-58760463	4099: AX395032	91-40798822	4159: AF378772	91-22854540
4040: AM181942	91-58760461	4100: AX395031	91-40798821	4160: AF378771	91-22854538
4041: AM181941	91-58760459	4101: AX395030	91-40798820	4161: AF378770	91-22854536
4042: AM181940	91-58760457	4102: AX395029	91-40798819	4162: AF378769	91-22854534
4043: AM181939	91-58760455	4103: AX395028	91-40798818	4163: AF378768	91-22854532
4044: AM181938	91-58760453	4104: AX395027	91-40798817	4164: AF378767	91-22854530
4045: AM181937	91-58760451	4105: AX395026	91-40798816	4165: AF378766	91-22854528
4046: AM181936	91-58760449	4106: AX395025	91-40798815	4166: AF378765	91-22854526
4047: AM181935	91-58760447	4107: AX395024	91-40798814	4167: AF378764	91-22854524
4048: AM181934	91-58760445	4108: AX395023	91-40798813	4168: AF378763	91-22854522
4049: AM181933	91-58760443	4109: AX395022	91-40798812	4169: AF378762	91-22854520
4050: AM181932	91-58760441	4110: AX395021	91-40798811	4170: AF378761	91-22854518
4051: AM181931	91-58760439	4111: AX395020	91-40798810	4171: AF378760	91-22854516
4052: AM181930	91-58760437	4112: AX395019	91-40798809	4172: AF378759	91-22854514
4053: AM181929	91-58760435	4113: AX395018	91-40798808	4173: AF378758	91-22854512
4054: AM181928	91-58760433	4114: AX395017	91-40798807	4174: AF378757	91-22854510
4055: AM181927	91-58760431	4115: AX395016	91-40798806	4175: AF378756	91-22854508
4056: AM181926	91-58760429	4116: AX395015	91-40798805	4176: AF378755	91-22854506
4057: AM181925	91-58760427	4117: AX395014	91-40798804	4177: AF378754	91-22854504
4058: AM181924	91-58760425	4118: AX395013	91-40798803	4178: AF378753	91-22854502
4059: AM181923	91-58760423	4119: AX395012	91-40798802	4179: AF378752	91-22854500
4060: AM181922	91-58760421	4120: AX395011	91-40798801	4180: AF378751	91-22854498
4061: AM181921	91-58760419	4121: AX395010	91-40798800	4181: AF378750	91-22854496
4062: AM181920	91-58760417	4122: AX395009	91-40798799	4182: AF378749	91-22854494
4063: AM181919	91-58760415	4123: AX395008	91-40798798	4183: AF378748	91-22854492
4064: AM181918	91-58760413	4124: AX395007	91-40798797	4184: AF378747	91-22854490
4065: AM181917	91-58760411	4125: AX395006	91-40798796	4185: AF378746	91-22854488
4066: AM181916	91-58760409	4126: AX395005	91-40798795	4186: AF378745	91-22854486
4067: AM181915	91-58760407	4127: AX395004	91-40798794	4187: AF378744	91-22854484
4068: AM181914	91-58760405	4128: AX395003	91-40798793	4188: AF378743	91-22854482
4069: AM181913	91-58760403	4129: AX395002	91-40798792	4189: AF378742	91-22854480
4070: AM181912	91-58760401	4130: AX395001	91-40798791	4190: AF378741	91-22854478
4071: AM181911	91-58760399	4131: AX395000	91-40798790	4191: AF378740	91-22854476
4072: AM181910	91-58760397	4132: AX394999	91-40798789	4192: AF378739	91-22854474
4073: AM181909	91-58760395	4133: AX394998	91-40798788	4193: AF378738	91-22854472
4074: AM181908	91-58760393	4134: AX394997	91-40798787	4194: AF378737	91-22854470
4075: AM181907	91-58				

【配列表】

2010526086000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2008/061962

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/295		
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) 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) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>"Autogenous killed PRRS viral antigen concentrate subunit vaccine" MJ BIOLOGICS PRESS RELEASE, March 2006 (2006-03), XP002503279 Retrieved from the Internet: URL:www.precisionnutrition.net/NP_Documents/PRRS_Presenter_3_06.pdf> the whole document & WAGNER M. ET AL.: "Protection against heterologous PRRSV challenge in pregnant sows immunized with multivalent PRRSV vaccines." December 2005 (2005-12), Intl. PRRS Symposium, 2-3 Dec 2005, St. Louis MO Retrieved from the Internet: URL:www.mjbio.com/images/prrs_challenge.pdf></p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	22-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
12 November 2008	29/12/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Galli, Ivo	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/061962

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAN ET AL: "Complete genome analysis of RFLP 184 isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus" VIRUS RESEARCH, AMSTERDAM, NL, vol. 122, no. 1-2, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 175-182, XP005720349 ISSN: 0168-1702 the whole document -----	22-24

International Application No. PCT/US2008 /061962

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-21

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-21

The claims of the present application all refer to to specific sequences. However, the sequence listing provided does not comply with WIPO standard ST25 prescribed in the administrative instruction under Rule 5.2. The sequence listing has neither been furnished in paper form nor in machine-readable form as provided for in the same instructions, and the applicant has not remedied the disclosed deficiencies within the time limit fixed in the invitation pursuant to PCT Rule 13ter 1.a. In consequence, pursuant to Rule 13ter 1.d, the claims have not been searched.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/061962**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 1-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
--
2. Claims Nos.: 1-21
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 7 1
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N	33/53	D
C 0 7 K 14/08 (2006.01)	C 0 7 K	14/08	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/00	A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 キム, ビョン-クワン

アメリカ合衆国, ミネソタ 5 6 0 0 1, マンケート, プレミア ドライブ 1 9 6 1 スイート
4 0 2

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA32 BA63 CA01 CA11 HA01
4B063 QA01 QA07 QA18 QQ10 QQ13 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR39
QR48 QR79 QR80
4B064 AG20 AG32 CA12 CA19 CC24 DA01
4C085 AA03 BA51 BB11 CC08 CC32 EE03
4H045 AA10 AA20 AA30 BA41 CA01 CA40 DA50 DA86 EA22 FA74

专利名称(译)	基于PRRSV的PR 5的组合物和方法		
公开(公告)号	JP2010526086A	公开(公告)日	2010-07-29
申请号	JP2010506591	申请日	2008-04-30
[标]申请(专利权)人(译)	MJ BIOLOGICS		
申请(专利权)人(译)	Emujei生物制剂, Incorporated的雷开球德		
[标]发明人	キムビョンクワン		
发明人	キム,ビョン-クワン		
IPC分类号	C07K14/47 C12P21/02 C12Q1/02 C12Q1/68 A61K39/00 A61K39/12 A61P43/00 G01N33/53 C07K14/08 C12N15/09		
CPC分类号	A61K39/12 A61K2039/5254 C12N2770/10034 A61K38/162 A61K39/39 C12N7/00 C12N2770/10071		
FI分类号	C07K14/47.ZNA C12P21/02.C C12Q1/02 C12Q1/68.A A61K39/00.H A61K39/12 A61P43/00.171 G01N33/53.D C07K14/08 C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/BA32 4B024/BA63 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/HA01 4B063/QA01 4B063/QA07 4B063/QA18 4B063/QQ10 4B063/QQ13 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR39 4B063/QR48 4B063/QR79 4B063/QR80 4B064/AG20 4B064/AG32 4B064/CA12 4B064/CA19 4B064/CC24 4B064/DA01 4C085/AA03 4C085/BA51 4C085/BB11 4C085/CC08 4C085/CC32 4C085/EE03 4H045/AA10 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA41 4H045/CA01 4H045/CA40 4H045/DA50 4H045/DA86 4H045/EA22 4H045/FA74		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 渡边洋一 武井良太郎 中岛胜		
优先权	60/915049 2007-04-30 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本公开包括用于引发针对猪生殖和呼吸综合征 (PRRS) 病毒的免疫应答的组合物和方法。本公开内容部分基于两个或更多个肽结构域的用途, 每个肽结构域具有与PR5蛋白GP5胞外域不同的序列。描述了包含含有两个或更多个结构域的多肽或编码它们的核酸的组合物和方法。

定義	アミノ酸	記号
脂肪族R-基を有するアミノ酸	グリシン	Gly-G
	アラニン	Ala-A
	バリン	Val-V
	ロイシン	Leu-L
ヒドロキシルR-基を有するアミノ酸	イソロイシン	Ile-I
	セリン	Ser-S
硫黄を含むR-基を有するアミノ酸	スレオニン	Thr-T
	システイン	Cys-C
酸性アミノ酸	メチオニン	Met-M
	アスパラギン酸	Asp-D
	アスパラギン	Asn-N
	グルタミン酸	Glu-E
塩基性アミノ酸	グルタミン	Gln-Q
	アルギニン	Arg-R
	リシン	Lys-K
芳香環を有するアミノ酸	ヒスチジン	His-H
	フェニルアラニン	Phe-F
	チロシン	Tyr-Y
イミノ酸	トリプトファン	Trp-W
	プロリン	Pro-P