(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0068148
(43) 공개일자 2014년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 38/17* (2006.01) *A61K 38/16* (2006.01)
*C12N 5/00* (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7008926
(22) 출원일자(국제) 2012년09월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년04월03일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2012/050330
(87) 국제공개번호 WO 2013/034157
국제공개일자 2013년03월14일
(30) 우선권주장
61/531,024 2011년09월05일 미국(US)

(71) 출원인
**엔에스진 에이/에스**
덴마크 디케이-2750 발러럽 발토룹베이 154
(72) 발명자
**외르겐센 예스페르 롤란**
덴마크 데카-2000 프레데릭스베르 2.테베. 마린달 스바이 73
**발베리 라르스 울리크**
미국 02878 로드 아일랜드주 티버턴 리버사이드 로드 259
**요한센 테이트 에.**
덴마크 데카-2970 회르스홀름 스탐페엔겐 26
(74) 대리인
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **이질통, 통각과민증, 자발통 및 환상통의 치료**

## (57) 요 약

본 발명은 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에서 코메틴의 용도에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 치료될 장애는 열적 이질통 및 열적 통각과민증이다. 상기 코메틴 폴리펩타이드는 폴리펩타이드로서 또는 코메틴의 발현을 위한 발현 벡터, 상기 벡터로 형질전환되거나 형질도입된 세포주 및 상기 세포를 포함하는 캡슐의 투여에 의해 전달될 수 있다.

## *특허청구의 범위*

**청구항 1**

이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 폴리펩타이드로서,

i. 서열번호 7의 아미노산 서열;

ii. 서열번호 7의 아미노산 서열의 생물학적 활성 서열 변이체(여기서, 상기 변이체는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다); 및

iii. a) 또는 b)의 50개 이상의 인접한 아미노산의 생물학적 활성 단편(여기서, 상기 단편은 서열번호 7과 70% 이상 동일하다)

으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가, 서열번호 7의 서열을 갖는 단백질과 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90%, 보다 바람직하게는 95%, 보다 바람직하게는 98%의 서열 동일성을 갖는, 폴리펩타이드.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 본원에 기재된 변이체 폴리펩타이드로서, 임의의 아미노산 치환이 보존성 치환인, 폴리펩타이드.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 7에서와 동일한 위치에서 서열번호 7의 보존된 시스테인을 포함하는, 폴리펩타이드.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 하나 이상의 분자내 시스테인 브릿지를 형성할 수 있는, 폴리펩타이드.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 이질통 및/또는 통각과민증의 치료 방법에 사용하기 위한 것인, 폴리펩타이드.

**청구항 7**

이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 핵산 분자로서,

i. 서열번호 7의 아미노산 서열;

ii. 서열번호 7의 아미노산 서열의 생물학적 활성 서열 변이체(여기서, 상기 변이체는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다); 및

iii. a) 또는 b)의 50개 이상의 인접한 아미노산의 생물학적 활성 단편(여기서, 상기 단편은 서열번호 7과 70% 이상 동일하다)

으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 핵산 분자.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 암호화된 폴리펩타이드가 서열번호 7의 서열과 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90%, 보다 바람직하게는 95%, 보

다 바람직하게는 98%의 서열 동일성을 갖는, 핵산 분자.

**청구항 9**

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 핵산 분자가,

i. 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열,

ii. 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열; 및

iii. 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열의 150개 이상의 인접한 뉴클레오타이드의 핵산 서열

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 핵산 분자.

**청구항 10**

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 분자가 이질통 및/또는 통각과민증의 치료 방법에 사용하기 위한 것인, 핵산 분자.

**청구항 11**

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항의 핵산 분자를 포함하는, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 발현 벡터.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 핵산 분자에 작동가능하게 연결된 프로모터를 추가로 포함하고, 바람직하게는 상기 프로모터가, CAG, CMV, 사람 UbiC, JeT, RSV, EF-1 알파, SV40, 및 Mt1로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항시성 프로모터(constitutive promoter)와 같은 항시성 프로모터인, 벡터.

**청구항 13**

제16항에 있어서, 상기 프로모터가, Tet-On, Tet-Off, Mo-MLV-LTR, Mx1, 프로게스테론, RU486 및 라파마이신-유도성 프로모터로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 유도성 프로모터인, 벡터.

**청구항 14**

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터가, 알파바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련된 바이러스, 배큘로바이러스, HSV, 코로나바이러스, 소 파필로마 바이러스, 및 Mo-MLV로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 아데노 관련된 바이러스인, 벡터.

**청구항 15**

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터가 이질통 및/또는 통각과민증의 치료 방법에 사용하기 위한 것인, 벡터.

**청구항 16**

제11항 내지 제15 중 어느 한 항의 벡터로 형질전환되거나 형질도입된, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 세포주.

**청구항 17**

제18항에 있어서, 상기 세포가 포유동물 세포, 보다 바람직하게는 영장류 세포, 보다 바람직하게는 사람 세포인, 세포주.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 세포주가, 불멸화된 망막 색소 상피 세포, 불멸화된 사람 섬유아세포 및 불멸화된 사람 성상 세포로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게는 상기 세포주가 ARPE-19 세포인, 세포주.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 상기 세포주가, 사람 신경 줄기 또는 전구체 세포, 사람 신경교 줄기 또는 전구체 세포, 및 태아 줄기 세포를 포함하는 줄기 세포로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 세포주.

**청구항 20**

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 사람 배아로부터 유도되지 않은, 세포주.

**청구항 21**

분비된 생물학적 활성 코메틴을 피검체에 전달함에 의해 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 이식가능한 생체적합성 캡슐로서, 상기 캡슐은

i. 생체적합성 외막 및 내부 코어 및

ii. 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 세포를 포함하는 상기 내부 코어

를 포함하는, 분비된 생물학적 활성 코메틴을 피검체로 전달함에 의해 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 이식가능한 생체적합성 캡슐.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 생체적합성 막이, 상기 화합물을 통과시키는 반투과성 외막인, 캡슐.

**청구항 23**

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 내부 코어가 매트릭스를 포함하는, 캡슐.

**청구항 24**

이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 조성물로서,

i. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 단리된 폴리펩타이드; 또는

ii. 제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 단리된 핵산; 또는

iii. 제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 발현 벡터; 또는

iv. 제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 세포주; 또는

v. 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 이식가능한 생체적합성 캡슐을 포함하는, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 조성물.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 조성물이 약제학적 조성물이고, 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 조성물.

**청구항 26**

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 조성물이 멸균성 및 등장성인, 조성물.

**청구항 27**

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 서방성 제형으로 투여하기 위해 제조되는, 조성물.

**청구항 28**

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 또는 좌골 신경통으로 진단된 피검체에게 투여하기 위한, 조성물.

**청구항 29**

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 열적 이질통의 치료를 위한 것인, 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 조성물이 냉기 이질통의 치료를 위한 것인, 조성물.

**청구항 31**

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 기계적 이질통의 치료를 위한 것인, 조성물.

**청구항 32**

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 자발통을 치료하기 위한 것인, 조성물.

**청구항 33**

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 통각과민증의 치료를 위한 것인, 조성물.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 통각과민증이 열적 통각과민증인, 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 통각과민증이 냉기 통각과민증인, 조성물.

**청구항 36**

제33항에 있어서, 상기 통각과민증이 기계적 통각과민증인, 조성물.

**청구항 37**

제24항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료될 피검체가 체중 손실을 경험하지 않는, 조성물.

**청구항 38**

제24항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료될 피검체가 포유동물, 바람직하게 영장류, 보다 바람직하게는 사람인, 조성물.

**청구항 39**

제24항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 전신 투여, 바람직하게 정맥내 주사 또는 피하 주사를 위한 것인, 조성물.

**청구항 40**

제24항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 비경구 주사, 바람직하게 피하 주사 또는 척추강내 투여에 의해 투여되는, 조성물.

**청구항 41**

제24항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이, 1㎍/kg 내지 10,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 7,500㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 5,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 2,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 1,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 700㎍/kg, 예를 들면, 5㎍/kg 내지 500㎍/kg, 예를 들면, 10㎍/kg 내지 100㎍/kg 체중의 용량으로 투여되는, 조성물.

**청구항 42**

제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 매일 반복되는, 조성물.

**청구항 43**

제24항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 주당 적어도 1 내지 3회, 예를 들면, 주당 2 내지 5

회, 예를 들면, 주당 3 내지 6회인, 조성물.

**청구항 44**

제24항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 이질통 및/또는 통각과민증의 치료 방법에 사용하기 위한 것인, 조성물.

**청구항 45**

이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료를 필요로 하는 피검체에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 피검체에서 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통을 치료하는 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 피검체가 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 또는 좌골 신경통으로 진단되는, 방법.

**청구항 47**

제45항에 있어서, 상기 치료가 이질통 및/또는 통각과민증에 대한 것인, 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 치료가 열적 이질통에 대한 것인, 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 상기 이질통이 냉기 이질통인, 방법.

**청구항 50**

제47항에 있어서, 상기 치료가 기계적 이질통에 대한 것인, 방법.

**청구항 51**

제45항에 있어서, 상기 치료가 자발통에 대한 것인, 방법.

**청구항 52**

제47항에 있어서, 상기 치료가 통각과민증에 대한 것인, 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 상기 통각과민증이 열적 통각과민증인, 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 통각과민증이 냉기 통각과민증인, 방법.

**청구항 55**

제53항에 있어서, 상기 통각과민증이 기계적 통각과민증인, 방법.

**청구항 56**

제45항에 있어서, 상기 치료될 피검체가 체중 손실을 경험하지 않는, 방법.

**청구항 57**

제45항에 있어서, 상기 치료될 피검체가 포유동물, 바람직하게 영장류, 보다 바람직하게 사람인, 방법.

**청구항 58**

제45항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 전신 투여되는, 방법.

**청구항 59**

제45항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 비경구 투여, 바람직하게 피하 주사 또는 척추강내 투여에 의해 투여되는, 방법.

**청구항 60**

제45항에 있어서, 상기 치료가, 1㎍/kg 내지 10,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 7,500㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 5,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 2,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 1,000㎍/kg, 예를 들면, 1㎍/kg 내지 700㎍/kg, 예를 들면, 5㎍/kg 내지 500㎍/kg, 예를 들면, 10㎍/kg 내지 100㎍/kg 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 61**

제45항에 있어서, 상기 투여가 매일 반복되는, 방법.

**청구항 62**

제45항에 있어서, 상기 투여가 주당 적어도 1 내지 3회, 예를 들면, 주당 2회 내지 5회, 예를 들면, 주당 3회 내지 6회로 반복되는, 방법.

# *명 세 서*

## *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은, 이질통(allodynia), 통각과민증(hyperalgsia), 자발통(spontaneous pain) 및/또는 환상통(phantom pain)의 치료 방법에서의 코메틴(Cometin)의 용도에 관한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 치료될 장애는 열적(thermal) 이질통 및 열적 통각과민증이다. 상기 이질통 및/또는 통각과민증은 바람직하게 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 또는 좌골 신경통으로 진단된 피검체에서 치료된다.

## *배 경 기 술*

[0002] 비-스테로이드성 소염 약물(NSAID), 오피오이드, 항경련제, 항부정맥제, 트리사이클릭 항우울제 및 국소 제제를 포함하는 많은 치료요법들이 이질통, 통각과민증, 자발통 및 환상통의 치료를 위해 탐구되었고, 다양한 정도의 성공을 거두었다. 대안의 접근법은 마취성 차단제, 스테로이드의 경막외 투여 및 병변 신경외과술을 포함한다. 그러나, 본 치료요법 모두는 대부분의 환자에서 약한 효능을 갖고, 치유성이라기 보다는 일시적 처방이고, 이들의 부작용은 상당한 제한을 나타낸다.

[0003] 따라서, 이질통, 통각과민증, 자발통 및 환상통을 효과적으로 치료하고, 바람직하게는 환자의 일반 건강에 영향을 미치지 않는 최소의 부작용만을 갖는 치료요법이 크게 요구되고 있다.

[0004] 신경영양성 성장 인자인 코메틴의 서열을 갖는 폴리펩타이드는 이전의 문헌[참조: WO 93/22437(Innogenetics)]에 기술되어 있다. 이는, 상기 단백질 또는 이의 길항제가 항종양 화합물로서, 또는 소염 화합물로서, 또는 T 세포 및 B 세포의 성장 활성화제로서, 골 복구 화합물로서, 면역억제 세포의 유도제로서, 항-콜로니 자극 인자의 저해제로서; 또는 트리파노소마 멸살제(trypanocidal agent)로서 사용될 수 있음을 시사한다.

[0005] WO 01/039786(Innogenetics)은 억제성 대식세포 활성화 인자(SMAF's)로서 명명된 폴리펩타이드의 특정 용도를 기재하고 있고, 여기서, SMAF-1은 코메틱과 100% 동일하다. 구체적으로, SMAF-1 및/또는 SMAF-2는 Th1, Th2 및/또는 Th3 사이토카인의 생산을 조절하는 것으로 개시되어 있고, 이는 SMAF-1 분자가 염증, 감염, 알레르기, 자가면역 질환, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환, 악성종양, 및 점막 면역성 관여 질환과 같이, 1형, 2형 및/또는 3형 반응에 의해 매개된 질환을 치료하기 위해 어떻게 사용될 수 있는지를 나타낸다.

[0006] WO 2010/009732(NsGene)는 후근 신경절 외식편에서 신경돌기 과성장 및 뇌실하 영역 외식편에서 신경아세포 이동에 대해 효과를 갖고 청각 상실 동물 모델에서 효과를 갖는 신경영양성 성장 인자로서 코메틴(메테오린-유사체 또는 METRNL의 명칭 하에)을 기재하고 있다.

## *발명의 내용*

[0007] **발명의 요약**

[0008] 본 발명은 이질통, 통각과민증, 자발통 및 환상통의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 코메틴 단백질, 코메틴을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 코메틴을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 발현 벡터, 코메틴을 암호화하는 발현 벡터로 형질전환된/형질감염된 세포주, 또는 분비된 코메틴을 전달하는 생체적합성 캡슐을 사용한다.

[0009] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 폴리펩타이드에 관한 것이고, 상기 폴리펩타이드는,

[0010] i. 서열번호 7의 아미노산 서열;

[0011] ii. 서열번호 7의 아미노산 서열의 생물학적 활성 서열 변이체(여기서, 상기 변이체는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다); 및

[0012] iii. a) 또는 b)의 50개 이상의 인접한 아미노산의 생물학적 활성 단편(여기서, 상기 단편은 서열번호 7과 70% 이상 동일하다)

[0013] 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 본 발명자들은 코메틴이 열적 및 기계적 이질통 둘 다의 동물 모델에서 과민성을 완화시킬 수 있음을 밝혔다. 중요하게, 상기 동물은 실험 기간에 걸쳐 임의의 체중 손실 또는 독성 징후를 경험하지 않았고, 어떠한 통증성 부작용도 관찰되지 않았다.

[0015] 추가의 양상에서, 본 발명은 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 단리된 핵산 분자에 관한 것이고, 상기 핵산 분자는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함하고, 상기 폴리펩타이드는,

[0016] i. 서열번호 7의 아미노산 서열;

[0017] ii. 서열번호 7의 아미노산 서열의 생물학적 활성 서열 변이체(여기서, 상기 변이체는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다); 및

[0018] iii. a) 또는 b)의 50개 이상의 인접한 아미노산의 생물학적 활성 단편(여기서, 상기 단편은 서열번호 7과 70% 이상 동일하다)

[0019] 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0020] 추가의 양상에서, 본 발명은, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 핵산 분자를 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다.

[0021] 또한, 추가의 양상에서, 본 발명은, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 네이키드 세포 기반 치료요법 또는 캡슐화된 세포 치료요법 중 하나의 세포 기반 치료요법에 유용한 숙주 세포에 관한 것이다.

[0022] 추가의 양상에서, 본 발명은, 분비된 생물학적 활성 코메틴을 피검체에게 전달함에 의해 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 이식가능한 생체적합성 캡슐에 관한 것이고, 상기 캡슐은,

[0023] i. 생체적합성 외막 및 내부 코어,

[0024] ii. 본 발명에 따른 세포를 포함하는 상기 내부 코어를 포함한다.

[0025] 추가의 양상에서, 본 발명은,

[0026] i. 본 발명에 따른 단리된 폴리펩타이드; 또는

[0027] ii. 본 발명에 따른 단리된 핵산; 또는

[0028] iii. 본 발명에 따른 발현 벡터; 또는

[0029] iv. 본 발명에 따른 세포주; 또는

[0030] v. 본 발명에 따른 이식가능한 생체적합성 캡슐을 포함하는, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.

[0031] 추가의 양상에서, 본 발명은, 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료를 필요로 하는 피검체에게 본 발명에 따른 코메틴 폴리펩타이드의 치료학적 유효량을 피검체에게 투여함을 포함하는, 피검체에서의 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료 방법에 관한 것이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0032] 도 1: 사람, 마우스 및 래트 코메틴 단백질(서열번호 2, 서열번호 4 및 서열번호 6)의 정렬. 예측된 신호 펩타이드는 굵게 표시. CLUSTAL W (1.7)[문헌 참조: Thompson, J.D., Higgins, D.G. and Gibson, T.J. (1994) CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, positions-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Research, 22:4673-4680.]를 사용하여 정렬하였다. 스코어링 매트릭스로서 BLOSUM 62를 사용하였다.

| 서열 | 개시점 | 종료점 | 일치 | 비일치 | % 일치 |
|---|---|---|---|---|---|
| h코메틴 | 1 | 311 | | | |
| m코메틴 | 1 | 311 | 241 | 70 | 77 |
| r코메틴 | 1 | 311 | 243 | 68 | 78 |

도 2: 사람, 마우스 및 래트 코메틴(서열번호 2, 서열번호 4, 및 서열번호 6) 및 사람, 마우스 및 래트 메테오린(서열번호 23, 서열번호 24 및 서열번호 25)의 정렬. 신호 펩타이드 굵게 표시. 보존된 Cys 잔기들은 박스 표시. 정렬을 위해 Clustal W (1.7)를 사용하였다.

| 서열 | 개시점 | 종료점 | 일치 | 비일치 | % 일치 |
|---|---|---|---|---|---|
| h코메틴 | 1 | 311 | | | |
| m코메틴 | 1 | 311 | 241 | 70 | 77 |
| r코메틴 | 1 | 311 | 243 | 68 | 78 |
| hMETRN | 1 | 293 | 138 | 185 | 42 |
| mMETRN | 1 | 291 | 139 | 187 | 43 |
| rMETRN | 1 | 291 | 140 | 186 | 43 |

도 3: 사람(NP_001004431.1; 서열번호 2), 마우스(NP_659046.1; 서열번호 4), 래트(NP_001014126; 서열번호 6), 소(XP_614019.3; 서열번호 19), 닭(CR352488; 서열번호 20), 제노푸스 트로피칼리스(xenopus tropicalis)(BX757299.1; 서열번호 21) 및 제브라피시(NP_998150.1; 서열번호 22) 코메틴 단백질 서열의 정렬. 사람 서열과 동일한 보존된 잔기들은 음영 처리되어 있고, 예측된 신호 펩타이드는 굵게 표시하고, 10개의 보존된 시스테인 잔기들은 박스로 표시하고, 성숙한 단백질 서열의 보존된 N-말단 글루타민(Q)은 화살표로 표시한다.

도 4. 좌골 신경 손상 후 기계적 자극에 대한 발 후퇴 역치에 대한 코메틴의 효과. 화살표는 척추강내 주사를 위한 시점을 지적한다. 데이터는 평균 ± SEM으로서 나타낸다. *p<0.05.

도 5. 좌골 신경 손상 후 냉기(cold) 자극에의 반응에 대한 코메틴의 효과. 화살표는 척추강내 주사를 위한 시점을 나타낸다. 데이터는 평균 ± SEM으로서 나타낸다. *p<0.05 및 **p<0.01.

도 6. 실험 그룹에서의 체중. 화살표는 척추강내 주사를 위한 시점을 나타낸다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0033] 정의:

[0034] 본원에 사용된 바와 같은 "생체적합성 캡슐"은, 상기 캡슐이 숙주 포유동물에의 이식시 캡슐의 거부를 초래하거

나, 또는 예를 들면, 이것이 분해를 통해 작동할 수 없도록 하기에 충분한 유해한 숙주 반응을 유발하지 않음을 의미한다.

[0035] 본원에 사용된 바와 같은 "암호화 서열"은, 전사되어 폴리펩타이드로 번역되는 폴리뉴클레오타이드 서열이다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같은 "결실"은 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열의 변화를 말하고, 하나 이상의 아미노산 잔기들 또는 뉴클레오타이드들의 부재를 초래한다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "발현 벡터"는, 이들이 작동가능하게 연결된 유전자들의 발현을 지시할 수 있는 벡터를 말한다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 사용되는 발현 벡터는 흔히 플라스미드 형태로 존재한다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같은 "면역 격리형 캡슐(immunoisolatory capsule)"은, 포유동물 숙주에의 이식시 상기 캡슐이 이의 코어 내에서 세포에 대한 숙주의 면역계의 유해한 효과를 최소화함을 의미한다.

[0039] "포유동물 프로모터"란 포유동물 세포에서 기능할 수 있는 프로모터인 것으로 의도된다.

[0040] 본원에서 사용된 바와 같은 코메틴은, 임의의 종, 특히, 침팬지, 소, 양, 돼지, 뮤린, 말, 및 바람직하게는 사람을 포함하는 포유동물로부터, 천연, 합성, 반합성 또는 재조합에 관계없이 임의의 공급원으로부터 수득된 실질적으로 정제된 코메틴의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 말한다. 또한, 상기 용어는 이들 종 중 어느 하나로부터 수득된 코메틴의 생물학적 활성 단편, 및 이들의 생물학적 활성 서열 변이체, 및 번역 후 변형된 단백질을 말한다.

[0041] 코메틴의 생물학적 활성 단편은, 야생형 코메틴 서열과 하나 이상의 위치, 바람직하게는 20개 이하의 위치, 보다 바람직하게는 10개 이하의 위치, 보다 바람직하게는 5개 이하의 위치, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 위치에서 상이할 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 성장 인자 특징은 수용체를 통해 표적 세포에 작용하여 표적 세포에서 하기 반응들: 증식을 포함하는 성장, 분화, 생존, 재생, 이동, 기능 재획득, 기능 개선 중 하나 이상을 야기하는 분비된 단백질인 전형적인 성장인자들과 유사한 서열-관련된 특성을 정의한다.

[0043] "서열 동일성": 고수준의 서열 동일성은, 제1 서열이 제2 서열로부터 유도되는 가능성을 지적한다. 아미노산 서열 동일성은 2개의 정렬된 서열간에 동일한 아미노산 서열을 요구한다. 따라서, 참조 서열과 70%의 아미노산 동일성을 공유하는 후보 서열은, 정렬 후 후보 서열에서의 아미노산의 70%가 참조 서열에서의 상응하는 아미노산과 동일함을 요구한다. 동일성은, 예를 들면, 제한없이, ClustalW 컴퓨터 정렬 프로그램(Higgins D., Thompson J., Gibson T., Thompson J.D., Higgins D.G., Gibson T.J., 1994. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res. 22:4673-4680), 및 본원에 제안된 디폴트 파라미터와 같은 컴퓨터 분석의 도움으로 결정할 수 있다. ClustalW 소프트웨어는 European Bioinformatics Institute(http://www.ebi.ac.uk/clustalw)에서 ClustalW WWW 서비스로서 입수할 수 있다. 이의 디폴트 셋팅과 함께 상기 프로그램을 사용하여, 미지의(query) 폴리펩타이드와 참조 폴리펩타이드의 성숙한(생체활성) 부분을 정렬한다. 완전히 보존된 잔기들의 수를 계수하고 참조 폴리펩타이드의 길이로 나눈다. 이를 수행하는데 있어서, 미지의 서열의 일부를 형성하는 임의의 태그 또는 융합 단백질 서열은 정렬 및 이후 서열 동일성을 결정하는데 있어서 무시된다.

[0044] 상기 ClustalW 알고리즘을 유사하게 사용하여 뉴클레오타이드 서열을 정렬시킬 수 있다. 서열 동일성은 아미노산 서열에 대해 나타낸 바와 유사한 방식으로 계산할 수 있다.

[0045] 서열 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 다른 바람직한 비제한적인 예는 마이어스 및 밀러(Myers and Miller)(CABIOS(1989))의 알고리즘이다. 상기 알고리즘은, FASTA 서열 정렬 소프트웨어 팩키지(Pearson WR, Methods Mol Biol, 2000, 132:185-219)의 일부인 ALIGN 프로그램(버젼 2.0)으로 통합된다. Align은 글로벌 정렬을 기준으로 서열 동일성을 계산한다. Align0은 서열 종결점에서의 갭에 대해 페널티를 부여하지 않는다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN og Align0 프로그램을 사용하는 경우, -12/-2의 갭 개방/연장 페널티를 갖는 BLOSUM50 치환 매트릭스가 바람직하게 사용된다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "피검체"는, 코메틴 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드, 치료학적 세포 또는 생체적합성 캡슐이 투여될 수 있는 임의의 포유동물을 의미한다. 본 발명의 방법으로의 치료를 위해 구체적으로 의도되는 피검체로는 사람뿐만 아니라 비사람 영장류, 양, 말, 소, 염소, 돼지, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 햄스

터, 레르빌루스쥐, 래트 및 마우스, 및 이들 숙주로부터 유도되거나 기원하는 기관, 종양 및 세포가 포함된다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로 정제된"은, 이의 천연 환경으로부터 제거되거나, 격리되거나 분리되고, 서열들이 천연적으로 연합되어 있는 다른 성분을 60% 이상, 바람직하게는 75% 이상, 및 가장 바람직하게는 90% 이상 포함하지 않는 핵산 또는 아미노산 서열을 말한다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같은 "삽입" 또는 "부가"는 천연 발생 분자와 비교하여, 하나 이상의 아미노산 잔기들 또는 뉴클레오타이드들을 각각 부가시키는 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열에서의 변화를 말한다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같은 "치환"은, 하나 이상의 아미노산 또는 뉴클레오타이드가 각각 상이한 아미노산 또는 뉴클레오타이드로 대체되는 것을 말한다.

[0050] 치유적, 완화 및 예방을 포함하는 "치료"는 몇몇의 상이한 방식으로 수행할 수 있다. 치유적 치료는 일반적으로 치료된 개체에 이미 존재하는 질환 또는 감염과 같은 임상적 병태를 치유하는 것을 목적으로 한다. 완화 치료는, 일반적으로 개체에서 존재하는 임상적 병태를 개선하기 위해 치료하는 것을 의미한다. 예방적 치료는 일반적으로 임상적 병태를 예방하거나 상기 병태에 걸릴 위험을 감소시키거나 상기 병태의 정도를 감소시키는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 모든 이들 유형의 치료에 관한 것이다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "벡터"는 이것이 연결된 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 말한다. 1개 유형의 벡터는, 추가의 DNA 분절이 연결될 수 있는 환형 이중 가닥의 DNA 루프를 나타내는 "플라스미드"이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는, 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 형태의 벡터이므로 상호교환적으로 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명은, 동등한 기능을 제공하는 바이러스 벡터(예를 들면, 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노-관련 바이러스)와 같은 상기 다른 형태의 발현 벡터를 포함하는 것으로 의도된다.

[0052] **이질통**

[0053] "다른 파워"를 의미하는 이질통은, 통상적으로 통증을 유발하지 않고 열적 또는 기계적/촉각일 수 있는 자극으로 인한 통증이다. 이것은, 통상적으로 통증 감각을 유발하지 않고 부위의 손상 후 발생할 수 있는 자극으로부터의 통증이다. 이질통은 각각 "통각과민증" 및 "자발통" 단락에 기재되어 있는 통각과민증 및 자발통과는 상이하다. 이질통은 일종의 과민성이다.

[0054] 상이한 종류 또는 유형의 이질통이 있다:

[0055] ● 기계적 이질통 (촉각 이질통으로서도 공지됨)

[0056] o 정적 기계적 이질통 - 광촉/압력에 반응하는 통증

[0057] o 역학 기계적 이질통 - 브러싱에 반응하는 통증

[0058] ● 열적(열기(heat) 또는 냉기(cold)) 이질통 - 상기 환부에서 통상적으로 약한 피부 온도로부터 기원하는 통증.

[0059] 이질통은, 신경병증, 복합 지역적 통증 증후군, 대상포진 후 신경통, 섬유근육통 및 편두통과 같은 많은 통증성 병태의 임상적 특징이다. 또한, 이질통은 척수 손상을 포함하는 신경 손상을 치료하기 위해 사용되는 줄기 세포의 일부 집단에 의해 야기될 수 있다. 본 발명의 한 실시형태에서, 치료될 이질통은 기계적/촉각 이질통이다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 치료될 이질통은 열적 이질통이다. 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 치료될 이질통은 냉기 이질통이다.

[0060] 통각수용 및 기계적 감각에 관여하는 세포 유형은 이질통에 관여하는 세포이다. 건강한 개체에서, 통각수용체는 피부에서 세포 스트레스 또는 손상 및 온도에 대한 정보를 감지하고 이를 척수에 전달한다. 이들 뉴런의 세포체는 척수의 양쪽 측면 상에 위치하는 중요한 구조체인 후근 신경절에 위치한다. 이어서, 축색 돌기는 후각(dorsal horn)을 관통하여 2차 뉴런에 연결된다. 상기 2차 뉴런은 척수의 다른(대측성) 측면과 교차하여 시상의 핵에 도달한다. 거기에서부터 상기 정보는 하나 이상의 뉴런을 통해 뇌의 체감각 피질로 전달된다. 기계적 통각수용체는 동일한 일반 경로를 따라 존재한다. 그러나, 이들은 척수 수준에서 교차하지 않고, 대신에 하부 수질에서 교차한다. 추가로, 이들은 통각수용 트랙트(tract)와는 공간적으로 구분된 트랙트에 군집되어 있다.

[0061] 상기 해부학적으로 분리되어 있음에도 불구하고, 기계적 통각수용체는 동일한 상호뉴런(이의 활성화는 통증 감각을 감소시키거나 완전히 제거할 수 있다)과 연결됨에 의해 통각수용체의 산출량에 영향을 미칠 수 있다. 통

증 정보의 전달을 조절하는 다른 방식은 뇌로부터 하행 섬유를 통해서이다. 이들 섬유는 상이한 상호뉴런을 통해 작용하여 통각수용체로부터 2차 뉴런까지의 정보 전달을 차단한다.

[0062] 통증 조절을 위한 이들 기작 모두는 이질통의 병리학에 관련되어 있다. 몇몇의 연구는, 척수에 대한 손상이 통각수용체, 기계적 통각수용체 및 상호뉴런의 상실 및 재구성을 유도하여 기계적 통각수용체에 의한 통증 정보의 전송을 유도할 수도 있음을 시사한다. 상이한 연구는 손상 부위에서의 하행 섬유의 출현을 보고한다. 이들 변화는 모두 궁극적으로 척수 내부의 회로에 영향을 미치고 신호의 변화된 균형은 이질통과 관련된 통증의 강한 감각을 유도한다.

[0063] 또한, 상이한 세포 유형도 이질통과 관련되어 있다. 예를 들면, 시상에서 미세아교세포가 2차 통각수용체의 성질을 변화시킴으로써 이질통에 기여할 수도 있다는 보고가 있다. 상기 동일한 효과는 단핵구/대식세포 및 T 림프구와 같은 면역계 세포를 징집함에 의해 척수에서 달성된다.

[0064] 이미 언급한 바와 같이, 통증 자각을 조절하는 하향 뉴런이 있다. 이들 뉴런 중 다수는 뇌줄기의 핵에서 기원하고 중뇌의 수도 주변(periqueductal) 회백질(PAG) 영역을 통과한다.

[0065] 상기 구성체는, 특히, PAG의 수준에서 내인성 오피오이드를 방출하는, 통증을 제어하기 위한 추가의 기작을 갖는다. PAG에서 엔케팔린, 엔도르핀, 및 디노르핀을 방출시키는 뉴런이 존재하고, 상기 방식으로 통증 자각을 조절하는 능력을 조절한다. 다른 뉴런은 또한 통증의 근원에서 이들의 내인성 오피오이드를 방출시킬 수 있다. 이것이 발생하는 경우, 통각수용체로부터 2차 뉴런으로의 통증 정보의 전송은 차단되고, 어떠한 통증도 자각되지 않는다. 불행하게도, 이들 내인성 기작은 흔히 손상되고 이질통을 앓고 있는 사람들에서 비기능성이어서 약제의 적용이 요구된다.

[0066] 수많은 화합물이 이질통으로부터의 통증을 완화시킨다. 일부는 특정 유형의 이질통에 특이적이지만 다른 것들은 일반적이다. 이들은 비스테로이드성 소염 약물(NSAID), 오피오이드, 및 상이한 이온 채널을 표적화하는 화합물을 포함한다.

[0067] 본 발명은 이질통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는 치료될 이질통은 열적 이질통이고, 보다 더 바람직하게는 치료될 열적 이질통은 냉기 이질통이다.

[0068] **통각과민증**

[0069] 통각과민증은 통상적으로 통증성인 것으로 자각되는 자극에 대한 극한 반응이다. 상기 자극은 기계적/촉각 또는 열적일 수 있다.

[0070] 통각과민증은 이질통과 같은 신경 손상과 관련된 다른 부류의 통증과 유사하고, 결과적으로 "이질통" 단락에서 기재된 바와 같은 상기 병태에 대한 표준 치료에 응답할 수 있다. 통각과민증은 또한 일종의 과민성을 특징으로 할 수 있다.

[0071] 한 실시형태에서, 본 발명은 통각과민증의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 치료될 통각과민증은 기계적/촉각 통각과민증이다. 다른 실시형태에서, 치료될 통각과민증은 열적 통각과민증, 바람직하게는 냉기 통각과민증이다. 이질통과 통각과민증은 함께 과민성을 특징으로 할 수 있다.

[0072] **자발통**

[0073] 자발통은 어떠한 계기도 없이 발생하는 통증인 것을 특징으로 한다. 자발통의 임상적 증상으로는 핀과 바늘의 감각, 총상 통증, 화상 통증, 자상 통증, 및 때때로 감각 장애 및/또는 감각 이상과 관련된 돌발적 발작성(전기충격과 유사) 통증을 포함한다. 감각 장애는 촉감의 불쾌한 비정상적인 감각으로서 정의되고, 이것은 자발적으로 발생하는 유형의 통증으로서 고려될 수 있다. 감각 이상은 어떠한 명백한 장기간 물리적 효과 없이 피검체 피부의 저림, 동통 또는 무감각으로서 정의된다. 자발통은 구심성 경로에서 뉴런의 자발적 활성에 의해 야기되는 것으로 보인다.

[0074] 한 실시형태에서, 본 발명은 자발통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다.

[0075] **환상통**

[0076] 환상통 감각은, 피검체가 사지 또는 물리적으로 신체의 일부가 아닌 기관과 관련하여 경험하는 자각으로서 기술되어 있다. 환상통 감각은 가장 흔하게는 팔 또는 다리의 절단 후로 기록되어 있지만, 또한 유방 또는 내부 기관의 제거 후 발생할 수도 있다. 환상통 감각은 개체마다 다양하다. 환상통은 이동, 촉감, 온도, 압력 및 가

려움과 관련된 감각으로서 경험될 수 있다.

[0077] 한 실시형태에서, 본 발명은 환상통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다.

[0078] **이질통 및 통각과민증의 원인**

[0079] 이질통, 통각과민증 및 일반 과민성은 다양한 다양한 장애로부터 발생할 수 있고, 이들의 일부는 하기에 기재된 바와 같다.

[0080]

| 부류 | 원인의 서브-타입(sub-type) |
|---|---|
| 외상성 기계적 손상 | 포착 신경병증<br>신경 횡절단<br>척수 손상<br>수술 후 통증<br>사지 환상통<br>흉터 형성<br>좌골 신경통 |
| 대사성 또는 영양원성 | 알콜성 신경병증<br>펠라그라<br>각기병<br>화상 발 증후군 |
| 바이러스 | 대상포진 후 신경통<br>HIV/AIDS 통증 |
| 신경독성 | 빈크리스틴<br>시스플라틴<br>탁솔<br>탈륨<br>비소<br>방사선 치료요법 |
| 질환(비바이러스) | 당뇨병<br>악성 종양<br>다발성 경화증<br>삼차 신경통<br>길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)<br>파브리 질환<br>탄지에르 질환<br>혈관/맥관병증<br>아밀로이드<br>특발성 |
| 허혈 | 좌골 신경통<br>시상 증후군<br>뇌졸중 후 통증 |
| 신경전달자 기능 | 복합 부위 통증 증후군 |

[0081] 따라서, 한 실시형태에서, 본 발명은 상기 표에 열거된 장애들 중 하나로 진단된 피검체에서의 이질통, 통각과민증, 또는 과민성의 치료에 관한 것이다. 바람직하게, 본 발명은 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 및/또는 좌골 신경통으로 진단된 피검체에서의 과민성의 치료에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 및/또는 좌골 신경통으로 진단된 피검체에서의 이질통 및 통각과민증의 치료에 관한 것이다. 보다 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 통증성 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 및/또는 좌골 신경통으로 진단받은 피검체에서의 이질통의 치료에 관한 것이다.

[0082] **치료 방법**

[0083] 한 실시형태에서, 본 발명은 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 보다 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 이질통, 통각과민증 및/또는 자발통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 심지어 한 실시형태에서, 본 발명은 통각과민증 및/또는 이질통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다.

[0084] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 이질통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 보다 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 기계적 이질통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 열적 이질통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 보다 더 바람직한 실시형태에서, 열적 이질통은 냉기 이질통이다.

[0085] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 자발통의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다.

[0086] 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 통각과민증의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 보다 바람직

한 실시형태에서, 본 발명은 기계적 통각과민증의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 다른 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 열적 통각과민증의 치료를 위한 코메틴의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 보다 더 바람직한 실시형태에서, 상기 통각과민증은 냉기 통각과민증이다.

[0087] 따라서, 일반적으로 코메틴은 과민성을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0088] **폴리펩타이드 투여 및 제형**

[0089] 코메틴 폴리펩타이드는 의학적으로 수용할 수 있는 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 이것은 정맥내, 혈관내, 동맥내, 피하, 근육내, 종양내, 복강내, 심실내, 경막외내, 척추강내, 뇌실내, 뇌간, 또는 이외에 비강 또는 국소와 같은 비경구 경로에 의한 주사를 포함할 수 있다. 또한, 데포(depot) 주사 또는 분해성(erodible) 이식체와 같은 수단에 의한 서방형(slow release) 투여도 구체적으로 본 발명에 포함된다.

[0090] 본 발명에 따른 코메틴의 투여는,

[0091] 피하, 정맥내, 동맥내, 근육내, 척추강내 또는 기타 적합한 부위로의 주사;

[0092] 연속 주입(척추강내 카테터);

[0093] 미세캡슐화, 또는 서방형 중합체 이식체;

[0094] 캡슐화된 세포 및 비캡슐화된 세포 이식편(예를 들면, 생체외 유전자 치료요법); 및

[0095] 흡입

[0096] 을 포함하는 임의의 적합한 전달 수단을 사용하여 달성될 수 있다.

[0097] 투여는 1회분(bolus)의 제제의 주기적 주사에 의한 것일 수 있거나, 외부(예를 들면, IV 백) 또는 내부(예를 들면, 생체분해성(bioerodible) 이식, 생체인공성(bioartificial) 기관, 코메틴 생산 세포의 생체적합성 캡슐, 또는 이식된 코메틴 생산 세포의 콜로니)인 저장소로부터 정맥내 또는 복강내 투여함에 의해 보다 연속적일 수 있도록 할 수 있다. 예를 들면, 문헌[각각 인용에 의해 본원에 포함된 미국 특허 제4,407,957호, 제5,798,113호, 및 제5,800,828호]을 참조한다.

[0098] 국부 전달은 하나 이상의 동맥 또는 척추강으로 카테터를 통한 전달과 같은 수단에 의한 것일 수 있다. 본 발명의 한 실시형태에서, 국부 전달은 캡슐화된 세포를 사용하는 전달을 포함한다. 국부 전달의 추가의 유형은 통상적으로 주사되는 유전자 치료요법 벡터의 국소 전달을 포함한다.

[0099] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 상기 투여는 비경구 주사, 바람직하게는 피하 주사 또는 척추강내 주사이다.

[0100] 본 발명의 화합물은 원료 화학물질로서 투여될 수 있고, 이들은 약제학적 제형의 형태로 제시하는 것이 바람직하다. 상기 약제학적 제형은, 예를 들면, 문헌[참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins]에 기술된 바와 같은 통상적인 기술로 제조할 수 있다.

[0101] 상기 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 천연 또는 합성의 하나 이상의 유기 또는 무기 성분들을 의미하고, 이들은 코메틴 폴리펩타이드의 적용을 용이하게 하기 위해 코메틴 폴리펩타이드와 배합된다. 적합한 담체로는 멸균 염수가 포함되지만, 약제학적으로 허용되는 것으로 공지되어 있는 다른 수성 및 비수성 등장성 멸균 용액 및 멸균 현탁제는 당업자에게 공지되어 있다.

[0102] 본 발명의 화합물은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 임의로 부가되는 방부제와 함께 앰플, 사전-충전된 시린지, 소용적 주입 또는 다중-용량 컨테이너의 단위 용량 형태로 제시될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁제, 용제 또는 에멀젼과 같은 형태, 예를 들면, 수성 폴리에틸렌 글리콜 중의 용제를 취할 수 있다. 유성 또는 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일(예를 들면, 올리브 오일), 및 주사가능한 유기 에스테르(예를 들면, 에틸 올레에이트)가 포함되고, 방부제, 습윤제, 유화제 또는 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제를 함유할 수 있다. 대안으로, 상기 활성 성분은 멸균 고체의 무균적 단리 또는 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균의 발열원-불포함 물과 함께 사용하기 전에 구성하기 위해 용액으로부터 동결건조시킴에 의해 수득되는 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0103] "유효량"은, 이환 병태, 퇴행성 병태 또는 손상된 병태의 진행을 완화시키거나 지연시킬 수 있는 양을 말한다. 유효량은 개별적 기준으로 결정할 수 있고, 부분적으로는 치료될 증상 및 이루고자 하는 결과의 고려에 기초할

것이다. 유효량은 상기 인자를 사용하고 단지 통상의 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0104] 리포좀은, 코메틴 폴리펩타이드의 표적화된 전달을 위해 사용될 수 있다. 리포좀 시스템은 임의의 다양한 단일층 소포체, 다중층 소포체 또는 안정한 복수층 소포체일 수 있고, 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 제조되고 투여될 수 있다. 상기 리포좀-캡슐화된 단백질은 표적 세포, 예를 들면, DRG에 대한 임의의 효과에 대해 시험관내 시험될 수 있다.

[0105] 코메틴 폴리펩타이드의 투여를 요구하는 임의의 질환 또는 장애의 치료를 위해 적합한 방출 특성을 갖는 제형에서 코메틴 폴리펩타이드의 서방형 투여가 요구되는 경우, 코메틴 폴리펩타이드의 미세캡슐화가 고려된다.

[0106] 본 발명의 한 실시형태에서, 코메틴을 포함하는 조성물이 고려된다. 상기 조성물은 본원에 기재된 단리된 폴리펩타이드, 본원에 기재된 단리된 핵산, 본원에 기재된 코메틴 암호화 발현 벡터, 본원에 기재된 코메틴 발현 세포주 또는 본원에 기재된 코메틴 분비 생체적합성 캡슐을 포함할 수 있다.

[0107] **용량**

[0108] 전신 투여를 위해 다양한 투약 계획이 고려된다. 한 실시형태에서, 피검체에게 코메틴 폴리펩타이드를 포함하는 제형을 투여하는 방법은 용량당 1㎍/kg 내지 10,000㎍/kg 피검체의 체중의 용량으로 코메틴을 투여함을 포함한다. 다른 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 1㎍/kg 내지 7,500㎍/kg 피검체의 체중이다. 추가의실시형태에서, 상기 용량은 용량당 1㎍/kg 내지 5,000㎍/kg 피검체의 체중이다. 상이한 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 1㎍/kg 내지 2,000㎍/kg 피검체의 체중이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 1㎍/kg 내지 1,000㎍/kg 피검체의 체중이다. 또 다른 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 1㎍/kg 내지 700㎍/kg 피검체의 체중이다. 보다 바람직한 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 5㎍/kg 내지 500㎍/kg 피검체의 체중이다. 가장 바람직한 실시형태에서, 상기 용량은 용량당 10㎍/kg 내지 100㎍/kg 피검체의 체중이다. 바람직한 실시형태에서, 상기 치료될 피검체는 사람이다.

[0109] 특정 용량 및 전달 방법에 관한 지침은 문헌[참조: 예를 들면, WO 02/78730 및 WO 07/100898]에 제공된다. 동물 실험에서 사용되는 용량을 기준으로 하는 사람 등가 용량의 계산에 대한 지침은 문헌[참조: Reagan-Shaw et al., FASEB J, 22, 659-661 (2007)]에 제공된다.

[0110] 투여되는 용량은 치료될 개체의 연령, 체중 및 병태, 및 투여 경로, 용량 형태 및 투약 계획, 및 목적하는 결과에 따라 주의 깊게 조정되어야만 하고, 정확한 용량은 담당의에 의해 결정되어야 한다.

[0111] 본 발명의 한 실시형태에서, 상기 투여는 매일 반복된다. 다른 실시형태에서, 상기 투여는 매주 적어도 1회 내지 3회, 예를 들면, 매주 2회 내지 5회, 매주 3회 내지 6회 반복한다.

[0112] **코메틴**

[0113] 본 발명은 이질통, 통각과민증, 자발통 및/또는 환상통의 치료에서 코메틴 단백질 및 상기 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서 동정된 폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드의 의학적 용도에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 분비된 생물학적 활성 코메틴 및/또는 이의 동족체를 피검체에게 전달하기 위해 캡슐을 사용하는 전달이 고려된다. 상기 코메틴 단백질은 사람(서열번호 2), 마우스(서열번호 4), 및 래트(서열번호 6) 및 다양한 다른 종에서 동정되었다.

[0114] 상기 코메틴 단백질은 사람(서열번호 2), 마우스(서열번호 4), 및 래트(서열번호 6), 및 소(서열번호 19), 닭(서열번호 20), 제노푸스 트로피칼리스(서열번호 21), 및 제브라피쉬(서열번호 22)에서 동정되었다(도 3).

[0115] 사람 코메틴은, 가공되어 하나 이상의 생물학적 활성 펩타이드를 생성시킬 수 있는 311개 아미노산 전구체로서 존재한다. 코메틴은 임의의 성인 조직에서 고수준으로 발현되지 않는 것으로 나타나지만, 태아 발육 동안에 특정 조직에서 고수준으로 발현된다(문헌참조: Jøgensen et al, 2012, Exp Neurol 233:172-81). 상기 마우스(서열번호 4) 및 래트(서열번호 6) 코메틴 폴리펩타이드는 또한 각각 311개의 아미노산으로 이루어지고 사람 단백질과의 % 동일성은 전장 서열에 대해 계산하여 각각 77 및 78이다.

[0116] 마우스 코메틴은, 서열 모티프 ASA-QY에서 절단되는, 45개 아미노산의 N-말단 신호 펩타이드 서열을 함유한다. 상기 신호 펩타이드 절단 부위는 SignalP 방법에 의해 예측되고, 질량 분광측정기로 실험적으로 입증되었다. 동일한 절단 부위는 사람 및 래트 단백질에서 예측된다. 신호 펩타이드의 절단은 각각 사람, 마우스 및 래트에 대해 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9를 갖는 폴리펩타이드를 유도한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 신호 펩타이드 프로세싱은 예측된 바와 같이 항상 정확한 것은 아니고 실제 절단은 경우마다 다양할 수 있다. 따

라서, 성숙한 코메틴의 N-말단이 상기 예측된 절단 부위로부터 1개 내지 2개 또는 3개의 아미노산까지 다양할 수 있는 것으로 예상된다.

[0117] 당업계에 공지된 바와 같이, N-말단 글루타민은 피로글루탐산과 환을 형성할 수 있다. 따라서, 한 실시형태에서, 코메틴은 환형 N-말단 글루타민을 함유한다.

[0118] 코메틴은 구조적으로 WO 2005/095450(NsGene)에 기술된 METRN (NsG33, 메테오린) 단백질과 관련된다. 전장 사람, 마우스 및 래트 단백질은 도 2에 나타낸다. METRN은 사람 코메틴 단백질과 42/43% 동일성(Clustal W (1.7), 표준 셋팅으로)을 공유한다.

[0119] METRN 단백질에 대한 사람 코메틴의 전장 정렬은 도 2에 나타낸다. 10개의 보존된 시스테인은 박스로 표시한다. 상기 2개의 단백질은 도 2로부터 명백한 보존된 상기 시스테인 잔기들과 높은 보존의 스트레치를 기초로 하는 단백질 계열을 형성한다. 2개의 단백질 중 어느 것도 임의의 다른 공지된 사람 단백질과 어떠한 상당한 서열 상동성을 나타내지 않는다. 2개의 단백질은 동일한 소형 단백질 계열의 구성원이지만, 상기 2개의 단백질은 구조적으로 별개이다.

[0120] 시스테인의 높은 보존도로 인해, 이들 잔기들이 생체활성 단백질의 2차 및 3차 구조에 중요한 역할을 할 것으로 예상된다. 상기 시스테인들 중 하나 이상은 분자내- 및/또는 분자간 시스테인-브릿지의 형성에 관여할 수 있다.

[0121] 코메틴은 성장 인자로서 작용하는 단백질의 카테고리에 속한다. 상기 개념은, 상기 단백질이 이의 구조적 특징(보존된 시스테인 패턴을 갖는 비교적 소형 단백질)에 의해 분비된다는 사실에 의해, 그리고 표적 세포에 대해 성장 인자 효과를 발휘한다는 사실에 의해 지지된다. 추가로, 코메틴은 구조적으로 성장 인자 METRN과 관련된다.

[0122] 코메틴의 치료학적 효과는 표적화된 세포의 증식, 재생, 기능의 재획득, 기능의 개선, 생존, 이동 및/또는 분화를 포함하는 성장에 대한 효과를 통해 매개될 수 있다.

[0123] 반복되는 척추강내 주사에 의해 투여되는 코메틴은 좌골 신경 손상 후 래트에서 기계적 및 냉기 과민성을 상당히 감소시켰음이 입증되었다(실시예 2 참조). 또한, 코메틴은 후근 신경절 세포에서 신경돌기 과성장 및 뇌실하 영역 외식편에서 자극된 이동에 대해 자극 효과를 갖는다(WO 2010/009732).

[0124] **코메틴 폴리펩타이드**

[0125] 전장 코메틴, 실질적으로 전장 코메틴, 및 절단된 코메틴에 추가로, 본 발명은 이들 폴리펩타이드의 생물학적 활성 단편 및 서열 변이체를 제공한다. 코메틴 폴리펩타이드, 서열 변이체 또는 단편은, 이것이 천연 발생 코메틴의 생물학적 활성을 나타내는 경우 생물학적으로 활성이다. 코메틴의 생물학적 활성 단편은 20개 이하의 위치, 보다 바람직하게는 10개 이하의 위치, 보다 바람직하게는 5개 이하의 위치, 예를 들면, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 위치에서 야생형 코메틴 서열과 하나 이상의 위치에서 상이할 수 있다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 실질적으로 정제된 코메틴에 관한 것으로 이해되어야만 한다.

[0126] 하나의 생물학적 활성은, 수용체-결합 검정에서 천연 발생 코메틴과 경쟁하는 능력이다.

[0127] 다른 생물학적 활성은, 천연 발생 코메틴 상에 존재하는 에피토프에 지시된 항체에 결합하는 능력이다.

[0128] 생물학적 활성 변이체는 또한 실시예에 기술된 생물학적 검정 중 하나 이상을 참조로 정의될 수 있다.

[0129] 바람직한 생물학적 활성은 WO 2010/009732의 실시예 2 및 도 6에서 기술된 DRG 검정에서와 같이 실질적으로 동일한 반응을 유발하는 능력이다. 상기 검정에서, 해리된 래트 P5 DRG의 배양물을 C-말단 his-태그(WO2010/009732의 서열번호 26)를 갖는 뮤린 코메틴 단백질(WO 2010/009732의 서열번호 8)에 노출시킨다. 상기 DRG 검정에서 실질적으로 동일한 반응이란, 세포당 신경돌기 길이가 WO 2010/009732의 실시예 2에서 C-말단 his-태그된 마우스 코메틴에 대해 수득된 수의 10% 이상, 보다 바람직하게는 20% 이상, 보다 바람직하게는 30% 이상, 보다 바람직하게는 40% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 60% 이상, 보다 바람직하게는 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상인 것으로 의도된다.

[0130] WO 2010/009732의 도 6에서의 결과는 또한 신경돌기 함유 세포의 백분율 또는 수로서 계산될 수 있다. 상기 경우에, DRG 검정에서 실질적으로 동일한 반응은, 신경돌기 함유 세포의 수가 WO 2010/009732의 실시예 2에서 수득된 수의 10% 이상, 보다 바람직하게는 20% 이상, 보다 바람직하게는 30% 이상, 보다 바람직하게는 40% 이상,

보다 바람직하게는 50% 이상, 보다 바람직하게는 60% 이상, 보다 바람직하게는 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상인 것으로 의도된다. 코메틴의 단편 또는 변이체의 생물학적 활성은 또한 천연 발생 코메틴의 활성보다 더 높을 수 있다.

[0131] 하나의 양상에서 특정 바람직한 절단된 형태의 코메틴은,

[0132] i) 서열번호 10에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드, 및 1개 내지 5개의 추가 아미노산을 갖는 폴리펩타이드;

[0133] ii) 서열번호 11에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드, 및 1개 내지 5개의 추가 아미노산을 갖는 폴리펩타이드;

[0134] iii) 서열번호 12에 제시된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드, 및 1개 내지 5개의 추가 아미노산을 갖는 폴리펩타이드; 및

[0135] iv) 상기 폴리펩타이드들의 변이체(여기서, 선택된 서열에 특정된 임의의 아미노산은 상이한 아미노산으로 변화되고, 단, 상기 서열 내의 아미노산 잔기들 중 20개 이하가 변화된다)

[0136] 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0137] 이들 절단된 형태의 코메틴은 제1 보존된 시스테인에서 최종 보존된 시스테인까지의 코어 서열을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 15개 미만의 아미노산들이 변화되고, 보다 바람직하게는 10개 미만의 아미노산들, 보다 바람직하게는 5개 미만의 아미노산들, 예를 들면, 1개 또는 2개의 아미노산이 변화되거나, 보다 바람직하게는 어떠한 아미노산도 변화되지 않았다.

[0138] 변이체는 아미노산 서열에서 또는 서열을 포함하지 않는 방식으로 또는 2개 방식으로 천연 발생 코메틴과 상이할 수 있다. 아미노산 서열에서의 변이체("서열 변이체")는, 천연 발생 코메틴 중 하나 이상의 아미노산이 상이한 천연 아미노산, 아미노산 유도체 또는 비-천연 아미노산으로 치환된 경우 생산된다. 특히 바람직한 변이체는 천연 발생 코메틴, 또는 천연 발생 코메틴의 생물학적 활성 단편을 포함하고, 이의 서열은 하나 이상의 보존성 및/또는 반-보조성 아미노산 치환들에 의해 야생형 서열과 상이하고, 이들은 전형적으로 단백질 또는 펩타이드의 2차 및 3차 구조 및 소수성 성질에 최소의 영향을 갖는다. 변이체는 또한 코메틴 생물학적 활성을 파괴하지 않는 하나 이상의 비-보존성 아미노산 치환, 결실 또는 삽입으로 상이한 서열을 가질 수 있다. 도 1 및/또는 도 2에서 Clustal W 정렬을 사용하여 아미노산 잔기가 단백질의 생물학적 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서 치환될 수 있는지를 예측할 수 있다.

[0139] 하기의 그룹(Clustal W, '강한' 보존성 그룹) 내의 치환은 본 발명의 의미에서 보존성 치환인 것으로 간주되어야만 한다

[0140] -STA, NEQK, NHQK, NDEQ, QHRK, MILV, MILF, HY, FYW.

[0141] 하기의 그룹(Clustal W, '약한' 보존성 그룹) 내의 치환은 본 발명의 의미에서 반-보존성 치환인 것으로 간주되어야만 한다

[0142] -CSA, ATV, SAG, STNK, STPA, SGND, SNDEQK, NDEQHK, NEQHRK, VLIM, HFY.

[0143] 본 발명에서 다른 변이체는 펩타이드 안정성을 증가시키는 변형을 갖는 변이체이다. 상기 변이체는 펩타이드 서열내, 예를 들면, 하나 이상의 비펩타이드 결합(펩타이드 결합을 대체함)을 함유할 수 있다. 또한, 천연 발생 L-아미노산 이외의 다른 잔기, 예를 들면, D-아미노산 또는 비-천연 발생 또는 합성 아미노산, 예를 들면, 베타 또는 감마 아미노산 및 사이클릭 변이체를 포함하는 변이체도 포함된다. L-아미노산 대신에 D-아미노산의 상기 폴리펩타이드로의 혼입은 프로테아제에 대한 이의 내성을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 문헌[미국 특허 제5,219,990호]을 참조한다. 특히, 스플라이스 변이체가 본 발명에 포함된다.

[0144] 하나의 특히 바람직한 돌연변이는 Gln 및 Cys를 제외한 천연 발생 아미노산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 다른 아미노산에 대한 모든 성숙한 코메틴 서열(예를 들면, 도 3 참조)에서 발견되는 N-말단 Gln 잔기의 치환이다. 바람직하게는, 상기 잔기는 비-소수성 잔기로 돌연변이된다. 보다 바람직하게, 상기 잔기는 Asn 또는 Ala로 돌연변이된다. 이들 N-말단 돌연변이된 코메틴 폴리펩타이드는 N-말단 Gln 잔기가 피로글루탐산으로 폐환되지 않도록 한다. 상기 폐환은, 폴리펩타이드가 통상의 N-말단 서열분석에 적용될 수 없는 결과를 갖는다.

[0145] 소정의 치환 결과가 확실히 예측될 수 없는 경우, 상기 유도체는 생물학적 활성의 존재 또는 부재를 결정하기

위해 본원에 기재된 방법에 따라 용이하게 검정될 수 있다. 바람직하게는 WO 2010/009732에 기재술된 DRG 검정.

[0146] 한 실시형태에서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 2, 서열번호 4 및 서열번호 6으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열의 천연 발생 대립형질 변이체이다. 상기 폴리펩타이드는 서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 5로 이루어진 그룹으로부터 선택된 핵산 서열과 1개의 뉴클레오타이드가 상이한 핵산 서열로부터 번역된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0147] 한 실시형태에서, 본원에 기술된 바와 같은 변이체 폴리펩타이드는, 선택된 서열에 특정된 임의의 아미노산이 보존성 치환을 제공하도록 변화된 폴리펩타이드를 포함한다.

[0148] 상기 신호 펩타이드는 발현을 위해 이종성 신호 펩타이드에 의해 대체될 수 있다.

[0149] 한 실시형태에서, 본 발명의 범위 내의 변이체는 사람, 뮤린 또는 래트 코메틴(서열번호 2, 서열번호 4 및 서열번호 6)과 60% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 단백질 및 펩타이드를 포함한다. 보다 바람직하게, 상기 서열 동일성은 65% 이상, 보다 바람직하게 70% 이상, 보다 바람직하게 75% 이상, 보다 바람직하게 80% 이상, 보다 바람직하게 85% 이상, 보다 바람직하게 90% 이상, 보다 바람직하게 95% 이상, 보다 바람직하게 98% 이상이다.

[0150] 한 실시형태에서, 본 발명의 범위 내의 바람직한 변이체는, 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9의 서열을 갖는 폴리펩타이드와 60% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 단백질 및 펩타이드를 포함한다. 보다 바람직하게, 상기 서열 동일성은 65% 이상, 보다 바람직하게 70% 이상, 보다 바람직하게 75% 이상, 보다 바람직하게 80% 이상, 보다 바람직하게 85% 이상, 보다 바람직하게 90% 이상, 보다 바람직하게 95% 이상, 보다 바람직하게 98% 이상이다. 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9는 신호 펩타이드의 절단 후의 성숙한 단백질에 상응한다. 바람직하게, 상기 N-말단 글루타민 잔기는 피롤리돈 카복실산으로 전환되었다.

[0151] 한 실시형태에서, 본 발명의 범위 내의 변이체는 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 서열을 갖는 폴리펩타이드와 60% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 단백질 및 펩타이드를 포함한다. 보다 바람직하게, 상기 서열 동일성은 65% 이상, 보다 바람직하게 70% 이상, 보다 바람직하게 75% 이상, 보다 바람직하게 80% 이상, 보다 바람직하게 85% 이상, 보다 바람직하게 90% 이상, 보다 바람직하게 95% 이상, 보다 바람직하게 98% 이상이다.

[0152] 바람직한 실시형태에서, 변이체 코메틴의 서열 동일성은 사람 코메틴 폴리펩타이드(서열번호 2, 서열번호 7 또는 서열번호 10)를 참조로 측정한다.

[0153] 한 실시형태에서, 상기 백분율 서열 동일성은, 변이체 및 SEQ ID 서열이 정렬되도록 글로벌 정렬(Align)을 사용하여 계산되고, 동일한 아미노산 잔기들의 총수를 계산하고 사용되는 프로그램의 디폴트 세팅 하에 SEQ ID NO의 길이로 나눈다.

[0154] 한 실시형태에서, 변이체 코메틴은 서열번호 2, 서열번호 4 및 서열번호 6으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열의 천연 발생 대립형질 변이체를 포함한다. 상기 대립형질 변이체 서열은 서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 5로 이루어진 그룹으로부터 선택된 핵산 서열과 1개의 뉴클레오타이드가 상이한 핵산 서열로부터 번역된 아미노산 서열일 수 있다.

[0155] 한 실시형태에서, 상기 변이체는, 서열번호 7과 60% 이상, 보다 바람직하게 65% 이상, 보다 바람직하게 70% 이상, 보다 바람직하게 75% 이상, 보다 바람직하게 80% 이상, 보다 바람직하게 85% 이상, 보다 바람직하게 90% 이상, 보다 바람직하게 95% 이상, 보다 바람직하게 98% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단백질을 포함한다.

[0156] 한 실시형태에서, 상응하는 위치에서 변이체 코메틴은 완전히 보존된(*) 것으로서 도 1 또는 도 2에 표시된 잔기들을 포함하고, 보다 바람직하게는 변이체 코메틴은 또한 상응하는 위치에서 강하게 보존된 잔기들(강하게 보존된 그룹은 STA, NEQK, NHQK, NEDQ, QHRK, MILV, MILF, HY FYW를 포함한다)을 포함하고, 보다 바람직하게, 변이체 코메틴은 또한 상응하는 위치에서 덜 보존된 잔기들(덜 보존된 그룹은 CSA, ATV, SAG, STNK, STPA, SGND, SNDEQK, NDEQHK, NEQHK, NEQHRK, VLIM, HFY를 포함한다)을 포함한다. 특히, 상기 보존된 시스테인(도 2)은 변이체 코메틴에서 야생형 코메틴에서 발견되는 공간을 유지하는 상응하는 위치에 위치결정되어야만 하는 것으로 고려된다.

[0157] 도 1에 표시된 완전히 보존된 잔기들은 함께 컨센서스 서열을 구성한다. 상기 컨센서스 서열은, 생체활성에 중

요한 코메틴의 도메인으로서 간주될 수 있다. 신호 펩타이드는, 이것이 사용되기 전에 폴리펩타이드로부터 절단되기 때문에 신호 펩타이드의 아미노산은 컨센서스 서열 부분을 형성하지 않는다. 컨센서스 서열의 아미노산은 나머지 아미노산보다 치환 및/또는 결실에 내성이 적을 가능성이 있다. 바람직한 실시형태에서, 단지 보존성 치환은 컨센서스 서열의 아미노산에 대해 이루어진다. 보다 바람직한 실시형태에서, 변이체 신경영양성 코메틴 폴리펩타이드는 도 1에 동정된 컨센서스 서열의 아미노산을 포함한다.

[0158] 비-서열 변형은 예를 들면, 아세틸화, 메틸화, 인산화, 카복실화, 황화, 아미노산 접합, GSH 접합, 산화, 환원, 가수분해, 페길화(PEG-ylation), 또는 당화뿐만 아니라 천연 발생 코메틴의 일부의 생체내 또는 시험관내 화학적 유도체화를 포함할 수 있다. 단백질의 치환체를 대체할 할 수 있으므로, 단백질에 결합된 기능성 그룹을 유사한 특징을 갖는 그룹으로 치환할 수도 있다. 상기 변형은 1차 서열을 변경시키지 않는다. 이들은 처음에 보존성일 것이고, 즉, 대체 그룹과 본래의 그룹의 대략 동일한 크기, 형태, 소수성 및 전하를 가질 것이다.

[0159] 말단 아미노산을 포함하는 많은 아미노산은, 소정의 폴리펩타이드에서, 당화 및 기타 번역 후 변형과 같은 천연 과정에 의해, 또는 당업계에 널리 공지되어 있는 화학적 변형 기술에 의해 변형시킬 수 있다. 본 발명의 폴리펩타이드에 존재할 수 있는 공지된 변형 중에는 일부 설명을 위해 거론한다면, 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유 부착, 헴 모이어티의 공유 부착, 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착, 가교결합, 폐환, 디설파이드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교결합의 형성, 시스틴의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포밀화, 감마-카복실화, 당화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 하이드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질가수분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황화, 아르기닐화와 같이 단백질로 전령 RNA 매개된 아미노산의 부가 및 유비퀴틴화가 있다.

[0160] 상기 변형은 당업자에게 널리 공지되어 있고 과학 문헌에 매우 상세하게 기술되어 있다. 예를 들면, 몇몇의 특정한 통상적인 변형, 글리코실화, 지질 부착, 황화, 글루탐산 잔기들의 감마-카복실화, 하이드록실화 및 ADP-리보실화가 대부분의 기본 교재, 예를 들면, 문헌[I. E. Creighton, Proteins-Structure and Molecular Properties, 2nd Ed., W. H. Freeman and Company, New York, 1993]에 기술되어 있다. 예를 들면, 문헌[Wold, F., in Posttranslational Covalent Modification of Proteins, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pp 1-12, 1983; Seifter et al., Meth. Enzymol. 182: 626-646, 1990 및 Rattan et al., Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging, Ann. N.Y. Acad. Sci. 663: 48-62, 1992]에 의해 제공된 것들과 같은 이러한 과제에 대해 많은 세부적인 검토가 이용가능하다.

[0161] 추가로, 상기 단백질은, 후속적 정제를 가능하게 하는 단백질 태그를 포함할 수 있고 임의로 엔도펩티다제를 사용하여 상기 태그는 제거될 수 있다. 상기 태그는 또한 태그의 후속적 제거를 촉진시키기 위해 프로테아제 절단 부위를 포함할 수 있다. 친화성 태그의 비제한적인 예로는 폴리 his 태그, GST 태그, HA 태그, Flag 태그, C-myc 태그, HSV 태그, V5 태그, 말토스 결합 단백질 태그, 셀룰로스 결합 도메인 태그가 포함된다. 바람직하게, 생산 및 정제를 위해, 상기 태그는 폴리 his 태그이다. 바람직하게, 상기 태그는 바로 C-말단에서와 같이 단백질의 C-말단부에 존재한다.

[0162] 또한, 코메틴의 본래 신호 서열은 다른 포유동물 세포 유형에서 재조합체 생산에서 단백질의 분비를 증가시키기 위해 대체될 수 있다.

[0163] 변형은, 펩타이드 골격, 아미노산 측쇄 및 아미노 또는 카복실 말단을 포함하는 폴리펩타이드 내 어느 곳에서든 발생할 수 있다. 사실, 폴리펩타이드에서 아미노 또는 카복실 그룹 또는 둘 다의 공유 변형에 의한 차단은 천연 발생 및 합성 폴리펩타이드에서 통상적인 것이고, 상기 변형은 또한 본 발명의 폴리펩타이드에 존재할 수 있다. 예를 들면, 단백질가수분해 프로세싱 전에 이. 콜라이에 만들어진 폴리펩타이드의 아미노 말단 잔기는 거의 영구적으로 N-포밀메티오닌이다.

[0164] 폴리펩타이드에서 발생하는 상기 변형은 흔히 어떻게 이것이 이루어지는지에 대한 함수일 것이다. 예를 들면, 숙주에 클로닝된 유전자를 발현시킴에 의해 만들어진 폴리펩타이드에 대해, 대부분의 변형의 특성 및 정도는 숙주 세포의 번역 후 변형 능력 및 폴리펩타이드 아미노산 서열에 존재하는 변형 신호에 의해 결정될 것이다. 예를 들면, 글리코실화는 흔히 이. 콜라이와 같은 세균 숙주에서는 발생하지 않는다. 따라서, 글리코실화가 요구되는 경우, 폴리펩타이드는 글리코실화 숙주, 일반적으로 진핵 세포에서 발현되어야만 한다. 곤충 세포는 흔히 포유동물 세포와 동일한 번역 후 글리코실화를 수행하고, 이러한 이유로, 곤충 세포 발현 시스템은 특히 글리코실화의 고유 패턴을 갖는 포유동물 단백질을 효율적으로 발현하도록 발육되었다. 다른 변형에도 유사한 고려가 적용된다.

[0165] 소정의 폴리펩타이드의 몇몇의 부위에서 동일한 유형의 변형이 동일하거나 다양한 정도로 존재할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 또한, 소정의 폴리펩타이드는 많은 유형의 변형을 함유할 수 있다.

[0166] 일반적으로, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 폴리펩타이드는, 모든 상기 변형, 특히, 숙주 세포에서 폴리뉴클레오타이드를 발현시킴에 의해 합성되는 폴리펩타이드에 존재하는 변형들을 포함한다.

[0167] **코메틴 뉴클레오타이드 서열**

[0168] 본 발명은, 예를 들면, 사람, 마우스 및 래트 코메틴 cDNA의 뉴클레오타이드 서열(서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 5), 코메틴을 암호화하는 서열(서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15), 및 신호 펩타이드 불포함 코메틴을 암호화하는 서열(서열번호 16, 또는 서열번호 1의 뉴클레오타이드 136번 내지 936번, 서열번호 17 또는 서열번호 3의 뉴클레오타이드 136 내지 936번, 및 서열번호 18 또는 서열번호 5의 뉴클레오타이드 136번 내지 936번)을 포함하는, 코메틴을 암호화하는 cDNA의 의학적 용도를 제공한다.

[0169] 또한, 이들 서열의 변이체도 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0170] 본 발명은 폴리펩타이드 또는 이의 상보성 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 의학적 용도를 위한 단리된 핵산 분자에 관한 것이고, 상기 폴리펩타이드는,

[0171] a) 서열번호 7의 선택된 아미노산 서열;

[0172] b) 서열번호 7의 아미노산 서열의 서열 변이체(여기서, 상기 변이체는 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다); 및

[0173] c) 상기 a) 및 b) 중 어느 하나의 50개 이상의 인접한 아미노산의 생물학적 활성 단편(여기서, 상기 단편은 서열번호 7과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는다)

[0174] 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0175] 상기 핵산 분자는, 천연 발생 대립형질 핵산 변이체의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다.

[0176] 본 발명의 핵산 분자는 변이체 폴리펩타이드를 암호화할 수 있고, 여기서, 상기 변이체 폴리펩타이드는 천연 발생 폴리렙타이드 변이체의 폴리펩타이드 서열을 갖는다.

[0177] 한 실시형태에서, 상기 핵산 분자는, 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 및 서열번호 18로 이루어진 그룹으로부터 선택된 핵산 서열과 1개의 뉴클레오타이드가 상이하다.

[0178] 바람직하게, 상기 암호화된 폴리펩타이드는 서열번호 2, 서열번호 7 및 서열번호 10으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열과 60% 이상의 서열 동일성, 바람직하게 65% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 70% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 75% 서열 동일성, 보다 바람직하게 80% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 85% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 90% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 95% 이상의 서열 동일성, 보다 바람직하게 98% 이상의 서열 동일성을 갖고, 여기서, 보다 바람직하게 상기 폴리펩타이드는 상기 서열번호들로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열을 갖는다. 상기 서열들은 사람 코메틴을 구성한다.

[0179] 바람직한 실시형태에서, 상기 암호화된 폴리펩타이드는 서열번호 7과 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상, 보다 바람직하게는 98% 이상의 서열 동일성을 갖고, 여기서, 보다 바람직하게 상기 폴리펩타이드는 서열번호 7의 서열을 갖는다.

[0180] 하나의 양상에서, 상기 핵산 분자는,

[0181] a) 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오타이드서열;

[0182] b) 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열과 70% 이상의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열; 및

[0183] c) 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 서열의 150개 이상의 인접한 뉴클레오타이드의 핵산 서열

[0184] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0185] 서열번호 7, 서열번호 8 및 서열번호 9는 사람, 마우스 및 래트 유래의 성숙한 코메틴 폴리펩타이드의 서열을

나타낸다. 진핵 발현 시스템에서의 재조합 발현을 위해, 이들은, 바람직하게 상기 코메틴 폴리펩타이드가 세포로부터 분비됨을 확실히 하기 위해 적절한 신호 서열 암호화 서열에 라이게이션된다. 이것은 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12에 의해 정의된 폴리펩타이드의 재조합체 발현에 적용된다.

[0186] 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 상기 단리된 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 16으로서 제시된 폴리뉴클레오타이드 서열과 50% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 보다 바람직하게는 70% 이상, 보다 바람직하게는 75% 이상, 보다 바람직하게는 80% 이상, 바람직하게는 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상, 보다 바람직하게는 98% 이상의 서열 동일성을 갖는다.

[0187] 단리된 폴리뉴클레오타이드의 바람직한 그룹은 사람 코메틴 폴리뉴클레오타이드인 서열번호 1, 서열번호 13 및 서열번호 16을 포함한다. 단리된 폴리뉴클레오타이드의 다른 바람직한 그룹은 cDNA 서열을 나타내는 서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 5를 포함한다.

[0188] 추가로, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열은, 이들 서열의 유도체인 서열들을 포함한다. 또한, 본 발명은, 이들 서열 중 하나 또는 이들 서열 중 하나의 유도체를 포함하는, 벡터, 리포좀 및 다른 담체 비히클도 포함한다. 본 발명은, 또한, 사람 코메틴 및 단편 및 변이체를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 코메틴 cDNA, 바람직하게는 사람 코메틴 cDNA로부터 전사되고 번역된 단백질도 포함한다.

[0189] 다른 실시형태에서, 본 발명은 코메틴의 DNA 핵산의 RNA 대응물에 관한 것이다. 특히, 이것은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 또는 서열번호 18의 RNA 대응물에 관한 것이다. 유사하게, 상기 서열번호의 LNA 또는 PNA 대응물의 용도가 고려된다.

[0190] 이. 콜라이, 효모 종, 차이니즈 햄스터, 베이비 햄스터, 곤충 및 진균류를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 선택된 숙주 세포에서 증진된 발현을 위해 코돈 최적화된 핵산 분자도 또한 고려된다.

[0191] 변이체 핵산은 당업계의 돌연변이유발 방법으로 제조될 수 있다. 사람 유래의 암호화 서열을 마우스, 래트 또는 침팬지의 암호화 서열들로 셔플링(shuffling)하기 위한 방법도 또한 고려된다. 구체적으로, 셔플링된 변이체는, 한쪽의 서열번호 1과 다른 한 쪽의 서열번호 3 및/또는 서열번호 5 사이에 존재할 수 있다. 또한, 서열번호 3과 서열번호 5 사이의 셔플링된 변이체도 포함된다.

[0192] **유전자 치료요법을 위한 약제학적 제제**

[0193] 본 발명에서 유전자 치료요법 용도의 코메틴 조성물을 제조하기 위해, 코메틴 암호화 발현 바이러스 벡터는 약제학적으로 허용되는 현탁제, 용제 또는 에멀젼에 위치할 수 있다. 적합한 배지는 염수 및 리포좀 제제를 포함한다.

[0194] 보다 구체적으로, 약제학적으로 허용되는 담체는 비수성 용제, 현탁제 및 에멀젼의 멸균 수성을 포함할 수 있다. 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예를 들면, 올리브 오일 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트이다. 수성 담체는 염수 및 완충 매질을 포함하는, 물, 알콜성/수성 용제, 에멀젼 또는 현탁제를 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨, 락테이트화된 링거 또는 고정유를 포함한다.

[0195] 정맥내 비히클은 유체 및 영양 보충물, 전해질 보충물(예를 들면, 링거 덱스트로스에 기초한 것) 등을 포함한다.

[0196] **바이러스 벡터**

[0197] 생체외 유전자 치료요법은 단리된 세포(줄기 세포, 신경 및 신경교 전구체 세포, 및 태아 줄기 세포를 포함하지만 이들에 제한되지 않음)의 변형을 포함하고, 이는 이어서 환자에게 주입되거나 절편이식되거나 그렇지 않으면 이식된다. 예를 들면, 문헌[미국 특허 제4,868,116호, 제5,399,346호 및 제5,460,959호]을 참조한다. 생체내 유전자 치료요법은 직접 숙주 환자 조직을 표적화하는 것을 모색한다.

[0198] 유전자 전달 벡터로서 유용한 바이러스로는 파포바바이러스, 아데노바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노-관련 바이러스, 헤르페스바이러스 및 레트로바이러스가 포함된다. 적합한 레트로바이러스는 HIV, SIV, FIV, EIAV, MoMLV로 이루어진 그룹이 포함된다. 적합한 레트로바이러스의 추가의 그룹은 HIV, SIV, FIV, EAIV, CIV로 이루어진 그룹을 포함한다. 바람직한 바이러스 벡터의 다른 그룹은 알파바이러스, 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 배큘로바이러스, HSV, 코로나바이러스, 소 파필로마 바이러스, Mo-MLV로 이루어진 그룹을 포함하고, 바람직하게는 아데노 관련 바이러스를 포함한다.

[0199] 신경계 장애의 치료를 위해 바람직한 바이러스는 렌티바이러스 및 아데노-관련 바이러스이다. 상기 유형은 바이러스 둘 다는 세포 분할 없이 게놈 내로 통합할 수 있고, 상기 유형 둘 다는 신경계, 특히, 중추 신경계의 징후에 대한 전-임상 동물 연구에서 시험되었다.

[0200] AAV의 제조 방법은, 예를 들면, 문헌[US 5,677,158]에 기재되어 있다. US 6,309,634 및 US 6,683,058은 AAV의 중추 신경계로의 전달에 대한 예를 기술하고 있다.

[0201] **생체적합성 캡슐**

[0202] 캡슐화된 세포 치료요법은, 숙주내 이식 전에 세포 주위에 반투과성 생체적합성 물질을 적용함에 의해 수용자 숙주의 면역계로부터 세포를 단리시키는 개념을 기초로 한다. 본 발명은, 코메틴을 발현하고 분비할 수 있는 세포가 WO 2010/009732에 기술된 바와 같은 면역 격리형 캡슐 내에 캡슐화된 디바이스(device)의 사용을 포함한다. "면역 격리형 캡슐"은, 상기 캡슐이, 수용자 숙주로 이식시에 즉시 장치의 코어에서 세포에 대한 숙주의 면역계의 유해한 효과를 최소화함을 의미한다. 세포는 이들을 미세다공성 막에 의해 형성되는 이식가능한 중합체 캡슐 내에 봉입함에 의해 숙주로부터 면역 격리된다. 이러한 접근법은 숙주와 이식된 조직간에 세포 대 세포 접촉을 방지하여 직접적인 제시를 통한 항원 인식을 제거한다. 사용되는 막은 또한 이들의 분자량에 기초하여 맞춤 조정하여 분자, 예를 들면, 항체 및 보체의 확산을 억제할 수 있다. 유용한 생체적합성 중합체 캡슐은, 일반적으로 액체 매질에 현탁되거나 고정화 매트릭스 내에 고정화된 세포를 함유하는 코어, 및 단리된 세포를 함유하지 않는 주위 또는 말초 영역의 선택 투과성 매트릭스 또는 막("자켓")을 함유하고, 이는 생체적합성이고, 코어 내의 세포를 유해한 면역학적 공격으로부터 보호하기에 충분하다. 캡슐화는 면역계의 구성요소들이 캡슐로 진입하지 못하도록 하여, 캡슐화된 세포를 면역 파괴로부터 보호한다. 캡슐 막의 반투과성 성질은, 또한 목적하는 생물학적 활성 분자가 상기 캡슐로부터 주위 숙주 조직으로 용이하게 확산되도록 한다.

[0203] 바람직하게, 본 발명의 캡슐은 WO 92/19195 또는 WO 95/05452; 또는 미국 특허 번호 제5,639,275호; 제5,653,975호; 제4,892,538호; 제5,156,844호; 제5,283,187호; 또는 미국 특허 번호 제5,550,050호에 기술된 것들과 유사할 것이다. 상기 캡슐은, 숙주 면역계의 유해한 효과를 최소화하면서 대사물, 영양물 및 치료학적 물질을 통과시킨다. 생체적합성 물질의 성분들은 주위의 반투과성 막 및 내부 세포-지지 스캐폴딩을 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 유전학적으로 변경된 세포를 선택 투과성 막에 의해 캡슐화된 스캐폴딩 상에 식종한다.

[0204] 상기 캡슐화된 세포 디바이스는 공지된 기술에 따라 이식한다. 많은 이식 부위는 본 발명의 장치 및 방법을 위해 고려된다. 이들 이식 부위는 뇌, 척수(예를 들면, 인용에 의해 본원에 포함된 미국 특허 제5,106,627호, 제5,156,844호, 및 제5,554,148호 참조) 및 눈의 수용액 및 유리액[인용에 의해 본원에 포함된 WO 97/34586 참조]을 포함하는 중추신경계를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0205] **본 발명의 코메틴 폴리펩타이드의 재조합 생산 및 정제**

[0206] 본 발명의 코메틴 폴리펩타이드는 당업계의 원핵 또는 진핵 발현 시스템을 사용하여 제조할 수 있다. 실질적으로 정제된 코메틴 폴리펩타이드를 생성시키는 진핵 발현 시스템은 실시예 2에 기술되어 있다.

[0207] 추가의 예시적 방법은 인용에 의해 본원에 포함된 WO 93/22437(Innogenetics)에 기술되어 있다. WO 93/22437에 기술된 프로토콜은 예측된 분자량이 29kDa인 단백질의 정제를 기술하고 있다. 상당히 짧을 수 있는 코메틴 단편의 발현의 경우, 프로토콜은 분자량의 차이를 고려하여 변형되어야만 한다.

[0208] 또한, 당업계의 단백질 정제 프로토콜을 사용하여 실시예에 기술된 시험관내 및 생체내 검정을 수행하기에 충분히 순수한 단백질을 제공할 수 있다.

[0209] **실시예**

[0210] **실시예 1**

[0211] **실시예 1, 코메틴 서열**

[0212] 서열 목록 수.

[0213] 서열번호 1: 사람 코메틴 cDNA

[0214] 서열번호 2: 사람 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0215] 서열번호 3: 마우스 코메틴 cDNA

[0216] 서열번호 4: 마우스 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0217] 서열번호 5: 래트 코메틴 cDNA

[0218] 서열번호 6: 래트 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0219] 서열번호 7: 사람 성숙한 코메틴 단백질

[0220] 서열번호 8: 마우스 성숙한 코메틴 단백질

[0221] 서열번호 9: 래트 성숙한 코메틴 단백질

[0222] 서열번호 10: 사람 코메틴 코어 단편

[0223] 서열번호 11: 마우스 코메틴 코어 단편

[0224] 서열번호 12: 래트 코메틴 코어 단편

[0225] 서열번호 13: h코메틴 개방 판독 프레임

[0226] 서열번호 14: m코메틴 개방 판독 프레임

[0227] 서열번호 15: r코메틴 개방 판독 프레임

[0228] 서열번호 16: 사람 CDS 성숙한 코메틴

[0229] 서열번호 17: 마우스 CDS 성숙한 코메틴

[0230] 서열번호 18: 래트 CDS 성숙한 코메틴

[0231] 서열번호 19: 소 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0232] 서열번호 20: 닭 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0233] 서열번호 21: 개구리 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0234] 서열번호 22: 제브라피쉬 코메틴 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0235] 서열번호 23: 사람 METRN 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0236] 서열번호 24: 마우스 METRN 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0237] 서열번호 25: 래트 METRN 단백질 (신호 펩타이드 포함)

[0238] 서열번호 1: 사람 코메틴 cDNA (NM_001004431.1)

```
   1  gcgggggggcg cgcgacgtga ccacccggac tcgaagcccg ccccgccccc
  51  gcccggctcg ccggctccgg ggtctgctcc gggggtcgcg gacgcggggc
 101  cgggcggcgg agccggcgcc agagcatgcg gggcgcggcg cgggcggcct
 151  gggggcgcgc ggggcagccg tggccgcgac cccccgcccc gggcccgccc
 201  ccgccgccgc tcccgctgct gctcctgctc ctggccgggc tgctgggcgg
 251  cgcgggcgcg cagtactcca gcgaccggtg cagctggaag gggagcgggc
 301  tgacgcacga ggcacacagg aaggaggtgg agcaggtgta tctgcgctgt
 351  gcggcgggtg ccgtggagtg gatgtaccca acaggtgctc tcatcgttaa
 401  cctgcggccc aacaccttct cgcctgcccg gcacctgacc gtgtgcatca
 451  ggtccttcac ggactcctcg ggggccaata tttatttgga aaaaactgga
 501  gaactgagac tgctggtacc ggacggggac ggcaggcccg gccgggtgca
 551  gtgttttggc ctggagcagg gcggcctgtt cgtggaggcc acgccgcagc
 601  aggatatcgg ccggaggacc acaggcttcc agtacgagct ggttaggagg
 651  cacagggcgt cggacctgca cgagctgtct gcgccgtgcc gtccctgcag
 701  tgacaccgag gtgctcctag ccgtctgcac cagcgacttc gccgttcgag
 751  gctccatcca gcaagttacc cacgagcctg agcggcagga ctcagccatc
 801  cacctgcgcg tgagcagact ctatcggcag aaaagcaggg tcttcgagcc
 851  ggtgcccgag ggtgacggcc actggcaggg gcgcgtcagg acgctgctgg
 901  agtgtggcgt gcggccgggg catggcgact tcctcttcac tggccacatg
 951  cacttcgggg aggcgcggct cggctgtgcc ccacgcttca aggacttcca
1001  gaggatgtac agggatgccc aggagagggg gctgaaccct tgtgaggttg
1051  gcacggactg actccgtggg ccgctgccct tcctctcctg atgagtcaca
1101  ggctgcggtg ggcgctgcgg tcctggtggg gccgtgcggt gagggccgcg
1151  cgctgggagc cgcatgccct gggcccaggc ctgaccctgg taccgaagct
1201  gtggacgttc tcgccacact caaccccatg agcttccagc caaggatgcc
1251  ctggccgatt ggaaatgctg taaaatgcaa actaagttat tatatttttt
1301  tttggtaaaa aagaaatgtc cataggaaac aaaaaaaaaa aaaaaaaa
```

[0239]

[0240] ORF 굵게 표시

[0241] 서열번호 2: 사람 코메틴 단백질 (NP_001004431.1)

```
   1  mrgaaraawg ragqpwprpp apgppppplp lllllagll ggagaqyssd
  51  rcswkgsglt heahrkeveq vylrcaagav ewmyptgali vnlrpntfsp
 101  arhltvcirs ftdssganiy lektgelrll vpdgdgrpgr vqcfgleqgg
 151  lfveatpqqd igrrttgfqy elvrrhrasd lhelsapcrp csdtevllav
 201  ctsdfavrgs iqqvtheper qdsaihlrvs rlyrqksrvf epvpegdghw
 251  qgrvrtllec gvrpghgdfl ftghmhfgea rlgcaprfkd fqrmyrdaqe
 301  rglnpcevgt d
```

[0242]

[0243] 서열번호 3: 마우스 코메틴 cDNA (NM_144797.3)

```
   1  agaggttcta ggggcagccg gcgcgcttct ctagttgcag cttgggcggc
  51  tcctgtggtg ggcggctagg ggcgagccgg gatgggctat agacgcgcga
 101  cgtgatcagt tcgcacgcgg acccacgcct cccatcgctc tgcctcaaga
 151  gcctattctg tgggtgcagg cacgcaccgg acgcagaccc ggccggagca
 201  tgcggggtgc ggtgtgggcg gcccggaggc gcgcggggca gcagtggcct
 251  cggtccccgg gccctgggcc gggtccgccc ccgccgccac cgctgctgtt
 301  gctgctacta ctgctgctgg gcggcgcgag cgctcagtac tccagcgacc
 351  tgtgcagctg gaaggggagt gggctcaccc gagaggcacg cagcaaggag
 401  gtggagcagg tgtacctgcg ctgctccgca ggctctgtgg agtggatgta
 451  cccaactggg gcgctcattg ttaacctacg gcccaacacc ttctcacctg
 501  cccagaactt gactgtgtgc atcaagcctt tcagggactc ctctggagcc
 551  aatatttatt tggaaaaaac tggagaacta agactgttgg tgcgggacat
 601  cagaggtgag cctggccaag tgcagtgctt cagcctggag cagggaggct
 651  tatttgtgga ggcgacaccc caacaggaca tcagcagaag gaccacaggc
 701  ttccagtatg agctgatgag tgggcagagg ggactggacc tgcacgtgct
 751  gtctgccccc tgtcggcctt gcagtgacac tgaggtcctc cttgccatct
 801  gtaccagtga ctttgttgtc cgaggcttca ttgaggacgt cacacatgta
 851  ccagaacagc aagtgtcagt catctacctg cgggtgaaca ggcttcacag
 901  gcagaagagc agggtcttcc agccagctcc tgaggacagt ggccactggc
 951  tgggccatgt cacaacactg ctgcagtgtg gagtacgacc agggcatggg
1001  gaattcctct tcactggaca tgtgcacttt ggggaggcac aacttggatg
1051  tgccccacgc tttagtgact ttcaaaggat gtacaggaaa gcagaagaaa
1101  tgggcataaa cccctgtgaa atcaatatgg agtgacttgc agggtgacac
1151  agtactgttg tccttcagat gagccatgtt ttgtgggctc agtcgctcta
1201  tcatatcctg atagagattg cagactggtg gcatgggccc agcctggtgc
1251  tagaactggg aaggtacatg ctgctctgac cccttaggtc ccagccaagg
1301  atgccctgac ccattggaac tgctgtaaaa tgcaaactaa gttattatat
1351  tttttttgta aaagatgcct tggtgtgcca tttaatagtg tttttacaaa
1401  gttattttca ggcattggat ttggcctggt atattggtgg gagctaggtt
1451  atggtgtgca gtgatggcta tggctcagcc ttgttattcc tgtgatggaa
1501  atgtatggag caaatacttt ctaatttccc cttcatttta ttttctattt
1551  taaaagacca tctttgccgt tgagaacctt tccagactgt atggaggctg
1601  ctcccattcc agggagtaaa gaccaggatc tgagactagt attacatcca
1651  tcttaaccca tcagatgggt acctgcattg aaccttctct gctcagctat
1701  ggcctgctgt cccaaagacc ttttgctctc tggacagttc cagatggtgc
```

[0244]

```
1751  tgcctggctt aagggacttg ttcctccctt gctcctacca ggccactgtt
1801  gctttctgca tctgtcccac tgaaccagtc ttgtcctttg accctgagtt
1851  tccccaaatg cacacatcaa atccctgaat accaagggac taacctactt
1901  aatggcccat ttcttcagag ggtgtgggtt ttccctatag taagaaaatc
1951  tccacaagtt gaagcttaaa cagtaggctt tcgttcatac agtcctggaa
2001  gccagaatgg gtgtgagcag aatcacattt cctccggaga ctccaggagg
2051  gactttatag cttctggtga ctccaggaat ccttggcttg taacaatttc
2101  actctggcat tgctttccct gccatgtgac ttctgccttg tatgtgaggg
2151  cctgtatcaa atctctgtct tgggaggata cagatcattg acttagggcc
2201  cactccggtg acctcacctt cacctgaaat ttactcgatt tccatttagg
2251  tcagaggcaa aggctacaaa aaatatcaaa tccggagaaa gattcaatgg
2301  ttaggcactt gctactctta caaaggacct gtgttcgatt cccatgttgg
2351  gaactcatgt taggtggctt aaaattgcct ataactacaa ttccagggga
2401  tctagcaacc tcttctcgcc acacacaagc acacacacac acacacacac
2451  acacacacaa ttaaaaac
```

[0245]

[0246] ORF 굵게 표시

[0247] 서열번호 4: 마우스 코메틴 단백질 (NP_659046.1)

```
  1  mrgavwaarr ragqqwprsp gpgpgppppp pllllllllg ggasaqyssd
 51  lcswkgsglt rearskeveq vylrcsagsv ewmyptgali vnlrpntfsp
101  aqnltvcikp frdssganiy lektgelrll vrdirgepgq vqcfsleqgg
151  lfveatpqqd isrrttgfqy elmsgqrgld lhvlsapcrp csdtevllai
201  ctsdfvvrgf iedvthvpeq qvsviylrvn rlhrqksrvf qpapedsghw
251  lghvttllqc gvrpghgefl ftghvhfgea qlgcaprfsd fqrmyrkaee
301  mginpceinm e
```

[0248]

[0249] 서열번호 5: 래트 코메틴 cDNA (NM_001014104.1)

```
   1  ggcagccggc gcgcttctct ggttgcagct tgggcggctg gggcggctcc
  51  tatggtgggc ggccaggggc tagacgggat ggcctgtaga cgcgcgacgt
 101  gatcagctcg cacgcggacc cacgcctccc gcagcactgc ctcaacagtc
 151  tattctgtgg gtgcaggcac gcaccggtct cagaccctgc cggagcatgc
 201  ggggtgtggt gtgggcggcc cggaggcgcg cggggcagca gtggcctcgg
 251  tccccgggcc ctgggccggg tccgcccccg ccgccaccgc tgctgttgct
 301  gctactgctg ctgctgggcg gcgcgagcgc gcagtactcc agcgacctgt
 351  gcagctggaa ggggagtggg ctcacccggg aggcacacag caaggaggtg
 401  gagcaggtgt acctgcgctg ctcagcaggc tctgtggaat ggatgtaccc
 451  aaccggggcg ctcattgtta acctacggcc caacaccttc tcacctgccc
 501  agaacttgac tgtgtgcatc aagcctttca gggactcctc tggggccaat
 551  atttatttgg aaaaaactgg agaactaaga ctgttggtgc gggatgtcag
 601  aggcgaacct ggccaagtgc agtgcttcag cctagagcag ggaggcttat
 651  ttgtggaggc cacaccccag caggacatca gcagaaggac cacaggcttc
 701  cagtatgagc tgatgagtgg gcagagggga ctggacctgc acgtgctctc
 751  tgccccctgt cgaccttgca gcgacactga ggtcctcctt gccatctgca
 801  ccagtgactt tgttgtccga ggcttcatcg aggatgtcac ccatgtacca
 851  gaacagcaag tgtcagtcat tcacctacgg gtgagcaggc tccacaggca
 901  gaagagcagg gtcttccagc cagctcctga ggacagtggc cactggctgg
 951  gccatgtcac aacactgttg cagtgtggag tacgaccagg gcatggagaa
1001  ttcctcttca ctggacatgt gcactttggg gaggcacaac ttggatgtgc
1051  cccacgcttt agtgactttc aaaagatgta caggaaagca gaagaaaggg
```

[0250]

```
1101  gcataaaccc ttgtgaaata aatatggagt gacttgcagg gtgacaccgt
1151  actgctgtcc ttcagatgag ccatggctca gttgctctat caaatcccga
1201  tagagattgc agactggtgg catgagcccc gcctggtgct tgaactggga
1251  agggaggtac atgctgctct gacccccttag gtcccattca aggatgccct
1301  gacccattgg aaatgttgta aaatgcaaac taagttatta tatttttttt
1351  gtaaaagaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa
```

[0251]

[0252] ORF 굵게 표시

[0253] 서열번호 6: 래트 코메틴 단백질 (NP_001014126)

```
  1  mrgvvwaarr ragqqwprsp gpgpgppppp pllllllllg ggasaqyssd
 51  lcswkgsglt reahskeveq vylrcsagsv ewmyptgali vnlrpntfsp
101  aqnltvcikp frdssganiy lektgelrll vrdvrgepgq vqcfsleqgg
151  lfveatpqqd isrrttgfqy elmsgqrgld lhvlsapcrp csdtevllai
201  ctsdfvvrgf iedvthvpeq qvsvihlrvs rlhrqksrvf qpapedsghw
251  lghvttllqc gvrpghgefl ftghvhfgea qlgcaprfsd fqkmyrkaee
301  rginpceinm e
```

[0254]

[0255] 서열번호 7: 사람 성숙한 코메틴 단백질

```
QYSSDRCSWK GSGLTHEAHR KEVEQVYLRC AAGAVEWMYP TGALIVNLRP NTFSPARHLT  60
VCIRSFTDSS GANIYLEKTG ELRLLVPDGD GRPGRVQCFG LEQGGLFVEA TPQQDIGRRT  120
TGFQYELVRR HRASDLHELS APCRPCSDTE VLLAVCTSDF AVRGSIQQVT HEPERQDSAI  180
HLRVSRLYRQ KSRVFEPVPE GDGHWQGRVR TLLECGVRPG HGDFLFTGHM HFGEARLGCA  240
PRFKDFQRMY RDAQERGLNP CEVGTD                                       266
```

[0256]

[0257] 서열번호 8: 마우스 성숙한 코메틴 단백질

```
QYSSDLCSWK GSGLTREARS KEVEQVYLRC SAGSVEWMYP TGALIVNLRP NTFSPAQNLT  60
VCIKPFRDSS GANIYLEKTG ELRLLVRDIR GEPGQVQCFS LEQGGLFVEA TPQQDISRRT  120
TGFQYELMSG QRGLDLHVLS APCRPCSDTE VLLAICTSDF VVRGFIEDVT HVPEQQVSVI  180
YLRVNRLHRQ KSRVFQPAPE DSGHWLGHVT TLLQCGVRPG HGEFLFTGHV HFGEAQLGCA  240
PRFSDFQRMY RKAEEMGINP CEINME                                       266
```

[0258]

[0259] 서열번호 9: 래트 성숙한 코메틴 단백질

```
QYSSDLCSWK GSGLTREAHS KEVEQVYLRC SAGSVEWMYP TGALIVNLRP NTFSPAQNLT  60
VCIKPFRDSS GANIYLEKTG ELRLLVRDVR GEPGQVQCFS LEQGGLFVEA TPQQDISRRT  120
TGFQYELMSG QRGLDLHVLS APCRPCSDTE VLLAICTSDF VVRGFIEDVT HVPEQQVSVI  180
HLRVSRLHRQ KSRVFQPAPE DSGHWLGHVT TLLQCGVRPG HGEFLFTGHV HFGEAQLGCA  240
PRFSDFQKMY RKAEERGINP CEINME                                       266
```

[0260]

[0261] 서열번호 10: 사람 코메틴 코어 단편

```
CSWKGSGLTH EAHRKEVEQV YLRCAAGAVE WMYPTGALIV NLRPNTFSPA RHLTVCIRSF  60
TDSSGANIYL EKTGELRLLV PDGDGRPGRV QCFGLEQGGL FVEATPQQDI GRRTTGFQYE  120
LVRRHRASDL HELSAPCRPC SDTEVLLAVC TSDFAVRGSI QQVTHEPERQ DSAIHLRVSR  180
LYRQKSRVFE PVPEGDGHWQ GRVRTLLECG VRPGHGDFLF TGHMHFGEAR LGCAPRFKDF  240
QRMYRDAQER GLNPC                                                   255
```

[0262]

[0263] 서열번호 11: 마우스 코메틴 코어 단편

```
CSWKGSGLTR EARSKEVEQV YLRCSAGSVE WMYPTGALIV NLRPNTFSPA QNLTVCIKPF  60
RDSSGANIYL EKTGELRLLV RDIRGEPGQV QCFSLEQGGL FVEATPQQDI SRRTTGFQYE  120
LMSGQRGLDL HVLSAPCRPC SDTEVLLAIC TSDFVVRGFI EDVTHVPEQQ VSVIYLRVNR  180
LHRQKSRVFQ PAPEDSGHWL GHVTTLLQCG VRPGHGEFLF TGHVHFGEAQ LGCAPRFSDF  240
QRMYRKAEEM GINPC                                                   255
```

[0264]

[0265] 서열번호 12: 래트 코메틴 코어 단편

```
CSWKGSGLTR EAHSKEVEQV YLRCSAGSVE WMYPTGALIV NLRPNTFSPA QNLTVCIKPF  60
RDSSGANIYL EKTGELRLLV RDVRGEPGQV QCFSLEQGGL FVEATPQQDI SRRTTGFQYE  120
LMSGQRGLDL HVLSAPCRPC SDTEVLLAIC TSDFVVRGFI EDVTHVPEQQ VSVIHLRVSR  180
LHRQKSRVFQ PAPEDSGHWL GHVTTLLQCG VRPGHGEFLF TGHVHFGEAQ LGCAPRFSDF  240
QKMYRKAEER GINPC                                                   255
```

[0266]

[0267] 서열번호 13, 사람 코메틴 ORF

```
atgcggggcg cggcgcgggc ggcctggggg cgcgcggggc agccgtggcc gcgacccccc  60
gccccgggcc cgcccccgcc gccgctcccg ctgctgctcc tgctcctggc cgggctgctg  120
ggcggcgcgg gcgcgcagta ctccagcgac cggtgcagct ggaaggggag cgggctgacg  180
cacgaggcac acaggaagga ggtggagcag gtgtatctgc gctgtgcggc gggtgccgtg  240
gagtggatgt acccaacagg tgctctcatc gttaacctgc ggcccaacac cttctcgcct  300
gcccggcacc tgaccgtgtg catcaggtcc ttcacggact cctcgggggc caatatttat  360
ttggaaaaaa ctggagaact gagactgctg gtaccggacg gggacggcag gcccggccgg  420
gtgcagtgtt ttggcctgga gcagggcggc ctgttcgtgg aggccacgcc gcagcaggat  480
atcggccgga ggaccacagg cttccagtac gagctggtta ggaggcacag ggcgtcggac  540
ctgcacgagc tgtctgcgcc gtgccgtccc tgcagtgaca ccgaggtgct cctagccgtc  600
tgcaccagcg acttcgccgt tcgaggctcc atccagcaag ttacccacga gcctgagcgg  660
caggactcag ccatccacct gcgcgtgagc agactctatc ggcagaaaag cagggtcttc  720
gagccggtgc ccgagggtga cggccactgg caggggcgcg tcaggacgct gctggagtgt  780
ggcgtgcggc cggggcatgg cgacttcctc ttcactggcc acatgcactt cggggaggcg  840
cggctcggct gtgccccacg cttcaaggac ttccagagga tgtacaggga tgcccaggag  900
agggggctga acccttgtga ggttggcacg gactga                            936
```

[0268]

[0269] 서열번호 14, 마우스 코메틴 ORF

```
atgcggggtg cggtgtgggc ggcccggagg cgcgcggggc agcagtggcc tcggtccccg  60
ggccctgggc cgggtccgcc cccgccgcca ccgctgctgt tgctgctact actgctgctg  120
ggcggcgcga gcgctcagta ctccagcgac ctgtgcagct ggaaggggag tgggctcacc  180
cgagaggcac gcagcaagga ggtggagcag gtgtacctgc gctgctccgc aggctctgtg  240
gagtggatgt acccaactgg ggcgctcatt gttaacctac ggcccaacac cttctcacct  300
gcccagaact tgactgtgtg catcaagcct ttcagggact cctctggagc caatatttat  360
ttggaaaaaa ctggagaact aagactgttg gtgcgggaca tcagaggtga gcctggccaa  420
gtgcagtgct tcagcctgga gcagggaggc ttatttgtgg aggcgacacc ccaacaggac  480
atcagcagaa ggaccacagg cttccagtat gagctgatga gtgggcagag gggactggac  540
ctgcacgtgc tgtctgcccc ctgtcggcct tgcagtgaca ctgaggtcct ccttgccatc  600
tgtaccagtg actttgttgt ccgaggcttc attgaggacg tcacacatgt accagaacag  660
caagtgtcag tcatctacct gcgggtgaac aggcttcaca ggcagaagag cagggtcttc  720
cagccagctc ctgaggacag tggccactgg ctgggccatg tcacaacact gctgcagtgt  780
ggagtacgac cagggcatgg ggaattcctc ttcactggac atgtgcactt tggggaggca  840
caacttggat gtgccccacg ctttagtgac tttcaaagga tgtacaggaa agcagaagaa  900
atgggcataa acccctgtga aatcaatatg gagtga                            936
```

[0270]

[0271] 서열번호 15, 래트 코메틴 ORF

```
atgcggggtg tggtgtgggc ggcccggagg cgcgcggggc agcagtggcc tcggtccccg  60
ggccctgggc cgggtccgcc cccgccgcca ccgctgctgt tgctgctact gctgctgctg  120
ggcggcgcga gcgcgcagta ctccagcgac ctgtgcagct ggaaggggag tgggctcacc  180
```

[0272]

```
cgggaggcac acagcaagga ggtggagcag gtgtacctgc gctgctcagc aggctctgtg  240
gaatggatgt acccaaccgg ggcgctcatt gttaacctac ggcccaacac cttctcacct  300
gcccagaact tgactgtgtg catcaagcct ttcagggact cctctggggc caatatttat  360
ttggaaaaaa ctggagaact aagactgttg gtgcgggatg tcagaggcga acctggccaa  420
gtgcagtgct tcagcctaga gcagggaggc ttatttgtgg aggccacacc ccagcaggac  480
atcagcagaa ggaccacagg cttccagtat gagctgatga gtgggcagag gggactggac  540
ctgcacgtgc tctctgcccc ctgtcgacct tgcagcgaca ctgaggtcct ccttgccatc  600
tgcaccagtg actttgttgt ccgaggcttc atcgaggatg tcacccatgt accagaacag  660
caagtgtcag tcattcacct acgggtgagc aggctccaca ggcagaagag cagggtcttc  720
cagccagctc ctgaggacag tggccactgg ctgggccatg tcacaacact gttgcagtgt  780
ggagtacgac cagggcatgg agaattcctc ttcactggac atgtgcactt tggggaggca  840
caacttggat gtgccccacg ctttagtgac tttcaaaaga tgtacaggaa agcagaagaa  900
aggggcataa acccttgtga aataaatatg gagtga                            936
```

[0273]

[0274] 서열번호 16, 사람 CDS 성숙한 코메틴

```
cagtactcca gcgaccggtg cagctggaag gggagcgggc tgacgcacga ggcacacagg  60
aaggaggtgg agcaggtgta tctgcgctgt gcggcgggtg ccgtggagtg gatgtaccca  120
acaggtgctc tcatcgttaa cctgcggccc aacaccttct cgcctgcccg gcacctgacc  180
gtgtgcatca ggtccttcac ggactcctcg ggggccaata tttatttgga aaaaactgga  240
gaactgagac tgctggtacc ggacggggac ggcaggcccg gccgggtgca gtgttttggc  300
ctggagcagg gcggcctgtt cgtggaggcc acgccgcagc aggatatcgg ccggaggacc  360
acaggcttcc agtacgagct ggttaggagg cacagggcgt cggacctgca cgagctgtct  420
gcgccgtgcc gtccctgcag tgacaccgag gtgctcctag ccgtctgcac cagcgacttc  480
gccgttcgag gctccatcca gcaagttacc cacgagcctg agcggcagga ctcagccatc  540
cacctgcgcg tgagcagact ctatcggcag aaaagcaggg tcttcgagcc ggtgcccgag  600
ggtgacggcc actggcaggg gcgcgtcagg acgctgctgg agtgtggcgt gcggccgggg  660
catggcgact tcctcttcac tggccacatg cacttcgggg aggcgcggct cggctgtgcc  720
ccacgcttca aggacttcca gaggatgtac agggatgccc aggagagggg gctgaaccct  780
tgtgaggttg gcacggactg a                                            801
```

[0275]

[0276] 서열번호 17, 마우스 CDS 성숙한 코메틴

```
cagtactcca gcgacctgtg cagctggaag gggagtgggc tcacccgaga ggcacgcagc  60
aaggaggtgg agcaggtgta cctgcgctgc tccgcaggct ctgtggagtg gatgtaccca  120
actggggcgc tcattgttaa cctacggccc aacaccttct cacctgccca gaacttgact  180
gtgtgcatca agcctttcag ggactcctct ggagccaata tttatttgga aaaaactgga  240
gaactaagac tgttggtgcg ggacatcaga ggtgagcctg gccaagtgca gtgcttcagc  300
ctggagcagg gaggcttatt tgtggaggcg acaccccaac aggacatcag cagaaggacc  360
acaggcttcc agtatgagct gatgagtggg cagaggggac tggacctgca cgtgctgtct  420
gcccccctgtc ggccttgcag tgacactgag gtcctccttg ccatctgtac cagtgacttt  480
gttgtccgag gcttcattga ggacgtcaca catgtaccag aacagcaagt gtcagtcatc  540
tacctgcggg tgaacaggct tcacaggcag aagagcaggg tcttccagcc agctcctgag  600
gacagtggcc actggctggg ccatgtcaca acactgctgc agtgtggagt acgaccaggg  660
catggggaat tcctcttcac tggacatgtg cactttgggg aggcacaact tggatgtgcc  720
ccacgcttta gtgactttca aaggatgtac aggaaagcag aagaaatggg cataaacccc  780
tgtgaaatca atatggagtg a                                            801
```

[0277]

[0278] 서열번호 18, 래트 CDS 성숙한 코메틴

```
cagtactcca gcgacctgtg cagctggaag gggagtgggc tcacccggga ggcacacagc  60
aaggaggtgg agcaggtgta cctgcgctgc tcagcaggct ctgtggaatg gatgtaccca  120
accggggcgc tcattgttaa cctacggccc aacaccttct cacctgccca gaacttgact  180
gtgtgcatca agcctttcag ggactcctct ggggccaata tttatttgga aaaaactgga  240
gaactaagac tgttggtgcg ggatgtcaga ggcgaacctg gccaagtgca gtgcttcagc  300
ctagagcagg gaggcttatt tgtggaggcc acaccccagc aggacatcag cagaaggacc  360
acaggcttcc agtatgagct gatgagtggg cagaggggac tggacctgca cgtgctctct  420
gccccctgtc gaccttgcag cgacactgag gtcctccttg ccatctgcac cagtgacttt  480
```

[0279]

```
gttgtccgag gcttcatcga ggatgtcacc catgtaccag aacagcaagt gtcagtcatt  540
cacctacggg tgagcaggct ccacaggcag aagagcaggg tcttccagcc agctcctgag  600
gacagtggcc actggctggg ccatgtcaca acactgttgc agtgtggagt acgaccaggg  660
catggagaat tcctcttcac tggacatgtg cactttgggg aggcacaact tggatgtgcc  720
ccacgcttta gtgactttca aaagatgtac aggaaagcag aagaaagggg cataaaccct  780
tgtgaaataa atatggagtg a                                            801
```

[0280]

[0281] **실시예 2**

[0282] 재조합체 코메틴의 생산. 마우스 코메틴(m코메틴, 수탁번호 NP_659046) (hCD33 유래의 신호 펩타이드를 갖는 aa46-311)을 포유동물 발현 벡터에 클로닝시켰다. 상기 벡터는 전기천공에 의해 CHO, 차이니즈 햄스터 난소 세포주에 형질감염시켰다. 안정한 클론을 단리하고 통상의 제조된 모노클로날 항체를 사용하는 웨스턴 블롯팅에 의해 m코메틴의 발현에 대해 스크리닝하였다. m코메틴을 함유하는 배양물로부터 조건화된 배지에 20mM MOPS를 보충하였고, 상기 pH는 6.5로 조정하였고, 0.2um 필터를 통해 여과하였다. 샘플은 20mM MOPS (3-(N-모르폴리노)프로판설폰산), 0.1M NaCl, pH 6.5로 평형화된 음이온 교환 크로마토그래피 수지에 적용하였다. m코메틴을 함유하는 분획물에 2M NaCl을 보충하였고, pH를 7.0으로 조정하였고, 이어서, 페닐 세파로스 수

지에 적용하였다. 결합된 단백질은 NaCl의 감소하는 농도 구배로 용출시켰다. m코메틴이 풍부한 분획물을 모으고 20mM Tris, pH 7.8에서 투석하였다. 상기 샘플은 동일한 완충액으로 평형화된 음이온 교환 크로마토그래피 수지에 적용하였다. 결합된 단백질은 NaCl의 증가하는 농도 구배로 용출시켰다. m코메틴을 함유하는 분획물을 모으고, 농축시키고, 슈퍼덱스 겔 여과 칼럼 상에 로딩하고, 이어서, PBS로 평형화시켰다. m코메틴은 대략 30kDa 분자량 단백질로서 용출되었다. 목적하는 분획물을 모으고, 농축시키고, PBS에 대해 투석하고, -80℃에서 저장하였다.

[0283] **실시예 3**

[0284] 동물 실험

[0285] 외과수술. 체중이 380 내지 450g인 수컷 스프라그-돌리 래트(Harlan, The Netherlands)에 상부에 요팽대(lumber enlargement)를 가진 만성 척추강내 카테터를 장착시켰다(Storkson et al., 1996). 카테터 이식 후 3일 내지 5일째에, 허혈성 좌골 신경통 신경 손상을 광화학적 방법을 사용하여 생성시켰다(Kupers et al., 1998). 간략하게, 전신 마취(클로랄 하이드레이트 300mg/kg)하에, 좌측 좌골 신경통 신경을 중간 허벅지 수준에 노출시켰고, 평균 전력 0.17W에서 514nm에서 작동하는 아르곤 레이저로 1.5분 동안 조사시켰다. 에리트로신 B(0.9% 염수 중에 용해된 32.5mg/kg)를 조사 직전에 꼬리 정맥을 통해 정맥내 주사하였다. 상기 작동은 고도의 재생 이질통을 유도하고, 이는 7일 내의 과민성을 특징으로 할 수 있다.

[0286] 이질통의 평가. 기계적 이질통의 평가를 위해, 한 세트의 눈금 매겨진 나일론 모노필라멘트(von Frey hairs, Stoelting, IL)를 발의 털없는 피부에, 동물이 발을 후퇴시킬 때까지 힘을 증가시키면서 적용하였다. 각각의 모노필라멘트는 5회 적용하였고, 후퇴 역치는, 동물이 5개의 연속 자극 중 적어도 3개의 자극으로부터 발을 후퇴할 때의 힘으로서 결정하였다. 냉기에 대한 반응은 뒷발의 발바닥 표면 상에 간단히 (<1s) 분무시킨 에틸 클로라이드로 시험하였다. 상기 반응은 하기와 같이 스코어링하였다: 0 = 무반응, 1 = 스타틀형 반응(startle-like response), 뒷발 후퇴 없음(정상), 2 = 자극된 뒷발의 간략한 후퇴(약한 통증), 3 = 자극된 뒷발의 지속적이거나 반복적인 후퇴, 잠깐의 핥음 또는 전율(심한 통증). 모든 시험은 실험 조건과 관련하여 맹검인 실험자가 수행하였다. 매 시험 세션 후, 동물의 체중은 g에 가까운 것으로 측정되었다.

[0287] 실험 셋업. 기저선 반응은 카테터 이식 후에 그리고 좌골 신경통 신경 조사 전에 재차 평가하였다. 신경 손상 7일 후 기계적 및 냉기 자극에 대해 이질통이 발병된 래트는 무작위로 2개 그룹으로 나누었고(N=8), 상기 그룹에 척추강내 10㎕의 용적으로 비히클 또는 6㎍의 재조합 코메틴을 제공하였다. 각각의 래트는 2주 기간에 걸쳐 (신경 손상 시간으로부터 계수하여 7일, 9일, 11일, 14일, 16일 및 18일째) 6회의 주사를 투여받았다. 행동 시험은 각각의 치료 일수 및 추가로 치료 중단 후 21일, 25일, 28일 및 35일 후 척추강내 주사 전에 수행하였다.

[0288] 결과

[0289] 도 4에 나타낸 바와 같이, 기계적 자극에 대한 상기 기저선 발 후퇴 역치는 51.5±5.7g이었다. 광화학적으로 유도된 좌골 신경통 신경 손상 후 7일째에, 래트는 대략 8g의 감소된 발 후퇴 역치로서 명백한 상당한 기계적 이질통을 나타냈다. 이어서, 래트를 무작위로 2개의 그룹으로 나누었고, 후속적으로 2주 간격으로 6회 척추강내 주사로서 비히클 또는 코메틴을 투여하였다. 코메틴의 척추강내 주사가 기계적 이질통을 상당히 감소시켰음이 명백하다(도 4). 상기 기계적 이질통은 치료 중단 후 1주 이내에 점진적으로 다시 재발하였다. 비히클의 척추강내 주사는 실험 전반에 걸쳐 기계적 이질통에 영향을 미치지 않았다.

[0290] 도 5에 나타낸 바와 같이, 기저선 냉기 반응은 정상의 스타틀형 반응에 상응하는 1이다. 광화학적으로 유도된 좌골 신경통 신경 손상 후 7일째에 래트는 약한 통증 반응으로서 명백한 표시된 냉기 이질통을 나타내었다. 코메틴을 사용한 치료는 냉기 이질통을 신속히 역전시켰고, 동물은 치료 기간에 냉기에 대해 거의 정상의 반응을 가졌다. 코메틴의 상당한 양성 효과는 치료 중단 3일 후 관찰되었다. 그러나, 냉기 이질통은 치료가 종료된 후 1주째 완전히 재발하였다. 비히클은 냉기 이질통에 대해 어떠한 효과도 나타내지 않았다.

[0291] 체중(도 6) 또는 다른 부작용에 대한 감소가 상기 연구에서 관찰되지 않았다.

[0292] 결론

[0293] 코메틴의 반복적인 척추강내 주사는 좌골 신경통 신경 손상 후 래트에서 기계적 및 냉기 이질통을 감소시킨다. 치료에 대해 어떠한 즉각적인 부작용도 관찰되지 않았다.

[0294] **참조문헌**

Kupers,R., Yu,W., Persson,J.K., Xu,X.J., and Wiesenfeld-Hallin,Z. (1998). Photochemically-induced ischemia of the rat sciatic nerve produces a dose-dependent and highly reproducible mechanical, heat and cold allodynia, and signs of spontaneous pain. Pain *76*, 45-59.

Storkson,R.V., Kjorsvik,A., Tjolsen,A., and Hole,K. (1996). Lumbar catheterization of the spinal subarachnoid space in the rat. J. Neurosci. Methods *65*, 167-172.

[0295]

## *도면*

### *도면1*

```
h코메틴    MRGAARAAWGRAGQPWPRPPAPGPPPPPLPLLLLLLAGLLGGAGAQYSSDRCSWKGSGLT
m코메틴    MRGAVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLGGASAQYSSDLCSWKGSGLT
r코메틴    MRGVVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLGGASAQYSSDLCSWKGSGLT
           ***   **  **** *** * *** *** * *****  ***** ****** *********

h코메틴    HEAHRKEVEQVYLRCAAGAVEWMYPTGALIVNLRPNTFSPARHLTVCIRSFTDSSGANIY
m코메틴    REARSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLRPNTFSPAQNLTVCIKPFRDSSGANIY
r코메틴    REAHSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLRPNTFSPAQNLTVCIKPFRDSSGANIY
            **  ********** ** **********************  *****  * ********

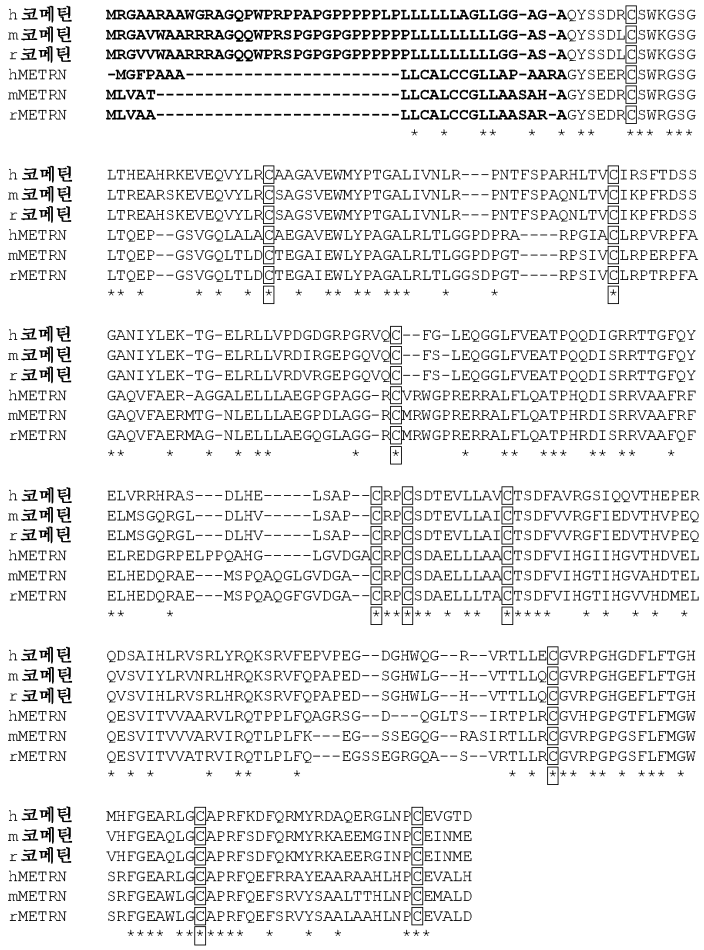
h코메틴    LEKTGELRLLVPDGDGRPGRVQCFGLEQGGLFVEATPQQDIGRRTTGFQYELVRRHRASD
m코메틴    LEKTGELRLLVRDIRGEPGQVQCFSLEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQYELMSGQRGLD
r코메틴    LEKTGELRLLVRDVRGEPGQVQCFSLEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQYELMSGQRGLD
           *********** *  * ** **** ***************** **********    *  *

h코메틴    LHELSAPCRPCSDTEVLLAVCTSDFAVRGSIQQVTHEPERQDSAIHLRVSRLYRQKSRVF
m코메틴    LHVLSAPCRPCSDTEVLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQQVSVIYLRVNRLHRQKSRVF
r코메틴    LHVLSAPCRPCSDTEVLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQQVSVIHLRVSRLHRQKSRVF
           ** ***************** ***** *** *  *** ** * * * *** ** *******

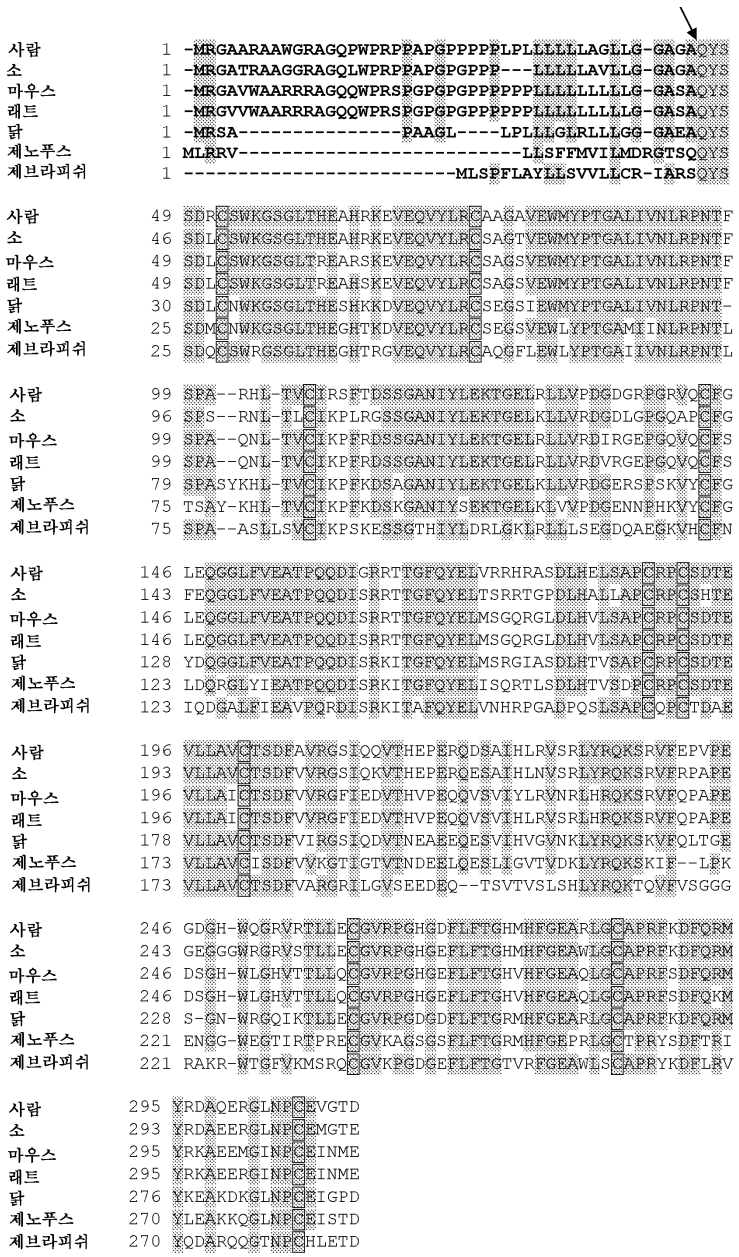
h코메틴    EPVPEGDGHWQGRVRTLLECGVRPGHGDFLFTGHMHFGEARLGCAPRFKDFQRMYRDAQE
m코메틴    QPAPEDSGHWLGHVTTLLQCGVRPGHGEFLFTGHVHFGEAQLGCAPRFSDFQRMYRKAEE
r코메틴    QPAPEDSGHWLGHVTTLLQCGVRPGHGEFLFTGHVHFGEAQLGCAPRFSDFQKMYRKAEE
            * **  *** * * *** ******** ****** ***** ******* *** *** * *

h코메틴    RGLNPCEVGTD
m코메틴    MGINPCEINME
r코메틴    RGINPCEINME
            * ****
```

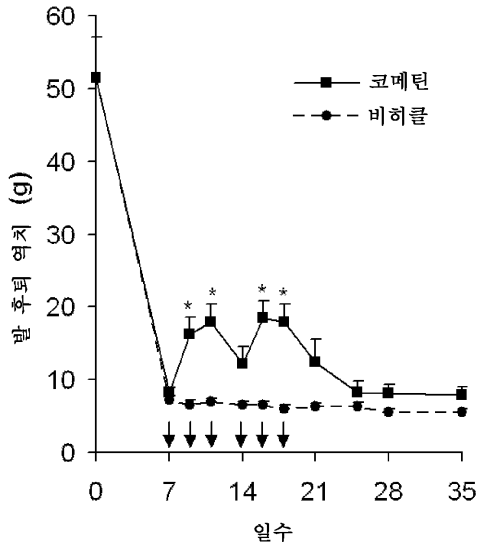
도면2


h 코메틴 MRGAARAAWGRAGQPWPRPPAPGPPPPPLPLLLLLLAGLLGG-AG-AQYSSDRCSWKGSG
m 코메틴 MRGAVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLGG-AS-AQYSSDLCSWKGSG
r 코메틴 MRGVVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLGG-AS-AQYSSDLCSWKGSG
hMETRN -MGFPAAA----------LLCALCCGLLAP-AARAGYSEERCSWRGSG
mMETRN MLVAT----------LLCALCCGLLAASAH-AGYSEDRCSWRGSG
rMETRN MLVAA----------LLCALCCGLLAASAR-AGYSEDRCSWRGSG
h 코메틴 LTHEAHRKEVEQVYLRCAAGAVEWMYPTGALIVNLR---PNTFSPARHLTVCIRSFTDSS
m 코메틴 LTREARSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLR---PNTFSPAQNLTVCIKPFRDSS
r 코메틴 LTREAHSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLR---PNTFSPAQNLTVCIKPFRDSS
hMETRN LTQEP--GSVGQLALACAEGAVEWLYPAGALRLTLGGPDPRA----RPGIACLRPVRPFA
mMETRN LTQEP--GSVGQLTLDCTEGAIEWLYPAGALRLTLGGPDPGT----RPSIVCLRPERPFA
rMETRN LTQEP--GSVGQLTLDCTEGAIEWLYPAGALRLTLGGSDPGT----RPSIVCLRPTRPFA
h 코메틴 GANIYLEK-TG-ELRLLVPDGDGRPGRVQC--FG-LEQGGLFVEATPQQDIGRRTTGFQY
m 코메틴 GANIYLEK-TG-ELRLLVRDIRGEPGQVQC--FS-LEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQY
r 코메틴 GANIYLEK-TG-ELRLLVRDVRGEPGQVQC--FS-LEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQY
hMETRN GAQVFAER-AGGALELLLAEGPGPAGG-RCVRWGPRERRALFLQATPHQDISRRVAAFRF
mMETRN GAQVFAERMTG-NLELLLAEGPDLAGG-RCMRWGPRERRALFLQATPHRDISRRVAAFRF
rMETRN GAQVFAERMAG-NLELLLAEGQGLAGG-RCMRWGPRERRALFLQATPHRDISRRVAAFQF
h 코메틴 ELVRRHRAS---DLHE-----LSAP--CRPCSDTEVLLAVCTSDFAVRGSIQQVTHEPER
m 코메틴 ELMSGQRGL---DLHV-----LSAP--CRPCSDTEVLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQ
r 코메틴 ELMSGQRGL---DLHV-----LSAP--CRPCSDTEVLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQ
hMETRN ELREDGRPELPPQAHG-----LGVDGACRPCSDAELLLAACTSDFVIHGIIHGVTHDVEL
mMETRN ELHEDQRAE---MSPQAQGLGVDGA--CRPCSDAELLLAACTSDFVIHGTIHGVAHDTEL
rMETRN ELHEDQRAE---MSPQAQGFGVDGA--CRPCSDAELLLTACTSDFVIHGTIHGVVHDMEL
h 코메틴 QDSAIHLRVSRLYRQKSRVFEPVPEG--DGHWQG--R--VRTLLECGVRPGHGDFLFTGH
m 코메틴 QVSVIYLRVNRLHRQKSRVFQPAPED--SGHWLG--H--VTTLLQCGVRPGHGEFLFTGH
r 코메틴 QVSVIHLRVSRLHRQKSRVFQPAPED--SGHWLG--H--VTTLLQCGVRPGHGEFLFTGH
hMETRN QESVITVVAARVLRQTPPLFQAGRSG--D---QGLTS--IRTPLRCGVHPGPGTFLFMGW
mMETRN QESVITVVVARVIRQTLPLFK---EG--SSEGQG--RASIRTLLRCGVRPGPGSFLFMGW
rMETRN QESVITVVATRVIRQTLPLFQ---EGSSEGRGQA--S--VRTLLRCGVRPGPGSFLFMGW
h 코메틴 MHFGEARLGCAPRFKDFQRMYRDAQERGLNPCEVGTD
m 코메틴 VHFGEAQLGCAPRFSDFQRMYRKAEEMGINPCEINME
r 코메틴 VHFGEAQLGCAPRFSDFQKMYRKAEERGINPCEINME
hMETRN SRFGEARLGCAPRFQEFRRAYEAARAAHLHPCEVALH
mMETRN SRFGEAWLGCAPRFQEFSRVYSAALTTHLNPCEMALD
rMETRN SRFGEAWLGCAPRFQEFSRVYSAALAAHLNPCEVALD

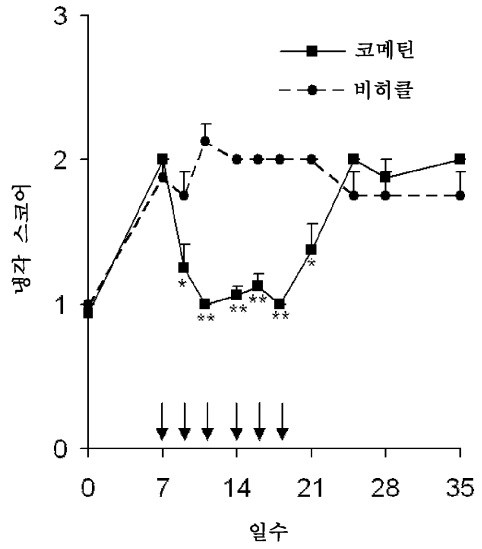
도면3


사람 1 -MRGAARAAWGRAGQPWPRPPAPGPPPPPLPLLLLLLAGLLG-GAGAQYS
소 1 -MRGATRAAGGRAGQLWPRPPAPGPGPPP---LLLLLAVLLG-GAGAQYS
마우스 1 -MRGAVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLG-GASAQYS
래트 1 -MRGVVWAARRRAGQQWPRSPGPGPGPPPPPPLLLLLLLLLG-GASAQYS
닭 1 -MRSA----------PAAGL----LPLLLGLRLLLGG-GAEAQYS
제노푸스 1 MLRRV-----------------------LLSFFMVILMDRGTSQQYS
제브라피쉬 1 ----------------------MLSPFLAYLLSVVLLCR-IARSQYS
사람 49 SDRCSWKGSGLTHEAHRKEVEQVYLRCAAGAVEWMYPTGALIVNLRPNTF
소 46 SDLCSWKGSGLTHEAHRKEVEQVYLRCSAGTVEWMYPTGALIVNLRPNTF
마우스 49 SDLCSWKGSGLTREARSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLRPNTF
래트 49 SDLCSWKGSGLTREAHSKEVEQVYLRCSAGSVEWMYPTGALIVNLRPNTF
닭 30 SDLCNWKGSGLTHESHKKDVEQVYLRCSEGSIEWMYPTGALIVNLRPNT-
제노푸스 25 SDMCNWKGSGLTHEGHTKDVEQVYLRCSEGSVEWLYPTGAMIINLRPNTL
제브라피쉬 25 SDQCSWRGSGLTHEGHTRGVEQVYLRCAQGFLEWLYPTGAIIVNLRPNTL
사람 99 SPA--RHL-TVCIRSFTDSSGANIYLEKTGELRLLVPDGDGRPGRVQCFG
소 96 SPS--RNL-TLCIKPLRGSSGANIYLEKTGELKLLVRDGDLGPGQAPCFG
마우스 99 SPA--QNL-TVCIKPFRDSSGANIYLEKTGELRLLVRDIRGEPGQVQCFS
래트 99 SPA--QNL-TVCIKPFRDSSGANIYLEKTGELRLLVRDVRGEPGQVQCFS
닭 79 SPASYKHL-TVCIKPFKDSAGANIYLEKTGELKLLVRDGERSPSKVYCFG
제노푸스 75 TSAY-KHL-TVCIKPFKDSKGANIYSEKTGELKLVVPDGENNPHKVYCFG
제브라피쉬 75 SPA--ASLLSVCIKPSKESSGTHIYLDRLGKLRLLLSEGDQAEGKVHCFN
사람 146 LEQGGLFVEATPQQDIGRRTTGFQYELVRRHRASDLHELSAPCRPCSDTE
소 143 FEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQYELTSRRTGPDLHALLAPCRPCSHTE
마우스 146 LEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQYELMSGQRGLDLHVLSAPCRPCSDTE
래트 146 LEQGGLFVEATPQQDISRRTTGFQYELMSGQRGLDLHVLSAPCRPCSDTE
닭 128 YDQGGLFVEATPQQDISRKITGFQYELMSRGIASDLHTVSAPCRPCSDTE
제노푸스 123 LDQPGLYIEATPQQDISRKITGFQYELISQRTLSDLHTVSDPCRPCSDTE
제브라피쉬 123 IQDGALFIEAVPQRDISRKITAFQYELVNHRPGADPQSLSAPCQPCTDAE
사람 196 VLLAVCTSDFAVRGSIQQVTHEPERQDSAIHLRVSRLYRQKSRVFEPVPE
소 193 VLLAVCTSDFVVRGSIQKVTHEPERQESAIHLNVSRLYRQKSRVFRPAPE
마우스 196 VLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQQVSVIYLRVNRLHRQKSRVFQPAPE
래트 196 VLLAICTSDFVVRGFIEDVTHVPEQQVSVIHLRVSRLHRQKSRVFQPAPE
닭 178 VLLAVCTSDFVIRGSIQDVTNEAEEQESVIHVGVNKLYRQKSKVFQLTGE
제노푸스 173 VLLAVCISDFVVKGTIGTVTNDEELQESLIGVTVDKLYRQKSKIF--LPK
제브라피쉬 173 VLLAVCTSDFVARGRILGVSEEDEQ--TSVTVSLSHLYRQKTQVFVSGGG
사람 246 GDGH-WQGRVRTLLECGVRPGHGDFLFTGHMHFGEARLGCAPRFKDFQRM
소 243 GEGGGWRGRVSTLLECGVRPGHGEFLFTGHMHFGEAWLGCAPRFKDFQRM
마우스 246 DSGH-WLGHVTTLLQCGVRPGHGEFLFTGHVHFGEAQLGCAPRFSDFQRM
래트 246 DSGH-WLGHVTTLLQCGVRPGHGEFLFTGHVHFGEAQLGCAPRFSDFQKM
닭 228 S-GN-WRGQIKTLLECGVRPGDGDFLFTGRMHFGEARLGCAPRFKDFQRM
제노푸스 221 ENGG-WEGTIRTPRECGVKAGSGSFLFTGRMHFGEPRLGCTPRYSDFTRI
제브라피쉬 221 RAKR-WTGFVKMSRQCGVKPGDGEFLFTGTVRFGEAWLSCAPRYKDFLRV
사람 295 YRDAQERGLNPCEVGTD
소 293 YRDAEERGLNPCEMGTE
마우스 295 YRKAEEMGINPCEINME
래트 295 YRKAEERGINPCEINME
닭 276 YKEAKDKGLNPCEIGPD
제노푸스 270 YLEAKKQGLNPCEISTD
제브라피쉬 270 YQDARQQGTNPCHLETD

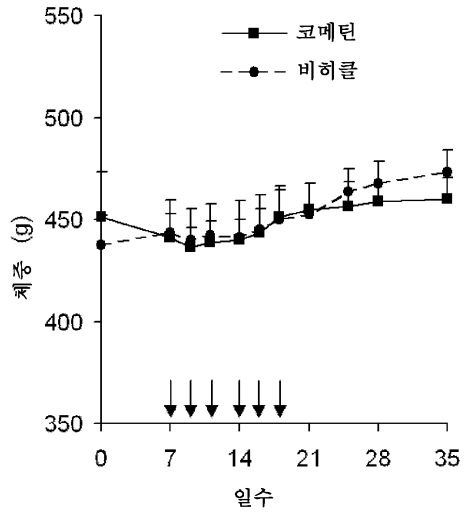
도면4


60
50
40
30
20
10
0
발 후퇴 역치 (g)
코메틴
비히클
0
7
14
21
28
35
일수

도면5


3
2
1
0
냉각 스코어
코메틴
비히클
0
7
14
21
28
35
일수

도면6




서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> NSGENE A/S

<120> TREATMENT OF ALLODYNIA, HYPERALGSIA, SPONTANEOUS PAIN, AND PHANTOM PAIN

<130> P2626PC00

<150> US 61/531,024

<151> 2011-09-05

<160> 25

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 1348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (126)..(1061)

<400> 1

gcgggggggcg cgcgacgtga ccacccggac tcgaagcccg ccccgccccc gcccggctcg 60

ccggctccgg ggtctgctcc gggggtcgcg gacgcggggc cgggcggcgg agccggcgcc 120

agagc atg cgg ggc gcg gcg cgg gcg gcc tgg ggg cgc gcg ggg cag ccg 170

Met Arg Gly Ala Ala Arg Ala Ala Trp Gly Arg Ala Gly Gln Pro

1 5 10 15

```
tgg ccg cga ccc ccc gcc ccg ggc ccg ccc ccg ccg ccg ctc ccg ctg        218
Trp Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu
                20                  25                  30
ctg ctc ctg ctc ctg gcc ggg ctg ctg ggc ggc gcg ggc gcg cag tac        266

Leu Leu Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr
            35                  40                  45
tcc agc gac cgg tgc agc tgg aag ggg agc ggg ctg acg cac gag gca        314
Ser Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala
        50                  55                  60
cac agg aag gag gtg gag cag gtg tat ctg cgc tgt gcg gcg ggt gcc        362
His Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala

    65                  70                  75
gtg gag tgg atg tac cca aca ggt gct ctc atc gtt aac ctg cgg ccc        410
Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro
80                  85                  90                  95
aac acc ttc tcg cct gcc cgg cac ctg acc gtg tgc atc agg tcc ttc        458
Asn Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe
                100                 105                 110

acg gac tcc tcg ggg gcc aat att tat ttg gaa aaa act gga gaa ctg        506
Thr Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu
            115                 120                 125
aga ctg ctg gta ccg gac ggg gac ggc agg ccc ggc cgg gtg cag tgt        554
Arg Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys
        130                 135                 140
ttt ggc ctg gag cag ggc ggc ctg ttc gtg gag gcc acg ccg cag cag        602

Phe Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln
    145                 150                 155
gat atc ggc cgg agg acc aca ggc ttc cag tac gag ctg gtt agg agg        650
Asp Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg
160                 165                 170                 175
cac agg gcg tcg gac ctg cac gag ctg tct gcg ccg tgc cgt ccc tgc        698
```

His Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys

180 185 190

agt gac acc gag gtg ctc cta gcc gtc tgc acc agc gac ttc gcc gtt 746

Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val

195 200 205

cga ggc tcc atc cag caa gtt acc cac gag cct gag cgg cag gac tca 794

Arg Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser

210 215 220

gcc atc cac ctg cgc gtg agc aga ctc tat cgg cag aaa agc agg gtc 842

Ala Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val

225 230 235

ttc gag ccg gtg ccc gag ggt gac ggc cac tgg cag ggg cgc gtc agg 890

Phe Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg

240 245 250 255

acg ctg ctg gag tgt ggc gtg cgg ccg ggg cat ggc gac ttc ctc ttc 938

Thr Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe

260 265 270

act ggc cac atg cac ttc ggg gag gcg cgg ctc ggc tgt gcc cca cgc 986

Thr Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg

275 280 285

ttc aag gac ttc cag agg atg tac agg gat gcc cag gag agg ggg ctg 1034

Phe Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu

290 295 300

aac cct tgt gag gtt ggc acg gac tga ctccgtgggc cgctgccctt 1081

Asn Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp

305 310

cctctcctga tgagtcacag gctgcggtgg gcgctgcggt cctggtgggg ccgtgcggtg 1141

agggccgcgc gctgggagcc gcatgccctg ggcccaggcc tgaccctggt accgaagctg 1201

tggacgttct cgccacactc aaccccatga gcttccagcc aaggatgccc tggccgattg 1261

gaaatgctgt aaaatgcaaa ctaagttatt atatttttt ttggtaaaaa agaaatgtcc 1321

ataggaaaca aaaaaaaaaa aaaaaaa 1348

<210> 2

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Arg Gly Ala Ala Arg Ala Ala Trp Gly Arg Ala Gly Gln Pro Trp
1 5 10 15

Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro Leu Leu
20 25 30

Leu Leu Leu Leu Ala Gly Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr Ser
35 40 45

Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala His
50 55 60

Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala Val
65 70 75 80

Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn
85 90 95

Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe Thr
100 105 110

Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg
115 120 125

Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys Phe
130 135 140

Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp
145 150 155 160

Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg His
165 170 175

Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser
180 185 190

Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val Arg

195 200 205

Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser Ala

210 215 220

Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe

225 230 235 240

Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg Thr

245 250 255

Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe Thr

260 265 270

Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe

275 280 285

Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu Asn

290 295 300

Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp

305 310

<210> 3

<211> 2468

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2468)

<223> mMTRNL cDNA

<220><221> CDS

<222> (200)..(1135)

<400> 3

agaggttcta ggggcagccg gcgcgcttct ctagttgcag cttgggcggc tcctgtggtg 60

ggcggctagg ggcgagccgg gatgggctat agacgcgcga cgtgatcagt tcgcacgcgg 120

acccacgcct cccatcgctc tgcctcaaga gcctattctg tgggtgcagg cacgcaccgg 180

acgcagaccc ggccggagc atg cgg ggt gcg gtg tgg gcg gcc cgg agg cgc 232

Met Arg Gly Ala Val Trp Ala Ala Arg Arg Arg

1 5 10

gcg ggg cag cag tgg cct cgg tcc ccg ggc cct ggg ccg ggt ccg ccc 280

```
Ala Gly Gln Gln Trp Pro Arg Ser Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Pro
            15                  20                  25
ccg ccg cca ccg ctg ctg ttg ctg cta cta ctg ctg ctg ggc ggc gcg        328

Pro Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Gly Ala
        30                  35                  40
agc gct cag tac tcc agc gac ctg tgc agc tgg aag ggg agt ggg ctc        376
Ser Ala Gln Tyr Ser Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu
    45                  50                  55
acc cga gag gca cgc agc aag gag gtg gag cag gtg tac ctg cgc tgc        424
Thr Arg Glu Ala Arg Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys

60                  65                  70                  75
tcc gca ggc tct gtg gag tgg atg tac cca act ggg gcg ctc att gtt        472
Ser Ala Gly Ser Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val
                80                  85                  90
aac cta cgg ccc aac acc ttc tca cct gcc cag aac ttg act gtg tgc        520
Asn Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys
            95                  100                 105

atc aag cct ttc agg gac tcc tct gga gcc aat att tat ttg gaa aaa        568
Ile Lys Pro Phe Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys
        110                 115                 120
act gga gaa cta aga ctg ttg gtg cgg gac atc aga ggt gag cct ggc        616
Thr Gly Glu Leu Arg Leu Leu Val Arg Asp Ile Arg Gly Glu Pro Gly
    125                 130                 135
caa gtg cag tgc ttc agc ctg gag cag gga ggc tta ttt gtg gag gcg        664

Gln Val Gln Cys Phe Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala
140                 145                 150                 155
aca ccc caa cag gac atc agc aga agg acc aca ggc ttc cag tat gag        712
Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu
                160                 165                 170
ctg atg agt ggg cag agg gga ctg gac ctg cac gtg ctg tct gcc ccc        760
```

```
Leu Met Ser Gly Gln Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro

            175                 180                 185

tgt cgg cct tgc agt gac act gag gtc ctc ctt gcc atc tgt acc agt        808
Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser
        190                 195                 200
gac ttt gtt gtc cga ggc ttc att gag gac gtc aca cat gta cca gaa        856
Asp Phe Val Val Arg Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu
    205                 210                 215

cag caa gtg tca gtc atc tac ctg cgg gtg aac agg ctt cac agg cag        904
Gln Gln Val Ser Val Ile Tyr Leu Arg Val Asn Arg Leu His Arg Gln
220                 225                 230                 235
aag agc agg gtc ttc cag cca gct cct gag gac agt ggc cac tgg ctg        952
Lys Ser Arg Val Phe Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu
                240                 245                 250
ggc cat gtc aca aca ctg ctg cag tgt gga gta cga cca ggg cat ggg       1000

Gly His Val Thr Thr Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly
            255                 260                 265
gaa ttc ctc ttc act gga cat gtg cac ttt ggg gag gca caa ctt gga       1048
Glu Phe Leu Phe Thr Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly
        270                 275                 280
tgt gcc cca cgc ttt agt gac ttt caa agg atg tac agg aaa gca gaa       1096
Cys Ala Pro Arg Phe Ser Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Lys Ala Glu

    285                 290                 295
gaa atg ggc ata aac ccc tgt gaa atc aat atg gag tga cttgcagggt        1145
Glu Met Gly Ile Asn Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu
300                 305                 310
gacacagtac tgttgtcctt cagatgagcc atgttttgtg ggctcagtcg ctctatcata     1205
tcctgataga gattgcagac tggtggcatg ggcccagcct ggtgctagaa ctgggaaggt     1265
acatgctgct ctgacccctt aggtcccagc caaggatgcc ctgacccatt ggaactgctg     1325
```

taaaatgcaa actaagttat tatatttttt ttgtaaaaga tgccttggtg tgccatttaa 1385

tagtgttttt acaaagttat tttcaggcat tggatttggc ctggtatatt ggtgggagct 1445

aggttatggt gtgcagtgat ggctatggct cagccttgtt attcctgtga tggaaatgta 1505

tggagcaaat actttctaat ttccccttca ttttattttc tattttaaaa gaccatcttt 1565

gccgttgaga acctttccag actgtatgga ggctgctccc attccaggga gtaaagacca 1625

ggatctgaga ctagtattac atccatctta acccatcaga tgggtacctg cattgaacct 1685

tctctgctca gctatggcct gctgtcccaa agacctttg ctctctggac agttccagat 1745

ggtgctgcct ggcttaaggg acttgttcct cccttgctcc taccaggcca ctgttgcttt 1805

ctgcatctgt cccactgaac cagtcttgtc ctttgaccct gagtttcccc aaatgcacac 1865

atcaaatccc tgaataccaa gggactaacc tacttaatgg cccatttctt cagagggtgt 1925

gggttttccc tatagtaaga aaatctccac aagttgaagc ttaaacagta ggctttcgtt 1985

catacagtcc tggaagccag aatgggtgtg agcagaatca catttcctcc ggagactcca 2045

ggagggactt tatagcttct ggtgactcca ggaatccttg gcttgtaaca atttcactct 2105

ggcattgctt tccctgccat gtgacttctg ccttgtatgt gagggcctgt atcaaatctc 2165

tgtcttggga ggatacagat cattgactta gggcccactc cggtgacctc accttcacct 2225

gaaatttact cgatttccat ttaggtcaga ggcaaaggct acaaaaaata tcaaatccgg 2285

agaaagattc aatggttagg cacttgctac tcttacaaag gacctgtgtt cgattcccat 2345

gttgggaact catgttaggt ggcttaaaat tgcctataac tacaattcca ggggatctag 2405

caacctcttc tcgccacaca caagcacaca cacacacaca cacacacaca cacaattaaa 2465

aac 2468

<210> 4

<211> 311

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Arg Gly Ala Val Trp Ala Ala Arg Arg Arg Ala Gly Gln Gln Trp
1 5 10 15

Pro Arg Ser Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu
20 25 30

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Gly Ala Ser Ala Gln Tyr Ser
35 40 45

Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg Glu Ala Arg

50 55 60

Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala Gly Ser Val
65 70 75 80
Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn
85 90 95
Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Arg
100 105 110
Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg
115 120 125

Leu Leu Val Arg Asp Ile Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val Gln Cys Phe
130 135 140
Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp
145 150 155 160
Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met Ser Gly Gln
165 170 175
Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser
180 185 190

Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe Val Val Arg
195 200 205
Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln Val Ser Val
210 215 220
Ile Tyr Leu Arg Val Asn Arg Leu His Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe
225 230 235 240
Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His Val Thr Thr
245 250 255

Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe Leu Phe Thr
260 265 270
Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe
275 280 285
Ser Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Met Gly Ile Asn
290 295 300

Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu

305 310

<210> 5

<211> 1380

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1380)

<223> rMTRNL cDNA

<220><221> CDS

<222> (197)..(1132)

<400> 5

ggcagccggc gcgcttctct ggttgcagct tgggcggctg gggcggctcc tatggtgggc 60

ggccaggggc tagacgggat ggcctgtaga cgcgcgacgt gatcagctcg cacgcggacc 120

cacgcctccc gcagcactgc ctcaacagtc tattctgtgg gtgcaggcac gcaccggtct 180

cagaccctgc cggagc atg cgg ggt gtg gtg tgg gcg gcc cgg agg cgc gcg 232

Met Arg Gly Val Val Trp Ala Ala Arg Arg Arg Ala

1 5 10

ggg cag cag tgg cct cgg tcc ccg ggc cct ggg ccg ggt ccg ccc ccg 280

Gly Gln Gln Trp Pro Arg Ser Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Pro Pro

15 20 25

ccg cca ccg ctg ctg ttg ctg cta ctg ctg ctg ctg ggc ggc gcg agc 328

Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Gly Ala Ser

30 35 40

gcg cag tac tcc agc gac ctg tgc agc tgg aag ggg agt ggg ctc acc 376

Ala Gln Tyr Ser Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr

45 50 55 60

cgg gag gca cac agc aag gag gtg gag cag gtg tac ctg cgc tgc tca 424

Arg Glu Ala His Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser

65 70 75

gca ggc tct gtg gaa tgg atg tac cca acc ggg gcg ctc att gtt aac 472

```
Ala Gly Ser Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn

            80                  85                  90

cta cgg ccc aac acc ttc tca cct gcc cag aac ttg act gtg tgc atc        520
Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile
        95                  100                 105
aag cct ttc agg gac tcc tct ggg gcc aat att tat ttg gaa aaa act        568
Lys Pro Phe Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr
    110                 115                 120

gga gaa cta aga ctg ttg gtg cgg gat gtc aga ggc gaa cct ggc caa        616
Gly Glu Leu Arg Leu Leu Val Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Gly Gln
125                 130                 135                 140
gtg cag tgc ttc agc cta gag cag gga ggc tta ttt gtg gag gcc aca        664
Val Gln Cys Phe Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr
                145                 150                 155
ccc cag cag gac atc agc aga agg acc aca ggc ttc cag tat gag ctg        712

Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu
            160                 165                 170
atg agt ggg cag agg gga ctg gac ctg cac gtg ctc tct gcc ccc tgt        760
Met Ser Gly Gln Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys
        175                 180                 185
cga cct tgc agc gac act gag gtc ctc ctt gcc atc tgc acc agt gac        808
Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp

    190                 195                 200
ttt gtt gtc cga ggc ttc atc gag gat gtc acc cat gta cca gaa cag        856
Phe Val Val Arg Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln
205                 210                 215                 220
caa gtg tca gtc att cac cta cgg gtg agc agg ctc cac agg cag aag        904
Gln Val Ser Val Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu His Arg Gln Lys
                225                 230                 235
```

agc agg gtc ttc cag cca gct cct gag gac agt ggc cac tgg ctg ggc 952
Ser Arg Val Phe Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly
240 245 250
cat gtc aca aca ctg ttg cag tgt gga gta cga cca ggg cat gga gaa 1000
His Val Thr Thr Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu
255 260 265
ttc ctc ttc act gga cat gtg cac ttt ggg gag gca caa ctt gga tgt 1048

Phe Leu Phe Thr Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys
270 275 280
gcc cca cgc ttt agt gac ttt caa aag atg tac agg aaa gca gaa gaa 1096
Ala Pro Arg Phe Ser Asp Phe Gln Lys Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu
285 290 295 300
agg ggc ata aac cct tgt gaa ata aat atg gag tga cttgcagggt 1142
Arg Gly Ile Asn Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu

305 310
gacaccgtac tgctgtcctt cagatgagcc atggctcagt tgctctatca aatcccgata 1202
gagattgcag actggtggca tgagccccgc ctggtgcttg aactgggaag ggaggtacat 1262
gctgctctga ccccttaggt cccattcaag gatgccctga cccattggaa atgttgtaaa 1322
atgcaaacta agttattata ttttttttgt aaaagaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaa 1380
<210> 6
<211> 311
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 6
Met Arg Gly Val Val Trp Ala Ala Arg Arg Arg Ala Gly Gln Gln Trp

1 5 10 15
Pro Arg Ser Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu
20 25 30
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Gly Ala Ser Ala Gln Tyr Ser
35 40 45
Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg Glu Ala His
50 55 60

Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala Gly Ser Val

65 70 75 80

Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn

85 90 95

Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Arg

100 105 110

Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg

115 120 125

Leu Leu Val Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val Gln Cys Phe

130 135 140

Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp

145 150 155 160

Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met Ser Gly Gln

165 170 175

Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser

180 185 190

Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe Val Val Arg

195 200 205

Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln Val Ser Val

210 215 220

Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu His Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe

225 230 235 240

Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His Val Thr Thr

245 250 255

Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe Leu Phe Thr

260 265 270

Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe

275 280 285

Ser Asp Phe Gln Lys Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Arg Gly Ile Asn

290 295 300

Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu

305 310

<210> 7

<211> 266

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(266)

<223> hMTRNL mature protein

<400> 7

Gln Tyr Ser Ser Asp Arg Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His
1 5 10 15

Glu Ala His Arg Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu
35 40 45

Arg Pro Asn Thr Phe Ser Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg
50 55 60

Ser Phe Thr Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly
65 70 75 80

Glu Leu Arg Leu Leu Val Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val
85 90 95

Gln Cys Phe Gly Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro
100 105 110

Gln Gln Asp Ile Gly Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val
115 120 125

Arg Arg His Arg Ala Ser Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg
130 135 140

Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe
145 150 155 160

Ala Val Arg Gly Ser Ile Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln
165 170 175

Asp Ser Ala Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser

180 185 190

Arg Val Phe Glu Pro Val Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg
195 200 205
Val Arg Thr Leu Leu Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe
210 215 220
Leu Phe Thr Gly His Met His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala
225 230 235 240
Pro Arg Phe Lys Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg
245 250 255

Gly Leu Asn Pro Cys Glu Val Gly Thr Asp
260 265

<210> 8
<211> 266
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(266)
<223> mMTRNL mature protein
<400> 8
Gln Tyr Ser Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg
1 5 10 15
Glu Ala Arg Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala
20 25 30
Gly Ser Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu

35 40 45
Arg Pro Asn Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys
50 55 60
Pro Phe Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly
65 70 75 80
Glu Leu Arg Leu Leu Val Arg Asp Ile Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val
85 90 95

Gln Cys Phe Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro

100 105 110

Gln Gln Asp Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met

115 120 125

Ser Gly Gln Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg

130 135 140

Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe

145 150 155 160

Val Val Arg Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln

165 170 175

Val Ser Val Ile Tyr Leu Arg Val Asn Arg Leu His Arg Gln Lys Ser

180 185 190

Arg Val Phe Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His

195 200 205

Val Thr Thr Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe

210 215 220

Leu Phe Thr Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala

225 230 235 240

Pro Arg Phe Ser Asp Phe Gln Arg Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Met

245 250 255

Gly Ile Asn Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu

260 265

<210> 9

<211> 266

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(266)

<223> rMTRNL mature protein

<400> 9

Gln Tyr Ser Ser Asp Leu Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg

1 5 10 15

Glu Ala His Ser Lys Glu Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala
20 25 30
Gly Ser Val Glu Trp Met Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu
35 40 45
Arg Pro Asn Thr Phe Ser Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys
50 55 60
Pro Phe Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly
65 70 75 80

Glu Leu Arg Leu Leu Val Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val
85 90 95
Gln Cys Phe Ser Leu Glu Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro
100 105 110
Gln Gln Asp Ile Ser Arg Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met
115 120 125
Ser Gly Gln Arg Gly Leu Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg
130 135 140

Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe
145 150 155 160
Val Val Arg Gly Phe Ile Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln
165 170 175
Val Ser Val Ile His Leu Arg Val Ser Arg Leu His Arg Gln Lys Ser
180 185 190
Arg Val Phe Gln Pro Ala Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His
195 200 205

Val Thr Thr Leu Leu Gln Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe
210 215 220
Leu Phe Thr Gly His Val His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala
225 230 235 240
Pro Arg Phe Ser Asp Phe Gln Lys Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Arg
245 250 255

Gly Ile Asn Pro Cys Glu Ile Asn Met Glu
260 265

<210> 10

<211> 255

<212>
PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(255)

<223> hMTRNL core fragment

<400> 10

Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala His Arg Lys Glu
1 5 10 15

Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ala Ala Gly Ala Val Glu Trp Met
20 25 30

Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser
35 40 45

Pro Ala Arg His Leu Thr Val Cys Ile Arg Ser Phe Thr Asp Ser Ser
50 55 60

Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg Leu Leu Val
65 70 75 80

Pro Asp Gly Asp Gly Arg Pro Gly Arg Val Gln Cys Phe Gly Leu Glu
85 90 95

Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Gly Arg
100 105 110

Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Val Arg Arg His Arg Ala Ser
115 120 125

Asp Leu His Glu Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu
130 135 140

Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Ala Val Arg Gly Ser Ile
145 150 155 160

Gln Gln Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Asp Ser Ala Ile His Leu

165 170 175

Arg Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe Glu Pro Val
180 185 190
Pro Glu Gly Asp Gly His Trp Gln Gly Arg Val Arg Thr Leu Leu Glu
195 200 205
Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Asp Phe Leu Phe Thr Gly His Met
210 215 220
His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Lys Asp Phe
225 230 235 240

Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Gln Glu Arg Gly Leu Asn Pro Cys
245 250 255

<210> 11
<211> 255
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(255)
<223> mMTRNL core fragment
<400> 11
Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg Glu Ala Arg Ser Lys Glu
1 5 10 15
Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala Gly Ser Val Glu Trp Met
20 25 30

Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser
35 40 45
Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Arg Asp Ser Ser
50 55 60
Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg Leu Leu Val
65 70 75 80
Arg Asp Ile Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val Gln Cys Phe Ser Leu Glu
85 90 95

Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg
100 105 110

Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met Ser Gly Gln Arg Gly Leu
115 120 125

Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu
130 135 140

Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe Val Val Arg Gly Phe Ile
145 150 155 160

Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln Val Ser Val Ile Tyr Leu
165 170 175

Arg Val Asn Arg Leu His Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe Gln Pro Ala
180 185 190

Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His Val Thr Thr Leu Leu Gln
195 200 205

Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe Leu Phe Thr Gly His Val
210 215 220

His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Ser Asp Phe
225 230 235 240

Gln Arg Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Met Gly Ile Asn Pro Cys
245 250 255

<210> 12

<211> 255

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(255)

<223> rMTRNL core fragment

<400> 12

Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr Arg Glu Ala His Ser Lys Glu
1 5 10 15

Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala Gly Ser Val Glu Trp Met
20 25 30

Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser
35 40 45
Pro Ala Gln Asn Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Arg Asp Ser Ser
50 55 60
Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Arg Leu Leu Val
65 70 75 80

Arg Asp Val Arg Gly Glu Pro Gly Gln Val Gln Cys Phe Ser Leu Glu
85 90 95
Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg
100 105 110
Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met Ser Gly Gln Arg Gly Leu
115 120 125
Asp Leu His Val Leu Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu
130 135 140

Val Leu Leu Ala Ile Cys Thr Ser Asp Phe Val Val Arg Gly Phe Ile
145 150 155 160
Glu Asp Val Thr His Val Pro Glu Gln Gln Val Ser Val Ile His Leu
165 170 175
Arg Val Ser Arg Leu His Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe Gln Pro Ala
180 185 190
Pro Glu Asp Ser Gly His Trp Leu Gly His Val Thr Thr Leu Leu Gln
195 200 205

Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe Leu Phe Thr Gly His Val
210 215 220
His Phe Gly Glu Ala Gln Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Ser Asp Phe
225 230 235 240
Gln Lys Met Tyr Arg Lys Ala Glu Glu Arg Gly Ile Asn Pro Cys
245 250 255

<210> 13
<211> 936
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(936)

<223> hMTRNL open reading frame

<400> 13

atgcggggcg cggcgcgggc ggcctggggg cgcgcggggc agccgtggcc gcgacccccc 60

gccccgggcc cgcccccgcc gccgctcccg ctgctgctcc tgctcctggc cgggctgctg 120

ggcggcgcgg gcgcgcagta ctccagcgac cggtgcagct ggaaggggag cgggctgacg 180

cacgaggcac acaggaagga ggtggagcag gtgtatctgc gctgtgcggc gggtgccgtg 240

gagtggatgt acccaacagg tgctctcatc gttaacctgc ggcccaacac cttctcgcct 300

gcccggcacc tgaccgtgtg catcaggtcc ttcacggact cctcgggggc caatatttat 360

ttggaaaaaa ctggagaact gagactgctg gtaccggacg gggacggcag gcccggccgg 420

gtgcagtgtt ttggcctgga gcagggcggc ctgttcgtgg aggccacgcc gcagcaggat 480

atcggccgga ggaccacagg cttccagtac gagctggtta ggaggcacag ggcgtcggac 540

ctgcacgagc tgtctgcgcc gtgccgtccc tgcagtgaca ccgaggtgct cctagccgtc 600

tgcaccagcg acttcgccgt tcgaggctcc atccagcaag ttacccacga gcctgagcgg 660

caggactcag ccatccacct gcgcgtgagc agactctatc ggcagaaaag cagggtcttc 720

gagccggtgc ccgagggtga cggccactgg caggggcgcg tcaggacgct gctggagtgt 780

ggcgtgcggc cggggcatgg cgacttcctc ttcactggcc acatgcactt cggggaggcg 840

cggctcggct gtgccccacg cttcaaggac ttccagagga tgtacaggga tgcccaggag 900

agggggctga acccttgtga ggttggcacg gactga 936

<210> 14

<211> 936

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(936)

<223> mMTRNL open reading frame

<400> 14

atgcggggtg cggtgtgggc ggcccggagg cgcgcggggc agcagtggcc tcggtccccg 60

ggccctgggc cgggtccgcc cccgccgcca ccgctgctgt tgctgctact actgctgctg 120

ggcggcgcga gcgctcagta ctccagcgac ctgtgcagct ggaaggggag tgggctcacc 180

cgagaggcac gcagcaagga ggtggagcag gtgtacctgc gctgctccgc aggctctgtg 240

gagtggatgt acccaactgg ggcgctcatt gttaacctac ggcccaacac cttctcacct 300

gcccagaact tgactgtgtg catcaagcct ttcagggact cctctggagc caatatttat 360

ttggaaaaaa ctggagaact aagactgttg gtgcgggaca tcagaggtga gcctggccaa 420

gtgcagtgct tcagcctgga gcagggaggc ttatttgtgg aggcgacacc ccaacaggac 480

atcagcagaa ggaccacagg cttccagtat gagctgatga gtgggcagag gggactggac 540

ctgcacgtgc tgtctgcccc ctgtcggcct tgcagtgaca ctgaggtcct ccttgccatc 600

tgtaccagtg actttgttgt ccgaggcttc attgaggacg tcacacatgt accagaacag 660

caagtgtcag tcatctacct gcgggtgaac aggcttcaca ggcagaagag cagggtcttc 720

cagccagctc ctgaggacag tggccactgg ctgggccatg tcacaacact gctgcagtgt 780

ggagtacgac cagggcatgg ggaattcctc ttcactggac atgtgcactt tggggaggca 840

caacttggat gtgccccacg ctttagtgac tttcaaagga tgtacaggaa agcagaagaa 900

atgggcataa acccctgtga aatcaatatg gagtga 936

<210> 15

<211> 936

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(936)

<223> rMTRNL open reading frame

<400> 15

atgcggggtg tggtgtgggc ggcccggagg cgcgcggggc agcagtggcc tcggtccccg 60

ggccctgggc cgggtccgcc cccgccgcca ccgctgctgt tgctgctact gctgctgctg 120

ggcggcgcga gcgcgcagta ctccagcgac ctgtgcagct ggaaggggag tgggctcacc 180

cgggaggcac acagcaagga ggtggagcag gtgtacctgc gctgctcagc aggctctgtg 240

gaatggatgt acccaaccgg ggcgctcatt gttaacctac ggcccaacac cttctcacct 300

gcccagaact tgactgtgtg catcaagcct ttcagggact cctctggggc caatatttat 360

ttggaaaaaa ctggagaact aagactgttg gtgcgggatg tcagaggcga acctggccaa 420

gtgcagtgct tcagcctaga gcagggaggc ttatttgtgg aggccacacc ccagcaggac 480

atcagcagaa ggaccacagg cttccagtat gagctgatga gtgggcagag gggactggac 540

ctgcacgtgc tctctgcccc ctgtcgacct tgcagcgaca ctgaggtcct ccttgccatc 600

tgcaccagtg actttgttgt ccgaggcttc atcgaggatg tcacccatgt accagaacag 660

caagtgtcag tcattcacct acgggtgagc aggctccaca ggcagaagag cagggtcttc 720

cagccagctc ctgaggacag tggccactgg ctgggccatg tcacaacact gttgcagtgt 780

ggagtacgac cagggcatgg agaattcctc ttcactggac atgtgcactt tggggaggca 840

caacttggat gtgccccacg ctttagtgac tttcaaaaga tgtacaggaa agcagaagaa 900

aggggcataa acccttgtga ataaaatatg gagtga 936

<210> 16

<211> 801

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(801)

<223> hMTRNL mature CDS

<400> 16

cagtactcca gcgaccggtg cagctggaag gggagcgggc tgacgcacga ggcacacagg 60

aaggaggtgg agcaggtgta tctgcgctgt gcggcgggtg ccgtggagtg gatgtaccca 120

acaggtgctc tcatcgttaa cctgcggccc aacaccttct cgcctgcccg gcacctgacc 180

gtgtgcatca ggtccttcac ggactcctcg ggggccaata tttatttgga aaaaactgga 240

gaactgagac tgctggtacc ggacggggac ggcaggcccg gccgggtgca gtgttttggc 300

ctggagcagg gcggcctgtt cgtggaggcc acgccgcagc aggatatcgg ccggaggacc 360

acaggcttcc agtacgagct ggttaggagg cacagggcgt cggacctgca cgagctgtct 420

gcgccgtgcc gtccctgcag tgacaccgag gtgctcctag ccgtctgcac cagcgacttc 480

gccgttcgag gctccatcca gcaagttacc cacgagcctg agcggcagga ctcagccatc 540

cacctgcgcg tgagcagact ctatcggcag aaaagcaggg tcttcgagcc ggtgcccgag 600

ggtgacggcc actggcaggg gcgcgtcagg acgctgctgg agtgtggcgt gcggccgggg 660

catggcgact tcctcttcac tggccacatg cacttcgggg aggcgcggct cggctgtgcc 720

ccacgcttca aggacttcca gaggatgtac agggatgccc aggagagggg gctgaaccct 780

tgtgaggttg gcacggactg a 801

<210> 17

<211> 801

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(801)

<223> mMTRNL mature CDS

<400> 17

cagtactcca gcgacctgtg cagctggaag gggagtgggc tcacccgaga ggcacgcagc 60

aaggaggtgg agcaggtgta cctgcgctgc tccgcaggct ctgtggagtg gatgtaccca 120

actggggcgc tcattgttaa cctacggccc aacaccttct cacctgccca gaacttgact 180

gtgtgcatca agcctttcag ggactcctct ggagccaata tttatttgga aaaaactgga 240

gaactaagac tgttggtgcg ggacatcaga ggtgagcctg gccaagtgca gtgcttcagc 300

ctggagcagg gaggcttatt tgtggaggcg acaccccaac aggacatcag cagaaggacc 360

acaggcttcc agtatgagct gatgagtggg cagaggggac tggacctgca cgtgctgtct 420

gccccctgtc ggccttgcag tgacactgag gtcctccttg ccatctgtac cagtgacttt 480

gttgtccgag gcttcattga ggacgtcaca catgtaccag aacagcaagt gtcagtcatc 540

tacctgcggg tgaacaggct tcacaggcag aagagcaggg tcttccagcc agctcctgag 600

gacagtggcc actggctggg ccatgtcaca acactgctgc agtgtggagt acgaccaggg 660

catggggaat tcctcttcac tggacatgtg cactttgggg aggcacaact tggatgtgcc 720

ccacgcttta gtgactttca aaggatgtac aggaaagcag aagaaatggg cataaacccc 780

tgtgaaatca atatggagtg a 801

<210> 18

<211> 801

<212> DNA

<213> Rattus norvegicus

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(801)

<223> rMTRNL mature CDS

<400> 18

cagtactcca gcgacctgtg cagctggaag gggagtgggc tcacccggga ggcacacagc 60

aaggaggtgg agcaggtgta cctgcgctgc tcagcaggct ctgtggaatg gatgtaccca 120

accggggcgc tcattgttaa cctacggccc aacaccttct cacctgccca gaacttgact 180

gtgtgcatca agcctttcag ggactcctct ggggccaata tttatttgga aaaaactgga 240

gaactaagac tgttggtgcg ggatgtcaga ggcgaacctg gccaagtgca gtgcttcagc 300

ctagagcagg gaggcttatt tgtggaggcc acaccccagc aggacatcag cagaaggacc 360

acaggcttcc agtatgagct gatgagtggg cagaggggac tggacctgca cgtgctctct 420

gccccctgtc gaccttgcag cgacactgag gtcctccttg ccatctgcac cagtgacttt 480

gttgtccgag gcttcatcga ggatgtcacc catgtaccag aacagcaagt gtcagtcatt 540

cacctacggg tgagcaggct ccacaggcag aagagcaggg tcttccagcc agctcctgag 600

gacagtggcc actggctggg ccatgtcaca acactgttgc agtgtggagt acgaccaggg 660

catggagaat tcctcttcac tggacatgtg cactttgggg aggcacaact tggatgtgcc 720

ccacgcttta gtgactttca aaagatgtac aggaaagcag aagaaagggg cataaaccct 780

tgtgaaataa atatggagtg a 801

<210> 19

<211> 309

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(42)

<220><221> mat_peptide

<222> (43)..(309)

<400> 19

Met Arg Gly Ala Thr Arg Ala Ala Gly Gly Arg Ala Gly Gln Leu Trp
-40 -35 -30

Pro Arg Pro Pro Ala Pro Gly Pro Gly Pro Pro Pro Leu Leu Leu Leu
-25 -20 -15

Leu Ala Val Leu Leu Gly Gly Ala Gly Ala Gln Tyr Ser Ser Asp Leu
-10 -5 -1 1 5

Cys Ser Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ala His Arg Lys Glu
10 15 20

Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Ala Gly Thr Val Glu Trp Met
25 30 35

Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Phe Ser
40 45 50

Pro Ser Arg Asn Leu Thr Leu Cys Ile Lys Pro Leu Arg Gly Ser Ser
55 60 65 70

Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Lys Leu Leu Val

75 80 85

Arg Asp Gly Asp Leu Gly Pro Gly Gln Ala Pro Cys Phe Gly Phe Glu

90 95 100

Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg

105 110 115

Arg Thr Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Thr Ser Arg Arg Thr Gly Pro

120 125 130

Asp Leu His Ala Leu Leu Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser His Thr Glu

135 140 145 150

Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Val Val Arg Gly Ser Ile

155 160 165

Gln Lys Val Thr His Glu Pro Glu Arg Gln Glu Ser Ala Ile His Leu

170 175 180

Asn Val Ser Arg Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Val Phe Arg Pro Ala

185 190 195

Pro Glu Gly Glu Gly Gly Gly Trp Arg Gly Arg Val Ser Thr Leu Leu

200 205 210

Glu Cys Gly Val Arg Pro Gly His Gly Glu Phe Leu Phe Thr Gly His

215 220 225 230

Met His Phe Gly Glu Ala Trp Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Lys Asp

235 240 245

Phe Gln Arg Met Tyr Arg Asp Ala Glu Glu Arg Gly Leu Asn Pro Cys

250 255 260

Glu Met Gly Thr Glu

265

<210> 20

<211> 292

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(26)

<220><221> mat_peptide

<222> (27)..(292)

<400> 20

Met Arg Ser Ala Pro Ala Ala Gly Leu Leu Pro Leu Leu Leu Gly Leu
-25 -20 -15

Arg Leu Leu Leu Gly Gly Gly Ala Glu Ala Gln Tyr Ser Ser Asp Leu

-10 -5 -1 1 5

Cys Asn Trp Lys Gly Ser Gly Leu Thr His Glu Ser His Lys Lys Asp
10 15 20

Val Glu Gln Val Tyr Leu Arg Cys Ser Glu Gly Ser Ile Glu Trp Met
25 30 35

Tyr Pro Thr Gly Ala Leu Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Ser Pro
40 45 50

Ala Ser Tyr Lys His Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Lys Asp Ser

55 60 65 70

Ala Gly Ala Asn Ile Tyr Leu Glu Lys Thr Gly Glu Leu Lys Leu Leu
75 80 85

Val Arg Asp Gly Glu Arg Ser Pro Ser Lys Val Tyr Cys Phe Gly Tyr
90 95 100

Asp Gln Gly Gly Leu Phe Val Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser
105 110 115

Arg Lys Ile Thr Gly Phe Gln Tyr Glu Leu Met Ser Arg Gly Ile Ala

120 125 130

Ser Asp Leu His Thr Val Ser Ala Pro Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr
135 140 145 150

Glu Val Leu Leu Ala Val Cys Thr Ser Asp Phe Val Ile Arg Gly Ser
155 160 165

Ile Gln Asp Val Thr Asn Glu Ala Glu Glu Gln Glu Ser Val Ile His
170 175 180

Val Gly Val Asn Lys Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Lys Val Phe Gln Leu

185 190 195

Thr Gly Glu Ser Gly Asn Trp Arg Gly Gln Ile Lys Thr Leu Leu Glu

200 205 210

Cys Gly Val Arg Pro Gly Asp Gly Asp Phe Leu Phe Thr Gly Arg Met

215 220 225 230

His Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Lys Asp Phe

235 240 245

Gln Arg Met Tyr Lys Glu Ala Lys Asp Lys Gly Leu Asn Pro Cys Glu

250 255 260

Ile Gly Pro Asp

265

<210> 21

<211> 286

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(21)

<220><221> mat_peptide

<222> (22)..(286)

<400> 21

Met Leu Arg Arg Val Leu Leu Ser Phe Phe Met Val Ile Leu Met Asp

-20 -15 -10

Arg Gly Thr Ser Gln Gln Tyr Ser Ser Asp Met Cys Asn Trp Lys Gly

-5 -1 1 5 10

Ser Gly Leu Thr His Glu Gly His Thr Lys Asp Val Glu Gln Val Tyr

15 20 25

Leu Arg Cys Ser Glu Gly Ser Val Glu Trp Leu Tyr Pro Thr Gly Ala

30 35 40

Met Ile Ile Asn Leu Arg Pro Asn Thr Leu Thr Ser Ala Tyr Lys His

45 50 55

Leu Thr Val Cys Ile Lys Pro Phe Lys Asp Ser Lys Gly Ala Asn Ile

60 65 70 75

Tyr Ser Glu Lys Thr Gly Glu Leu Lys Leu Val Val Pro Asp Gly Glu

80 85 90

Asn Asn Pro His Lys Val Tyr Cys Phe Gly Leu Asp Gln Arg Gly Leu
95 100 105
Tyr Ile Glu Ala Thr Pro Gln Gln Asp Ile Ser Arg Lys Ile Thr Gly
110 115 120
Phe Gln Tyr Glu Leu Ile Ser Gln Arg Thr Leu Ser Asp Leu His Thr
125 130 135

Val Ser Asp Pro Cys Arg Pro Cys Ser Asp Thr Glu Val Leu Leu Ala
140 145 150 155
Val Cys Ile Ser Asp Phe Val Val Lys Gly Thr Ile Gly Thr Val Thr
160 165 170
Asn Asp Glu Glu Leu Gln Glu Ser Leu Ile Gly Val Thr Val Asp Lys
175 180 185
Leu Tyr Arg Gln Lys Ser Lys Ile Phe Leu Pro Lys Glu Asn Gly Gly
190 195 200

Trp Glu Gly Thr Ile Arg Thr Pro Arg Glu Cys Gly Val Lys Ala Gly
205 210 215
Ser Gly Ser Phe Leu Phe Thr Gly Arg Met His Phe Gly Glu Pro Arg
220 225 230 235
Leu Gly Cys Thr Pro Arg Tyr Ser Asp Phe Thr Arg Ile Tyr Leu Glu
240 245 250
Ala Lys Lys Gln Gly Leu Asn Pro Cys Glu Ile Ser Thr Asp
255 260 265

<210> 22
<211> 286
<212> PRT
<213> Danio rerio
<220><221> SIGNAL
<222> (1)..(21)
<220><221> mat_peptide
<222> (22)..(286)
<400> 22
Met Leu Ser Pro Phe Leu Ala Tyr Leu Leu Ser Val Val Leu Leu Cys

```
    -20                 -15                 -10
Arg Ile Ala Arg Ser Gln Tyr Ser Ser Asp Gln Cys Ser Trp Arg Gly
-5              -1  1               5                   10
Ser Gly Leu Thr His Glu Gly His Thr Arg Gly Val Glu Gln Val Tyr
            15                  20                  25

Leu Arg Cys Ala Gln Gly Phe Leu Glu Trp Leu Tyr Pro Thr Gly Ala
        30                  35                  40
Ile Ile Val Asn Leu Arg Pro Asn Thr Leu Ser Pro Ala Ala Ser Leu
    45                  50                  55
Leu Ser Val Cys Ile Lys Pro Ser Lys Glu Ser Ser Gly Thr His Ile
60                  65                  70                  75
Tyr Leu Asp Arg Leu Gly Lys Leu Arg Leu Leu Leu Ser Glu Gly Asp
                80                  85                  90

Gln Ala Glu Gly Lys Val His Cys Phe Asn Ile Gln Asp Gly Ala Leu
            95                  100                 105
Phe Ile Glu Ala Val Pro Gln Arg Asp Ile Ser Arg Lys Ile Thr Ala
        110                 115                 120
Phe Gln Tyr Glu Leu Val Asn His Arg Pro Gly Ala Asp Pro Gln Ser
    125                 130                 135
Leu Ser Ala Pro Cys Gln Pro Cys Thr Asp Ala Glu Val Leu Leu Ala
140                 145                 150                 155

Val Cys Thr Ser Asp Phe Val Ala Arg Gly Arg Ile Leu Gly Val Ser
                160                 165                 170
Glu Glu Asp Glu Gln Thr Ser Val Thr Val Ser Leu Ser His Leu Tyr
            175                 180                 185
Arg Gln Lys Thr Gln Val Phe Val Ser Gly Gly Gly Arg Ala Lys Arg
        190                 195                 200
Trp Thr Gly Phe Val Lys Met Ser Arg Gln Cys Gly Val Lys Pro Gly
    205                 210                 215

Asp Gly Glu Phe Leu Phe Thr Gly Thr Val Arg Phe Gly Glu Ala Trp
220                 225                 230                 235
```

Leu Ser Cys Ala Pro Arg Tyr Lys Asp Phe Leu Arg Val Tyr Gln Asp
240 245 250

Ala Arg Gln Gln Gly Thr Asn Pro Cys His Leu Glu Thr Asp
255 260 265

<210> 23

<211> 293

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(23)

<220><221> mat_peptide

<222> (24)..(293)

<400> 23

Met Gly Phe Pro Ala Ala Ala Leu Leu Cys Ala Leu Cys Cys Gly Leu
-20 -15 -10

Leu Ala Pro Ala Ala Arg Ala Gly Tyr Ser Glu Glu Arg Cys Ser Trp
-5 -1 1 5

Arg Gly Ser Gly Leu Thr Gln Glu Pro Gly Ser Val Gly Gln Leu Ala
10 15 20 25

Leu Ala Cys Ala Glu Gly Ala Val Glu Trp Leu Tyr Pro Ala Gly Ala
30 35 40

Leu Arg Leu Thr Leu Gly Gly Pro Asp Pro Arg Ala Arg Pro Gly Ile
45 50 55

Ala Cys Leu Arg Pro Val Arg Pro Phe Ala Gly Ala Gln Val Phe Ala
60 65 70

Glu Arg Ala Gly Gly Ala Leu Glu Leu Leu Leu Ala Glu Gly Pro Gly
75 80 85

Pro Ala Gly Gly Arg Cys Val Arg Trp Gly Pro Arg Glu Arg Arg Ala
90 95 100 105

Leu Phe Leu Gln Ala Thr Pro His Gln Asp Ile Ser Arg Arg Val Ala
110 115 120

Ala Phe Arg Phe Glu Leu Arg Glu Asp Gly Arg Pro Glu Leu Pro Pro

125 130 135

Gln Ala His Gly Leu Gly Val Asp Gly Ala Cys Arg Pro Cys Ser Asp

140 145 150

Ala Glu Leu Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asp Phe Val Ile His Gly

155 160 165

Ile Ile His Gly Val Thr His Asp Val Glu Leu Gln Glu Ser Val Ile

170 175 180 185

Thr Val Val Ala Ala Arg Val Leu Arg Gln Thr Pro Pro Leu Phe Gln

190 195 200

Ala Gly Arg Ser Gly Asp Gln Gly Leu Thr Ser Ile Arg Thr Pro Leu

205 210 215

Arg Cys Gly Val His Pro Gly Pro Gly Thr Phe Leu Phe Met Gly Trp

220 225 230

Ser Arg Phe Gly Glu Ala Arg Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Gln Glu

235 240 245

Phe Arg Arg Ala Tyr Glu Ala Ala Arg Ala Ala His Leu His Pro Cys

250 255 260 265

Glu Val Ala Leu His

270

<210> 24

<211> 291

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(21)

<220><221> mat_peptide

<222> (22)..(291)

<400> 24

Met Leu Val Ala Thr Leu Leu Cys Ala Leu Cys Cys Gly Leu Leu Ala

-20 -15 -10

Ala Ser Ala His Ala Gly Tyr Ser Glu Asp Arg Cys Ser Trp Arg Gly

-5 -1 1 5 10

Ser Gly Leu Thr Gln Glu Pro Gly Ser Val Gly Gln Leu Thr Leu Asp

15 20 25

Cys Thr Glu Gly Ala Ile Glu Trp Leu Tyr Pro Ala Gly Ala Leu Arg

30 35 40

Leu Thr Leu Gly Gly Pro Asp Pro Gly Thr Arg Pro Ser Ile Val Cys

45 50 55

Leu Arg Pro Glu Arg Pro Phe Ala Gly Ala Gln Val Phe Ala Glu Arg

60 65 70 75

Met Thr Gly Asn Leu Glu Leu Leu Leu Ala Glu Gly Pro Asp Leu Ala

80 85 90

Gly Gly Arg Cys Met Arg Trp Gly Pro Arg Glu Arg Arg Ala Leu Phe

95 100 105

Leu Gln Ala Thr Pro His Arg Asp Ile Ser Arg Arg Val Ala Ala Phe

110 115 120

Arg Phe Glu Leu His Glu Asp Gln Arg Ala Glu Met Ser Pro Gln Ala

125 130 135

Gln Gly Leu Gly Val Asp Gly Ala Cys Arg Pro Cys Ser Asp Ala Glu

140 145 150 155

Leu Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Asp Phe Val Ile His Gly Thr Ile

160 165 170

His Gly Val Ala His Asp Thr Glu Leu Gln Glu Ser Val Ile Thr Val

175 180 185

Val Val Ala Arg Val Ile Arg Gln Thr Leu Pro Leu Phe Lys Glu Gly

190 195 200

Ser Ser Glu Gly Gln Gly Arg Ala Ser Ile Arg Thr Leu Leu Arg Cys

205 210 215

Gly Val Arg Pro Gly Pro Gly Ser Phe Leu Phe Met Gly Trp Ser Arg

220 225 230 235

Phe Gly Glu Ala Trp Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Gln Glu Phe Ser

240 245 250

Arg Val Tyr Ser Ala Ala Leu Thr Thr His Leu Asn Pro Cys Glu Met

255 260 265

Ala Leu Asp

270

<210> 25

<211> 291

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220><221> SIGNAL

<222> (1)..(21)

<220><221> mat_peptide

<222> (22)..(291)

<400> 25

Met Leu Val Ala Ala Leu Leu Cys Ala Leu Cys Cys Gly Leu Leu Ala

-20 -15 -10

Ala Ser Ala Arg Ala Gly Tyr Ser Glu Asp Arg Cys Ser Trp Arg Gly

-5 -1 1 5 10

Ser Gly Leu Thr Gln Glu Pro Gly Ser Val Gly Gln Leu Thr Leu Asp

15 20 25

Cys Thr Glu Gly Ala Ile Glu Trp Leu Tyr Pro Ala Gly Ala Leu Arg

30 35 40

Leu Thr Leu Gly Gly Ser Asp Pro Gly Thr Arg Pro Ser Ile Val Cys

45 50 55

Leu Arg Pro Thr Arg Pro Phe Ala Gly Ala Gln Val Phe Ala Glu Arg

60 65 70 75

Met Ala Gly Asn Leu Glu Leu Leu Leu Ala Glu Gly Gln Gly Leu Ala

80 85 90

Gly Gly Arg Cys Met Arg Trp Gly Pro Arg Glu Arg Arg Ala Leu Phe

95 100 105

Leu Gln Ala Thr Pro His Arg Asp Ile Ser Arg Arg Val Ala Ala Phe

110 115 120

Gln Phe Glu Leu His Glu Asp Gln Arg Ala Glu Met Ser Pro Gln Ala

125 130 135

Gln Gly Phe Gly Val Asp Gly Ala Cys Arg Pro Cys Ser Asp Ala Glu
140 145 150 155
Leu Leu Leu Thr Ala Cys Thr Ser Asp Phe Val Ile His Gly Thr Ile
160 165 170
His Gly Val Val His Asp Met Glu Leu Gln Glu Ser Val Ile Thr Val
175 180 185

Val Ala Thr Arg Val Ile Arg Gln Thr Leu Pro Leu Phe Gln Glu Gly
190 195 200
Ser Ser Glu Gly Arg Gly Gln Ala Ser Val Arg Thr Leu Leu Arg Cys
205 210 215
Gly Val Arg Pro Gly Pro Gly Ser Phe Leu Phe Met Gly Trp Ser Arg
220 225 230 235
Phe Gly Glu Ala Trp Leu Gly Cys Ala Pro Arg Phe Gln Glu Phe Ser
240 245 250

Arg Val Tyr Ser Ala Ala Leu Ala Ala His Leu Asn Pro Cys Glu Val
255 260 265
Ala Leu Asp
270