

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年3月4日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/018518 A1

(51) 国際特許分類: C07K 14/705, C12N 15/12, C07K 16/30, C12Q 1/68, G01N 33/53

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/005046

(22) 国際出願日: 2003年4月21日 (21.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-244249 2002年8月23日 (23.08.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県 川口市 本町4丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 島田 英昭 (SHIMADA, Hideaki) [JP/JP]; 〒272-0812 千葉県 市川市 若宮1-13-6 Chiba (JP). 日和佐 隆樹 (HIWASA, Takaki) [JP/JP]; 〒260-0808 千葉県 千葉市 中央区 星久喜町1063-28 Chiba (JP). 朝長 毅 (TOMONAGA, Takeshi) [JP/JP]; 〒260-0851 千葉県 千

葉市 中央区 矢作町540-69 Chiba (JP). 松下一之 (MATSUSHITA, Kazuyuki) [JP/JP]; 〒260-0851 千葉県 千葉市 中央区 矢作町540-36 Chiba (JP). 野村 文夫 (NOMURA, Fumio) [JP/JP]; 〒264-0033 千葉県 千葉市 若葉区 都賀の台1-20-11 Chiba (JP). 滝口 正樹 (TAKIGUCHI, Masaki) [JP/JP]; 〒274-0824 千葉県 船橋市 前原東1-14-17-107 Chiba (JP). 落合 武徳 (OCHIAI, Takenori) [JP/JP]; 〒260-0034 千葉県 千葉市 中央区 汐見が丘7-15 Chiba (JP).

(74) 代理人: 西澤 利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒150-0042 東京都 渋谷区 宇田川町37-10 麻仁ビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HUMAN SOLID CANCER ANTIGEN PEPTIDES, POLYNUCLEOTIDES ENCODING THE SAME AND UTILIZATION THEREOF

(54) 発明の名称: ヒト固形癌抗原ペプチドとこれをコードするポリヌクレオチド、並びにそれらの利用

(57) Abstract: It is intended to provide human solid cancer antigen peptides expressed by polynucleotides respectively having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 and 19; and a method of diagnosing solid cancer which comprises examining the presence/absence of an antibody binding to such an antigen peptide as described above in the serum of a subject. It is also intended to provide an antibody binding to such an antigen peptide as described above and a method of diagnosing solid cancer which comprises examining the presence/absence of an antigen binding to this antibody in a biological sample of a subject.

(57) 要約: この出願の発明は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17および19の各塩基配列からなるポリヌクレオチドが発現するヒト固形癌抗原ペプチドと、被験者の血清中に、前記の抗原ペプチドと結合する抗体が存在するか否かを試験する固形癌診断方法を提供する。またこの出願の発明は、前記の抗原ペプチドと結合する抗体と、この抗体と結合する抗原ペプチドが被験者の生体試料中に存在するか否かを試験する固形癌診断方法を提供する。

WO 2004/018518 A1

明細書

ヒト固形癌抗原ペプチドとこれをコードするポリヌクレオチド、
並びにそれらの利用

5

技術分野

この出願の発明は、ヒト固形癌の抗原ペプチドと、このペプチドをコードする
10 ポリヌクレオチド、並びにこれらを用いた固形癌診断方法および固形癌治療方法
に関するものである。

背景技術

15

食道癌、胃癌、肺癌、腎癌、甲状腺癌、耳下腺癌、頭頸部癌、骨・軟部肉腫、
尿管癌、膀胱癌、子宮癌、肝癌、乳癌、卵巣癌、卵管癌等の固形癌はいずれも悪
性の腫瘍であり、特に進行性の固形癌は治療が困難であり、多くの場合に致命的
となる。従って、固形癌に対する対策としては癌腫の早期発見が最も重要な課題
20 である。

従来、固形癌の診断には、 α -fetoprotein、CEA、SCC-Ag、CA19-9、
CYFR21-1等の癌組織特異的血清マーカーによる診断、並びに治療経過の診断
が行われている。この方法は大がかりな設備を必要とせず、被験者への負担も少
25 ないため、自覚症状のない多くの被験者に対しても広範囲に実施することが可能
である。従来の腫瘍マーカーは、進行癌を中心として陽性率は15-30%程度であ
る。そこで、複数の腫瘍マーカーを併用することによって、偽陰性率を下げる工
夫がされている。例えば、CEA単独の陽性率は16%、SCC-Ag単独の陽性率は
18%であるが、これらを併用することによって、陽性率は26%になる。しかし
30 ながら、早期癌はもとより、進行癌であっても過半数の症例では、全ての腫瘍マ

一カーが陰性であることによって、診断や治療に支障をきたしているのが現状である。

5 一方、固形癌の治療方法としては、癌組織の外科的な切除や全身性の抗癌剤投与等が行われている。しかしながら、前記のとおり、進行性に移行した固形癌の場合にはこれらの治療法も効果は少なく、また早期に発見した場合であっても、これらの治療法は患者の身体的負担がきわめて大きいという問題を有している。

10 なお、抗原タンパク質マーカーを用いた分子生物学的診断方法としては、例えば特開平 7-51065 号公報、再表 00/060073 号公報、特表 2000-511536 号公報等に記載された発明も知られている。また、担癌患者の腫瘍細胞の mRNA から作製したタンパク質を患者の自己血清でスクリーニングする SEREX 法 (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) が報告され (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:11810-11813, 1995、
15 米国特許 No. 5698396 号)、悪性黒色腫、腎癌、食道癌、大腸癌、肺癌等において IgG 抗体が認識する癌抗原を、上記 SEREX 法により単離した報告もなされている (Int. J. Cancer 72: 965-971, 1997、Cancer Res. 58:1034-1041, 1998、Int. J. Cancer 29:652-658, 1998、Int. J. Oncol. 14:703-708, 1999、Cancer Res. 56:4766-4772, 1996、Hum. Mol. Genet 6:33-39, 1997)。また、
20 特開 2001-333782 号公報には、SEREX 法によって特定した悪性黒色腫抗原タンパク質とそれをコードする DNA 配列、並びにこれらを使用した悪性黒色腫の診断方法が開示されている。

25 前記のとおり、固形癌の早期診断のための方法として、癌組織特異的な抗原タンパク質マーカーを用いた分子生物学的診断方法の有効性が指摘されており、そのための新しい抗原タンパク質マーカーも幾つか提案されている。しかしながら、その診断精度をさらに向上させるためには、抗原性の高いタンパク質マーカーをより多く準備し、それらを組合せて使用することが不可欠である。

30 また、それらの抗原タンパク質マーカーは固形癌組織で優性に発現するため、

癌組織のみを標的とする治療法への応用も期待される。

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、固形癌の診断と治療に有効な新規抗原ペプチドを提供することを課題としている。

5

またこの出願の発明は、前記の抗原ペプチドをコードする遺伝子材料と、抗原ペプチドに対する抗体を提供することを課題としている。

さらにこの出願の発明は、前記のペプチド、ポリヌクレオチドおよび抗体等を用いた固形癌診断方法、並びに固形癌治療方法を提供することを課題としている。

10

発明の開示

15 この出願は、前記の課題を解決するものとして、以下の(1)から(18)の発明を提供する。

(1) 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 および 19 の各塩基配列を有するポリヌクレオチドが発現するヒト固形癌抗原ペプチド。

20

(2) 前記発明(1)の抗原ペプチドをコードするポリヌクレオチド。

(3) 前記発明(2)のポリヌクレオチドの発現制御領域を構成するオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド。

25

(4) 前記発明(1)の抗原ペプチドと結合する抗体。

(5) 被験者の血清中に、前記発明(1)の抗原ペプチドのそれぞれと結合する抗体が存在するか否かを試験し、血清中にその抗体が 1 種類以上存在する被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト

30

固形癌診断方法。

- 5 (6) 1種類以上の抗原ペプチドを固定化したプレートまたはメンブレン上において被験者血清の抗体と抗原ペプチドとの結合を試験する前記発明(5)の診断方法。
- 10 (7) 被験者の生体試料に、前記発明(4)の抗体のそれぞれと結合する抗原ペプチドが存在するか否かを試験し、試料中にその抗原ペプチドが1種類以上存在する被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト固形癌診断方法。
- (8) 1種類以上の抗体を固定化したプレートまたはメンブレン上において、抗体と抗原ペプチドの結合を試験する前記発明(7)の診断方法。
- 15 (9) 被験者の生体試料における前記発明(2)のポリヌクレオチドのそれぞれの存在量を試験し、1以上のポリヌクレオチドの存在量が健常者のそれらと比較して多い被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト固形癌診断方法。
- 20 (10) 少なくとも以下の要素：
(a) 前記発明(1)の抗原ペプチドの1種類以上；および
(b) 血清中抗体に特異的に結合する標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。
- 25 (11) 少なくとも以下の要素：
(a) 前記発明(1)の抗原ペプチドの1種類以上を固定化したプレートまたはメンブレン；および
(b) 血清中抗体に特異的に結合する標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

(12) 少なくとも、前記発明(4)の抗体および／またはその標識化抗体の 1 種類以上を含むことを特徴とする固形癌診断キット。

(13) 少なくとも以下の要素：

- 5 (a) 前記発明(4)の抗体の 1 種類以上；および
(b) 前記(a)の抗体を標識した標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

(14) 少なくとも以下の要素：

- 10 (a) 前記発明(4)の抗体の 1 種類以上を固定化したプレートまたはメンブレン；および
(b) 前記(a)の抗体を標識した標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

15 (15) 前記発明(2)のポリヌクレオチドを PCR 増幅するためのプライマーセット。

(16) 前記発明(3)のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを用いることを特徴とする固形癌治療方法。

20 (17) 前記発明(4)の抗体を用いることを特徴とする固形癌治療方法。

(18) 前記発明(1)の抗原ペプチドの発現量を抑制することを特徴とする固形癌治療方法。

25 すなわち、この出願の発明者らは、食道癌、大腸癌、胃癌、乳癌のそれぞれの患者の手術標本の正常部と癌部とにおける発現タンパク質を分析し、表 1 に示した 10 種の固形癌特異的な抗原ペプチドを特定した。これらの抗原ペプチドは、配列番号 19 に示したものを除き、いずれも公知のタンパク質であるが、固形癌との関係は知られていない。具体的には、表 1 の抗原ペプチド(A)は、c-myc 遺
30 伝子のプロモーターの 1.5kb 上流に結合する転写因子 FBP (Far Upstream

Binding Protein: EMBO J. 19(5):1034-1044, 2000) と相互作用する転写因子 FIR (FBP Interacting Receptor: Cell 104(3):343-363, 2001) として知られているタンパク質であるが、癌との関連性は全く知られていなかった。抗原ペプチド(B)は、動原体タンパク質 (centromere-specific protein) の一種である CENP-A (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88(9):3734-3738, 1991) として知られているタンパク質であるが、この CEMP-A も癌との関連性は全く知られていなかった。

抗原ペプチド(C)~(J)は SEREX 法によって特定されたものである。抗原ペプチド(C)は、キイロシヨウジョウバエやヒト等に見られるエンドサイトーシスを司るタンパク質の 1 グループであり、膜貫通性リガンドの multivesicular body 内への蓄積に関与するタンパク質 HOOK2 である (Genetics 151(2):675-684, 1999)。抗原ペプチド(D)は、golgi/centrosome に存在し、cyclic nucleotide phosphodiesterase と相互作用しているタンパク質 myomegarin であり、細胞内の golgi/centrosome 領域への、cAMP を介した経路の構成要素が局在するためのアンカータンパク質として機能することが知られている (Verde, I. et al. J. Biol. Chem. 276:11189-11198, 2001)。抗原ペプチド(E)は、中枢神経の発生、発達過程で豊富に発現する makorin ring finger protein(MRFP)ファミリーの原種 MKRN1 である (Genomics 66(1):76-86, 2000)。抗原ペプチド(F)は、ヒト成人脳細胞およびヒト胎児脳細胞より調製した 2 種類の cDNA ライブラリーより同定した 100 種類の新規 cDNA の一つがコードするタンパク質であり、その機能は知られていない (Nagase, T. et al. DNA Res. 7:273-281, 2000)。抗原ペプチド(G)は、2つの Zn フィンガーを含み、タンパク質相互作用、特に細胞骨格の形成、器官形成、エンドサイトーシス等に関与する LIM ドメインタンパク質の一種であり、PKC の多様なアイソフォームと結合して転写因子の多様化等に関連するとともに、RET(receptor tyrosine kinase)/PTC2 と結合して細胞の有糸分裂誘発活性に不可欠の役割を果たしていることが知られているタンパク質 enigma である (J. Biol. Chem. 271(22):12691-12694, 1996)。抗原ペプチド(H)は、ほとんどの癌細胞で発現している細胞膜表面糖タンパク質であり、TROP-1 とともに癌細胞の増殖を調節すると考えられているタンパク質

TROP-2である (Fornaro, M. et al. Int. J. Cancer 62:610-618, 1995)。抗原ペプチド(I)は、細胞の有糸分裂の進展に重要な役割を果たしていることが知られているタンパク質 mitosin である (Zhu, X. et al. Mol. Cell. Biol. 15:5-17-5029, 1995)。抗原ペプチド(J)は、この出願の発明者らが新規に見出した

5 cDNA (CU-EC-1: Chiba University Esophageal Carcinoma-1) である。この CU-EC-1 の発現産物は不明であるが、この出願ではその発現産物である抗原ペプチドは「配列番号 19 に示した塩基配列からなるポリヌクレオチドがコードするペプチド」、または「当該ポリヌクレオチドがハイブリダイズするゲノム DNA が発現するペプチド」と定義する。

10

表 1

NO.	配列番号	タンパク質名	GenBank #
A	1,2	FIR	NM_14281
B	3,4	CENP-A	NM_001809
C	5,6	HOOK2	XM_009065
D	7,8	myomegalin	NM_014644
E	9,10	MKRN1	XM_035119
F	11,12	KIAA1545	AB046765
G	13,14	enigma	BC001093
H	15,16	TROP2	X77754
I	17,18	mitosin	U30872
J	19	CU-EC-1	Unknown

この出願の発明は、以上のとおりの固形癌抗原ペプチドと、そのペプチドに対する抗体、それらをコードするポリヌクレオチドを基礎とするものである。

15

なお、この発明において、「タンパク質」および「ペプチド」とは、アミド結合 (ペプチド結合) によって互いに結合した複数個のアミノ酸残基から構成された分子を意味する。「ポリヌクレオチド」とは、プリンまたはピリミジンが糖に β -N-グリコシド結合したヌクレオシドのリン酸エステル (ATP、GTP、CTP、

20 UTP; または dATP、dGTP、dCTP、dTTP) が 100 個以上結合した分子を言い、「オリゴヌクレオチド」とは 2-99 個連結した分子を言う。

また、配列表にそれぞれ示した塩基配列およびアミノ酸配列については、1 以

上の塩基の付加、欠失、他の塩基への置換、あるいはこれらの塩基変異に基づく1以上のアミノ酸残基の付加、欠失および他のアミノ酸への置換をも包含するものである。

5 さらに、「血清中抗体」とは、固形癌患者の血清中に存在し、発明(1)の抗原ペプチドと結合する抗体 IgG を意味する。また、発明(4)の「抗体」は、発明(1)の抗原ペプチドを免疫原として作製されたポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を意味する。

10 この発明におけるその他の用語や概念は、発明の実施形態の説明や実施例において詳しく規定する。またこの発明を実施するために使用する様々な技術は、特にその出典を明示した技術を除いては、公知の文献等に基づいて当業者であれば容易かつ確実に実施可能である。例えば、この発明の治療方法等に使用可能な薬剤の調製は Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A.
15 Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 に、遺伝子工学および分子生物学的技術は Sambrook and Maniatis, in Molecular Cloning-A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 1989; Ausubel, F. M. et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y, 1995 等に記載されている。

20

図面の簡単な説明

25 図 1 は、抗原ペプチド (A: 配列番号 2) の癌組織および正常組織における発現を分析したウエスタンブロットの結果である。

図 2 は、抗原ペプチド(A)をコードする遺伝子 mRNA の癌組織および正常組織における発現を分析した RT-PCR の結果である。

30 図 3 は、抗原ペプチド (B: 配列番号 4) の癌組織および正常組織における発

現を分析したウエスタンブロットの結果である。

図 4 は、抗原ペプチド(B)をコードする遺伝子 mRNA の癌組織および正常組織における発現を分析した RT-PCR の結果である。

5

図 5 は、配列番号 5 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (C : 配列番号 6) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

10

図 6 は、配列番号 7 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (D : 配列番号 8) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

15

図 7 は、配列番号 9 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (E : 配列番号 10) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

20

図 8 は、配列番号 11 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (F : 配列番号 12) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

25

図 9 は、配列番号 13 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (G : 配列番号 14) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

30

図 11 は、配列番号 17 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原

ペプチド (I: 配列番号 18) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

5 図 12 は、配列番号 19 に塩基配列を示したポリヌクレオチドが発現する抗原ペプチド (J) と、患者血清中の抗体との反応性を示したウエスタンブロット分析の結果である。

発明を実施するための最良の形態

10

発明(1)の抗原ペプチドは、例えば、発明(2)のポリヌクレオチドを保有する組換え発現ベクターからインビトロ転写によって RNA を調製し、これを鋳型としてインビトロ翻訳を行うことによりインビトロでペプチドを発現できる。また組換え発現ベクターを大腸菌、枯草菌等の原核細胞や、酵母、昆虫細胞、哺乳動物細胞等の真核細胞に導入して形質転換細胞を作製すれば、この形質転換細胞からペプチドを発現させることができる。

15 抗原ペプチドをインビトロ翻訳で発現させる場合には、ポリヌクレオチドを、RNA ポリメラーゼプロモーターを有するベクターに挿入して組換え発現ベクターを作製し、このベクターを、プロモーターに対応する RNA ポリメラーゼを含むウサギ網状赤血球溶解物や小麦胚芽抽出物などのインビトロ翻訳系に添加すれば、抗原ペプチドをインビトロで生産することができる。RNA ポリメラーゼプロモーターとしては、T7、T3、SP6 などが例示できる。これらの RNA ポリメラーゼプロモーターを含むベクターとしては、pKA1、pCDM8、pT3/T7 18、
25 pT7/3 19、pBluescript II などが例示できる。

抗原ペプチドを、大腸菌などの微生物で発現させる場合には、微生物中で複製可能なオリジン、プロモーター、リボソーム結合部位、DNA クローニング部位、ターミネーター等を有するベクターにポリヌクレオチドを組換えた発現ベクター
30 を作製し、この発現ベクターで宿主細胞を形質転換したのち、得られた形質転換

体を培養すれば、そのポリヌクレオチドがコードしている抗原ペプチドを微生物から発現させることができる。この際、他のタンパク質との融合タンパク質として発現させることもできる。大腸菌用発現ベクターとしては、pUC系、pBluescript II、pET発現システム、pGEX発現システムなどが例示できる。

5

抗原ペプチドを、真核細胞で発現させる場合には、ポリヌクレオチドを、プロモーター、スプライシング領域、ポリ(A)付加部位等を有する真核細胞用発現ベクターに挿入して組換えベクターを作製し、真核細胞内に導入すれば、抗原ペプチドを形質転換真核細胞で発現させることができる。発現ベクターとしては、

10 pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBK-CMV、pBK-RSV、EBVベクター、pRS、pcDNA3、pMSG、pYES2などが例示できる。また、pIND/V5-His、pFLAG-CMV-2、pEGFP-N1、pEGFP-C1などを発現ベクターとして用いれば、Hisタグ、FLAGタグ、mycタグ、HAタグ、GFPなど各種タグを付加した融合タンパク質として抗原ペプチドを発現させることもできる。真核細胞としては、

15 サル腎臓細胞 COS7、チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHOなどの哺乳動物培養細胞、出芽酵母、分裂酵母、カイコ細胞、アフリカツメガエル卵細胞などが一般に用いられるが、この発明の抗原ペプチドを発現できるものであれば、いかなる真核細胞でもよい。発現ベクターを真核細胞に導入するには、電気穿孔法、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAEデキストラン法など公知の方法を用いることができる。

20

抗原ペプチドを原核細胞や真核細胞で発現させたのち、培養物から目的ペプチドを単離精製するためには、公知の分離操作を組み合わせて行うことができる。例えば、尿素などの変性剤や界面活性剤による処理、超音波処理、酵素消化、塩

25 析や溶媒沈殿法、透析、遠心分離、限外濾過、ゲル濾過、SDS-PAGE、等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーなどが挙げられる。

なお、以上の方法によって得られる組換え抗原ペプチドには、他の任意のタン

30 パク質との融合タンパク質も含まれる。例えば、グルタチン-S-トランスフェラ

一ゼ（GST）や緑色蛍光蛋白質（GFP）との融合蛋白質などが例示できる。さらに、形質転換細胞で発現されたペプチドは、翻訳された後、細胞内で各種修飾を受ける場合がある。したがって、修飾されたペプチドも第1発明の抗原ペプチドの範囲に含まれる。このような翻訳後修飾としては、N末端メチオニンの脱離、アセチル化、糖鎖付加、細胞内プロテアーゼによる限定分解、ミリスチル化、イソプレニル化、リン酸化などが例示できる。

以上の方法により得られた抗原ペプチドは、この発明によって提供される固形癌診断方法の材料として使用される。

10

発明(2)は、発明(1)の抗原ペプチドをコードするポリヌクレオチド（DNA断片、RNA断片）である。具体的には、各ペプチド（タンパク質）をコードするゲノムDNA、ゲノムDNAから転写されるmRNA、mRNAから合成されるcDNAである。また、2本鎖であっても1本鎖であってもよい。さらに、これらのゲノムDNAやmRNA、cDNAのセンス鎖およびアンチセンス鎖も含まれる。またさらに、ゲノムDNAの場合には、その発現制御領域（プロモーター、エンハンサー、サプレッサー領域）をも含む。

これらのポリヌクレオチドは、それぞれ公知の方法によって容易に取得することができる。例えば、cDNAの場合には、公知の方法（Mol. Cell Biol. 2, 161-170, 1982； J. Gene 25, 263-269, 1983； Gene, 150, 243-250, 1994）を用いてcDNAを合成し、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、および19のそれぞれの塩基配列に基づいて作製したプローブDNAを用いて、それぞれのcDNAを単離する方法によって取得することができる。得られたcDNAは、例えば、PCR（Polymerase Chain Reaction）法、NASBN（Nucleic acid sequence based amplification）法、TMA（Transcription-mediated amplification）法およびSDA（Strand Displacement Amplification）法などの通常行われる遺伝子増幅法により増幅することができる。また、この発明によって提供されるプライマーセットを用い、ヒト細胞から単離したmRNAを鋳型とするRT-PCR法によっても必要量の各cDNAを得ることができる。

30

またさらに、このポリヌクレオチドには、その一部連続配列からなるオリゴヌクレオチドも含まれる。このようなオリゴヌクレオチドは、例えば前記のポリヌクレオチド(cDNA)を適当な制限酵素で切断することによっても得ることができる。あるいは、Carruthers (1982) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 47:411-418; Adams (1983) J. Am. Chem. Soc. 105:661; Belousov (1997) Nucleic Acid Res. 25:3440-3444; Frenkel (1995) Free Radic. Biol. Med. 19:373-380; Blommers (1994) Biochemistry 33:7886-7896; Narang (1979) Meth. Enzymol. 68:90; Brown (1979) Meth. Enzymol. 68:109; Beaucage (1981) Tetra. Lett. 22:1859; 米国特許第 4,458,066 号に記載されているような周知の化学合成技術により、in vitro において合成することができる。これらのオリゴヌクレオチドは、例えば発明(1)のポリヌクレオチドを単離するためのプローブとして使用することができる。従って、このオリゴヌクレオチドは、標識物質によって標識化されたものも含まれる。標識は、ラジオアイソトープ (RI) 法または非 RI 法によって行うことができるが、非 RI 法を用いることが好ましい。非 RI 法としては、蛍光標識法、ビオチン標識法、化学発光法等が挙げられるが、蛍光標識法を用いることが好ましい。蛍光物質としては、オリゴヌクレオチドの塩基部分と結合できるものを適宜に選択して用いることができるが、シアニン色素 (例えば、Cy Dye™ シリーズの Cy3、Cy5 等)、ローダミン 6G 試薬、N-アセトキシ-N²-アセチルアミノフルオレン (AAF)、AAIF (AAF のヨウ素誘導体) などを使用することができる。

発明(3)は、前記発明(2)のポリヌクレオチド (特にゲノム DNA) の発現制御領域を構成するオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドである。このようなオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、例えば、公知のヒトゲノムデータベースを検索するなどの方法によって取得することができる。この発明(3)のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドは、例えばこの発明の固形癌治療方法に使用することができる。

30 発明(4)の抗体はポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体であり、それ

5 ぞれ発明(1)の抗原ペプチドのエピトープに結合することができる全体分子、および Fab、F(ab')₂、Fv 断片等が全て含まれる。このような抗体は、例えばポリクローナル抗体の場合には、抗原ペプチドやその一部断片を免疫原として動物を免役した後、血清から得ることができる。あるいは、上記の真核細胞用発現ベクターを注射や遺伝子銃によって、動物の筋肉や皮膚に導入した後、血清を採取することによって作製することができる。動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ニワトリなどが用いられる。

10 また、モノクローナル抗体は、公知のモノクローナル抗体作製法（「単クローナル抗体」、長宗香明、寺田弘共著、廣川書店、1990年；"Monoclonal Antibody" James W. Goding, third edition, Academic Press, 1996）に従い作製することができる。

15 またこの発明(4)の抗体には、標識物質によって標識化された抗体も含まれる。標識物質は、酵素、放射性同位体または蛍光色素を使用することができる。酵素は、turnover number が大であること、抗体と結合させても安定であること、基質を特異的に着色させる等の条件を満たすものであれば特段の制限はなく、通常の EIA に用いられる酵素、例えば、ペルオキシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコース-6-リン酸化脱水素酵素、リンゴ酸脱水素酵素等を用いることもできる。また、酵素阻害物質や補酵素等を用いることもできる。これら酵素と抗体との結合は、マレイミド化合物等の架橋剤を用いる公知の方法によって行うことができる。基質としては、使用する酵素の種類に応じて公知の物質を使用することができる。例えば酵素としてペルオキシダーゼを使用する場合には、25 3,3',5,5'-テトラメチルベンジシンを、また酵素としてアルカリフォスファターゼを用いる場合には、パラニトロフェノール等を用いることができる。放射性同位体としては、¹²⁵I や ³H等の通常の RIA で用いられているものを使用することができる。蛍光色素としては、フルオレッセンスイソチオシアネート (FITC) やテトラメチルローダミンイソチオシアネート (TRITC) 等の通常の
30 蛍光抗体法に用いられるものを使用することができる。

さらにまた、この発明の標識化抗体には、マンガンや鉄等の金属を結合させたものも含まれる。このような金属結合抗体を体内に投与し、MRI等によって金属を測定することによって、抗体が結合した抗原ペプチドを産生する癌細胞の存在を検出することができる。

発明(5)のヒト固形癌診断方法は、被験者の血清中に、前記発明(1)の抗原ペプチドのそれぞれと結合する抗体が1種類以上存在するか否かを試験し、血清中にその抗体が存在する被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定する。すなわち、発明(1)の各抗原ペプチドは、固形癌患者の血清中の抗体(IgG)と結合するペプチドであるから、被験者の血清と反応させ、これらの抗原ペプチドと結合する抗体を含む血清を、固形癌患者またはそのハイリスク患者の血清として判定することができる。なおその際に、2種類以上、好ましくは5種類以上、さらに好ましくは10種類の抗原ペプチドについて血清中抗体との結合を判定する。またさらに、すでに知られている他の固形癌マーカーを併用することもできる。

具体的な診断は、例えば抗原ペプチドに被験者血清を接触させ、抗原ペプチドと被験者血清中のIgG抗体とを液相中において反応させる。さらに血清中のIgG抗体と特異的に結合する標識化IgG抗体を反応させて、標識化IgG抗体のシグナルを検出すればよい。標識化IgG抗体の標識物質は、前記の標識化抗体において例示したような酵素、放射性同位体または蛍光色素を使用することができる。酵素を用いる場合には、酵素作用によって分解して発色する基質を加え、基質の分解量を光学的に測定することによって酵素活性を求め、これを結合抗体量に換算し、標準値との比較から抗体量が算出される。放射性同位体を用いる場合には、放射性同位体の発する放射線量をシンチレーションカウンター等により測定する。また、蛍光色素を用いる場合には、蛍光顕微鏡を組み合わせた測定装置によって蛍光量を測定すればよい。

シグナルの検出は、例えば、ウエスタンブロット分析を採用することができる。あるいは、抗原ペプチド+血清中抗体+標識化IgG抗体の結合体を、公知の分

離手段（クロマト法、固相法等）によって分離し、標識化 IgG 抗体のシグナルを検出するようにしてもよい。なお、このような診断方法の簡便かつ広範囲な実施を可能とするものとして、発明(10)の診断キットが提供される。

- 5 発明(5)の診断方法はまた、抗原ペプチドの1種類以上をプレートまたはメンブレン上に固定化し、この基板上において被験者血清の抗体との結合を試験する方法（発明(6)）として実施することもできる。抗原ペプチドを基板上に固定化することによって、未結合の標識化結合分子を容易に除去することができる。また、このような診断方法の簡便かつ広範囲な実施を可能とするものとして、発明
- 10 (11)の診断キットが提供される。また特に、数十種類の抗原ペプチドを固定化したメンブレンを用いるプロテインアレイ法では、0.01ml 程度の被験者血清を用いて多種類の抗体の発現を短時間で解析することができる。

- この出願の発明(7)の診断方法は、被験者の生体試料中に、前記発明(4)の抗体、
- 15 またはその標識化抗体と結合する抗原ペプチドが存在するか否かを試験し、試料中にその抗原ペプチドが存在する被験者を固形癌患者またはそのハイリスク者と判定する。すなわち、ここで使用する抗体または標識化抗体は、大腸癌細胞で発現している抗原ペプチドと特異的に結合する抗体であるから、この抗体と結合する抗原ペプチドを含む生体試料を、固形癌患者またはそのハイリスク患者の試料
- 20 として判定することができる。なおその際に、好ましくは2種類以上、好ましくは5種類以上、さらに好ましくは10種類の抗体について試料中の抗原ペプチドとの結合を判定する。また、生体試料としては、血液や血液細胞（単核球等）を対象とすることができる。

- 25 この発明(7)の診断方法における一つの態様は、抗体と抗原ペプチドとの結合を液相系において行う方法である。例えば、発明(4)の標識化抗体と生体試料とを接触させて標識化抗体と抗原ペプチドを結合させ、この結合体を前記発明(5)と同様の方法で分離し、標識シグナルを同様の方法で検出する。このような診断方法の簡便かつ広範囲な実施を可能とするものとして、発明(12)の診断キットが
- 30 提供される。

液相系での診断の別の方法は、発明(4)の抗体（一次抗体）と生体試料とを接触させて一次抗体と抗原ペプチドを結合させ、この結合体に標識化抗体（二次抗体）を結合させ、この三者の結合体における標識シグナルを検出する。あるいは、
5 さらにシグナルを増強させるためには、非標識の二次抗体を先ず抗体＋抗原ペプチド結合体に結合させ、この二次抗体に標識物質を結合させるようにしてもよい。このような二次抗体への標識物質の結合は、例えば二次抗体をビオチン化し、標識物質をアビジン化しておくことによって行うことができる。あるいは、二次抗体の一部領域（例えば、Fc 領域）を認識する抗体（三次抗体）を標識し、この
10 三次抗体を二次抗体に結合させるようにしてもよい。なお、一次抗体と二次抗体は、両方ともモノクローナル抗体を用いることもでき、あるいは、一次抗体と二次抗体のいずれか一方をポリクローナル抗体とすることもできる。液相からの結合体の分離やシグナルの検出は前記発明(5)と同様とすることができる。また、このような診断方法の簡便かつ広範囲な実施を可能とするものとして、発明(13)
15 の診断キットが提供される。

発明(7)の診断方法における別の態様は、抗体と抗原ペプチドとの結合を固相系において試験する方法である。この固相系における方法は、極微量の抗原ペプチド検出と操作の簡便化のため好ましい方法である。すなわちこの固相系の方法
20 は、発明(4)の抗体を樹脂プレートまたはメンブレン等に固定化し、この固定化抗体に抗原ペプチドを結合させ、非結合ペプチドを洗浄除去した後、プレート上に残った抗体＋抗原ペプチド結合体に別の標識化抗体を結合させて、この標識化抗体のシグナルを検出する方法である。この方法は、いわゆる「サンドイッチ法」と呼ばれる方法であり、マーカーとして酵素を用いる場合には、「ELISA
25 (enzyme linked immunosorbent assay)」として広く用いられている方法である。2 週類の抗体は、両方ともモノクローナル抗体を用いることもでき、あるいは、いずれか一方をポリクローナル抗体とすることもできる。シグナルの検出は前記発明(5)と同様とすることができる。また、このような診断方法の簡便かつ広範囲な実施を可能とするものとして、発明(14)の診断キットが提供される。

発明(10)～(14)の診断キットは、前記発明(5)～(8)の診断方法を行うための試薬キットである。このようなキットは、被検成分の種類に応じて各種のものが市販されており、この発明の診断キットも、この発明によって提供される抗原ペプチド、抗体および／または標識化抗体を用いることを除き、公知公用のキットに
5 用いられている各要素によって構成することができる。

発明(9)の診断方法は、被験者の生体試料における前記発明(2)のポリヌクレオチドのそれぞれの存在量を試験し、1以上のポリヌクレオチドの存在量が健常者のそれらと比較して多い被験者を固形癌患者またはそのハイリスク者と判定する。
10 具体的な判定基準としては、被験者のポリヌクレオチドの存在量が健常者のそれと比較して、10%以上、好ましくは30%以上、さらに好ましくは70%以上、最も好ましくは100%以上である場合である。

生体試料としては、便や血液、血液細胞（リンパ球等）を対象とすることができる。ポリヌクレオチドの検出、測定は公知のPCR法やRT-PCR法、定量的RT-PCR法等によって行うことができ、その場合のPCRは発明(15)のプライマーセットを用いることができる。
15

これらのプライマーセットは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、
20 および19の各塩基配列に基づき設計し、合成・精製の各工程を経て調製することができる。なお、プライマー設計の留意点として、例えば以下を指摘することができる。プライマーのサイズ（塩基数）は、鋳型DNAとの間の特異的なアニーリングを満足させることを考慮し、15-40塩基、望ましくは15-30塩基である。ただし、LA（long accurate）PCRを行う場合には、少なくとも30塩基が
25 効果的である。センス鎖（5'末端側）とアンチセンス鎖（3'末端側）からなる1組あるいは1対（2本）のプライマーが互いにアニールしないよう、両プライマー間の相補的配列を避けると共に、プライマー内のヘアピン構造の形成を防止するため自己相補配列をも避けるようにする。さらに、鋳型DNAとの安定な結合を確保するためGC含量を約50%にし、プライマー内においてGC-richあるいは
30 AT-richが偏在しないようにする。アニーリング温度は T_m （melting

temperature) に依存するので、特異性の高い PCR 産物を得るため、 T_m 値が 55-65°C で互いに近似したプライマーを選定する。また、PCR におけるプライマー使用の最終濃度が約 0.1~約 1 μ M になるよう調整する等を留意することも必要である。また、プライマー設計用の市販のソフトウェア、例えば OligoTM

5 [National Bioscience Inc. (米国) 製]、GENETYX [ソフトウェア開発 (株) (日本) 製] 等を用いることもできる。

またさらに、発明(9)の診断方法は、この発明によって提供されるポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドを備えた DNA マイクロアレイによっても実施
10 することができる。マイクロアレイの作製方法としては、固相担体表面で直接オリゴヌクレオチドを合成する方法 (オン・チップ法) と、予め調製したオリゴヌクレオチドを固相担体表面に固定する方法とが知られている。この発明で使用するマイクロアレイは、このいずれの方法でも作製することができる。オン・チップ法としては、光照射で選択的に除去される保護基の使用と、半導体製造に利用
15 されるフォトリソグラフィ技術および固相合成技術とを組み合わせ、微少なマトリックスの所定の領域での選択的合成を行う方法 (マスクング技術: 例えば、Fodor, S.P.A. Science 251:767, 1991) 等によって行うことができる。一方、予め調製したオリゴヌクレオチドを固相担体表面に固定する場合には、官能基を導入したオリゴヌクレオチドを合成し、表面処理した固相担体表面にオリゴヌク
20 レオチドを点着し、共有結合させる (例えば、Lamture, J.B. et al. Nucl. Acids Res. 22:2121-2125, 1994; Guo, Z. et al. Nucl. Acids Res. 22:5456-5465, 1994)。オリゴヌクレオチドは、一般的には、表面処理した固相担体にスパーサーやクロスリンカーを介して共有結合させる。ガラス表面にポリアクリルアミドゲルの微小片を整列させ、そこに合成オリゴヌクレオチドを共有結合さ
25 せる方法も知られている (Yershov, G. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:4913, 1996)。また、シリカマイクロアレイ上に微小電極のアレイを作製し、電極上にはストレプトアビジンを含むアガロースの浸透層を設けて反応部位とし、この部位をプラスに荷電させることでビオチン化オリゴヌクレオチドを固定し、部位の荷電を制御することで、高速で厳密なハイブリダイゼーションを可
30 能にする方法も知られている (Sosnowski, R.G. et al. Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 94:1119-1123, 1997)。このマイクロアレイを使用して固形癌を診断する場合には、例えば被験者の細胞から単離した mRNA を鋳型として、cDNA を合成し、PCR 増幅する。その際に、標識 dNTP を取り込ませて標識 cDNA とする。この標識 cDNA をマイクロアレイに接触させ、マイクロアレイのキャプチャープローブ（オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド）にハイブリダイズした cDNA を検出する。ハイブリダイゼーションは、96 穴もしくは 384 穴プラスチックプレートに分注して標識 cDNA 水性液を、マイクロアレイ上に点着することによって実施することができる。点着の量は、1~100nl 程度とすることができる。ハイブリダイゼーションは、室温~70℃の温度範囲で、6~20 時間の範囲で実施することが好ましい。ハイブリダイゼーション終了後、界面活性剤と緩衝液との混合溶液を用いて洗浄を行い、未反応の標識 cDNA を除去する。界面活性剤としては、ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）を用いることが好ましい。緩衝液としては、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、トリス緩衝液、グッド緩衝液等を用いることができるが、クエン酸緩衝液を用いることが好ましい。

発明(16)は、発明(3)のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを用いて固形癌を治療する方法である。発明(3)のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド（以下、「プロモーター配列」と記載する）は、固形癌細胞で特異的に発現する遺伝子の発現制御領域であるため、このプロモーター配列に抗癌物質をコードするポリヌクレオチドを連結して治療用遺伝子を作製し、これを遺伝子治療等の方法により体内に投与すれば、治療用遺伝子を癌細胞特異的に発現させることが可能となる。抗癌作用を有する物質あるいは抗癌作用を有する物質の前駆物質をコードするポリヌクレオチドとしては、例えば p53、herpes simplex virus thymidine kinase、Interleukin-2、-12、-17、-18、cytosine deaminase、uracil phosphoribosyltransferase 等のコードする遺伝子 DNA やその cDNA 等を利用することができる。また、このプロモーター配列は、アデノウイルスやヘルペスウイルスを癌細胞特異的に増殖させて癌細胞を融解させる治療法に使用することもできる。すなわち、例えばアデノウイルスの E1A 領域の前にプロモーター配列を挿入することによって、このアデノウイルスは癌細胞

胞においてのみ特異的に増殖し、癌細胞を融解させる。

5 発明(17)は、前記発明(4)の抗体を用いて固形癌を治療する方法である。発明(4)の抗体は、癌細胞で特異的に発現する抗原ペプチドに結合するため、この抗体に公知の抗癌物質や抗癌剤を結合させて患者体内に投与することによって、抗癌物質や抗癌剤を癌細胞特異的に作用させることができる。また、抗体が癌細胞に対する殺傷作用を有するものであれば、抗体の単独投与によっても治療効果を得ることができる。

10 発明(18)は、前記発明(1)の抗原ペプチドの発現量を制御することによって固形癌を治療する方法に関するものである。すなわち、発明(1)の抗原ペプチドは癌細胞で特異的に発現しているため、その発現が細胞の癌化の原因となっている可能性が高い。そのため、この抗原ペプチドの発現を抑制すれば、細胞の癌化やその進行に対する治療効果が期待される。具体的には、発明(2)のポリヌクレオチド（特に mRNA）に対するアンチセンス DNA 鎖を用いたアンチセンス療法や、
15 2本鎖 RNA を用いた RNA 干渉（RNAi）法によってこの治療法を行うことができる。

20

実施例

以下、各抗原ペプチドについてその固形癌との関連性を調べた実験結果を示してこの出願の発明についてさらに具体的に説明するが、この発明は以下の例によって限定されるものではない。

25

実施例 1

第 1 発明の抗原ペプチド FIR（配列番号 2）の癌組織および正常組織での発現
30 をウェスタンブロットによって分析した。

(1)材料と方法

(1-1)抗 FIR 抗体

事前に FIR ペプチドのアミノ酸配列（配列番号 2）から抗原性、疎水性、反応性、ペプチドの特異性をブラストサーチし、特異的抗原性ペプチドとして以下の 2 つのペプチドを Fmoc/t-Boc による固相法で合成した。

NH₂-CDKWKPPOGTDSIKME-COOH（配列番号 20）

NH₂-CEVYDQERFDNSDLA-COOH（配列番号 21）

なお、下線はそれぞれ配列番号 2 の 31-45 アミノ酸配列および 528-542 アミノ酸配列と一致する。

合成したペプチドは、純度を保証するため HPLC により分析し、質量分析装置により分子量を同定した。

この合成ペプチドを用いて、無菌帝王切開を受けたニュージーランド産 S.P.F 基準（無病原菌）のウサギを常法により免疫し、血清を抽出し、アフィニティー精製した抗 FIR 抗体を作成した。

(1-2)ウエスタンブロット分析

患者の了解のもと、大腸癌摘出直後の癌部および非癌部組織のそれぞれから凍結標本を採取し、-80℃に保存した。この凍結標本の適量を、9.5 M Urea, 2% CHAPS, 1% DTT プロテアーゼインヒビターカクテル溶液中でホモジナイズした後、卓上高速遠心器（ベックマン社）で 100,000g にて遠心し、上清（タンパク質溶液）を抽出し、ブラッドフォード法によりタンパク質濃度を同定した。

癌部および非癌部組織から得られたタンパク質それぞれ 50 μg を 8% Tris/Glycine SDS-Polyacrylamide gel にて電気泳動した。泳動されたタンパク質を PVDF 膜にトランスファーし、前記(1-2)の抗体を用いてウエスタンブロットを行った。

(2)結果

結果は図 1 に示したとおりである。8 例の大腸癌患者の癌組織（T）および正常組織（N）を比較したところ、癌組織において FIR タンパク質の特異的発現が確認された。

実施例 2

- 5 抗原ペプチド FIR をコードする遺伝子の転写産物 (mRNA) の癌組織および正常組織での転写を RT-PCR によって分析した。

(1)材料と方法

大腸癌摘出直後の癌部および非癌部組織のそれぞれから採取した凍結標本から、
10 RNeasy Mini Kit (Qiagen 社) を用いて mRNA を抽出した。この mRNA (5 μ g/20 μ l) を、1st Strand cDNA Synthesis Kit for RT-PCR (AMV, cat no. 1483 188, Roche 社) により cDNA に変換し、これを PCR 増幅した。

PCR に使用したプライマーセットは以下のとおりである。

- ・ フォワードプライマー : 5'-ggcccatcaagagcatc-3' (配列番号 22)
- 15 ・ リバースプライマー : 5'-ggggctgggccagggtcag-3' (配列番号 23)

PCR 条件は以下のとおりである。

- ・ 95°C / 10 分間
- ・ (94°C / 1 分間 ; 54°C / 1 分間 ; 72°C / 1 分間) × 30
- ・ 72°C / 7 分間

20

(2)結果

結果は図 2 に示したとおりである。8 例の大腸癌患者の癌組織 (T) および正常組織 (N) からの FIR mRNA の転写を比較したところ、癌組織細胞において FIR mRNA の特異的発現が確認された。

25

実施例 3

抗原ペプチド CENP-A (配列番号 4) の癌組織および正常組織での発現をウ
30 エスタンプロットによって分析した。

(1)材料と方法

(1-1)被検組織

市販の抗セントロメア抗体 [Human ANA Centromere Autoantibody : The
5 Binding Site 社 (英国) 製] を用いたことを除き、実施例 1 と同様の方法により、ウエスタンブロット分析を行った。

(2)結果

結果は図 3 に示したとおりである。11 例の大腸癌患者の癌組織 (T) および
10 正常組織 (N) を比較したところ、癌組織において CENP-A タンパク質の特異的発現が確認された。

実施例 4

15

抗原ペプチド CENP-A をコードする遺伝子の転写産物 (mRNA) の癌組織および正常組織での転写を RT-PCR によって分析した。

(1)材料と方法

20 以下のプライマーセットを使用したことを除き、実施例 2 と同様の方法により RT-PCR を行った。

- ・フォワードプライマー : 5'-taggcgcttcctcccatcaa-3' (配列番号 24)
- ・リバースプライマー : 5'-gccgagtcctcctcaag-3' (配列番号 25)

25 (2)結果

結果は図 4 に示したとおりである。11 例の大腸癌患者の癌組織 (T) および正常組織 (N) からの CENP-A mRNA の転写を比較したところ、癌組織細胞において CENP-A mRNA の特異的発現が確認された。

30

実施例 5

SEREX 法により、固形癌抗原ペプチドを同定した。

5 1. cDNA ライブラリーの作製

ヒト食道癌由来の培養細胞 T.Tn 株は、カナマイシン(100 μ g/ml)を添加した 10%のウシ胎児血清を含む DMEM 培地で培養した。この細胞株 T.Tn から guanidinium-thiocyanate-phenol-chloroform 抽出法によりトータル RNA(250 μ g)を単離し、oligo-dT (Oligotex-dT30 super, TAKARA 社)を用いたポリ(A)セレクションを 2 回行い、mRNA を精製した。この得られた mRNA (5.7 μ g)を用いて T.Tn 株の cDNA ライブラリーを構築した。一本鎖 cDNA は、Xho I リンカープライマーと 5-methyl dCTP を用いて合成した。この一本鎖 cDNA から T4 DNA polymerase により平滑末端を有する二本鎖 cDNA を合成し、この二本鎖 cDNA の両端に制限酵素サイト (Eco RI/ λ ZAP II) を含むリンカーを付加した。cDNA フラグメントをバクテリオファージ (Stratagene 社)に挿入し、 1.8×10^6 個のクローンからなる cDNA ライブラリーを作成した。

2. cDNA ライブラリーのスクリーニング

上記で作製した T.Tn 株の cDNA ライブラリーの各ファージベクターを大腸菌 XL1-Blue に感染させ、NZY アガロースプレート上でプラークを形成させた。各感染大腸菌に対して、10mM の IPTG 処理により発現誘導し、各 cDNA がコードするペプチドを発現させた。このペプチドをニトロセルロース膜 (NitroBind: Osmonics 社)に転写し、TBS-T [0.5%の Tween20 を含む TBS (20mM の Tris-HCl、150mM の NaCl; pH7.5)] で膜を洗浄して吸着したバクテリオファージを除去した後、1%のアルブミンを含む TBS-T にて非特異反応を抑制した。このフィルターを 2000 倍希釈した食道癌患者 (16 名) の血清と室温でそれぞれ 2 時間反応させた。

血清は、患者から単離した後、 -80°C で保存し、使用直前に 1 重量%のアルブミンを含む TBS-T 溶液で 500 倍に最終的に希釈したものをを用いた。この希釈した血清を、大腸菌のライセートと 1:5 の割合で混合し、 4°C で 8 時間放置後、

15,000 回転にて 20 分間遠心し、上清を回収したものをを用いた。また、必要に応じて無処理の血清を 2000 倍に希釈して用いた。

血清と、上記の発現ペプチドをブロットしたニトロセルロース膜とを室温で 10~20 時間反応させて血清中の抗体が反応したペプチドを特定した。すなわち、
5 二次抗体として 5000 倍に希釈したアルカリフォスファターゼ標識抗ヒト IgG-F(ab')₂ ヤギ抗体 (Jackson 社) を用いて反応させ、Nitroblue tetrazolium (Wako 社) と 5-Bromo-4-Chloro-3-indolylphosphate (Wako 社) を用いた酵素発色反応により標識シグナルを検出し、発色反応陽性部位に一致するコロニーをアガロースプレート上から採取し、SM 緩衝液 (100mM の NaCl、10mM
10 の MgSO₄、50mM の Tris-HCl ; pH7.5) に溶解させた。発色反応陽性コロニーが単一化するまで上記と同様の方法で、二次、三次スクリーニングを繰り返し、患者血清中の IgG と反応するファージクローンをスクリーニングし、16 名の患者血清中の IgG と反応するファージクローンをスクリーニングして、陽性クローン 165 個を単離した。

15

3. 新規抗原の特定

得られた 165 個の陽性クローンから、PCR 法によりインサート DNA を増幅し、得られた PCR 産物を、Big Dye DNA Sequencing Kit (ABI 社) と ABI Prism (Perkin Elmer 社) とを用いて配列決定した。既存データベースを用いて
20 て検索した結果、既存遺伝子由来の抗原が 163 種、未知遺伝子由来の抗原が 2 種類であった。既知遺伝子の中には、癌遺伝子関連遺伝子が 3 種、および癌抑制遺伝子関連遺伝子 2 種が含まれていた。また、keratin19 のように、既に扁平上皮癌の腫瘍マーカーとして確立しているものや、BLCAP、BST2、E(sp19)など、悪性腫瘍との関連が報告されている遺伝子も含まれていた。

25

これら、癌関連遺伝子の発現産物である抗原ペプチドを除き、さらに各種固形癌の患者の血清中抗体と反応する 8 種の新規抗原ペプチド (表 1 の(C)~(J)) を特定した。

これら 8 種の新規抗原ペプチドをコードする cDNA 配列は、それぞれ配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 および 19 の各塩基配列を有している。
30 また、配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15 および 17 の各塩基配列は、それ

ぞれ配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16 および 18 のアミノ酸配列を有している。

図 5-12 は、これら 8 種の新規抗原ペプチドと各患者血清中の抗体との結合反応を調べたウエスタンブロット分析の結果である。この図 5-12 において、矢印 5 は患者血清中の抗体と特異的に反応したポリペプチドを示す。IPTG 処理した大腸菌抽出液において検出され、無処理の大腸菌抽出液には検出されないことから導入した cDNA 由来のポリペプチドであると確認できる。

4. 固形癌患者血清における抗体陽性率

10 食道癌患者（50 名）から調製した血清に加え、大腸癌患者（16 名）、胃癌患者（16 名）、乳癌患者（16 名）からそれぞれ調製した血清を用い、抗原ペプチド(C)～(J)との結合性を試験した。結果は表 2 に示したとおりである。

表 2

15 各種固形癌患者の血清における抗体陽性率 (%)

NO.	タンパク質名	食道癌	大腸癌	胃癌	乳癌	健常者
C	HOOK2	30	0	0	0	0
D	myomegalin	22	40	20	40	0
E	MKRN1	20	40	0	20	0
F	KIAA1545	35	30	10	10	0
G	enigma	20	10	20	0	10
H	TROP2	20	0	0	10	0
I	mitosin	25	20	10	20	10
J	CU-EC-1	30	0	0	20	0

5. 抗原ペプチドの併用効果の確認

20 この発明の抗原ペプチドの 1 種である myomegalin について、既に使用されている CEA（食道癌に対する陽性率 16%）および SCC-Ag（食道癌に対する陽性率 18%）との併用効果を確認した。食道癌患者（50 名）から調製した血清を用いて、各マーカーの組み合わせによる陽性率を試験した。その結果、myomegalin 単独の食道癌血清に対する陽性率は 22%であるが、CEA と併用した場合は 30%、SCC-Ag との併用による陽性率は 32%であった。さらに、CEA

および SCC-Ag と myomegalin とを併用した場合の陽性率は 50%と極めて高い結果が得られた。

5

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明によって、固形癌の診断用マーカーとして有用な新規抗原ペプチド 10 種と、これらを用いた固形癌方法および治療方法が提供される。これによって、固形癌の早期かつ高精度の診断と治療が可能となる。

10

請求の範囲

1. 配列番号 1、3、5、7、9、11、13、15、17 および 19 の各塩基配列を有するポリヌクレオチドが発現するヒト固形癌抗原ペプチド。

5

2. 請求項 1 の抗原ペプチドをコードするポリヌクレオチド。

3. 請求項 2 のポリヌクレオチドの発現制御領域を構成するオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド。

10

4. 請求項 1 の抗原ペプチドと結合する抗体。

5. 被験者の血清中に、請求項 1 の抗原ペプチドのそれぞれと結合する抗体が存在するか否かを試験し、血清中にその抗体が 1 種類以上存在する被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト固形癌診断方法。

15

6. 1 種類以上の抗原ペプチドを固定化したプレートまたはメンブレン上において被験者血清の抗体と抗原ペプチドとの結合を試験する請求項 5 の診断方法。

20

7. 被験者の生体試料に、請求項 4 の抗体のそれぞれと結合する抗原ペプチドが存在するか否かを試験し、試料中にその抗原ペプチドが 1 種類以上存在する被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト固形癌診断方法。

25

8. 1 種類以上の抗体を固定化したプレートまたはメンブレン上において、抗体と抗原ペプチドの結合を試験する請求項 7 の診断方法。

9. 被験者の生体試料における請求項 2 のポリヌクレオチドのそれぞれの存在量を試験し、1 以上のポリヌクレオチドの存在量が健常者のそれらと比較して多

30

い被験者を固形癌患者または固形癌ハイリスク者と判定することを特徴とするヒト固形癌診断方法。

10. 少なくとも以下の要素：

- 5 (a) 請求項 1 の抗原ペプチドの 1 種類以上；および
(b) 血清中抗体に特異的に結合する標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

11. 少なくとも以下の要素：

- 10 (a) 請求項 1 の抗原ペプチドの 1 種類以上を固定化したプレートまたはメン
ブレン；および
(b) 血清中抗体に特異的に結合する標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

- 15 12. 少なくとも、請求項 4 の抗体および／またはその標識化抗体の 1 種類以
上を含むことを特徴とする固形癌診断キット。

13. 少なくとも以下の要素：

- (a) 請求項 4 の抗体の 1 種類以上；および
20 (b) 前記(a)の抗体を標識した標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

14. 少なくとも以下の要素：

- (a) 請求項 4 の抗体の 1 種類以上を固定化したプレートまたはメンブレン；
25 および
(b) 前記(a)の抗体を標識した標識化抗体、
からなることを特徴とする固形癌診断キット。

15. 請求項 2 のポリヌクレオチドを PCR 増幅するためのプライマーセット。

16. 請求項 3 のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドを用いることを特徴とする固形癌治療方法。

17. 請求項 4 の抗体を用いることを特徴とする固形癌治療方法。

5

18. 請求項 1 の抗原ペプチドの発現量を抑制することを特徴とする固形癌治療方法。

10

図1

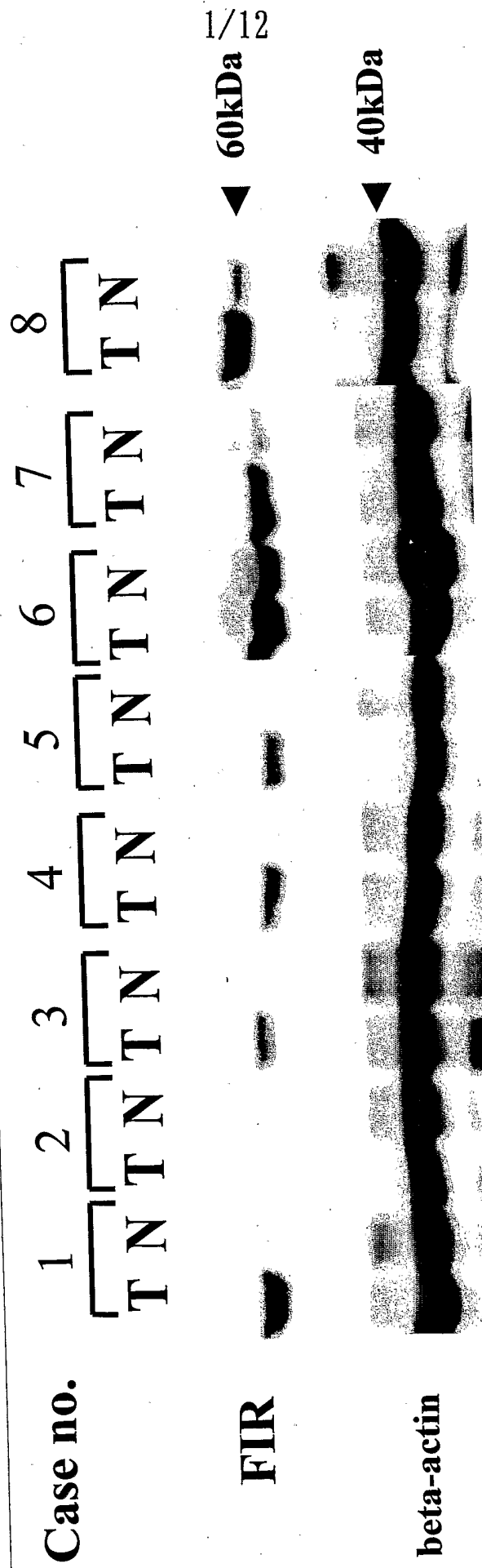


図2

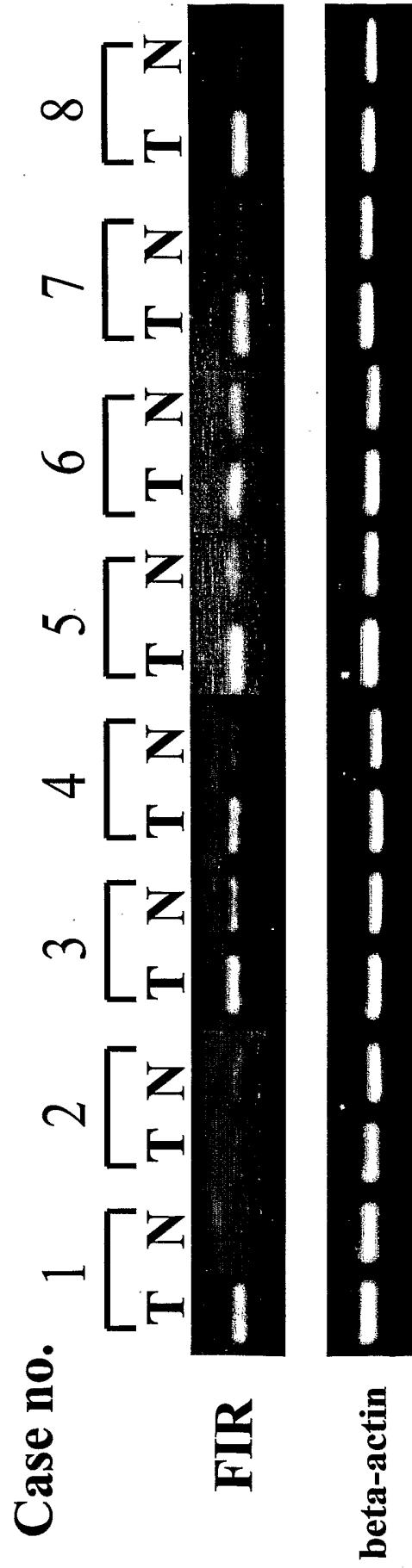


図3

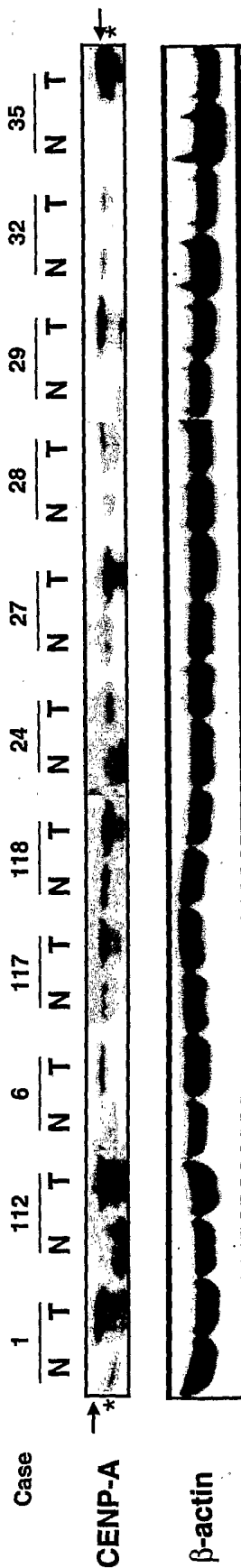
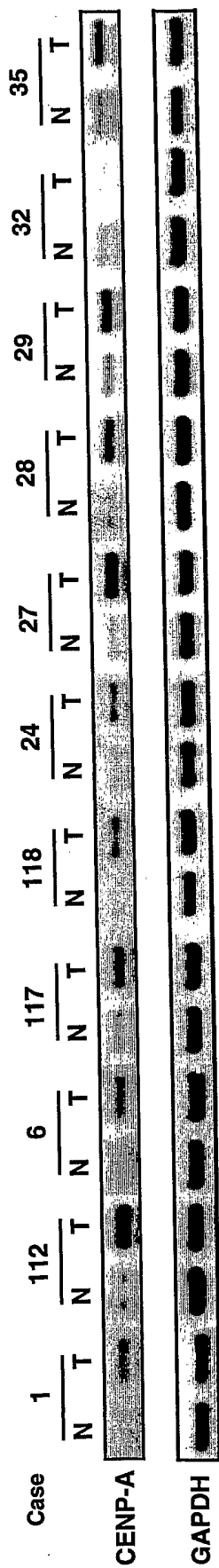
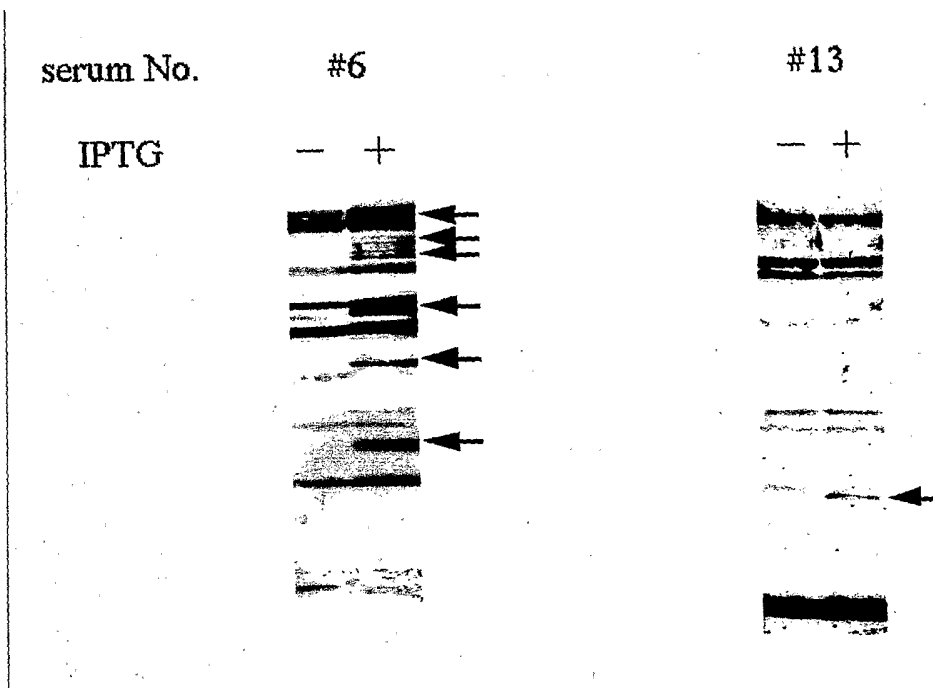


図4

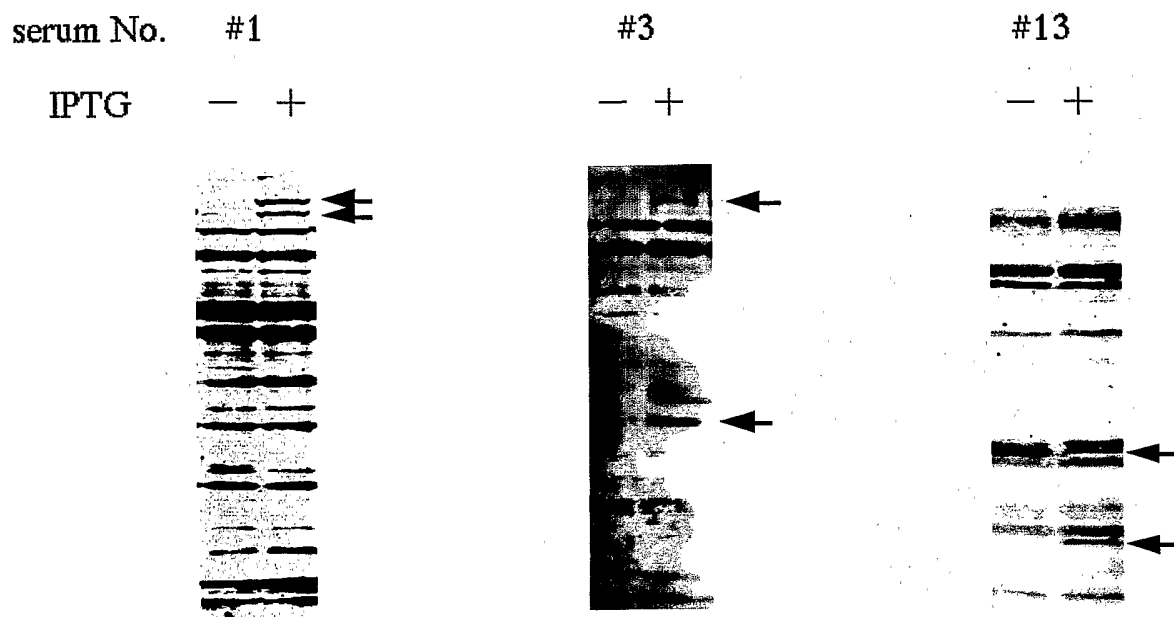


5/12

図 5

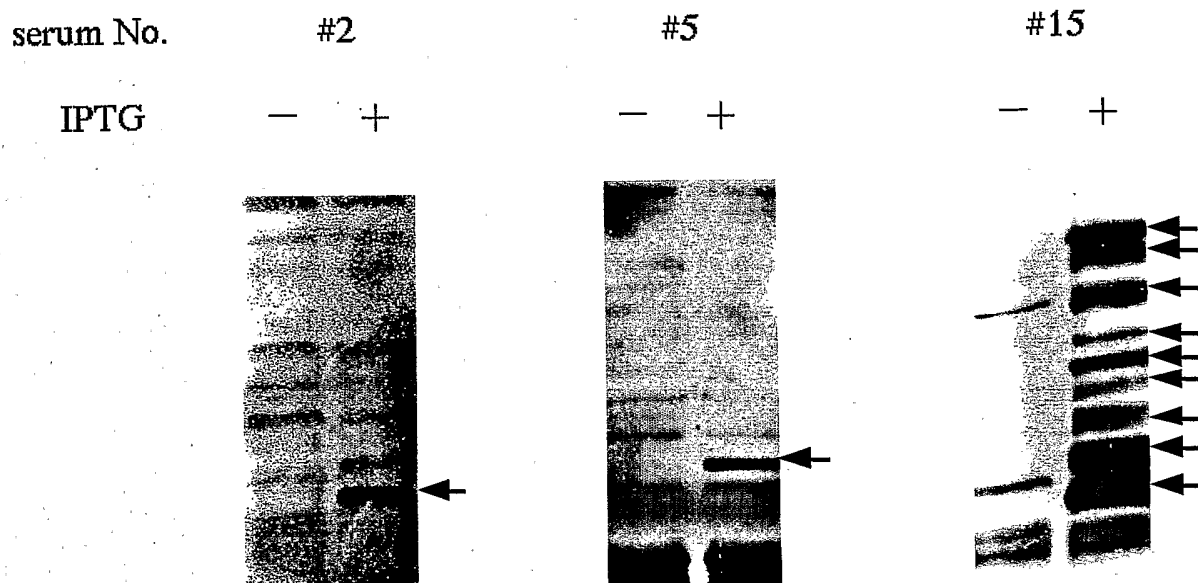


6/12
図 6

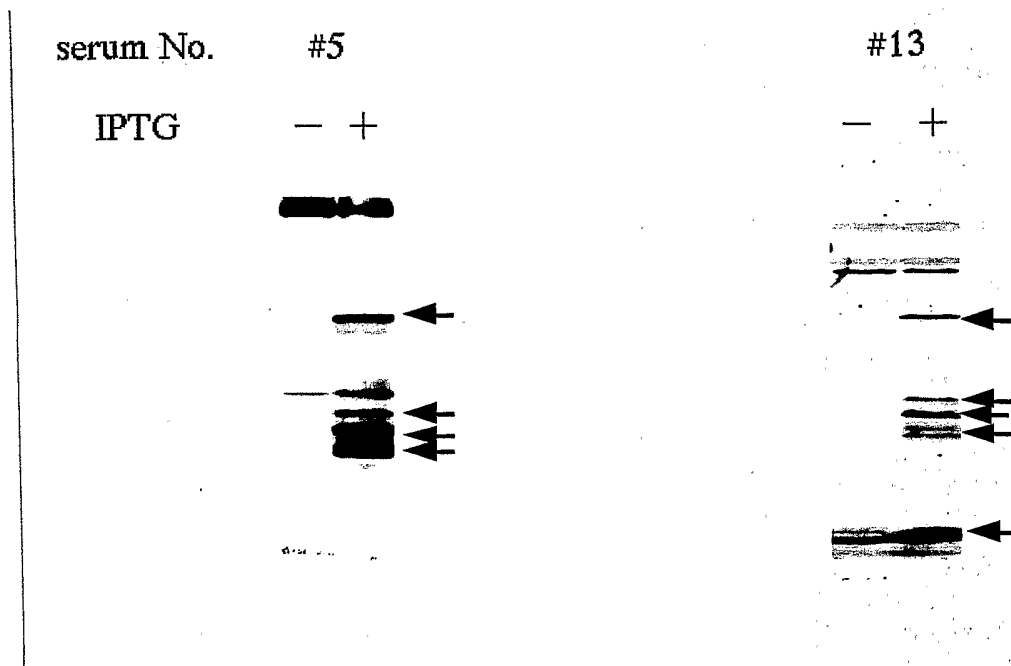


7/12

図7

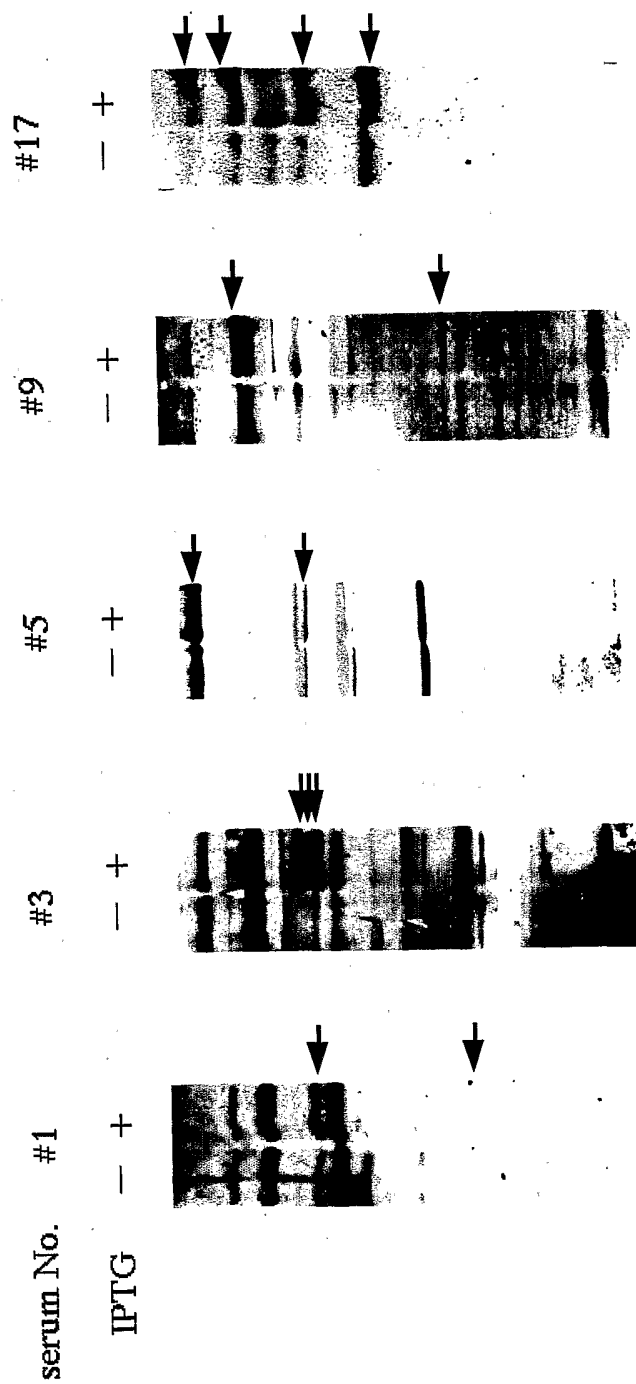


8/12
図 8



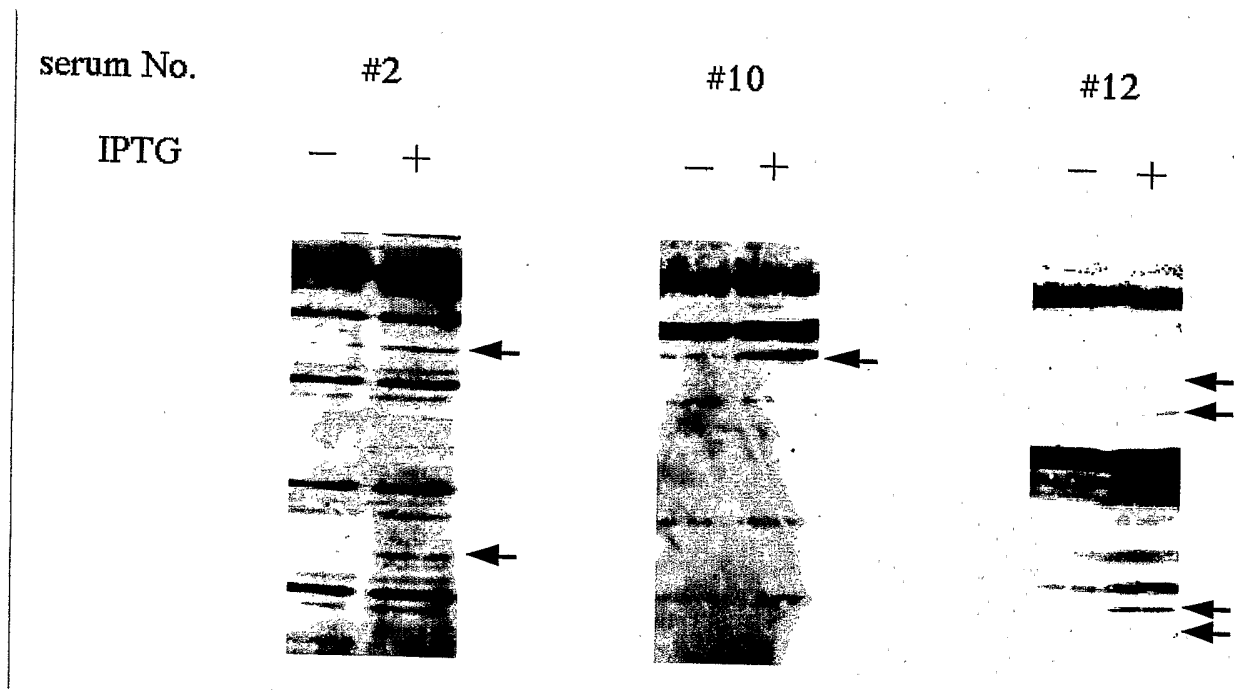
9/12

図9



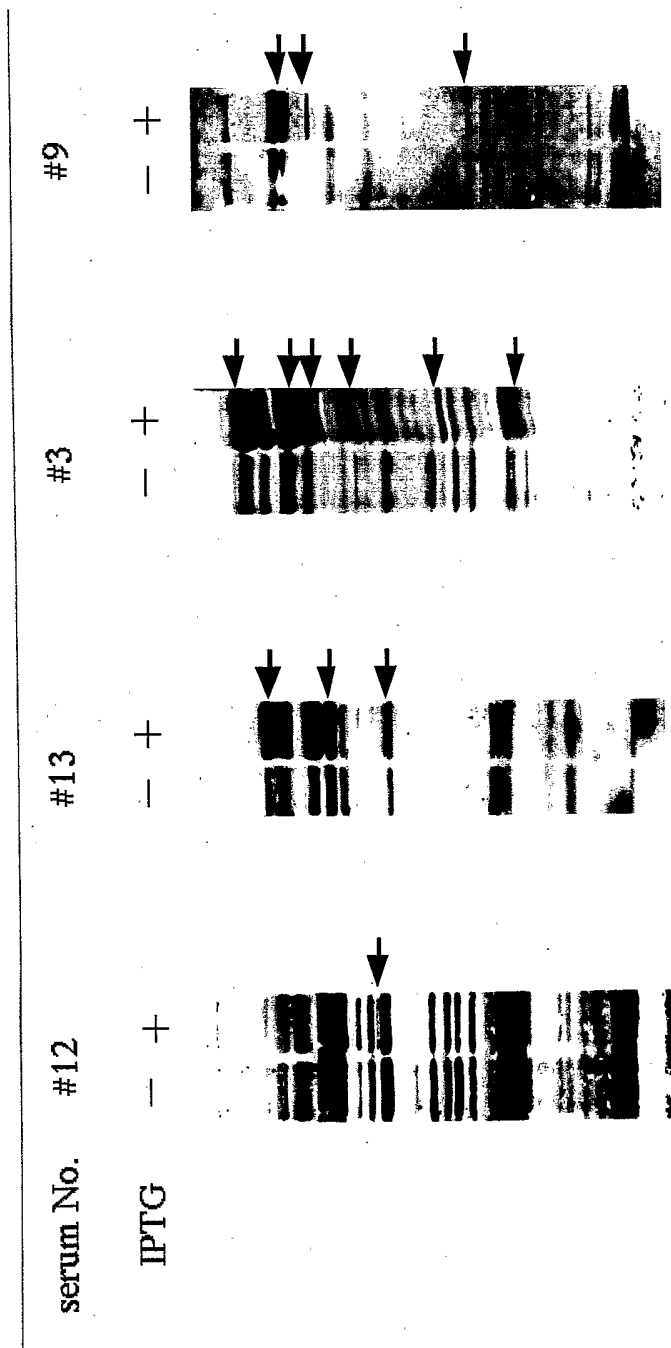
差替え用紙(規則26)

10/12
図 10



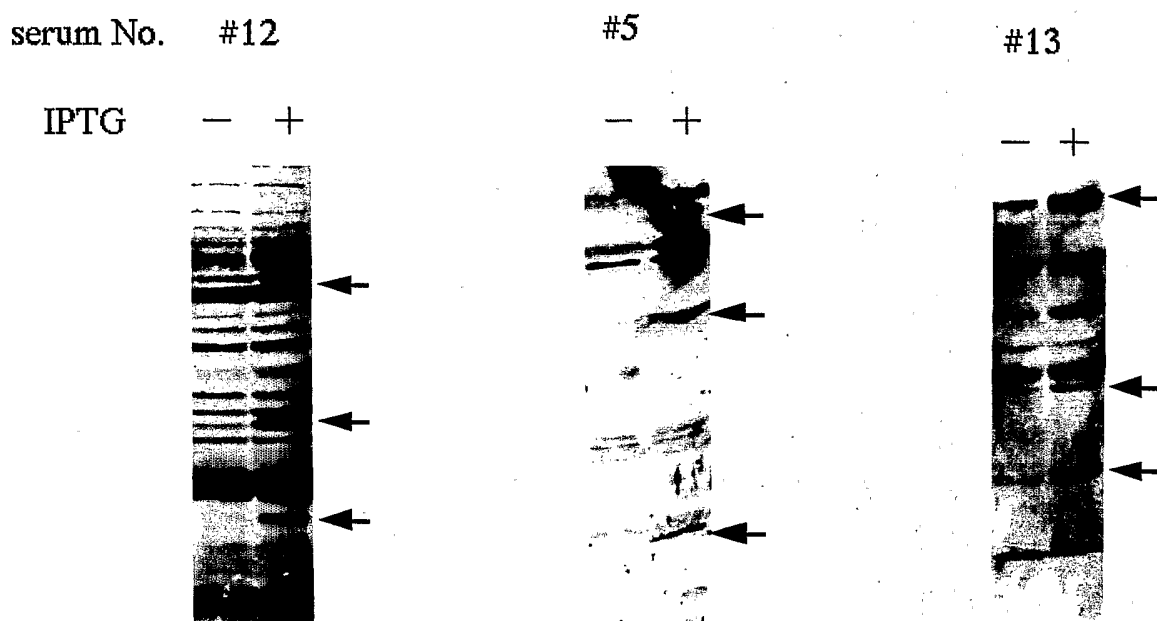
11/12

図 1 1



差替え用紙 (規則26)

12/12
図 1 2



SEQUENCE LISTING

- <110> Japan Science and Technology Corporation
- <120> Antigenic peptides for solid cancer, polynucleotides encoding the peptides,
and use thereof
- <130> 03F028PCT
- <140>
- <141>
- <150> JP2002-244249
- <151> 2002-08-23
- <160> 25
- <170> PatentIn Ver. 2.1
- <210> 1
- <211> 1853
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <220>
- <221> CDS
- <222> (65).. (1693)
- <300>
- <301> Liu, J. et al.
- <302> Defective interplay of activators with TFIH in xeroderma
pigmentosum
- <303> Cell
- <304> 104
- <305> 3
- <306> 353-353
- <307> 2001
- <308> GenBank/NM_14281
- <309> 2001-12-26
- <313> 1 TO 1853
- <400> 1
atcgcgcgag acagcgggaag gagcaagagt gggaggcgcg cgcggaggcc gcgacggacg 60

caag atg gcg acg gcg acc ata gct ctc cag gtc aat ggc cag caa gga 109
 Met Ala Thr Ala Thr Ile Ala Leu Gln Val Asn Gly Gln Gln Gly
 1 5 10 15

ggg ggg tcc gag ccg gcg gcg gcg gcg gca gtg gtg gca gcg gga gac 157
 Gly Gly Ser Glu Pro Ala Ala Ala Ala Ala Val Val Ala Ala Gly Asp
 20 25 30

aaa tgg aaa cct cca cag ggc aca gac tcc atc aag atg gag aac ggg 205
 Lys Trp Lys Pro Pro Gln Gly Thr Asp Ser Ile Lys Met Glu Asn Gly
 35 40 45

cag agc aca gcc gcc aag ctg ggg ctg cct ccc ctg acg ccc gag cag 253
 Gln Ser Thr Ala Ala Lys Leu Gly Leu Pro Pro Leu Thr Pro Glu Gln
 50 55 60

cag gag gcc ctt cag aag gcc aag aag tac gcc atg gag cag agc atc 301
 Gln Glu Ala Leu Gln Lys Ala Lys Lys Tyr Ala Met Glu Gln Ser Ile
 65 70 75

aag agt gtg ctg gtg aag cag acc atc gcg cac cag cag cag cag ctc 349
 Lys Ser Val Leu Val Lys Gln Thr Ile Ala His Gln Gln Gln Gln Leu
 80 85 90 95

acc aac ctg cag atg gcg gct cag cgg cag cgg gcg ctg gcc atc atg 397
 Thr Asn Leu Gln Met Ala Ala Gln Arg Gln Arg Ala Leu Ala Ile Met
 100 105 110

tgc cgc gtc tac gtg ggc tct atc tac tat gag ctg ggg gag gac acc 445
 Cys Arg Val Tyr Val Gly Ser Ile Tyr Tyr Glu Leu Gly Glu Asp Thr
 115 120 125

atc cgc cag gcc ttt gcc ccc ttt ggc ccc atc aag agc atc gac atg 493
 Ile Arg Gln Ala Phe Ala Pro Phe Gly Pro Ile Lys Ser Ile Asp Met
 130 135 140

tcc tgg gac tcc gtc acc atg aag cac aag ggc ttt gcc ttc gtg gag 541
 Ser Trp Asp Ser Val Thr Met Lys His Lys Gly Phe Ala Phe Val Glu
 145 150 155

tat gag gtc ccc gaa gct gca cag ctg gcc ttg gag cag atg aac tcg 589
 Tyr Glu Val Pro Glu Ala Ala Gln Leu Ala Leu Glu Gln Met Asn Ser

160	165	170	175	
gtg atg ctg ggg ggc agg aac atc aag gtg ggc aga ccc agc aac ata				637
Val Met Leu Gly Gly Arg Asn Ile Lys Val Gly Arg Pro Ser Asn Ile				
	180	185	190	
ggg cag gcc cag ccc atc ata gac cag ttg gct gag gag gca cgg gcc				685
Gly Gln Ala Gln Pro Ile Ile Asp Gln Leu Ala Glu Glu Ala Arg Ala				
	195	200	205	
ttc aac cgc atc tac gtg gcc tct gtg cac cag gac ctc tca gac gat				733
Phe Asn Arg Ile Tyr Val Ala Ser Val His Gln Asp Leu Ser Asp Asp				
	210	215	220	
gac atc aag agc gtg ttt gag gcc ttt ggc aag atc aag tcc tgc aca				781
Asp Ile Lys Ser Val Phe Glu Ala Phe Gly Lys Ile Lys Ser Cys Thr				
	225	230	235	
ctg gcc cgg gac ccc aca act ggc aag cac aag ggc tac ggc ttc att				829
Leu Ala Arg Asp Pro Thr Thr Gly Lys His Lys Gly Tyr Gly Phe Ile				
	240	245	250	255
gag tac gag aag gcc cag tcg tcc caa gat gct gtg tct tcc atg aac				877
Glu Tyr Glu Lys Ala Gln Ser Ser Gln Asp Ala Val Ser Ser Met Asn				
	260	265	270	
ctc ttt gac ctg ggt ggc cag tac ttg cgg gtg ggc aag gct gtc aca				925
Leu Phe Asp Leu Gly Gly Gln Tyr Leu Arg Val Gly Lys Ala Val Thr				
	275	280	285	
ccg ccc atg ccc cta ctc aca cca gcc acg cct gga ggc ctc cca cct				973
Pro Pro Met Pro Leu Leu Thr Pro Ala Thr Pro Gly Gly Leu Pro Pro				
	290	295	300	
gcc gct gct gtg gca gct gct gca gcc act gcc aag atc aca gct cag				1021
Ala Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Lys Ile Thr Ala Gln				
	305	310	315	
gaa gca gtg gcc gga gca gcg gtg ctg ggt acc ctg ggc aca cct gga				1069
Glu Ala Val Ala Gly Ala Ala Val Leu Gly Thr Leu Gly Thr Pro Gly				
	320	325	330	335
ctg gtg tcc cca gca ctg acc ctg gcc cag ccc ctg ggc act ttg ccc				1117

Leu Val Ser Pro Ala Leu Thr Leu Ala Gln Pro Leu Gly Thr Leu Pro	
340	345
350	
cag gct gtc atg gct gcc cag gca cct gga gtc atc aca ggt gtg acc	1165
Gln Ala Val Met Ala Ala Gln Ala Pro Gly Val Ile Thr Gly Val Thr	
355	360
365	
cca gcc cgt cct cct atc ccg gtc acc atc ccc tcg gtg gga gtg gtg	1213
Pro Ala Arg Pro Pro Ile Pro Val Thr Ile Pro Ser Val Gly Val Val	
370	375
380	
aac ccc atc ctg gcc agc cct cca acg ctg ggt ctc ctg gag ccc aag	1261
Asn Pro Ile Leu Ala Ser Pro Pro Thr Leu Gly Leu Leu Glu Pro Lys	
385	390
395	
aag gag aag gaa gaa gag gag ctg ttt ccc gag tca gag cgg cca gag	1309
Lys Glu Lys Glu Glu Glu Leu Phe Pro Glu Ser Glu Arg Pro Glu	
400	405
410	415
atg ctg agc gag cag gag cac atg agc atc tcg ggc agt agc gcc cga	1357
Met Leu Ser Glu Gln Glu His Met Ser Ile Ser Gly Ser Ser Ala Arg	
420	425
430	
cac atg gtg atg cag aag ctg ctc cgc aag cag gag tct aca gtg atg	1405
His Met Val Met Gln Lys Leu Leu Arg Lys Gln Glu Ser Thr Val Met	
435	440
445	
gtt ctg cgc aac atg gtg gac ccc aag gac atc gat gat gac ctg gaa	1453
Val Leu Arg Asn Met Val Asp Pro Lys Asp Ile Asp Asp Asp Leu Glu	
450	455
460	
ggg gag gtg aca gag gag tgt ggc aag ttc ggg gcc gtg aac cgc gtc	1501
Gly Glu Val Thr Glu Glu Cys Gly Lys Phe Gly Ala Val Asn Arg Val	
465	470
475	
atc atc tac caa gag aaa caa ggc gag gag gag gat gca gaa atc att	1549
Ile Ile Tyr Gln Glu Lys Gln Gly Glu Glu Glu Asp Ala Glu Ile Ile	
480	485
490	495
gtc aag atc ttt gtg gag ttt tcc ata gcc tct gag act cat aag gcc	1597
Val Lys Ile Phe Val Glu Phe Ser Ile Ala Ser Glu Thr His Lys Ala	
500	505
510	

atc cag gcc ctc aat ggc cgc tgg ttt gct ggc cgc aag gtg gtg gct 1645
 lle Gln Ala Leu Asn Gly Arg Trp Phe Ala Gly Arg Lys Val Val Ala
 515 520 525

gaa gtg tac gac cag gag cgt ttt gat aac agt gac ctc tct gcg tga 1693
 Glu Val Tyr Asp Gln Glu Arg Phe Asp Asn Ser Asp Leu Ser Ala
 530 535 540

cagtgggcc tctccccgga cttgcacttg ttcttgttt cctctggggtt ttatagtgat 1753

acagtgggtgt cccccggggcc aggcgcgctc tgcccagccc agcctacagt gcggataaag 1813

gtgcggatgc tgctggccct gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1853

<210> 2
 <211> 542
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 2
 Met Ala Thr Ala Thr Ile Ala Leu Gln Val Asn Gly Gln Gln Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Glu Pro Ala Ala Ala Ala Val Val Ala Ala Gly Asp Lys
 20 25 30
 Trp Lys Pro Pro Gln Gly Thr Asp Ser Ile Lys Met Glu Asn Gly Gln
 35 40 45
 Ser Thr Ala Ala Lys Leu Gly Leu Pro Pro Leu Thr Pro Glu Gln Gln
 50 55 60
 Glu Ala Leu Gln Lys Ala Lys Lys Tyr Ala Met Glu Gln Ser Ile Lys
 65 70 75 80
 Ser Val Leu Val Lys Gln Thr Ile Ala His Gln Gln Gln Gln Leu Thr
 85 90 95
 Asn Leu Gln Met Ala Ala Gln Arg Gln Arg Ala Leu Ala Ile Met Cys
 100 105 110
 Arg Val Tyr Val Gly Ser Ile Tyr Tyr Glu Leu Gly Glu Asp Thr Ile
 115 120 125
 Arg Gln Ala Phe Ala Pro Phe Gly Pro Ile Lys Ser Ile Asp Met Ser
 130 135 140
 Trp Asp Ser Val Thr Met Lys His Lys Gly Phe Ala Phe Val Glu Tyr
 145 150 155 160
 Glu Val Pro Glu Ala Ala Gln Leu Ala Leu Glu Gln Met Asn Ser Val
 165 170 175

Met Leu Gly Gly Arg Asn Ile Lys Val Gly Arg Pro Ser Asn Ile Gly
 180 185 190
 Gln Ala Gln Pro Ile Ile Asp Gln Leu Ala Glu Glu Ala Arg Ala Phe
 195 200 205
 Asn Arg Ile Tyr Val Ala Ser Val His Gln Asp Leu Ser Asp Asp Asp
 210 215 220
 Ile Lys Ser Val Phe Glu Ala Phe Gly Lys Ile Lys Ser Cys Thr Leu
 225 230 235 240
 Ala Arg Asp Pro Thr Thr Gly Lys His Lys Gly Tyr Gly Phe Ile Glu
 245 250 255
 Tyr Glu Lys Ala Gln Ser Ser Gln Asp Ala Val Ser Ser Met Asn Leu
 260 265 270
 Phe Asp Leu Gly Gly Gln Tyr Leu Arg Val Gly Lys Ala Val Thr Pro
 275 280 285
 Pro Met Pro Leu Leu Thr Pro Ala Thr Pro Gly Gly Leu Pro Pro Ala
 290 295 300
 Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ala Thr Ala Lys Ile Thr Ala Gln Glu
 305 310 315 320
 Ala Val Ala Gly Ala Ala Val Leu Gly Thr Leu Gly Thr Pro Gly Leu
 325 330 335
 Val Ser Pro Ala Leu Thr Leu Ala Gln Pro Leu Gly Thr Leu Pro Gln
 340 345 350
 Ala Val Met Ala Ala Gln Ala Pro Gly Val Ile Thr Gly Val Thr Pro
 355 360 365
 Ala Arg Pro Pro Ile Pro Val Thr Ile Pro Ser Val Gly Val Val Asn
 370 375 380
 Pro Ile Leu Ala Ser Pro Pro Thr Leu Gly Leu Leu Glu Pro Lys Lys
 385 390 395 400
 Glu Lys Glu Glu Glu Glu Leu Phe Pro Glu Ser Glu Arg Pro Glu Met
 405 410 415
 Leu Ser Glu Gln Glu His Met Ser Ile Ser Gly Ser Ser Ala Arg His
 420 425 430
 Met Val Met Gln Lys Leu Leu Arg Lys Gln Glu Ser Thr Val Met Val
 435 440 445
 Leu Arg Asn Met Val Asp Pro Lys Asp Ile Asp Asp Asp Leu Glu Gly
 450 455 460
 Glu Val Thr Glu Glu Cys Gly Lys Phe Gly Ala Val Asn Arg Val Ile
 465 470 475 480
 Ile Tyr Gln Glu Lys Gln Gly Glu Glu Glu Asp Ala Glu Ile Ile Val
 485 490 495
 Lys Ile Phe Val Glu Phe Ser Ile Ala Ser Glu Thr His Lys Ala Ile
 500 505 510
 Gln Ala Leu Asn Gly Arg Trp Phe Ala Gly Arg Lys Val Val Ala Glu

	515		520		525								
Val	Tyr	Asp	Gln	Glu	Arg	Phe	Asp	Asn	Ser	Asp	Leu	Ser	Ala
	530		535		540								

<210> 3
 <211> 1389
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (145).. (567)

<300>
 <301> Palmer, D.K. et al.
 <302> Purification of the centromere-specific protein CEMP-A
 and demonstration that it is a distinctive histone
 <303> Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 <304> 88
 <305> 9
 <306> 3734-3738
 <307> 1991
 <308> GenBank/NM_001809
 <309> 2000-10-31
 <313> 1 TO 1389

<400> 3
 cgcggacttc tgccaagcac cggctcatgt gaggctcgcg gcacagcgtt ctctgggctc 60
 cccagaagcc agcctttcgc tcccggacctt ggcagcccga gcaggagccg tgggaccggg 120
 cgccagcacc ctctgcggcg tgtc atg ggc cgc cgc cgg agc cga aag 171
 Met Gly Pro Arg Arg Arg Ser Arg Lys
 1 5
 ccc gag gcc ccg agg agg cgc agc ccg agc ccg acc ccg acc ccc ggc 219
 Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro Ser Pro Thr Pro Thr Pro Gly
 10 15 20 25
 ccc tcc cgg cgg ggc ccc tcc tta ggc gct tcc tcc cat caa cac agt 267

Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser Leu Gly Ala Ser Ser His Gln His Ser
 30 35 40
 cgg cgg aga caa ggt tgg cta aag gag atc cga aag ctt cag aag agc 315
 Arg Arg Arg Gln Gly Trp Leu Lys Glu Ile Arg Lys Leu Gln Lys Ser
 45 50 55
 aca cac ctc ttg ata agg aag ctg ccc ttc agc cgc ctg gca aga gaa 363
 Thr His Leu Leu Ile Arg Lys Leu Pro Phe Ser Arg Leu Ala Arg Glu
 60 65 70
 ata tgt gtt aaa ttc act cgt ggt gtg gac ttc aat tgg caa gcc cag 411
 Ile Cys Val Lys Phe Thr Arg Gly Val Asp Phe Asn Trp Gln Ala Gln
 75 80 85
 gcc cta ttg gcc cta caa gag gca gca gaa gca ttt cta gtt cat ctc 459
 Ala Leu Leu Ala Leu Gln Glu Ala Ala Glu Ala Phe Leu Val His Leu
 90 95 100 105
 ttt gag gac gcc tat ctc ctc acc tta cat gca ggc cga gtt act ctc 507
 Phe Glu Asp Ala Tyr Leu Leu Thr Leu His Ala Gly Arg Val Thr Leu
 110 115 120
 ttc cca aag gat gtg caa ctg gcc cgg agg atc cgg ggc ctt gag gag 555
 Phe Pro Lys Asp Val Gln Leu Ala Arg Arg Ile Arg Gly Leu Glu Glu
 125 130 135
 gga ctc ggc tga gctcctgcac ccagtgttc tgcagtcctt tctgctcag 607
 Gly Leu Gly
 140
 ccagggggga tgataccggg gactctccag agccatgact agatccaatg gattctgcca 667
 tgctgtctgg actttgctgt ctctgaacag tatgtgtgtg ttgctttaaa tatttttctt 727
 ttttttgaga aggagaagac tgcattgactt tcctctgtaa cagaggtaat atatgagaca 787
 atcaacaccg ttccaaaggc ctgaaaataa ttttcagata aagagactcc aaggttgact 847
 ttagttgtg agttactcat gtgactatit gaggattttg aaaacatcag atttgctgtg 907
 gtatgggaga aaagttatg tacttattat ttagctctt tctgtaatat ttacattttt 967

taccataatgt acatttgtac ttttatttta cacataaggg aaaaaataag accactttga 1027
 gcagttgcct ggaaggctgg gcatttccat catatagacc tctgcccttc agagtagcct 1087
 caccattagt ggcagcatca tgtaactgag tggactgtgc ttgtcaacgg atgtgtagct 1147
 tttcagaaac ttaattgggg atgaatagaa aacctgtaag ctttgatggt ctggttactt 1207
 ctagtaaatt cctgtcaaaa tcaattcaga aattctaact tggagaattt aacattttac 1267
 tcttgtaaat catagaagat gtatcataac agttcagaat tttaaagtac attttcgatg 1327
 cttttatggg tatttttgta gtttcttigt agagagataa taaaaatcaa aatatttaat 1387
 ga 1389

- <210> 4
- <211> 140
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 4
 Met Gly Pro Arg Arg Arg Ser Arg Lys Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg
 1 5 10 15
 Ser Pro Ser Pro Thr Pro Thr Pro Gly Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser
 20 25 30
 Leu Gly Ala Ser Ser His Gln His Ser Arg Arg Arg Gln Gly Trp Leu
 35 40 45
 Lys Glu Ile Arg Lys Leu Gln Lys Ser Thr His Leu Leu Ile Arg Lys
 50 55 60
 Leu Pro Phe Ser Arg Leu Ala Arg Glu Ile Cys Val Lys Phe Thr Arg
 65 70 75 80
 Gly Val Asp Phe Asn Trp Gln Ala Gln Ala Leu Leu Ala Leu Gln Glu
 85 90 95
 Ala Ala Glu Ala Phe Leu Val His Leu Phe Glu Asp Ala Tyr Leu Leu
 100 105 110
 Thr Leu His Ala Gly Arg Val Thr Leu Phe Pro Lys Asp Val Gln Leu
 115 120 125
 Ala Arg Arg Ile Arg Gly Leu Glu Glu Gly Leu Gly
 130 135 140

<210> 5
 <211> 2527
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (95).. (2248)

<400> 5
 gggaggtcgg gctgcgggc gctcgtcgtt ggcggaccgc gaggctcctg cggcgccggg 60

gctccgtggc ctggattgaa tccgatcggg agcc atg agc gtg gac aaa gct gag 115
 Met Ser Val Asp Lys Ala Glu
 1 5

cta tgc ggg tct ctg ctc acc tgg tta cag acg ttc cac gtt ccg tct 163
 Leu Cys Gly Ser Leu Leu Thr Trp Leu Gln Thr Phe His Val Pro Ser
 10 15 20

ccc tgt gcc agc cct cag gac ctg agc agc ggc ctt gcc gta gcc tat 211
 Pro Cys Ala Ser Pro Gln Asp Leu Ser Ser Gly Leu Ala Val Ala Tyr
 25 30 35

gtg ctg aac cag ata gac ccc tcc tgg ttc aac gag gca tgg ctc cag 259
 Val Leu Asn Gln Ile Asp Pro Ser Trp Phe Asn Glu Ala Trp Leu Gln
 40 45 50 55

ggc atc tcg gaa gat cca ggt ccc aac tgg aag ctg aag gtc agc aat 307
 Gly Ile Ser Glu Asp Pro Gly Pro Asn Trp Lys Leu Lys Val Ser Asn
 60 65 70

ctg aag atg gtc tta cgg agc cta gta gag tac tcc cag gat gtc ctg 355
 Leu Lys Met Val Leu Arg Ser Leu Val Glu Tyr Ser Gln Asp Val Leu
 75 80 85

gcg cat cct gtg tca gaa gag cat ctc cca gat gtg agc ctc att gga 403
 Ala His Pro Val Ser Glu Glu His Leu Pro Asp Val Ser Leu Ile Gly
 90 95 100

gag ttc tca gac ccg gca gag ctc ggc aag ctg ctt cag ctg gtg ctg 451
 Glu Phe Ser Asp Pro Ala Glu Leu Gly Lys Leu Leu Gln Leu Val Leu
 105 110 115

ggc tgt gcc atc agt tgc gag aaa aag cag gac cac atc cag aga atc 499
Gly Cys Ala Ile Ser Cys Glu Lys Lys Gln Asp His Ile Gln Arg Ile
120 125 130 135

atg acg ctg gaa gaa tcg gtt cag cat gtg gtg atg gaa gcc atc caa 547
Met Thr Leu Glu Glu Ser Val Gln His Val Val Met Glu Ala Ile Gln
140 145 150

gag ctc atg acc aaa gac act cct gac tcc ctg tca cca gag acg tat 595
Glu Leu Met Thr Lys Asp Thr Pro Asp Ser Leu Ser Pro Glu Thr Tyr
155 160 165

ggc aac ttt gac agc cag tcc cgc agg tac tat ttc cta agt gag gag 643
Gly Asn Phe Asp Ser Gln Ser Arg Arg Tyr Tyr Phe Leu Ser Glu Glu
170 175 180

gct gag gag ggg gac gaa tta cag cag cgc tgt ctg gat ctg gag cgg 691
Ala Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Gln Arg Cys Leu Asp Leu Glu Arg
185 190 195

cag ctg atg ctc ctg tca gag gag aag cag agc ctg gcg caa gag aat 739
Gln Leu Met Leu Leu Ser Glu Glu Lys Gln Ser Leu Ala Gln Glu Asn
200 205 210 215

gca ggg ctg cgg gag cgg atg ggc cgg cct gaa ggc gag ggt acc cca 787
Ala Gly Leu Arg Glu Arg Met Gly Arg Pro Glu Gly Glu Gly Thr Pro
220 225 230

ggt ctc act gcc aag aag ctg ctg ctg ctg caa tcc cag ctg gag cag 835
Gly Leu Thr Ala Lys Lys Leu Leu Leu Leu Gln Ser Gln Leu Glu Gln
235 240 245

ttg cag gag gag aac ttc agg ctg gag agt ggc agg gag gat gag cgc 883
Leu Gln Glu Glu Asn Phe Arg Leu Glu Ser Gly Arg Glu Asp Glu Arg
250 255 260

ctg cgc tgt gcc gag ctg gag agg gag gtt gcg gag ctg cag cac cgg 931
Leu Arg Cys Ala Glu Leu Glu Arg Glu Val Ala Glu Leu Gln His Arg
265 270 275

aac cag gcg ctg act agc ctg gcc cag gag gca cag gcc ctg aag gat 979
Asn Gln Ala Leu Thr Ser Leu Ala Gln Glu Ala Gln Ala Leu Lys Asp

12/83

280	285	290	295	
gag atg gat gaa cta cgg cag tct tcg gag cgt gct ggg cag ctg gag				1027
Glu Met Asp Glu Leu Arg Gln Ser Ser Glu Arg Ala Gly Gln Leu Glu				
	300	305	310	
gcc acg ctg acc agt tgc cgg cgc cgc ttg ggc gag ctg agg gag ctg				1075
Ala Thr Leu Thr Ser Cys Arg Arg Arg Leu Gly Glu Leu Arg Glu Leu				
	315	320	325	
cgg cgg cag gtg cgg cag ctg gag gaa cgc aac gcc ggc cac gcc gag				1123
Arg Arg Gln Val Arg Gln Leu Glu Glu Arg Asn Ala Gly His Ala Glu				
	330	335	340	
cgc acg cga caa ctg gag gat gag cta cgc cga gcg ggc tcc ctg cgc				1171
Arg Thr Arg Gln Leu Glu Asp Glu Leu Arg Arg Ala Gly Ser Leu Arg				
	345	350	355	
gcc cag ctg gag gcg cag cgg cgg cag gtg cag gaa ctg cag ggc cag				1219
Ala Gln Leu Glu Ala Gln Arg Arg Gln Val Gln Glu Leu Gln Gly Gln				
	360	365	370	375
cgg cag gag gag gcc atg aag gcc gag aaa tgg cta ttt gaa tgc cgc				1267
Arg Gln Glu Glu Ala Met Lys Ala Glu Lys Trp Leu Phe Glu Cys Arg				
	380	385	390	
aac ctg gag gaa aag tat gag tcg gtg aca aag gag aag gag cgg ctg				1315
Asn Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Ser Val Thr Lys Glu Lys Glu Arg Leu				
	395	400	405	
ttg gcg gag cgg gac tcc ttg cgg gag gcc aat gag gag ctg cgc tgc				1363
Leu Ala Glu Arg Asp Ser Leu Arg Glu Ala Asn Glu Glu Leu Arg Cys				
	410	415	420	
gcc cag ctg cag ccg cgg ggg ttg acc cag gcc gat ccc tca ctg gat				1411
Ala Gln Leu Gln Pro Arg Gly Leu Thr Gln Ala Asp Pro Ser Leu Asp				
	425	430	435	
ccc acc tcc aca ccc gtg gat aac ita gcc gca gag atc ctg cct gcg				1459
Pro Thr Ser Thr Pro Val Asp Asn Leu Ala Ala Glu Ile Leu Pro Ala				
	440	445	450	455
gag ctc agg gag acg ctc ctg cgg ctt cag ctg gag aac aag cgg ctg				1507

cag ctc cga gaa cgg gat gtc cgc atc cga cac ctg gag atg gac ttt 2035
 Gln Leu Arg Glu Arg Asp Val Arg Ile Arg His Leu Glu Met Asp Phe
 635 640 645

gag aaa agc cga agt cag cgg gag cag gaa gaa aag ctg ctc atc agt 2083
 Glu Lys Ser Arg Ser Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Leu Leu Ile Ser
 650 655 660

gcc tgg tat aat atg ggc atg gcc ttg cag cag cga gct ggg gag gag 2131
 Ala Trp Tyr Asn Met Gly Met Ala Leu Gln Gln Arg Ala Gly Glu Glu
 665 670 675

cgg gcg cct gcc cat gcc cag tca ttc ctg gca cag cag cgg ctg gca 2179
 Arg Ala Pro Ala His Ala Gln Ser Phe Leu Ala Gln Gln Arg Leu Ala
 680 685 690 695

acc aat tct cgc cgt gga ccc ttg gga cgc ctg gca tct ctg aac ctt 2227
 Thr Asn Ser Arg Arg Gly Pro Leu Gly Arg Leu Ala Ser Leu Asn Leu
 700 705 710

cgc ccc act gac aag cac tga cagacctcac aatcaagcca gcctgggctc 2278
 Arg Pro Thr Asp Lys His
 715

caccaccct ggcttcctcc agctcacatg gcgcccagca ctgggcttca gccagggtgct 2338

cgagagcttt gaggccatga tctctgctct tccctctccc agattgggtgg ggagggaggg 2398

cgggaggtag atataggcct gttcttttta gcaatgtgat tcttgttgtt gattctctct 2458

ctggagttca tgtgctgcct caggagactc tgattttata tttgagaaaa ataaaggcgt 2518

tcaatctgc 2527

<210> 6
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Met Ser Val Asp Lys Ala Glu Leu Cys Gly Ser Leu Leu Thr Trp Leu
 1 5 10 15

Gln Thr Phe His Val Pro Ser Pro Cys Ala Ser Pro Gln Asp Leu Ser
 20 25 30
 Ser Gly Leu Ala Val Ala Tyr Val Leu Asn Gln Ile Asp Pro Ser Trp
 35 40 45
 Phe Asn Glu Ala Trp Leu Gln Gly Ile Ser Glu Asp Pro Gly Pro Asn
 50 55 60
 Trp Lys Leu Lys Val Ser Asn Leu Lys Met Val Leu Arg Ser Leu Val
 65 70 75 80
 Glu Tyr Ser Gln Asp Val Leu Ala His Pro Val Ser Glu Glu His Leu
 85 90 95
 Pro Asp Val Ser Leu Ile Gly Glu Phe Ser Asp Pro Ala Glu Leu Gly
 100 105 110
 Lys Leu Leu Gln Leu Val Leu Gly Cys Ala Ile Ser Cys Glu Lys Lys
 115 120 125
 Gln Asp His Ile Gln Arg Ile Met Thr Leu Glu Glu Ser Val Gln His
 130 135 140
 Val Val Met Glu Ala Ile Gln Glu Leu Met Thr Lys Asp Thr Pro Asp
 145 150 155 160
 Ser Leu Ser Pro Glu Thr Tyr Gly Asn Phe Asp Ser Gln Ser Arg Arg
 165 170 175
 Tyr Tyr Phe Leu Ser Glu Glu Ala Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Gln
 180 185 190
 Arg Cys Leu Asp Leu Glu Arg Gln Leu Met Leu Leu Ser Glu Glu Lys
 195 200 205
 Gln Ser Leu Ala Gln Glu Asn Ala Gly Leu Arg Glu Arg Met Gly Arg
 210 215 220
 Pro Glu Gly Glu Gly Thr Pro Gly Leu Thr Ala Lys Lys Leu Leu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gln Ser Gln Leu Glu Gln Leu Gln Glu Glu Asn Phe Arg Leu Glu
 245 250 255
 Ser Gly Arg Glu Asp Glu Arg Leu Arg Cys Ala Glu Leu Glu Arg Glu
 260 265 270
 Val Ala Glu Leu Gln His Arg Asn Gln Ala Leu Thr Ser Leu Ala Gln
 275 280 285
 Glu Ala Gln Ala Leu Lys Asp Glu Met Asp Glu Leu Arg Gln Ser Ser
 290 295 300
 Glu Arg Ala Gly Gln Leu Glu Ala Thr Leu Thr Ser Cys Arg Arg Arg
 305 310 315 320
 Leu Gly Glu Leu Arg Glu Leu Arg Arg Gln Val Arg Gln Leu Glu Glu
 325 330 335
 Arg Asn Ala Gly His Ala Glu Arg Thr Arg Gln Leu Glu Asp Glu Leu
 340 345 350
 Arg Arg Ala Gly Ser Leu Arg Ala Gln Leu Glu Ala Gln Arg Arg Gln

16/83

355 360 365
Val Gln Glu Leu Gln Gly Gln Arg Gln Glu Glu Ala Met Lys Ala Glu
370 375 380
Lys Trp Leu Phe Glu Cys Arg Asn Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Ser Val
385 390 395 400
Thr Lys Glu Lys Glu Arg Leu Leu Ala Glu Arg Asp Ser Leu Arg Glu
405 410 415
Ala Asn Glu Glu Leu Arg Cys Ala Gln Leu Gln Pro Arg Gly Leu Thr
420 425 430
Gln Ala Asp Pro Ser Leu Asp Pro Thr Ser Thr Pro Val Asp Asn Leu
435 440 445
Ala Ala Glu Ile Leu Pro Ala Glu Leu Arg Glu Thr Leu Leu Arg Leu
450 455 460
Gln Leu Glu Asn Lys Arg Leu Cys Arg Gln Glu Ala Ala Asp Arg Glu
465 470 475 480
Arg Gln Glu Glu Leu Gln Arg His Leu Glu Asp Ala Asn Arg Ala Arg
485 490 495
His Gly Leu Glu Thr Gln His Arg Leu Asn Gln Gln Gln Leu Ser Glu
500 505 510
Leu Arg Ala Gln Val Glu Asp Leu Gln Lys Ala Leu Gln Glu Gln Gly
515 520 525
Gly Lys Thr Glu Asp Ser Ile Leu Leu Lys Arg Lys Leu Glu Glu His
530 535 540
Leu Gln Lys Leu His Glu Ala Asp Leu Glu Leu Gln Arg Lys Arg Glu
545 550 555 560
Tyr Ile Glu Glu Leu Glu Pro Pro Thr Asp Ser Ser Thr Ala Arg Arg
565 570 575
Ile Glu Glu Leu Gln His Asn Leu Gln Lys Lys Asp Ala Asp Leu Arg
580 585 590
Ala Met Glu Glu Arg Tyr Arg Arg Tyr Val Asp Lys Ala Arg Met Val
595 600 605
Met Gln Thr Met Glu Pro Lys Gln Arg Pro Ala Ala Gly Ala Pro Pro
610 615 620
Glu Leu His Ser Leu Arg Thr Gln Leu Arg Glu Arg Asp Val Arg Ile
625 630 635 640
Arg His Leu Glu Met Asp Phe Glu Lys Ser Arg Ser Gln Arg Glu Gln
645 650 655
Glu Glu Lys Leu Leu Ile Ser Ala Trp Tyr Asn Met Gly Met Ala Leu
660 665 670
Gln Gln Arg Ala Gly Glu Glu Arg Ala Pro Ala His Ala Gln Ser Phe
675 680 685
Leu Ala Gln Gln Arg Leu Ala Thr Asn Ser Arg Arg Gly Pro Leu Gly
690 695 700

Arg Leu Ala Ser Leu Asn Leu Arg Pro Thr Asp Lys His
705 710 715

<210> 7
<211> 5676
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (658).. (4056)

<400> 3
ggatccttga gggcactggt gcgactttca ggtgaggctc tagcagatga aagcggctgg 60
ctgtggcccc cgccagtagt gctttctgct ccgcactcgc cgtgagccag gtgtgcaacc 120
ggatttgggg cgagggctgc gctggctacc tcgcatgcgc agagccggaa gcccgtgac 180
cggactacag ctcccagaag agccttgtgg aggccgcaga cgcgaagccg ctggcgccat 240
cttgaaatct gatcctccat ccccgaggct ttgcgtctgc gcggccggcc gctgctgctc 300
cgggagccca gtctgctaaa aggggaggac gttgaggacg cggcggctgg cgggagagac 360
agctggggag agacatggca gggcggagc gcggcctgcg cctctgtcac tcagcatcct 420
cttaggcgtt tccacgccc cccctgccc gaggggcggg gctgacggct ctggtaccg 480
gagtcggcgc gcggggcagg ggcgcgcccc tgcagagtgg ggacccact gggctgtgcc 540
atgctgaccg gagaccaccg aggcgggaga cagagcgcgg cgaagagcca ttgagtggtc 600
accagtagc cgccgccc gccgcctcgg gaagcttgcc acccgctagg agggaag 657
atg aag gag att tgc agg atc tgt gcc cga gag ctg tgt gga aac cag 705
Met Lys Glu Ile Cys Arg Ile Cys Ala Arg Glu Leu Cys Gly Asn Gln
1 5 10 15
cgg cgc tgg atc ttc cac acg gcg tcc aag ctc aat ctc cag gtt ctg 753
Arg Arg Trp Ile Phe His Thr Ala Ser Lys Leu Asn Leu Gln Val Leu

20	25	30	
ctt tgc cac gtc ttg ggc aag gat gtc ccc cgc gat ggc aaa gcc gag			801
Leu Ser His Val Leu Gly Lys Asp Val Pro Arg Asp Gly Lys Ala Glu			
35	40	45	
ttc gct tgc agc aag tgt gct ttc atg ctt gat cga atc tat cga ttc			849
Phe Ala Cys Ser Lys Cys Ala Phe Met Leu Asp Arg Ile Tyr Arg Phe			
50	55	60	
gac aca gtt att gcc cgg att gaa gcg ctt tct att gag cgc ttg caa			897
Asp Thr Val Ile Ala Arg Ile Glu Ala Leu Ser Ile Glu Arg Leu Gln			
65	70	75	80
aag ctg cta ctg gag aag gat cgc ctc aag ttc tgc att gcc agt atg			945
Lys Leu Leu Leu Glu Lys Asp Arg Leu Lys Phe Cys Ile Ala Ser Met			
85	90	95	
tat cgg aag aat aac gat gac tct ggc gcg gag atc aag gcg ggg aat			993
Tyr Arg Lys Asn Asn Asp Asp Ser Gly Ala Glu Ile Lys Ala Gly Asn			
100	105	110	
ggg acg gtt gac atg tcc gtc tta ccc gat gcg aga tac tct gca ctg			1041
Gly Thr Val Asp Met Ser Val Leu Pro Asp Ala Arg Tyr Ser Ala Leu			
115	120	125	
ctc cag gag gac ttc gcc tat tca ggg ttt gag tgc tgg gtg gag aat			1089
Leu Gln Glu Asp Phe Ala Tyr Ser Gly Phe Glu Cys Trp Val Glu Asn			
130	135	140	
gag gat cag atc cag gag cca cac agc tgc cat ggt tca gaa ggc cct			1137
Glu Asp Gln Ile Gln Glu Pro His Ser Cys His Gly Ser Glu Gly Pro			
145	150	155	160
gga aac cga ccc agg aga tgc cgt ggt tgt gcc gct ttg cgg gtt gct			1185
Gly Asn Arg Pro Arg Arg Cys Arg Gly Cys Ala Ala Leu Arg Val Ala			
165	170	175	
gat tct gac tat gaa gcc att tgt aag gta cct cga aag gtg gcc aga			1233
Asp Ser Asp Tyr Glu Ala Ile Cys Lys Val Pro Arg Lys Val Ala Arg			
180	185	190	
agt atc tcc tgc ggc cct tct agc agg tgg tgc acc agc att tgc act			1281

Ser Ile Ser Cys Gly Pro Ser Ser Arg Trp Ser Thr Ser Ile Cys Thr	
195	200
gaa gaa cca gcg ttg tct gag gtt ggg cca ccc gac tta gca agc aca	1329
Glu Glu Pro Ala Leu Ser Glu Val Gly Pro Pro Asp Leu Ala Ser Thr	
210	215
aag gta ccc cca gat gga gaa agc atg gag gaa gag acg cct ggt tcc	1377
Lys Val Pro Pro Asp Gly Glu Ser Met Glu Glu Glu Thr Pro Gly Ser	
225	230
tct gtg gaa tct ttg gat gca agc gtc cag gct agc cct cca caa cag	1425
Ser Val Glu Ser Leu Asp Ala Ser Val Gln Ala Ser Pro Pro Gln Gln	
245	250
aaa gat gag gag act gag aga agt gca aag gaa ctt gga aag tgt gac	1473
Lys Asp Glu Glu Thr Glu Arg Ser Ala Lys Glu Leu Gly Lys Cys Asp	
260	265
tgt tgt tca gat gat cag gct ccg cag cat ggg tgt aat cac aag ctg	1521
Cys Cys Ser Asp Asp Gln Ala Pro Gln His Gly Cys Asn His Lys Leu	
275	280
gaa tta gct ctt agc atg att aaa ggt ctt gat tat aag ccc atc cag	1569
Glu Leu Ala Leu Ser Met Ile Lys Gly Leu Asp Tyr Lys Pro Ile Gln	
290	295
agc ccc cga ggg agc agg ctt ccg att cca gtg aaa tcc agc cta cct	1617
Ser Pro Arg Gly Ser Arg Leu Pro Ile Pro Val Lys Ser Ser Leu Pro	
305	310
gga gcc aag cct ggc cct agc atg aca gat gga gtt agt tcc ggt ttc	1665
Gly Ala Lys Pro Gly Pro Ser Met Thr Asp Gly Val Ser Ser Gly Phe	
325	330
ctt aac agg tct ttg aaa ccc ctt tac aag aca cct gtg agt tat ccc	1713
Leu Asn Arg Ser Leu Lys Pro Leu Tyr Lys Thr Pro Val Ser Tyr Pro	
340	345
ttg gag ctt tca gac ctg cag gag ctg tgg gat gat ctc tgt gaa gat	1761
Leu Glu Leu Ser Asp Leu Gln Glu Leu Trp Asp Asp Leu Cys Glu Asp	
355	360

tat ttg ccg ctc cgg gtc cag ccc atg act gaa gag ttg ctg aaa caa	1809
Tyr Leu Pro Leu Arg Val Gln Pro Met Thr Glu Glu Leu Leu Lys Gln	
370 375 380	
caa aag ctg aat tca cat gag acc act ata act cag cag tct gta tct	1857
Gln Lys Leu Asn Ser His Glu Thr Thr Ile Thr Gln Gln Ser Val Ser	
385 390 395 400	
gat tcc cac ttg gca gaa ctc cag gaa aaa atc cag caa aca gag gcc	1905
Asp Ser His Leu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Ile Gln Gln Thr Glu Ala	
405 410 415	
acc aac aag att ctt caa gag aaa ctt aat gaa atg agc tat gaa cta	1953
Thr Asn Lys Ile Leu Gln Glu Lys Leu Asn Glu Met Ser Tyr Glu Leu	
420 425 430	
aag tgt gct cag gag tcg tct caa aag caa gat ggt aca att cag aac	2001
Lys Cys Ala Gln Glu Ser Ser Gln Lys Gln Asp Gly Thr Ile Gln Asn	
435 440 445	
ctc aag gaa act ctg aaa agc agg gaa cgt gag act gag gag ttg tac	2049
Leu Lys Glu Thr Leu Lys Ser Arg Glu Arg Glu Thr Glu Glu Leu Tyr	
450 455 460	
cag gta att gaa ggt caa aat gac aca atg gca aag ctt cga gaa atg	2097
Gln Val Ile Glu Gly Gln Asn Asp Thr Met Ala Lys Leu Arg Glu Met	
465 470 475 480	
ctg cac caa agc cag ctt gga caa ctt cac agc tca gag ggt act tct	2145
Leu His Gln Ser Gln Leu Gly Gln Leu His Ser Ser Glu Gly Thr Ser	
485 490 495	
cca gct cag caa cag gta gct ctg ctt gat ctt cag agt gct tta ttc	2193
Pro Ala Gln Gln Gln Val Ala Leu Leu Asp Leu Gln Ser Ala Leu Phe	
500 505 510	
tgc agc caa ctt gaa ata cag aag ctc cag agg gtg gta cga cag aaa	2241
Cys Ser Gln Leu Glu Ile Gln Lys Leu Gln Arg Val Val Arg Gln Lys	
515 520 525	
gag cgc caa ctg gct gat gcc aaa caa tgt gtg caa ttt gta gag gct	2289
Glu Arg Gln Leu Ala Asp Ala Lys Gln Cys Val Gln Phe Val Glu Ala	
530 535 540	

705	710	715	720	
ctc cag tgg ctg aaa gaa gaa atg gaa acc aaa ttt agc cgt tgg cag				2865
Leu Gln Trp Leu Lys Glu Glu Met Glu Thr Lys Phe Ser Arg Trp Gln				
	725	730	735	
aag gaa caa gag agt atc att cag cag tta cag acg tct ctt cat gat				2913
Lys Glu Gln Glu Ser Ile Ile Gln Gln Leu Gln Thr Ser Leu His Asp				
	740	745	750	
agg aac aaa gaa gtg gag gat ctt agt gca aca ctg ctc tgc aaa ctt				2961
Arg Asn Lys Glu Val Glu Asp Leu Ser Ala Thr Leu Leu Cys Lys Leu				
	755	760	765	
gga cca ggg cag agt gag ata gca gag gag ctg tgc cag cgt cta cag				3009
Gly Pro Gly Gln Ser Glu Ile Ala Glu Glu Leu Cys Gln Arg Leu Gln				
	770	775	780	
cga aag gaa agg atg ctg cag gac ctt cta agt gat cga aat aaa caa				3057
Arg Lys Glu Arg Met Leu Gln Asp Leu Leu Ser Asp Arg Asn Lys Gln				
	785	790	795	800
gtg ctg gaa cat gaa atg gag att caa ggc ctg ctt cag tct gtg agc				3105
Val Leu Glu His Glu Met Glu Ile Gln Gly Leu Leu Gln Ser Val Ser				
	805	810	815	
acc agg gag cag gaa agc caa gct gct gca gag aag ttg gtg caa gcc				3153
Thr Arg Glu Gln Glu Ser Gln Ala Ala Ala Glu Lys Leu Val Gln Ala				
	820	825	830	
tta atg gaa aga aat tca gaa tta cag gcc ctg cgc caa tat tta gga				3201
Leu Met Glu Arg Asn Ser Glu Leu Gln Ala Leu Arg Gln Tyr Leu Gly				
	835	840	845	
ggg aga gac tcc ctg atg tcc caa gca ccc atc tct aac caa caa gct				3249
Gly Arg Asp Ser Leu Met Ser Gln Ala Pro Ile Ser Asn Gln Gln Ala				
	850	855	860	
gaa gtt acc ccc act ggc cgt ctt gga aaa cag act gat caa ggt tca				3297
Glu Val Thr Pro Thr Gly Arg Leu Gly Lys Gln Thr Asp Gln Gly Ser				
	865	870	875	880
atg cag ata cct tcc aga gat gat agc act tca ttg act gcc aaa gag				3345

Met Gln Ile Pro Ser Arg Asp Asp Ser Thr Ser Leu Thr Ala Lys Glu	
885	890 895
gat gtc agc ata ccc aga tcc aca tta gga gac ttg gac aca gtt gca	3393
Asp Val Ser Ile Pro Arg Ser Thr Leu Gly Asp Leu Asp Thr Val Ala	
900	905 910
ggg ctg gaa aaa gaa ctg agt aat gcc aaa gag gaa ctt gaa ctc atg	3441
Gly Leu Glu Lys Glu Leu Ser Asn Ala Lys Glu Glu Leu Glu Leu Met	
915	920 925
gct aaa aaa gaa aga gaa agt cag atg gaa ctt tct gct cta cag tcc	3489
Ala Lys Lys Glu Arg Glu Ser Gln Met Glu Leu Ser Ala Leu Gln Ser	
930	935 940
atg atg gct gtg cag gaa gaa gag ctg cag gtg cag gct gct gat atg	3537
Met Met Ala Val Gln Glu Glu Glu Leu Gln Val Gln Ala Ala Asp Met	
945	950 955 960
gag tct ctg acc agg aac ata cag att aaa gaa gat ctc ata aag gac	3585
Glu Ser Leu Thr Arg Asn Ile Gln Ile Lys Glu Asp Leu Ile Lys Asp	
965	970 975
ctg caa atg caa ctg gtt gat cct gaa gac ata cca gct atg gaa cgc	3633
Leu Gln Met Gln Leu Val Asp Pro Glu Asp Ile Pro Ala Met Glu Arg	
980	985 990
ctg acc cag gaa gtc tta ctt ctt cgg gaa aaa gtt gct tca gta gaa	3681
Leu Thr Gln Glu Val Leu Leu Leu Arg Glu Lys Val Ala Ser Val Glu	
995	1000 1005
tcc cag ggt caa gaa att tca gga aac cga aga caa cag ttg ctg ctg	3729
Ser Gln Gly Gln Glu Ile Ser Gly Asn Arg Arg Gln Gln Leu Leu Leu	
1010	1015 1020
atg cta gaa gga cta gta gat gaa cgg agt cgg ctc aat gag gcc tta	3777
Met Leu Glu Gly Leu Val Asp Glu Arg Ser Arg Leu Asn Glu Ala Leu	
1025	1030 1035 1040
caa gca gag aga cag ctc tat agc agt ctg gtg aag ttc cat gcc cat	3825
Gln Ala Glu Arg Gln Leu Tyr Ser Ser Leu Val Lys Phe His Ala His	
1045	1050 1055

24/83

cca gag agc tct gag aga gac cga act ctg cag gtg gaa ctg gaa ggg 3873
 Pro Glu Ser Ser Glu Arg Asp Arg Thr Leu Gln Val Glu Leu Glu Gly
 1060 1065 1070

gct cag gtg tta cgc agt cgg cta gaa gaa gtt ctt gga aga agc ttg 3921
 Ala Gln Val Leu Arg Ser Arg Leu Glu Glu Val Leu Gly Arg Ser Leu
 1075 1080 1085

gag cgc tta aac agg ctg gag acc ctg gcc gcc att gga ggt gca gct 3969
 Glu Arg Leu Asn Arg Leu Glu Thr Leu Ala Ala Ile Gly Gly Ala Ala
 1090 1095 1100

gca ggg gat gac acc gaa gat aca agc act gag ttc act gac agt att 4017
 Ala Gly Asp Asp Thr Glu Asp Thr Ser Thr Glu Phe Thr Asp Ser Ile
 1105 1110 1115 1120

gag gag gag gct gca cac cat agt cac cag caa cta tag cttcagaagc 4066
 Glu Glu Glu Ala Ala His His Ser His Gln Gln Leu
 1125 1130

attttactt gcaagacgat ggacacattc cccttgggct ttttgtaact gaaacgcacc 4126

acagaagaca gggagtcatc gaagggctgc tcggggaggt ggcagggcgg aggacctgct 4186

tgggaagaaa ctccaagaag attggaatgc ttccaaagca agaatctttc tcagtgaat 4246

ctattatac aaagagaacc ttatgcaacc tgacaaacca ctgaggatcat ggtgactcag 4306

tgatcagcag atggtacttc aacagcaatc ccctgtcaaa cctcagaact tgaggctgaa 4366

acattgcttc cacccacat cagtgaagat gtaactagca tgttacaaga gtaataatc 4426

tggacttcag agattaagtc accaatagtg atctcacaag cactcaccgg aactcctata 4486

atgtctccac tttgtccatg ccatttagca atctcatctc ctaaattggac tgtgcctatg 4546

attcttaagg agaaagtga tcatgtag atatctgca caagcagctg gactttccag 4606

taatagcttt cttggggcta ttaggaaaat taacaagaa atgaggcttt ctgggtctgc 4666

ctgtatgtct tctgcataag acaaagaaga gacatcgaat caaccaataa gaagagccca 4726

aataagcatc ctcaaatctt ttgggatttg gcacttgggg acatgagtag ttgtctggga 4786

tacgtcatat tctcaacagt ttctttgtag tagtaggac accitcttat aataggatca 4846
 ccttcttggt gctatagctg taccggacct tcccttctcc cttgagtgct tgcatgagct 4906
 ccacttttcc ttttgcttga acagcttctc ctgagtcctc cttaccgatg gttgtgactt 4966
 taattatata catctctgtc cctccagaca gatccctctg tctcactct ctgatttcat 5026
 tgaggatcctt gggtagagaga gagggacctg caggatgaac aaatgtctac tctaagacag 5086
 ctagattggg aggttggctg gtcactgatg gtataatga ctgtgggaca ggattaactt 5146
 cagaataaat gaacaggaga cacagatatg aagaaagttt ctgattgata tggcttgaag 5206
 tactcctggg attgcaagtc atttgcctta atttcaatt gtaggcaaac tgatttgtaa 5266
 atttgcttct tcagccttct ttctgtagc cttagcatgga gaatctgacc agacccatt 5326
 ttgagaaggt cagcctacac tggatgaac tttttacatt agggcatttg tattccctc 5386
 acaataacttg ccacattact tggcatagga gagatgctta gtgtaattat aagtaacaa 5446
 gcctttggat cagggcttga ctcatgatag acaaagtata tgctgctgg atggaagaat 5506
 ctcttgggcg agcaccattt ttctttccat cacctttcct tgaaaatata tcttcagctt 5566
 tggtaggag gaatcttggg gtagaaatc attgcaaatt tacttcatct tttctggagt 5626
 ttgaagttgt gactctctg ctaccaatta aataaagctt actttgccat 5676

<210> 8

<211> 1132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met	Lys	Glu	Ile	Cys	Arg	Ile	Cys	Ala	Arg	Glu	Leu	Cys	Gly	Asn	Gln
1				5				10						15	
Arg	Arg	Trp	Ile	Phe	His	Thr	Ala	Ser	Lys	Leu	Asn	Leu	Gln	Val	Leu
			20					25					30		
Leu	Ser	His	Val	Leu	Gly	Lys	Asp	Val	Pro	Arg	Asp	Gly	Lys	Ala	Glu

27/83

Gln Lys Leu Asn Ser His Glu Thr Thr Ile Thr Gln Gln Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Asp Ser His Leu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Ile Gln Gln Thr Glu Ala
 405 410 415
 Thr Asn Lys Ile Leu Gln Glu Lys Leu Asn Glu Met Ser Tyr Glu Leu
 420 425 430
 Lys Cys Ala Gln Glu Ser Ser Gln Lys Gln Asp Gly Thr Ile Gln Asn
 435 440 445
 Leu Lys Glu Thr Leu Lys Ser Arg Glu Arg Glu Thr Glu Glu Leu Tyr
 450 455 460
 Gln Val Ile Glu Gly Gln Asn Asp Thr Met Ala Lys Leu Arg Glu Met
 465 470 475 480
 Leu His Gln Ser Gln Leu Gly Gln Leu His Ser Ser Glu Gly Thr Ser
 485 490 495
 Pro Ala Gln Gln Gln Val Ala Leu Leu Asp Leu Gln Ser Ala Leu Phe
 500 505 510
 Cys Ser Gln Leu Glu Ile Gln Lys Leu Gln Arg Val Val Arg Gln Lys
 515 520 525
 Glu Arg Gln Leu Ala Asp Ala Lys Gln Cys Val Gln Phe Val Glu Ala
 530 535 540
 Ala Ala His Glu Ser Glu Gln Gln Lys Glu Ala Ser Trp Lys His Asn
 545 550 555 560
 Gln Glu Leu Arg Lys Ala Leu Gln Gln Leu Gln Glu Glu Leu Gln Asn
 565 570 575
 Lys Ser Gln Gln Leu Arg Ala Trp Glu Ala Glu Lys Tyr Asn Glu Ile
 580 585 590
 Arg Thr Gln Glu Gln Asn Ile Gln His Leu Asn His Ser Leu Ser His
 595 600 605
 Lys Glu Gln Leu Leu Gln Glu Phe Arg Glu Leu Leu Gln Tyr Arg Asp
 610 615 620
 Asn Ser Asp Lys Thr Leu Glu Ala Asn Glu Met Leu Leu Glu Lys Leu
 625 630 635 640
 Arg Gln Arg Ile His Asp Lys Ala Val Ala Leu Glu Arg Ala Ile Asp
 645 650 655
 Glu Lys Phe Ser Ala Leu Glu Glu Lys Glu Lys Glu Leu Arg Gln Leu
 660 665 670
 Arg Leu Ala Val Arg Glu Arg Asp His Asp Leu Glu Arg Leu Arg Asp
 675 680 685
 Val Leu Ser Ser Asn Glu Ala Thr Met Gln Ser Met Glu Ser Leu Leu
 690 695 700
 Arg Ala Lys Gly Leu Glu Val Glu Gln Leu Ser Thr Thr Cys Gln Asn
 705 710 715 720
 Leu Gln Trp Leu Lys Glu Glu Met Glu Thr Lys Phe Ser Arg Trp Gln

				725						730					735		
Lys	Glu	Gln	Glu	Ser	Ile	Ile	Gln	Gln	Leu	Gln	Thr	Ser	Leu	His	Asp		
			740					745					750				
Arg	Asn	Lys	Glu	Val	Glu	Asp	Leu	Ser	Ala	Thr	Leu	Leu	Cys	Lys	Leu		
		755					760						765				
Gly	Pro	Gly	Gln	Ser	Glu	Ile	Ala	Glu	Glu	Leu	Cys	Gln	Arg	Leu	Gln		
	770					775					780						
Arg	Lys	Glu	Arg	Met	Leu	Gln	Asp	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Asn	Lys	Gln		
785					790					795					800		
Val	Leu	Glu	His	Glu	Met	Glu	Ile	Gln	Gly	Leu	Leu	Gln	Ser	Val	Ser		
				805					810					815			
Thr	Arg	Glu	Gln	Glu	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Glu	Lys	Leu	Val	Gln	Ala		
			820					825						830			
Leu	Met	Glu	Arg	Asn	Ser	Glu	Leu	Gln	Ala	Leu	Arg	Gln	Tyr	Leu	Gly		
	835					840						845					
Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Met	Ser	Gln	Ala	Pro	Ile	Ser	Asn	Gln	Gln	Ala		
	850					855						860					
Glu	Val	Thr	Pro	Thr	Gly	Arg	Leu	Gly	Lys	Gln	Thr	Asp	Gln	Gly	Ser		
865					870					875					880		
Met	Gln	Ile	Pro	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Lys	Glu		
				885					890					895			
Asp	Val	Ser	Ile	Pro	Arg	Ser	Thr	Leu	Gly	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Ala		
			900					905						910			
Gly	Leu	Glu	Lys	Glu	Leu	Ser	Asn	Ala	Lys	Glu	Glu	Leu	Glu	Leu	Met		
	915						920						925				
Ala	Lys	Lys	Glu	Arg	Glu	Ser	Gln	Met	Glu	Leu	Ser	Ala	Leu	Gln	Ser		
	930					935						940					
Met	Met	Ala	Val	Gln	Glu	Glu	Glu	Leu	Gln	Val	Gln	Ala	Ala	Asp	Met		
945					950					955					960		
Glu	Ser	Leu	Thr	Arg	Asn	Ile	Gln	Ile	Lys	Glu	Asp	Leu	Ile	Lys	Asp		
				965					970					975			
Leu	Gln	Met	Gln	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Asp	Ile	Pro	Ala	Met	Glu	Arg		
		980						985					990				
Leu	Thr	Gln	Glu	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Glu	Lys	Val	Ala	Ser	Val	Glu		
	995						1000						1005				
Ser	Gln	Gly	Gln	Glu	Ile	Ser	Gly	Asn	Arg	Arg	Gln	Gln	Leu	Leu	Leu		
	1010					1015							1020				
Met	Leu	Glu	Gly	Leu	Val	Asp	Glu	Arg	Ser	Arg	Leu	Asn	Glu	Ala	Leu		
1025					1030					1035					1040		
Gln	Ala	Glu	Arg	Gln	Leu	Tyr	Ser	Ser	Leu	Val	Lys	Phe	His	Ala	His		
				1045					1050					1055			
Pro	Glu	Ser	Ser	Glu	Arg	Asp	Arg	Thr	Leu	Gln	Val	Glu	Leu	Glu	Gly		
		1060						1065						1070			

Ala Gln Val Leu Arg Ser Arg Leu Glu Glu Val Leu Gly Arg Ser Leu
 1075 1080 1085
 Glu Arg Leu Asn Arg Leu Glu Thr Leu Ala Ala Ile Gly Gly Ala Ala
 1090 1095 1100
 Ala Gly Asp Asp Thr Glu Asp Thr Ser Thr Glu Phe Thr Asp Ser Ile
 1105 1110 1115 1120
 Glu Glu Glu Ala Ala His His Ser His Gln Gln Leu
 1125 1130

<210> 9
 <211> 3028
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (123).. (1571)

<400> 9
 gaacgggtgc ctcagtgtcc ttccctccc ctgcctggc ctgccgtcc tctccccgca 60
 gccggaccgg aactatgtga tcccggaagt tccgggcct ttgctgtgtg ggataaacag 120
 ta atg gcg gag gct gca act ccc gga aca aca gcc aca aca tca gga 167
 Met Ala Glu Ala Ala Thr Pro Gly Thr Thr Ala Thr Thr Ser Gly
 1 5 10 15
 gca gga gcg gca gcg gcg acg gcg gca gca gcc tcc ccc acc ccg atc 215
 Ala Gly Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ser Pro Thr Pro Ile
 20 25 30
 ccc aca gtc acc gcc ccg tcc ctg ggg gcg ggc gga ggg ggc ggc ggc 263
 Pro Thr Val Thr Ala Pro Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 35 40 45
 agc gac ggc agc ggc ggc ggc tgg act aaa cag gtc acc tgc agg tat 311
 Ser Asp Gly Ser Gly Gly Gly Trp Thr Lys Gln Val Thr Cys Arg Tyr
 50 55 60
 ttt atg cat ggg gtt tgt aag gaa gga gac aac tgt cgc tac tcg cat 359
 Phe Met His Gly Val Cys Lys Glu Gly Asp Asn Cys Arg Tyr Ser His

65	70	75	
gac ctc tct gac agt ccg tat agt gta gtg tgc aag tat ttt cag cga			407
Asp Leu Ser Asp Ser Pro Tyr Ser Val Val Cys Lys Tyr Phe Gln Arg			
80	85	90	95
ggg tac tgt att tat gga gac cgc tgc aga tat gaa cat agc aaa cca			455
Gly Tyr Cys Ile Tyr Gly Asp Arg Cys Arg Tyr Glu His Ser Lys Pro			
	100	105	110
ttg aaa cag gaa gaa gca act gct aca gag cta act aca aag tca tcc			503
Leu Lys Gln Glu Glu Ala Thr Ala Thr Glu Leu Thr Thr Lys Ser Ser			
	115	120	125
ctt gct gct tcc tca agt ctc tca tcg ata gtt gga cca ctt gtt gaa			551
Leu Ala Ala Ser Ser Ser Leu Ser Ser Ile Val Gly Pro Leu Val Glu			
	130	135	140
atg aat aca ggc gaa gct gag tca aga aat tca aac ttt gca act gta			599
Met Asn Thr Gly Glu Ala Glu Ser Arg Asn Ser Asn Phe Ala Thr Val			
	145	150	155
gga gca ggt tca gag gac tgg gtg aat gct att gag ttt gtt cct ggg			647
Gly Ala Gly Ser Glu Asp Trp Val Asn Ala Ile Glu Phe Val Pro Gly			
160	165	170	175
caa ccc tac tgt ggc cgt act gcg cct tcc tgc act gaa gca ccc ctg			695
Gln Pro Tyr Cys Gly Arg Thr Ala Pro Ser Cys Thr Glu Ala Pro Leu			
	180	185	190
cag ggc tca gtg acc aag gaa gaa tca gag aaa gag caa acc gcc gtg			743
Gln Gly Ser Val Thr Lys Glu Glu Ser Glu Lys Glu Gln Thr Ala Val			
	195	200	205
gag aca aag aag cag ctg tgc ccc tat gct gca gtg gga gag tgc cga			791
Glu Thr Lys Lys Gln Leu Cys Pro Tyr Ala Ala Val Gly Glu Cys Arg			
	210	215	220
tac ggg gag aac tgt gtg tat ctc cac gga gat tct tgt gac atg tgt			839
Tyr Gly Glu Asn Cys Val Tyr Leu His Gly Asp Ser Cys Asp Met Cys			
	225	230	235
ggg ctg cag gtc ctg cat cca atg gat gct gcc cag aga tcg cag cat			887

31/83

Gly	Leu	Gln	Val	Leu	His	Pro	Met	Asp	Ala	Ala	Gln	Arg	Ser	Gln	His		
240					245					250					255		
atc	aaa	tcg	tgc	att	gag	gcc	cat	gag	aag	gac	atg	gag	ctc	tca	ttt		935
Ile	Lys	Ser	Cys	Ile	Glu	Ala	His	Glu	Lys	Asp	Met	Glu	Leu	Ser	Phe		
				260					265				270				
gcc	gtg	cag	cgc	agc	aag	gac	atg	gtg	tgt	ggg	atc	tgc	atg	gag	gtg		983
Ala	Val	Gln	Arg	Ser	Lys	Asp	Met	Val	Cys	Gly	Ile	Cys	Met	Glu	Val		
				275				280					285				
gtc	tat	gag	aaa	gcc	aac	ccc	agt	gag	cgc	cgc	ttc	ggg	atc	ctc	tcc		1031
Val	Tyr	Glu	Lys	Ala	Asn	Pro	Ser	Glu	Arg	Arg	Phe	Gly	Ile	Leu	Ser		
		290					295					300					
aac	tgc	aac	cac	acc	tac	tgt	ctc	aag	tgc	att	cgc	aag	tgg	agg	agt		1079
Asn	Cys	Asn	His	Thr	Tyr	Cys	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Lys	Trp	Arg	Ser		
	305					310						315					
gct	aag	caa	ttt	gag	agc	aag	atc	ata	aag	tcc	tgc	cca	gaa	tgc	cgg		1127
Ala	Lys	Gln	Phe	Glu	Ser	Lys	Ile	Ile	Lys	Ser	Cys	Pro	Glu	Cys	Arg		
320					325					330					335		
atc	aca	tct	aac	ttt	gtc	att	cca	agt	gag	tac	tgg	gtg	gag	gag	aaa		1175
Ile	Thr	Ser	Asn	Phe	Val	Ile	Pro	Ser	Glu	Tyr	Trp	Val	Glu	Glu	Lys		
				340					345						350		
gaa	gag	aag	cag	aaa	ctc	att	ctg	aaa	tac	aag	gag	gca	atg	agc	aac		1223
Glu	Glu	Lys	Gln	Lys	Leu	Ile	Leu	Lys	Tyr	Lys	Glu	Ala	Met	Ser	Asn		
			355					360					365				
aag	gcg	tgc	agg	tat	ttt	gat	gaa	gga	cgt	ggg	agc	tgc	cca	ttt	gga		1271
Lys	Ala	Cys	Arg	Tyr	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Gly	Ser	Cys	Pro	Phe	Gly		
		370					375					380					
ggg	aac	tgt	ttt	tac	aag	cat	gcg	tac	cct	gat	ggc	cgt	aga	gag	gag		1319
Gly	Asn	Cys	Phe	Tyr	Lys	His	Ala	Tyr	Pro	Asp	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu		
		385				390					395						
cca	cag	aga	cag	aaa	gtg	gga	aca	tca	agc	aga	tac	cgg	gcc	caa	cga		1367
Pro	Gln	Arg	Gln	Lys	Val	Gly	Thr	Ser	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Gln	Arg		
400					405					410					415		

agg aac cac ttc tgg gaa ctc att gag gaa aga gag aac agc aac ccc 1415
 Arg Asn His Phe Trp Glu Leu Ile Glu Glu Arg Glu Asn Ser Asn Pro
 420 425 430

ttt gac aac gat gaa gaa gag gtt gtc acc ttt gag ctg ggc gag atg 1463
 Phe Asp Asn Asp Glu Glu Glu Val Val Thr Phe Glu Leu Gly Glu Met
 435 440 445

ttg ctt atg ctt ttg gct gca ggt ggg gac gac gaa cta aca gac tct 1511
 Leu Leu Met Leu Leu Ala Ala Gly Gly Asp Asp Glu Leu Thr Asp Ser
 450 455 460

gaa gat gag tgg gac ttg ttt cat gat gag ctg gaa gat ttt tat gac 1559
 Glu Asp Glu Trp Asp Leu Phe His Asp Glu Leu Glu Asp Phe Tyr Asp
 465 470 475

ttg gat cta tag caacctgcg tggcgtgga actggtctgc tgacctcaga 1611
 Leu Asp Leu
 480

cagcagctgt cccctgtggt ggtgtggcag tgcctgtgtt ctctcctagg caggcctctc 1671

aactccaggt gcgtgcctaa gaatttttac ccagggcctg tcttctcaac ccctcacctt 1731

tccctgagga gtgtgttgtt ttccctgttg aaaaaagtta caaaaataaa tcttaaagtt 1791

agtttttgt aacacgaatt taactgtcag acagttagt taggtgtgtt gcgtcatctg 1851

tttcaacca gattgcattt atggactttt cacacactca ttttgaggac cccaggttca 1911

aaagtaaaag cagtggccct gctttggggc ccaagaatag gaggatggg tgaaggacc 1971

taagctggcc aatagccctc tgccccagac atgggatgtg gatccttgag gtttctggtg 2031

aaatctgcac atctgtgttt ttatatctgt tccctaccct gtaatcccta ccacgtgcac 2091

ttgttctgtg gttttggctt ctgttttaat tgcacacaag taatactact gggtaccag 2151

aatcaggtgt gaatgtgttg agatttttta ctgttttgca tgataggaaa attgagaaa 2211

aatacgtata aaagatagag aggcataaca tcaatgcaga gttggaagt ggctccaag 2271

ggctgacatg gtgtgagtgt gtgggtgtgt gataagcttc tcatccctgc atagatgcag 2331

tattcttagc cttagtagaa aaacctggtt tagtggttta agccttgtgt ggcagataga 2391
 tcitaaaggg caaagcagta tattggtagt tgtcaatata gcagtgctag ctctgtctat 2451
 ataaatagag aaatgggggtt agccatagag gttaaaacta cctggttatc ccatataata 2511
 acacaaactg ggtcttggat acacagtgtt attaatggtt tiacgatcta gcctttccag 2571
 tacaggcact ttctgagaaa cttttgtcct cacttgaggc atttgttgtt cgggtttttg 2631
 tgtttgtttt tgtgggtatt tgcctcattc caccctgag ctttcaggta gacagacgtg 2691
 attcaaaact ctgttctaag gtgtttattg tagtggagta atgggtttgc agtgataagt 2751
 catacttttc caccgaaagg gagggcttgg gaatccctga gattagctaa agttaagttg 2811
 ttggaagaat tccttgattg gaaattgtac ctttgtgttt tgttgctctg tttcctgaaa 2871
 ataactcggg gatgctcctg gtttgtccat ctactgcttt gattccttgg atcccacca 2931
 ttctttcact ttaagaaaaa acaataatt gttgcagagg tctctgtatt ttgcagctgc 2991
 ccttttgtaa gaagcacttt tcccaaataa aacaatt 3028

<210> 10
 <211> 482
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Ala Glu Ala Ala Thr Pro Gly Thr Thr Ala Thr Thr Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Ala Ala Ala Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ser Pro Thr Pro Ile Pro
 20 25 30
 Thr Val Thr Ala Pro Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45
 Asp Gly Ser Gly Gly Gly Trp Thr Lys Gln Val Thr Cys Arg Tyr Phe
 50 55 60
 Met His Gly Val Cys Lys Glu Gly Asp Asn Cys Arg Tyr Ser His Asp
 65 70 75 80
 Leu Ser Asp Ser Pro Tyr Ser Val Val Cys Lys Tyr Phe Gln Arg Gly

				85					90					95			
Tyr	Cys	Ile	Tyr	Gly	Asp	Arg	Cys	Arg	Tyr	Glu	His	Ser	Lys	Pro	Leu		
			100					105					110				
Lys	Gln	Glu	Glu	Ala	Thr	Ala	Thr	Glu	Leu	Thr	Thr	Lys	Ser	Ser	Leu		
		115					120					125					
Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Ser	Ser	Ile	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Glu	Met		
	130					135				140							
Asn	Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Ser	Arg	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Thr	Val	Gly		
145					150					155					160		
Ala	Gly	Ser	Glu	Asp	Trp	Val	Asn	Ala	Ile	Glu	Phe	Val	Pro	Gly	Gln		
			165				170					175					
Pro	Tyr	Cys	Gly	Arg	Thr	Ala	Pro	Ser	Cys	Thr	Glu	Ala	Pro	Leu	Gln		
		180					185					190					
Gly	Ser	Val	Thr	Lys	Glu	Glu	Ser	Glu	Lys	Glu	Gln	Thr	Ala	Val	Glu		
	195					200					205						
Thr	Lys	Lys	Gln	Leu	Cys	Pro	Tyr	Ala	Ala	Val	Gly	Glu	Cys	Arg	Tyr		
	210				215						220						
Gly	Glu	Asn	Cys	Val	Tyr	Leu	His	Gly	Asp	Ser	Cys	Asp	Met	Cys	Gly		
225				230					235					240			
Leu	Gln	Val	Leu	His	Pro	Met	Asp	Ala	Ala	Gln	Arg	Ser	Gln	His	Ile		
			245				250						255				
Lys	Ser	Cys	Ile	Glu	Ala	His	Glu	Lys	Asp	Met	Glu	Leu	Ser	Phe	Ala		
		260					265					270					
Val	Gln	Arg	Ser	Lys	Asp	Met	Val	Cys	Gly	Ile	Cys	Met	Glu	Val	Val		
	275					280					285						
Tyr	Glu	Lys	Ala	Asn	Pro	Ser	Glu	Arg	Arg	Phe	Gly	Ile	Leu	Ser	Asn		
	290				295					300							
Cys	Asn	His	Thr	Tyr	Cys	Leu	Lys	Cys	Ile	Arg	Lys	Trp	Arg	Ser	Ala		
305				310					315					320			
Lys	Gln	Phe	Glu	Ser	Lys	Ile	Ile	Lys	Ser	Cys	Pro	Glu	Cys	Arg	Ile		
			325					330					335				
Thr	Ser	Asn	Phe	Val	Ile	Pro	Ser	Glu	Tyr	Trp	Val	Glu	Glu	Lys	Glu		
		340					345					350					
Glu	Lys	Gln	Lys	Leu	Ile	Leu	Lys	Tyr	Lys	Glu	Ala	Met	Ser	Asn	Lys		
	355					360						365					
Ala	Cys	Arg	Tyr	Phe	Asp	Glu	Gly	Arg	Gly	Ser	Cys	Pro	Phe	Gly	Gly		
	370				375					380							
Asn	Cys	Phe	Tyr	Lys	His	Ala	Tyr	Pro	Asp	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Pro		
385				390					395					400			
Gln	Arg	Gln	Lys	Val	Gly	Thr	Ser	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Gln	Arg	Arg		
			405					410					415				
Asn	His	Phe	Trp	Glu	Leu	Ile	Glu	Glu	Arg	Glu	Asn	Ser	Asn	Pro	Phe		
	420						425					430					

Asp Asn Asp Glu Glu Glu Val Val Thr Phe Glu Leu Gly Glu Met Leu
 435 440 445
 Leu Met Leu Leu Ala Ala Gly Gly Asp Asp Glu Leu Thr Asp Ser Glu
 450 455 460
 Asp Glu Trp Asp Leu Phe His Asp Glu Leu Glu Asp Phe Tyr Asp Leu
 465 470 475 480
 Asp Leu

<210> 11
 <211> 3844
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2).. (2446)

<400> 11

c cca gcg ctt gag aag tcg gag gcc aag gcc ggg ccg gtg ccc aag gtg 49
 Pro Ala Leu Glu Lys Ser Glu Ala Lys Ala Gly Pro Val Pro Lys Val
 1 5 10 15

tca ggc ctg gag cgc agc cgc gag ctc agc gcc gag agc ttc ctg ccc 97
 Ser Gly Leu Glu Arg Ser Arg Glu Leu Ser Ala Glu Ser Phe Leu Pro
 20 25 30

act gcc agc ccc gcg ccc cat gcc gcg ccc tgc ccg ggg ccc ccg ccc 145
 Thr Ala Ser Pro Ala Pro His Ala Ala Pro Cys Pro Gly Pro Pro Pro
 35 40 45

ggc tcc cgc gcc aat ccc ttg gtg aag aag gaa ccc ccc gcc ccg cac 193
 Gly Ser Arg Ala Asn Pro Leu Val Lys Lys Glu Pro Pro Ala Pro His
 50 55 60

cgc cac acc ccg cag ccg cca ccc ccg cag ccc cgc ggc ctg ctc ccg 241
 Arg His Thr Pro Gln Pro Pro Pro Pro Gln Pro Arg Gly Leu Leu Pro
 65 70 75 80

aca cac gtg cct gca tcc ctg ggc gcc ttc gcg ggc cac agc cag gcg 289
 Thr His Val Pro Ala Ser Leu Gly Ala Phe Ala Gly His Ser Gln Ala
 85 90 95

gca gcc aac ggc ctg cac ggc ctc agc agg agc agc agc gcc ccc ctg 337
 Ala Ala Asn Gly Leu His Gly Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ala Pro Leu
 100 105 110

ggc ctg ggg aag cac gtg tgc ctg tgc cca cac ggg ccg ggc ccc cac 385
 Gly Leu Gly Lys His Val Ser Leu Ser Pro His Gly Pro Gly Pro His
 115 120 125

ctg tct acc tca cac ctg gcg ctc cgg tcc cag gcg cag cac cag ctc 433
 Leu Ser Thr Ser His Leu Ala Leu Arg Ser Gln Ala Gln His Gln Leu
 130 135 140

cac gcg gcc atg ttt gcc gca ccc ccg aca ctg ccc ccg ccc ccg gcg 481
 His Ala Ala Met Phe Ala Ala Pro Pro Thr Leu Pro Pro Pro Pro Ala
 145 150 155 160

ctg ccg gcc agc agc ctg gtc ctc cca gga cac ccg gcc gat cac gag 529
 Leu Pro Ala Ser Ser Leu Val Leu Pro Gly His Pro Ala Asp His Glu
 165 170 175

ctg ctc agg caa gag ctg aac acg cgg ttt ctg gtg cag agc gcc gag 577
 Leu Leu Arg Gln Glu Leu Asn Thr Arg Phe Leu Val Gln Ser Ala Glu
 180 185 190

cgg cct ggc gcc tcc ctg ggc ccg ggg gct ctg ctg ccg gcg gag ttc 625
 Arg Pro Gly Ala Ser Leu Gly Pro Gly Ala Leu Leu Arg Ala Glu Phe
 195 200 205

cat cag cac cag cac aca cac cag cac acg cac caa cac aca cac cag 673
 His Gln His Gln His Thr His Gln His Thr His Gln His Thr His Gln
 210 215 220

cac caa cac aca ttc gcc ccc ttc ccc gca ggg ctg ccc ccg acg ccg 721
 His Gln His Thr Phe Ala Pro Phe Pro Ala Gly Leu Pro Pro Thr Pro
 225 230 235 240

ccc gcc gca ccc ccg ccg ttt gac aag tat gcg ccc aag ctg gac agc 769
 Pro Ala Ala Pro Pro Pro Phe Asp Lys Tyr Ala Pro Lys Leu Asp Ser
 245 250 255

ccc tac ttc cga cat tcc agc gtg agt ttc ttc ccg tcc ttc cct cct 817
 Pro Tyr Phe Arg His Ser Ser Val Ser Phe Phe Pro Ser Phe Pro Pro

37/83

260	265	270	
gcc atc ccg gga ctg ccc acc	ctg ctc cca cac ccc	ggc ccc ttc ggg	865
Ala Ile Pro Gly Leu Pro Thr	Leu Leu Pro His Pro	Gly Pro Phe Gly	
275	280	285	
tcc ctg cag ggc gct ttt cag	cct aag gtg tct gac ccg	tac cgg gcg	913
Ser Leu Gln Gly Ala Phe Gln	Pro Lys Val Ser Asp	Pro Tyr Arg Ala	
290	295	300	
gtg gtc aag gtg agc acg tgt	tgg gaa ggc ccg tgg	caa ggg agg act	961
Val Val Lys Val Ser Thr Cys	Trp Glu Gly Pro Trp	Gln Gly Arg Thr	
305	310	315	320
ctg gtg ccc ccg ggg cgg cct	cgg ggg gcc cgt gac	agc agg agt ctg	1009
Leu Val Pro Pro Gly Arg Pro	Arg Gly Ala Arg Asp	Ser Arg Ser Leu	
325	330	335	
cag aaa aca tgg gtg ggg gtg	gca cca gcc cca ctg	agc gct tcc atc	1057
Gln Lys Thr Trp Val Gly Val	Ala Pro Ala Pro Leu	Ser Ala Ser Ile	
340	345	350	
ctg tcg cag aag ccg ggg agg	tgg tgt gcc gtg cac	gtg cag atc gcc	1105
Leu Ser Gln Lys Pro Gly Arg	Trp Cys Ala Val His	Val Gln Ile Ala	
355	360	365	
tgg cag atc tac cgt cac cag	cag aag ata aag gag	atg cag ctg gac	1153
Trp Gln Ile Tyr Arg His Gln	Gln Lys Ile Lys Glu	Met Gln Leu Asp	
370	375	380	
ccc cac aag ctg gag gtg ggt	gca aag ctg gac ctg	ttc ggc aga ccc	1201
Pro His Lys Leu Glu Val Gly	Ala Lys Leu Asp Leu	Phe Gly Arg Pro	
385	390	395	400
cct gcc ccg ggc gtg ttt gca	ggc ttc cac tac cca	cag gac ctg gcc	1249
Pro Ala Pro Gly Val Phe Ala	Gly Phe His Tyr Pro	Gln Asp Leu Ala	
405	410	415	
cgg ccc ctc ttc ccc agc aca	ggt gcc gcc cat cct	gcc tcc aac cca	1297
Arg Pro Leu Phe Pro Ser Thr	Gly Ala Ala His Pro	Ala Ser Asn Pro	
420	425	430	
ttt gga ccc tca gcc cat cct	ggc agc ttc ctg ccc	act ggc ccc ctg	1345

Phe Gly Pro Ser Ala His Pro Gly Ser Phe Leu Pro Thr Gly Pro Leu	
435	440
445	
aca gac cct ttc agc aga ccg agc acc ttt ggg ggc ctg ggc agc ctg	1393
Thr Asp Pro Phe Ser Arg Pro Ser Thr Phe Gly Gly Leu Gly Ser Leu	
450	455
460	
agc agc cac gcc ttt ggg ggc ctg ggc agc cat gca ctg gct ccc ggt	1441
Ser Ser His Ala Phe Gly Gly Leu Gly Ser His Ala Leu Ala Pro Gly	
465	470
475	480
ggc agc atc ttt gcc ccc aag gag ggc tcc tcc gtg cac ggc ctg ccc	1489
Gly Ser Ile Phe Ala Pro Lys Glu Gly Ser Ser Val His Gly Leu Pro	
485	490
495	
agc ccc cat gag gcc tgg aac cga ctg cac cgg gca ccg ccc tcc ttc	1537
Ser Pro His Glu Ala Trp Asn Arg Leu His Arg Ala Pro Pro Ser Phe	
500	505
510	
ccg gct ccg ccc ccg tgg ccc aag tcc gtg gac gcg gag cgg gtg tca	1585
Pro Ala Pro Pro Pro Trp Pro Lys Ser Val Asp Ala Glu Arg Val Ser	
515	520
525	
gcc ctg acc aac cat gac cga gag ccg gac aat ggc aag gag gag cag	1633
Ala Leu Thr Asn His Asp Arg Glu Pro Asp Asn Gly Lys Glu Glu Gln	
530	535
540	
gaa cgg gac ctc ctg gag aag acg cgc ctg ctg agc cgg gcc tcg ccc	1681
Glu Arg Asp Leu Leu Glu Lys Thr Arg Leu Leu Ser Arg Ala Ser Pro	
545	550
555	560
gcc acc ccc gct ggc cac ccc gtc agc ggc ctc ctg ctc cgg gcc cag	1729
Ala Thr Pro Ala Gly His Pro Val Ser Gly Leu Leu Leu Arg Ala Gln	
565	570
575	
agc gag ctg ggc cgg tcc ggg gcc ccc gcg gag cgc gag gcc gaa cct	1777
Ser Glu Leu Gly Arg Ser Gly Ala Pro Ala Glu Arg Glu Ala Glu Pro	
580	585
590	
cgg gtc aag gag agc cgc tcc ccg gcc aag gag gag gtc gcc aag atg	1825
Arg Val Lys Glu Ser Arg Ser Pro Ala Lys Glu Glu Val Ala Lys Met	
595	600
605	

39/83

ccc gcg cgc gca tcc ccg ccc cac agc aag gcg gcc cct gga gac gtg Pro Ala Arg Ala Ser Pro Pro His Ser Lys Ala Ala Pro Gly Asp Val 610 615 620	1873
aag gtc aag gag gag cgc ggg gag gac gag gcc tcc gag ccc ccg gcg Lys Val Lys Glu Glu Arg Gly Glu Asp Glu Ala Ser Glu Pro Pro Ala 625 630 635 640	1921
ggc ggc ctg cac ccc gcg ccc ctg cag ctc ggc ctg ggc cgc gag cgc Gly Gly Leu His Pro Ala Pro Leu Gln Leu Gly Leu Gly Arg Glu Arg 645 650 655	1969
ctg ggc gcg ccg ggc ttc gcg tgg gag cct ttc cgc ggc ctg gag ctg Leu Gly Ala Pro Gly Phe Ala Trp Glu Pro Phe Arg Gly Leu Glu Leu 660 665 670	2017
cca cgt cgc gcc ttc ccc gct gcc gcc ccc gcc ccg ggc tcc gcc gcc Pro Arg Arg Ala Phe Pro Ala Ala Ala Pro Ala Pro Gly Ser Ala Ala 675 680 685	2065
ctc ttg gag ccc ccg gag cgc ccc tac cgc gac cgc gag ccc cac ggc Leu Leu Glu Pro Pro Glu Arg Pro Tyr Arg Asp Arg Glu Pro His Gly 690 695 700	2113
tac agc ccc gag cgc ctg cgc ggg gag ctg gag cgc gcg cgg gcc ccg Tyr Ser Pro Glu Arg Leu Arg Gly Glu Leu Glu Arg Ala Arg Ala Pro 705 710 715 720	2161
cac ctg ccg ccc gcc gcc ccc gcc ttg gac ggc gcg ctg ctg ccc tcg His Leu Pro Pro Ala Ala Pro Ala Leu Asp Gly Ala Leu Leu Pro Ser 725 730 735	2209
ctg gga gcc ctg cac ttc ccg cgc ctc tcg ccc gcc gcg ctg cac aat Leu Gly Ala Leu His Phe Pro Arg Leu Ser Pro Ala Ala Leu His Asn 740 745 750	2257
ggg ctc ctg gcg cgg acc ccg ccc gcc gcc gcc gcc ctc ggc gca ccg Gly Leu Leu Ala Arg Thr Pro Pro Ala Ala Ala Ala Leu Gly Ala Pro 755 760 765	2305
ccc ccc ctg gtg acg gcg gcc ggg ccc ccc acg ccc ccc ggg ccg ccg Pro Pro Leu Val Thr Ala Ala Gly Pro Pro Thr Pro Pro Gly Pro Pro 770 775 780	2353

cgg agc cgg act act ccg ctg ggg ggc ctc ggg ccg ggc gag gcg cgc 2401
 Arg Ser Arg Thr Thr Pro Leu Gly Gly Leu Gly Pro Gly Glu Ala Arg
 785 790 795 800

gac tac tcc ccg tcc cga aat ccc ccg gag gtg gag gcg cgg tag 2446
 Asp Tyr Ser Pro Ser Arg Asn Pro Pro Glu Val Glu Ala Arg
 805 810 815

ccccggggcc gcagacgcct ctccgagcgg agcgcaccgc tgtccgtctc tccatcagtt 2506
 cctagaactc aagcacagct cccgccgac ctggggcggc gccgcctctc caccgcagc 2566
 ctgaggaggc ggggacttgg gtgtcggcct ttctgagggt gatcttttgt tttccgagtt 2626
 tgggattcgg ctgttggaa aaaaaaatcg cgtttgtacc tttcccccc acagatgaga 2686
 agtgtttgta atggatttgt attttctta attttatgct ctttagacgt ttaaagaac 2746
 caaaaaagaa acttttgctt ctctgtttc ggttgggatt tgcagttta tggcctcaga 2806
 tccttctcca gatccccagg gtttcttgt cttattatg gagaaaaacc ggtcactttg 2866
 tccagcgcac tgtaggccc cactcaggc cagccctggc ccccccttg tacttggaa 2926
 cgaagttaca gattatatta aaataataat gtacaaaact tigtffffff gccttattat 2986
 gcagaagtgt aatttctttt ttggttgtt tttttaaag caaacgaaac gtgtaaatag 3046
 tctgttgata taaatatatg acgttactaa attcttaac tagatagact ttataaaac 3106
 cgtttcaga aaccctctg gttgttgtc taacatggtc acaaaaacc aggcgctgct 3166
 ggctgtaaac attatcagaa gtttaatggc agcaacttc cttcaactat gcaagcgctt 3226
 cccggcggct ctgctggtt ggggaggaag gttccgccag cgacctcca gccctgggt 3286
 ccgtggagg gttgggtccc ccagcagag cccctggcc agcagaacag cactcctgg 3346
 cggctcctgt gggcttcagg actggccggc tccagccga agggcgatgc tgtggacgtt 3406
 tgtgtgatg gtgcagtgtt ctggaatct gtagaccaga tcggtggagg tatagaagt 3466

caagagtcta aaggctgatt acacacacac acacacacac acacaaaatc actgctgtgt 3526
 gttttttcc gcctgaggca tcagcgtcac ctcggtgigg tcgtgcctc ccaggccctt 3586
 ggcttggcct cctctcagtt tgggttttgc cctcaccac atgagcccc ccatgccctg 3646
 ccccccttgc ggccttttgt gttccccgat gtctgggctg tgtccctgcc gggattcca 3706
 gccttcgggg tcagccgtcg agccacttgc tttgctcagt tctgtgtttc agccacattt 3766
 ccacgggtga ccctgtttgt tttaaattatt ctgttccat gtcaatcagt gacgataaat 3826
 acagccttga tttgatg 3844

<210> 12
 <211> 814
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Pro Ala Leu Glu Lys Ser Glu Ala Lys Ala Gly Pro Val Pro Lys Val
 1 5 10 15
 Ser Gly Leu Glu Arg Ser Arg Glu Leu Ser Ala Glu Ser Phe Leu Pro
 20 25 30
 Thr Ala Ser Pro Ala Pro His Ala Ala Pro Cys Pro Gly Pro Pro Pro
 35 40 45
 Gly Ser Arg Ala Asn Pro Leu Val Lys Lys Glu Pro Pro Ala Pro His
 50 55 60
 Arg His Thr Pro Gln Pro Pro Pro Pro Gln Pro Arg Gly Leu Leu Pro
 65 70 75 80
 Thr His Val Pro Ala Ser Leu Gly Ala Phe Ala Gly His Ser Gln Ala
 85 90 95
 Ala Ala Asn Gly Leu His Gly Leu Ser Arg Ser Ser Ser Ala Pro Leu
 100 105 110
 Gly Leu Gly Lys His Val Ser Leu Ser Pro His Gly Pro Gly Pro His
 115 120 125
 Leu Ser Thr Ser His Leu Ala Leu Arg Ser Gln Ala Gln His Gln Leu
 130 135 140
 His Ala Ala Met Phe Ala Ala Pro Pro Thr Leu Pro Pro Pro Pro Ala
 145 150 155 160
 Leu Pro Ala Ser Ser Leu Val Leu Pro Gly His Pro Ala Asp His Glu
 165 170 175

Leu Leu Arg Gln Glu Leu Asn Thr Arg Phe Leu Val Gln Ser Ala Glu
 180 185 190
 Arg Pro Gly Ala Ser Leu Gly Pro Gly Ala Leu Leu Arg Ala Glu Phe
 195 200 205
 His Gln His Gln His Thr His Gln His Thr His Gln His Thr His Gln
 210 215 220
 His Gln His Thr Phe Ala Pro Phe Pro Ala Gly Leu Pro Pro Thr Pro
 225 230 235 240
 Pro Ala Ala Pro Pro Pro Phe Asp Lys Tyr Ala Pro Lys Leu Asp Ser
 245 250 255
 Pro Tyr Phe Arg His Ser Ser Val Ser Phe Phe Pro Ser Phe Pro Pro
 260 265 270
 Ala Ile Pro Gly Leu Pro Thr Leu Leu Pro His Pro Gly Pro Phe Gly
 275 280 285
 Ser Leu Gln Gly Ala Phe Gln Pro Lys Val Ser Asp Pro Tyr Arg Ala
 290 295 300
 Val Val Lys Val Ser Thr Cys Trp Glu Gly Pro Trp Gln Gly Arg Thr
 305 310 315 320
 Leu Val Pro Pro Gly Arg Pro Arg Gly Ala Arg Asp Ser Arg Ser Leu
 325 330 335
 Gln Lys Thr Trp Val Gly Val Ala Pro Ala Pro Leu Ser Ala Ser Ile
 340 345 350
 Leu Ser Gln Lys Pro Gly Arg Trp Cys Ala Val His Val Gln Ile Ala
 355 360 365
 Trp Gln Ile Tyr Arg His Gln Gln Lys Ile Lys Glu Met Gln Leu Asp
 370 375 380
 Pro His Lys Leu Glu Val Gly Ala Lys Leu Asp Leu Phe Gly Arg Pro
 385 390 395 400
 Pro Ala Pro Gly Val Phe Ala Gly Phe His Tyr Pro Gln Asp Leu Ala
 405 410 415
 Arg Pro Leu Phe Pro Ser Thr Gly Ala Ala His Pro Ala Ser Asn Pro
 420 425 430
 Phe Gly Pro Ser Ala His Pro Gly Ser Phe Leu Pro Thr Gly Pro Leu
 435 440 445
 Thr Asp Pro Phe Ser Arg Pro Ser Thr Phe Gly Gly Leu Gly Ser Leu
 450 455 460
 Ser Ser His Ala Phe Gly Gly Leu Gly Ser His Ala Leu Ala Pro Gly
 465 470 475 480
 Gly Ser Ile Phe Ala Pro Lys Glu Gly Ser Ser Val His Gly Leu Pro
 485 490 495
 Ser Pro His Glu Ala Trp Asn Arg Leu His Arg Ala Pro Pro Ser Phe
 500 505 510
 Pro Ala Pro Pro Pro Trp Pro Lys Ser Val Asp Ala Glu Arg Val Ser

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (77).. (1450)

<400> 13

```

ggcagcagggc ccaacgaggc tcctggagc cgcagcaga gcagcgccct gcctggcca 60
agcaggagcc ggcatac atg gat tcc ttc aaa gta gtg ctg gag ggg cca gca 112
      Met Asp Ser Phe Lys Val Val Leu Glu Gly Pro Ala
              1           5           10

cct tgg ggc ttc cgg ctg caa ggg ggc aag gac ttc aat gtg ccc ctc 160
Pro Trp Gly Phe Arg Leu Gln Gly Gly Lys Asp Phe Asn Val Pro Leu
      15           20           25

tcc att tcc cgg ctc act cct ggg ggc aaa gcg gcg cag gcc gga gtg 208
Ser Ile Ser Arg Leu Thr Pro Gly Gly Lys Ala Ala Gln Ala Gly Val
      30           35           40

gcc gtg ggt gac tgg gtg ctg agc atc gat ggc gag aat gcg ggt agc 256
Ala Val Gly Asp Trp Val Leu Ser Ile Asp Gly Glu Asn Ala Gly Ser
      45           50           55           60

ctc aca cac atc gaa gct cag aac aag atc cgg gcc tgc ggg gag cgc 304
Leu Thr His Ile Glu Ala Gln Asn Lys Ile Arg Ala Cys Gly Glu Arg
              65           70           75

ctc agc ctg ggc ctc agc agg gcc cag ccg gtt cag agc aaa ccg cag 352
Leu Ser Leu Gly Leu Ser Arg Ala Gln Pro Val Gln Ser Lys Pro Gln
              80           85           90

aag gcc tcc gcc ccc gcc gcg gac cct ccg cgg tac acc ttt gca ccc 400
Lys Ala Ser Ala Pro Ala Ala Asp Pro Pro Arg Tyr Thr Phe Ala Pro
              95           100           105

agc gtc tcc ctc aac aag acg gcc cgg ccc ttt ggg gcg ccc ccg ccc 448
Ser Val Ser Leu Asn Lys Thr Ala Arg Pro Phe Gly Ala Pro Pro Pro
      110           115           120

gct gac agc gcc ccg cag cag aat gga cag ccg ctc cga ccg ctg gtc 496
Ala Asp Ser Ala Pro Gln Gln Asn Gly Gln Pro Leu Arg Pro Leu Val

```

125	130	135	140	
cca gat gcc agc aag cag cgg ctg atg gag aac aca gag gac tgg cgg				544
Pro Asp Ala Ser Lys Gln Arg Leu Met Glu Asn Thr Glu Asp Trp Arg				
	145	150	155	
ccg cgg ccg ggg aca ggc cag tgg cgt tcc ttc cgc atc ctt gcc cac				592
Pro Arg Pro Gly Thr Gly Gln Ser Arg Ser Phe Arg Ile Leu Ala His				
	160	165	170	
ctc aca ggc acc gag ttc atg caa gac ccg gat gag gag cac ctg aag				640
Leu Thr Gly Thr Glu Phe Met Gln Asp Pro Asp Glu Glu His Leu Lys				
	175	180	185	
aaa tca agc cag gtg ccc agg aca gaa gcc cca gcc cca gcc tca tct				688
Lys Ser Ser Gln Val Pro Arg Thr Glu Ala Pro Ala Pro Ala Ser Ser				
	190	195	200	
aca ccc cag gag ccc tgg cct ggc cct acc gcc ccc agc cct acc agc				736
Thr Pro Gln Glu Pro Trp Pro Gly Pro Thr Ala Pro Ser Pro Thr Ser				
	205	210	215	220
cgc ccg ccc tgg gct gtg gac cct gcg ttt gcc gag cgc tat gcc ccg				784
Arg Pro Pro Trp Ala Val Asp Pro Ala Phe Ala Glu Arg Tyr Ala Pro				
	225	230	235	
gac aaa acg agc aca gtg ctg acc cgg cac agc cag ccg gcc acg ccc				832
Asp Lys Thr Ser Thr Val Leu Thr Arg His Ser Gln Pro Ala Thr Pro				
	240	245	250	
acg ccg ctg cag agc cgc acc tcc att gtg cag gca gct gcc gga ggg				880
Thr Pro Leu Gln Ser Arg Thr Ser Ile Val Gln Ala Ala Ala Gly Gly				
	255	260	265	
gtg cca gga ggg ggc agc aac aac ggc aag act ccc gtg tgt cac cag				928
Val Pro Gly Gly Gly Ser Asn Asn Gly Lys Thr Pro Val Cys His Gln				
	270	275	280	
tgc cac aag gtc atc cgg ggc cgc tac ctg gtg gcg ctg ggc cac gcg				976
Cys His Lys Val Ile Arg Gly Arg Tyr Leu Val Ala Leu Gly His Ala				
	285	290	295	300
tac cac ccg gag gag ttt gtg tgt agc cag tgt ggg aag gtc ctg gaa				1024

Tyr His Pro Glu Glu Phe Val Cys Ser Gln Cys Gly Lys Val Leu Glu
 305 310 315

gag ggt ggc ttc ttt gag gag aag ggc gcc atc ttc tgc cca cca tgc 1072
 Glu Gly Gly Phe Phe Glu Glu Lys Gly Ala Ile Phe Cys Pro Pro Cys
 320 325 330

tat gac gtg cgc tat gca ccc agc tgt gcc aag tgc aag aag aag att 1120
 Tyr Asp Val Arg Tyr Ala Pro Ser Cys Ala Lys Cys Lys Lys Lys Ile
 335 340 345

aca ggc gag atc atg cac gcc ctg aag atg acc tgg cac gtg cac tgc 1168
 Thr Gly Glu Ile Met His Ala Leu Lys Met Thr Trp His Val His Cys
 350 355 360

ttt acc tgt gct gcc tgc aag acg ccc atc cgg aac agg gcc ttc tac 1216
 Phe Thr Cys Ala Ala Cys Lys Thr Pro Ile Arg Asn Arg Ala Phe Tyr
 365 370 375 380

atg gag gag ggc gtg ccc tat tgc gag cga gac tat gag aag atg ttt 1264
 Met Glu Glu Gly Val Pro Tyr Cys Glu Arg Asp Tyr Glu Lys Met Phe
 385 390 395

ggc acg aaa tgc cat ggc tgt gac ttc aag atc gac gct ggg gac cgc 1312
 Gly Thr Lys Cys His Gly Cys Asp Phe Lys Ile Asp Ala Gly Asp Arg
 400 405 410

ttc ctg gag gcc ctg ggc ttc agc tgg cat gac acc tgc ttc gtc tgt 1360
 Phe Leu Glu Ala Leu Gly Phe Ser Trp His Asp Thr Cys Phe Val Cys
 415 420 425

gcg ata tgt cag atc aac ctg gaa gga aag acc ttc tac tcc aag aag 1408
 Ala Ile Cys Gln Ile Asn Leu Glu Gly Lys Thr Phe Tyr Ser Lys Lys
 430 435 440

gac agg cct ctc tgc aag agc cat gcc ttc tct cat gtg tga 1450
 Asp Arg Pro Leu Cys Lys Ser His Ala Phe Ser His Val
 445 450 455

gcccccttctg cccacagctg ccgcggtggc ccctagcctg aggggccttg agtcgtggcc 1510

ctgcatttct ggtagggct ggcaatggtt gccttaacc tggtctctgg cccgagcctg 1570

gggctccctg ggcctgccc caccacctt atcctccac ccactccct ccaccaccac 1630
 agcacaccgg tgctggccac accagcccc tttcacctcc agtgccacaa taaacctgta 1690
 cccagctgtg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1750
 aaaaaaa 1757

<210> 14
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Met Asp Ser Phe Lys Val Val Leu Glu Gly Pro Ala Pro Trp Gly Phe
 1 5 10 15
 Arg Leu Gln Gly Gly Lys Asp Phe Asn Val Pro Leu Ser Ile Ser Arg
 20 25 30
 Leu Thr Pro Gly Gly Lys Ala Ala Gln Ala Gly Val Ala Val Gly Asp
 35 40 45
 Trp Val Leu Ser Ile Asp Gly Glu Asn Ala Gly Ser Leu Thr His Ile
 50 55 60
 Glu Ala Gln Asn Lys Ile Arg Ala Cys Gly Glu Arg Leu Ser Leu Gly
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ala Gln Pro Val Gln Ser Lys Pro Gln Lys Ala Ser Ala
 85 90 95
 Pro Ala Ala Asp Pro Pro Arg Tyr Thr Phe Ala Pro Ser Val Ser Leu
 100 105 110
 Asn Lys Thr Ala Arg Pro Phe Gly Ala Pro Pro Pro Ala Asp Ser Ala
 115 120 125
 Pro Gln Gln Asn Gly Gln Pro Leu Arg Pro Leu Val Pro Asp Ala Ser
 130 135 140
 Lys Gln Arg Leu Met Glu Asn Thr Glu Asp Trp Arg Pro Arg Pro Gly
 145 150 155 160
 Thr Gly Gln Ser Arg Ser Phe Arg Ile Leu Ala His Leu Thr Gly Thr
 165 170 175
 Glu Phe Met Gln Asp Pro Asp Glu Glu His Leu Lys Lys Ser Ser Gln
 180 185 190
 Val Pro Arg Thr Glu Ala Pro Ala Pro Ala Ser Ser Thr Pro Gln Glu
 195 200 205
 Pro Trp Pro Gly Pro Thr Ala Pro Ser Pro Thr Ser Arg Pro Pro Trp
 210 215 220

Ala Val Asp Pro Ala Phe Ala Glu Arg Tyr Ala Pro Asp Lys Thr Ser
 225 230 235 240
 Thr Val Leu Thr Arg His Ser Gln Pro Ala Thr Pro Thr Pro Leu Gln
 245 250 255
 Ser Arg Thr Ser Ile Val Gln Ala Ala Ala Gly Gly Val Pro Gly Gly
 260 265 270
 Gly Ser Asn Asn Gly Lys Thr Pro Val Cys His Gln Cys His Lys Val
 275 280 285
 Ile Arg Gly Arg Tyr Leu Val Ala Leu Gly His Ala Tyr His Pro Glu
 290 295 300
 Glu Phe Val Cys Ser Gln Cys Gly Lys Val Leu Glu Glu Gly Gly Phe
 305 310 315 320
 Phe Glu Glu Lys Gly Ala Ile Phe Cys Pro Pro Cys Tyr Asp Val Arg
 325 330 335
 Tyr Ala Pro Ser Cys Ala Lys Cys Lys Lys Lys Ile Thr Gly Glu Ile
 340 345 350
 Met His Ala Leu Lys Met Thr Trp His Val His Cys Phe Thr Cys Ala
 355 360 365
 Ala Cys Lys Thr Pro Ile Arg Asn Arg Ala Phe Tyr Met Glu Glu Gly
 370 375 380
 Val Pro Tyr Cys Glu Arg Asp Tyr Glu Lys Met Phe Gly Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 His Gly Cys Asp Phe Lys Ile Asp Ala Gly Asp Arg Phe Leu Glu Ala
 405 410 415
 Leu Gly Phe Ser Trp His Asp Thr Cys Phe Val Cys Ala Ile Cys Gln
 420 425 430
 Ile Asn Leu Glu Gly Lys Thr Phe Tyr Ser Lys Lys Asp Arg Pro Leu
 435 440 445
 Cys Lys Ser His Ala Phe Ser His Val
 450 455

<210> 15

<211> 2406

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (674).. (1645)

<400> 15

gcggaggaga acaaacagat catccgcaa cagcgcaga ccttcgttgc cctctgtgcc 60

acagatgtga agttcatttc caatccgccc tccatggtgg cagcggggag cgtggtggcc 120
 gcagtgaag gcctgaacct gaggagcccc aacaacttcc tgcctacta ccgcctcaca 180
 cgcttcctct ccagagtgat caagtgtgac ccagactgcc tccgggcctg ccaggagcag 240
 atcgaagccc tgctggagtc aagcctgcgc caggcccagc agaacatgga cccaaggcc 300
 gccgaggagg aggaagagga ggaggaggag gtggacctgg ctgacacacc caccgacgtg 360
 cgggacgtgg acatctgagg gcgccaggca ggccggcgcc accgccaccc gcagcgaggg 420
 cggagccggc cccaggtgct ccactgacag tcctcctct cggagcatt ttgataccag 480
 aaggaaaagc ttatttctcc ttgttgttgg ttgttttttc ctttgccttt tcccccttcc 540
 atctctgact taagcaaaag aaaaagatta ccaaaaaact gtctttaaaa gagagagaga 600
 gaaaggagcc cgagccccga cgagtccccg cgcctcatcc gcccgctcc ggtccgcgtt 660
 cctccgcccc acc atg gct cgg ggc ccc ggc ctc gcg ccg cca ccg ctg 709
 Met Ala Arg Gly Pro Gly Leu Ala Pro Pro Pro Leu
 1 5 10
 cgg ctg ccg ctg ctg ctg ctg gtc ctg gcg gcg gtc acc ggc cac acg 757
 Arg Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Leu Ala Ala Val Thr Gly His Thr
 15 20 25
 gcc gcg cag gac aac tgc acg tgt ccc acc aac aag atg acc gtc tgc 805
 Ala Ala Gln Asp Asn Cys Thr Cys Pro Thr Asn Lys Met Thr Val Cys
 30 35 40
 agc ccc gac ggc ccc ggc ggc cgc tgc cag tgc cgc gcg ctg ggc tgc 853
 Ser Pro Asp Gly Pro Gly Gly Arg Cys Gln Cys Arg Ala Leu Gly Ser
 45 50 55 60
 ggc atg gcg gtc gac tgc tcc acg ctg acc tcc aag tgt ctg ctg ctc 901
 Gly Met Ala Val Asp Cys Ser Thr Leu Thr Ser Lys Cys Leu Leu Leu
 65 70 75
 aag gcg cgc atg agc gcc ccc aag aac gcc cgc acg ctg gtc cgg ccg 949
 Lys Ala Arg Met Ser Ala Pro Lys Asn Ala Arg Thr Leu Val Arg Pro

80	85	90	
agt gag cac gcg ctc gtg gac aac gat ggc ctc tac gac ccc gac tgc			997
Ser Glu His Ala Leu Val Asp Asn Asp Gly Leu Tyr Asp Pro Asp Cys			
95	100	105	
gac ccc gag ggc cgc ttc aag gcg cgc cag tgc aac cag acg tcg gtg			1045
Asp Pro Glu Gly Arg Phe Lys Ala Arg Gln Cys Asn Gln Thr Ser Val			
110	115	120	
tgc tgg tgc gtg aac tcg gtg ggc gtg cgc cgc acg gac aag ggc gac			1093
Cys Trp Cys Val Asn Ser Val Gly Val Arg Arg Thr Asp Lys Gly Asp			
125	130	135	140
ctg agc cta cgc tgc gat gag ctg gtg cgc acc cac cac atc ctc att			1141
Leu Ser Leu Arg Cys Asp Glu Leu Val Arg Thr His His Ile Leu Ile			
145	150	155	
gac ctg cgc cac cgc ccc acc gcc ggc gcc ttc aac cac tca gac ctg			1189
Asp Leu Arg His Arg Pro Thr Ala Gly Ala Phe Asn His Ser Asp Leu			
160	165	170	
gac gcc gag ctg agg cgg ctc ttc cgc gag cgc tat cgg ctg cac ccc			1237
Asp Ala Glu Leu Arg Arg Leu Phe Arg Glu Arg Tyr Arg Leu His Pro			
175	180	185	
aag ttc gtg gcg gcc gtg cac tac gag cag ccc acc atc cag atc gag			1285
Lys Phe Val Ala Ala Val His Tyr Glu Gln Pro Thr Ile Gln Ile Glu			
190	195	200	
ctg cgg cag aac acg tct cag aag gcc gcc ggt gac gtg gat atc ggc			1333
Leu Arg Gln Asn Thr Ser Gln Lys Ala Ala Gly Asp Val Asp Ile Gly			
205	210	215	220
gat gcc gcc tac tac ttc gag agg gac atc aag ggc gag tct cta ttc			1381
Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Glu Arg Asp Ile Lys Gly Glu Ser Leu Phe			
225	230	235	
cag ggc cgc ggc ggc ctg gac ttg cgc gtg cgc gga gaa ccc ctg cag			1429
Gln Gly Arg Gly Gly Leu Asp Leu Arg Val Arg Gly Glu Pro Leu Gln			
240	245	250	
gtg gag cgc acg ctc atc tat tac ctg gac gag att ccc ccg aag ttc			1477

Val Glu Arg Thr Leu Ile Tyr Tyr Leu Asp Glu Ile Pro Pro Lys Phe
 255 260 265

tcc atg aag cgc ctc acc gcc ggc ctc atc gcc gtc atc gtg gtg gtc 1525
 Ser Met Lys Arg Leu Thr Ala Gly Leu Ile Ala Val Ile Val Val Val
 270 275 280

gtg gtg gcc ctc gtc gcc ggc atg gcc gtc ctg gtg atc acc aac cgg 1573
 Val Val Ala Leu Val Ala Gly Met Ala Val Leu Val Ile Thr Asn Arg
 285 290 295 300

aga aag tcg ggg aag tac aag aag gtg gag atc aag gaa ctg ggg gag 1621
 Arg Lys Ser Gly Lys Tyr Lys Lys Val Glu Ile Lys Glu Leu Gly Glu
 305 310 315

ttg aga aag gaa ccg agc ttg tag gtaccggcg gggcagggga tggggtggg 1675
 Leu Arg Lys Glu Pro Ser Leu
 320

taccggatt cggtatcgtc ccagacccaa gtgagtcacg cttcctgatt ctcggcgca 1735

aaggagacgt ttatccttc aaattcctgc cttccccctc cctttgctc acacaccagg 1795

tttaatagat cctggcctca gggctctcct tctttctcac ttctgtcttg aaggaagcat 1855

ttctaaaatg tatccccttt cggccaaca acaggaaacc tgactggggc agtgaaggaa 1915

gggatggcat agcgttatgt gtaaaaaaca agtatctgta tgacaaccg ggatcgtttg 1975

caagtaactg aatccattgc gacattgtga aggcttaaat gagtttagat gggaaatagc 2035

gttgttatcg ccttgggttt aaattatttg atgagttcca cttgtatcat ggcctaccg 2095

aggagaagag gagtttgta actgggccta tgtagtagcc tcatttacca tcgtttgtat 2155

tactgaccac atatgcttgt cactgggaaa gaagcctgtt tcagctgcct gaacgcagtt 2215

tggatgtcct tgaggacaga cattgcccg aactcagtc tatttattct tcagcttgcc 2275

cttactgcca ctgatattgg taatgttctt ttttgtaaaa tgtttgtaca tatgttct 2335

ttgataatgt tgctgtaatt ttttaaaata aaacacgaat ttaataaaat atgggaaagg 2395

52/83

cacaataaaa a

2406

<210> 16

<211> 323

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ala Arg Gly Pro Gly Leu Ala Pro Pro Pro Leu Arg Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Val Leu Ala Ala Val Thr Gly His Thr Ala Ala Gln Asp
 20 25 30
 Asn Cys Thr Cys Pro Thr Asn Lys Met Thr Val Cys Ser Pro Asp Gly
 35 40 45
 Pro Gly Arg Cys Gln Cys Arg Ala Leu Gly Ser Gly Met Ala Val
 50 55 60
 Asp Cys Ser Thr Leu Thr Ser Lys Cys Leu Leu Leu Lys Ala Arg Met
 65 70 75 80
 Ser Ala Pro Lys Asn Ala Arg Thr Leu Val Arg Pro Ser Glu His Ala
 85 90 95
 Leu Val Asp Asn Asp Gly Leu Tyr Asp Pro Asp Cys Asp Pro Glu Gly
 100 105 110
 Arg Phe Lys Ala Arg Gln Cys Asn Gln Thr Ser Val Cys Trp Cys Val
 115 120 125
 Asn Ser Val Gly Val Arg Arg Thr Asp Lys Gly Asp Leu Ser Leu Arg
 130 135 140
 Cys Asp Glu Leu Val Arg Thr His His Ile Leu Ile Asp Leu Arg His
 145 150 155 160
 Arg Pro Thr Ala Gly Ala Phe Asn His Ser Asp Leu Asp Ala Glu Leu
 165 170 175
 Arg Arg Leu Phe Arg Glu Arg Tyr Arg Leu His Pro Lys Phe Val Ala
 180 185 190
 Ala Val His Tyr Glu Gln Pro Thr Ile Gln Ile Glu Leu Arg Gln Asn
 195 200 205
 Thr Ser Gln Lys Ala Ala Gly Asp Val Asp Ile Gly Asp Ala Ala Tyr
 210 215 220
 Tyr Phe Glu Arg Asp Ile Lys Gly Glu Ser Leu Phe Gln Gly Arg Gly
 225 230 235 240
 Gly Leu Asp Leu Arg Val Arg Gly Glu Pro Leu Gln Val Glu Arg Thr
 245 250 255
 Leu Ile Tyr Tyr Leu Asp Glu Ile Pro Pro Lys Phe Ser Met Lys Arg
 260 265 270

Leu Thr Ala Gly Leu Ile Ala Val Ile Val Val Val Val Val Ala Leu
 275 280 285
 Val Ala Gly Met Ala Val Leu Val Ile Thr Asn Arg Arg Lys Ser Gly
 290 295 300
 Lys Tyr Lys Lys Val Glu Ile Lys Glu Leu Gly Glu Leu Arg Lys Glu
 305 310 315 320
 Pro Ser Leu

<210> 17
 <211> 10211
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (73).. (9414)

<400> 17

gagaggtcgt tttcccgicc ccgagagcaa gtttatttac aaatgttgga gtaataaaga 60

aggcagaaca aa atg agc tgg gct ttg gaa gaa tgg aaa gaa ggg ctg cct 111
 Met Ser Trp Ala Leu Glu Glu Trp Lys Glu Gly Leu Pro
 1 5 10

aca aga gct ctt cag aaa att caa gag ctt gaa gga cag ctt gac aaa 159
 Thr Arg Ala Leu Gln Lys Ile Gln Glu Leu Glu Gly Gln Leu Asp Lys
 15 20 25

ctg aag aag gaa aag cag caa agg cag ttt cag ctt gac agt ctc gag 207
 Leu Lys Lys Glu Lys Gln Gln Arg Gln Phe Gln Leu Asp Ser Leu Glu
 30 35 40 45

gct gcg cct cag aag caa aca cag aag gtt gaa aat gaa aaa acc gag 255
 Ala Ala Pro Gln Lys Gln Thr Gln Lys Val Glu Asn Glu Lys Thr Glu
 50 55 60

ggt aca aac ctg aaa agg gag aat caa aga ttg atg gaa ata tgt gaa 303
 Gly Thr Asn Leu Lys Arg Glu Asn Gln Arg Leu Met Glu Ile Cys Glu
 65 70 75

agt ctg gag aaa act aag cag aag att tct cat gaa ctt caa gtc aag 351

cca agt cga tca act ttg caa ata ggg aaa aga gat gct aat agc agt	879
Pro Ser Arg Ser Thr Leu Gln Ile Gly Lys Arg Asp Ala Asn Ser Ser	
255 260 265	
ttc ttt gac aat tct agc agt cct cat ctt ttg gat caa tta aaa gcg	927
Phe Phe Asp Asn Ser Ser Ser Pro His Leu Leu Asp Gln Leu Lys Ala	
270 275 280 285	
cag aat caa gag cta aga aac aag att aat gag ttg gaa cta cgc ctg	975
Gln Asn Gln Glu Leu Arg Asn Lys Ile Asn Glu Leu Glu Leu Arg Leu	
290 295 300	
caa gga cat gaa aaa gaa atg aaa ggc caa gtg aat aag ttt caa gaa	1023
Gln Gly His Glu Lys Glu Met Lys Gly Gln Val Asn Lys Phe Gln Glu	
305 310 315	
ctc caa ctc caa ctg gag aaa gca aaa gtg gaa tta att gaa aaa gag	1071
Leu Gln Leu Gln Leu Glu Lys Ala Lys Val Glu Leu Ile Glu Lys Glu	
320 325 330	
aaa gtt ttg aac aaa tgt agg gat gaa cta gtg aga aca aca gca caa	1119
Lys Val Leu Asn Lys Cys Arg Asp Glu Leu Val Arg Thr Thr Ala Gln	
335 340 345	
tac gac cag gcg tca acc aag tat act gca ttg gaa caa aaa ctg aaa	1167
Tyr Asp Gln Ala Ser Thr Lys Tyr Thr Ala Leu Glu Gln Lys Leu Lys	
350 355 360 365	
aaa ttg acg gaa gat ttg agt tgt cag cga caa aat gca gaa agt gcc	1215
Lys Leu Thr Glu Asp Leu Ser Cys Gln Arg Gln Asn Ala Glu Ser Ala	
370 375 380	
aga tgt tct ctg gaa cag aaa att aag gaa aaa gaa aag gag ttt caa	1263
Arg Cys Ser Leu Glu Gln Lys Ile Lys Glu Lys Glu Lys Glu Phe Gln	
385 390 395	
gag gag ctc tcc cgt caa cag cgt tct ttc caa aca ctg gac cag gag	1311
Glu Glu Leu Ser Arg Gln Gln Arg Ser Phe Gln Thr Leu Asp Gln Glu	
400 405 410	
tgc atc cag atg aag gcc aga ctc acc cag gag tta cag caa gcc aag	1359
Cys Ile Gln Met Lys Ala Arg Leu Thr Gln Glu Leu Gln Gln Ala Lys	
415 420 425	

aat atg cac aac gtc ctg cag gct gaa ctg gat aaa ctc aca tca gta 1407
Asn Met His Asn Val Leu Gln Ala Glu Leu Asp Lys Leu Thr Ser Val
430 435 440 445

aag caa cag cta gaa aac aat ttg gaa gag ttt aag caa aag ttg tgc 1455
Lys Gln Gln Leu Glu Asn Asn Leu Glu Glu Phe Lys Gln Lys Leu Cys
450 455 460

aga gct gaa cag gcg ttc cag gcg agt cag atc aag gag aat gag ctg 1503
Arg Ala Glu Gln Ala Phe Gln Ala Ser Gln Ile Lys Glu Asn Glu Leu
465 470 475

agg aga agc atg gag gaa atg aag aag gaa aac aac ctc ctt aag agt 1551
Arg Arg Ser Met Glu Glu Met Lys Lys Glu Asn Asn Leu Leu Lys Ser
480 485 490

cac tct gag caa aag gcc aga gaa gtc tgc cac ctg gag gca gaa ctc 1599
His Ser Glu Gln Lys Ala Arg Glu Val Cys His Leu Glu Ala Glu Leu
495 500 505

aag aac atc aaa cag tgt tta aat cag agc cag aat ttt gca gaa gaa 1647
Lys Asn Ile Lys Gln Cys Leu Asn Gln Ser Gln Asn Phe Ala Glu Glu
510 515 520 525

atg aaa gcg aag aat acc tct cag gaa acc atg tta aga gat ctt caa 1695
Met Lys Ala Lys Asn Thr Ser Gln Glu Thr Met Leu Arg Asp Leu Gln
530 535 540

gaa aaa ata aat cag caa gaa aac tcc ttg act tta gaa aaa ctg aag 1743
Glu Lys Ile Asn Gln Gln Glu Asn Ser Leu Thr Leu Glu Lys Leu Lys
545 550 555

ctt gct gtg gct gat ctg gaa aag cag cga gat tgt tct caa gac ctt 1791
Leu Ala Val Ala Asp Leu Glu Lys Gln Arg Asp Cys Ser Gln Asp Leu
560 565 570

ttg aag aaa aga gaa cat cac att gaa caa ctt aat gat aag tta agc 1839
Leu Lys Lys Arg Glu His His Ile Glu Gln Leu Asn Asp Lys Leu Ser
575 580 585

aag aca gag aaa gag tcc aaa gcc ttg ctg agt gct tta gag tta aaa 1887
Lys Thr Glu Lys Glu Ser Lys Ala Leu Leu Ser Ala Leu Glu Leu Lys

590	595	600	605	
aag aaa gaa tat gaa ttg aaa gaa gag aaa act ctg ttt tct tgt tgg				1935
Lys Lys Glu Tyr Glu Leu Lys Glu Glu Lys Thr Leu Phe Ser Cys Trp				
	610	615	620	
aaa agt gaa aac gaa aaa ctt tta act cag atg gaa tca gaa aag gaa				1983
Lys Ser Glu Asn Glu Lys Leu Leu Thr Gln Met Glu Ser Glu Lys Glu				
	625	630	635	
aac ttg cag agt aaa att aat cac ttg gaa act tgt ctg aag aca cag				2031
Asn Leu Gln Ser Lys Ile Asn His Leu Glu Thr Cys Leu Lys Thr Gln				
	640	645	650	
caa ata aaa agt cat gaa tac aac gag aga gta aga acg ctg gag atg				2079
Gln Ile Lys Ser His Glu Tyr Asn Glu Arg Val Arg Thr Leu Glu Met				
	655	660	665	
gac aga gaa aac cta agt gtc gag atc aga aac ctt cac aac gtg tta				2127
Asp Arg Glu Asn Leu Ser Val Glu Ile Arg Asn Leu His Asn Val Leu				
	670	675	680	685
gac agt aag tca gtg gag gta gag acc cag aaa cta gct tat atg gag				2175
Asp Ser Lys Ser Val Glu Val Glu Thr Gln Lys Leu Ala Tyr Met Glu				
	690	695	700	
cta cag cag aaa gct gag ttc tca gat cag aaa cat cag aag gaa ata				2223
Leu Gln Gln Lys Ala Glu Phe Ser Asp Gln Lys His Gln Lys Glu Ile				
	705	710	715	
gaa aat atg tgt ttg aag act tct cag ctt act ggg caa gtt gaa gat				2271
Glu Asn Met Cys Leu Lys Thr Ser Gln Leu Thr Gly Gln Val Glu Asp				
	720	725	730	
cta gaa cac aag ctt cag tta ctg tca aat gaa ata atg gac aaa gac				2319
Leu Glu His Lys Leu Gln Leu Leu Ser Asn Glu Ile Met Asp Lys Asp				
	735	740	745	
cgg tgt tac caa gac ttg cat gcc gaa tat gag agc ctc agg gat ctg				2367
Arg Cys Tyr Gln Asp Leu His Ala Glu Tyr Glu Ser Leu Arg Asp Leu				
	750	755	760	765
cta aaa tcc aaa gat gct tct ctg gtg aca aat gaa gat cat cag aga				2415

Leu Lys Ser Lys Asp Ala Ser Leu Val Thr Asn Glu Asp His Gln Arg	
770	775
780	
agt ctt ttg gct ttt gat cag cag cct gcc atg cat cat tcc ttt gca	2463
Ser Leu Leu Ala Phe Asp Gln Gln Pro Ala Met His His Ser Phe Ala	
785	790
795	
aat ata att gga gaa caa gga agc atg cct tca gag agg agt gaa tgt	2511
Asn Ile Ile Gly Glu Gln Gly Ser Met Pro Ser Glu Arg Ser Glu Cys	
800	805
810	
cgt tta gaa gca gac caa agt ccg aaa aat tct gcc atc cta caa aat	2559
Arg Leu Glu Ala Asp Gln Ser Pro Lys Asn Ser Ala Ile Leu Gln Asn	
815	820
825	
aga gtt gat tca ctt gaa ttt tca tta gag tct caa aaa cag atg aac	2607
Arg Val Asp Ser Leu Glu Phe Ser Leu Glu Ser Gln Lys Gln Met Asn	
830	835
840	845
tca gac ctg caa aag cag tgt gaa gag ttg gtg caa atc aaa gga gaa	2655
Ser Asp Leu Gln Lys Gln Cys Glu Glu Leu Val Gln Ile Lys Gly Glu	
850	855
860	
ata gaa gaa aat ctc atg aaa gca gaa cag atg cat caa agt ttt gtg	2703
Ile Glu Glu Asn Leu Met Lys Ala Glu Gln Met His Gln Ser Phe Val	
865	870
875	
gct gaa aca agt cag cgc att agt aag tta cag gaa gac act tct gct	2751
Ala Glu Thr Ser Gln Arg Ile Ser Lys Leu Gln Glu Asp Thr Ser Ala	
880	885
890	
cac cag aat gtt gtt gct gaa acc tta agt gcc ctt gag aac aag gaa	2799
His Gln Asn Val Val Ala Glu Thr Leu Ser Ala Leu Glu Asn Lys Glu	
895	900
905	
aaa gag ctg caa ctt tta aat gat aag gta gaa act gag cag gca gag	2847
Lys Glu Leu Gln Leu Leu Asn Asp Lys Val Glu Thr Glu Gln Ala Glu	
910	915
920	925
att caa gaa tta aaa aag agc aac cat cta ctt gaa gac tct cta aag	2895
Ile Gln Glu Leu Lys Lys Ser Asn His Leu Leu Glu Asp Ser Leu Lys	
930	935
940	

gag cta caa ctt tta tcc gaa acc cta agc ttg gag aag aaa gaa atg	2943
Glu Leu Gln Leu Leu Ser Glu Thr Leu Ser Leu Glu Lys Lys Glu Met	
945 950 955	
agt tcc atc att tct cta aat aaa agg gaa att gaa gag ctg acc caa	2991
Ser Ser Ile Ile Ser Leu Asn Lys Arg Glu Ile Glu Glu Leu Thr Gln	
960 965 970	
gag aat ggg act ctt aag gaa att aat gca tcc tta aat caa gag aag	3039
Glu Asn Gly Thr Leu Lys Glu Ile Asn Ala Ser Leu Asn Gln Glu Lys	
975 980 985	
atg aac tta atc cag aaa agt gag agt ttt gca aac tat ata gat gaa	3087
Met Asn Leu Ile Gln Lys Ser Glu Ser Phe Ala Asn Tyr Ile Asp Glu	
990 995 1000 1005	
agg gag aaa agc att tca gag tta tct gat cag tac aag caa gaa aaa	3135
Arg Glu Lys Ser Ile Ser Glu Leu Ser Asp Gln Tyr Lys Gln Glu Lys	
1010 1015 1020	
ctt att tta cta caa aga tgt gaa gaa acc gga aat gca tat gag gat	3183
Leu Ile Leu Leu Gln Arg Cys Glu Glu Thr Gly Asn Ala Tyr Glu Asp	
1025 1030 1035	
ctt agt caa aaa tac aaa gca gca cag gaa aag aat tct aaa tta gaa	3231
Leu Ser Gln Lys Tyr Lys Ala Ala Gln Glu Lys Asn Ser Lys Leu Glu	
1040 1045 1050	
tgc ttg cta aat gaa tgc act agt ctt tgt gaa aat agg aaa aat gag	3279
Cys Leu Leu Asn Glu Cys Thr Ser Leu Cys Glu Asn Arg Lys Asn Glu	
1055 1060 1065	
ttg gaa cag cta aag gaa gca ttt gca aag gaa cac caa gaa ttc tta	3327
Leu Glu Gln Leu Lys Glu Ala Phe Ala Lys Glu His Gln Glu Phe Leu	
1070 1075 1080 1085	
aca aaa tta gca ttt gct gaa gaa aga aat cag aat ctg atg cta gag	3375
Thr Lys Leu Ala Phe Ala Glu Glu Arg Asn Gln Asn Leu Met Leu Glu	
1090 1095 1100	
ttg gag aca gtg cag caa gct ctg aga tct gag atg aca gat aac caa	3423
Leu Glu Thr Val Gln Gln Ala Leu Arg Ser Glu Met Thr Asp Asn Gln	
1105 1110 1115	

aac aat tct aag agc gag gct ggt ggt tta aag caa gaa atc atg act	3471
Asn Asn Ser Lys Ser Glu Ala Gly Gly Leu Lys Gln Glu Ile Met Thr	
1120 1125 1130	
tta aag gaa gaa caa aac aaa atg caa aag gaa gtt aat gac tta tta	3519
Leu Lys Glu Glu Gln Asn Lys Met Gln Lys Glu Val Asn Asp Leu Leu	
1135 1140 1145	
caa gag aat gaa cag ctg atg aag gta atg aag act aaa cat gaa tgt	3567
Gln Glu Asn Glu Gln Leu Met Lys Val Met Lys Thr Lys His Glu Cys	
1150 1155 1160 1165	
caa aat cta gaa tca gaa cca att agg aac tct gtg aaa gaa aga gag	3615
Gln Asn Leu Glu Ser Glu Pro Ile Arg Asn Ser Val Lys Glu Arg Glu	
1170 1175 1180	
agt gag aga aat caa tgt aat ttt aaa cct cag atg gat ctt gaa gtt	3663
Ser Glu Arg Asn Gln Cys Asn Phe Lys Pro Gln Met Asp Leu Glu Val	
1185 1190 1195	
aaa gaa att tct cta gat agt tat aat gcg cag ttg gtg caa tta gaa	3711
Lys Glu Ile Ser Leu Asp Ser Tyr Asn Ala Gln Leu Val Gln Leu Glu	
1200 1205 1210	
gct atg cta aga aat aag gaa tta aaa ctt cag gaa agt gag aag gag	3759
Ala Met Leu Arg Asn Lys Glu Leu Lys Leu Gln Glu Ser Glu Lys Glu	
1215 1220 1225	
aag gag tgc ctg cag cat gaa tta cag aca att aga gga gat ctt gaa	3807
Lys Glu Cys Leu Gln His Glu Leu Gln Thr Ile Arg Gly Asp Leu Glu	
1230 1235 1240 1245	
acc agc aat ttg caa gac atg cag tca caa gaa att agt ggc ctt aaa	3855
Thr Ser Asn Leu Gln Asp Met Gln Ser Gln Glu Ile Ser Gly Leu Lys	
1250 1255 1260	
gac tgt gaa ata gat gcg gaa gaa aag tat att tca ggg cct cat gag	3903
Asp Cys Glu Ile Asp Ala Glu Glu Lys Tyr Ile Ser Gly Pro His Glu	
1265 1270 1275	
ttg tca aca agt caa aac gac aat gca cac ctt cag tgc tct ctg caa	3951
Leu Ser Thr Ser Gln Asn Asp Asn Ala His Leu Gln Cys Ser Leu Gln	

1280	1285	1290	
aca aca atg aac aag ctg aat gag cta gag aaa ata tgt gaa ata ctg			3999
Thr Thr Met Asn Lys Leu Asn Glu Leu Glu Lys Ile Cys Glu Ile Leu			
1295	1300	1305	
cag gct gaa aag tat gaa ctc gta act gag ctg aat gat tca agg tca			4047
Gln Ala Glu Lys Tyr Glu Leu Val Thr Glu Leu Asn Asp Ser Arg Ser			
1310	1315	1320	1325
gaa tgt atc aca gca act agg aaa atg gca gaa gag gta ggg aaa cta			4095
Glu Cys Ile Thr Ala Thr Arg Lys Met Ala Glu Glu Val Gly Lys Leu			
1330	1335	1340	
cta aat gaa gtt aaa ata tta aat gat gac agt ggt ctt ctc cat ggt			4143
Leu Asn Glu Val Lys Ile Leu Asn Asp Asp Ser Gly Leu Leu His Gly			
1345	1350	1355	
gag tta gtg gaa gac ata cca gga ggt gaa ttt ggt gaa caa cca aat			4191
Glu Leu Val Glu Asp Ile Pro Gly Gly Glu Phe Gly Glu Gln Pro Asn			
1360	1365	1370	
gaa cag cac cct gtg tct ttg gct cca ttg gac gag agt aat tcc tac			4239
Glu Gln His Pro Val Ser Leu Ala Pro Leu Asp Glu Ser Asn Ser Tyr			
1375	1380	1385	
gag cac ttg aca ttg tca gac aaa gaa gtt caa atg cac ttt gcc gaa			4287
Glu His Leu Thr Leu Ser Asp Lys Glu Val Gln Met His Phe Ala Glu			
1390	1395	1400	1405
ttg caa gag aaa ttc tta tct tta caa agt gaa cac aaa att tta cat			4335
Leu Gln Glu Lys Phe Leu Ser Leu Gln Ser Glu His Lys Ile Leu His			
1410	1415	1420	
gat cag cac tgt cag atg agc tct aaa atg tca gag ctg cag acc tat			4383
Asp Gln His Cys Gln Met Ser Ser Lys Met Ser Glu Leu Gln Thr Tyr			
1425	1430	1435	
ggt gac tca tta aag gcc gaa aat ttg gtc ttg tca acg aat ctg aga			4431
Val Asp Ser Leu Lys Ala Glu Asn Leu Val Leu Ser Thr Asn Leu Arg			
1440	1445	1450	
aac ttt caa ggt gac ttg gtg aag gag atg cag ctg ggc ttg gag gag			4479

Asn Phe Gln Gly Asp Leu Val Lys Glu Met Gln Leu Gly Leu Glu Glu	
1455	1460 1465
ggg ctc gtt cca tcc ctg tca tcc tct tgt gtg cct gac agc tct agt	4527
Gly Leu Val Pro Ser Leu Ser Ser Ser Cys Val Pro Asp Ser Ser Ser	
1470	1475 1480 1485
ctt agc agt ttg gga gac tcc tcc ttt tac aga gct ctt tta gaa cag	4575
Leu Ser Ser Leu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Glu Gln	
	1490 1495 1500
aca gga gat atg tct ctt ttg agt aat tta gaa ggg gct gtt tca gca	4623
Thr Gly Asp Met Ser Leu Leu Ser Asn Leu Glu Gly Ala Val Ser Ala	
	1505 1510 1515
aac cag tgc agt gta gat gaa gta ttt tgc agc agt ctg cag gag gag	4671
Asn Gln Cys Ser Val Asp Glu Val Phe Cys Ser Ser Leu Gln Glu Glu	
	1520 1525 1530
aat ctg acc agg aaa gaa acc cct tcg gcc cca gcg aag ggt gtt gaa	4719
Asn Leu Thr Arg Lys Glu Thr Pro Ser Ala Pro Ala Lys Gly Val Glu	
	1535 1540 1545
gag ctt gag tcc ctc tgt gag gtg tac cgg cag tcc ctc gag aag cta	4767
Glu Leu Glu Ser Leu Cys Glu Val Tyr Arg Gln Ser Leu Glu Lys Leu	
	1550 1555 1560 1565
gaa gag aaa atg gaa agt caa ggg att atg aaa aat aag gaa att caa	4815
Glu Glu Lys Met Glu Ser Gln Gly Ile Met Lys Asn Lys Glu Ile Gln	
	1570 1575 1580
gag ctc gag cag tta tta agt tct gaa agg caa gag ctt gac tgc ctt	4863
Glu Leu Glu Gln Leu Leu Ser Ser Glu Arg Gln Glu Leu Asp Cys Leu	
	1585 1590 1595
agg aag cag tat ttg tca gaa aat gaa cag tgg caa cag aag ctg aca	4911
Arg Lys Gln Tyr Leu Ser Glu Asn Glu Gln Trp Gln Gln Lys Leu Thr	
	1600 1605 1610
agc gtg act ctg gag atg gag tcc aag ttg gcg gca gaa aag aaa cag	4959
Ser Val Thr Leu Glu Met Glu Ser Lys Leu Ala Ala Glu Lys Lys Gln	
	1615 1620 1625

acg gaa caa ctg tca ctt gag ctg gaa gta gca cga ctc cag cta caa	5007
Thr Glu Gln Leu Ser Leu Glu Leu Glu Val Ala Arg Leu Gln Leu Gln	
1630 1635 1640 1645	
ggt ctg gac tta agt tct cgg tct ttg ctt ggc atc gac aca gaa gat	5055
Gly Leu Asp Leu Ser Ser Arg Ser Leu Leu Gly Ile Asp Thr Glu Asp	
1650 1655 1660	
gct att caa ggc cga aat gag agc tgt gac ata tca aaa gaa cat act	5103
Ala Ile Gln Gly Arg Asn Glu Ser Cys Asp Ile Ser Lys Glu His Thr	
1665 1670 1675	
tca gaa act aca gaa aga aca cca aag cat gat gtt cat cag att tgt	5151
Ser Glu Thr Thr Glu Arg Thr Pro Lys His Asp Val His Gln Ile Cys	
1680 1685 1690	
gat aaa gat gct cag cag gac ctc aat cta gac att gag aaa ata act	5199
Asp Lys Asp Ala Gln Gln Asp Leu Asn Leu Asp Ile Glu Lys Ile Thr	
1695 1700 1705	
gag act ggt gca ttg aaa ccc aca gga gag tgc tct ggg gaa cag tcc	5247
Glu Thr Gly Ala Leu Lys Pro Thr Gly Glu Cys Ser Gly Glu Gln Ser	
1710 1715 1720 1725	
cca gat acc aat tat gag cct cca ggg gaa gat aaa acc cag ggc tct	5295
Pro Asp Thr Asn Tyr Glu Pro Pro Gly Glu Asp Lys Thr Gln Gly Ser	
1730 1735 1740	
tca gaa tgc att tct gaa ttg tca ttt tct ggt cct aat gct ttg gta	5343
Ser Glu Cys Ile Ser Glu Leu Ser Phe Ser Gly Pro Asn Ala Leu Val	
1745 1750 1755	
cct atg gat ttc ctg ggg aat cag gaa gat atc cat aat ctt caa ctg	5391
Pro Met Asp Phe Leu Gly Asn Gln Glu Asp Ile His Asn Leu Gln Leu	
1760 1765 1770	
cgg gta aaa gag aca tca aat gag aat ttg aga tta ctt cat gtg ata	5439
Arg Val Lys Glu Thr Ser Asn Glu Asn Leu Arg Leu Leu His Val Ile	
1775 1780 1785	
gag gac cgt gac aga aaa gtt gaa agt ttg cta aat gaa atg aaa gaa	5487
Glu Asp Arg Asp Arg Lys Val Glu Ser Leu Leu Asn Glu Met Lys Glu	
1790 1795 1800 1805	

tta gac tca aaa ctc cat tta cag gag gta caa cta atg acc aaa att	5535
Leu Asp Ser Lys Leu His Leu Gln Glu Val Gln Leu Met Thr Lys Ile	
1810 1815 1820	
gaa gca tgc ata gaa ttg gaa aaa ata gtt ggg gaa ctt aag aaa gaa	5583
Glu Ala Cys Ile Glu Leu Glu Lys Ile Val Gly Glu Leu Lys Lys Glu	
1825 1830 1835	
aac tca gat tta agt gaa aaa ttg gaa tat ttt tct tgt gat cac cag	5631
Asn Ser Asp Leu Ser Glu Lys Leu Glu Tyr Phe Ser Cys Asp His Gln	
1840 1845 1850	
gag tta ctc cag aga gta gaa act tct gaa ggc ctc aat tct gat tta	5679
Glu Leu Leu Gln Arg Val Glu Thr Ser Glu Gly Leu Asn Ser Asp Leu	
1855 1860 1865	
gaa atg cat gca gat aaa tca tca cgt gaa gat att gga gat aat gtg	5727
Glu Met His Ala Asp Lys Ser Ser Arg Glu Asp Ile Gly Asp Asn Val	
1870 1875 1880 1885	
gcc aag gtg aat gac agc tgg aag gag aga ttt ctt gat gtg gaa aat	5775
Ala Lys Val Asn Asp Ser Trp Lys Glu Arg Phe Leu Asp Val Glu Asn	
1890 1895 1900	
gag ctg agt agg atc aga tcg gag aaa gct agc att gag cat gaa gcc	5823
Glu Leu Ser Arg Ile Arg Ser Glu Lys Ala Ser Ile Glu His Glu Ala	
1905 1910 1915	
ctc tac ctg gag gct gac tta gag gta gtt caa aca gag aag cta tgt	5871
Leu Tyr Leu Glu Ala Asp Leu Glu Val Val Gln Thr Glu Lys Leu Cys	
1920 1925 1930	
tta gaa aaa gac aat gaa aat aag cag aag gtt att gtc tgc ctt gaa	5919
Leu Glu Lys Asp Asn Glu Asn Lys Gln Lys Val Ile Val Cys Leu Glu	
1935 1940 1945	
gaa gaa ctc tca gtg gtc aca agt gag aga aac cag ctt cgt gga gaa	5967
Glu Glu Leu Ser Val Val Thr Ser Glu Arg Asn Gln Leu Arg Gly Glu	
1950 1955 1960 1965	
tta gat act atg tca aaa aaa acc acg gca ctg gat cag ttg tct gaa	6015
Leu Asp Thr Met Ser Lys Lys Thr Thr Ala Leu Asp Gln Leu Ser Glu	

1970	1975	1980	
aaa atg aag gag aaa aca caa gag ctt gag tct cat caa agt gag tgt			6063
Lys Met Lys Glu Lys Thr Gln Glu Leu Glu Ser His Gln Ser Glu Cys			
1985	1990	1995	
ctc cat tgc att cag gtg gca gag gca gag gtg aag gaa aag acg gaa			6111
Leu His Cys Ile Gln Val Ala Glu Ala Glu Val Lys Glu Lys Thr Glu			
2000	2005	2010	
ctc ctt cag act ttg tcc tct gat gtg agt gag ctg tta aaa gac aaa			6159
Leu Leu Gln Thr Leu Ser Ser Asp Val Ser Glu Leu Leu Lys Asp Lys			
2015	2020	2025	
act cat ctc cag gaa aag ctg cag agt ttg gaa aag gac tca cag gca			6207
Thr His Leu Gln Glu Lys Leu Gln Ser Leu Glu Lys Asp Ser Gln Ala			
2030	2035	2040	2045
ctg tct ttg aca aaa tgt gag ctg gaa aac caa att gca caa ctg aat			6255
Leu Ser Leu Thr Lys Cys Glu Leu Glu Asn Gln Ile Ala Gln Leu Asn			
2050	2055	2060	
aaa gag aaa gaa ttg ctt gtc aag gaa tct gaa agc ctg cag gcc aga			6303
Lys Glu Lys Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Glu Ser Leu Gln Ala Arg			
2065	2070	2075	
ctg agt gaa tca gat tat gaa aag ctg aat gtc tcc aag gcc ttg gag			6351
Leu Ser Glu Ser Asp Tyr Glu Lys Leu Asn Val Ser Lys Ala Leu Glu			
2080	2085	2090	
gcc gca ctg gtg gag aaa ggt gag ttc gca ttg agg ctg agc tca aca			6399
Ala Ala Leu Val Glu Lys Gly Glu Phe Ala Leu Arg Leu Ser Ser Thr			
2095	2100	2105	
cag gag gaa gtg cat cag ctg aga aga ggc atc gag aaa ctg aga gtt			6447
Gln Glu Glu Val His Gln Leu Arg Arg Gly Ile Glu Lys Leu Arg Val			
2110	2115	2120	2125
cgc att gag gcc gat gaa aag aag cag ctg cac atc gca gag aaa ctg			6495
Arg Ile Glu Ala Asp Glu Lys Lys Gln Leu His Ile Ala Glu Lys Leu			
2130	2135	2140	
aaa gaa cgc gag cgg gag aat gat tca ctt aag gat aaa gtt gag aac			6543

Lys Glu Arg Glu Arg Glu Asn Asp Ser Leu Lys Asp Lys Val Glu Asn 2145 2150 2155	
ctt gaa agg gaa ttg cag atg tca gaa gaa aac cag gag cta gtg att Leu Glu Arg Glu Leu Gln Met Ser Glu Glu Asn Gln Glu Leu Val Ile 2160 2165 2170	6591
ctt gat gcc gag aat tcc aaa gca gaa gta gag act cta aaa aca caa Leu Asp Ala Glu Asn Ser Lys Ala Glu Val Glu Thr Leu Lys Thr Gln 2175 2180 2185	6639
ata gaa gag atg gcc aga agc ctg aaa gtt ttt gaa tta gac ctt gtc Ile Glu Glu Met Ala Arg Ser Leu Lys Val Phe Glu Leu Asp Leu Val 2190 2195 2200 2205	6687
acg tta agg tct gaa aaa gaa aat ctg aca aaa caa ata caa gaa aaa Thr Leu Arg Ser Glu Lys Glu Asn Leu Thr Lys Gln Ile Gln Glu Lys 2210 2215 2220	6735
caa ggt cag ttg tca gaa cta gac aag tta ctc tct tca ttt aaa agt Gln Gly Gln Leu Ser Glu Leu Asp Lys Leu Leu Ser Ser Phe Lys Ser 2225 2230 2235	6783
ctg tta gaa gaa aag gag caa gca gag ata cag atc aaa gaa gaa tct Leu Leu Glu Glu Lys Glu Gln Ala Glu Ile Gln Ile Lys Glu Glu Ser 2240 2245 2250	6831
aaa act gca gtg gag atg ctt cag aat cag tta aag gag cta aat gag Lys Thr Ala Val Glu Met Leu Gln Asn Gln Leu Lys Glu Leu Asn Glu 2255 2260 2265	6879
gca gta gca gcc ttg tgt ggt gac caa gaa att atg aag gcc aca gaa Ala Val Ala Ala Leu Cys Gly Asp Gln Glu Ile Met Lys Ala Thr Glu 2270 2275 2280 2285	6927
cag agt cta gac cca cca ata gag gaa gag cat cag ctg aga aat agc Gln Ser Leu Asp Pro Pro Ile Glu Glu Glu His Gln Leu Arg Asn Ser 2290 2295 2300	6975
att gaa aag ctg aga gcc cgc cta gaa gct gat gaa aag aag cag ctc Ile Glu Lys Leu Arg Ala Arg Leu Glu Ala Asp Glu Lys Lys Gln Leu 2305 2310 2315	7023

tgt gtc tta caa caa ctg aag gaa agt gag cat cat gca gat tta ctt	7071
Cys Val Leu Gln Gln Leu Lys Glu Ser Glu His His Ala Asp Leu Leu	
2320 2325 2330	
aag ggt aga gtg gag aac ctt gaa aga gag cta gag ata gcc agg aca	7119
Lys Gly Arg Val Glu Asn Leu Glu Arg Glu Leu Glu Ile Ala Arg Thr	
2335 2340 2345	
aac caa gag cat gca gct ctt gag gca gag aat tcc aaa gga gag gta	7167
Asn Gln Glu His Ala Ala Leu Glu Ala Glu Asn Ser Lys Gly Glu Val	
2350 2355 2360 2365	
gag acc cta aaa gca aaa ata gaa ggg atg acc caa agt ctg aga ggt	7215
Glu Thr Leu Lys Ala Lys Ile Glu Gly Met Thr Gln Ser Leu Arg Gly	
2370 2375 2380	
ctg gaa tta gat gtt gtt act ata agg tca gaa aaa gaa aat ctg aca	7263
Leu Glu Leu Asp Val Val Thr Ile Arg Ser Glu Lys Glu Asn Leu Thr	
2385 2390 2395	
aat gaa tta caa aaa gag caa gag cga ata tct gaa tta gaa ata ata	7311
Asn Glu Leu Gln Lys Glu Gln Glu Arg Ile Ser Glu Leu Glu Ile Ile	
2400 2405 2410	
aat tca tca ttt gaa aat att ttg caa gaa aaa gag caa gag aaa gta	7359
Asn Ser Ser Phe Glu Asn Ile Leu Gln Glu Lys Glu Gln Glu Lys Val	
2415 2420 2425	
cag atg aaa gaa aaa tca agc act gcc atg gag atg ctt caa aca caa	7407
Gln Met Lys Glu Lys Ser Ser Thr Ala Met Glu Met Leu Gln Thr Gln	
2430 2435 2440 2445	
tta aaa gag ctc aat gag aga gtg gca gcc ctg cat aat gac caa gaa	7455
Leu Lys Glu Leu Asn Glu Arg Val Ala Ala Leu His Asn Asp Gln Glu	
2450 2455 2460	
gcc tgt aag gcc aaa gag cag aat ctt agt agt caa gta gag tgt ctt	7503
Ala Cys Lys Ala Lys Glu Gln Asn Leu Ser Ser Gln Val Glu Cys Leu	
2465 2470 2475	
gaa ctt gag aag gct cag ttg cta caa ggc ctt gat gag gcc aaa aat	7551
Glu Leu Glu Lys Ala Gln Leu Leu Gln Gly Leu Asp Glu Ala Lys Asn	
2480 2485 2490	

aat tat att gtt ttg caa tct tca gtg aat ggc ctc att caa gaa gta	7599
Asn Tyr Ile Val Leu Gln Ser Ser Val Asn Gly Leu Ile Gln Glu Val	
2495 2500 2505	
gaa gat ggc aag cag aaa ctg gag aag aag gat gaa gaa atc agt aga	7647
Glu Asp Gly Lys Gln Lys Leu Glu Lys Lys Asp Glu Glu Ile Ser Arg	
2510 2515 2520 2525	
ctg aaa aat caa att caa gac caa gag cag ctt gtc tct aaa ctg tcc	7695
Leu Lys Asn Gln Ile Gln Asp Gln Glu Gln Leu Val Ser Lys Leu Ser	
2530 2535 2540	
cag gtg gaa gga gag cac caa ctt tgg aag gag caa aac tta gaa ctg	7743
Gln Val Glu Gly Glu His Gln Leu Trp Lys Glu Gln Asn Leu Glu Leu	
2545 2550 2555	
aga aat ctg aca gtg gaa ttg gag cag aag atc caa gtg cta caa tcc	7791
Arg Asn Leu Thr Val Glu Leu Glu Gln Lys Ile Gln Val Leu Gln Ser	
2560 2565 2570	
aaa aat gcc tct ttg cag gac aca tta gaa gtg ctg cag agt tct tac	7839
Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Thr Leu Glu Val Leu Gln Ser Ser Tyr	
2575 2580 2585	
aag aat cta gag aat gag ctt gaa ttg aca aaa atg gac aaa atg tcc	7887
Lys Asn Leu Glu Asn Glu Leu Glu Leu Thr Lys Met Asp Lys Met Ser	
2590 2595 2600 2605	
ttt gtt gaa aaa gta aac aaa atg act gca aag gaa act gag ctg cag	7935
Phe Val Glu Lys Val Asn Lys Met Thr Ala Lys Glu Thr Glu Leu Gln	
2610 2615 2620	
agg gaa atg cat gag atg gca cag aaa aca gca gag ctg caa gaa gaa	7983
Arg Glu Met His Glu Met Ala Gln Lys Thr Ala Glu Leu Gln Glu Glu	
2625 2630 2635	
ctc agt gga gag aaa aat agg cta gct gga gag ttg cag tta ctg ttg	8031
Leu Ser Gly Glu Lys Asn Arg Leu Ala Gly Glu Leu Gln Leu Leu Leu	
2640 2645 2650	
gaa gaa ata aag agc agc aaa gat caa ttg aag gag ctc aca cta gaa	8079
Glu Glu Ile Lys Ser Ser Lys Asp Gln Leu Lys Glu Leu Thr Leu Glu	

2655	2660	2665	
aat agt gaa ttg aag aag agc cta gat tgc atg cac aaa gac cag gtg			8127
Asn Ser Glu Leu Lys Lys Ser Leu Asp Cys Met His Lys Asp Gln Val			
2670	2675	2680	2685
gaa aag gaa ggg aaa gtg aga gag gaa ata gct gaa tat cag cta cgg			8175
Glu Lys Glu Gly Lys Val Arg Glu Glu Ile Ala Glu Tyr Gln Leu Arg			
2690	2695	2700	
ctt cat gaa gct gaa aag aaa cac cag gct ttg ctt ttg gac aca aac			8223
Leu His Glu Ala Glu Lys Lys His Gln Ala Leu Leu Leu Asp Thr Asn			
2705	2710	2715	
aaa cag tat gaa gta gaa atc cag aca tac cga gag aaa ttg act tct			8271
Lys Gln Tyr Glu Val Glu Ile Gln Thr Tyr Arg Glu Lys Leu Thr Ser			
2720	2725	2730	
aaa gaa gaa tgt ctc agt tca cag aag ctg gag ata gac ctt tta aag			8319
Lys Glu Glu Cys Leu Ser Ser Gln Lys Leu Glu Ile Asp Leu Leu Lys			
2735	2740	2745	
tct agt aaa gaa gag ctc aat aat tca ttg aaa gct act act cag att			8367
Ser Ser Lys Glu Glu Leu Asn Asn Ser Leu Lys Ala Thr Thr Gln Ile			
2750	2755	2760	2765
ttg gaa gaa ttg aag aaa acc aag atg gac aat cta aaa tat gta aat			8415
Leu Glu Glu Leu Lys Lys Thr Lys Met Asp Asn Leu Lys Tyr Val Asn			
2770	2775	2780	
cag ttg aag aag gaa aat gaa cgt gcc cag ggg aaa atg aag ttg ttg			8463
Gln Leu Lys Lys Glu Asn Glu Arg Ala Gln Gly Lys Met Lys Leu Leu			
2785	2790	2795	
atc aaa tcc tgt aaa cag ctg gaa gag gaa aag gag ata ctg cag aaa			8511
Ile Lys Ser Cys Lys Gln Leu Glu Glu Glu Lys Glu Ile Leu Gln Lys			
2800	2805	2810	
gaa ctc tct caa ctt caa gct gca cag gag aag cag aaa aca ggt act			8559
Glu Leu Ser Gln Leu Gln Ala Ala Gln Glu Lys Gln Lys Thr Gly Thr			
2815	2820	2825	
gtt atg gat acc aag gtc gat gaa tta aca act gag atc aaa gaa ctg			8607

Val Met Asp Thr Lys Val Asp Glu Leu Thr Thr Glu Ile Lys Glu Leu	
2830	2835 2840 2845
aaa gaa act ctt gaa gaa aaa acc aag gag gca gat gaa tac ttg gat	8655
Lys Glu Thr Leu Glu Glu Lys Thr Lys Glu Ala Asp Glu Tyr Leu Asp	
2850	2855 2860
aag tac tgt tcc ttg ctt ata agc cat gaa aag tta gag aaa gct aaa	8703
Lys Tyr Cys Ser Leu Leu Ile Ser His Glu Lys Leu Glu Lys Ala Lys	
2865	2870 2875
gag atg tta gag aca caa gtg gcc cat ctg tgt tca cag caa tct aaa	8751
Glu Met Leu Glu Thr Gln Val Ala His Leu Cys Ser Gln Gln Ser Lys	
2880	2885 2890
caa gat tcc cga ggg tct cct ttg cta ggt cca gtt gtt cca gga cca	8799
Gln Asp Ser Arg Gly Ser Pro Leu Leu Gly Pro Val Val Pro Gly Pro	
2895	2900 2905
tct cca atc cct tct gtt act gaa aag agg tta tca tct ggc caa aat	8847
Ser Pro Ile Pro Ser Val Thr Glu Lys Arg Leu Ser Ser Gly Gln Asn	
2910	2915 2920 2925
aaa gct tca ggc aag agg caa aga tcc agt gga ata tgg gag aat ggt	8895
Lys Ala Ser Gly Lys Arg Gln Arg Ser Ser Gly Ile Trp Glu Asn Gly	
2930	2935 2940
gga gga cca aca cct gct acc cca gag agc ttt tct aaa aaa agc aag	8943
Gly Gly Pro Thr Pro Ala Thr Pro Glu Ser Phe Ser Lys Lys Ser Lys	
2945	2950 2955
aaa gca gtc atg agt ggt att cac cct gca gaa gac acg gaa ggt act	8991
Lys Ala Val Met Ser Gly Ile His Pro Ala Glu Asp Thr Glu Gly Thr	
2960	2965 2970
gag ttt gag cca gag gga ctt cca gaa gtt gta aag aaa ggg ttt gct	9039
Glu Phe Glu Pro Glu Gly Leu Pro Glu Val Val Lys Lys Gly Phe Ala	
2975	2980 2985
gac atc ccg aca gga aag act agc cca tat atc ctg cga aga aca acc	9087
Asp Ile Pro Thr Gly Lys Thr Ser Pro Tyr Ile Leu Arg Arg Thr Thr	
2990	2995 3000 3005

atg gca act cgg acc agc ccc cgc ctg gct gca cag aag tta gcg cta 9135
 Met Ala Thr Arg Thr Ser Pro Arg Leu Ala Ala Gln Lys Leu Ala Leu
 3010 3015 3020

tcc cca ctg agt ctc ggc aaa gaa aat ctt gca gag tcc tcc aaa cca 9183
 Ser Pro Leu Ser Leu Gly Lys Glu Asn Leu Ala Glu Ser Ser Lys Pro
 3025 3030 3035

aca gct ggt ggc agc aga tca caa aag gtc aaa gtt gct cag cgg agc 9231
 Thr Ala Gly Gly Ser Arg Ser Gln Lys Val Lys Val Ala Gln Arg Ser
 3040 3045 3050

cca gta gat tca ggc acc atc ctc cga gaa ccc acc acg aaa tcc gtc 9279
 Pro Val Asp Ser Gly Thr Ile Leu Arg Glu Pro Thr Thr Lys Ser Val
 3055 3060 3065

cca gtc aat aat ctt cct gag aga agt ccg act gac agc ccc aga gag 9327
 Pro Val Asn Asn Leu Pro Glu Arg Ser Pro Thr Asp Ser Pro Arg Glu
 3070 3075 3080 3085

ggc ctg agg gtc aag cga ggc cga ctt gtc ccc agc ccc aaa gct gga 9375
 Gly Leu Arg Val Lys Arg Gly Arg Leu Val Pro Ser Pro Lys Ala Gly
 3090 3095 3100

ctg gag tcc aag ggc agt gag aac tgt aag gtc cag tga aggcactttg 9424
 Leu Glu Ser Lys Gly Ser Glu Asn Cys Lys Val Gln
 3105 3110

tgtgtcagta ccctgggag gtgccagtca ttgaatagat aaggctgtgc ctacaggact 9484

tctcttttagt cagggcatgc tttattagtg aggagaaaac aattccttag aagtcttaaa 9544

tatattgtac tctttagatc tcccatgtgt aggtattgaa aaagtttggga agcactgatc 9604

acctgttagc attgccattc ctctactgca atgtaaatag tataaagcta tgtatataaa 9664

gcttttttgtt aatatgttac aattaaatg acaagcacta taccacaatc tctgtttgta 9724

tgtgggtttt aactaaaaa aatgcaaac acattttatt cttctaatta acagctccta 9784

ggaaaatgta gacttttgct ttatgatatt ctatctgtag tatgaggcat ggaatagttt 9844

tgtatcggga atttctcaga gctgagtaaa atgaaggaaa agcatgttat gtgttttttaa 9904

ggaaaatgtg cacacatata catgtaggag tgtttatctt tctcttaca tctgttttag 9964
 acatctttgc ttatgaaacc tgtacatatg tgtgtgtggg tatgtgttta tticcagtga 10024
 gggctgcagg cticctagag gtgtgctata ccatgcgtct gtcgttgtgc ttttttctgt 10084
 ttttagacca attttttaca gticctttggt aagcattgtc statctggtg atggattaac 10144
 atatagcctt tgttttctaa taaaatagtc gccttcgttt tctgtaaaa aaaaaaaaaa 10204
 aaaaaaa 10211

<210> 18
 <211> 3113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18
 Met Ser Trp Ala Leu Glu Glu Trp Lys Glu Gly Leu Pro Thr Arg Ala
 1 5 10 15
 Leu Gln Lys Ile Gln Glu Leu Glu Gly Gln Leu Asp Lys Leu Lys Lys
 20 25 30
 Glu Lys Gln Gln Arg Gln Phe Gln Leu Asp Ser Leu Glu Ala Ala Pro
 35 40 45
 Gln Lys Gln Thr Gln Lys Val Glu Asn Glu Lys Thr Glu Gly Thr Asn
 50 55 60
 Leu Lys Arg Glu Asn Gln Arg Leu Met Glu Ile Cys Glu Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Lys Thr Lys Gln Lys Ile Ser His Glu Leu Gln Val Lys Glu Ser Gln
 85 90 95
 Val Asn Phe Gln Glu Gly Gln Leu Asn Ser Gly Lys Lys Gln Ile Glu
 100 105 110
 Lys Leu Glu Gln Glu Leu Lys Arg Cys Lys Ser Glu Leu Glu Arg Ser
 115 120 125
 Gln Gln Ala Ala Gln Ser Ala Asp Val Ser Leu Asn Pro Cys Asn Thr
 130 135 140
 Pro Gln Lys Ile Phe Thr Thr Pro Leu Thr Pro Ser Gln Tyr Tyr Ser
 145 150 155 160
 Gly Ser Lys Tyr Glu Asp Leu Lys Glu Lys Tyr Asn Lys Glu Val Glu
 165 170 175
 Glu Arg Lys Arg Leu Glu Ala Glu Val Lys Ala Leu Gln Ala Lys Lys

180					185					190						
Ala	Ser	Gln	Thr	Leu	Pro	Gln	Ala	Thr	Met	Asn	His	Arg	Asp	Ile	Ala	
	195					200					205					
Arg	His	Gln	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Val	Phe	Ser	Trp	Gln	Gln	Glu	Lys	Thr
	210					215					220					
Pro	Ser	His	Leu	Ser	Ser	Asn	Ser	Gln	Arg	Thr	Pro	Ile	Arg	Arg	Asp	
225						230					235				240	
Phe	Ser	Ala	Ser	Tyr	Phe	Ser	Gly	Glu	Gln	Glu	Val	Thr	Pro	Ser	Arg	
				245					250					255		
Ser	Thr	Leu	Gln	Ile	Gly	Lys	Arg	Asp	Ala	Asn	Ser	Ser	Phe	Phe	Asp	
			260					265					270			
Asn	Ser	Ser	Ser	Pro	His	Leu	Leu	Asp	Gln	Leu	Lys	Ala	Gln	Asn	Gln	
			275				280						285			
Glu	Leu	Arg	Asn	Lys	Ile	Asn	Glu	Leu	Glu	Leu	Arg	Leu	Gln	Gly	His	
	290					295					300					
Glu	Lys	Glu	Met	Lys	Gly	Gln	Val	Asn	Lys	Phe	Gln	Glu	Leu	Gln	Leu	
305						310					315				320	
Gln	Leu	Glu	Lys	Ala	Lys	Val	Glu	Leu	Ile	Glu	Lys	Glu	Lys	Val	Leu	
				325					330					335		
Asn	Lys	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Val	Arg	Thr	Thr	Ala	Gln	Tyr	Asp	Gln	
			340					345					350			
Ala	Ser	Thr	Lys	Tyr	Thr	Ala	Leu	Glu	Gln	Lys	Leu	Lys	Lys	Leu	Thr	
			355				360						365			
Glu	Asp	Leu	Ser	Cys	Gln	Arg	Gln	Asn	Ala	Glu	Ser	Ala	Arg	Cys	Ser	
	370					375					380					
Leu	Glu	Gln	Lys	Ile	Lys	Glu	Lys	Glu	Lys	Glu	Phe	Gln	Glu	Glu	Leu	
385						390					395				400	
Ser	Arg	Gln	Gln	Arg	Ser	Phe	Gln	Thr	Leu	Asp	Gln	Glu	Cys	Ile	Gln	
				405					410					415		
Met	Lys	Ala	Arg	Leu	Thr	Gln	Glu	Leu	Gln	Gln	Ala	Lys	Asn	Met	His	
			420					425					430			
Asn	Val	Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Asp	Lys	Leu	Thr	Ser	Val	Lys	Gln	Gln	
		435					440					445				
Leu	Glu	Asn	Asn	Leu	Glu	Glu	Phe	Lys	Gln	Lys	Leu	Cys	Arg	Ala	Glu	
	450					455						460				
Gln	Ala	Phe	Gln	Ala	Ser	Gln	Ile	Lys	Glu	Asn	Glu	Leu	Arg	Arg	Ser	
465						470					475				480	
Met	Glu	Glu	Met	Lys	Lys	Glu	Asn	Asn	Leu	Leu	Lys	Ser	His	Ser	Glu	
				485					490					495		
Gln	Lys	Ala	Arg	Glu	Val	Cys	His	Leu	Glu	Ala	Glu	Leu	Lys	Asn	Ile	
			500					505					510			
Lys	Gln	Cys	Leu	Asn	Gln	Ser	Gln	Asn	Phe	Ala	Glu	Glu	Met	Lys	Ala	
			515				520						525			

Lys Asn Thr Ser Gln Glu Thr Met Leu Arg Asp Leu Gln Glu Lys Ile
 530 535 540
 Asn Gln Gln Glu Asn Ser Leu Thr Leu Glu Lys Leu Lys Leu Ala Val
 545 550 555 560
 Ala Asp Leu Glu Lys Gln Arg Asp Cys Ser Gln Asp Leu Leu Lys Lys
 565 570 575
 Arg Glu His His Ile Glu Gln Leu Asn Asp Lys Leu Ser Lys Thr Glu
 580 585 590
 Lys Glu Ser Lys Ala Leu Leu Ser Ala Leu Glu Leu Lys Lys Lys Glu
 595 600 605
 Tyr Glu Leu Lys Glu Glu Lys Thr Leu Phe Ser Cys Trp Lys Ser Glu
 610 615 620
 Asn Glu Lys Leu Leu Thr Gln Met Glu Ser Glu Lys Glu Asn Leu Gln
 625 630 635 640
 Ser Lys Ile Asn His Leu Glu Thr Cys Leu Lys Thr Gln Gln Ile Lys
 645 650 655
 Ser His Glu Tyr Asn Glu Arg Val Arg Thr Leu Glu Met Asp Arg Glu
 660 665 670
 Asn Leu Ser Val Glu Ile Arg Asn Leu His Asn Val Leu Asp Ser Lys
 675 680 685
 Ser Val Glu Val Glu Thr Gln Lys Leu Ala Tyr Met Glu Leu Gln Gln
 690 695 700
 Lys Ala Glu Phe Ser Asp Gln Lys His Gln Lys Glu Ile Glu Asn Met
 705 710 715 720
 Cys Leu Lys Thr Ser Gln Leu Thr Gly Gln Val Glu Asp Leu Glu His
 725 730 735
 Lys Leu Gln Leu Leu Ser Asn Glu Ile Met Asp Lys Asp Arg Cys Tyr
 740 745 750
 Gln Asp Leu His Ala Glu Tyr Glu Ser Leu Arg Asp Leu Leu Lys Ser
 755 760 765
 Lys Asp Ala Ser Leu Val Thr Asn Glu Asp His Gln Arg Ser Leu Leu
 770 775 780
 Ala Phe Asp Gln Gln Pro Ala Met His His Ser Phe Ala Asn Ile Ile
 785 790 795 800
 Gly Glu Gln Gly Ser Met Pro Ser Glu Arg Ser Glu Cys Arg Leu Glu
 805 810 815
 Ala Asp Gln Ser Pro Lys Asn Ser Ala Ile Leu Gln Asn Arg Val Asp
 820 825 830
 Ser Leu Glu Phe Ser Leu Glu Ser Gln Lys Gln Met Asn Ser Asp Leu
 835 840 845
 Gln Lys Gln Cys Glu Glu Leu Val Gln Ile Lys Gly Glu Ile Glu Glu
 850 855 860
 Asn Leu Met Lys Ala Glu Gln Met His Gln Ser Phe Val Ala Glu Thr

75/83

865		870		875		880									
Ser	Gln	Arg	Ile	Ser	Lys	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Ser	Ala	His	Gln	Asn
				885					890					895	
Val	Val	Ala	Glu	Thr	Leu	Ser	Ala	Leu	Glu	Asn	Lys	Glu	Lys	Glu	Leu
				900					905					910	
Gln	Leu	Leu	Asn	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Glu	Gln	Ala	Glu	Ile	Gln	Glu
				915					920					925	
Leu	Lys	Lys	Ser	Asn	His	Leu	Leu	Glu	Asp	Ser	Leu	Lys	Glu	Leu	Gln
				930					935					940	
Leu	Leu	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Glu	Lys	Lys	Glu	Met	Ser	Ser	Ile
				945					950					955	960
Ile	Ser	Leu	Asn	Lys	Arg	Glu	Ile	Glu	Glu	Leu	Thr	Gln	Glu	Asn	Gly
				965					970					975	
Thr	Leu	Lys	Glu	Ile	Asn	Ala	Ser	Leu	Asn	Gln	Glu	Lys	Met	Asn	Leu
				980					985					990	
Ile	Gln	Lys	Ser	Glu	Ser	Phe	Ala	Asn	Tyr	Ile	Asp	Glu	Arg	Glu	Lys
				995					1000					1005	
Ser	Ile	Ser	Glu	Leu	Ser	Asp	Gln	Tyr	Lys	Gln	Glu	Lys	Leu	Ile	Leu
				1010					1015					1020	
Leu	Gln	Arg	Cys	Glu	Glu	Thr	Gly	Asn	Ala	Tyr	Glu	Asp	Leu	Ser	Gln
				1025					1030					1035	1040
Lys	Tyr	Lys	Ala	Ala	Gln	Glu	Lys	Asn	Ser	Lys	Leu	Glu	Cys	Leu	Leu
				1045					1050					1055	
Asn	Glu	Cys	Thr	Ser	Leu	Cys	Glu	Asn	Arg	Lys	Asn	Glu	Leu	Glu	Gln
				1060					1065					1070	
Leu	Lys	Glu	Ala	Phe	Ala	Lys	Glu	His	Gln	Glu	Phe	Leu	Thr	Lys	Leu
				1075					1080					1085	
Ala	Phe	Ala	Glu	Glu	Arg	Asn	Gln	Asn	Leu	Met	Leu	Glu	Leu	Glu	Thr
				1090					1095					1100	
Val	Gln	Gln	Ala	Leu	Arg	Ser	Glu	Met	Thr	Asp	Asn	Gln	Asn	Asn	Ser
				1105					1110					1115	1120
Lys	Ser	Glu	Ala	Gly	Gly	Leu	Lys	Gln	Glu	Ile	Met	Thr	Leu	Lys	Glu
				1125					1130					1135	
Glu	Gln	Asn	Lys	Met	Gln	Lys	Glu	Val	Asn	Asp	Leu	Leu	Gln	Glu	Asn
				1140					1145					1150	
Glu	Gln	Leu	Met	Lys	Val	Met	Lys	Thr	Lys	His	Glu	Cys	Gln	Asn	Leu
				1155					1160					1165	
Glu	Ser	Glu	Pro	Ile	Arg	Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Arg	Glu	Ser	Glu	Arg
				1170					1175					1180	
Asn	Gln	Cys	Asn	Phe	Lys	Pro	Gln	Met	Asp	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Ile
				1185					1190					1195	1200
Ser	Leu	Asp	Ser	Tyr	Asn	Ala	Gln	Leu	Val	Gln	Leu	Glu	Ala	Met	Leu
				1205					1210					1215	

Arg Asn Lys Glu Leu Lys Leu Gln Glu Ser Glu Lys Glu Lys Glu Cys
 1220 1225 1230
 Leu Gln His Glu Leu Gln Thr Ile Arg Gly Asp Leu Glu Thr Ser Asn
 1235 1240 1245
 Leu Gln Asp Met Gln Ser Gln Glu Ile Ser Gly Leu Lys Asp Cys Glu
 1250 1255 1260
 Ile Asp Ala Glu Glu Lys Tyr Ile Ser Gly Pro His Glu Leu Ser Thr
 1265 1270 1275 1280
 Ser Gln Asn Asp Asn Ala His Leu Gln Cys Ser Leu Gln Thr Thr Met
 1285 1290 1295
 Asn Lys Leu Asn Glu Leu Glu Lys Ile Cys Glu Ile Leu Gln Ala Glu
 1300 1305 1310
 Lys Tyr Glu Leu Val Thr Glu Leu Asn Asp Ser Arg Ser Glu Cys Ile
 1315 1320 1325
 Thr Ala Thr Arg Lys Met Ala Glu Glu Val Gly Lys Leu Leu Asn Glu
 1330 1335 1340
 Val Lys Ile Leu Asn Asp Asp Ser Gly Leu Leu His Gly Glu Leu Val
 1345 1350 1355 1360
 Glu Asp Ile Pro Gly Gly Glu Phe Gly Glu Gln Pro Asn Glu Gln His
 1365 1370 1375
 Pro Val Ser Leu Ala Pro Leu Asp Glu Ser Asn Ser Tyr Glu His Leu
 1380 1385 1390
 Thr Leu Ser Asp Lys Glu Val Gln Met His Phe Ala Glu Leu Gln Glu
 1395 1400 1405
 Lys Phe Leu Ser Leu Gln Ser Glu His Lys Ile Leu His Asp Gln His
 1410 1415 1420
 Cys Gln Met Ser Ser Lys Met Ser Glu Leu Gln Thr Tyr Val Asp Ser
 1425 1430 1435 1440
 Leu Lys Ala Glu Asn Leu Val Leu Ser Thr Asn Leu Arg Asn Phe Gln
 1445 1450 1455
 Gly Asp Leu Val Lys Glu Met Gln Leu Gly Leu Glu Glu Gly Leu Val
 1460 1465 1470
 Pro Ser Leu Ser Ser Ser Cys Val Pro Asp Ser Ser Ser Leu Ser Ser
 1475 1480 1485
 Leu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Glu Gln Thr Gly Asp
 1490 1495 1500
 Met Ser Leu Leu Ser Asn Leu Glu Gly Ala Val Ser Ala Asn Gln Cys
 1505 1510 1515 1520
 Ser Val Asp Glu Val Phe Cys Ser Ser Leu Gln Glu Glu Asn Leu Thr
 1525 1530 1535
 Arg Lys Glu Thr Pro Ser Ala Pro Ala Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu
 1540 1545 1550
 Ser Leu Cys Glu Val Tyr Arg Gln Ser Leu Glu Lys Leu Glu Glu Lys

77/83

1555	1560	1565
Met Glu Ser Gln Gly Ile	Met Lys Asn Lys Glu Ile	Gln Glu Leu Glu
1570	1575	1580
Gln Leu Leu Ser Ser Glu Arg	Gln Glu Leu Asp Cys Leu Arg Lys Gln	
1585	1590	1595
Tyr Leu Ser Glu Asn Glu Gln Trp	Gln Gln Lys Leu Thr Ser Val Thr	
1605	1610	1615
Leu Glu Met Glu Ser Lys Leu Ala Ala	Glu Lys Lys Gln Thr Glu Gln	
1620	1625	1630
Leu Ser Leu Glu Leu Glu Val Ala Arg	Leu Gln Leu Gln Gly Leu Asp	
1635	1640	1645
Leu Ser Ser Arg Ser Leu Leu Gly Ile	Asp Thr Glu Asp Ala Ile Gln	
1650	1655	1660
Gly Arg Asn Glu Ser Cys Asp Ile	Ser Lys Glu His Thr Ser Glu Thr	
1665	1670	1675
Thr Glu Arg Thr Pro Lys His Asp Val	His Gln Ile Cys Asp Lys Asp	
1685	1690	1695
Ala Gln Gln Asp Leu Asn Leu Asp Ile	Glu Lys Ile Thr Glu Thr Gly	
1700	1705	1710
Ala Leu Lys Pro Thr Gly Glu Cys Ser	Gly Glu Gln Ser Pro Asp Thr	
1715	1720	1725
Asn Tyr Glu Pro Pro Gly Glu Asp Lys	Thr Gln Gly Ser Ser Glu Cys	
1730	1735	1740
Ile Ser Glu Leu Ser Phe Ser Gly Pro	Asn Ala Leu Val Pro Met Asp	
1745	1750	1755
Phe Leu Gly Asn Gln Glu Asp Ile His	Asn Leu Gln Leu Arg Val Lys	
1765	1770	1775
Glu Thr Ser Asn Glu Asn Leu Arg Leu	Leu His Val Ile Glu Asp Arg	
1780	1785	1790
Asp Arg Lys Val Glu Ser Leu Leu Asn	Glu Met Lys Glu Leu Asp Ser	
1795	1800	1805
Lys Leu His Leu Gln Glu Val Gln Leu	Met Thr Lys Ile Glu Ala Cys	
1810	1815	1820
Ile Glu Leu Glu Lys Ile Val Gly Glu	Leu Lys Lys Glu Asn Ser Asp	
1825	1830	1835
Leu Ser Glu Lys Leu Glu Tyr Phe Ser	Cys Asp His Gln Glu Leu Leu	
1845	1850	1855
Gln Arg Val Glu Thr Ser Glu Gly Leu	Asn Ser Asp Leu Glu Met His	
1860	1865	1870
Ala Asp Lys Ser Ser Arg Glu Asp Ile	Gly Asp Asn Val Ala Lys Val	
1875	1880	1885
Asn Asp Ser Trp Lys Glu Arg Phe Leu	Asp Val Glu Asn Glu Leu Ser	
1890	1895	1900

Arg Ile Arg Ser Glu Lys Ala Ser Ile Glu His Glu Ala Leu Tyr Leu
 1905 1910 1915 1920
 Glu Ala Asp Leu Glu Val Val Gln Thr Glu Lys Leu Cys Leu Glu Lys
 1925 1930 1935
 Asp Asn Glu Asn Lys Gln Lys Val Ile Val Cys Leu Glu Glu Glu Leu
 1940 1945 1950
 Ser Val Val Thr Ser Glu Arg Asn Gln Leu Arg Gly Glu Leu Asp Thr
 1955 1960 1965
 Met Ser Lys Lys Thr Thr Ala Leu Asp Gln Leu Ser Glu Lys Met Lys
 1970 1975 1980
 Glu Lys Thr Gln Glu Leu Glu Ser His Gln Ser Glu Cys Leu His Cys
 1985 1990 1995 2000
 Ile Gln Val Ala Glu Ala Glu Val Lys Glu Lys Thr Glu Leu Leu Gln
 2005 2010 2015
 Thr Leu Ser Ser Asp Val Ser Glu Leu Leu Lys Asp Lys Thr His Leu
 2020 2025 2030
 Gln Glu Lys Leu Gln Ser Leu Glu Lys Asp Ser Gln Ala Leu Ser Leu
 2035 2040 2045
 Thr Lys Cys Glu Leu Glu Asn Gln Ile Ala Gln Leu Asn Lys Glu Lys
 2050 2055 2060
 Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Glu Ser Leu Gln Ala Arg Leu Ser Glu
 2065 2070 2075 2080
 Ser Asp Tyr Glu Lys Leu Asn Val Ser Lys Ala Leu Glu Ala Ala Leu
 2085 2090 2095
 Val Glu Lys Gly Glu Phe Ala Leu Arg Leu Ser Ser Thr Gln Glu Glu
 2100 2105 2110
 Val His Gln Leu Arg Arg Gly Ile Glu Lys Leu Arg Val Arg Ile Glu
 2115 2120 2125
 Ala Asp Glu Lys Lys Gln Leu His Ile Ala Glu Lys Leu Lys Glu Arg
 2130 2135 2140
 Glu Arg Glu Asn Asp Ser Leu Lys Asp Lys Val Glu Asn Leu Glu Arg
 2145 2150 2155 2160
 Glu Leu Gln Met Ser Glu Glu Asn Gln Glu Leu Val Ile Leu Asp Ala
 2165 2170 2175
 Glu Asn Ser Lys Ala Glu Val Glu Thr Leu Lys Thr Gln Ile Glu Glu
 2180 2185 2190
 Met Ala Arg Ser Leu Lys Val Phe Glu Leu Asp Leu Val Thr Leu Arg
 2195 2200 2205
 Ser Glu Lys Glu Asn Leu Thr Lys Gln Ile Gln Glu Lys Gln Gly Gln
 2210 2215 2220
 Leu Ser Glu Leu Asp Lys Leu Leu Ser Ser Phe Lys Ser Leu Leu Glu
 2225 2230 2235 2240
 Glu Lys Glu Gln Ala Glu Ile Gln Ile Lys Glu Glu Ser Lys Thr Ala

	2245	2250	2255
Val Glu Met Leu Gln Asn Gln Leu Lys Glu Leu Asn Glu Ala Val Ala			
	2260	2265	2270
Ala Leu Cys Gly Asp Gln Glu Ile Met Lys Ala Thr Glu Gln Ser Leu			
	2275	2280	2285
Asp Pro Pro Ile Glu Glu Glu His Gln Leu Arg Asn Ser Ile Glu Lys			
	2290	2295	2300
Leu Arg Ala Arg Leu Glu Ala Asp Glu Lys Lys Gln Leu Cys Val Leu			
2305	2310	2315	2320
Gln Gln Leu Lys Glu Ser Glu His His Ala Asp Leu Leu Lys Gly Arg			
	2325	2330	2335
Val Glu Asn Leu Glu Arg Glu Leu Glu Ile Ala Arg Thr Asn Gln Glu			
	2340	2345	2350
His Ala Ala Leu Glu Ala Glu Asn Ser Lys Gly Glu Val Glu Thr Leu			
	2355	2360	2365
Lys Ala Lys Ile Glu Gly Met Thr Gln Ser Leu Arg Gly Leu Glu Leu			
	2370	2375	2380
Asp Val Val Thr Ile Arg Ser Glu Lys Glu Asn Leu Thr Asn Glu Leu			
2385	2390	2395	2400
Gln Lys Glu Gln Glu Arg Ile Ser Glu Leu Glu Ile Ile Asn Ser Ser			
	2405	2410	2415
Phe Glu Asn Ile Leu Gln Glu Lys Glu Gln Glu Lys Val Gln Met Lys			
	2420	2425	2430
Glu Lys Ser Ser Thr Ala Met Glu Met Leu Gln Thr Gln Leu Lys Glu			
	2435	2440	2445
Leu Asn Glu Arg Val Ala Ala Leu His Asn Asp Gln Glu Ala Cys Lys			
	2450	2455	2460
Ala Lys Glu Gln Asn Leu Ser Ser Gln Val Glu Cys Leu Glu Leu Glu			
2465	2470	2475	2480
Lys Ala Gln Leu Leu Gln Gly Leu Asp Glu Ala Lys Asn Asn Tyr Ile			
	2485	2490	2495
Val Leu Gln Ser Ser Val Asn Gly Leu Ile Gln Glu Val Glu Asp Gly			
	2500	2505	2510
Lys Gln Lys Leu Glu Lys Lys Asp Glu Glu Ile Ser Arg Leu Lys Asn			
	2515	2520	2525
Gln Ile Gln Asp Gln Glu Gln Leu Val Ser Lys Leu Ser Gln Val Glu			
	2530	2535	2540
Gly Glu His Gln Leu Trp Lys Glu Gln Asn Leu Glu Leu Arg Asn Leu			
2545	2550	2555	2560
Thr Val Glu Leu Glu Gln Lys Ile Gln Val Leu Gln Ser Lys Asn Ala			
	2565	2570	2575
Ser Leu Gln Asp Thr Leu Glu Val Leu Gln Ser Ser Tyr Lys Asn Leu			
	2580	2585	2590

Glu Asn Glu Leu Glu Leu Thr Lys Met Asp Lys Met Ser Phe Val Glu
 2595 2600 2605
 Lys Val Asn Lys Met Thr Ala Lys Glu Thr Glu Leu Gln Arg Glu Met
 2610 2615 2620
 His Glu Met Ala Gln Lys Thr Ala Glu Leu Gln Glu Glu Leu Ser Gly
 2625 2630 2635 2640
 Glu Lys Asn Arg Leu Ala Gly Glu Leu Gln Leu Leu Leu Glu Glu Ile
 2645 2650 2655
 Lys Ser Ser Lys Asp Gln Leu Lys Glu Leu Thr Leu Glu Asn Ser Glu
 2660 2665 2670
 Leu Lys Lys Ser Leu Asp Cys Met His Lys Asp Gln Val Glu Lys Glu
 2675 2680 2685
 Gly Lys Val Arg Glu Glu Ile Ala Glu Tyr Gln Leu Arg Leu His Glu
 2690 2695 2700
 Ala Glu Lys Lys His Gln Ala Leu Leu Leu Asp Thr Asn Lys Gln Tyr
 2705 2710 2715 2720
 Glu Val Glu Ile Gln Thr Tyr Arg Glu Lys Leu Thr Ser Lys Glu Glu
 2725 2730 2735
 Cys Leu Ser Ser Gln Lys Leu Glu Ile Asp Leu Leu Lys Ser Ser Lys
 2740 2745 2750
 Glu Glu Leu Asn Asn Ser Leu Lys Ala Thr Thr Gln Ile Leu Glu Glu
 2755 2760 2765
 Leu Lys Lys Thr Lys Met Asp Asn Leu Lys Tyr Val Asn Gln Leu Lys
 2770 2775 2780
 Lys Glu Asn Glu Arg Ala Gln Gly Lys Met Lys Leu Leu Ile Lys Ser
 2785 2790 2795 2800
 Cys Lys Gln Leu Glu Glu Glu Lys Glu Ile Leu Gln Lys Glu Leu Ser
 2805 2810 2815
 Gln Leu Gln Ala Ala Gln Glu Lys Gln Lys Thr Gly Thr Val Met Asp
 2820 2825 2830
 Thr Lys Val Asp Glu Leu Thr Thr Glu Ile Lys Glu Leu Lys Glu Thr
 2835 2840 2845
 Leu Glu Glu Lys Thr Lys Glu Ala Asp Glu Tyr Leu Asp Lys Tyr Cys
 2850 2855 2860
 Ser Leu Leu Ile Ser His Glu Lys Leu Glu Lys Ala Lys Glu Met Leu
 2865 2870 2875 2880
 Glu Thr Gln Val Ala His Leu Cys Ser Gln Gln Ser Lys Gln Asp Ser
 2885 2890 2895
 Arg Gly Ser Pro Leu Leu Gly Pro Val Val Pro Gly Pro Ser Pro Ile
 2900 2905 2910
 Pro Ser Val Thr Glu Lys Arg Leu Ser Ser Gly Gln Asn Lys Ala Ser
 2915 2920 2925
 Gly Lys Arg Gln Arg Ser Ser Gly Ile Trp Glu Asn Gly Gly Gly Pro

82/83

caggcatgac tttatttatt tatttattta tttatttatt tatttagaga cagagtctca 780
 gtctcaccca ggctggagtg cggtaggcgc atctcggctc actgcaacct ccaactcctg 840
 gttcaagtg attctcatgc ctcagcctcc cgagtagctg ggattacagg catgtgccac 900
 cacgcctggc taatTTTTgt atTTTTagta gagacagagt ttcccaggt tggccaggct 960
 ggtcttgaac tcctaacttc aggtgatcca ccctccttgg tctcccaaag tgctgggatt 1020
 acaggtatga gccaccgtgc ccagcctagt gtgactttaa aagtggcttt 1070

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligopeptide

<400> 20

Cys Asp Lys Trp Lys Pro Pro Gln Gly Thr Asp Ser Ile Lys Met Glu
 1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligopeptide

<400> 21

Ala Glu Val Tyr Asp Gln Glu Arg Phe Asp Asn Ser Asp Leu Ser Ala
 1 5 10 15

<210> 22

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 22

ggcccatca agagcatc

18

<210> 23
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220>
<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 23
ggggctgggc cagggtcag 19

<210> 24
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220>
<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 24
taggcgcttc ctccatcaa 20

<210> 25
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220>
<223> Description of artificial sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 25
gccgagtccc tcctcaag 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07K14/705, C12N15/12, C07K16/30, C12Q1/68, G01N33/53

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

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07K14/705, C12N15/12, C07K16/30, C12Q1/68, G01N33/53

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq,
SwissProt/PIR/GeneSeq

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Liu J. et al., Defective interplay of activators and repressors with TFIH in Xeroderma Pigmentosum., Cell., 2001, Vol.104, No.3, p.353-63	1-4, 10-15
X/Y	Palmer DK et al., Purification of the centromere-specific protein CENP-A and demonstration that it is a distinctive histone., Proc.Natl.Acad.Sci. USA., 1991, Vol.88, No.99, p.3734-8	1-4, 15/10-14
Y	Vig BK et al., Localization of anti-CENP antibodies and alphoid sequences in acentric heterochromatin in a breast cancer cell line., Cancer Genet Cytogenet., 1996, Vol.88, No.2, p.118-25	10-14

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 July, 2003 (17.07.03)

Date of mailing of the international search report
05 August, 2003 (05.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05046

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/92339 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION), 06 December, 2001 (06.12.01), & AU 200175072 A	10-14
X	WO 01/57188 A2 (HYSEQ INC.), 09 August, 2001 (09.08.01), & AU 200131288 A & AU 200133293 A & AU 200134847 A & AU 200134848 A & AU 200134944 A & AU 200136658 A & AU 200136660 A & AU 200136663 A & AU 200136721 A & AU 200133142 A & AU 200132971 A	1-4,10-15
X	Kramer H. et al., Genetic analysis of hook, a gene required for endocytic trafficking in Drosophila., Genetics, 1999, Vol.151, No.2, p.675-84	1-4,15
X	Verde I. et al., Myomegalin is a novel protein of the golgi/centrosome that interacts with a cyclic nucleotide phospho-diesterase., J.Biol. Chem., 2001, Vol.276, No.14, p.11189-98	1-4,15
A	WO 00/27861 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY), 18 May, 2000 (18.05.00), & AU 200016214 A	10-14
X	Gray TA et al., The ancient source of a distinct gene family encoding proteins featuring RING and C ₃ H zinc-finger motifs with abundant expression in developing brain and nervous system., Genomics., 2000, Vol.66, No.1, pages 76 to 86	1-4,15
A	WO 01-72777 A2 (INCYTE GENOMICS, INC.), 04 October, 2001 (04.10.01), & AU 200143642 A & CA 2402735 A & EP 1266001 A1	10-14
X/A	NAGASE T. et al., Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XVIII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro., DNA Res., 2000, Vol.7, No.4, p.273-81	1-4,15/10-14
X/Y	Durick K. et al., Mitogenic signaling by Ret/ptc2 requires association with enigma via a LIM domain., J.Biol.Chem., 1996, Vol.271, No.22, p.12691-4	1-4,10-15/ 10-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05046

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Durick K. et al., Shc and Enigma are both required for mitogenic signaling by Ret/ptc.2., Mol.Cell. Biol., 1998, Vol.18, No.4, p.2298-308	10-14
X/Y	Fornaro M. et al., Cloning of the gene encoding Trop-2, a cell-surface glycoprotein expressed by human carcinomas., Int.J.Cancer., 1995, Vol.62, No.5, p.610-8	1-4,10-15/ 10-14
Y	Ripani E. et al., Human Trop-2 is a tumor-associated calcium signal transducer., Int.J. Cancer., 1998, Vol.76, No.5, p.671-6	10-14
Y	Alberti S., Trop molecules as targets for anti-tumor immunotherapy in man., Tumori., 2001, Vol.87, No.6, p.S5-8	10-14
X/Y	Zhu X. et al., Characterization of a novel 350-kilodalton nuclear phosphoprotein that is specifically involved in mitotic-phase progression., Mol.Cell.Biol., 1995, Vol.15, No.9, p.5017-29	1-4,15/10-14
Y	Clark GM et al., Mitosin (a new proliferation marker) correlates with clinical outcome in node-negative breast cancer., Cancer Res., 1997, Vol.57, No.24, p.5505-8	10-14
Y	US 5710022 A (Board of Regents of the University of Texas System), 20 January, 1998 (20.01.98), (Family: none)	10-14
A	WO 01/57182 A2 (HUMAN GENOME SCI INC.), 09 August, 2001 (09.08.01), & AU 200143137 A & EP 1261742 A2	1-4,10-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05046

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

technical feature in the meaning as described in PCT Rule 13.2. Such being the case, the human solid cancer antigen peptides expressed by the polynucleotides respectively having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 and 19 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept but as 10 groups of inventions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05046

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

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

1. Claims Nos.: 5-9, 16-18

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 5 to 9 pertain to diagnostic methods and claims 16 to 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy. Thus, these claims relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

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

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

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

Although the requirement of unity of invention is fulfilled by the relation between a single base sequence and a protein encoded thereby in the human solid cancer antigen peptides expressed by the polynucleotides respectively having the base sequences represented by SEQ ID NOS:1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 and 19, there is no common chemical structure among respective base sequences or respective proteins. Namely, these polynucleotides have only one matter in common of encoding a human solid cancer antigen peptide. However, a human solid cancer antigen peptide had been already reported in a document cited in PCT/ISA/206. Thus, the provision of a human solid cancer antigen peptide cannot be regarded as a special (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl⁷ C07K14/705, C12N15/12, C07K16/30, C12Q1/68, G01N33/53</p>		
<p>B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int Cl⁷ C07K14/705, C12N15/12, C07K16/30, C12Q1/68, G01N33/53</p>		
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (DIALOG)、WPI (DIALOG)、 GenBank/EMBL/DDBJ/GeneSeq、SwissProt/PIR/GeneSeq</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Liu J et al, Defective interplay of activators and repressors with TFIH in Xeroderma Pigmentosum., Cell. 2001, Vol. 104, No. 3, p. 353-63.	1-4, 10-15
X/Y	Palmer DK et al, Purification of the centromere-specific protein CENP-A and demonstration that it is a distinctive histone., Proc Natl Acad Sci USA., 1991, Vol. 88, No. 9, p. 3734-8.	1-4, 15/10-14
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 17.07.03	国際調査報告の発送日 05.08.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 六笠 紀子 (印)	4B 9735
電話番号 03-3581-1101 内線		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Vig BK et al, Localization of anti-CENP antibodies and alphoid sequences in acentric heterochromatin in a breast cancer cell line., Cancer Genet Cytogenet., 1996, Vol. 88, No. 2, p. 118-25.	10-14
Y	WO 01/92339 A1 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 2001. 12. 06 &AU 200175072 A	10-14
X	WO 01/57188 A2 (HYSEQ INC.) 2001. 08. 09 &AU 200131288 A &AU 200133293 A &AU 200134847 A &AU 200134848 A &AU 200134944 A &AU 200136658 A &AU 200136660 A &AU 200136663 A &AU 200136721 A &AU 200133142 A &AU 200132971 A	1-4, 10-15
X	Kramer H et al, Genetic analysis of <i>hook</i> , a gene required for endocytic trafficking in <i>Drosophila</i> ., Genetics, 1999, Vol. 151, No. 2, p. 675-84.	1-4, 15
X	Verde I et al, Myomegalin is a novel protein of the golgi/centrosome that interacts with a cyclic nucleotide phosphodiesterase., J Biol Chem., 2001, Vol. 276., No. 14, p. 11189-98.	1-4, 15
A	WO 00/27861 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 2000. 05. 18 &AU 200016214 A	10-14
X	Gray TA et al, The ancient source of a distinct gene family encoding proteins featuring RING and C ₂ H zinc-finger motifs with abundant expression in developing brain and nervous system., Genomics., 2000, Vol. 66, No. 1, p. 76-86.	1-4, 15
A	WO 01/72777 A2 (INCYTE GENOMICS, INC) 2001. 10. 04 & AU 200143642 A &CA 2402735 A &EP 1266001 A1	10-14
X/A	Nagase T et al, Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XVIII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins <i>in vitro</i> ., DNA Res., 2000, Vol. 7, No. 4, p. 273-81.	1-4, 15/10-14
X/Y	Durick K et al, Mitogenic signaling by Ret/ <i>ptc2</i> requires association with <i>enigma</i> via a LIM domain., J Biol Chem., 1996, Vol. 271, No. 22, p. 12691-4.	1-4, 10-15/ 10-14

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Durick K et al, Shc and Enigma are both required for mitogenic signaling by Ret/ptc2., Mol Cell Biol., 1998, Vol. 18, No. 4, p. 2298-308.	10-14
X/Y	Fornaro M et al, Cloning of the gene encoding Trop-2, a cell-surface glycoprotein expressed by human carcinomas., Int J Cancer., 1995, Vol. 62, No. 5, p. 610-8.	1-4, 10-15/ 10-14
Y	Ripani E et al, Human Trop-2 is a tumor-associated calcium signal transducer., Int J Cancer., 1998, Vol. 76, No. 5, p. 671-6.	10-14
Y	Alberti S., Trop molecules as targets for anti-tumor immunotherapy in man., Tumori., 2001, Vol. 87, No. 6, p. S5-8.	10-14
X/Y	Zhu X et al, Characterization of a novel 350-kilodalton nuclear phosphoprotein that is specifically involved in mitotic-phase progression., Mol Cell Biol., 1995, Vol. 15, No. 9, p. 5017-29.	1-4, 15/10-14
Y	Clark GM et al, Mitosin (a new proliferation marker) correlates with clinical outcome in node-negative breast cancer., Cancer Res., 1997, Vol. 57, No24., p. 5505-8.	10-14
Y	US 5710022 A (Board of Regents of the University of Texas System) 1998.01.20 ファミリー無し	10-14
A	WO 01/57182 A2 (HUMAN GENOME SCI INC.) 2001.08.09 & AU 200143137 A & EP 1261742 A2	1-4, 10-15

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5-9, 16-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲5乃至9は、診断方法であり、請求の範囲16乃至18は人の身体の治療による処置方法であるから、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載された配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17及び19の塩基配列を有するポリヌクレオチドが発現するヒト固形癌抗原ペプチドについて、1つの塩基配列とそれがコードする蛋白質との関係においてはそれぞれ発明の単一性を満たすものの、個々の塩基配列あるいは個々の蛋白質の間には共通の化学構造は存在せず、ヒト固形癌抗原ペプチドをコードすることにおいてのみ共通する。しかし、PCT/ISA/206に記載した文献にはヒト固形癌抗原ペプチドが記載されているから、ヒト固形癌抗原ペプチドを提供することはPCT規則13.2における特別な技術的特徴であるとはいえない。よって、請求の範囲に記載された配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17及び19の塩基配列を有するポリヌクレオチドが発現するヒト固形癌抗原ペプチドは単一の一般的発明概念を形成するように関連している一群の発明であるとは認められず、10個の発明からなる発明群であると認める。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。