

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-525112

(P2005-525112A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

(51) Int. Cl. ⁷		F I		テーマコード (参考)	
C 1 2 Q 1/68		C 1 2 Q 1/68		A 4 B O 2 4	
A 6 1 K 38/00		A 6 1 K 39/395		D 4 B O 6 3	
A 6 1 K 39/395		A 6 1 K 45/00		4 C O 8 4	
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 48/00		4 C O 8 5	
A 6 1 K 48/00		A 6 1 P 25/04			
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 288 頁) 最終頁に続く					
(21) 出願番号 特願2003-572505 (P2003-572505)		(71) 出願人 500287639			
(86) (22) 出願日 平成15年2月19日 (2003. 2. 19)		ミレニアム・ファーマシューティカルズ・			
(85) 翻訳文提出日 平成16年8月26日 (2004. 8. 26)		インコーポレイテッド			
(86) 国際出願番号 PCT/US2003/004816		MILLENNIUM PHARMACE			
(87) 国際公開番号 W02003/073983		UTICALS, INC.			
(87) 国際公開日 平成15年9月12日 (2003. 9. 12)		アメリカ合衆国O2139マサチューセッ			
(31) 優先権主張番号 60/360, 495		ツ州ケンブリッジ、ランズタウン・ストリ			
(32) 優先日 平成14年2月28日 (2002. 2. 28)		ート40番			
(33) 優先権主張国 米国 (US)		(74) 代理人 100078282			
(31) 優先権主張番号 60/370, 121		弁理士 山本 秀策			
(32) 優先日 平成14年4月4日 (2002. 4. 4)		(74) 代理人 100062409			
(33) 優先権主張国 米国 (US)		弁理士 安村 高明			
(31) 優先権主張番号 60/373, 010		(74) 代理人 100113413			
(32) 優先日 平成14年4月16日 (2002. 4. 16)		弁理士 森下 夏樹			
(33) 優先権主張国 米国 (US)					
最終頁に続く					

(54) 【発明の名称】 ジアシルグリセロールキナーゼεを使用して疼痛を処置する方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、疼痛または有痛性障害の診断および処置のための方法に関する。具体的には、本発明は、正常状態もしくは非有痛性疾患状態における発現と比較して、および／または疼痛に関する操作に応答して、疼痛感知に関する組織における9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569および13424遺伝子の差次的発現を同定する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

疼痛障害を処置し得る化合物を同定するための方法であって、該方法は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の核酸発現あるいは9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のペプチド活性を調節する化合物の能力をアッセイし、それによって、疼痛障害を処置し得る化合物を同定する工程を包含する、方法。

【請求項2】

疼痛シグナル伝達機構を調節し得る化合物を同定する方法であって、該方法は、以下の工程：

a) 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424を発現する細胞と、試験化合物とを接触させる工程；および

b) 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の核酸発現あるいは9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のポリペプチドの活性を調節する該試験化合物の能力を評価し、それによって、疼痛シグナル伝達を調節し得る化合物を同定する工程、を包含する、方法。

【請求項3】

細胞における疼痛シグナル伝達機構を調節するための方法であって、細胞と、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子とを接触させ、それによって、細胞における疼痛シグナル伝達を調節する工程を包含する、方法。

【請求項4】

前記細胞が、脳細胞、ニューロンあるいは脊髄または後索に由来する細胞である、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、

9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の調節因子が、有機低分子、ペプチド、抗体またアンチセンス核酸分子である、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

前記9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の調節因子が、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のポリペプチド活性を調節し得る、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

前記9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の調節因子が、有機低分子、ペプチド、抗体またアンチセンス核酸分子である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の調節因子が、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の核酸発現を調節し得る、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

異常な9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のポリペプチド活性、あるいは異常な9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の核酸発現によって特徴付けられる疼痛障害を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の調節因子を該被験体に投与し、それによって、疼痛障害を有する該被験体を処置する工程を包含する、方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の方法であって、前記疼痛障害は、炎症性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、カウサルギー、線維筋痛、癌疼痛、偏頭痛／頭痛および組織疼痛を含む、方法。

【請求項 11】

前記 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の調節因子が薬学的に受容可能な処方物において投与される、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の調節因子が、有機低分子、ペプチド、抗体またアンチセンス核酸分子である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の調節因子が、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 のポリペプチド活性を調節し得る、請求項 9 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(関連出願)

本願は、米国仮出願第 60/360,495 号 (2002 年 2 月 28 日出願) の利益、米国仮出願第 60/370,121 号 (2002 年 4 月 4 日出願) の利益、米国仮出願第 60/373,010 号 (2002 年 4 月 16 日出願) の利益、米国仮出願第 60/373,908 号 (2002 年 4 月 19 日出願) の利益、米国仮出願第 60/377,717 号 (2002 年 5 月 3 日出願) の利益、米国仮出願第 60/379,949 号 (2002 年 5 月 13 日出願) の利益、米国仮出願第 60/382,409 号 (2002 年 5 月 13 日出願) の利益、米国仮出願第 60/382,409 号 (2002 年 5 月 21 日出願) の利益、米国仮出願第 60/385,280 号 (2002 年 6 月 3 日出願) の利益、米国仮出願第 60/386,879 号 (2002 年 6 月 6 日出願) の利益、米国仮出願第 60/387,536 号 (2002 年 6 月 10 日出願) の利益、米国仮出願第 60/394,376 号 (2002 年 7 月 8 日出願) の利益、米国仮出願第 60/404,996 号 (2002 年 8 月 21 日出願) の利益、米国仮出願第 60/412,006 号 (2002 年 9 月 19 日出願) の利益、米国仮出願第 60/417,327 号 (2002 年 10 月 9 日出願) の利益、米国仮出願第 60/417,499 号 (2002 年 10 月 10 日出願) の利益、米国仮出願第 60/426,964 号 (2002 年 11 月 15 日出願) の利益、および米国仮出願第 60/432,320 号 (2002 年 12 月 10 日出願) の利益を請求する。これらの仮特許出願の内容全体は、本明細書中に参考として援用される。

40

【背景技術】

50

【0002】

(発明の背景)

疼痛の感覚は、2つの型（末梢疼痛および中枢疼痛）へと分類され得る。末梢疼痛は、3つの広い領域（侵害受容疼痛、炎症疼痛および神経障害疼痛）へと分類され得る。侵害受容疼痛はまた、生理的疼痛とも呼ばれ、動物界全体を通して防御機構として作用する。炎症疼痛は、重篤な創傷から生じ、そして／または炎症浸潤に関連し、非ステロイド抗炎症薬物（NSAID）様薬物、ステロイドおよびアヘン剤により十分に制御され得る。しかし、神経障害疼痛の病因および管理は、十分には理解されていない。神経障害疼痛は、感覚ニューロンにおける固有の欠損から、結果として交感ニューロンにおいて生じると考えられ、外傷に続き得る。

10

【0003】

末梢疼痛は、2つの型の主要感覚ニューロンの種類であるAδ線維およびC線維により媒介され、その細胞体は、脊髄神経節内に存在する。神経障害疼痛の生成機構はほとんど理解されていないが、いくつかの要因（すなわち、化学的環境の変化、感覚ニューロンの発射の異所生成および交感神経発射）が、疼痛刺激の知覚および伝達に影響することが、明らかである。神経障害疼痛に関連する最も一般的な症候群のうちのいくつかは、小感覚線維の破壊（またはおそらく、小線維対大線維の比の変化）から生じる。なぜなら、これは、外傷後状況において一般的であるからである。疼痛の他の病因は、糖尿病性神経障害に起因する小線維損傷、薬物誘導損傷（化学療法薬物）、アルコール中毒、癌に起因する損傷、および種々の遺伝的小細胞神経障害および大細胞神経障害から生じる。本発明者らは、末梢神経系に由来する標的は、候補化合物が血液脳関門を通る必要がなく、中心的副作用を誘導することなく疼痛の開始に対して作用し得るという点で、戦略上有益であり得ると理論付ける。

20

【0004】

中心的機構が、疼痛の受容および調節に関与していることが、長らく確立されている。中脳中心灰白質（periaqueductal gray）（PAG）領域の電気刺激が、他の感覚を失うことなく、痛覚脱失を生じる。PAGおよび縫線核から発する下行疼痛経路は、脊髄後部（dorsal spinal cord）領域に突き当たり、ここで、一次侵害受容求心性線維が終わる。また、傍延髄巨大細胞核（paragigantocellularis nucleus in the medulla oblongata）のような領域の刺激は、痛覚脱失を生じる。最後に、アヘン剤レセプターは、オピオイドアルカロイドおよびオピオイドペプチドにより刺激された場合に、痛覚脱失を生じ、これらの部位は、PAG、視床核および皮質領域を含む、脳中の重要な「疼痛中心」に位置する。これらのCNS領域における遺伝子および動物疼痛モデル由来の脊髄視床路における遺伝子の同定は、疼痛調節のための重要な標的を解明し得る。

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の詳細な説明)

本発明は、疼痛を経験している被験体または有痛性障害に罹患している被験体の診断および処置のための方法および組成物を提供する。好ましくは、その被験体は、ヒト（例えば、疼痛を有する患者または本明細書中に開示される疼痛関連障害を有する患者）である。例えば、その被験体は、組織損傷（例えば、炎症、感染、虚血）から誘発される疼痛を有する患者；筋骨格障害に関連する疼痛（例えば、関節痛、歯痛、頭痛（例えば、片頭痛））を有する患者；手術に関連する疼痛を有する患者；炎症（例えば、過敏性腸症候群）に関連する疼痛を有する患者；または胸痛を有する患者であり得る。その被験体は、複合限局性疼痛症候群（CRPS）、反射性交感神経性ジストロフィー（RSD）、カウザルギー、神経痛、中枢性疼痛（central pain）および知覚不全症候群、頸動脈圧痛、神経性疼痛、反射性頸腕痛症候群、筋筋膜痛症候群、頭蓋下顎疼痛機能不全症候群、慢性特発性疼痛症候群、コステン痛機能不全、急性胸部痛症候群、婦人科学的疼痛症候

40

50

群、膝蓋大腿痛症候群、膝前部痛症候群、小児における再発性腹痛、仙痛、背部下部疼痛症候群、神経障害性疼痛、切断からの想像 (phantom) 疼痛、想像 (phantom) 歯痛、または疼痛象徴不能を有する患者であり得る。その被験体は、癌患者 (例えば、脳癌、骨癌、または前立腺癌を有する患者) であり得る。他の実施形態において、その被験体は、非ヒト動物 (例えば、実験動物 (例えば、慢性疼痛関節炎ラットモデル、神経障害性疼痛の慢性狭窄損傷 (CCI) ラットモデル、またはフロイント完全アジュバント (FCA) の足底内 (intraplantar) 注射による片側性炎症疼痛のラットモデル) であり得る。

【0006】

「処置」とは、本明細書中で使用される場合、疾患もしくは障害、疾患もしくは障害の症状、または疾患もしくは障害への素因を、治療 (cure)、治癒 (heal)、緩和 (alleviate)、軽減 (relieve)、変化 (alter)、矯正 (remedy)、改善 (ameliorate)、改善 (improve) もしくは影響 (affect) するための、その疾患もしくは障害を有する患者への治療剤の適用もしくは投与、またはその疾患もしくは障害を有する患者から単離した組織もしくは細胞株への治療剤の適用もしくは投与として、規定される。治療剤としては、本明細書中に記載される、低分子、ペプチド、抗体、リボザイム、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0007】

本発明は、核酸分子およびタンパク質分子 (下記) が、疼痛動物モデルならびに疼痛に関連することが公知である末梢神経系組織および中枢神経系組織 (例えば、脊髄神経節 (DRG)) において差次的に発現されるという発見に、少なくとも部分的には基づく。本発明の方法によって同定される、本発明の分子の調節因子 (modulator) は、疼痛および有痛状態を調節 (例えば、阻害、処置、または予防) するために使用され得る。

【0008】

「差次的発現」とは、本明細書中で使用される場合、遺伝子の時間的発現パターンおよび/または組織発現パターンにおける、量的差異および質的差異の両方を包含する。従って、差次的に発現される遺伝子は、有痛性疾患状態 (例えば、実験的疼痛モデル系 (例えば、疼痛についての動物モデル)) に対して正常状態において活性化または不活化している発現を有し得る。正常状態対処置状態またはコントロール状態対実験状態において発現が異なる程度は、標準的特徴付け技術 (例えば、定量的 PCR、ノーザン分析、差引きハイブリダイゼーション) を介して可視化されるに十分に大きいことだけしか必要としない。差次的に発現される遺伝子の発現パターンは、予後判定評価もしくは診断評価の一部として使用され得るか、または疼痛および有痛性障害の処置のために有用な化合物を同定するための方法において、使用され得る。さらに、疼痛または有痛性障害に関与する差次的に発現される遺伝子は、標的遺伝子を示し得、その結果、標的遺伝子発現のレベルの調節もしくは標的遺伝子産物活性レベルの調節が、疼痛もしくは有痛性状態の処置において使用され得る。標的遺伝子発現または標的遺伝子産物の活性を調節する化合物は、疼痛または有痛性状態の処置において使用され得る。本明細書中に記載される遺伝子が、疼痛に関して差次的に発現され得、そして/またはその産物は、疼痛にとって重要な遺伝子産物と相互作用しうるが、それらの遺伝子はまた、さらなる細胞プロセスにとって重要な機構に関与し得る。

【0009】

(本発明の分子)

本発明の分子としては、イオンチャネル (例えば、カリウムチャネル)、トランスポーター (例えば、アミノ酸トランスポーター)、レセプター (例えば、Gタンパク質共役レセプター) および酵素 (例えば、キナーゼ) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0010】

ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンおよび塩素イオンの伝導を選択的に媒介する膜貫通イオンチャネルタンパク質は、感覚ニューロンの電氣的活性を媒介し

10

20

30

40

50

、従って、侵害受容において重要である。詳細には、カリウムチャネルは、ニューロン発射の頻度およびパターンを調節する際に重要な役割を果たす。カリウムチャネルの発現およびピーク電流は、異なる炎症モデルおよび慢性疼痛モデル後に調節されることが示されている。さらに、カルシウムイオンは、重要な細胞内シグナル伝達の役割（他のイオンチャネルの調節ならびにプロテインキナーゼおよび他の酵素活性の調節を含む）を果たす。確立された三次元構造および作用機構を有する細胞表面タンパク質として、イオンチャネルの孔形成 α サブユニットは、理想的な薬物標的を生成する。 α サブユニットに加えて、これらのチャネルは、 β サブユニットと、チャネル活性を調節しかつそのチャネルの薬理学的操作のための良好な標的である他の相互作用タンパク質とからなり得る。従って、イオンチャネルは、疼痛および有痛性状態を処置する際に有用である。

10

【0011】

内因性可溶性因子が、侵害受容ニューロンの末梢端においてか、またはこれらの侵害受容器からの入力を受容する中心ニューロンにおいてのいずれかで、特定の膜貫通レセプターへの結合によって、疼痛感覚を媒介する。これらの可溶性因子としては、セロトニン、ヒスタミン、ブラジキニン、タキキニン（サブスタンス P およびニューロキニン A）、オピオイド、エイコサノイド（ロイコトリエン、プロスタグランジン、トロンボキサン）プリン、興奮性アミノ酸および異なるタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、ヒトにおける臨床試験を含む増加中の証拠は、IL-1、TNF- α 、およびニューロトロフィンファミリーメンバーが、有痛性刺激の伝達におけるいくつかの段階に参与することを示す。水素イオン（プロトン）は、バニロイドレセプターカルシウムチャネルまたはアミロリド感受性ナトリウムチャネルを活性化することによって、炎症に（および酸味とも）関連する疼痛を調節し得る。さらに、多数の外因性因子が、内因性可溶性因子を模倣することによって、疼痛を媒介する。例えば、濫用されるアヘン剤は、内因性オピオイドのレセプターに結合することによって痛覚脱失効果を発揮し、カプサイシンは、バニロイドレセプターに結合することによって、疼痛感覚を刺激する。これらの可溶性因子のレセプターは、いくつかのシグナル伝達機構（チロシンキナーゼ活性（例えば、ニューロトロフィンレセプター）、細胞質チロシンキナーゼ動員（例えば、TNF α およびIL-1のサイトカインレセプター）、イオンチャネル開口、およびGタンパク質共役レセプターを含む）に関連する。これらの細胞表面レセプターは、その膜貫通位置に起因して、理想的な薬物標的であり、そしてその目標は、疼痛機構を調節する際に重要な役割を果たし得る、既知のリガンドまたは代理リガンドを有するGタンパク質共役レセプターを発見することである。

20

30

【0012】

細胞内キナーゼ（例えば、プロテインキナーゼ A およびプロテインキナーゼ C）は、感覚ニューロンにおける疼痛に対する応答に参与する。同様に、酵素（例えば、シクロオキシゲナーゼおよびトロンボキサンシンセターゼ）は、プロスタグランジン、ロイコトリエン、およびトロンボキサンの生成において重要であることが公知である。これらの特定の標的は、炎症疼痛においてより重要であり得るが、長期疼痛または神経障害性疼痛におけるこの遺伝子ファミリーの役割は、重要である。

【0013】

40

（遺伝子 ID 9949）

ヒト 9949 配列（配列番号 1）（ジアシルグリセロールキナーゼ ϵ （DGK- ϵ （DGK-E））としても公知）は、非翻訳領域を含む約 2562 ヌクレオチド長である。配列番号 1 のおよそ核酸 88～1791 に位置するコード配列は、567 アミノ酸のタンパク質（配列番号 2）をコードする。

【0014】

TaqMan 分析によって評価した場合、9949 mRNA は、2つの疼痛動物モデル（慢性狭窄損傷（CCI）および軸索切断モデル）の脊髄においてアップレギュレートされた。9949 mRNA はまた、軸索切断後の脊髄神経節（DRG）においてアップレギュレートされた。

50

【0015】

ジアシルグリセロールキナーゼ（9949）の ϵ アイソフォームは、アラキドン酸の活性化のために必要である（*Biochemistry* 2001、Gene, 1999, *J Biol Chem* 1996）。9949は、N-メチル-D-アスパラギン酸レセプター（NMDAR）の活性化を介してニューロン可塑性に関連するニューロシグナル伝達経路を調節する（*Proc Natl Acad Sci USA* 2001）。その発現パターンおよび神経シグナル伝達経路におけるその機能的役割に起因して、9949活性の調節因子は、疼痛および有痛性障害を処置する際に有用である。本発明の9949ポリペプチドは、9949活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

【0016】

10

（遺伝子ID14230）

ヒト14230配列（配列番号3）（ヒト二重コルチン様キナーゼとしても公知）は、非翻訳領域を含む約4726ヌクレオチド長である。配列番号3のおよそ核酸2～1828に位置するコード配列は、608アミノ酸のタンパク質（配列番号4）をコードする。

【0017】

TaqMan分析によって評価した場合、14230 mRNAは、疼痛動物モデルにおいて、カプサイシン処理後に脊髄の後角においてアップレギュレートされた。

【0018】

14230は、二重コルチン様キナーゼであり、二重コルチンドメインと、CGRP-16キナーゼと類似するキナーゼドメインとを有する。CGRP-16キナーゼは、カイニン酸処理した海馬ニューロンから単離された。このCGRP-16キナーゼは、cAMP依存性プロテインキナーゼ経路の下流にある。フォルスコリンまたは8-Br-cAMPは、このキナーゼの自己リン酸化を、PKA誘導性機構を介して6～8倍増加した（Burgessら、*J. Neurosci Res.* 1999）（Silvermanら、*JBC*、1999）。PKAおよびカイニン酸は、侵害受容において周知の規定された役割を有する。その発現パターンおよびその機能的役割に起因して、14230活性の調節因子は、疼痛および有痛性障害を処置する際に有用である。本発明の14230ポリペプチドは、14230活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

20

【0019】

（遺伝子ID760）

ヒト760配列（配列番号5）（新規Gタンパク質共役レセプターとしても公知）は、非翻訳領域を含む約4052ヌクレオチド長である。配列番号5のおよそ核酸45～1199に位置するコード配列は、384アミノ酸のタンパク質（配列番号6）をコードする。

30

【0020】

インサイチュハイブリダイゼーション（ISH）実験は、マウス脳における760 mRNAの発現が、疼痛処理に関与する脳領域（例えば、帯状束皮質、視床、扁桃、および海馬のいくつかのニューロン）に制限されたことを示した。末梢神経系において、760は、DRGニューロンの小部分集団（主に、非常に小さい直径を有するニューロン（侵害受容ニューロン））において発現された。異なる疼痛モデルからの齧歯類群におけるTaqMan実験は、760が、2つの慢性疼痛モデル（慢性狭窄および坐骨神経の軸索切断）のDRGにおいてアップレギュレートされたことを示した。760 mRNAはまた、カプサイシン処理後の脊髄の後角においてアップレギュレートされる。さらに、このレセプターを欠くマウス（760ノックアウトマウス）の挙動試験は、この760ノックアウトマウスが、その疼痛閾値を変化させたことを示した。

40

【0021】

TaqMan分析によって評価した場合、760は、中枢侵害受容経路および末梢侵害受容経路（DRGにおける感覚侵害受容ニューロンを含む）において発現された。760のリガンドもまた、内分泌腺由来の脈管内皮増殖因子（EG-VEGF）として同定された（Linら、2002）。神経障害性疼痛のモデルにおけるさらなる760の分析は、

50

760が、ロックアウトマウスにおいてアップレギュレートされ、かつ疼痛閾値を変化させたことを、示した。従って、760は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有し、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する調節因子を発見するために有用である。760活性の調節因子は、疼痛および有痛性障害を処置する際に有用である。

【0022】

(遺伝子ID62553)

ヒト62553配列(配列番号7)(新規Gタンパク質共役レセプターとしても公知)は、非翻訳領域を含む約1182ヌクレオチド長である。配列番号7のおよそ核酸1~1182に位置するコード配列は、393アミノ酸のタンパク質(配列番号8)をコードする。

10

【0023】

ヒトプローブを使用するISH実験は、サル末梢神経系における62553 mRNAの発現が、DRGニューロンの小部分集団(主に、非常に小さい直径~中程度の直径(侵害受容ニューロン))に制限されたことを示した。脊髄において、62553 mRNAは、板I、II、およびV(これもまた、侵害受容処理に関与する領域である)においてニューロンの部分集団において発現された。最後に、脳において、62553 mRNAは、皮質層V、視床下部、CA層錐体ニューロンおよび視床におけるいくつかのニューロンにおいて発現された。62553 mRNAは、TaqMan分析により評価した場合に、冷異痛により特徴付けられる疼痛モデルにおけるカプサイシン処理後に、DRGにおいてアップレギュレートされた。

20

【0024】

TaqMan分析によって評価した場合、62553は、中枢侵害受容経路および末梢侵害受容経路(DRGにおける感覚侵害受容ニューロン、脊髄の板I、IIおよびVを含む)において発現された。従って、62553は、疼痛応答において重要な役割を果たし、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する62553活性の調節因子をスクリーニングする際の有用な標的である。

【0025】

(遺伝子ID12216)

ヒト12216配列(配列番号9)(SREB3のhomo sapiens mRNAとしても公知)は、非翻訳領域を含む約1121ヌクレオチド長である。配列番号9のおよそ核酸2~1121に位置するコード配列は、373アミノ酸のタンパク質(配列番号10)をコードする。

30

【0026】

TaqMan分析によって評価した場合、最高レベルの12216 mRNA発現は、脳において観察され、その後、脊髄、卵巣および脊髄神経節(DRG)において観察された。ヒトプローブおよびマウスプローブを用いるISHは、サルおよびラットの脳、脊髄およびDRGにおいて、12216 mRNAの発現を示した。脊髄において、12216 mRNAは、後角の板IIおよびDRGに制限された。この遺伝子は、小さいサイズおよび中程度のサイズのニューロン部分集団において発現された。ラットプローブを用いてTaqMan実験は、ヒトプローブと比較して同様の発現パターンを示した。さらに、この遺伝子は、ラットにおいて交感神経において発現された。

40

【0027】

DRGおよび脊髄の両方における侵害受容処理に関与する領域における12216の精巧かつ排他的な発現パターンは、このレセプターが、侵害受容経路の調節において重要であることを示す。従って、12216は、疼痛応答において重要な役割を果たし、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する12216活性の調節因子をスクリーニングする際の有用な標的である。

【0028】

(遺伝子ID17719)

ヒト17719配列(配列番号11)(homo sapiensオーファン(orp

50

han) Gタンパク質共役レセプターであるGPR72としても公知)は、非翻訳領域を含む約1727ヌクレオチド長である。配列番号11のおよそ核酸1~1272に位置するコード配列は、423アミノ酸のタンパク質(配列番号12)をコードする。

【0029】

TaqMan分析によって評価した場合、17719 mRNAは、非常に制限された発現を示した。最高レベルの発現は、脳、脊髄神経説(DRG)、脊髄および精巣において検出された。ヒト17719プローブを用いて行われたISH実験は、サルおよびラットの脳、脊髄およびDRGにおける発現を示した。脳において、17719 mRNAは、主に、皮質板IおよびIIにおいて発現された。脊髄において、17719 mRNAは、最も表面に近い板(侵害受容に関与する領域)においてのみ発現された。サルおよびラットのDRGにおいて、小さい直径のニューロンの非常に制限された部分集団において、発現が観察された。

10

【0030】

末梢侵害受容経路(DRGにおける感覚侵害受容ニューロンおよび脊髄におけるその標的を含む)におけるこのGPCRの精巧かつ制限された発現に基づく、このレセプターの活性を調節することは、鎮痛効果を有する。従って、17719は、疼痛応答において重要な役割を果たし、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する17719活性の調節因子のスクリーニングにおいて有用である。

【0031】

(遺伝子ID41897)

20

ヒト41897配列(配列番号13)(硫酸ヘパランD-グルコサミニル3-O-スルホトランスフェラーゼ2としても公知)は、非翻訳領域を含む約1968ヌクレオチド長である。配列番号13のおよそ核酸73~1176に位置するコード配列は、367アミノ酸のタンパク質(配列番号14)をコードする。

【0032】

TaqMan分析によって評価した場合、41897 mRNAは、脳において発現された。41897は、グルコサミニルN-デアセチラーゼ/N-スルフォトランスフェラーゼである。TNF- α は、グリコシルトランスフェラーゼおよびスルフォトランスフェラーゼの発現を増加し、慢性疼痛の処理および生成における周知の関与物質である(JBC 2002 Jan 4:277(1):424~431)。TNF- α は、多くの持続性疼痛モデルにおいてアップレギュレートされることが公知である(Exp Neurol. 1998 May;151(1):138~42)(Pain. 2000 Dec 1;88(3):267~75)(Exp Neurol. 2001 Jun;169(2):386~91)。さらに、TNF- α 適用は、疼痛挙動を誘導する(Pain. 2002 Feb;95(3):239~246)(Brain Res. 2001 Sep 14;9131(1):86~9)(Neurology, 2001 May 2;56(10):1371~7)。TNF- α によるトランスフェラーゼのアップレギュレーションは、この遺伝子ファミリーが、疼痛プロセスに関与することを示唆する。従って、41897は、侵害受容に関与し、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する41897の調節因子を発見するための潜在的標的である。本発明の41897ポリペプチドは、41897活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

30

40

【0033】

(遺伝子ID47174)

ヒト47174配列(配列番号15)(UDP-GalNAc:ポリペプチドN-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼとしても公知)は、非翻訳領域を含む約2572ヌクレオチド長である。配列番号15のおよそ核酸325~2136に位置するコード配列は、603アミノ酸のタンパク質(配列番号16)をコードする。

【0034】

TaqMan分析によって評価した場合、47174 mRNAは、脊髄および脊髄神経節(DRG)において発現された。47174は、GalNAc-T9であり、グリコ

50

シルトランスフェラーゼ2群ファミリーのメンバーである。オピオイドペプチドは、慢性疼痛をダウンレギュレートまたは阻害し得る。オピオイドによるこの阻害は、これらの物質が、疼痛プロセスに関与することを示す。あるこのような場合において、オピオイドペプチドであるエンケファリンは、ガングリオシドGalNAcトランスフェラーゼ活性をインビトロで阻害した(J Neurochem 1984 Apr; 42(4): 1175~82)。エンケファリンがGalNAcトランスフェラーゼを阻害する無痛能力は、GalNAcが、侵害受容処理の伝達において役割を果たすことを示唆する。従って、脊髄およびDRGにおけるその発現、およびその機能的役割に起因して、47174は、侵害受容に関与し、そして疼痛および有痛性障害の処置に関する調節因子をスクリーニングするための標的として有用である。本発明の47174ポリペプチドは、47174活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

10

【0035】

(遺伝子ID33408)

ヒト33408配列(配列番号17)(カリウム電圧ゲートチャンネルサブファミリーHメンバー5(Etherage-gorgoカリウムチャンネル2)(hEAG2)としても公知)は、非翻訳領域を含む約3553ヌクレオチド長である。配列番号17のおよそ核酸278~3244に位置するコード配列は、988アミノ酸のタンパク質(配列番号18)をコードする。

【0036】

TaqMan分析によって評価した場合、33408 mRNAは、脳、脊髄神経節(DRG)および脊髄(SC)において、正常コントロール組織の発現レベルと比較してアップレギュレートされることが見出された。インサイチュハイブリダイゼーション実験により、33408 mRNAは、脳、脊髄神経節および脊髄において発現されることが確認された。33408は、カリウムイオンチャンネル(K⁺チャンネル)である。公開された文献は、K⁺チャンネルの活性化は、ニューロン発射の頻度およびパターンに影響を与えることを示す。従って、K⁺チャンネルの調節は、侵害受容ニューロンの発射パターンにとって重要である。脳、脊髄神経節および脊髄における33408 mRNAの発現、およびその機能的役割に起因して、33408の調節因子は、疼痛および有痛性障害の処置に関する治療剤を開発する際に有用である。本発明の33408ポリペプチドはまた、33408活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

30

【0037】

(遺伝子ID10002)

ヒト10002配列(配列番号19)(マイトジェン活性化タンパク質キナーゼp38β(MAPキナーゼp38βとしても公知)は、非翻訳領域を含めて約2180ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号19の核酸約20~1138に位置する)は、372アミノ酸のタンパク質(配列番号20)をコードする。

【0038】

TaqMan分析により評価した場合、10002 mRNA発現は、脳および脊髄神経節(DRG)において上方調節される。

【0039】

10002は、マイトジェン活性化タンパク質(p38)として同定される。マイトジェン活性化タンパク質(MAP)キナーゼカスケードは、細胞外シグナルを細胞応答に伝達するために真核生物細胞により使用される主要なシグナル系の1つを代表する。10002は、グルタミン酸およびNMDAにより活性化される(JBC. July 25, 272(30): 18518-18521, 1997); (JBC. March 5, 274(10); 6493-6498, 1999)。公開された文献は、海馬ニューロンにおけるMAP p38の活性化は、MK801がMAP p38のNMDA誘導活性化をブロックする場合に誘導される(Neurosci Lett Dec 22; 296(2-3): 101-4.); (JBC. March 5, 274(10); 6493-6498, 1999)。脳および脊髄神経節における10002 mRNA発現に起因して

40

50

、その機能的役割と共に、10002活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。10002活性の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の10002ポリペプチドはまた、10002活性の調節因子をスクリーニングする際に有用である。

【0040】

(遺伝子ID16209)

ヒト16209配列(配列番号21)(キナーゼp56KKIAMREとしても公知)は、非翻訳領域を含めて約2095ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号21の核酸約478~1959に位置する)は、493アミノ酸のタンパク質(配列番号22)をコードする。

10

【0041】

TaqMan分析により評価した場合、16209 mRNA発現は、ニューロパシー性疼痛のサルモデルにおける脳および脊髄において上方調節される。

【0042】

16209またはKKIAMREは、海馬錐体細胞層において発現される(J. Neuroscience, 1999)。16209は、保存されたMAPキナーゼ二重リン酸化ドメインを含み、そしてMAPKおよびCa²⁺-カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼIIと同様に機能することが示唆される。これらの特徴は、16209が、長期のシナプス変化(LTP)において役割を演じることを可能にする(J. Neuroscience, 1999); (Oncogene, 1996)。16209はまた、EGF二
20
より活性化される(Oncogene, 1996)。公開された文献はまた、EGFが、キニンレセプター1を上方調節して、NMDAレセプターの活性化を介して長期シナプス変化をもたらすことを示す(J. Immunology, 1998)。このデータは、16209とNMDAレセプター活性化との間の強い関連を示す。脳および脊髄における16209発現に起因して、その機能的役割と共に、16209活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。16209活性の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の16209ポリペプチドはまた、16209活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

20

【0043】

(遺伝子ID314)

ヒト314配列(配列番号23)(メラトニンレセプター1B型(Mel-1B-R)としても公知)は、非翻訳領域を含めて約1105ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号23の核酸約13~1101に位置する)は、362アミノ酸のタンパク質をコードする(配列番号24)。

30

【0044】

TaqMan分析により評価した場合、314 mRNA発現は、脳および脊髄において上方調節された。ラットモデルにおけるさらなるTaqMan分析は、314 mRNAが、カブサイシンで処置された疼痛の動物モデルの脊髄神経節および脊髄において上方調節された。

【0045】

314は、メラトニンレセプター(GPCR)であり、齧歯類において抗侵害受容活性を有する。314リガンドの直接注射(i.p.)は、脊髄windアップ(wind-up)活性を阻害する(Neuroreport 2002 Jan 21; 13(1): 89-91)。さらに、メラトニンの中枢投与または末梢投与は用量依存性の誘導抗侵害受容を生じる(Eur J Pharmacol 2000 Sep 1; 403(1-2): 49-53)。従って、314活性は、潜在的に、痛覚脱失を生じる。脳および脊髄における314発現に起因して、その機能的役割と共に、314活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。314活性の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の314ポリペプチドはまた、314活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

40

50

【0046】

(遺伝子ID636)

ヒト636配列(配列番号25)(電位型カリウムチャンネルタンパク質Kv1.6(HBK2))としても公知)は、非翻訳領域を含めて約4234ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号25の核酸約863~2452に位置する)は、529アミノ酸のタンパク質(配列番号26)をコードする。

【0047】

TaqMan分析により評価した場合、636 mRNA発現は、脳および脊髄において上方調節された。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、636が、脊髄、脳および脊髄神経節において発現されることを示した。

10

【0048】

カリウムチャンネルの活性化は、神経ファイヤリング(firing)の頻度およびパターンに影響を及ぼす。カリウムチャンネルの調節は、侵害受容ニューロンのファイヤリングパターンにおいて役割を果たす。従って、チャンネル開口薬(opener)は、潜在的に、抗侵害受容効果を有する。脳および脊髄における636発現に起因して、その機能的役割と共に、636活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。636活性の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の636ポリペプチドはまた、636活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0049】

20

(遺伝子ID27410)

ヒト27410配列(配列番号27)(カリウムチャンネルサブファミリーKのメンバー17(TASK-4)(TWIK関連アルカリpH活性化K+チャンネル2)(2PドメインカリウムチャンネルTalk-2))としても公知)は、非翻訳領域を含めて約1764ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号27の核酸約268~1266に位置する)は、332アミノ酸のタンパク質(配列番号28)をコードする。

【0050】

TaqMan分析により評価した場合、27410 mRNA発現は、脊髄神経節および脊髄において上方調節された。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、27410 mRNAが、脊髄、脳および脊髄神経節において発現されることを示した。

30

【0051】

カリウムチャンネルの活性化は、神経ファイヤリングの頻度およびパターンに影響を及ぼす。カリウムチャンネルの調節は、侵害受容ニューロンのファイヤリングパターンにおいて重要である。従って、チャンネル開口薬は、潜在的に、抗侵害受容効果を有する。脳および脊髄における27410発現に起因して、その機能的役割と共に、27410活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。27410活性の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の27410ポリペプチドはまた、27410活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0052】

40

(遺伝子ID33260)

ヒト33260配列(配列番号29)(カリウム電位型チャンネルサブファミリーHのメンバー1(Ether-a-go-goカリウムチャンネル1)(hEAG1)(heeag)(eagB))としても公知)は、非翻訳領域を含めて約3083ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号29の核酸約37~3006に位置する)は、989アミノ酸のタンパク質(配列番号30)をコードする。

【0053】

TaqMan分析により評価した場合、33260 mRNA発現は、正常コントロール組織の発現レベルと比較して、脳、脊髄および脊髄神経節(DRG)において上方調節された。さらなるTaqMan分析は、33260が、カプサイシンおよびモルヒネで処置

50

された疼痛ラットモデルの脊髄において上方調節されることを示した。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、33260 mRNA が、脊髄、脳および脊髄神経節（DRG）において発現されることを示した。

【0054】

33260 は、カリウムイオンチャンネル（K⁺チャンネル）である。公開された文献は、K⁺チャンネルの活性化が、神経ファイリングの頻度およびパターンに影響を及ぼすことを示している。従って、K⁺チャンネルの調節は、侵害受容ニューロンのファイリングパターンに関して重要である。脳、脊髄神経節および脊髄における33260 mRNA 発現に起因して、その機能的役割と共に、33260 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の33260 ポリペプチドは、33260 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

10

【0055】

（遺伝子 ID 619）

ヒト619配列（配列番号31）（Gタンパク質活性化内向き整流カリウムチャンネル2（GIRK2）（内向きに整流するカリウムチャンネル、サブファミリーJ、メンバー6）（内向きK⁺チャンネルKir3.2）（KATP-2）（BIR1）としても公知）は、非翻訳領域を含めて約2598ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号31の核酸約652～1923に位置する）は、423アミノ酸のタンパク質（配列番号32）をコードする。

【0056】

TaqMan 分析により評価した場合、619 mRNA 発現は、正常コントロール組織の発現レベルと比較して、脳および脊髄において上方調節された。さらなるTaqMan 分析は、619 が、モルヒネで処置された疼痛動物モデルの脊髄において上方調節されることを示した。

20

【0057】

公開された文献は、カリウム（K⁺チャンネル）の活性化が、神経ファイリングの頻度およびパターンに影響を及ぼすことを示している。従って、K⁺チャンネルの調節は、侵害受容ニューロンのファイリングパターンに関して重要である。さらに、チャンネル開口薬は、抗侵害受容効果を有する。脳および脊髄における619 mRNA 発現に起因して、その機能的役割と共に、619 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の619 ポリペプチドは、619 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

30

【0058】

（遺伝子 ID 15985）

ヒト15985配列（配列番号33）（ダブルコルチン（doublecortin）様キナーゼとしても公知）は、非翻訳領域を含めて約3552ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号33の核酸約208～2508に位置する）は、766アミノ酸のタンパク質（配列番号34）をコードする。

【0059】

TaqMan 分析により評価した場合、15985 mRNA 発現は、脳および脊髄において上方調節された。さらなるTaqMan 分析は、15985 が、モルヒネで処置された疼痛動物モデルの脊髄（SC）、ならびにCCI、完全フロイントアジュバント（CFA）および軸索切断（AXT）で処置された疼痛の動物モデルにおいて上方調節されることを示した。さらに、15985 mRNA は、疼痛のCCI動物モデルおよび軸索切断（AXT）動物モデルの脊髄において上方調節された。ISH実験は、ニューロンおよび稀突起神経膠細胞の両方においてSCおよび脳における15985 mRNA 発現を示した。

40

【0060】

15985 は、ダブルコルチン様キナーゼであり、ダブルコルチンドメイン、およびCPG-16キナーゼと同様のキナーゼドメインを有する。CPG-16キナーゼは、カイ

50

ニン酸で処置した海馬ニューロン（神経形成の周知のモデル）から単離された。C P G ー 1 6 は、A M P 依存性タンパク質キナーゼ経路の下流に位置する。C P G 1 6 の自己リン酸化は、P K A 誘導機構を介してフォルスコリンにより6～8倍増加される。フォルスコリン刺激は、H 8 9 として公知の特異的 P K A インヒビターによりブロックされる。従って、1 5 9 8 5 は、P K A 経路において潜在的な役割を果たす。P K A およびカイニン酸は、侵害受容において周知の規定された役割を有する。脳および脊髄における1 5 9 8 5 m R N A 発現に起因して、その機能的役割と共に、1 5 9 8 5 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の1 5 9 8 5 ポリペプチドは、1 5 9 8 5 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0061】

（遺伝子 I D 6 9 1 1 2）

ヒト 6 9 1 1 2 配列（配列番号 3 5）（ダブルコルチン様キナーゼとしても公知）は、非翻訳領域を含めて約 2 4 2 1 ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号 3 5 の核酸約 9 1 ～ 2 0 5 8 に位置する）は、6 5 5 アミノ酸のタンパク質（配列番号 3 6）をコードする。

【0062】

T a q M a n 分析により評価した場合、6 9 1 1 2 m R N A は、脊髄神経節（D R G）、脊髄（S C）において最も高いレベルで発現され、脳および精巣においてより低いレベルで発現された。さらなる T a q M a n 分析は、6 9 1 1 2 が、疼痛のカプサイシンラットモデルの脊髄の後方角において上方調節されることを示した。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、6 9 1 1 2 m R N A が、ヒト組織、サル組織およびラット組織の脊髄（S C）、脳および脊髄神経節（D R G）において発現されることを示した。さらなるインサイチュハイブリダイゼーション実験は、6 9 1 1 2 m R N A が、皮質ニューロンの亜集団および板（侵害受容に参与する領域）において低レベルで発現されることを示した。サルおよびラットの脊髄神経節において、6 9 1 1 2 m R N A の発現は、ニューロンの非常に制限された亜集団（主に小さい直径）（侵害受容ニューロン）において観察された。

【0063】

6 9 1 1 2 は、ダブルコルチンドメインおよび C P G ー 1 6 キナーゼと同様のキナーゼドメインを有する、新規な希少（o r p h a n）セリン／スレオニンキナーゼである。C P G ー 1 6 は、カイナイト（k a i n i t e）で処置された海馬ニューロンから単離された形成性関連遺伝子である。炎症媒介物質（例えば、P G E 2、セロトニンおよびアデノシン）は、c A M P / P K A 経路を活性化し、痛覚過敏を引き起こす。C P G ー 1 6 は、c A M P のシグナル伝達経路において P K A の下流で作用する。なぜなら、フォルスコリンまたは 8 - B r - c A M P は、P K A 誘導機構を介してこのキナーゼの自己リン酸化を6～8倍増加したからである（B u r g e s s ら、J . N e u r o s c i e n c e R e s . 1 9 9 9 ; S i l v e r m a n ら、J B C , 1 9 9 9）。C P G ー 1 6 の阻害は、潜在的にこのシグナル伝達を阻害する。6 9 1 1 2 は、侵害受容挙動に参与するいくつかの分枝の下流に位置する。従って、6 9 1 1 2 を拮抗することは、異なる刺激により誘導された侵害受容ニューロンの活性化の遮断をもたらす得る。D R G、S C、脳および精巣における6 9 1 1 2 m R N A 発現に起因して、その機能的役割と共に、6 9 1 1 2 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の6 9 1 1 2 ポリペプチドは、6 9 1 1 2 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0064】

（遺伝子 I D 2 1 5 8）

ヒト 2 1 5 8 配列（配列番号 3 7）（シナプトトロフィン（s y n a p t o t r o p h i n）関連セリン／スレオニンキナーゼとしても公知）は、非翻訳領域を含めて約 4 8 3 3 ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号 3 7 の核酸約 4 0 ～ 4 7 5 2 に位置する）は、1 5 7 0 アミノ酸のタンパク質（配列番号 3 8）をコードする。

10

20

30

40

50

【0065】

TaqMan分析により評価した場合、2158mRNAは、脳、脊髄神経節（DRG）、脊髄（SC）において発現された。さらなるTaqMan分析は、2158が、慢性狭窄損傷（CCI）ラットモデルの脊髄神経節、および疼痛のモルヒネラットモデルの脊髄において上方調節されることを示した。

【0066】

シナプトトロフィン関連セリン／スレオニンキナーゼ（SAST）または2158は、 $\alpha 1$ シナプトトロフィンおよび $\beta 2$ シナプトトロフィンの両方と相互作用し、そしてシントロフィンを介する微少管フィラメントとのジストロフィン／ウトロフィン（utrophin）ネットワークの結合に参与する。2158は、伝達に必要なシナプス後機構を組織化する際に重要である。2158は、シナプス後神経プロセスおよび脳血管系に局在化され、そして神経酸化窒素シンターゼ（nNOS）と直接相互作用する。nNOSとの2158の直接的相互作用は、2158を拮抗することは、N-メチル-D-アスパラギン酸-酸化窒素（NMDA-NO）を減少するかまたは停止させるということを示す。脳および脊髄における2158mRNA発現に起因して、その機能的役割と共に、2158の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の2158ポリペプチドは、2158活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0067】

（遺伝子ID224）

ヒト224配列（配列番号39）（メラノコルチン5レセプター（MC5-R）（MC-2）としても公知）は、非翻訳領域を含めて約1650ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号39の核酸約616～1593に位置する）は、325アミノ酸のタンパク質（配列番号40）をコードする。

【0068】

TaqMan分析により評価した場合、224mRNA発現は、脳および脊髄（SC）において上方調節された。さらなるTaqMan分析は、224mRNAが、慢性狭窄損傷（CCI）の脊髄神経節（DRG）、完全フロイントアジュバント（CFA）および軸索切断（AXT）の疼痛のラットモデルにおいて上方調節されることを示した。224mRNAはまた、疼痛のモルヒネラットモデルの脊髄、ならびにCCIおよびCFAの疼痛ラットモデルの脊髄において上方調節された。

【0069】

224は、メラノコルチン5レセプターである。メラノコルチンレセプターファミリーは、侵害受容プロセッシングに関連する。公開されたデータは、メラノコルチン5レセプターまたは224が、ラットにおける慢性狭窄損傷後の脊髄の後方角において上方調節されることを示す（J Neurosci 2000 Nov 1; 20(21):8131-7）。メラノコルチンレセプターリガンドはまた、機械的異痛および低温異痛の生成に関連する（J Neurosci 2000 Nov 1; 20(21):8131-7）。さらに、メラノコルチンレセプターアンタゴニストは、抗異痛応答を生じる（Anesth Analg 2001 Dec; 93(6):1572-7）。脳および脊髄における224mRNA発現に起因して、その機能的役割と共に、224の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の224ポリペプチドは、224活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0070】

（遺伝子ID615）

ヒト615配列（配列番号41）（内向き整流カリウムチャンネル4（IRK4）（内向きに整流するカリウムチャンネル、サブファミリーJ、メンバー4）（内向き整流K⁺チャンネルKir2.3）（海馬内向き整流HIR）（HRK1）（HIRK2）としても公知）は、非翻訳領域を含めて約1913ヌクレオチド長である。コード配列（配列番号41の核酸約98～1435に位置する）は、445アミノ酸のタンパク質（配列番号4

10

20

30

40

50

2) をコードする。

【0071】

TaqMan 分析により評価した場合、615 mRNA は、ヒト脳および心臓において発現された。ヒト脳における 615 mRNA 発現に起因して、中枢神経系および末梢神経系の媒介物質として内向きに整流するカリウムチャンネルの一般的な機能的役割と共に、615 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の 615 ポリペプチドは、615 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

【0072】

(遺伝子 ID 44373)

ヒト 44373 配列 (配列番号 43) (亜鉛輸送体 3 (ZNT-3) としても公知) は、非翻訳領域を含めて約 2000 ヌクレオチド長である。コード配列 (配列番号 43 の核酸約 84 ~ 1250 に位置する) は、388 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 44) をコードする。

10

【0073】

TaqMan 分析により評価した場合、44373 mRNA は、脳、次いで脊髄において最も高いレベルで発現された。さらなる TaqMan 分析は、44373 mRNA がニューロパシー性疼痛の全 4 つのモデル (CCI、軸索切断、SNI および TNI) における脊髄神経節 (DRG) において上方調節されることを示した。ISH 実験は、44373 mRNA が、サルおよびラットの両方において脊髄および皮質において発現されたことを示した。ラット疼痛モデルにおける SNI および TNI 後のニューロンの亜集団において同側の DRG でも発現されたが、対側の DRG では発現されなかった。

20

【0074】

44373 は、亜鉛輸送体 ZNT-3 である。44373 または ZNT-3 は、シナプス小胞に局在化されて、亜鉛を小胞に輸送する際に役割を果たす。一般的に、シナプスで放出される亜鉛は、神経興奮性の阻害または増強のいずれかを生じ得る神経調節能力を有する (Neurobiol Dis (1997) 4:137)。さらに、亜鉛イオンは、グルタミンレセプターを調節し、γ-アミノ酪酸 (GABA) 合成酵素の活性を増大し、そして酸化窒素シンターゼを阻害する。これらの酵素は、侵害受容経路の重要な調節因子である。従って、44373 は、慢性疼痛の間に亜鉛レベルを調節する際に潜在的な役割を果たす。脳、脊髄神経節および脊髄における 44373 mRNA 発現に起因して、その機能的役割と共に、44373 の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に対する治療剤として有用である。本発明の 44373 ポリペプチドは、44373 活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

30

【0075】

(遺伝子 ID 95431)

ヒト 95431 配列 (配列番号 45) (カチオン性アミノ酸輸送体 (CAT3) としても公知) は、非翻訳領域を含めて約 2279 ヌクレオチド長である。コード配列 (配列番号 45 の核酸約 151 ~ 2010 に位置する) は、619 アミノ酸のタンパク質 (配列番号 46) をコードする。

40

【0076】

TaqMan 分析により評価した場合、95431 mRNA は、ヒトおよびラットパネルの両方における主に神経系組織において発現された。95431 mRNA は、脳、次いで脊髄、胸部、卵巣および前立腺の組織において最も高いレベルで発現された。さらなる TaqMan 分析は、95431 mRNA が、疼痛の動物モデルにおいて慢性狭窄損傷 (CCI) および移植 (spared) 神経損傷 (SNI) 後の脊髄神経節 (DRG) において上方調節されることを示した。さらに、95431 mRNA は、カプサイシン処置後の脊髄、ならびに疼痛の脛骨神経損傷 (TNI) 動物モデルおよび SNI 動物モデルにおいて上方調節された。

【0077】

50

95431は、カチオン性アミノ酸輸送体(CAT3)であり、これは、アルギニン、リジンおよびオルニチンを輸送する(J Biol Chem 1997, 272:26780-6)。アルギニンは、酸化窒素(NO)の前駆体であり、そしてオルニチンは、アルギニンの前駆体である。さらに、神経酸化窒素シンターゼ(nNOS)は、ニューロンにおいて95431と共局在化する(Brain Res Mol Brain Res 1999, 70:231-41)。95431 mRNAは、もっぱらニューロンにおいて見出されるので、95431は潜在的に、ニューロンにおけるNO産生に必要なアルギニンの主要な供給源である。過剰のNO産生はまた、侵害受容に関する十分に確立された機構であり、従って、95431のインヒビターは、疼痛を阻害するための新規な方法である、脳、脊髄、胸部、卵巣および前立腺における95431 mRNA発現に起因して、その機能的役割と共に、95431の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に指向された治療剤を発見する際に有用である。本発明の95431ポリペプチドは、95431活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

10

【0078】

(遺伝子ID22245)

ヒト22245配列(配列番号47)(長期一過性(long transient)レセプター電位型チャネル2(LTRPC2)(一過性レセプター電位型チャネル7(LTRPC7)としても公知)は、非翻訳領域を含めて約6220ヌクレオチド長である。コード配列(配列番号47の核酸約446~4957に位置する)は、1503アミノ酸のタンパク質(配列番号48)をコードする。

20

【0079】

TaqMan分析により評価した場合、22245 mRNAは、ヒトパネルおよびマウスパネルの両方における神経系組織において主に発現された。22245 mRNAは、脳、次いで脊髄神経節(DRG)、結腸および卵巣において最も高いレベルで発現された。さらなるTaqMan分析は、22245 mRNAが、軸索切断の1ヶ月後にDRGにおいて上方調節され、そしてカプサイシン処置の1年後に下方調節された。22245 mRNAはまた、慢性狭窄損傷(CCI)後の脊髄、脛骨神経損傷(TNI)およびカプサイシン処置の1年後に上方調節された。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、22245 mRNAが、脳皮質、海馬、およびDRGにおけるニューロンの亜集団(いくつかの小直径ニューロンを含む)において発現されることを示した。

30

【0080】

22245は、Na⁺およびCa²⁺の両方に対して透過性の非選択的カチオンコンダクタンスの原因である。Ca²⁺流入は、侵害受容の活性化において重要である。さらに、22245は、酸化剤および反応性窒素種により活性化され得、これらは、CCIおよび糖尿病の疼痛モデルにおいて侵害受容性であることが示されている。他の侵害受容媒介物質様アラキドン酸は、22245活性を増強する。さらに、TNF α 活性のいくつかは、22245により媒介されるようである。従って、22245ブロッカーは、疼痛伝達を阻害する。脳、脊髄神経節、結腸および卵巣における22245 mRNA発現に起因して、その機能的役割と共に、22245の調節因子は、疼痛および疼痛障害の処置に指向された治療剤として有用である。本発明の22245ポリペプチドは、22245活性の調節因子についてスクリーニングする際に有用である。

40

【0081】

(遺伝子ID2387)

ヒト2387配列(配列番号49)は、グリシンレセプター α 3サブユニットとしても公知であり、非翻訳領域を含めて約3069ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号49の核酸約421~約1770に位置し、449アミノ酸タンパク質(配列番号50)をコードする。

【0082】

TaqMan分析によって評価されるように、2387 mRNAは、ヒトパネルおよびラットパネルの両方における神経系組織において発現した。2387 mRNAは、脳

50

において最も高レベルで発現し、続いて脊髄および後根神経節（DRG）において発現した。さらなるTaqMan分析は、2387 mRNAが、神経障害性疼痛（慢性制限傷害（CCI）および軸索切断）のモデルにおけるDRGにおいてアップレギュレートされ、2387 mRNAは、脛骨神経傷害（TNI）および重度の神経傷害（SNI）後にダウンレギュレートされたことを示した。2387 mRNAはまた、疼痛モデルにおけるSNIおよびTNI後のある時点において脊髄においてダウンレギュレートされた。カプサイシン処置の1年後のDRGおよび脊髄において、ダウンレギュレートが観察された。

【0083】

2387は、グリシンレセプター $\alpha 3$ サブユニットである。 $\alpha 3$ サブユニットの活性化または相乗作用は、疼痛伝達を阻害する。脳、後根神経節および脊髄における2387 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、2387の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の2387ポリペプチドは、2387活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

【0084】

（遺伝子ID16658）

ヒト16658配列（配列番号51）は、エフリンA6レセプターとしても公知であり、非翻訳領域を含めて約3633ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号51の核酸約23～約3415に位置し、1130アミノ酸タンパク質（配列番号52）をコードする。

【0085】

TaqMan分析によって評価されるように、16658 mRNAは、ヒトパネルおよびラットパネルの両方における神経系組織において広範に発現した。16658 mRNAは、カプサイシン処置の後根神経節（DRG）および脊髄においてアップレギュレートされ、続いて、カプサイシン処置の1年後にダウンレギュレートされた。16658 mRNAはまた、慢性制限傷害（CCI）、重度の神経傷害（SNI）、脛骨神経傷害（TNI）および軸索切断の疼痛モデル後のDRGにおいてダウンレギュレートされた。さらに、16658 mRNAは、神経根切断後の脊髄においてダウンレギュレートされた。ISH実験は、16658 mRNAが、皮質、脊髄（後角を含む）および中程度および小さい直径のDRGニューロンの亜集団において発現された。

【0086】

16658は、神経組織において広範に発現されるエフリンA6レセプターである。エフリンAレセプターについてのシグナル伝達経路は、最近明らかにされた。GTPaseのRhofファミリーであるエフェキシンに対するグアニンヌクレオチド交換因子は、エフリンAレセプターと相互作用し、RhofAを活性化する（Cell 2001, 105:233）ことが示されている。16658は、成体神経系において高度に発現し、幾つかの疼痛モデルにおいて調節される。エフリンAレセプターとエフェキシンの相互作用は、RhofAを活性化し（いくつかの侵害受容性媒介因子に類似して）、このレセプターを阻害することは、疼痛伝達を潜在的に阻害する。神経組織における16658 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、16658の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の16658ポリペプチドは、16658活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

【0087】

（遺伝子ID55054）

ヒト55054配列（配列番号53）は、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ様タンパク質2としても公知であり、非翻訳領域を含めて約1640ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号53の核酸約42～約1568に位置し、508アミノ酸タンパク質（配列番号54）をコードする。

【0088】

TaqMan分析によって評価されるように、55054 mRNAは、脳および脊髄

において高いレベルで発現し、肝臓では低いレベルで発現した。ヒト55054プローブを用いるインサイチュハイブリダイゼーション実験は、サルおよびヒトの脳、ならびにサルの脊髄における高い発現を示した。55054 mRNAはまた、神経膠細胞において広範に発現した。55054は、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ様タンパク質2としても公知である。グルタミン酸合成の阻害は、疼痛症候群を改善する。なぜなら、グルタミン酸合成は、グルタミン酸レセプターの活性化を制御するからである。脳および脊髄における55054 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、55054の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の55054ポリペプチドは、55054活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

10

【0089】

(遺伝子ID16314)

ヒト16314配列(配列番号55)は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ10(混合連結キナーゼ2(MLK2))としても公知であり、非翻訳領域を含めて約3138ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号55の核酸約161~約3022に位置し、953アミノ酸タンパク質(配列番号56)をコードする。

【0090】

TaqMan分析によって評価されるように、16314 mRNAは、神経系組織において主に発現した。さらなるTaqMan分析は、16314 mRNAが、フロイントの完全アジュバント(CFA)処理後の後根神経節(DRG)においてアップレギュレートされ、そして軸索切断後にダウンレギュレートされることを示した。16314 mRNAはまた、慢性制限傷害(CCI)、軸索切断、カプサイシン、脛骨神経傷害(TNI)および重度の神経傷害(SNI)後の脊髄においてアップレギュレートされ、神経根切断後のDRGおよび脊髄においてダウンレギュレートされた。

20

【0091】

16314すなわちMLK2は、疼痛において同定された幾つかの重要な経路(ERK, p38, JNKおよびダイナミンを含む)を活性化し、これらは単独で、多くの疼痛モデル(AdeletaおよびC-線維電氣的刺激、強力な点状機械的刺激、極度の加熱または冷却、カプサイシン注入、ホルマリン注入、足底内カラゲナン注入および部分的坐骨神経連結が挙げられる)において活性化される。16314すなわちMLK2下流の複数の遺伝子の阻害は、感覚過敏を逆転させる。このことは、下流遺伝子のMLK2活性化が、感覚過敏であることを示す。従って、16314すなわちMLK2のインヒビターはまた、潜在的に鎮痛薬である。脊髄および後根神経節における16314 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、16314活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。16314活性の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の16314ポリペプチドは、16314活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

30

【0092】

(遺伝子ID1613)

ヒト1613配列(配列番号57)は、LIMドメインキナーゼ1(LIMK-1))としても公知であり、非翻訳領域を含めて約3262ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号57の核酸約96~約2039に位置し、647アミノ酸タンパク質(配列番号58)をコードする。

40

【0093】

TaqMan分析によって評価されるように、1613 mRNAは、ヒトパネルおよびラットパネルの両方における神経系組織において主に発現した。さらなるTaqMan分析は、1613 mRNAが、神経根切断後の後根神経節(DRG)および脊髄においてダウンレギュレートされたことを示した。インサイチュハイブリダイゼーション実験は、1613 mRNAが、脳および脊髄において発現されたことを示した。DRGにおいて、1613 mRNAは、ニューロンの亜集団において発現され、中程度の大きさのニ

50

ューロンにおいて高レベルで発現された。

【0094】

1613すなわちLIMK-1は、成体神経系において高度に発現され、神経根切断（神経障害性疼痛のモデル）後に調節される。神経障害性疼痛が、脊髄における求心性線維再構成および形成性の結果であることは周知である。1613すなわちLIMK-1は、アクチン再構成において重要な役割を有し、1613すなわちLIMK-1の阻害は、疼痛感覚の維持に関与する中心性求心性再構成を阻害する。さらに、1613すなわちLIMK-1を阻害することは、他の疼痛媒介因子（例えば、PKCおよびグルタミン酸）の急性の作用に影響する。脳、脊髄および後根神経節における1613発現に起因して、その機能的役割とともに、1613活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。1613活性の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の1613ポリペプチドは、1613活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

10

【0095】

（遺伝子ID1675）

ヒト1675配列（配列番号59）は、チロシンプロテインキナーゼTECとしても公知であり、非翻訳領域を含めて約3650ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号59の核酸約118～約2013に位置し、631アミノ酸タンパク質（配列番号60）をコードする。

【0096】

TaqMan分析によって評価されるように、1675 mRNAは、ヒトパネルにおける造血細胞において主に発現され、続いて、神経系組織において非常に低いレベルで発現された。さらに、TaqMan分析は、1675 mRNA発現が、フロイント完全アジュバント（CFA）処理後に、後根神経節（DRG）および脊髄においてダウンレギュレートされたことを示した。1675 mRNA発現はまた、カプサイシン処理後のDRGおよび脊髄、ならびに脛骨神経傷害（TNI）モデルおよび重度の神経傷害（SNI）モデルにおいてダウンレギュレートされ、そして神経根切断後にDRGおよび脊髄においてアップレギュレートされた。

20

【0097】

1675は、サイトカインレセプターをPI-3キナーゼ経路へとJAK経路を介して繋げる細胞質キナーゼである。これらの2つの経路は、疼痛シグナル伝達に関与することが示されている。それゆえに、この1675を阻害することは、疼痛感覚の開始および維持のいくつかの成分を阻害する。後根神経節（DRG）および脊髄における1675 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、1675活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。1675活性の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の1675ポリペプチドは、1675活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

30

【0098】

（遺伝子ID9569）

ヒト9569配列（配列番号61）は、ホスフェート調節中性エンドペプチダーゼまたはメタロエンドペプチダーゼホモログであるPEXとしても公知であり、非翻訳領域を含めて約2481ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号61の核酸約202～約2451に位置し、749アミノ酸タンパク質（配列番号62）をコードする。

40

【0099】

TaqMan分析によって評価されるように、9569 mRNAは、ヒトパネルにおける造血細胞において主に発現され、続いて、神経系組織において非常に低いレベルで発現された。さらに、TaqMan分析は、9569が、軸索切断脛骨神経傷害（TNI）、重度の神経傷害（SNI）およびカプサイシン処理後の脊髄、においてアップレギュレートされたことを示した。9569 mRNAはまた、後根神経節（DRG）においてアップレギュレートされた。

50

【0100】

9569は、リユーエンケファリンを加水分解する膜結合エンドペプチダーゼであり、十分に特徴付けられた鎮痛性媒介因子である。それゆえに、この9569を阻害することは、1つの重要な内因性オピオイドの分解をブロックし、内因性鎮痛性経路を増強する。後根神経節および脊髄における9569発現に起因して、その機能的役割とともに、9569活性の調節因子は、慢性疼痛の間の疼痛応答において重要な役割を有する。9569活性の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の9569ポリペプチドは、9569活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

【0101】

10

(遺伝子ID13424)

ヒト13424配列(配列番号63)は、二本鎖コルチン様1およびCAMキナーゼ様1としても公知であり、非翻訳領域を含めて約5703ヌクレオチド長である。このコード配列は、配列番号63の核酸約213〜約2402に位置し、729アミノ酸タンパク質(配列番号64)をコードする。

【0102】

TaqMan分析によって評価されるように、13424 mRNAは、ヒトパネルおよびラットパネルの両方における神経系組織において主に発現された。13424 mRNA発現は、慢性制限傷害(CCI)後の後根神経節(DRG)においてアップレギュレートされた。13424 mRNA発現はまた、重度の神経傷害(SNI)後のDRGおよび脊髄においてダウンレギュレートされた。

20

【0103】

13424は、二本鎖コルチン様1およびCAMキナーゼ様1、すなわち細胞質プロテインキナーゼであり、カルシウムシグナル伝達経路に関与する。13424は、CPG-16(カイニン酸処理された海馬ニューロンから単離されるキナーゼ)に類似する2つの二本鎖コルチンドメインおよび1つのキナーゼドメインを有する(神経形成性の周知のモデル)(J Neurosci Res 1999, 58:36397)。13424は、成体神経系において高度に発現され、そしてCCI(末梢神経傷害を起源とする神経障害性モデル)後のDRGにおいて調節される。この傷害は、侵害受容性経路の活性化の間の細胞内カルシウムの増加によって特徴付けられる。このプロセスは、神経ペプチド放出および膜興奮性の調節を生じるだけでなく、プロテアーゼおよびキナーゼのような細胞内媒介因子の活性化をも生じる。カルシウムによるカルパインの活性化は、二本鎖コルチン様キナーゼを切断し、もはや微小管には係留されない活性なキナーゼドメインを生じる。このキナーゼドメイン(CPG16に構造的に類似する)は、公知の侵害受容性媒介因子であるPKAによって潜在的に活性化され得る。後根神経節における13424 mRNA発現に起因して、その機能的役割とともに、13424の調節因子は、疼痛および疼痛性障害の処置に特異的な治療薬として有用である。本発明の13424ポリペプチドは、13424活性の調節因子についてのスクリーニングの際に有用である。

30

【0104】

本発明の種々の局面は、以下の小節においてさらに詳細にされる。

40

【0105】

(スクリーニングアッセイ:)

本発明は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質に結合するか、例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、954

50

3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の発現または9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の活性に対して刺激効果または阻害効果を有するか、あるいは例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の基質の発現または活性に対して刺激効果または阻害効果を有する、調節因子（すなわち、候補化合物もしくは試験化合物または候補薬剤もしくは試験薬剤（例えば、ペプチド、ペプチドミメティック、低分子（有機または無機）または他の薬物））を同定するための方法（これは、本明細書中で「スクリーニングアッセイ」とも呼ばれる）を提供する。本明細書中に記載のアッセイを使用して同定される化合物は、疼痛および疼痛性状態を処置するのに有用であり得る。

【0106】

これらのアッセイは、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質に結合する化合物、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質と相互作用する他の細胞内タンパク質または細胞外タンパク質に結合する化合物、および他の細胞内タンパク質または細胞外タンパク質と9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質との相互作用を妨害する化合物を同定するように設計されている。例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質（これは、膜貫通レセプター型タンパク質である）の場合、このような技術は、このようなレセプターのためのリガンドを同定し得る。9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質のリガンドまたは基質は、例えば、疼痛および疼痛性状態を改善するために使用され得る。このような化合物としては、ペプチド、抗体、または有機低分子もしくは無機低分子が挙げられ得るがこれらに限定されない。このような化合物はまた、他の細胞性タンパク質を含み得る。

【0107】

アッセイ（例えば、本明細書に記載のアッセイ）によって同定される化合物は、例えば、疼痛および疼痛性状態を処置するのに有用であり得る。疼痛状態が、細胞または組織における、全体的に低いレベルの 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の遺伝子発現および／または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質により生じる場合、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質と相互作用する化合物は、結合した9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質の活性を強調するかまたは増幅する化合物を含み得る。このような化合物は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質活性のレベルの効果的な増大を引き起し、したがって、症状を改善する。

【0108】

他の例において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の遺伝子における変異により、異常型または過剰量の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質が、疼痛にいたる有害な効果を有するようになる。同様に、生理学的状態は、疼痛にいたる、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子発現の過剰な増大を引き起こし得る。このような場合、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質に結合する化合物は、9949、14230、7

60、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の活性を阻害するタンパク質として同定され得る。本節で記載されるような技術によって同定される化合物の有効性を試験するためのアッセイは、本明細書中に議論されている。

【0109】

1つの実施形態において、本発明は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはポリペプチドあるいはそれらの生物学的に活性な部分の基質である候補化合物または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。別の実施形態において、本発明は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはポリペプチドあるいはその生物学的活性な部分に結合するかまたはその活性を調節する候補化合物または試験化合物をスクリーニングするためのアッセイを提供する。本発明の試験化合物は、以下に挙げられる当該分野で公知のコンビナトリアルライブラリー法における多くのアプローチのうちの任意のものを使用して得られ得る：生物学的ライブラリー；空間的に処理可能な並列固相ライブラリーまたは溶液相ライブラリー；デコンボリューション処理を必要とする合成ライブラリー法；「1ビーズ1化合物」ライブラリー法；およびアフィニティクロマトグラフィー選択法を使用する合成ライブラリー法。生物学的ライブラリーアプローチは、ペプチドライブラリーに限定されるが、他の4つのアプローチは、化合物の、ペプチドライブラリー、非ペプチドオリゴマーライブラリー、または低分子ライブラリーに利用可能である（Lam、K. S. (1997) *Anticancer Drug Des.* 12:145）。

【0110】

分子ライブラリーの合成のための方法の例は、例えば、以下において、当該分野で見出され得る：DeWittら（1993）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6909；Erbら（1994）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:11422；Zuckermannら（1994）、*J. Med. Chem.* 37:2678；Chora（1993）*Science* 261:1303；Carrellら（1994）*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2059；Carrellら（1994）*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2061；およびGallopら（1994）*J. Med. Chem.* 37:1233。

【0111】

化合物のライブラリーは、溶液中（例えば、Houghten（1992）*Biotechniques* 13:412～421）、ビーズ上（Lam（1991）*Nature* 354:82～84）、チップ上（Fodor（1993）*Nature* 364:555～556）、細菌上（Ladner、米国特許第5,223,409号）、芽胞上（Ladner、USP'409号）、プラスミド上（Cullら（1992）*Proc Natl Acad Sci USA* 89:1865～1869）またはファージ上（ScottおよびSmith（1990）*Science* 249:386～390）；（Devlin（1990）*Science* 249:404～406）；（Cwirllaら（1990）*Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:6378～6382）

; (F e l i c i (1991) J. M o l. B i o l. 222:301~310); (L a d n e r 前出)に存在し得る。

【0112】

1つの実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、ここで9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはその生物学的に活性な部分を発現する細胞を、試験化合物と接触させ、そして試験化合物が9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性を調節する能力を決定する。試験化合物が9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性を調節する能力の決定を、例えば、細胞内カルシウム、 IP_3 、cAMP、またはジアシルグリセロール濃度、細胞内タンパク質のリン酸化プロフィール、細胞増殖および／または移動、例えば、細胞表面接着分子もしくは鎮痛に関連する遺伝子の遺伝子発現、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の調節転写因子の活性をモニタリングすることによって達成し得る。この細胞は、哺乳動物由来（例えば、神経細胞由来）であり得る。1つの実施形態において、レセプタードメインと相互作用する化合物が、リガンドとして（すなわち、レセプターに結合し、シグナル伝達経路を調節するよう）機能するそれらの能力についてスクリーニングされ得る。リガンドの同定、およびリガンドーレセプター複合体の活性の測定は、この相互作用の調節因子（例えば、アンタゴニスト）の同定に導く。このような調節因子は、疼痛および疼痛性状態の処置に有用であり得る。

【0113】

試験化合物が、基質への9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合を調節する能力、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424に結合する能力もまた、決定し得る。基質への9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合を調節する試験化合物の能力の決定は、例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、4717

4、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の基質を、放射性同位体または酵素標識とカップリングさせることによって達成され得、その結果、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424への9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の基質の結合は、複合体中の標識された9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の基質を検出することによって、決定され得る。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424はまた、放射性同位体または酵素標識とカップリングされて、複合体中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の基質への9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合を調節する試験化合物の能力をモニタリングし得る。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424と結合する試験化合物の能力の決定は、例えば、その化合物と、放射性同位体または酵素標識とをカップリングさせることによって達成され得、その結果、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424へのこの化合物の結合は、複合体中の標識された9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の化合物を検出することによって決定され得る。例えば、化合物（例えば、9949、14230、760、

6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のリガンドまたは基質) を、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、または ^3H で、直接的または間接的のいずれかで標識し得、そしてこの放射性同位体が、放射線照射の直接的な計数によってか、またはシンチレーション計数によってかで検出され得る。化合物はさらに、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、またはルシフェラーゼで酵素標識され得、そして適切な基質の産物への変換を測定することによって、この酵素標識を検出し得る。

10

【0114】

化合物（例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のリガンドまたは基質) が、いかなる相互作用物質 (i n t e r a c t a n t) も標識化せずに 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 と相互作用する能力を、決定することもまた、本発明の範囲内である。例えば、マイクロフィジオメーター (m i c r o p h y s i o m e t e r) を使用して、化合物または 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のいずれかの標識化を伴わずに 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 との化合物の相互作用を検出し得る (M c C o n n e l l, H. M. ら (1 9 9 2) S c i e n c e 2 5 7 : 1 9 0 6 - 1 9 1 2)。本明細書中で使用される場合、「マイクロフィジオメーター」(例えば、C y t o s e n s o r) は、光アドレス可能な電位差測定センサー (L A P S) を使用して、細胞がその環境を酸性化する速度を測定する、分析装置である。この酸性化速度の変化は、化合物と 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 との間の相互作用の指標として使用され得る。

20

30

40

【0115】

別の実施形態において、アッセイは、細胞ベースのアッセイであり、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子 (例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、

50

3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の基質) を発現する細胞を、試験化合物と接触させる工程、および 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子の活性を調節する(例えば、刺激または阻害する)試験化合物の能力を決定する工程を包含する。9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子の活性を調節する試験化合物の能力の決定は、例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子に結合するかまたは 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 と相互作用する、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質の能力を決定することによって達成され得る。

【0 1 1 6】

9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子に結合するかまたはそれらと相互作用する 9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質もしくは 1 3 4 2 4 タンパク質またはそれらの生物学的に活性なフラグメントの能力の決定は、直接結合の決定についての上記方法の 1 つにより達成され得る。好ましい実施形態において、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、

4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7
4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4
4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、
1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の標的分子に結合するかまたはそれらと
相互作用する 9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5
3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、
4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タン
パク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タン
パク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タ
ンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タ
ンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0
5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9
5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質の能力の決定は、その標的分子の活性を決定
することによって達成され得る。例えば、標的分子の活性は、標的の細胞性セカンドメ
ッセンジャー（すなわち、細胞内 Ca^{2+} 、ジアシルグリセロール、 IP_3 、cAMP）
の誘導を検出するか、適切な基質に対するその標的の触媒／酵素活性を検出するか、レポ
ーター遺伝子（検出マーカー（例えば、ルシフェラーゼ）をコードする核酸に作動可能に
連結された標的応答性調節エレメントを含む）の誘導を検出するか、または標的により調
節される細胞応答（例えば、遺伝子発現）を検出することによって、決定され得る。

10

20

【0 1 1 7】

さらに別の実施形態において、本発明のアッセイは、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0
タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7
1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質
、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質
、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパ
ク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパ
ク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タ
ンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6
1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質もしくは 1 3 4 2 4 タンパ
ク質またはその生物学的に活性な部分が、試験化合物と接触させられ、そして 9 9 4 9 タン
パク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6
タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3
3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質
、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質
、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパ
ク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タン
パク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1
4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質もしくは
1 3 4 2 4 タンパク質またはその生物学的に活性な部分に結合する試験化合物の能力が決定
される、無細胞アッセイである。本発明のアッセイにおいて使用される 9 9 4 9 タン
パク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タ
ンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3
4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、
6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、
1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質
、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパ
ク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4
タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3
4 2 4 タンパク質の好ましい生物学的に活性な部分としては、非 9 9 4 9 分子、非 1 4 2
3 0 分子、非 7 6 0 分子、非 6 2 5 5 3 分子、非 1 2 2 1 6 分子、非 1 7 7 1 9 分子、非

30

40

50

4 1 8 9 7 分子、非 4 7 1 7 4 分子、非 3 3 4 0 8 分子、非 1 0 0 0 2 分子、非 1 6 2 0 9 分子、非 3 1 4 分子、非 6 3 6 分子、非 2 7 4 1 0 分子、非 3 3 2 6 0 分子、非 6 1 9 分子、非 1 5 9 8 5 分子、非 6 9 1 1 2 分子、非 2 1 5 8 分子、非 2 2 4 分子、非 6 1 5 分子、非 4 4 3 7 3 分子、非 9 5 4 3 1 分子、非 2 2 2 4 5 分子、非 2 3 8 7 分子、非 1 6 6 5 8 分子、非 5 5 0 5 4 分子、非 1 6 3 1 4 分子、非 1 6 1 3 分子、非 1 6 7 5 分子、非 9 5 6 9 分子または非 1 3 4 2 4 分子との相互作用に關与するフラグメント（例えば、高い表面確率スコアを有するフラグメント）が挙げられる。9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タン 10
パク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タン
パク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5
タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タ
ンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3
8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質
、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タン
パク質への試験化合物の結合は、上記のように直接的かまたは間接的かのいずれかで決定
され得る。好ましい実施形態において、このアッセイは、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3
0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7
7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパ 20
ク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパ
ク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タン
パク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパ
ク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7
タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1
6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質もしくは 1 3 4 2 4 タンパ
ク質またはその生物学的に活性な部分と、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、
1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0
9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1
5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、
5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 に結合する既 30
知の化合物とを接触させて、アッセイ混合物を形成する工程、このアッセイ混合物と、試
験化合物を接触させる工程、および 9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0
タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4
1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパ
ク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパ
ク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タ
ンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タン
パク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5
8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1
6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質と相互作用する試験 40
化合物の能力を決定する工程（ここで、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7
6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質
、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タ
ンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タ
ンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1
2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3
タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6
6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質
、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質と相互作用する
試験化合物の能力を決定する工程は、既知の化合物と比較して 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 50

60、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424またはその生物学的に活性な部分と優先的に結合する試験化合物の能力を決定する工程を包含する)を包含する。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424と、既知の標的タンパク質との相互作用を調節する化合物は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質(特に、変異体9949タンパク質、変異体14230タンパク質、変異体760タンパク質、変異体62553タンパク質、変異体12216タンパク質、変異体17719タンパク質、変異体41897タンパク質、変異体47174タンパク質、変異体33408タンパク質、変異体10002タンパク質、変異体16209タンパク質、変異体314タンパク質、変異体636タンパク質、変異体27410タンパク質、変異体33260タンパク質、変異体619タンパク質、変異体15985タンパク質、変異体69112タンパク質、変異体2158タンパク質、変異体224タンパク質、変異体615タンパク質、変異体44373タンパク質、変異体95431タンパク質、変異体22245タンパク質、変異体2387タンパク質、変異体16658タンパク質、変異体55054タンパク質、変異体16314タンパク質、変異体1613タンパク質、変異体1675タンパク質、変異体9569タンパク質または変異体13424タンパク質)の活性を調節するのに有用であり得る。

【0118】

別の実施形態において、アッセイは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはその生物学的に活性な部分が試験化合物と接触され、そして9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはその生物学的に活性な部分の活性を調節(例えば、刺激または阻害)する試験化合物の能力が決定される、無細胞アッセイである。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の活性を調節する試験化合物の能力の決定は、例えば、直接結合の決定についての上記の方法の1つにより、9949、14230、760、6

2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の標的分子に結合する9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の能力を決定することによって達成され得る。9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の標的分子に結合する9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の能力の決定はまた、リアルタイムBiomolecular Interaction Analysis (BIA) (Sjolander, S. およびUrbaniczky, C. (1991) Anal. Chem. 63:2338-2345ならびにSzaboら(1995) Curr. Opin. Struct. Biol. 5:699-705)のような技術を用いて達成され得る。本明細書中で使用する場合、「BIA」は、いかなる相互作用物質も標識することなく、生物特異的相互作用をリアルタイムで研究するための技術である(例えば、BIACore)。表面プラズモン共鳴(SPR)の光学的現象の変化は、生物学的分子間のリアルタイムの反応の指標として使用され得る。

【0119】

別の実施形態において、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の活性を調節する試験化合物の能力の決定は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の標的分子の下流エフェクターの活性をさらに調節する9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の能力を決定することにより達成され得る。例えば、適切な標的に対するエフェクター分子の活性が決定され得るか、または適切な標的へのエフェクターの結合が、以前に記載されたように決定され得る。

【0120】

なお別の実施形態において、無細胞アッセイは、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の能力を決定することにより達成され得る。例えば、適切な標的に対するエフェクター分子の活性が決定され得るか、または適切な標的へのエフェクターの結合が、以前に記載されたように決定され得る。

2、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質またはその生物学的に活性な部分と、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質に結合する既知の化合物とを接触させてアッセイ混合物を形成する工程、そのアッセイ混合物と試験化合物を接触させる工程、および9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質と相互作用する試験化合物の能力を決定する工程（ここで、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質と相互作用する試験化合物の能力を決定する工程は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の標的分子に優先的に結合するかまたはその活性を調節する9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の能力を決定する工程を包含する）を包含する。

10

20

30

【0121】

本発明の上記アッセイ方法の1つより多くの実施形態において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424またはその標的分子のいずれかを固定化して、そのタンパク質の1つまたは両方の複合体化形態と非複合体化形態との分離を容易にすること、ならびにこのアッセイの自動化に適応させることが望ましくあり得る。候補化合物の存在下および非存在下での、試験化合物と、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質との結合、あるいは9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質と、標的分子との相互作用は、反応物を収容するのに適した任意の容器で達成され得る。このような容器の例としては、マイクロタイタ

40

50

ープレート、試験管、およびマイクロ遠心分離管が挙げられる。1つの実施形態において、1つまたは両方のタンパク質がマトリクスに結合することを可能にするドメインを付加した融合タンパク質が、提供され得る。例えば、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ／9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の融合タンパク質またはグルタチオン-S-トランスフェラーゼ／標的融合タンパク質が、グルタチオンセファロースビーズ（Sigma Chemical、St. Louis、MO）またはグルタチオン誘導体化マイクロタイタープレート上に吸着され得、これらは、次いで、試験化合物、あるいは試験化合物および非吸着標的タンパク質または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質のいずれかと合わされ、そしてこの混合物は、複合体形成が生じる条件下（例えば、塩およびpHについての生理学的条件）でインキュベートされる。インキュベーション後、このビーズまたはマイクロタイタープレートウェルは、全ての非結合成分を除去するために洗浄され、ビーズの場合、マトリクスが固定化され、複合体が、例えば、上記のように、直接的にかまたは間接的にかのいずれかで決定される。あるいは、複合体は、マトリクスから解離され得、そして標準的な技術を用いて、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合または活性のレベルが決定される。

【0122】

タンパク質をマトリクス上に固定化するための他の技術がまた、本発明のスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の標的分子のいずれかは、ビオチンとストレプトアビジンとの複合体を使用して固定化され得る。ビオチン化された9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質または標的分子を、当該分野において公知の技術を使用して、ビオチン-NHS（N-ヒドロキシスクシンイミド）から調製し得（例えば、ビオチン化キット、Pierce Chemicals、Rockford、IL）、そしてストレプトアビジンでコーティングした96ウェルのプレート（Pierce Chemical）のウェル中に固定し得る。あるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、1

6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質または標的分子と反応性であるが、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質のその標的への結合と干渉しない抗体を、プレートのウェルに誘導体化し得、そして非結合標的または 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質が、抗体結合体化によってウェルに捕捉される。このような複合体を検出する方法としては、G S T 固定化複合体についての上記方法に加えて、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質または標的分子と反応性の抗体を用いる複合体の免疫検出、ならびに 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質または標的分子と関連する酵素活性の検出に基づく酵素連結アッセイが挙げられる。

【0 1 2 3】

別の実施形態において、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の発現の調節因子は、細胞が候補化合物と接触され、そして細胞中での 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の m R N A またはタンパク質の発現が決定される方法が同定される。候補化合物の存在下での 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の m R N A またはタンパク質の発現のレベルは、候補化合物の非存在下での 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の m R N A またはタンパク質の発現のレベルと比較される。次いで、候補化合物は、この比較に基づき、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6

0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の発現の調節因子として同定され得る。例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNAまたはタンパク質の発現が、候補化合物の非存在下よりも存在下で多い（統計的に有意に多い）場合、候補化合物は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNAまたはタンパク質発現の刺激物質として同定される。あるいは、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNAまたはタンパク質発現のインヒビターとして同定される。細胞中での9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNAまたはタンパク質のレベルは、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNAまたはタンパク質の検出について本明細書中に記載される方法により決定され得る。

【0 1 2 4】

本発明のなお別の局面において、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質は、ツ－ハイブリッドアッセイまたはスリーハイブリッドアッセイ（例えば、米国特許第5, 2 8 3, 3 1 7号；Zervosら、(1993) Cell 72: 223~232；Maduraら(1993) J. Biol. Chem. 268: 12046~12054；Bartelら(1993) Biotechniques 14: 920~924；Iwabuchiら(1993) Oncogene 8: 1693-1696；およびBrent WO94/10300を参照のこと）において「ベイト (bait) タンパク質」と

して使用されて、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424（「9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合タンパク質」あるいは「9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424-bp」と結合または相互作用し、そして9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性に関与する他のタンパク質を同定し得る。このような9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の結合タンパク質はまた、例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の媒介性シグナル伝達経路の下流エレメントのような、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の標的によるシグナル伝播に関与する可能性がある。あるいは、このような9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のインヒビターである可能性がある。

【0125】

ツークハイブリッドシステムは、分離可能なDNA結合ドメインおよび活性化ドメインからなる大半の転写因子のモジュラー性質に基づく。手短には、このアッセイは、2つの異なるDNA構築物を利用する。1つの構築物において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質をコードする遺伝子は、公知の転写因子（例えば、GAL-4）のDNA結合ドメインをコードする遺伝子に融合される。もう一方の構築物において、同定されていないタンパク質（「プレイ（prey）」または「サンプル」）をコードするDNA配列のライブラリー由来のDNA配列は、公知の転写因子の活性化ドメインをコードする遺伝子に融合される。「ベイト」タンパク質および「プレイ」タンパク質がインビボで相互作用して9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424に依存性の複合体を形成し得る場合、転写因子のDNA結合ドメインおよび活性化ドメインは、近接する。このように近接することにより、転写因子に応答性の転写調節部位に作動可能に連結されたレポーター遺伝子（例えば、LacZ）の転写が可能になる。レポーター遺伝子の発現が、検出され得、そして機能的転写因子を含む細胞コロニーは、単離され得、そして9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質と相互作用するタンパク質をコードするクローン化遺伝子を得るために使用され得る。

【0126】

別の局面において、本発明は、本明細書中に記載されるアッセイの2つ以上の組み合わせに関する。例えば、調節剤は、細胞ベースのアッセイまたは無細胞アッセイを用いて同定され得、そして9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の活性を調節する因子の能力は、例えば、動物（例えば、本明細書中に記載される、疼痛の動物モデル）においてインビボで確認され得る。

【0127】

本発明はさらに、上記のスクリーニングアッセイによって同定される新規薬剤に関する。従って、適切な動物モデルにおいて、本明細書中で記載されるように同定された薬剤をさらに使用することは本発明の範囲内である。例えば、本明細書中に記載されるように同定された薬剤（例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節剤、アンチセンスの9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675

、 9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の核酸分子、 9 9 4 9、 1 4 2 3 0、 7 6 0、 6 2 5 5 3、 1 2 2 1 6、 1 7 7 1 9、 4 1 8 9 7、 4 7 1 7 4、 3 3 4 0 8、 1 0 0 0 2、 1 6 2 0 9、 3 1 4、 6 3 6、 2 7 4 1 0、 3 3 2 6 0、 6 1 9、 1 5 9 8 5、 6 9 1 1 2、 2 1 5 8、 2 2 4、 6 1 5、 4 4 3 7 3、 9 5 4 3 1、 2 2 2 4 5、 2 3 8 7、 1 6 6 5 8、 5 5 0 5 4、 1 6 3 1 4、 1 6 1 3、 1 6 7 5、 9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 に特異的な抗体、または 9 9 4 9、 1 4 2 3 0、 7 6 0、 6 2 5 5 3、 1 2 2 1 6、 1 7 7 1 9、 4 1 8 9 7、 4 7 1 7 4、 3 3 4 0 8、 1 0 0 0 2、 1 6 2 0 9、 3 1 4、 6 3 6、 2 7 4 1 0、 3 3 2 6 0、 6 1 9、 1 5 9 8 5、 6 9 1 1 2、 2 1 5 8、 2 2 4、 6 1 5、 4 4 3 7 3、 9 5 4 3 1、 2 2 2 4 5、 2 3 8 7、 1 6 6 5 8、 5 5 0 5 4、 1 6 3 1 4、 1 6 1 3、 1 6 7 5、 9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の結合パートナー) は、このような薬剤を用いる処置の効果、毒性、または副作用を決定するために、動物モデルにおいて使用され得る。あるいは、本明細書中に記載されるように同定される薬剤は、このような薬剤の作用の機構を決定するために、動物モデルにおいて使用され得る。さらに、本発明は、本明細書中に記載されるような処置についての上記スクリーニングアッセイによって同定された新規薬剤の使用に関する。

10

【0128】

任意の化合物（上記アッセイ系において同定されるような化合物が挙げられるがこれらに限定されない）が、疼痛を改善する能力について試験され得る。このような疼痛を改善する能力を示す化合物の同定のための細胞ベースのアッセイおよび動物モデルベースのアッセイは、本明細書中に記載される。

20

【0129】

さらに、疼痛の動物ベースのモデル（例えば、本明細書中に記載されるようなモデル）は、疼痛および疼痛状態を処置し得る化合物を同定するために使用され得る。このような動物モデルは、疼痛を処置する上で有効であり得る薬物、医薬品、治療、および介入の同定のための試験基質として使用され得る。例えば、動物モデルは、疼痛を処置する能力を示すことが予測される化合物に対して、曝露された動物における疼痛のこのような改善を導くのに十分な濃度および十分な時間、曝露され得る。この曝露に対する動物の応答は、処置の前および後の疼痛の徴候の逆転を評価することによりモニタリングされ得る。

【0130】

本発明に関して、疼痛の任意の局面を逆転する（すなわち鎮痛効果を有する）任意の処置が、ヒト疼痛治療介入の候補として考慮されるべきである。試験薬剤の投薬量は、用量応答曲線を得ることによって決定され得る。

30

【0131】

さらに、遺伝子発現パターンは、疼痛を改善する化合物の能力を評価するために使用され得る。例えば、1つ以上の遺伝子の発現パターンは、「遺伝子発現プロファイル」または「転写プロファイル」の一部を形成し得、次いで、このような評価において使用され得る。本明細書中で使用される場合、「遺伝子発現プロファイル」または「転写プロファイル」は、所定のセットの条件下で、所定の組織または細胞型について獲得される mRNA 発現のパターンを含む。遺伝子発現プロファイルは、例えば、差次的表示手順、ノーザン分析、および／または RT-PCR を使用することによって、生成され得る。1つの実施形態において、9 9 4 9、 1 4 2 3 0、 7 6 0、 6 2 5 5 3、 1 2 2 1 6、 1 7 7 1 9、 4 1 8 9 7、 4 7 1 7 4、 3 3 4 0 8、 1 0 0 0 2、 1 6 2 0 9、 3 1 4、 6 3 6、 2 7 4 1 0、 3 3 2 6 0、 6 1 9、 1 5 9 8 5、 6 9 1 1 2、 2 1 5 8、 2 2 4、 6 1 5、 4 4 3 7 3、 9 5 4 3 1、 2 2 2 4 5、 2 3 8 7、 1 6 6 5 8、 5 5 0 5 4、 1 6 3 1 4、 1 6 1 3、 1 6 7 5、 9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の遺伝子配列は、このような遺伝子発現プロファイルの生成および確証のためのプローブおよび／または PCR プライマーとして使用され得る。

40

【0132】

遺伝子発現プロファイルは、細胞および／または動物ベースのモデル系における、既知の状態（疼痛障害または正常のいずれか）について特徴付けられ得る。その後、これらの

50

既知の遺伝子発現プロファイルは、試験化合物が有する効果を確認するために比較されて、このような遺伝子発現プロファイルを改変し、そしてそのプロファイルをより望ましいプロファイルの化合物とより緊密に類似させ得る。

【0133】

例えば、化合物の投与は、疼痛疾患モデル系の遺伝子発現プロファイルを、コントロール系とより緊密に類似させ得る。あるいは、化合物の投与は、コントロール系の遺伝子発現プロファイルに、疼痛または疼痛疾患状態を模倣させ始め得る。このような化合物は、例えば、目的の化合物のさらなる特徴付けにおいて使用され得るか、または、さらなる動物モデルの作製において使用され得る。

【0134】

(細胞ベースおよび動物ベースのモデル系)

疼痛のためのモデルとしての役割を果たす、細胞ベースおよび動物ベースの系が、本明細書中に記載される。これらの系は、種々の適用において使用され得る。例えば、細胞ベースおよび動物ベースのモデル系を使用して、疼痛または疼痛障害に関連する、差次的に発現される遺伝子（例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424）をさらに特徴付けし得る。さらに動物ベースおよび細胞ベースのアッセイは、以下に記載されるような疼痛を改善し得る化合物を同定するように設計された、スクリーニングストラテジーの一部として使用され得る。従って、動物ベースおよび細胞ベースのモデルを使用して、疼痛または疼痛障害を処置する際に有効であり得る薬物、医薬品、治療および介入を同定し得る。さらに、このような動物モデルを使用して、動物被験体におけるLD50およびED50を決定し得、そしてこのようなデータを使用して、潜在的な疼痛処置のインビボでの効力を決定し得る。

【0135】

(動物ベースの系)

疼痛の動物ベースのモデル系としては、非組換え動物および操作されたトランスジェニック動物が挙げられ得るがこれらに限定されない。

【0136】

疼痛についての非組換え動物モデルとしては、例えば、遺伝的モデルが挙げられ得る。

【0137】

さらに、疼痛を示す動物モデルは、例えば、当業者に周知であるトランスジェニック動物を作製するための技術とともに、上記の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子配列を使用することによって、操作され得る。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子配列が、目的の動物のゲノムに導入され得、そしてこの目的の動物のゲノムにおいて過剰発現され得るか、あるいは内因性の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子配列が

存在する場合、これらは、過剰発現され得るか、またはあるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子発現を過少発現させるかまたはこれらの遺伝子発現を不活化させるために破壊され得るかのいずれかであり得る。

【0138】

本発明の宿主細胞をまた使用して、非ヒトトランスジェニック動物を作製し得る。例えば、1つの実施形態において、本発明の宿主細胞は、受精卵または胚性幹細胞であり、この細胞に、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のコード配列が導入されている。次いで、このような宿主細胞を使用して、非ヒトトランスジェニック動物を作製し得、ここにおいて、外因性の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の配列が、それらのゲノムまたは相同組換え動物に導入され、ここで、内因性の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の配列が、変更されている。このような動物は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の機能および／または活性を研究するため、ならびに9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性の調節因子を同定および／または評価するのに有用である。本明細書中で使用される場合、「トランスジェニック動物」は、非ヒト動物であり、好ましくは、哺乳動物であり、より好ましくは、ラットまたはマウスのようなげっ歯類であり、ここで、これらの動物の1つ以上の細胞が、導入遺伝子を含む。トランスジェニック動物の他の例としては、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、ヤギ、ニワトリ、両生類などが挙げられる。導入遺伝子は、外因性DNAであり、この外因性DNAは、トランスジェニック動物が成長する細胞のゲノムに取り込まれ、かつ成熟動物のゲノムにおいて維持され、それによってこのトランスジェニック動物の1つ以上の細胞型または組織における、コードされた遺伝子産物の発現を指向する。本明細書中で使用される場合、「相同組換え動物」は、非ヒト動物であり、好ましくは、哺乳動物であり、より好ましくは、マウスであり、ここで、内因性の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または

13424の遺伝子は、この内因性遺伝子と、その動物の成長前にこの動物の細胞（例えば、動物の胚細胞）に導入された外因性DNA分子との間の相同組換えによって変更されている。

【0139】

本発明の方法において使用されるトランスジェニック動物は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のコード核酸を、受精卵の雄前核に、例えば、マイクロインジェクション、レトロウイルス感染によって導入し、そして卵母細胞を偽妊娠雌養母動物において成長させることによって作製され得る。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のcDNA配列は、導入遺伝子として、非ヒト動物のゲノムに導入され得る。あるいは、ヒトの9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子の非ヒトホモログ（例えば、マウスまたはラットの9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子）が、導入遺伝子として使用され得る。あるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子ホモログ（例えば、別の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のファミリーメンバー）は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のcDNA配列へのハイブリダイゼーションに基づいて単離され得、そして導入遺伝子として使用され得る。イントロン配列およびポリアデニル化シグナルもまた、導入遺伝子の発現の効力を増加させるように、この導入遺伝子に含まれ得る。組織特異的調節配列は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の導入遺伝子に作動可能に連結されて、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16

209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の発現を特定の細胞に指向し得る。胚操作およびマイクロインジェクションを介して、トランスジェニック動物（特に、マウスのような動物）を作製するための方法は、当該分野において慣習的であり、例えば、以下に記載されている：米国特許第4,736,866号および同第4,870,009号（両方が、Lederらによる）、米国特許第4,873,191号（Wagnerらによる）、ならびにHogan, B., Manipulating the Mouse Embryo (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 1986)。類似の方法が、他のトランスジェニック動物の作製のために使用される。トランスジェニック始原 (founder) 動物は、そのゲノムにおける9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の導入遺伝子の存在、および／あるいは動物の組織または細胞における9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のmRNAの発現に基づいて、同定され得る。次いで、トランスジェニック始原動物を使用して、導入遺伝子を保有するさらなる動物を育種し得る。さらに、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質をコードする導入遺伝子を有するトランスジェニック動物はさらに、他の導入遺伝子を有する他のトランスジェニック動物を産出し得る。

【0140】

相同組換え動物を作製するために、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子の少なくとも一部を含むベクターが調製され、このベクターに、欠失、付加または置換が導入されて、それによって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子が増加される（例えば、機能的に破壊される）。この9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子は、ヒト遺伝子であり得るが、より好ましくは、ヒトの9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、

2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0
5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子の非ヒトホ
モログである。例えば、ラットの9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1
6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1
4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2
2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5
4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子を使用して、
マウスゲノムにおいて内因性の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6
、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4
、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 10
4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4
、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子を変更するのに
適切な、相同組換え核酸分子（例えば、ベクター）を構築し得る。好ましい実施形態にお
いて、相同組換え核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6
0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0
0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、
6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8
7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4
2 4の遺伝子が機能的に破壊される（すなわち、もはや機能的タンパク質をコードしない
；「ノックアウト」ベクターとも呼ばれる）ように、設計される。あるいは、相同組換え 20
核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、
1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0
9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1
5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、
5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子の変
異されるか、さもなければ変更されるが依然として機能的タンパク質をコードする（例え
ば、上流の調節領域が変更され、それによって内因性の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、
6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0
2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9
1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、 30
1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4
のタンパク質の発現を変更し得る）ように、設計され得る。相同組換え核酸分子において
、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、
4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3
2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9
5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1
6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子の変更された部分は、9 9 4 9、1 4 2 3 0
、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8
、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9
8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、 40
2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または
1 3 4 2 4の遺伝子のさらなる核酸配列によって、その5'末端および3'末端に隣接さ
れ、相同組換え核酸分子によって保有される外因性の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6
2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2
、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1
1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1
6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の
遺伝子と、細胞（例えば、胚性幹細胞）における内因性9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、
6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0
2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 50

1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の遺伝子との間に、相同組換えが生じることを可能にする。隣接するさらなる 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の核酸配列は、内因性遺伝子との首尾よい相同組換えに十分な長さの核酸配列である。代表的には、隣接した DNA (5' 末端と 3' 末端との両方) の数千ベースが、この相同組換え核酸分子に含まれる (例えば、相同組換えベクターの記載については、Thomas, K. R. および C a p e c c h i, M. R. (1987) *C e l l* 51:503 を参照のこと)。相同組換え核酸分子は、細胞 (例えば、胚性幹細胞株) に (例えば、エレクトロポーションによって) 導入され、そして導入された 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の遺伝子が内因性の 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の遺伝子と相同に組み換わる細胞が、選択される (例えば、Li, E. ら (1992) *C e l l* 69:915 を参照のこと)。次いで、これらの選択された細胞は、動物 (例えば、マウス) の胚盤胞に注射され、凝集キメラを形成し得る。 (例えば、Bradley, A. *T e r a t o c a r c i n o m a s a n d E m b r y o n i c S t e m C e l l s : A P r a c t i c a l A p p r o a c h*, E. J. R o b e r t s o n 編 (IRL, Oxford, 1987) 113-152 頁) を参照のこと)。次いで、キメラ胚は、適切な偽妊娠雌養母動物に移植され得、そしてこの胚は、生殖 (term) され得る。生殖細胞において相同組換えされた DNA を含む子孫を使用して、動物を繁殖させ得、ここで、この動物の全ての細胞は、導入遺伝子の生殖系列伝達によって相同組換えされた DNA を含む。相同組換え核酸分子 (例えば、ベクター) または相同組換え動物を構築するための方法は、以下にさらに記載される: Bradley, A. (1991) *C u r r e n t O p i n i o n i n B i o t e c h n o l o g y* 2:823-829、および L e M o u e l l e c らによる、PCT 国際公開番号 WO 90/11354; S m i t h i e s らによる、WO 91/01140; Z i j l s t r a らによる、WO 92/0968; および B e r n s らによる、WO 93/04169。

【0141】

別の実施形態において、本発明の方法において使用するためのトランスジェニック非ヒト動物が作製され得、この動物は、導入遺伝子の調節された発現を可能にする、選択された系を含む。このような系の 1 つの例は、バクテリオファージ P1 の cre/loxP リコンビナーゼ系である。cre/loxP リコンビナーゼ系の記載については、例えば、L a k s o ら (1992) *P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A* 89:6232-6236 を参照のこと。リコンビナーゼ系の別の例は、S a c c h a r o m y c e s c e r e v i s i a e の FLP リコンビナーゼ系である (O' G o r m a n ら (1991) *S c i e n c e* 251:1351-1355)。cre/loxP リコンビナーゼ系を使用して導入遺伝子の発現を調節する場合、Cre リコンビナーゼおよび選択されたタンパク質の両方をコードする導入遺伝子を含む動物が、必要とされる。このような動物は、「二重」トランスジェニック動物の構築によって (例えば、2 種のトランスジェニック動物 (一方は、選択されたタンパク質をコードする導入遺伝子を含み、他方は、リコ

ンビナーゼをコードする導入遺伝子を含む)を交配させることによって)提供され得る。

【0142】

本明細書中に記載される非ヒトトランスジェニック動物のクローンはまた、以下に記載される方法に従って作製され得る：Wilmut, I. ら (1997) Nature 385: 810-813 および PCT 国際公開番号 WO 97/07668 および WO 97/07669。簡潔には、トランスジェニック動物由来の細胞 (例えば、体細胞) が単離され得、そして増殖周期を出て G₀ 期に入るように誘導され得る。次いで、休止細胞は、例えば、電気パルスの使用を介して、この休止細胞が単離される同じ種の動物由来の除核された卵母細胞に融合され得る。次いで、この再構築された卵母細胞は、桑実胚または未分化胚芽細胞が成長するように培養され、次いで、偽妊娠雌養母動物に移される。この雌養母動物の子孫は、細胞 (例えば、体細胞) が単離される動物のクローンである。 10

【0143】

次いで、容易に検出可能なレベルの 9949 mRNA、14230 mRNA、760 mRNA、62553 mRNA、12216 mRNA、17719 mRNA、41897 mRNA、47174 mRNA、33408 mRNA、10002 mRNA、16209 mRNA、314 mRNA、636 mRNA、27410 mRNA、33260 mRNA、619 mRNA、15985 mRNA、69112 mRNA、2158 mRNA、224 mRNA、615 mRNA、44373 mRNA、95431 mRNA、22245 mRNA、2387 mRNA、16658 mRNA、55054 mRNA、16314 mRNA、1613 mRNA、1675 mRNA、9569 mRNA、または 13424 mRNA あるいは 9949 ペプチド、14230 ペプチド、760 ペプチド、62553 ペプチド、12216 ペプチド、17719 ペプチド、41897 ペプチド、47174 ペプチド、33408 ペプチド、10002 ペプチド、16209 ペプチド、314 ペプチド、636 ペプチド、27410 ペプチド、33260 ペプチド、619 ペプチド、15985 ペプチド、69112 ペプチド、2158 ペプチド、224 ペプチド、615 ペプチド、44373 ペプチド、95431 ペプチド、22245 ペプチド、2387 ペプチド、16658 ペプチド、55054 ペプチド、16314 ペプチド、1613 ペプチド、1675 ペプチド、9569 ペプチド、または 13424 ペプチド (9949 エピトープ、14230 エピトープ、760 エピトープ、62553 エピトープ、12216 エピトープ、17719 エピトープ、41897 エピトープ、47174 エピトープ、33408 エピトープ、10002 エピトープ、16209 エピトープ、314 エピトープ、636 エピトープ、27410 エピトープ、33260 エピトープ、619 エピトープ、15985 エピトープ、69112 エピトープ、2158 エピトープ、224 エピトープ、615 エピトープ、44373 エピトープ、95431 エピトープ、22245 エピトープ、2387 エピトープ、16658 エピトープ、55054 エピトープ、16314 エピトープ、1613 エピトープ、1675 エピトープ、9569 エピトープ、または 13424 エピトープに対する抗体を使用して、免疫細胞化学的に検出される)を発現する、9949 トランスジェニック動物、14230 トランスジェニック動物、760 トランスジェニック動物、62553 トランスジェニック動物、12216 トランスジェニック動物、17719 トランスジェニック動物、41897 トランスジェニック動物、47174 トランスジェニック動物、33408 トランスジェニック動物、10002 トランスジェニック動物、16209 トランスジェニック動物、314 トランスジェニック動物、636 トランスジェニック動物、27410 トランスジェニック動物、33260 トランスジェニック動物、619 トランスジェニック動物、15985 トランスジェニック動物、69112 トランスジェニック動物、2158 トランスジェニック動物、224 トランスジェニック動物、615 トランスジェニック動物、44373 トランスジェニック動物、95431 トランスジェニック動物、22245 トランスジェニック動物、2387 トランスジェニック動物、16658 トランスジェニック動物、55054 トランスジェニック動物、16314 トランスジェニック動物、1613 トランスジェニック動物、1675 トランスジェニック動物、9569 トランスジェニック動物、または 13424 トランスジ 20 30 40 50

ェニック動物は、特徴的な疼痛を表示する動物を同定するために、さらに評価されるべきである。

【0144】

(細胞ベースの系)

9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質、または13424タンパク質をコードする、9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子、または13424遺伝子配列を含み、かつこれらを発現し、そしてさらに疼痛に関連する細胞表現型を示す細胞を使用して、鎮痛効果を示す化合物を同定し得る。このような細胞としては、以下が挙げられ得る：非組換え単球細胞株（例えば、U937（ATCC番号CRL-1593）、THP-1（ATCC番号TIB-202）、およびP388D1（ATCC番号TIB-63））；内皮細胞（例えば、ヒト臍静脈内皮細胞（HUEC）、ヒト微小血管内皮細胞（HMEC）、およびウシ大動脈内皮細胞（BAEC））；ならびに、一般的な哺乳動物細胞株（例えば、HeLa細胞およびCOS細胞（例えば、COS-7（ATCC番号CRL-1651）、および神経細胞株））。さらに、このような細胞としては、組換え細胞株、トランスジェニック細胞株が挙げられ得る。例えば、上で議論される、本発明の疼痛動物モデルを使用して、この障害に対する細胞培養モデルとして使用され得る細胞株（これは、痛覚に関与する1種以上の細胞型を含有する）を作製し得る。本発明の疼痛モデルのトランスジェニック動物由来の一次培養物が利用され得るが、連続した細胞株の作製が、好ましい。トランスジェニック動物から連続した細胞株を誘導するために使用され得る技術の例については、Smallら（1985）Mol. Cell Biol. 5:642-648を参照のこと。

【0145】

あるいは、痛覚に関与することが知られている細胞型の細胞は、細胞内での9949遺伝子発現、14230遺伝子発現、760遺伝子発現、62553遺伝子発現、12216遺伝子発現、17719遺伝子発現、41897遺伝子発現、47174遺伝子発現、33408遺伝子発現、10002遺伝子発現、16209遺伝子発現、314遺伝子発現、636遺伝子発現、27410遺伝子発現、33260遺伝子発現、619遺伝子発現、15985遺伝子発現、69112遺伝子発現、2158遺伝子発現、224遺伝子発現、615遺伝子発現、44373遺伝子発現、95431遺伝子発現、22245遺伝子発現、2387遺伝子発現、16658遺伝子発現、55054遺伝子発現、16314遺伝子発現、1613遺伝子発現、1675遺伝子発現、9569遺伝子発現、または13424遺伝子発現の量を増加または低下させ得る配列でトランスフェクトされ得る。例えば、9949遺伝子配列、14230遺伝子配列、760遺伝子配列、62553遺伝子配列、12216遺伝子配列、17719遺伝子配列、41897遺伝子配列、47174遺伝子配列、33408遺伝子配列、10002遺伝子配列、16209遺伝子配列、314遺伝子配列、636遺伝子配列、27410遺伝子配列、33260遺伝子配列、619遺伝子配列、15985遺伝子配列、69112遺伝子配列、2158遺伝

子配列、2 2 4 遺伝子配列、6 1 5 遺伝子配列、4 4 3 7 3 遺伝子配列、9 5 4 3 1 遺伝子配列、2 2 2 4 5 遺伝子配列、2 3 8 7 遺伝子配列、1 6 6 5 8 遺伝子配列、5 5 0 5 4 遺伝子配列、1 6 3 1 4 遺伝子配列、1 6 1 3 遺伝子配列、1 6 7 5 遺伝子配列、9 5 6 9 遺伝子配列、または1 3 4 2 4 遺伝子配列は、目的の細胞のゲノムに導入され得、そしてこの目的の動物のゲノムにおいて過剰発現され得るか、あるいは内因性の9 9 4 9 遺伝子配列、1 4 2 3 0 遺伝子配列、7 6 0 遺伝子配列、6 2 5 5 3 遺伝子配列、1 2 2 1 6 遺伝子配列、1 7 7 1 9 遺伝子配列、4 1 8 9 7 遺伝子配列、4 7 1 7 4 遺伝子配列、3 3 4 0 8 遺伝子配列、1 0 0 0 2 遺伝子配列、1 6 2 0 9 遺伝子配列、3 1 4 遺伝子配列、6 3 6 遺伝子配列、2 7 4 1 0 遺伝子配列、3 3 2 6 0 遺伝子配列、6 1 9 遺伝子配列、1 5 9 8 5 遺伝子配列、6 9 1 1 2 遺伝子配列、2 1 5 8 遺伝子配列、2 2 4 遺伝子配列、6 1 5 遺伝子配列、4 4 3 7 3 遺伝子配列、9 5 4 3 1 遺伝子配列、2 2 2 4 5 遺伝子配列、2 3 8 7 遺伝子配列、1 6 6 5 8 遺伝子配列、5 5 0 5 4 遺伝子配列、1 6 3 1 4 遺伝子配列、1 6 1 3 遺伝子配列、1 6 7 5 遺伝子配列、9 5 6 9 遺伝子配列、または1 3 4 2 4 遺伝子配列が存在する場合、これらは、過剰発現され得るか、またはあるいは、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子を過剰発現させるかまたはこれらの遺伝子発現を不活化させるために破壊され得るかのいずれかであり得る。

【0 1 4 6】

9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子を過剰発現させるために、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子のコード部分は、目的の細胞型（例えば、内皮細胞）において遺伝子発現を駆動し得る調節配列に連結され得る。このような調節領域は、当業者に周知であり、そして過度な実験を行うことなく利用され得る。標的遺伝子を発現させるための組換え方法は、上に記載されている。

【0 1 4 7】

内因性の9 9 4 9 遺伝子配列、1 4 2 3 0 遺伝子配列、7 6 0 遺伝子配列、6 2 5 5 3 遺伝子配列、1 2 2 1 6 遺伝子配列、1 7 7 1 9 遺伝子配列、4 1 8 9 7 遺伝子配列、4 7 1 7 4 遺伝子配列、3 3 4 0 8 遺伝子配列、1 0 0 0 2 遺伝子配列、1 6 2 0 9 遺伝子配列、3 1 4 遺伝子配列、6 3 6 遺伝子配列、2 7 4 1 0 遺伝子配列、3 3 2 6 0 遺伝子配列、6 1 9 遺伝子配列、1 5 9 8 5 遺伝子配列、6 9 1 1 2 遺伝子配列、2 1 5 8 遺伝子配列、2 2 4 遺伝子配列、6 1 5 遺伝子配列、4 4 3 7 3 遺伝子配列、9 5 4 3 1 遺伝子配列、2 2 2 4 5 遺伝子配列、2 3 8 7 遺伝子配列、1 6 6 5 8 遺伝子配列、5 5 0 5 4 遺伝子配列、

4 遺伝子配列、1 6 3 1 4 遺伝子配列、1 6 1 3 遺伝子配列、1 6 7 5 遺伝子配列、9 5 6 9 遺伝子配列、または1 3 4 2 4 遺伝子配列の過少発現のために、このような配列は、単離され得、そして目的の細胞型のゲノムに再導入された場合、内因性の9 9 4 9 対立遺伝子、1 4 2 3 0 対立遺伝子、7 6 0 対立遺伝子、6 2 5 5 3 対立遺伝子、1 2 2 1 6 対立遺伝子、1 7 7 1 9 対立遺伝子、4 1 8 9 7 対立遺伝子、4 7 1 7 4 対立遺伝子、3 3 4 0 8 対立遺伝子、1 0 0 0 2 対立遺伝子、1 6 2 0 9 対立遺伝子、3 1 4 対立遺伝子、6 3 6 対立遺伝子、2 7 4 1 0 対立遺伝子、3 3 2 6 0 対立遺伝子、6 1 9 対立遺伝子、1 5 9 8 5 対立遺伝子、6 9 1 1 2 対立遺伝子、2 1 5 8 対立遺伝子、2 2 4 対立遺伝子、6 1 5 対立遺伝子、4 4 3 7 3 対立遺伝子、9 5 4 3 1 対立遺伝子、2 2 2 4 5 対立遺伝子、2 3 8 7 対立遺伝子、1 6 6 5 8 対立遺伝子、5 5 0 5 4 対立遺伝子、1 6 3 1 4 対立遺伝子、1 6 1 3 対立遺伝子、1 6 7 5 対立遺伝子、9 5 6 9 対立遺伝子、または1 3 4 2 4 対立遺伝子が不活化されるように、操作され得る。好ましくは、この操作された9 9 4 9 配列、1 4 2 3 0 配列、7 6 0 配列、6 2 5 5 3 配列、1 2 2 1 6 配列、1 7 7 1 9 配列、4 1 8 9 7 配列、4 7 1 7 4 配列、3 3 4 0 8 配列、1 0 0 0 2 配列、1 6 2 0 9 配列、3 1 4 配列、6 3 6 配列、2 7 4 1 0 配列、3 3 2 6 0 配列、6 1 9 配列、1 5 9 8 5 配列、6 9 1 1 2 配列、2 1 5 8 配列、2 2 4 配列、6 1 5 配列、4 4 3 7 3 配列、9 5 4 3 1 配列、2 2 2 4 5 配列、2 3 8 7 配列、1 6 6 5 8 配列、5 5 0 5 4 配列、1 6 3 1 4 配列、1 6 1 3 配列、1 6 7 5 配列、9 5 6 9 配列、または1 3 4 2 4 配列は、遺伝子ターゲティングを介して導入され、その結果、内因性の9 9 4 9 配列、1 4 2 3 0 配列、7 6 0 配列、6 2 5 5 3 配列、1 2 2 1 6 配列、1 7 7 1 9 配列、4 1 8 9 7 配列、4 7 1 7 4 配列、3 3 4 0 8 配列、1 0 0 0 2 配列、1 6 2 0 9 配列、3 1 4 配列、6 3 6 配列、2 7 4 1 0 配列、3 3 2 6 0 配列、6 1 9 配列、1 5 9 8 5 配列、6 9 1 1 2 配列、2 1 5 8 配列、2 2 4 配列、6 1 5 配列、4 4 3 7 3 配列、9 5 4 3 1 配列、2 2 2 4 5 配列、2 3 8 7 配列、1 6 6 5 8 配列、5 5 0 5 4 配列、1 6 3 1 4 配列、1 6 1 3 配列、1 6 7 5 配列、9 5 6 9 配列、または1 3 4 2 4 配列は、操作された9 9 4 9 配列、1 4 2 3 0 配列、7 6 0 配列、6 2 5 5 3 配列、1 2 2 1 6 配列、1 7 7 1 9 配列、4 1 8 9 7 配列、4 7 1 7 4 配列、3 3 4 0 8 配列、1 0 0 0 2 配列、1 6 2 0 9 配列、3 1 4 配列、6 3 6 配列、2 7 4 1 0 配列、3 3 2 6 0 配列、6 1 9 配列、1 5 9 8 5 配列、6 9 1 1 2 配列、2 1 5 8 配列、2 2 4 配列、6 1 5 配列、4 4 3 7 3 配列、9 5 4 3 1 配列、2 2 2 4 5 配列、2 3 8 7 配列、1 6 6 5 8 配列、5 5 0 5 4 配列、1 6 3 1 4 配列、1 6 1 3 配列、1 6 7 5 配列、9 5 6 9 配列、または1 3 4 2 4 配列を、細胞のゲノムに組み込む際に破壊される。9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子を用いた、宿主細胞のトランスフェクションは、上で考察されている。

【0 1 4 8】

化合物で処置されたかあるいは9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子を用いてトランスフェクトされた細胞は、痛覚に関連する表現型について試験され得る。

【0149】

9949 核酸、14230 核酸、760 核酸、62553 核酸、12216 核酸、17719 核酸、41897 核酸、47174 核酸、33408 核酸、10002 核酸、16209 核酸、314 核酸、636 核酸、27410 核酸、33260 核酸、619 核酸、15985 核酸、69112 核酸、2158 核酸、224 核酸、615 核酸、44373 核酸、95431 核酸、22245 核酸、2387 核酸、16658 核酸、55054 核酸、16314 核酸、1613 核酸、1675 核酸、9569 核酸、または13424 核酸のトランスフェクションは、標準的な技術（例えば、Ausubel（1989）前出、に記載される）を使用することによって、達成され得る。トランスフェクトされた細胞は、9949 組換え遺伝子配列、14230 組換え遺伝子配列、760 組換え遺伝子配列、62553 組換え遺伝子配列、12216 組換え遺伝子配列、17719 組換え遺伝子配列、41897 組換え遺伝子配列、47174 組換え遺伝子配列、33408 組換え遺伝子配列、10002 組換え遺伝子配列、16209 組換え遺伝子配列、314 組換え遺伝子配列、636 組換え遺伝子配列、27410 組換え遺伝子配列、33260 組換え遺伝子配列、619 組換え遺伝子配列、15985 組換え遺伝子配列、69112 組換え遺伝子配列、2158 組換え遺伝子配列、224 組換え遺伝子配列、615 組換え遺伝子配列、44373 組換え遺伝子配列、95431 組換え遺伝子配列、22245 組換え遺伝子配列、2387 組換え遺伝子配列、16658 組換え遺伝子配列、55054 組換え遺伝子配列、16314 組換え遺伝子配列、1613 組換え遺伝子配列、1675 組換え遺伝子配列、9569 組換え遺伝子配列、または13424 組換え遺伝子配列の存在について、9949 mRNA、14230 mRNA、760 mRNA、62553 mRNA、12216 mRNA、17719 mRNA、41897 mRNA、47174 mRNA、33408 mRNA、10002 mRNA、16209 mRNA、314 mRNA、636 mRNA、27410 mRNA、33260 mRNA、619 mRNA、15985 mRNA、69112 mRNA、2158 mRNA、224 mRNA、615 mRNA、44373 mRNA、95431 mRNA、22245 mRNA、2387 mRNA、16658 mRNA、55054 mRNA、16314 mRNA、1613 mRNA、1675 mRNA、9569 mRNA、または13424 mRNA の発現および蓄積について、ならびに9949 組換えタンパク質、14230 組換えタンパク質、760 組換えタンパク質、62553 組換えタンパク質、12216 組換えタンパク質、17719 組換えタンパク質、41897 組換えタンパク質、47174 組換えタンパク質、33408 組換えタンパク質、10002 組換えタンパク質、16209 組換えタンパク質、314 組換えタンパク質、636 組換えタンパク質、27410 組換えタンパク質、33260 組換えタンパク質、619 組換えタンパク質、15985 組換えタンパク質、69112 組換えタンパク質、2158 組換えタンパク質、224 組換えタンパク質、615 組換えタンパク質、44373 組換えタンパク質、95431 組換えタンパク質、22245 組換えタンパク質、2387 組換えタンパク質、16658 組換えタンパク質、55054 組換えタンパク質、16314 組換えタンパク質、1613 組換えタンパク質、1675 組換えタンパク質、9569 組換えタンパク質、または13424 組換えタンパク質の産生の存在について、評価されるべきである。9949 遺伝子発現、14230 遺伝子発現、760 遺伝子発現、62553 遺伝子発現、12216 遺伝子発現、17719 遺伝子発現、41897 遺伝子発現、47174 遺伝子発現、33408 遺伝子発現、10002 遺伝子発現、16209 遺伝子発現、314 遺伝子発現、636 遺伝子発現、27410 遺伝子発現、33260 遺伝子発現、619 遺伝子発現、15985 遺伝子発現、69112 遺伝子発現、2158 遺伝子発現、224 遺伝子発現、615 遺伝子発現、44373 遺伝子発現、95431 遺伝子発現、22245 遺伝子発現、2387 遺伝子発現、16658 遺伝子発現、55054 遺伝子発現、16314 遺伝子発現、1613 遺伝子発現、1675 遺伝子発現、9569 遺伝子発現、または13424 遺伝子発現の減少が望ましい場合において、標準的な技術を使用して、内因性の9949 遺伝子発現、14230 遺伝子発現、760 遺伝子発現、62553 遺伝子発現、12216 遺伝子発現、1771

9 遺伝子発現、4 1 8 9 7 遺伝子発現、4 7 1 7 4 遺伝子発現、3 3 4 0 8 遺伝子発現、1 0 0 0 2 遺伝子発現、1 6 2 0 9 遺伝子発現、3 1 4 遺伝子発現、6 3 6 遺伝子発現、2 7 4 1 0 遺伝子発現、3 3 2 6 0 遺伝子発現、6 1 9 遺伝子発現、1 5 9 8 5 遺伝子発現、6 9 1 1 2 遺伝子発現、2 1 5 8 遺伝子発現、2 2 4 遺伝子発現、6 1 5 遺伝子発現、4 4 3 7 3 遺伝子発現、9 5 4 3 1 遺伝子発現、2 2 2 4 5 遺伝子発現、2 3 8 7 遺伝子発現、1 6 6 5 8 遺伝子発現、5 5 0 5 4 遺伝子発現、1 6 3 1 4 遺伝子発現、1 6 1 3 遺伝子発現、1 6 7 5 遺伝子発現、9 5 6 9 遺伝子発現、または1 3 4 2 4 遺伝子発現および／あるいは9 9 4 9 タンパク質産生、1 4 2 3 0 タンパク質産生、7 6 0 タンパク質産生、6 2 5 5 3 タンパク質産生、1 2 2 1 6 タンパク質産生、1 7 7 1 9 タンパク質産生、4 1 8 9 7 タンパク質産生、4 7 1 7 4 タンパク質産生、3 3 4 0 8 タンパク質産生、1 0 0 0 2 タンパク質産生、1 6 2 0 9 タンパク質産生、3 1 4 タンパク質産生、6 3 6 タンパク質産生、2 7 4 1 0 タンパク質産生、3 3 2 6 0 タンパク質産生、6 1 9 タンパク質産生、1 5 9 8 5 タンパク質産生、6 9 1 1 2 タンパク質産生、2 1 5 8 タンパク質産生、2 2 4 タンパク質産生、6 1 5 タンパク質産生、4 4 3 7 3 タンパク質産生、9 5 4 3 1 タンパク質産生、2 2 2 4 5 タンパク質産生、2 3 8 7 タンパク質産生、1 6 6 5 8 タンパク質産生、5 5 0 5 4 タンパク質産生、1 6 3 1 4 タンパク質産生、1 6 1 3 タンパク質産生、1 6 7 5 タンパク質産生、9 5 6 9 タンパク質産生、または1 3 4 2 4 タンパク質産生の低下が達成されるか否かを、実証し得る。

【0 1 5 0】

(予測医学)

本発明はまた、予測医学の分野に関し、ここにおいて、診断アッセイ、予後アッセイ、臨床試験のモニタリングが、予後（予測）目的のために使用され、それによって個体を予防的に処置する。従って、本発明の1つの局面は、生物学的サンプル（例えば、血液、血清、細胞（例えば、内皮細胞）、または組織（例えば、血管組織））の状況において、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9、または1 3 4 2 4のタンパク質および／または核酸の発現、ならびに9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性、または1 3 4 2 4 活性を決定し、それによって、個体が、素因に罹患しているかまたは疼痛を被っているか否かを決定するための診断アッセイに関する。本発明はまた、個体が疼痛性疾患を発病する危険性があるか否かを決定するための、予後（または予測）アッセイを提供する。例えば、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子における変異が、生物学的サンプルにおいてアッセイされ得る。このようなアッセイは、予後目的または予測目的のために使用され得、それによって個体を、疼痛性疾患の発症前に、予防的に（*prophylactically*）処置する。

【0 1 5 1】

本発明の別の局面は、臨床試験における、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3

、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9、または1 3 4 2 4の発現または活性に対する、9 9 4 9調節因子、1 4 2 3 0調節因子、7 6 0調節因子、6 2 5 5 3調節因子、1 2 2 1 6調節因子、1 7 7 1 9調節因子、4 1 8 9 7調節因子、4 7 1 7 4調節因子、3 3 4 0 8調節因子、1 0 0 0 2調節因子、1 6 2 0 9調節因子、3 1 4調節因子、6 3 6調節因子、2 7 4 1 0調節因子、3 3 2 6 0調節因子、6 1 9調節因子、1 5 9 8 5調節因子、6 9 1 1 2調節因子、2 1 5 8調節因子、2 2 4調節因子、6 1 5調節因子、4 4 3 7 3調節因子、9 5 4 3 1調節因子、2 2 2 4 5調節因子、2 3 8 7調節因子、1 6 6 5 8調節因子、5 5 0 5 4調節因子、1 6 3 1 4調節因子、1 6 1 3調節因子、1 6 7 5調節因子、9 5 6 9調節因子、または1 3 4 2 4調節因子（例えば、抗9 9 4 9抗体、抗1 4 2 3 0抗体、抗7 6 0抗体、抗6 2 5 5 3抗体、抗1 2 2 1 6抗体、抗1 7 7 1 9抗体、抗4 1 8 9 7抗体、抗4 7 1 7 4抗体、抗3 3 4 0 8抗体、抗1 0 0 0 2抗体、抗1 6 2 0 9抗体、抗3 1 4抗体、抗6 3 6抗体、抗2 7 4 1 0抗体、抗3 3 2 6 0抗体、抗6 1 9抗体、抗1 5 9 8 5抗体、抗6 9 1 1 2抗体、抗2 1 5 8抗体、抗2 2 4抗体、抗6 1 5抗体、抗4 4 3 7 3抗体、抗9 5 4 3 1抗体、抗2 2 2 4 5抗体、抗2 3 8 7抗体、抗1 6 6 5 8抗体、抗5 5 0 5 4抗体、抗1 6 3 1 4抗体、抗1 6 1 3抗体、抗1 6 7 5抗体、抗9 5 6 9抗体、または抗1 3 4 2 4抗体、あるいは9 9 4 9リボザイム、1 4 2 3 0リボザイム、7 6 0リボザイム、6 2 5 5 3リボザイム、1 2 2 1 6リボザイム、1 7 7 1 9リボザイム、4 1 8 9 7リボザイム、4 7 1 7 4リボザイム、3 3 4 0 8リボザイム、1 0 0 0 2リボザイム、1 6 2 0 9リボザイム、3 1 4リボザイム、6 3 6リボザイム、2 7 4 1 0リボザイム、3 3 2 6 0リボザイム、6 1 9リボザイム、1 5 9 8 5リボザイム、6 9 1 1 2リボザイム、2 1 5 8リボザイム、2 2 4リボザイム、6 1 5リボザイム、4 4 3 7 3リボザイム、9 5 4 3 1リボザイム、2 2 2 4 5リボザイム、2 3 8 7リボザイム、1 6 6 5 8リボザイム、5 5 0 5 4リボザイム、1 6 3 1 4リボザイム、1 6 1 3リボザイム、1 6 7 5リボザイム、9 5 6 9リボザイム、または1 3 4 2 4リボザイム）の影響のモニタリングに関する。

【0 1 5 2】

これらの因子および他の因子は、以下の節で、さらに詳細に記載される。

【0 1 5 3】

（診断アッセイ）

被験体が疾患に罹患しているか否かを決定するために、生物学的サンプルが被験体から得られ得、そしてこの生物学的サンプルは、この生物学的サンプル中で、9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質、または1 3 4 2 4タンパク質、あるいは9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7

5タンパク質、9569タンパク質、または13424タンパク質をコードする核酸（例えば、mRNAまたはゲノムDNA）を検出することができる、化合物または因子と接触され得る。9949mRNA、14230mRNA、760mRNA、62553mRNA、12216mRNA、17719mRNA、41897mRNA、47174mRNA、33408mRNA、10002mRNA、16209mRNA、314mRNA、636mRNA、27410mRNA、33260mRNA、619mRNA、15985mRNA、69112mRNA、2158mRNA、224mRNA、615mRNA、44373mRNA、95431mRNA、22245mRNA、2387mRNA、16658mRNA、55054mRNA、16314mRNA、1613mRNA、1675mRNA、9569mRNA、または13424mRNAまたはゲノムDNAを検出するために好ましい因子は、標識核酸プローブであり、このプローブは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のmRNAまたはゲノムDNAにハイブリダイズし得る。この核酸プローブは、例えば、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61もしくは配列番号63に示される9949核酸、14230核酸、760核酸、62553核酸、12216核酸、17719核酸、41897核酸、47174核酸、33408核酸、10002核酸、16209核酸、314核酸、636核酸、27410核酸、33260核酸、619核酸、15985核酸、69112核酸、2158核酸、224核酸、615核酸、44373核酸、95431核酸、22245核酸、2387核酸、16658核酸、55054核酸、16314核酸、1613核酸、1675核酸、9569核酸、または13424核酸またはそれらの一部（例えば、少なくとも15ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長、25ヌクレオチド長、30ヌクレオチド長、25ヌクレオチド長、40ヌクレオチド長、45ヌクレオチド長、50ヌクレオチド長、100ヌクレオチド長、250ヌクレオチド長または500ヌクレオチド長であり、かつストリンジェントな条件下で、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のmRNAまたはゲノムDNAに特異的にハイブリダイズするのに十分であるオリゴヌクレオチド）であり得る。本発明の診断アッセイにおいて使用するのに適切な他のプローブが、本明細書中に記載されている。

【0154】

サンプル中の、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質、または13424タンパク質を検出するのに好ましい因子は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、

1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タン
パク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4
タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9
タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2
4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2
2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質
、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパ
ク質、または1 3 4 2 4 タンパク質に結合し得る抗体であり、好ましくは、検出可能な標識
を有する抗体である。抗体は、ポリクローナル抗体であり得、より好ましくは、モノクロ
ーナル抗体であり得る。インタクトな抗体、またはそのフラグメント（例えば、F a b または F (a b ') 2) が、使用され得る。プローブまたは抗体に関して、用語「標識（さ
れた）」は、検出可能な物質をそのプローブまたは抗体にカップリング（すなわち、物理
的に連結する）し、そして直接的に標識される別の試薬との反応性によってこのプローブ
または抗体を間接的に標識することによる、プローブまたは抗体の直接的な標識を含むこ
とが意図される。間接的な標識の例は、蛍光標識された二次抗体を使用し、そして蛍光標
識されたストレプトアビジンで検出され得るように、ビオチンで D N A プローブを末端標
識する、一次抗体の検出を含む。

10

【0 1 5 5】

用語「生物学的サンプル」は、被験体から単離された組織、細胞、および生物学的流体
、ならびに被験体内に存在する組織、細胞、および流体を含むことが意図される。すなわ
ち、本発明の検出方法を使用して、インビトロおよびインビボで、生物学的サンプル中の
9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4
7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2
6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5
4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6
7 5、9 5 6 9、または1 3 4 2 4 の m R N A、タンパク質、またはゲノム D N A を検出
し得る。例えば、9 9 4 9 m R N A、1 4 2 3 0 m R N A、7 6 0 m R N A、6 2 5 5 3
m R N A、1 2 2 1 6 m R N A、1 7 7 1 9 m R N A、4 1 8 9 7 m R N A、4 7 1 7 4
m R N A、3 3 4 0 8 m R N A、1 0 0 0 2 m R N A、1 6 2 0 9 m R N A、3 1 4 m R
N A、6 3 6 m R N A、2 7 4 1 0 m R N A、3 3 2 6 0 m R N A、6 1 9 m R N A、1
5 9 8 5 m R N A、6 9 1 1 2 m R N A、2 1 5 8 m R N A、2 2 4 m R N A、6 1 5 m
R N A、4 4 3 7 3 m R N A、9 5 4 3 1 m R N A、2 2 2 4 5 m R N A、2 3 8 7 m R
N A、1 6 6 5 8 m R N A、5 5 0 5 4 m R N A、1 6 3 1 4 m R N A、1 6 1 3 m R N
A、1 6 7 5 m R N A、9 5 6 9 m R N A、または1 3 4 2 4 m R N A を検出するための
インビトロ技術としては、ノーザンハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリ
ダイゼーションが挙げられる。9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タン
パク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8
9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質
、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質
、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパ
ク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパ
ク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タ
ンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7
5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質、または1 3 4 2 4 タンパク質を検出するためのイン
ビトロ技術としては、酵素結合イムノソルベント検定法（E L I S A）、ウエスタンブロッ
ット、免疫沈降および免疫蛍光検査法が挙げられる。9 9 4 9 ゲノム D N A、1 4 2 3 0
ゲノム D N A、7 6 0 ゲノム D N A、6 2 5 5 3 ゲノム D N A、1 2 2 1 6 ゲノム D N A
、1 7 7 1 9 ゲノム D N A、4 1 8 9 7 ゲノム D N A、4 7 1 7 4 ゲノム D N A、3 3 4
0 8 ゲノム D N A、1 0 0 0 2 ゲノム D N A、1 6 2 0 9 ゲノム D N A、3 1 4 ゲノム D
N A、6 3 6 ゲノム D N A、2 7 4 1 0 ゲノム D N A、3 3 2 6 0 ゲノム D N A、6 1 9

20

30

40

50

ゲノムDNA、15985ゲノムDNA、69112ゲノムDNA、2158ゲノムDNA、224ゲノムDNA、615ゲノムDNA、44373ゲノムDNA、95431ゲノムDNA、22245ゲノムDNA、2387ゲノムDNA、16658ゲノムDNA、55054ゲノムDNA、16314ゲノムDNA、1613ゲノムDNA、1675ゲノムDNA、9569ゲノムDNA、または13424ゲノムDNAを検出するためのインビトロ技術としては、サザンハイブリダイゼーションが挙げられる。さらに、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質、または13424タンパク質を検出するためのインビボ技術は、被験体に、標識された抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体、または抗13424抗体を導入することを含む。例えば、抗体は、被験体における存在および位置が、標準的な画像化技術によって検出され得る放射標識マーカーで、標識され得る。

【0156】

別の実施形態において、本発明はさらに、以下の工程を包含する：コントロール被験体から、コントロールの生物学的サンプルを得る工程；このコントロールサンプルを、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAを検出することができる化合物または因子と接触させる工程であって、その結果、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在が、生物学的サンプル中で検出される、工程；ならびに、コントロールサンプルにおける9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在を、試験サンプルにおける9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424のタンパク質、mRNAまたはゲノムDNAの存在と比較する工程。

【0157】

(予後アッセイ)

本発明はさらに、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424の異常な発現または活性に関連する疾患を有するかまたはそのような疾患を発症する危険性のある被験体を同定するための方法に関する。

【0158】

本明細書中で使用される場合、用語「異常な」は、野生型の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424の発現または活性から逸脱した、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424の発現または活性を含む。異常な発現または活性は、増大または減少した、発現または活性ならびに野生型の発生的な発現パターンまたは細胞内発現パターンに従わない、発現または活性を含む。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424の異常な発現または活性は、9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子、または13424遺伝子における変異により、9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子、または13424遺伝子が、過少発現または過剰発現される場合、ならびにこのような変異によって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424の非機能的なタンパク質または野生型様式では機能しないタンパク質（例えば、9949基質、14230基質、760基質、62553基質、12216基質、17719基質、41897基質、47174基質、33408基質、10002基質、16209基質、314基質、636基質、27410基質、33260基質、619基質、1598

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、
 1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2
 4 遺伝子のメッセンジャーRNA転写物のレベルにおける変更、6) ゲノムDNAのメチ
 ル化パターンのような、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3
 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、
 3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子
 、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2
 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1
 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1
 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 10
 遺伝子の異常な改変、7) 9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5
 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子
 、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝
 子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1
 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3
 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、
 1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2
 4 遺伝子のメッセンジャーRNA転写物の非野生型スプライシングパターンの存在、8)
 9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質
 、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タ 20
 ンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1
 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1
 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2
 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2
 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク
 質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパ
 ク質、または1 3 4 2 4 タンパク質の非野生型レベル、9) 9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0
 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1
 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺 30
 伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝
 子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝
 子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6
 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、
 9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子の対立遺伝子喪失、ならびに10) 9 9 4 9 タ
 ンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1
 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、
 3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク
 質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク
 質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパ
 ク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タ 40
 ンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3
 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質、また
 は1 3 4 2 4 タンパク質の不適切な翻訳後修飾。

【0 1 6 0】

本明細書中で記載されるように、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、
 6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7
 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6
 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、
 6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、
 9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 50

遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または
 1 3 4 2 4 遺伝子における遺伝的変異を検出するために使用され得る、当該分野において
 公知の多くのアッセイが、存在する。例えば、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6
 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子
 、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4
 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8
 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7
 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、
 5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺
 伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子における遺伝的変異は、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）（ 10
 例えば、米国特許第4, 6 8 3, 1 9 5 号および同第4, 6 8 3, 2 0 2 号を参照のこと）
 ）（例えば、アンカーPCRまたはRACE PCR）あるいは、ライゲーション連鎖反
 応（LCR）（例えば、Landegranら（1988）Science 241:1
 077-1080；およびNakazawaら（1994）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:360-364を参照のこと）においてプローブ／プライマ
 ーを使用して検出され得、これらのうちの後者は、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、
 7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺
 伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3
 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5
 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 20
 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺
 伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9
 遺伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子における点変異を検出するために特に有用であり得る（
 Abravayaら（1995）Nucleic Acids Res. 23:675-
 682を参照のこと）。この方法は、以下の工程を包含する：被験体から生物学的サンプ
 ルを収集する工程、このサンプルから核酸（例えば、ゲノムDNA、mRNAまたはこれ
 らの両方）を単離する工程、（存在するならば）9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7
 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺
 伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1
 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 30
 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3
 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺
 伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺
 伝子、または1 3 4 2 4 遺伝子のハイブリダイゼーションおよび増幅が生じるような条件
 下で、この核酸サンプルを、9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5
 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺
 伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺
 伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1
 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4
 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺
 伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子、または1 3 4
 2 4 遺伝子に特異的にハイブリダイズする1つ以上のプライマーと接触させる工程、なら
 びに増幅産物の存在または非存在を検出するかまたは増幅産物のサイズを検出しそしてコ
 ントロールサンプルと長さを比較する工程。PCRおよび／またはLCRが、本明細書中
 に記載される変異を検出するために使用される任意の技術と組合わせて予備的増幅工程と
 して使用されることが所望され得ることは、明白である。

【0161】

代替の増幅法としては以下が挙げられる：自己維持的配列複製（self sustained sequence replication）（Guatelli, J. C.
 ら（1990）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-18 50

78)、転写増幅系(Kwoh, D. Y. ら(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177)、Q-βレプリカーゼ(Lizardi, P. M. ら(1988) Bio-Technology 6:1197)、または他の核酸増幅法のいずれか、その後の当業者に周知の技術を使用する増幅分子の検出。これらの検出スキームは、このような分子が非常に少数で存在する場合に、核酸分子の検出に特に有用である。

【0162】

代替の実施形態において、生物学的サンプル由来の9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子における変異は、制限酵素切断パターンにおける変更によって同定され得る。例えば、サンプルおよびコントロールDNAが、単離され、(必要に応じて)増幅され、1つ以上の制限エンドヌクレアーゼで消化され、そしてフラグメント長サイズが、ゲル電気泳動によって決定され、そして比較される。サンプルとコントロールDNAとの間のフラグメント長サイズの差異は、サンプルDNA中の変異を示す。さらに、配列特異的リボザイム(例えば、米国特許第5,498,531号を参照のこと)の使用は、リボザイム切断部位の発生または喪失によって、特異的変異の存在についてスコア付けするために使用され得る。

【0163】

他の実施形態において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424における遺伝的変異は、生物学的サンプル由来の核酸およびコントロール核酸(例えば、DNAまたはRNA)を、何百個または何千個のオリゴヌクレオチドプローブを含む高密度アレイにハイブリダイズさせることによって同定され得る(Cronin, M. T. ら(1996) Human Mutation 7:244-255; Kozal, M. J. ら(1996) Nature Medicine 2:753-759)。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424における遺伝的変異は、Cronin, M. T. ら(1996)(上述)に記載されるような光生成DNAプローブを含む2次元アレイにおいて同定され得る。簡単には、プローブの第1のハイブリダイゼーションアレイを使用して、連続的で重複するプローブの線状アレイを作製することによって、サンプルおよびコントロールにおけるDNAの長鎖を通して走査して配列間の塩基変化を同定し得る。この工程は、点変異の同定を可能にする。この工程の後、検出される全ての改変体または変異体に相補的なより小さな特定化されたプローブアレイを使用することによって、特異的変異の特徴付けを可能にする第2のハイブリダイゼーションアレイが続く。各変異アレイは、パラレルプローブセット、野生型遺伝子に対するある相補体および変異遺伝子に対する他の相補体から構成される。

【0164】

なお別の実施形態において、当該分野において公知の種々の配列決定反応のいずれかを使用して、生物学的サンプル中の9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174

遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子を直接的に配列決定し得、そして生物学的サンプル中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の配列を、対応する野生型（コントロール）配列と比較することによって変異を検出し得る。配列決定反応の例としては、MaxamおよびGilbert（1977）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:560またはSanger（1977）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:5463によって開発された技術に基づく反応が挙げられる。種々の自動化配列決定手順のいずれかが、質量分析法による配列決定（例えば、PCT国際公開番号WO94/16101；Cohenら（1996）Adv. Chromatogr. 36:127-162；およびGriffinら（1993）Appl. Biochem. Biotechnol. 38:147-159を参照のこと）を含む診断アッセイ（Naevé, C. W.（1995）Biotechniques 19:448-53）を行う場合に利用され得ることもまた、

【0165】

9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子における変異を検出するための他の方法としては、切断剤からの保護がRNA/RNAヘテロ二重鎖またはRNA/DNAヘテロ二重鎖中でミスマッチした塩基を検出するために使用される方法が挙げられる（Myersら（1985）Science 230:1242）。一般に、「ミスマッチ切断」の分野の技術は、野生型の9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、41897配列、47174配列、33408配列、10002配列、16209配列、314配列、636配列、27410配列、33260配列、619配列、15985配列、69112配列、2158配列、224配列、615配列、44373配列、95431配列、22245配列、2387配列、16658配列、55054配列、16314配列、1613配列、1675配列、9569配列または13424配列を含む（標識された）RNAまたはDNAを、組織サンプルより得られた潜在的変異RNAまたはDNAとハイブリダイズさせることによって形成されるヘテロ二重鎖を提供することによって開始する。二本鎖二重鎖は、コントロール鎖とサンプル鎖との間の塩基対ミスマッチに起因して存在するような二重鎖の一本鎖領域を切断する因子で処理される。例えば、ミスマッチ領域を酵素的に消化するために、RNA/DNA二重鎖はRNaseで処理され得、DNA/DNAハイブリッドはS1ヌクレアーゼで処理され得る。他の実施形態において、DNA/DNA二重鎖またはRNA/DNA二本鎖のいずれかが、ヒドロキシルアミンまたは四酸化オスミウムで処理され得、そして、ミスマッチ領域を消化するためにペペリジンで処理され得る。ミスマッチ領域の消化後、次いで生じた物質が、変異部位を決定するために変性ポリアクリルアミドゲル上でサイズで分けられる。例えば、Cottonら（1988）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:4397およびSaleebaら（1992）M

ethods Enzymol. 217:286-295を参照のこと。好ましい実施形態において、コントロールDNAまたはRNAが、検出のために標識され得る。

【0166】

さらに別の実施形態において、ミスマッチ切断反応は、細胞のサンプルより得られた9949cDNA、14230cDNA、760cDNA、62553cDNA、12216cDNA、17719cDNA、41897cDNA、47174cDNA、33408cDNA、10002cDNA、16209cDNA、314cDNA、636cDNA、27410cDNA、33260cDNA、619cDNA、15985cDNA、69112cDNA、2158cDNA、224cDNA、615cDNA、44373cDNA、95431cDNA、22245cDNA、2387cDNA、16658cDNA、55054cDNA、16314cDNA、1613cDNA、1675cDNA、9569cDNAまたは13424cDNA中の点変異を検出およびマッピングするために規定された系において二本鎖DNA中のミスマッチ塩基対を認識する1つ以上のタンパク質（「DNAミスマッチ修復」酵素と呼ばれる）を使用する。例えば、E. coliのmutY酵素は、G/AミスマッチでAを切断し、そしてHeLa細胞由来のチミジンDNAグリコシラーゼは、G/TミスマッチでTを切断する（Hsuら（1994）Carcinogenesis 15:1657-1662）。例示的实施形態に従って、9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、41897配列、47174配列、33408配列、10002配列、16209配列、314配列、636配列、27410配列、33260配列、619配列、15985配列、69112配列、2158配列、224配列、615配列、44373配列、95431配列、22245配列、2387配列、16658配列、55054配列、16314配列、1613配列、1675配列、9569配列または13424配列（例えば、野生型の9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、41897配列、47174配列、33408配列、10002配列、16209配列、314配列、636配列、27410配列、33260配列、619配列、15985配列、69112配列、2158配列、224配列、615配列、44373配列、95431配列、22245配列、2387配列、16658配列、55054配列、16314配列、1613配列、1675配列、9569配列または13424配列）に基づくプローブは、試験細胞からのcDNA産物または他のDNA産物にハイブリダイズされる。二重鎖は、DNAミスマッチ修復酵素で処理され、そして存在する場合、切断産物は、電気泳動的プロトコルなどから検出され得る。例えば、米国特許第5,459,039号を参照のこと。

【0167】

他の実施形態において、電気泳動移動度における変化を使用して、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子における変異を同定する。例えば、一本鎖コンフォメーション多型（SSCP）を使用して、変異体核酸と野生型核酸との間の電気泳動移動度における差異を検出し得る（Oritara、（1989）Proc Natl. Acad. Sci USA 86:2766；Cotton（1993）Mutat. Res. 285:125-144およびHayashi（1992）Genet. Anal. Tech. Appl. 9:73-79のもまた、参照のこと）。サンプルおよびコントロールの9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の核酸の一本鎖DNAフラグメントは変性され、そして再生が可能で

ある。一本鎖核酸の二次構造は、配列に従って変動し、そして電気泳動移動度において得られた変化は、単一の塩基変化さえ検出することを可能とする。DNAフラグメントは、標識され得るか、または標識したプローブを用いて検出され得る。アッセイの感度は、(DNAよりはむしろ)RNAを用いることによって増強され得、ここで二次構造は、配列における変化に対してより感受性である。好ましい実施形態において、本発明の方法は、ヘテロ二重鎖分析を利用して、電気泳動移動度における変化に基づいて二本鎖ヘテロ二重鎖分子を分離する(Keenら、(1991) Trends Genet 7:5)。

【0168】

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

【0169】

点変異を検出するための他の技術の例としては、選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸張が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、オリゴヌクレオチドプライマーが調製され得、ここで、公知の変異が主としてなされ、次いで完全な一致が見出される場合のみハイブリダイゼーションが可能となる条件下で標的DNAにハイブリダイズされる(Saikira(1986) Nature 324:163; Saikira(1989) Proc. Natl Acad. Sci USA 86:6230)。このような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドがハイブリダイズする膜に結合され、標識された標的DNAとハイブリダイズされる場合に、PCR増幅した標的DNAまたは多数の異なる変異にハイブリダイズされる。

【0170】

あるいは、選択的PCR増幅に依存する対立遺伝子(allele)特異的増幅技術は、本発明と組み合わせて使用され得る。特異的増幅のためのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心において(Gibbsら、(1989) Nucleic Acids Res. 17:2437-2448)、または適切な条件下でミスマッチがポリメラーゼ伸張を防ぐかまたは減少し得る1つのプライマーの最も3'末端にて(Prossner(1993) Tibtech 11:238)目的の変異をもたらし得る(その結果、増幅は差次的ハイブリダイゼーションに依存する)。さらに、変異の領域に新規な制限部位を導入して、切断に基づく検出をおこなうことが望ましくあり得る(Gaspariniら、(1992) Mol. Cell. Probes 6:1)。特定の実施形態において、増幅はまた、増幅のためのTaqリガーゼを使用して行われ得ることが予期される(Barany(1991) Proc. Natl. Acad. Sci USA 88:189)。このような場合において、連結は、増幅の存在または非存在について探索することによって特定の部位での公知の変異の存在を検出し得る5'配列の3'末端にて、完全な一致が存在する場合にのみ生じる。

【0171】

さらに、本明細書中に記載される予後アッセイは、被験体が疾患を有効に処置するために9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子(例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、

ペプチド模倣物、タンパク質、ペプチド、核酸、または低分子)を投与され得るか否かを決定するために使用され得る。

【0172】

(臨床試験の間の効果のモニタリング)

本発明はさらに、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子(例えば、本明細書中において同定された9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子)の、疾患の処置に対する有効性を決定するための方法を提供する。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の遺伝子の発現増加、タンパク質レベル増加、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性のアップレギュレートにおける、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子の有効性は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子の発現減少、タンパク質レベル減少、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性のダウンレギュレートを示す被験体の臨床試験においてモニタリングされ得る。あるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性のダウンレギュレートにおける9949、14230、760、62553、12216

、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314
、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、22
4、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054
、16314、1613、1675、9569または13424の調節因子の有効性は、
9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、4
7174、33408、10002、16209、314、636、27410、332
60、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95
431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、16
75、9569または13424の発現増加、タンパク質レベル増加、あるいは9949
、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174 10
、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、6
19、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、
22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9
569または13424の活性の増加を示す被験体の臨床試験においてモニタリングされ
得る。このような臨床試験において、9949、14230、760、62553、12
216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、
314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158
、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55
054、16314、1613、1675、9569または13424の遺伝子、および
好ましくは、痛覚に關与する他の遺伝子の発現または活性が、「読み出し」すなわち特定 20
の細胞の表現型のマーカーとして使用され得る。

【0173】

例えば（限定のためではなく）、（例えば、本明細書中に記載されるようなスクリーニ
ングアッセイにおいて同定される）9949、14230、760、62553、122
16、17719、41897、47174、33408、10002、16209、3
14、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、
224、615、44373、95431、22245、2387、16658、550
54、16314、1613、1675、9569または13424の活性を調節する因
子での処置によって細胞において調節される、9949、14230、760、6255
3、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16 30
209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、
2158、224、615、44373、95431、22245、2387、1665
8、55054、16314、1613、1675、9569または13424を含む遺
伝子が、同定され得る。従って、疼痛障害を罹患する被験体に対する9949、1423
0、760、62553、12216、17719、41897、47174、3340
8、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15
985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245
、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569また
は13424の活性を調節する因子の効果を（例えば、臨床試験において）研究するため
に、細胞が単離され得、そしてRNAが調製され得、9949、14230、760、6 40
2553、12216、17719、41897、47174、33408、10002
、16209、314、636、27410、33260、619、15985、691
12、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、1
6658、55054、16314、1613、1675、9569または13424、
および疼痛障害に関連する他の遺伝子の発現レベルについて分析され得る。遺伝子発現レ
ベル（例えば、遺伝子発現パターン）は、本明細書中に記載されるようなノザンブロット
分析またはRT-PCRによって、あるいは生成されるタンパク質の量を測定することに
よって、本明細書中に記載される方法の1つによって、あるいは9949、14230、
760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、
10002、16209、314、636、27410、33260、619、1598 50

5、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424、または他の遺伝子の活性レベルを測定することによって、定量され得る。この方法において、遺伝子発現パターンは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性を調節する因子に対する細胞の生理学的応答を示すマーカーとして作用し得る。この応答状態は、個体を9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性を調節する因子で処置する前、およびその間の種々の時点で決定され得る。

【0174】

好ましい実施形態において、本発明は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性を調節する因子（例えば、アゴニスト、アンタゴニスト、ペプチド模倣物、タンパク質、ペプチド、核酸、または本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定される低分子）での被験体の処置の有効性をモニタリングするための方法を提供し、以下の工程を包含する：（i）この因子の投与前に予め投与するサンプルを被験体から得る工程；（i i）この投与前サンプル中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルを検出する工程；（i i i）投与後の1つ以上のサンプルを被験体から得る工程；（i v）これらの投与後のサンプル中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルを検出する工程；（v）投与前サンプル中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルを、投与後サンプル中の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質、mRNA、またはゲノムDNAの発現レベルまたは活性レベルと比較する工程；ならびに（v i）被験体に対する因子の投与を適宜変更する工程。例えば、因子の投与増加は、9949、14230、760

、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の発現または活性を、検出された（すなわち、因子の有効性を増加させる）レベルよりも高いレベルに増加することが、好ましくあり得る。あるいは、因子の投与減少は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の発現または活性を、検出された（すなわち、因子の有効性を減少させる）レベルよりも低いレベルに減少することが、望ましくあり得る。このような実施形態に従って、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の発現または活性は、観察可能な表現型応答の非存在下ですら、因子の有効性の指標として使用され得る。

【0 1 7 5】

（処置方法）

本発明は、被験体（例えば、疾患の危険性のある（または疾患に罹患している疑いのある）ヒト）を処置する予防法および治療法の両方を提供する。処置の予防法および治療法の両方の観点で、このような処置は、薬理ゲノム学（*pharmacogenomics*）の分野から得られる知識に基づいて、特異的に仕立てられ（*tailore*）得るかまたは改変され得る。「薬理ゲノム学」は、本明細書中で使用される場合、遺伝子配列決定、統計的遺伝学および遺伝子発現分析のようなゲノム技術の、臨床開発および市場での薬物に対する適用をいう。より詳細には、この用語は、患者の遺伝子がどのように薬物に対する患者の応答（例えば、患者の「薬物応答表現型」または「薬物応答遺伝子型」）を決定するのかについての研究をいう。

【0 1 7 6】

従って、本発明の別の局面は、個々の薬物応答遺伝子型に従って、本発明の9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の分子、または、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の調節因子のいずれかを用いる被験体の予防処置または治療処置を仕立てるための方法を提供する。薬理ゲノム学によって、臨床医（*clinician*）または内科医（*physician*）は、この処置から最も利益を得る患者に対して予防処置または治療処置を標的化することが可能になり、そして毒性薬物関連副作用を被る患者の処置を避けることが可能になる。

【0 1 7 7】

（予防方法）

一局面において、本発明は、9 9 4 9発現、1 4 2 3 0発現、7 6 0発現、6 2 5 5 3発現、1 2 2 1 6発現、1 7 7 1 9発現、4 1 8 9 7発現、4 7 1 7 4発現、3 3 4 0 8発現、1 0 0 0 2発現、1 6 2 0 9発現、3 1 4発現、6 3 6発現、2 7 4 1 0発現、3

3 2 6 0 発現、6 1 9 発現、1 5 9 8 5 発現、6 9 1 1 2 発現、2 1 5 8 発現、2 2 4 発現、6 1 5 発現、4 4 3 7 3 発現、9 5 4 3 1 発現、2 2 2 4 5 発現、2 3 8 7 発現、1 6 6 5 8 発現、5 5 0 5 4 発現、1 6 3 1 4 発現、1 6 1 3 発現、1 6 7 5 発現、9 5 6 9 発現または1 3 4 2 4 発現、あるいは9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性または1 3 4 2 4 活性を調節する因子を被験体に投与することによって、
被験体における疾患を防ぐ方法を提供する。疼痛障害（例えば、神経痛または片頭痛）に対する危険性のある被験体は、例えば、本明細書中に記載の任意の診断的もしくは予後的なアッセイまたはそれらの組み合わせによって同定され得る。予防薬の投与は、異常な9 9 4 9 発現、1 4 2 3 0 発現、7 6 0 発現、6 2 5 5 3 発現、1 2 2 1 6 発現、1 7 7 1 9 発現、4 1 8 9 7 発現、4 7 1 7 4 発現、3 3 4 0 8 発現、1 0 0 0 2 発現、1 6 2 0 9 発現、3 1 4 発現、6 3 6 発現、2 7 4 1 0 発現、3 3 2 6 0 発現、6 1 9 発現、1 5 9 8 5 発現、6 9 1 1 2 発現、2 1 5 8 発現、2 2 4 発現、6 1 5 発現、4 4 3 7 3 発現、9 5 4 3 1 発現、2 2 2 4 5 発現、2 3 8 7 発現、1 6 6 5 8 発現、5 5 0 5 4 発現、1 6 3 1 4 発現、1 6 1 3 発現、1 6 7 5 発現、9 5 6 9 発現または1 3 4 2 4 発現あるいは異常な9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性または1 3 4 2 4 活性の特徴的症状の発生に先立って生じ得、これによって疾患が予防されるか、あるいは、その進行が遅延される。9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 の異常の型に依存して、例えば、9 9 4 9 アゴニスト薬剤、1 4 2 3 0 アゴニスト薬剤、7 6 0 アゴニスト薬剤、6 2 5 5 3 アゴニスト薬剤、1 2 2 1 6 アゴニスト薬剤、1 7 7 1 9 アゴニスト薬剤、4 1 8 9 7 アゴニスト薬剤、4 7 1 7 4 アゴニスト薬剤、3 3 4 0 8 アゴニスト薬剤、1 0 0 0 2 アゴニスト薬剤、1 6 2 0 9 アゴニスト薬剤、3 1 4 アゴニスト薬剤、6 3 6 アゴニスト薬剤、2 7 4 1 0 アゴニスト薬剤、3 3 2 6 0 アゴニスト薬剤、6 1 9 アゴニスト薬剤、1 5 9 8 5 アゴニスト薬剤、6 9 1 1 2 アゴニスト薬剤、2 1 5 8 アゴニスト薬剤、2 2 4 アゴニスト薬剤、6 1 5 アゴニスト薬剤、4 4 3 7 3 アゴニスト薬剤、9 5 4 3 1 アゴニスト薬剤、2 2 2 4 5 アゴニスト薬剤、2 3 8 7 アゴニスト薬剤、1 6 6 5 8 アゴニスト薬剤、5 5 0 5 4 アゴニスト薬剤、1 6 3 1 4 アゴニスト薬剤、1 6 1 3 アゴニスト薬剤、1 6 7 5 アゴニスト薬剤、9 5 6 9 アゴニスト薬剤または1 3 4 2 4 アゴニスト薬剤、あるいは9 9 4 9 アンタゴニスト薬剤、1 4 2 3 0 アンタゴニスト薬剤、7 6 0 アンタゴニスト薬剤、6 2 5 5 3 アンタゴニスト薬剤、1 2 2 1 6 アンタゴニスト薬剤、1 7 7 1 9 アンタゴニスト薬剤、4 1 8 9 7 アンタゴニスト薬剤、4 7 1 7 4 アンタゴニスト薬剤、3 3 4 0 8 アンタゴニスト薬剤、1 0 0 0 2 アンタゴニスト薬剤、1 6 2 0 9 アンタゴニスト薬剤、3 1 4 アンタゴニスト薬剤、6 3 6 アンタゴニスト薬剤、2 7 4 1 0 アンタゴニスト薬剤、3 3 2 6 0 アンタゴニスト薬剤、6 1 9 アンタゴニスト薬剤、1 5 9 8 5 アンタゴニスト薬剤、6 9 1 1 2 アンタゴニスト薬剤、2 1 5 8 アンタゴニスト薬剤、2 2 4 アンタゴニスト薬剤、6 1 5 アンタゴニスト薬剤、4 4 3 7 3 アンタゴニスト薬剤、9 5 4 3 1 アンタゴニスト薬剤、2 2 2 4 5 アンタゴニスト薬剤、2 3 8 7 アン

タゴニスト薬剤、16658アンタゴニスト薬剤、55054アンタゴニスト薬剤、16314アンタゴニスト薬剤、1613アンタゴニスト薬剤、1675アンタゴニスト薬剤、9569アンタゴニスト薬剤または13424アンタゴニスト薬剤が、被験体の処置のために使用され得る。適切な薬剤は、本明細書中に記載のスクリーニングアッセイに基づいて決定され得る。

【0178】

(治療的方法)

疼痛を改善し得る方法および組成物が、本明細書中に記載されている。特定の疼痛障害は、少なくとも部分的に遺伝子産物の過度のレベルによって、あるいは異常または過剰な活性を示す遺伝子産物の存在によってもたらされる。このように、このような遺伝子産物のレベルおよび／または活性の減少は、疼痛の改善をもたらす。遺伝子発現のレベルまたはタンパク質の活性の減少に関する技術は、以下に議論される。

10

【0179】

あるいは、特定の他の疼痛障害は、少なくとも一部、遺伝子発現のレベルの欠損もしくは減少、またはタンパク質の活性のレベルの減少によってもたらされる。このように、遺伝子の発現および／またはこのようなタンパク質の活性のレベルの増加は、疼痛の改善をもたらす。

【0180】

いくつかの場合において、疾患状態における遺伝子の上方調節は、疾患状態に対する応答において、その遺伝子産物に対する保護的な役割を反映する。このような遺伝子発現または遺伝子産物の活性の促進は、それが影響する保護的な効果を強固にする。いくつかの疼痛の状態は、このような保護的遺伝子の活性のレベルの異常に低い値に起因し得る。これらの場合において、また、遺伝子発現のレベルおよび／またはこのような遺伝子産物の活性のレベルの増加は、疼痛の改善をもたらす。標的遺伝子発現レベルまたは標的遺伝子産物活性レベルを増加させるための技術は本明細書中に議論される。

20

【0181】

従って、本発明の別の局面は、治療的目的での9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の発現あるいは9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性の調節方法に関する。従って、例示的な実施形態において、本発明の調節的な方法は、細胞に、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424あるいは細胞（例えば、内皮細胞または卵巣細胞）に関連し得る9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質活性の1つ以上の活性を調節する薬剤を接触させる工程を包含する。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、9

30

40

50

5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質活性を調節する薬剤は、本明細書中に記載されるような薬剤であり得、例えば、核酸またはタンパク質、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のタンパク質の天然に存在する標的分子（例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 もしくは 1 3 4 2 4 のリガンドまたは基質）、9 9 4 9 抗体、1 4 2 3 0 抗体、7 6 0 抗体、6 2 5 5 3 抗体、1 2 2 1 6 抗体、1 7 7 1 9 抗体、4 1 8 9 7 抗体、4 7 1 7 4 抗体、3 3 4 0 8 抗体、1 0 0 0 2 抗体、1 6 2 0 9 抗体、3 1 4 抗体、6 3 6 抗体、2 7 4 1 0 抗体、3 3 2 6 0 抗体、6 1 9 抗体、1 5 9 8 5 抗体、6 9 1 1 2 抗体、2 1 5 8 抗体、2 2 4 抗体、6 1 5 抗体、4 4 3 7 3 抗体、9 5 4 3 1 抗体、2 2 2 4 5 抗体、2 3 8 7 抗体、1 6 6 5 8 抗体、5 5 0 5 4 抗体、1 6 3 1 4 抗体、1 6 1 3 抗体、1 6 7 5 抗体、9 5 6 9 抗体 もしくは 1 3 4 2 4 抗体、9 9 4 9 アゴニスト、1 4 2 3 0 アゴニスト、7 6 0 アゴニスト、6 2 5 5 3 アゴニスト、1 2 2 1 6 アゴニスト、1 7 7 1 9 アゴニスト、4 1 8 9 7 アゴニスト、4 7 1 7 4 アゴニスト、3 3 4 0 8 アゴニスト、1 0 0 0 2 アゴニスト、1 6 2 0 9 アゴニスト、3 1 4 アゴニスト、6 3 6 アゴニスト、2 7 4 1 0 アゴニスト、3 3 2 6 0 アゴニスト、6 1 9 アゴニスト、1 5 9 8 5 アゴニスト、6 9 1 1 2 アゴニスト、2 1 5 8 アゴニスト、2 2 4 アゴニスト、6 1 5 アゴニスト、4 4 3 7 3 アゴニスト、9 5 4 3 1 アゴニスト、2 2 2 4 5 アゴニスト、2 3 8 7 アゴニスト、1 6 6 5 8 アゴニスト、5 5 0 5 4 アゴニスト、1 6 3 1 4 アゴニスト、1 6 1 3 アゴニスト、1 6 7 5 アゴニスト、9 5 6 9 アゴニスト もしくは 1 3 4 2 4 アゴニスト または 9 9 4 9 アンタゴニスト、1 4 2 3 0 アンタゴニスト、7 6 0 アンタゴニスト、6 2 5 5 3 アンタゴニスト、1 2 2 1 6 アンタゴニスト、1 7 7 1 9 アンタゴニスト、4 1 8 9 7 アンタゴニスト、4 7 1 7 4 アンタゴニスト、3 3 4 0 8 アンタゴニスト、1 0 0 0 2 アンタゴニスト、1 6 2 0 9 アンタゴニスト、3 1 4 アンタゴニスト、6 3 6 アンタゴニスト、2 7 4 1 0 アンタゴニスト、3 3 2 6 0 アンタゴニスト、6 1 9 アンタゴニスト、1 5 9 8 5 アンタゴニスト、6 9 1 1 2 アンタゴニスト、2 1 5 8 アンタゴニスト、2 2 4 アンタゴニスト、6 1 5 アンタゴニスト、4 4 3 7 3 アンタゴニスト、9 5 4 3 1 アンタゴニスト、2 2 2 4 5 アンタゴニスト、2 3 8 7 アンタゴニスト、1 6 6 5 8 アンタゴニスト、5 5 0 5 4 アンタゴニスト、1 6 3 1 4 アンタゴニスト、1 6 1 3 アンタゴニスト、1 6 7 5 アンタゴニスト、9 5 6 9 アンタゴニスト もしくは 1 3 4 2 4 アンタゴニスト、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 もしくは 1 3 4 2 4 のアゴニスト もしくは アンタゴニストのペプチド模倣物、または他の低分子である。一実施形態において、薬剤は 1 つ以上の 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の活性を刺激する。このような刺激薬剤の例として、活性な、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0

8タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質および細胞内に導入されている9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424をコードする核酸分子が挙げられる。別の実施形態において、薬剤は、1つ以上の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性を阻害する。このような阻害薬剤の例としては、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のアンチセンス核酸分子、抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体または抗13424抗体、および9949インヒビター、14230インヒビター、760インヒビター、62553インヒビター、12216インヒビター、17719インヒビター、41897インヒビター、47174インヒビター、33408インヒビター、10002インヒビター、16209インヒビター、314インヒビター、636インヒビター、27410インヒビター、33260インヒビター、619インヒビター、15985インヒビター、69112インヒビター、2158インヒビター、224インヒビター、615インヒビター、44373インヒビター、95431インヒビター、22245インヒビター、2387インヒビター、16658インヒビター、55054インヒビター、16314インヒビター、1613インヒビター、1675インヒビター、9569インヒビターまたは13424インヒビターが挙げられる。これらの調節方法は、インビトロで（例えば、細胞を薬剤と共に培養することによって）、あるいは、インビボで（例えば、被験体に薬剤を投与することによって）実行され得る。このように、本発明は、異常なまたは望まない9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質あるいは9949核酸分子、14230核酸分子、760核酸分子、62553核酸分子、12216核酸分子、1771

9 核酸分子、4 1 8 9 7 核酸分子、4 7 1 7 4 核酸分子、3 3 4 0 8 核酸分子、1 0 0 0 2 核酸分子、1 6 2 0 9 核酸分子、3 1 4 核酸分子、6 3 6 核酸分子、2 7 4 1 0 核酸分子、3 3 2 6 0 核酸分子、6 1 9 核酸分子、1 5 9 8 5 核酸分子、6 9 1 1 2 核酸分子、2 1 5 8 核酸分子、2 2 4 核酸分子、6 1 5 核酸分子、4 4 3 7 3 核酸分子、9 5 4 3 1 核酸分子、2 2 2 4 5 核酸分子、2 3 8 7 核酸分子、1 6 6 5 8 核酸分子、5 5 0 5 4 核酸分子、1 6 3 1 4 核酸分子、1 6 1 3 核酸分子、1 6 7 5 核酸分子、9 5 6 9 核酸分子または1 3 4 2 4 核酸分子の発現または活性によって特徴付けられる、疾患または障害を罹患する個体を処置する方法を提供する。一実施形態において、この方法は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 の発現または活性を調節（例えば、上方調節または下方調節）する薬剤（例えば、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイによって同定される薬剤）または薬剤の組み合わせの投与工程を包含する。別の実施形態において、この方法は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 が減少したか、異常であるかまたは望まない発現または活性の補償のための治療として、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 のタンパク質あるいは9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 の核酸分子の投与工程を包含する。

【0 1 8 2】

9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性または1 3 4 2 4 活性の刺激は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 が異常に下方調節される状況、および／または増加した9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性または1 3 4 2 4 活性が利益的な効果を有するようである状況において所望される。同様に、9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性

、41897活性、47174活性、33408活性、10002活性、16209活性、314活性、636活性、27410活性、33260活性、619活性、15985活性、69112活性、2158活性、224活性、615活性、44373活性、95431活性、22245活性、2387活性、16658活性、55054活性、16314活性、1613活性、1675活性、9569活性または13424活性の阻害は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424が異常に上方調節される状況および／あるいは減少した9949活性、14230活性、760活性、62553活性、12216活性、17719活性、41897活性、47174活性、33408活性、10002活性、16209活性、314活性、636活性、27410活性、33260活性、619活性、15985活性、69112活性、2158活性、224活性、615活性、44373活性、95431活性、22245活性、2387活性、16658活性、55054活性、16314活性、1613活性、1675活性、9569活性または13424活性が、利益的な効果を有するようである状況において所望される。

【0183】

(標的遺伝子の発現、合成、または活性を阻害する方法)

上記のように、疼痛または痛みのある障害に関与する遺伝子は、遺伝子活性のレベルの上昇を介して、このような障害を引き起こし得る。いくつかの場合において、このような上方調節は、疾患の状態に対する原因となる効果または悪化効果を有し得る。種々の技術が、このような遺伝子および／またはタンパク質の発現、合成、または活性を阻害するために使用され得る。

【0184】

例えば、上記のアッセイによって同定したもののような化合物は、阻害的活性を示し、本発明に従って使用され、疼痛を回復し得る。このような分子として、有機低分子、ペプチド、抗体など挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0185】

例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質に対する内因性のリガンドと競合する化合物が、投与され得る。リガンド結合した、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の量の得られた減少は、内皮細胞の生理学を調節する。この目的に対して特に有用であり得る化合物としては、例えば、可溶性タンパク質またはペプチド（例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質

、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の1つ以上の細胞外ドメインを含むペプチド、あるいはそれらの部分および／またはアナログ（例えば、Igテイル融合タンパク質のような可溶性融合タンパク質が挙げられる）が挙げられる。（Ig-テイル融合タンパク質の産生についての考察について、例えば、米国特許第5,116,964号を参照のこと）。あるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のレセプター部位に結合するが、タンパク質を活性化しない、リガンドアナログまたは抗体のような化合物（例えば、レセプター-リガンドアンタゴニスト）は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質活性を阻害するのに有効であり得る。

10

20

【0186】

さらに、9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子の発現を阻害するアンチセンス分子およびリボザイム分子もまた、本発明に従って、異常な、9949遺伝子活性、14230遺伝子活性、760遺伝子活性、62553遺伝子活性、12216遺伝子活性、17719遺伝子活性、41897遺伝子活性、47174遺伝子活性、33408遺伝子活性、10002遺伝子活性、16209遺伝子活性、314遺伝子活性、636遺伝子活性、27410遺伝子活性、33260遺伝子活性、619遺伝子活性、15985遺伝子活性、69112遺伝子活性、2158遺伝子活性、224遺伝子活性、615遺伝子活性、44373遺伝子活性、95431遺伝子活性、22245遺伝子活性、2387遺伝子活性、16658遺伝子活性、55054遺伝子活性、16314遺伝子活性、1613遺伝子活性、1675遺伝子活性、9569遺伝子活性または13424遺伝子活性を阻害するために使用され得る。なおさらに、3重らせん分子は、異常な、9949遺伝子活性、14230遺伝子活性、760遺伝子活性、62553遺伝子活性、12216遺伝子活性、17719遺伝子活性、41897遺伝子活性、47174遺伝子活性、33408遺伝子活性、10002遺伝子活性、16209遺伝子活性、314遺伝子活性、636遺伝子活性、27410遺伝子活性、33260遺伝子活性、619遺伝子活性、15985遺伝子活性、69112遺伝子活性、2158遺伝子活性、224遺伝子活性、615遺伝子活性、44373遺伝子活性、95431遺伝子活性、22245遺伝子活性、2387遺伝子活性、16658遺伝子活性、55054遺伝子活性、16314遺伝子活性、1613遺伝子活性、1675遺伝子活性、9569遺伝子活性または13424遺伝子活性を阻害する際に利用され得る。

30

40

【0187】

本発明の方法において使用されるアンチセンス核酸分子は、典型的に被験体に投与されるか、またはインサイチュで生成され、その結果、それらは、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、

50

17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質をコードする細胞mRNAおよび／またはゲノムDNAにハイブリダイズまたは結合し、それによってこれらのタンパク質の発現を阻害する（例えば、転写および／または翻訳を阻害することによって）。このハイブリダイゼーションは、安定な二重鎖を形成する従来のヌクレオチド相補性により得るか、あるいは、例えばDNA二重鎖と結合するアンチセンス核酸分子の場合、二重らせんの主溝における特異的相互作用を介し得る。本発明のアンチセンス核酸分子の投与経路の例は、組織部位での直接的な注射を含む。あるいは、アンチセンス核酸分子は、選択された細胞を標的とするように改変され得、次いで、全身に投与され得る。例えば、全身の投与に関して、アンチセンス分子は、調節され得、その結果、アンチセンス分子は、選択された細胞表面上に発現するレセプターまたは抗原に特異的に結合するように（例えば、アンチセンス核酸分子を細胞表面レセプターまたは抗原に結合するペプチドまたは抗体に結合することによって）改変され得る。アンチセンス核酸分子は、また、本明細書中に記載のベクターを使用して細胞に送達され得る。アンチセンス分子の十分な細胞内濃度を達成するために、アンチセンス核酸分子が、強力なp

o l I Iまたはp o l I I Iプロモーターのコントロールの制御下に配置される、ベクター構築物が好ましい。

【0188】

さらに別の実施形態において、本発明の方法において使用されるアンチセンス核酸分子は、 α -アノマー型核酸分子である。 α -アノマー型核酸分子は、相補的なRNAと特異的な二本鎖ハイブリッドを形成し、ここで、通常の β ユニットに反して、鎖は互いに平行になる（Gaultierら、(1987) *Nucleic Acids Res.* 15:6625-6641）。アンチセンス核酸分子はまた、2'-オ-メチルリボヌクレオチド（Inoueら、(1987) *Nucleic Acids Res.* 15:6131-6148）またはキメラRNA-DNAアナログ（Inoueら (1987) *FEBS Lett.* 215:327-330）を含み得る。

【0189】

なお別の実施形態において、本発明の方法に使用されるアンチセンス核酸は、リボザイムである。リボザイムは、これらのリボザイムが相補的領域を有する、一本鎖核酸（例えば、mRNA）を切断し得るリボヌクレアーゼ活性を有する触媒性RNA分子である。従って、リボザイム（例えば、ハンマーヘッドリボザイム（HaselhoffおよびGerlach (1988) *Nature* 334:585-591に記載される））は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のmRNA転写物を触媒的に切断するために使用されて、それによって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のmRNAの翻訳を阻害し得る。9949コード核酸、14230コード核酸、760コード核酸、62553コード核酸、12216コード核酸、17719コード核酸、41897コード核酸、47174コード核酸、33408コード核酸、10002コード核酸、16209コード核酸、314コー

ド核酸、636コード核酸、27410コード核酸、33260コード核酸、619コード核酸、15985コード核酸、69112コード核酸、2158コード核酸、224コード核酸、615コード核酸、44373コード核酸、95431コード核酸、22245コード核酸、2387コード核酸、16658コード核酸、55054コード核酸、16314コード核酸、1613コード核酸、1675コード核酸、9569コード核酸または13424コード核酸に対して特異性を有するリボザイムは、本明細書中に開示される9949 cDNA、14230 cDNA、760 cDNA、62553 cDNA、12216 cDNA、17719 cDNA、41897 cDNA、47174 cDNA、33408 cDNA、10002 cDNA、16209 cDNA、314 cDNA、636 cDNA、27410 cDNA、33260 cDNA、619 cDNA、15985 cDNA、69112 cDNA、2158 cDNA、224 cDNA、615 cDNA、44373 cDNA、95431 cDNA、22245 cDNA、2387 cDNA、16658 cDNA、55054 cDNA、16314 cDNA、1613 cDNA、1675 cDNA、9569 cDNAまたは13424 cDNA（すなわち、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61または配列番号63）のヌクレオチド配列に基づいて設計され得る。例えば、Tetrahymena L-19 IVS RNAの誘導体は、活性部位のヌクレオチド配列が、9949コードmRNA、14230コードmRNA、760コードmRNA、62553コードmRNA、12216コードmRNA、17719コードmRNA、41897コードmRNA、47174コードmRNA、33408コードmRNA、10002コードmRNA、16209コードmRNA、314コードmRNA、636コードmRNA、27410コードmRNA、33260コードmRNA、619コードmRNA、15985コードmRNA、69112コードmRNA、2158コードmRNA、224コードmRNA、615コードmRNA、44373コードmRNA、95431コードmRNA、22245コードmRNA、2387コードmRNA、16658コードmRNA、55054コードmRNA、16314コードmRNA、1613コードmRNA、1675コードmRNA、9569コードmRNAまたは13424コードmRNA中の切断されるべきヌクレオチド配列に対して相補的であるように構築され得る（例えば、Cechら、米国特許第4,987,071号；およびCechら、米国特許第5,116,742号を参照のこと）。あるいは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のmRNAを使用して、RNA分子のプールから特異的なリボヌクレアーゼ活性を有する触媒性RNAを選択し得る（例えば、Bartel, D. および Szostak, J. W. (1993) Science 261:1411-1418を参照のこと）。

【0190】

9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子の発現はまた、標的細胞中で9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12

2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子または1 3 4 2 4 遺伝子の転写を阻害する三重ヘリックス構造を形成するように、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 の調節領域（例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 のプロモーターおよび／またはエンハンサー）に相補的なヌクレオチド配列を標的化することによって阻害され得る（例えば、Helene, C. (1991) *Anticancer Drug Des.* 6 (6): 569-84; Helene, C. ら (1992) *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 660: 27-36; および Maher, L. J. (1992) *Bioassays* 14 (12): 807-15 を参照のこと）。

【0191】

9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質に特異的であり、かつその活性を妨害する抗体もまた、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 のタンパク質機能を調節または阻害するために使用され得る。このような抗体は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 のタンパク質自体、あるいはこのタンパク質の部分に対応するペプチドに対して、本明細書中に記載される標準的技術を使用して作製され得る。このような抗体としては、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、Fab フラグメント、単鎖抗体、またはキメラ抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0192】

標的遺伝子タンパク質が細胞内に存在し、かつ全抗体が使用される例において、内部移行 (internalizing) 抗体が好ましくあり得る。リポフェクチンリポソームは、標的エピトープに結合する抗体または Fab 領域のフラグメントを細胞内に送達するために使用され得る。抗体のフラグメントが使用される場合、標的タンパク質の結合ドメ

インに結合する最小の阻害性フラグメントが、好ましい。例えば、標的遺伝子タンパク質に結合する抗体の可変領域のドメインに対応するアミノ酸配列を有するペプチドが使用され得る。このようなペプチドは、当該分野で周知の方法を使用して、化学的に合成され得るかまたは組換えDNA技術を介して産生され得る（例えば、Creighton（1983）、前出；およびSambrookら、（1989）前出に記載される）。細胞内標的遺伝子エピトープに結合する単鎖中和抗体もまた、投与され得る。このような単鎖抗体は、例えば、Marascoら、（1993）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:7889-7893に記載されるような技術を利用することにより、例えば、標的細胞集団内で単鎖抗体をコードするヌクレオチド配列を発現させることによって、投与され得る。

10

【0193】

いくつかの例において、標的遺伝子タンパク質は、細胞外タンパク質であるか、または膜貫通タンパク質（例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質）である。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の1つ以上の細胞外ドメインに特異的であり、かつその活性を妨害する抗体は、障害の処置に特に有用である。このような抗体は、特に効率的である。なぜなら、これらは、血流から直接的に標的ドメインにアクセスし得るからである。ペプチド投与に適切な、以下に記載される任意の投与技術が、阻害性標的遺伝子抗体をそれらの作用部位に効率的に投与するために利用され得る。

20

30

【0194】

（標的遺伝子活性を回復または増強させる方法）

疼痛を生じる遺伝子は、疼痛または痛みのある障害の状況内で過小発現され得る。あるいは、このような遺伝子のタンパク質産物の活性は、低下され得、疼痛の発症を導く。このような遺伝子発現のダウンレギュレーションまたはタンパク質活性の低下は、疾患状態に対する原因となる効果または悪化効果を有し得る。

【0195】

いくつかの場合、疾患状態においてアップレギュレートされる遺伝子は、保護効果を発揮し得る。種々の技術が、疼痛状態に応じて保護効果を発揮する、遺伝子および／またはタンパク質の発現、合成、または活性を増大させるために用いられ得る。

40

【0196】

この節に記載されるものは、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性のレベルを、疼痛が改善されるレベルまで、増大させ得る方法である。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、1

50

6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の活性のレベルは、例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子発現のレベルを増加させるか、または存在する活性な9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質のレベルを増加させることのいずれかによって、増加され得る。

【0 1 9 7】

例えば、9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質は、疼痛を改善するのに十分なレベルで、このような症状を示す患者に投与され得る。以下で議論される技術のいずれかが、このような投与のために用いられ得る。当業者は、以下に記載されるような技術を利用して、9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質の有効な、非毒性用量の濃度を決定する方法を容易に知る。

【0 1 9 8】

さらに、9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質をコードするRNA配列は、疼痛を示す患者に、疼痛が改善されるような9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、

1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質のレベルを生じるのに十分な濃度で、直接投与され得る。化合物の細胞内投与を達成する以下に記載される技術（例えば、リボソーム投与）のいずれかは、このようなRNA分子の投与のために用いられ得る。RNA分子は、例えば、本明細書中に記載されるような組換え技術により作製され得る。

10

【0 1 9 9】

さらに、被験体は、遺伝子置換治療により処置され得る。9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の機能を有する、正常な9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質の産生を指向する、9 9 4 9遺伝子、1 4 2 3 0遺伝子、7 6 0遺伝子、6 2 5 5 3遺伝子、1 2 2 1 6遺伝子、1 7 7 1 9遺伝子、4 1 8 9 7遺伝子、4 7 1 7 4遺伝子、3 3 4 0 8遺伝子、1 0 0 0 2遺伝子、1 6 2 0 9遺伝子、3 1 4遺伝子、6 3 6遺伝子、2 7 4 1 0遺伝子、3 3 2 6 0遺伝子、6 1 9遺伝子、1 5 9 8 5遺伝子、6 9 1 1 2遺伝子、2 1 5 8遺伝子、2 2 4遺伝子、6 1 5遺伝子、4 4 3 7 3遺伝子、9 5 4 3 1遺伝子、2 2 2 4 5遺伝子、2 3 8 7遺伝子、1 6 6 5 8遺伝子、5 5 0 5 4遺伝子、1 6 3 1 4遺伝子、1 6 1 3遺伝子、1 6 7 5遺伝子、9 5 6 9遺伝子または1 3 4 2 4遺伝子、あるいはその一部の1以上のコピーは、DNAを細胞へと導入する他の粒子（例えば、リボソーム）に加えて、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、およびレトロウイルスベクターを含むが、これらに限定されないベクターを用いて、細胞へと挿入され得る。さらに、上記のような技術は、ヒト細胞への、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の遺伝子配列の導入のために用いられ得る。

20

30

40

【0 2 0 0】

次いで、細胞、好ましくは、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の発現遺伝子配列を含む自系の細胞は、疼痛の改善を可能にする位置で被験体へと導入または再導入され得る。このような細胞置換技術は、例えば、遺伝子産物が分泌された細胞外遺伝子産物である場合、好ましくあり得る。

50

【0201】

(薬学的組成物)

本発明の別の局面は、疾患に罹患した被験体を処置するための方法に関する。これらの方法は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の発現または活性を調節する因子（例えば、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイにより同定される因子）、またはこのような因子の組み合わせを、被験体に投与する工程を包含する。別の実施形態では、この方法は、低下した、異常な、または望ましくない、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の発現または活性を補償するための治療として、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質または核酸分子を、被験体に投与する工程を包含する。

【0202】

9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性の刺激は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424が異常にダウンレギュレートされる状況、および／または増加した9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性が有益な効果を有する可能性のある状況において所望される。同様に、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性の阻害は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424が異常にアップレギュレートされる状況、および／または減少した9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2

3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9、または 1 3 4 2 4 活性が有益な効果を有する可能性のある状況において、所望される。

【0 2 0 3】

9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9、または 1 3 4 2 4 活性を調節する因子は、被験体への投与に適切な薬学的組成物を用いて被験体に投与され得る。このような組成物は、典型的には因子（例えば、核酸分子、タンパク質または抗体）および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬剤投与に適合可能な溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などのいずれかおよび全てを含むことが意図される。このような媒体及び因子の、薬学的に活性化物質のための使用は、当該分野において周知である。任意の慣用的な媒体または因子が活性化化合物に適合し得ない場合を除いて、組成物におけるこれらの使用が企図される。補充される活性化化合物はまた、組成物中に組み込まれ得る。

10

【0 2 0 4】

本発明の治療法において使用される薬学的組成物は、その意図される投与経路に適合性であるように処方される。投与経路の例としては、非経口投与（例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与）、経口投与（例えば、吸入投与）、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与、および直腸投与が挙げられる。非経口適用、皮内適用または皮下適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤（例えば、注入水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒）；抗菌剤（例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン）；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム）；キレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸）；緩衝液（例えば、酢酸、クエン酸またはリン酸）および張性の調整のための因子（例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース）。pHは、酸または塩基（例えば、塩酸または水酸化ナトリウム）で調整され得る。非経口調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、ディスポーサブルシリンジまたは複数用量のバイアル中に封入され得る。

20

30

【0 2 0 5】

注入可能な用途に適切な薬学的組成物としては、滅菌水溶液（水溶性の場合）または滅菌水性分散物、および滅菌注入可能な溶液もしくは分散物の即時調製のための滅菌粉末が挙げられる。静脈内投与について、適切なキャリアとしては、生理学的生理食塩水、静菌水、Cremophor ELTM（BASF, Parsippany, NJ）またはリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）が挙げられる。全ての場合において、組成物は滅菌されていなければならない、そして容易な注射可能性が存在する程度に流体であるべきである。組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならない、そして、細菌および真菌のような微生物の夾雑作用に対して保護されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの適切な混合物を含む、溶媒または分散媒体であり得る。適切な流動性が、例えば、コーティング（例えば、レシチン）の使用によって、分散物の場合に必要とされる粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。微生物の作用からの保護は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなど）によって達成され得る。多くの場合において、等張剤（例えば、糖）、ポリアルコール（例えば、マンニトール、ソルビトール）および塩化ナトリウムを組成物中に含むことが、好ましい。注入可能な組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させる因子（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を組成物中に含ませることによってもたらされ得る。

40

50

【0206】

滅菌注入可能な溶液は、上記で列挙した成分の1つまたは組合わせとともに、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する因子（例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424タンパク質のフラグメントまたは抗9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424抗体）を適切な溶媒中に必要とされる量で組み込み、必要ならば、続いて濾過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散物は、基本分散媒体および上記で列挙された成分から必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中に活性化化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注入可能な溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これにより、予め滅菌濾過したその溶液から活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を得る。

10

20

【0207】

経口組成物は、一般的に、不活性希釈剤または食用キャリアを含む。これらは、ゼラチンカプセルに封入され得るか、または錠剤へ圧縮され得る。経口治療投与の目的のために、この活性化化合物は、賦形剤とともに組み込まれ得、そして錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用され得る。経口組成物はまた、マウスウォッシュ（mouthwash）としての使用のために流体キャリアを使用して調製され得、ここで、この流体キャリア中のこの化合物は、経口的に適用され、そして素早く動かされ（swish）、そして吐き出されるか、または飲み込まれる。薬学的に適合性の結合剤、および／またはアジュバント材料が、この組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などが、以下のいずれかの成分または同様の性質を有する化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、Primogel、またはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはSterotes）；潤滑剤（glidant）（例えば、コロイド状二酸化ケイ素）；甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）；あるいは香味剤（例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー）。

30

【0208】

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

40

【0209】

全身的投与はまた、経粘膜手段または経皮手段により得る。経粘膜投与または経皮投与について、浸透されるバリアに対して適切な浸透剤が、処方において使用される。このような浸透剤は、一般的に、当該分野で公知であり、そして、例えば、経粘膜投与としては、界面活性剤、胆汁酸塩、およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用を通じて達成され得る。経皮投与については、この活性化化合物は、当該分野で一般的に公知である軟膏（ointment）、軟膏（salve）、ゲル、またはクリーム剤へ処方される。

50

【0210】

9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する因子はまた、直腸送達のための坐剤の形態（例えば、ココアバターおよび他のグリセリドのような従来の坐剤基剤と共に）または保持浣腸の形態で調製され得る。

【0211】

1つの実施形態において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する因子は、身体からの迅速な排出に対してこの化合物を保護するキャリアを用いて調製され（例えば、制御放出処方物）、これには、移植片およびマイクロカプセル化された送達系が挙げられる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸のような、生分解性、生体適合性ポリマーが使用され得る。このような処方物の調製のための方法は、当業者には明らかである。これらの材料はまた、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. からの販売によって入手され得る。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を有する、感染細胞へ標的化されるリポソームを含む）がまた、薬学的に受容可能なキャリアとして使用され得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されるような、当業者に公知の方法に従って調製され得る。

【0212】

投与の容易さおよび投薬の均一性のために、投薬単位形態で、経口組成物または非経口組成物を処方することが、特に有益である。本明細書で使用される投薬単位形態は、処置される被験体のための単位投薬量として適切な、物理的に別の単位をいい；各単位は、必要とされる薬学的キャリアと共に、所望の治療的効果を生じるように計算された所定量の活性化化合物を含む。本発明の投薬単位形態についての詳細は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する因子の固有の特性、および達成される特定の治療効果、ならびに被験体の処置のためのこのような因子を調合する当該分野に固有の制限によって、そしてこれらに直接依存して、決定される。

【0213】

このような因子の毒性および治療効力は、例えば、LD50（集団の50%に致死的な量）およびED50（集団の50%において治療的に有効な量）を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性と治療効果との間での用量比は、治療指数であり、そしてこれは、LD50/ED50比として表され得る。大きな治療指数を示す因子が好ましい。毒性の副作用を示す因子が使用され得るが、治療は、感染していない細胞に対する可能性のある損傷を最少にし、それによって副作用が減少するように、患部組織の部位に対してそのような因子を標的化する送達システムを設計するように、行われるべきである。

【0214】

細胞培養アッセイおよび動物実験から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量の範囲を処方する際に使用され得る。このような9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、1

6209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424調節因子の投与量は、好ましくは、わずかな毒性を有するかまたは毒性を全く有さないでED50を含む、循環している濃度の範囲内である。投与量は、使用される投与量形態および利用される投与の経路に依存して、この範囲内で変化し得る。本発明の治療方法において使用される任意の因子については、治療有効用量は、細胞培養アッセイから最初に概算され得る。用量は、細胞培養物中で決定されるような、IC50（すなわち、症状の最大の半分の抑制を達成する試験化合物の濃度）を含む、循環している血漿濃度の範囲を達成するように、動物モデルにおいて処方し得る。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用され得る。血漿中でのレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

10

【0215】

本明細書中に規定されるように、タンパク質またはポリペプチドの治療有効量（すなわち、有効投薬量）は、約0.001～30mg/kg体重まで、好ましくは約0.01～25mg/kg体重まで、より好ましくは約0.1～20mg/kg体重まで、およびさらにより好ましくは約1～10mg/kgまで、2～9mg/kgまで、3～8mg/kgまで、4～7mg/kgまで、または5～6mg/kg体重の範囲である。疾患または障害の重篤度、事前の処置、被験体の一般的な健康状態および／もしくは年齢、ならびに他の疾患の存在を含むがこれらに限定されない特定の要因が、被験体を効果的に処置するために必要とされる投与量に影響を与え得ることが、当業者に明らかである。さらに、治療有効量のタンパク質、ポリペプチドまたは抗体での被験体の処置は、単回の処置を含み得るか、または好ましくは、一連の処置を含み得る。

20

【0216】

好ましい例においては、被験体は、約0.1～20mg/kg体重の範囲の抗体、タンパク質またはポリペプチドを用いて、約1～10週間の間、好ましくは2～8週間の間、より好ましくは約3～7週間の間、およびさらにより好ましくは約4、5、または6週間の間、1週間に1回、処置される。処置のために使用される抗体、タンパク質またはポリペプチドの有効投与量が、特定の処置の経過にわたって増大し得るかまたは減少し得ることもまた、明らかである。投与量の変化が生じ得、そして本明細書中に記載されているような診断アッセイの結果から明白となる。

30

【0217】

本発明は、発現または活性を調節する因子を含む。因子は、例えば、低分子であり得る。例えば、このような低分子としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：ペプチド、ペプチド模倣物、アミノ酸、アミノ酸アナログ、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチドアナログ、ヌクレオチド、ヌクレオチドアナログ、約10,000g/モル未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物（すなわち、ヘテロ有機化合物および有機金属化合物を含む）、約5,000g/モル未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、約1,000g/モル未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、約500g/モル未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、ならびにこのような化合物の塩、エステル、および薬学的に受容可能な他の形態。低分子因子の適切な用量が当該分野の医師、獣医師または研究者の知識内の多くの要因に依存することが、理解される。低分子の用量は、例えば、処置される被験体またはサンプルの正体、サイズおよび状態に依存して、適用可能な場合、この組成物が投与される経路、およびこの低分子が有していることを実施者が所望する、本発明の核酸またはポリペプチドに対する効果にさらに依存して、変化する。

40

【0218】

代表的な用量は、被験体またはサンプル重量1kgあたりmgまたはμgの量の低分子を含む（例えば、約1μg/kg～約500mg/kg、約100μg/kg～約5mg/kg、または約1μg/kg～約50mg/kg）。低分子の適切な用量は、調節され

50

るべき発現または活性に対するこの低分子の効力に依存することがさらに理解される。このような適切な用量は、本明細書中で記載されるアッセイを使用して、決定され得る。これらの低分子の1つ以上が、本発明のポリペプチドまたは核酸の発現または活性を調節するために、動物（例えば、ヒト）に投与される場合、医師、獣医または研究者は、例えば、初めに比較的低い用量を処方し、続いて、適切な応答が得られるまで、この用量を増加し得る。さらに、任意の特定の動物被験体についての特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、被験体の年齢、体重、身体全体の健康状態、性別および食餌、投与時間、投与経路、排泄速度、任意の薬物の組合せ、ならびに調節されるべき発現または活性の程度を含む種々の因子に依存することが、理解される。

【0219】

さらに、抗体（またはそのフラグメント）が、治療的部分（例えば、細胞毒、治療剤または放射性金属イオン）に結合体化され得る。細胞毒または細胞毒性剤としては、細胞に対して有害な任意の因子が挙げられる。例としては、タキソール、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド、ビンクリスチン、ビンブラスチン、コルヒチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトキサントロン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、プロプラノロールおよびプロマイシン、ならびにそれらのアナログまたはホモログが挙げられる。治療剤としては、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロランブシル、メルファラン、カルムスチン（BSNU）およびロムスチン（CCNU）、シクロソスファミド（cyclophosphamide）、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、ならびにcis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン）、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン（以前は、ダウノマイシン）およびドキソルビシン）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（以前は、アクチノマイシン）、ブレオマイシン、ミトラマイシンおよびアントラマイシン（AMC））、ならびに抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

本発明の結合体は、所定の生物学的応答を調節するために使用され得、薬物部分は、古典的な化学療法剤に限定されると解釈されるべきではない。例えば、薬物部分は、所望の生物学的活性を有するタンパク質またはポリペプチドであり得る。このようなタンパク質としては、例えば、毒素（例えば、アブリン、リシンA、シュードモナス体外毒素またはジフテリア毒素）；タンパク質（例えば、腫瘍壊死因子、 α インターフェロン、 β インターフェロン、神経成長因子、血小板由来増殖因子、組織プラスミノゲンアクチベータ；または生物学的応答調節因子（例えば、リンホカイン、インターロイキン-1（「IL-1」）、インターロイキン-2（「IL-2」）、インターロイキン-6（「IL-6」）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（「GM-CSF」）、顆粒球コロニー刺激因子（「G-CSF」）、または他の増殖因子））が挙げられ得る。

【0221】

このような治療的部分を抗体に結合体化するための技術は、周知である。例えば、Arnonら、*「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」*, Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeldら（編）, pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstromら、*「Antibodies For Drug Delivery」*, Controlled Drug Delivery (第2版), Robinsonら（編）, pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987)；Thorpe, *「Antibody Carriers Of Cytotoxic*

10

20

30

40

50

Agents In Cancer Therapy: A Review」, Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pincheraら(編), pp. 475-506 (1985); 「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radio labeled Antibody In Cancer Therapy」, Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwinら(編), pp. 303-16 (Academic Press 1985), および Thorpeら、 「The Preparatio 10
n And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates」, Immunol. Rev., 62: 119-58 (1982) を参照のこと。あるいは、抗体は、米国特許第4, 676, 980号 (Segal) により記載されるように、第2の抗体と結合体化して、抗体ヘテロ結合体を形成し得る。

【0222】

本発明の方法において使用される核酸分子は、ベクターに挿入され、遺伝子治療ベクターとして使用され得る。遺伝子治療ベクターは、例えば、静脈注射、局所投与 (米国特許第5, 328, 470号を参照のこと) または定位注射 (例えば、Chenら、(1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 3054-3057を参照のこと) によって、被験体に送達され得る。遺伝子治療ベクターの薬学的調製物は、受容 20
可能な希釈剤中に遺伝子治療ベクターを含み得るか、または遺伝子送達ビヒクルが埋め込まれる徐放マトリクスを含み得る。あるいは、完全な遺伝子送達ベクター (例えば、レトロウイルスベクター) が組換え細胞からインタクトで産生され得る場合、薬学的調製物は、遺伝子送達系を産生する1つ以上の細胞を含み得る。

【0223】

(薬理ゲノム学 (pharmacogenomics))

本発明の治療方法と共に、薬理ゲノム学 (すなわち、被験体の遺伝子型とこの被験体の外来化合物または薬物に対する応答との間の関係の研究) が、考慮され得る。治療剤の代謝における差異は、薬理学的に活性な薬物の用量と血液濃度との間の関係を変更することにより、重篤な毒性または治療の失敗をもたらし得る。従って、医師または臨床医は、9 30
949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する薬剤を投与するか否かを決定する際、ならびに9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424活性を調節する薬剤を用いる処置の投薬量およ 40
び/または治療レジメンを変更する際に、関連の薬理ゲノム学研究において得られた知識を適用することを考慮し得る。

【0224】

薬理ゲノム学は、変更された薬物の性質および罹患した個人における異常な作用に起因する、薬物に対する応答における臨床学的に有意な遺伝的変異を扱う。例えば、Eich 50
elbaum, M. ら、(1996) Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 23 (10-11): 983-985 および Linder, M. W. ら、(1997) Clin. Chem. 43 (2): 254-266 を参照のこと。一般に、2つの型の薬理遺伝子学状態が、区別され得る。薬物が身体に作用する様式を変更する単一因子 (変更された薬物作用) として伝達される遺伝的状态、または身体が薬物に作用する様式

を変更する単一因子（変更された薬物代謝）として伝達される遺伝的状态。これらの薬理遺伝子学状態は、稀な遺伝子欠損としてかまたは天然に存在する多型としてかの、いずれかとして生じ得る。例えば、グルコース-6-ホスフェートアミノペプチダーゼ欠損（G6PD）は、一般的な遺伝性酵素病であり、ここで、主な臨床学的合併症は、酸化薬剤（抗マラリア薬、スルホンアミド、鎮痛薬、ニトロフラン）の摂取およびソラマメの消費後の溶血である。

【0225】

「ゲノムワイドアソシエーション（genome-wide association）」として知られている、薬物応答を予測する遺伝子を同定するための、1つの薬理ゲノム学アプローチは、すでに知られている遺伝子関連マーカー（例えば、「二座対立」遺伝子マーカーマップ（これは、ヒトゲノム上の60,000~100,000の多型または可変性部位からなり、これらの各々が、2つの改変体を有する））からなるヒトゲノムの高解像度マップに、主に依存する。このような高解像度遺伝子マップは、特定の観察された薬物応答または副作用に関連したマーカーを同定するために、第II期/第III期の薬物試験に参加した統計学的に有意な数の患者の各々のゲノムのマップと比較され得る。あるいは、このような高解像度マップは、ヒトゲノムにおいて、数千万の公知の単一ヌクレオチド多型（SNP）の組み合わせから生じ得る。本明細書中で使用される場合、「SNP」は、DNAのストレッチにおいて、単一ヌクレオチド塩基において生じる一般的な変更である。例えば、SNPは、DNAの1000塩基毎に1回起き得る。SNPは、疾患プロセスに関与し得るが、大部分は、疾患に関連しないかもしれない。このようなSNPの存在に基づく遺伝子マップが与えられると、個体は、個々のゲノム中の、SNPの特定のパターンに依存して、遺伝子のカテゴリーに分類され得る。このような様式において、処置レジメンは、このような遺伝学的に類似の個体の間で共通であり得る形質を考慮して、遺伝学的に類似の個体の群に対して調整され得る。

【0226】

あるいは、「候補遺伝子アプローチ」と称される方法は、薬物応答を予見する遺伝子を同定するために利用され得る。この方法によれば、薬物標的をコードする遺伝子が既知である場合（例えば、本発明の方法において使用される9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569、または13424タンパク質）、その遺伝子のすべての共通の改変体は、集団中で完全に容易に同定され得、そして別のバージョンに対して遺伝子の1つのバージョンを有することが、特定の薬物応答に関連するか否かが決定され得る。

【0227】

例示の実施形態として、薬物代謝酵素の活性は、薬物作用の強度および持続時間の両方の主要な決定要因である。薬物代謝酵素（例えば、N-アセチルトランスフェラーゼ2（NAT2）およびシトクロームP450酵素（CYP2D6およびCYP2C19））の遺伝子多型の発見は、薬物の標準的および安全用量を摂取した後、なぜ特定の患者が期待された薬物効果を得ないか、または過大な薬物応答および重篤な毒性を示すかに関する説明を提供した。これらの多型は、集団において、2つの表現型（拡張代謝型（EM）および低減代謝型（PM））で発現される。PMの罹患率は、異なる集団の間で異なる。例えば、CYP2D6をコードする遺伝子は高度に多型であり、そしてPM中にいくつかの変異が同定され、これらはすべて機能的CYP2D6の不在に至る。CYP2D6およびCYP2C19の低減代謝型は、極めて頻繁に、それらが標準的用量を受けるとき、過大な薬物応答および副作用を経験する。代謝産物が活性な治療部分である場合、PMは、そのCYP2D6形成代謝産物モルヒネによって媒介されるコデインの鎮痛効果について示されるように、治療応答を示さない。他の極端なもの（extreme）は、標準的な用量に応答しない、いわゆる超迅速代謝者（ultra-rapid metabolize

r)である。近年、超迅速代謝の分子的な基礎がCYP2D6遺伝子増幅に起因することが同定されている。

【0228】

あるいは、「遺伝子発現プロファイリング」と呼ばれる方法を利用して、薬物応答を予測する遺伝子を同定し得る。例えば、薬物（例えば、本発明の方法において使用される、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の分子、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の調節因子）が投与された動物の遺伝子発現は、毒性に関連する遺伝子経路がオンになっているか否かの指標を与え得る。

10

【0229】

上記の薬理ゲノミクスアプローチの1より多くから作成された情報を用いて、被験体の予防処置または治療処置に適切な投薬量および処置レジメンを決定し得る。この知識は、投与または薬物の選択に適用される場合、有害な反応または治療の失敗を回避し得、従って、疼痛または有通性障害（例えば、片頭痛）に罹患した被験体を、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の活性を調節する薬剤を用いて処置する場合に、治療効率または予防効率を高め得る。

20

【0230】

（本発明の方法において用いられる、組換え発現ベクターおよび宿主細胞）

本発明の方法（例えば、本明細書中に記載されるスクリーニングアッセイ）は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質（またはその一部分）をコードする核酸を含むベクター（好ましくは、発現ベクター）の使用を含む。本明細書中で使用される場合、用語「ベクター」とは、連結された別の核酸を輸送し得る核酸分子をいう。1つの型のベクターは、「プラスミド」であり、プラスミドとは、さらなるDNAセグメントが連結され得る、環状2本鎖DNAループをいう。別の型のベクターは、ウイルスベクターであり、ここで、さらなるDNAセグメントは、ウイルスゲノムに連結され得る。特定のベクターは、導入される宿主細胞中で自律複製し得る（例えば、細菌ベクターは、細菌の複製起点およびエピソーム性哺乳動物ベクターを有する）。他のベクター（例えば、非エピソーム性哺乳動物ベクター）は、宿主細胞への導入の際に宿主細胞のゲノム中に組み込まれ、それにより、宿主ゲノムと共に複製される。さらに、特定のベクターは、作動可能に連結された遺伝子の発現を指向し得る。このようなベクターは、本明細書中で、「発現ベクター」と呼ばれる。一般に、組換えDNA技術において有用な発現ベクターは、しばしば、プラスミドの形態である。本明細書中では、「プラスミド」および「ベクター」は、交換可能に使用され得る。なぜなら、プラスミドは、最も一般に用いられる形態のベクターであるからである。しかし、本発明は、同等の機能を果たす、このような他の形態の発現ベクター（例えば、ウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルスおよ

30

40

50

びアデノ随伴ウイルス))を包含することを意図する。

【0231】

本発明の方法において使用されるべき組換え発現ベクターは、宿主細胞中での核酸の発現に適切な形態の本発明の核酸を含む。このことは、この組換え発現ベクターが、発現に使用されるべき宿主細胞に基づいて選択され、発現されるべき核酸配列に作動可能に連結される、1以上の調節配列を含むことを意味する。組換え発現ベクターにおいては、「作動可能に連結される」は、目的のヌクレオチド配列が、このヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で（例えば、インビトロ転写／翻訳系において、またはこのベクターが宿主細胞に導入される場合は宿主細胞において）、調節配列に連結されることを意味することを意図する。用語「調節配列」は、プロモーター、エンハンサーおよび他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を包含することを意図する。このような調節配列は、例えば、Goeddel (1990) Methods Enzymol. 185 : 3-7に記載される。調節配列としては、多くの種類の宿主細胞におけるヌクレオチド配列の構成的発現を指向する調節配列、および特定の宿主細胞のみにおけるヌクレオチド配列の発現を指向する調節配列（例えば、組織特異的調節配列）が挙げられる。発現ベクターの設計が、形質転換されるべき宿主細胞、所望のタンパク質発現レベルなどのような因子に依存し得ることは、当業者によって認識される。本発明の発現ベクターは、宿主細胞へと導入されて、それにより、本明細書中に記載されるような核酸によってコードされる、タンパク質またはペプチド（融合タンパク質または融合ペプチドが挙げられる）（例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の変異形態、融合タンパク質など）を生成し得る。

【0232】

本発明の方法において使用されるべき組換え発現ベクターは、原核生物細胞または真核生物細胞における、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の発現のために設計され得る。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質は、細菌細胞（例えば、E. coli）、昆虫細胞（バキュロウイルス発現ベクターを用いて）、酵母細胞、または哺乳動物細胞において発現され得る。適切な宿主細胞は、Goeddel (1990) 前出にさらに考察される。あるいは、組換え発現ベクターは、例えば、T7プロモーター調節配列およびT7ポリメラーゼを用いて、インビトロで転写および翻訳され得る。

【0233】

原核生物におけるタンパク質の発現は、最も頻繁には、E. coliにおいて、融合タンパク質または非融合タンパク質のいずれかの発現を指向する、構成的プロモーターまたは誘導性プロモーターを含むベクターを用いて実施される。融合ベクターは、多数のアミノ酸を、そこでコードされるタンパク質に、通常は組換えタンパク質のアミノ末端側に

付加する。このような融合ベクターは代表的に、以下の3つの目的を果たす：1) 組換えタンパク質の発現を増加させること；2) 組換えタンパク質の溶解度を増加させること；および3) アフィニティー精製におけるリガンドとして作用することにより、組換えタンパク質の精製を補助すること。しばしば、融合発現ベクターでは、タンパク質分解切断部位は、融合部分の連結部に導入され、そしてこの組換えタンパク質は、融合タンパク質の精製後の融合部分からの組換えタンパク質の分離を可能にする。このような酵素およびそれらの同族の認識配列としては、第Xa因子、トロンビンおよびエンテロキナーゼが挙げられる。代表的融合体発現ベクターとしては、pGEX (Pharmacia Biotech Inc; Smith, D. B. および Johnson, K. S. (1988) Gene 67:31-40)、pMAL (New England Biolabs, Beverly, MA) ならびに pRIT5 (Pharmacia, Piscataway, NJ) (これらは、それぞれ、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST)、マルトース結合部位、またはプロテインAを、標的組換えタンパク質に融合する) が挙げられる。

【0234】

精製された融合タンパク質は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の活性のアッセイ (例えば、以下に詳細に記載される、直接的アッセイもしくは競合アッセイ) において、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424のタンパク質に特異的な抗体を生成するために、利用され得る。好ましい実施形態では、本発明のレトロウイルス発現ベクターにおいて発現される、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の融合タンパク質は、骨髓細胞を感染させるために利用され得、その後、この骨髓細胞は、照射されたレシピエントに移植される。次いで、被験体レシピエントの病理が、十分な時間 (例えば、6週間) の経過後に調べられる。

【0235】

別の実施形態では、本発明の核酸は、哺乳動物発現ベクターを用いて、哺乳動物細胞において発現される。哺乳動物発現ベクターの例としては、pCDM8 (Seed, B. (1987) Nature 329:840) および pMT2PC (Kaufmanら (1987) EMBO J. 6:187-195) が挙げられる。哺乳動物細胞において用いられる場合、発現ベクターの制御機能にはしばしば、ウイルス調節エレメントが提供される。例えば、通常用いられるプロモーターは、ポリオーマ、アデノウイルス2、サイトメガロウイルスおよびシミアンウイルス40から誘導される。原核生物細胞および真核生物細胞の両方に関して、他の適切な発現系については、Sambrook, J. ら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989の第16章および第17章を参照のこと。

【0236】

別の実施形態では、組換え哺乳動物発現ベクターは、特定の細胞型において優先的に、

核酸の発現を指向し得る（例えば、組織特異的調節エレメントを用いて、この核酸は発現される）。

【0237】

本発明の方法は、発現ベクター中にアンチセンス方向でクローニングされた本発明のDNA分子を含む組換え発現ベクターをさらに使用し得る。すなわち、このDNA分子は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のmRNAに対してアンチセンスであるRNA分子の発現を（DNA分子の転写によって）可能にする様式で、調節配列に作動可能に連結される。種々の細胞型におけるアンチセンスRNA分子の連続発現を指向する、アンチセンス方向でクローニングされた核酸に作動可能に連結された調節配列（例えば、ウイルスプロモーターおよび／またはエンハンサー）が選択され得るか、またはアンチセンスRNAの構成的発現、組織特異的発現、もしくは細胞型特異的発現を指向する調節配列が選択され得る。アンチセンス発現ベクターは、アンチセンス核酸が、高効率の調節領域の制御下で産生される、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒ウイルスの形態であり得、その活性は、そのベクターが導入される細胞型によって決定され得る。アンチセンス遺伝子を用いた遺伝子発現の調節の考察に関しては、Weintraub, H. ら, Antisense RNA as a molecular tool for genetic analysis, Reviews-Trends in Genetics, Vol. 1 (1) 1986を参照のこと。

【0238】

本発明の別の局面は、本発明の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の核酸分子（例えば、組換え発現ベクター内の9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の核酸分子、または宿主細胞のゲノムの特定の部位に相同組換えするのを可能にする配列を含む、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569もしくは13424の核酸分子）が導入された宿主細胞の使用に関する。用語「宿主細胞」および「組換え宿主細胞」は、本明細書中で交換可能に用いられる。このような用語が、特定の被験体細胞だけでなく、このような細胞の子孫または潜在的子孫をもいうことが理解される。変異または環境の影響のいずれかに起因して、その後の世代において特定の改変が生じ得るので、このような子孫は、実際は、親細胞と同一でなくてもよいが、これらは依然として、本明細書中で使用される場合、この用語の範囲に含まれる。

【0239】

宿主細胞は、任意の原核生物細胞または真核生物細胞であり得る。例えば、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、95

69または13424のタンパク質は、細菌細胞（例えば、E. coli）、昆虫細胞、酵母細胞または哺乳動物細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）もしくはCOS細胞）中で発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【0240】

ベクターDNAは、従来の形質転換技術またはトランスフェクション技術を介して、原核生物細胞または真核生物細胞に導入され得る。本明細書中で用いられる場合、用語「形質転換」および「トランスフェクション」は、外来核酸（例えば、DNA）を宿主細胞へと導入するための、当該分野で認識される種々の技術（リン酸カルシウム共沈または塩化カルシウム共沈、DEAE-デキストラン媒介トランスフェクション、リポフェクション、またはエレクトロポレーションが挙げられるがこれらに限定されない）をいうことが意図される。宿主細胞を形質転換またはトランスフェクトするために適切な方法は、Sambrookら（Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989）および他の実験マニュアルに見出され得る。 10

【0241】

本発明の方法において用いられる宿主細胞（例えば、培養中の原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞）は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質を生成する（すなわち、発現する）ために用いられ得る。従って、本発明は、本発明の宿主細胞を用いて、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質を生成するための方法をさらに提供する。 20

1つの実施形態では、この方法は、本発明の宿主細胞（9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質をコードする組換え発現ベクターが導入されている）を、適切な培地中で培養し、その結果、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質が生成される工程を包含する。別の実施形態では、この方法は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質を、この培地または宿主細胞から単離する工程をさらに包含する。 30 40

【0242】

（本発明の方法において用いられる、単離された核酸分子）

本発明の方法は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、 50

2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4のタンパク質またはそれらの生物学的に活性な部分をコードする単離された核酸分子、ならびに9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4をコードする核酸分子（例えば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のmRNA）を同定するためのハイブリダイゼーションプローブとしての使用に十分な核酸フラグメント、および9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9もしくは1 3 4 2 4の核酸分子の増幅もしくは変異のためのPCRプライマーとして使用するためのフラグメントの使用を含む。本明細書中で使用される場合、用語「核酸分子」は、DNA分子（例えば、cDNAまたはゲノムDNA）およびRNA分子（例えば、mRNA）、ならびにヌクレオチドアナログを用いて生成される、DNAまたはRNAのアナログを包含することが意図される。この核酸分子は、1本鎖または2本鎖であり得るが、好ましくは2本鎖DNAである。

【0243】

本発明の方法において用いられる核酸分子（例えば、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63のヌクレオチド配列またはその一部分を有する核酸分子）は、標準的分子生物学的技術および本明細書中に提供される配列情報を用いて単離され得る。配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63の核酸配列の全てまたは一部をハイブリダイゼーションプローブとして用いて、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4の核酸分子は、標準的ハイブリダイゼーション技術およびクローニング技術（例えば、Sambrook、J.、Fritsh、E. F.、およびManiatis、T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 第2版、Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、NY、1989に記載される通り）を用いて単離され得る。

【0244】

さらに、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63の全てまたは一部を含む核酸分子は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55

、57、59、61または63の配列に基づいて設計される合成オリゴヌクレオチドプライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって単離され得る。

【0245】

本発明の方法において用いられる核酸は、cDNA、mRNA、あるいは、ゲノムDNAをテンプレートとして用いて、そして適切なオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、標準的なPCR増幅技術に従って増幅され得る。さらに、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドは、標準的合成技術によって、例えば、自動DNA合成機を用いて調製され得る。

10

【0246】

好ましい実施形態では、本発明の方法において用いられる単離された核酸分子は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63に示されるヌクレオチド配列、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63に示されるヌクレオチド配列の相補体、またはこれらのヌクレオチド配列のいずれかの一部分を含む。配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63に示されるヌクレオチド配列に相補的である核酸分子は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63に示されるヌクレオチド配列に十分に相補的であり、その結果、これが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63に示されるヌクレオチド配列にハイブリダイズし、それによって安定な二重鎖を形成し得る、核酸分子である。

20

30

【0247】

なお別の好ましい実施形態では、本発明の方法において用いられる、単離された核酸分子は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63、またはこのヌクレオチド配列のいずれかの一部分に示されるヌクレオチド配列の全長に対して少なくとも約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれより高く同一であるヌクレオチド配列を含む。

【0248】

さらに、本発明の方法において用いられる核酸分子は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61または63の核酸配列のほんの一部分（例えば、プローブもしくはプライマーとして用いられ得るフラグメント）、または9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のタンパク質の一部をコードするフラグメント（例えば、9949、14230、760、62553、12216、

40

50

1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、
6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4
、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、
1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質の生物学的に
活性な部分)を含み得る。プローブ／プライマーは代表的に、実質的に精製されたオリゴ
ヌクレオチドを含む。オリゴヌクレオチドは代表的に、ストリンジェントな条件下で、配
列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、
29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、5
5、57、59、61もしくは63のうちの、配列番号1、3、5、7、9、11、13
、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、 10
41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63のア
ンチセンス配列のうちの、または配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17
、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、
45、47、49、51、53、55、57、59、61もしくは63の天然に存在する
対立遺伝子改変体もしくは変異体のうちの、少なくとも約12もしくは15、好ましくは
約20もしくは25、より好ましくは約30、35、40、45、50、55、60、6
5、もしくは75ヌクレオチド連続したセンス配列にハイブリダイズする、ヌクレオチド
配列の1領域を含む。1つの実施形態では、本発明の方法において用いられる核酸分子は
、100、100～200、200～300、300～400、400～500、500
～600、600～700、700～800、800～900、900～1000、10 20
00～1100、1100～1200、1200～1300、またはより多くのヌクレオ
チド長であって、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、配列番号1、3
、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、
33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、5
9、61または63の核酸分子にハイブリダイズする、ヌクレオチド配列を含む。

【0249】

本明細書中で使用される場合、用語「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」は、互いに有意に同一であるかまたは相同であるヌクレオチド配列が、互いにハイブリダイズしたままである、ハイブリダイゼーションおよび洗浄についての条件を記載することを意図する。好ましくは、この条件は、互いに少なくとも約70%、より好ましくは少 30
なくとも約80%、さらにより好ましくは少なくとも約85%または90%同一な配列が
、互いにハイブリダイズしたままである条件である。このようなストリンジェントな条件
は、当業者に公知であり、そしてCurrent Protocols in Molecular Biology, Ausubelら編, John Wiley & Sons, Inc. (1995), 第2節、第4節および第6節に見出され得る。さらなるスト
リンジェントな条件は、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrookら, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (1989)、第7章、第9章お
よび第11章に見出され得る。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の好まし
い非限定的な例としては、4×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム(SSC)中での、 40
約65～70℃におけるハイブリダイゼーション(または4×SSC+50%ホルムアミ
ド中での、約42～50℃におけるハイブリダイゼーション)、続いて1×SSC中での
、約65～70℃における1回以上の洗浄が挙げられる。高度にストリンジェントなハイ
ブリダイゼーション条件の、好ましい、非限定的な例としては、1×SSC中での、約6
5～70℃におけるハイブリダイゼーション(または1×SSC+50%ホルムアミド中
での、約42～50℃におけるハイブリダイゼーション)、続いて0.3×SSC中での
、約65～70℃における1回以上の洗浄が挙げられる。好ましい、低下したストリン
ジェンシーのハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、4×SSC中での、約
50～60℃におけるハイブリダイゼーション(あるいは、6×SSC+50%ホルムア
ミド中での、約40～45℃におけるハイブリダイゼーション)、続いて2×SSC中で 50

の、約 50～60℃における 1 回以上の洗浄が挙げられる。上記に記載した値に対して中間の範囲（例えば、65～70℃または 42～50℃）もまた、本発明によって包含されることが意図される。SSPE（1×SSPEは、0.15M NaCl、10mM NaH₂PO₄、および 1.25mM EDTA、pH 7.4である）は、ハイブリダイゼーション緩衝液および洗浄緩衝液中でSSC（1×SSCは、0.15M NaClおよび 15mMクエン酸ナトリウムである）の代用をし得る；洗浄は、ハイブリダイゼーションが完了した後、各々 15 分間行われる。50塩基対長未満であることが予想されるハイブリッドについてのハイブリダイゼーション温度は、このハイブリッドの融解温度（ T_m ）よりも 5～10℃低いべきであり、ここで、 T_m は、以下の式に従って決定される。18塩基対長未満のハイブリッドについては、 T_m （℃）= 2（A塩基＋T塩基の数）＋4（G塩基＋C塩基の数）。18塩基対長と 49塩基対長との間のハイブリッドについては、 T_m （℃）= 81.5＋16.6（log₁₀ [Na⁺]）＋0.41（%G＋C）－（600/N）、ここで、Nは、ハイブリッド中の塩基の数であり、そして [Na⁺] は、ハイブリダイゼーション緩衝液中のナトリウムイオンの濃度（1×SSCについての [Na⁺] = 0.165M）である。ハイブリダイゼーション緩衝液および／または洗浄緩衝液にさらなる試薬（ブロック剤（例えば、BSAまたはサケ精子キャリアDNAもしくはニシン精子キャリアDNA）、界面活性剤（例えば、SDS）、キレート剤（例えば、EDTA）、Ficoll、PVPなどが挙げられるがこれらに限定されない）を添加して、メンブレン（例えば、ニトロセルロースメンブレンまたはナイロンメンブレン）に対する核酸分子の非特異的ハイブリダイゼーションを減少させ得ることもまた、当業者によって認識される。ナイロンメンブレンを用いる場合、特に、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件のさらに好ましい非限定的な例は、0.25～0.5M NaH₂PO₄、7% SDS中での、約 65℃におけるハイブリダイゼーション、続いて 0.02M NaH₂PO₄、1% SDSにて 65℃における 1 回以上の洗浄である。例えば、ChurchおよびGilbert（1984）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:1991-1995（あるいは、0.2×SSC、1% SDS）を参照のこと。

【0250】

好ましい実施形態において、プローブは、プローブに結合した標識基をさらに含む（例えば、標識基は、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素または酵素補因子であり得る）。このようなプローブは、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質を誤発現する（misexpress）細胞または組織を同定するための診断的試験キットの一部として使用され得る（例えば、被験体由来の細胞サンプル中の9949コード核酸、14230コード核酸、760コード核酸、62553コード核酸、12216コード核酸、17719コード核酸、41897コード核酸、47174コード核酸、33408コード核酸、10002コード核酸、16209コード核酸、314コード核酸、636コード核酸、27410コード核酸、33260コード核酸、619コード核酸、15985コード核酸、69112コード核酸、2158コード核酸、224コード核酸、615コード核酸、44373コード核酸、95431コード核酸、22245コード核酸、2387コード核酸、16658コード核酸、55054コード核酸、16314コード核酸、1613コード核酸、1675コード核酸、9569コード核酸または13424コード核酸のレベルを測定すること、例えば、9949mRNAレベル、14230mRNAレベル、760mRNA

レベル、6 2 5 5 3 m R N Aレベル、1 2 2 1 6 m R N Aレベル、1 7 7 1 9 m R N Aレベル、4 1 8 9 7 m R N Aレベル、4 7 1 7 4 m R N Aレベル、3 3 4 0 8 m R N Aレベル、1 0 0 0 2 m R N Aレベル、1 6 2 0 9 m R N Aレベル、3 1 4 m R N Aレベル、6 3 6 m R N Aレベル、2 7 4 1 0 m R N Aレベル、3 3 2 6 0 m R N Aレベル、6 1 9 m R N Aレベル、1 5 9 8 5 m R N Aレベル、6 9 1 1 2 m R N Aレベル、2 1 5 8 m R N Aレベル、2 2 4 m R N Aレベル、6 1 5 m R N Aレベル、4 4 3 7 3 m R N Aレベル、9 5 4 3 1 m R N Aレベル、2 2 2 4 5 m R N Aレベル、2 3 8 7 m R N Aレベル、1 6 6 5 8 m R N Aレベル、5 5 0 5 4 m R N Aレベル、1 6 3 1 4 m R N Aレベル、1 6 1 3 m R N Aレベル、1 6 7 5 m R N Aレベル、9 5 6 9 m R N Aレベルまたは1 3 4 2 4 m R N Aレベルを検出するか、またはゲノムの9 9 4 9 遺伝子、1 4 2 3 0 遺伝子、7 6 0 遺伝子、6 2 5 5 3 遺伝子、1 2 2 1 6 遺伝子、1 7 7 1 9 遺伝子、4 1 8 9 7 遺伝子、4 7 1 7 4 遺伝子、3 3 4 0 8 遺伝子、1 0 0 0 2 遺伝子、1 6 2 0 9 遺伝子、3 1 4 遺伝子、6 3 6 遺伝子、2 7 4 1 0 遺伝子、3 3 2 6 0 遺伝子、6 1 9 遺伝子、1 5 9 8 5 遺伝子、6 9 1 1 2 遺伝子、2 1 5 8 遺伝子、2 2 4 遺伝子、6 1 5 遺伝子、4 4 3 7 3 遺伝子、9 5 4 3 1 遺伝子、2 2 2 4 5 遺伝子、2 3 8 7 遺伝子、1 6 6 5 8 遺伝子、5 5 0 5 4 遺伝子、1 6 3 1 4 遺伝子、1 6 1 3 遺伝子、1 6 7 5 遺伝子、9 5 6 9 遺伝子または1 3 4 2 4 遺伝子に変異されているか除去されているかを決定することによって)。

【0 2 5 1】

本発明の方法は、遺伝暗号の縮重に起因して、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、または配列番号63に示されるヌクレオチド配列とは異なり、従って、配列番号1、配列番号3、配列番号5、配列番号7、配列番号9、配列番号11、配列番号13、配列番号15、配列番号17、配列番号19、配列番号21、配列番号23、配列番号25、配列番号27、配列番号29、配列番号31、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39、配列番号41、配列番号43、配列番号45、配列番号47、配列番号49、配列番号51、配列番号53、配列番号55、配列番号57、配列番号59、配列番号61、または配列番号63に示されるヌクレオチド配列によってコードされるタンパク質と同じ9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質をコードする核酸分子の使用をさらに含む。別の実施形態において、本発明の方法に含まれる単離された核酸分子は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64に示されたアミノ酸配列を有するタンパク質をコードするヌクレオチド配列を有する。

【0 2 5 2】

本発明の方法は、ヒト 9949、ヒト 14230、ヒト 760、ヒト 62553、ヒト 12216、ヒト 17719、ヒト 41897、ヒト 47174、ヒト 33408、ヒト 10002、ヒト 16209、ヒト 314、ヒト 636、ヒト 27410、ヒト 33260、ヒト 619、ヒト 15985、ヒト 69112、ヒト 2158、ヒト 224、ヒト 615、ヒト 44373、ヒト 95431、ヒト 22245、ヒト 2387、ヒト 16658、ヒト 55054、ヒト 16314、ヒト 1613、ヒト 1675、ヒト 9569 またはヒト 13424 の対立遺伝子改変体（例えば、機能的対立遺伝子改変体および非機能的対立遺伝子改変体）の使用をさらに含む。機能的対立遺伝子改変体は、ヒト 9949 タンパク質、ヒト 14230 タンパク質、ヒト 760 タンパク質、ヒト 62553 タンパク質、ヒト 12216 タンパク質、ヒト 17719 タンパク質、ヒト 41897 タンパク質、ヒト 47174 タンパク質、ヒト 33408 タンパク質、ヒト 10002 タンパク質、ヒト 16209 タンパク質、ヒト 314 タンパク質、ヒト 636 タンパク質、ヒト 27410 タンパク質、ヒト 33260 タンパク質、ヒト 619 タンパク質、ヒト 15985 タンパク質、ヒト 69112 タンパク質、ヒト 2158 タンパク質、ヒト 224 タンパク質、ヒト 615 タンパク質、ヒト 44373 タンパク質、ヒト 95431 タンパク質、ヒト 22245 タンパク質、ヒト 2387 タンパク質、ヒト 16658 タンパク質、ヒト 55054 タンパク質、ヒト 16314 タンパク質、ヒト 1613 タンパク質、ヒト 1675 タンパク質、ヒト 9569 タンパク質またはヒト 13424 タンパク質の天然に存在するアミノ酸配列改変体であって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の活性を維持するアミノ酸配列改変体である。機能的対立遺伝子改変体は、代表的に、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、または配列番号 64 の 1 つ以上のアミノ酸の保存的置換、またはそのタンパク質の非必須領域における非必須残基の置換、欠失、もしくは挿入のみを含む。

【0253】

非機能的対立遺伝子改変体は、ヒト 9949 タンパク質、ヒト 14230 タンパク質、ヒト 760 タンパク質、ヒト 62553 タンパク質、ヒト 12216 タンパク質、ヒト 17719 タンパク質、ヒト 41897 タンパク質、ヒト 47174 タンパク質、ヒト 33408 タンパク質、ヒト 10002 タンパク質、ヒト 16209 タンパク質、ヒト 314 タンパク質、ヒト 636 タンパク質、ヒト 27410 タンパク質、ヒト 33260 タンパク質、ヒト 619 タンパク質、ヒト 15985 タンパク質、ヒト 69112 タンパク質、ヒト 2158 タンパク質、ヒト 224 タンパク質、ヒト 615 タンパク質、ヒト 44373 タンパク質、ヒト 95431 タンパク質、ヒト 22245 タンパク質、ヒト 2387 タンパク質、ヒト 16658 タンパク質、ヒト 55054 タンパク質、ヒト 16314 タンパク質、ヒト 1613 タンパク質、ヒト 1675 タンパク質、ヒト 9569 タンパク質またはヒト 13424 タンパク質の天然に存在するアミノ酸配列改変体であって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の活性を有さないアミノ酸配列改変体である。非機能的対立遺伝子改変体は、代表的には、配列番号 2、配列番号 4、配列番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列

番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、または配列番号 64 のアミノ酸配列の非保存的な置換、欠失、もしくは挿入または未成熟短縮化 (premature truncation)、あるいはこのタンパク質の必須残基または必須領域の置換、挿入、または欠失を含む。

【0254】

本発明の方法は、ヒト 9949 タンパク質、ヒト 14230 タンパク質、ヒト 760 タンパク質、ヒト 62553 タンパク質、ヒト 12216 タンパク質、ヒト 17719 タンパク質、ヒト 41897 タンパク質、ヒト 47174 タンパク質、ヒト 33408 タンパク質、ヒト 10002 タンパク質、ヒト 16209 タンパク質、ヒト 314 タンパク質、ヒト 636 タンパク質、ヒト 27410 タンパク質、ヒト 33260 タンパク質、ヒト 619 タンパク質、ヒト 15985 タンパク質、ヒト 69112 タンパク質、ヒト 2158 タンパク質、ヒト 224 タンパク質、ヒト 615 タンパク質、ヒト 44373 タンパク質、ヒト 95431 タンパク質、ヒト 22245 タンパク質、ヒト 2387 タンパク質、ヒト 16658 タンパク質、ヒト 55054 タンパク質、ヒト 16314 タンパク質、ヒト 1613 タンパク質、ヒト 1675 タンパク質、ヒト 9569 タンパク質またはヒト 13424 タンパク質の非ヒトオルソログをさらに使用し得る。ヒト 9949 タンパク質、ヒト 14230 タンパク質、ヒト 760 タンパク質、ヒト 62553 タンパク質、ヒト 12216 タンパク質、ヒト 17719 タンパク質、ヒト 41897 タンパク質、ヒト 47174 タンパク質、ヒト 33408 タンパク質、ヒト 10002 タンパク質、ヒト 16209 タンパク質、ヒト 314 タンパク質、ヒト 636 タンパク質、ヒト 27410 タンパク質、ヒト 33260 タンパク質、ヒト 619 タンパク質、ヒト 15985 タンパク質、ヒト 69112 タンパク質、ヒト 2158 タンパク質、ヒト 224 タンパク質、ヒト 615 タンパク質、ヒト 44373 タンパク質、ヒト 95431 タンパク質、ヒト 22245 タンパク質、ヒト 2387 タンパク質、ヒト 16658 タンパク質、ヒト 55054 タンパク質、ヒト 16314 タンパク質、ヒト 1613 タンパク質、ヒト 1675 タンパク質、ヒト 9569 タンパク質またはヒト 13424 タンパク質のオルソログは、非ヒト生物から単離され、そして同じ 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の活性を有するタンパク質である。

【0255】

本発明の方法は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、または配列番号 63 のヌクレオチド配列あるいはそれらの一部を含む核酸分子であって、変異が導入されている核酸分子の使用をさらに包含する。変異は、「非必須」アミノ酸残基または「必須」アミノ酸残基でのアミノ酸置換を導き得る。「非必須」アミノ酸残基とは、その生物学的活性を変化することなく 9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の野生型配列 (例えば、配列番号 2、配列番号 4、配列

番号 6、配列番号 8、配列番号 10、配列番号 12、配列番号 14、配列番号 16、配列番号 18、配列番号 20、配列番号 22、配列番号 24、配列番号 26、配列番号 28、配列番号 30、配列番号 32、配列番号 34、配列番号 36、配列番号 38、配列番号 40、配列番号 42、配列番号 44、配列番号 46、配列番号 48、配列番号 50、配列番号 52、配列番号 54、配列番号 56、配列番号 58、配列番号 60、配列番号 62、または配列番号 64 の配列) から変化され得る残基であり、一方、「必須」アミノ酸残基は、生物学的活性のために必要とされる。例えば、本発明の 9949 タンパク質、14230 タンパク質、760 タンパク質、62553 タンパク質、12216 タンパク質、17719 タンパク質、41897 タンパク質、47174 タンパク質、33408 タンパク質、10002 タンパク質、16209 タンパク質、314 タンパク質、636 タンパク質、27410 タンパク質、33260 タンパク質、619 タンパク質、15985 タンパク質、69112 タンパク質、2158 タンパク質、224 タンパク質、615 タンパク質、44373 タンパク質、95431 タンパク質、22245 タンパク質、2387 タンパク質、16658 タンパク質、55054 タンパク質、16314 タンパク質、1613 タンパク質、1675 タンパク質、9569 タンパク質または 13424 タンパク質の間で保存されたアミノ酸残基は、変化を受容する可能性は低い。

【0256】

変異は、標準技術 (例えば、部位特異的変異誘発および PCR 媒介変異誘発) により配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、または配列番号 63 に導入され得る。好ましくは、保存的アミノ酸置換が、1 つ以上の予想される非必須アミノ酸残基でなされる。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似の側鎖を有するアミノ酸残基で置換されるアミノ酸置換である。類似の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーが、当該分野において規定されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、リジン、アルギニン、ヒスチジン)、酸性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸)、無荷電の極性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン)、非極性側鎖を有するアミノ酸 (例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン)、 β -分枝鎖を有するアミノ酸 (例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン) および芳香族側鎖を有するアミノ酸 (例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン) が挙げられる。従って、好ましくは、9949 タンパク質、14230 タンパク質、760 タンパク質、62553 タンパク質、12216 タンパク質、17719 タンパク質、41897 タンパク質、47174 タンパク質、33408 タンパク質、10002 タンパク質、16209 タンパク質、314 タンパク質、636 タンパク質、27410 タンパク質、33260 タンパク質、619 タンパク質、15985 タンパク質、69112 タンパク質、2158 タンパク質、224 タンパク質、615 タンパク質、44373 タンパク質、95431 タンパク質、22245 タンパク質、2387 タンパク質、16658 タンパク質、55054 タンパク質、16314 タンパク質、1613 タンパク質、1675 タンパク質、9569 タンパク質または 13424 タンパク質において予想される非必須アミノ酸残基は、同じ側鎖のファミリーからの別のアミノ酸残基で置換される。あるいは、別の実施形態において、変異は、例えば、飽和変異誘発 (saturation mutagenesis) によって、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、95

6 9 または 1 3 4 2 4 のコード配列の全てまたは一部に沿って、ランダムに導入され得、そして得られた変異体は、活性を保持する変異体を同定するために、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の生物学的活性についてスクリーニングされ得る。配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、または配列番号 63 の変異誘発の後、コードされたタンパク質が、組換え発現され得、そしてそのタンパク質の活性が、本明細書中に規定されたアッセイを用いて決定され得る。

10

20

30

40

50

【0257】

本発明の別の局面は、配列番号 1、配列番号 3、配列番号 5、配列番号 7、配列番号 9、配列番号 11、配列番号 13、配列番号 15、配列番号 17、配列番号 19、配列番号 21、配列番号 23、配列番号 25、配列番号 27、配列番号 29、配列番号 31、配列番号 33、配列番号 35、配列番号 37、配列番号 39、配列番号 41、配列番号 43、配列番号 45、配列番号 47、配列番号 49、配列番号 51、配列番号 53、配列番号 55、配列番号 57、配列番号 59、配列番号 61、または配列番号 63 のヌクレオチド配列に対するアンチセンスである単離された核酸分子の使用に関する。「アンチセンス」核酸は、タンパク質をコードする「センス」核酸に相補的である（例えば、二本鎖 cDNA 分子のコード鎖に相補的であるかまたは mRNA 配列に相補的である）ヌクレオチド配列を含む。従って、アンチセンス核酸は、センス核酸に水素結合し得る。アンチセンス核酸は、全長 9 9 4 9 コード鎖、全長 1 4 2 3 0 コード鎖、全長 7 6 0 コード鎖、全長 6 2 5 5 3 コード鎖、全長 1 2 2 1 6 コード鎖、全長 1 7 7 1 9 コード鎖、全長 4 1 8 9 7 コード鎖、全長 4 7 1 7 4 コード鎖、全長 3 3 4 0 8 コード鎖、全長 1 0 0 0 2 コード鎖、全長 1 6 2 0 9 コード鎖、全長 3 1 4 コード鎖、全長 6 3 6 コード鎖、全長 2 7 4 1 0 コード鎖、全長 3 3 2 6 0 コード鎖、全長 6 1 9 コード鎖、全長 1 5 9 8 5 コード鎖、全長 6 9 1 1 2 コード鎖、全長 2 1 5 8 コード鎖、全長 2 2 4 コード鎖、全長 6 1 5 コード鎖、全長 4 4 3 7 3 コード鎖、全長 9 5 4 3 1 コード鎖、全長 2 2 2 4 5 コード鎖、全長 2 3 8 7 コード鎖、全長 1 6 6 5 8 コード鎖、全長 5 5 0 5 4 コード鎖、全長 1 6 3 1 4 コード鎖、全長 1 6 1 3 コード鎖、全長 1 6 7 5 コード鎖、全長 9 5 6 9 コード鎖、または全長 1 3 4 2 4 コード鎖または、それらの一部のみに相補的であり得る。1 実施形態において、アンチセンス核酸分子は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「コード領域」に対するアンチセンスである。用語「コード領域」とは、アミノ酸残基に翻訳されるコドンを含むヌクレオチド配列の領域をいう。別の実施形態において、このアンチセンス核酸分子は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 をコードするヌクレオチド配列のコード鎖の「非コード領域」に対するアンチセンスである。用語「非コード領域」とは、コード領域に隣接する 5' 配列および 3' 配列であって、アミノ酸

に翻訳されない配列をいう（5'および3'の非翻訳領域ともいう）。

【0258】

本明細書中に開示される9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424をコードするコード鎖配列を考慮して、本発明のアンチセンス核酸は、WatsonおよびCrickの塩基対形成の法則に従って、設計され得る。アンチセンス核酸分子は、9949mRNA、14230mRNA、760mRNA、62553mRNA、12216mRNA、17719mRNA、41897mRNA、47174mRNA、33408mRNA、10002mRNA、16209mRNA、314mRNA、636mRNA、27410mRNA、33260mRNA、619mRNA、15985mRNA、69112mRNA、2158mRNA、224mRNA、615mRNA、44373mRNA、95431mRNA、22245mRNA、2387mRNA、16658mRNA、55054mRNA、16314mRNA、1613mRNA、1675mRNA、9569mRNAまたは13424mRNAの全コード領域に相補的であり得るが、より好ましくは、9949mRNA、14230mRNA、760mRNA、62553mRNA、12216mRNA、17719mRNA、41897mRNA、47174mRNA、33408mRNA、10002mRNA、16209mRNA、314mRNA、636mRNA、27410mRNA、33260mRNA、619mRNA、15985mRNA、69112mRNA、2158mRNA、224mRNA、615mRNA、44373mRNA、95431mRNA、22245mRNA、2387mRNA、16658mRNA、55054mRNA、16314mRNA、1613mRNA、1675mRNA、9569mRNAまたは13424mRNAのコード領域または非コード領域の一部のみに対してアンチセンスであるオリゴヌクレオチドである。例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチドは、9949mRNA、14230mRNA、760mRNA、62553mRNA、12216mRNA、17719mRNA、41897mRNA、47174mRNA、33408mRNA、10002mRNA、16209mRNA、314mRNA、636mRNA、27410mRNA、33260mRNA、619mRNA、15985mRNA、69112mRNA、2158mRNA、224mRNA、615mRNA、44373mRNA、95431mRNA、22245mRNA、2387mRNA、16658mRNA、55054mRNA、16314mRNA、1613mRNA、1675mRNA、9569mRNAまたは13424mRNAの翻訳開始部位の周辺領域に相補的であり得る。アンチセンスオリゴヌクレオチドは、例えば、約5ヌクレオチド長、10ヌクレオチド長、15ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長、25ヌクレオチド長、30ヌクレオチド長、35ヌクレオチド長、40ヌクレオチド長、45ヌクレオチド長または50ヌクレオチド長であり得る。本発明のアンチセンス核酸は、当該分野で公知の手順を使用して、化学的合成および酵素的連結反応を使用して構築され得る。例えば、アンチセンス核酸（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド）は、天然に存在するヌクレオチド、あるいは分子の生物学的安定性を増大するように、またはアンチセンス核酸とセンス核酸との間に形成される二重鎖の物理的安定性を増大するように設計された、種々に改変されたヌクレオチドを使用して、化学的に合成され得る。例えば、ホスホロチオエート誘導体およびアクリジン置換ヌクレオチドが使用され得る。アンチセンス核酸を生成するために使用され得る改変ヌクレオチドの例としては、以下が挙げられる：5-フルオロウラシル、5-プロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシルメチル）ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、β-D-ガラクトシルキューオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2, 2-

ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、 β -D-マンノシルキューオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ワイブトキシソシン(wybutoxosine)、プソイドウラシル、キューオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)wおよび2, 6-ジアミノプリン。あるいは、アンチセンス核酸は、核酸がアンチセンス方向でサブクロニングされた発現ベクターを使用して、生物学的に生成され得る(すなわち、挿入された核酸から転写されるRNAは、目的の標的核酸に対してアンチセンス方向のRNAである)。本発明の方法において使用されるアンチセンス核酸分子は、さらに、上記の第IV節において記載される。

10

20

30

40

50

【0259】

なお別の実施形態において、本発明の方法において使用される9949核酸分子、14230核酸分子、760核酸分子、62553核酸分子、12216核酸分子、17719核酸分子、41897核酸分子、47174核酸分子、33408核酸分子、10002核酸分子、16209核酸分子、314核酸分子、636核酸分子、27410核酸分子、33260核酸分子、619核酸分子、15985核酸分子、69112核酸分子、2158核酸分子、224核酸分子、615核酸分子、44373核酸分子、95431核酸分子、22245核酸分子、2387核酸分子、16658核酸分子、55054核酸分子、16314核酸分子、1613核酸分子、1675核酸分子、9569核酸分子または13424核酸分子は、塩基部分、糖部分またはリン酸骨格において改変されて、例えば、分子の安定性、ハイブリダイゼーションまたは可溶性を改善し得る。例えば、核酸分子のデオキシリボースリン酸骨格は、ペプチド核酸を生成するために改変され得る(Hyrup B. ら、(1996) Bioorganic & Medicinal Chemistry 4(1): 5-23を参照のこと)。本明細書中で使用される場合、用語「ペプチド核酸」すなわち「PNA」は、核酸模倣物(例えば、DNA模倣物)をいい、ここで、デオキシリボースリン酸骨格は、偽ペプチド骨格によって置換され、そして4種の天然の核酸塩基だけが維持される。PNAの中性の骨格は、低イオン強度の条件下で、DNAおよびRNAへの特異的ハイブリダイゼーションを可能にすることが示されている。PNAオリゴマーの合成は、標準的な固相ペプチド合成プロトコルを使用して、Hyrup B. ら、(1996) 前出; Perry-O'Keefe ら、(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 14670-675に記載されるように実施され得る。

【0260】

9949核酸分子、14230核酸分子、760核酸分子、62553核酸分子、12216核酸分子、17719核酸分子、41897核酸分子、47174核酸分子、33408核酸分子、10002核酸分子、16209核酸分子、314核酸分子、636核酸分子、27410核酸分子、33260核酸分子、619核酸分子、15985核酸分子、69112核酸分子、2158核酸分子、224核酸分子、615核酸分子、44373核酸分子、95431核酸分子、22245核酸分子、2387核酸分子、16658核酸分子、55054核酸分子、16314核酸分子、1613核酸分子、1675核酸分子、9569核酸分子または13424核酸分子のPNAは、本明細書中に記載される治療適用および診断適用において使用され得る。例えば、PNAは、例えば、転写もしくは翻訳の停止を誘導するか、または複製を阻害することによって、遺伝子発現の配列特異的調節のためのアンチセンス因子またはアンチ遺伝子(antigene)因子として使用され得る。9949核酸分子、14230核酸分子、760核酸分子、62553核酸分子、12216核酸分子、17719核酸分子、41897核酸分子、47174核

酸分子、33408核酸分子、10002核酸分子、16209核酸分子、314核酸分子、636核酸分子、27410核酸分子、33260核酸分子、619核酸分子、15985核酸分子、69112核酸分子、2158核酸分子、224核酸分子、615核酸分子、44373核酸分子、95431核酸分子、22245核酸分子、2387核酸分子、16658核酸分子、55054核酸分子、16314核酸分子、1613核酸分子、1675核酸分子、9569核酸分子または13424核酸分子のPNAはまた、遺伝子中の単一塩基対の変異の分析において（例えば、PNA指向性のPCRクランピングによって）；他の酵素と組み合わせて使用する場合には、「人工制限酵素」として（例えば、S1ヌクレアーゼ（Hyrup B. ら、（1996）前出））；またはDNA配列決定もしくはハイブリダイゼーションのためのプローブもしくはプライマーとして（Hyrup B. ら、（1996）前出；Perry-O'Keefeら、（1996）前出）

10

【0261】

別の実施形態において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のPNAは、（例えば、PNAの安定性または細胞取り込みを増強するために）、PNAに親油性もしくは他のヘルパー基を結合させることによってか、PNA-DNAキメラの形成によってか、またはリポソームもしくは当該分野で公知の他の薬物送達技術の使用によって、改変され得る。例えば、PNAおよびDNAの有利な特性を組み合わせ得る9949核酸分子、14230核酸分子、760核酸分子、62553核酸分子、12216核酸分子、17719核酸分子、41897核酸分子、47174核酸分子、33408核酸分子、10002核酸分子、16209核酸分子、314核酸分子、636核酸分子、27410核酸分子、33260核酸分子、619核酸分子、15985核酸分子、69112核酸分子、2158核酸分子、224核酸分子、615核酸分子、44373核酸分子、95431核酸分子、22245核酸分子、2387核酸分子、16658核酸分子、55054核酸分子、16314核酸分子、1613核酸分子、1675核酸分子、9569核酸分子または13424核酸分子のPNA-DNAキメラが、生成され得る。このようなキメラは、DNA認識酵素（例えば、RNAse HおよびDNAポリメラーゼ）に、DNA部分と相互作用させ、一方、PNA部分は、高い結合親和性および結合特異性を提供する。PNA-DNAキメラは、塩基スタッキング、核酸塩基間の結合の数および方向に関して選択される、適切な長さのリンカーを使用して、連結され得る（Hyrup B. ら、（1996）前出）。PNA-DNAキメラの合成は、Hyrup B. ら、（1996）前出およびFinn P. J. ら、（1996）Nucleic Acids Res. 24（17）：3357-63に記載されるように実施され得る。例えば、DNA鎖は、標準的なホスホロアミダイトカップリング化学および改変ヌクレオシドアナログを使用して、固体支持体上で合成され得る。例えば、5'-（4-メトキシトリチル）アミノ-5'-デオキシチミジンホスホラミダイトが、PNAとDNAの5'末端との間として使用され得る（Mag、M. ら、（1989）Nucleic Acid Res. 17：5973-88）。次いで、PNAモノマーは、段階的な様式でカップリングされて、5' PNAセグメントおよび3' DNAセグメントを有するキメラ分子を生成する（Finn P. J. ら、（1996）前出）。あるいは、キメラ分子は、5' DNAセグメントおよび3' PNAセグメントを用いて合成され得る（Peterser、K. H. ら、（1975）Bioorganic Med. Chem. Lett. 5：1119-11124）。

20

30

40

【0262】

他の実施形態において、本発明の方法において使用されるオリゴヌクレオチドは、他の付随的な基（例えば、（例えば、インビボで宿主細胞レセプターを標的化するための）ペプチド）、または細胞膜（例えば、Lettingerら、（1989）Proc. Na

50

t l. Acad. Sci. USA 86:6553-6556; Lemaîtreら、(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:648-652; PCT公開番号W088/09810を参照のこと)もしくは血液脳関門(例えば、PCT公開番号W089/10134を参照のこと)を横切る輸送を促進するための因子を含み得る。さらに、オリゴヌクレオチドは、ハイブリダイゼーション誘発性切断因子(例えば、Krolら、(1988) Bio-Techniques 6:958-976を参照のこと)またはインターカレート剤を用いて改変され得る(例えば、Zon(1988) Pharm. Res. 5:539-549を参照のこと)。このために、オリゴヌクレオチドは、別の分子(例えば、ペプチド、ハイブリダイゼーション誘発性架橋剤、輸送因子またはハイブリダイゼーション誘発性切断因子)に結合体化され得る。

10

【0263】

(本発明の方法において使用される単離された9949タンパク質、単離された14230タンパク質、単離された760タンパク質、単離された62553タンパク質、単離された12216タンパク質、単離された17719タンパク質、単離された41897タンパク質、単離された47174タンパク質、単離された33408タンパク質、単離された10002タンパク質、単離された16209タンパク質、単離された314タンパク質、単離された636タンパク質、単離された27410タンパク質、単離された33260タンパク質、単離された619タンパク質、単離された15985タンパク質、単離された69112タンパク質、単離された2158タンパク質、単離された224タンパク質、単離された615タンパク質、単離された44373タンパク質、単離された95431タンパク質、単離された22245タンパク質、単離された2387タンパク質、単離された16658タンパク質、単離された55054タンパク質、単離された16314タンパク質、単離された1613タンパク質、単離された1675タンパク質、単離された9569タンパク質または単離された13424タンパク質、ならびに抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体、または抗13424抗体)

20

30

本発明の方法は、単離された9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質およびこれらの生物学的に活性な部分、ならびに抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体、または抗13424抗体を惹起するための免疫原として使用されるのに適切なポリペプチドフラグメントの使用を包含する。1つの実施形態において、ネイティブの9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17

40

50

7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質は、標準的なタンパク質精製技術を使用する、適切な精製スキームによって、細胞供給源または組織供給源から単離され得る。別の実施形態において、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質 10
 、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質は、組換えDNA技術によって生成される。組換え発現に代えて、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9 20
 、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または1 3 4 2 4 のタンパク質またはポリペプチドは、標準的なペプチド合成技術を使用して、化学的に合成され得る。

【0 2 6 4】

本明細書中で使用する場合、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質の「生物学的に活性な部分」は、9 9 4 9 活性、1 4 2 3 0 活性、7 6 0 活性、6 2 5 5 3 活性、1 2 2 1 6 活性、1 7 7 1 9 活性、4 1 8 9 7 活性、4 7 1 7 4 活性、3 3 4 0 8 活性、1 0 0 0 2 活性、1 6 2 0 9 活性、3 1 4 活性、6 3 6 活性、2 7 4 1 0 活性、3 3 2 6 0 活性、6 1 9 活性、1 5 9 8 5 活性、6 9 1 1 2 活性、2 1 5 8 活性、2 2 4 活性、6 1 5 活性、4 4 3 7 3 活性、9 5 4 3 1 活性、2 2 2 4 5 活性、2 3 8 7 活性、1 6 6 5 8 活性、5 5 0 5 4 活性、1 6 3 1 4 活性、1 6 1 3 活性、1 6 7 5 活性、9 5 6 9 活性または1 3 4 2 4 活性を有する、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または1 3 4 2 4 タンパク質のフラグメントを含む。9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 30
 40
 50

タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の生物学的に活性な部分は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質のアミノ酸配列に十分に同一であるか、あるいはこれらに由来するアミノ酸配列（例えば、全長の9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質より少ないアミノ酸を含み、かつ9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の少なくとも1つの活性を示す、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64に示されるアミノ酸配列）を含むペプチドを含む。代表的には、生物学的に活性な部分は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の少なくとも1つの活性を有するドメインまた

はモチーフ（例えば、アポトーシス活性の調節に関与すると考えられている、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質のN末端領域）を含む。9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の生物学的に活性な部分は、例えば、25、50、75、100、125、150、175、200、250、300以上のアミノ酸長である、ポリペプチドであり得る。9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の生物学的に活性な部分は、9949活性、14230活性、760活性、62553活性、12216活性、17719活性、41897活性、47174活性、33408活性、10002活性、16209活性、314活性、636活性、27410活性、33260活性、619活性、15985活性、69112活性、2158活性、224活性、615活性、44373活性、95431活性、22245活性、2387活性、16658活性、55054活性、16314活性、1613活性、1675活性、9569活性または13424活性を調節する薬剤を開発するための標的として使用され得る。

【0265】

好ましい実施形態において、本発明の方法において使用される9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号

46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64に示されるアミノ酸配列を有する。他の実施形態において、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64に対して実質的に同一であり、そして配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64のタンパク質の機能的活性を保持するが、上記第V節において詳細に記載されるように、天然の対立遺伝子改変体または変異誘発に起因して、アミノ酸配列が異なる。従って、別の実施形態において、本発明の方法において使用される9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質は、配列番号2、配列番号4、配列番号6、配列番号8、配列番号10、配列番号12、配列番号14、配列番号16、配列番号18、配列番号20、配列番号22、配列番号24、配列番号26、配列番号28、配列番号30、配列番号32、配列番号34、配列番号36、配列番号38、配列番号40、配列番号42、配列番号44、配列番号46、配列番号48、配列番号50、配列番号52、配列番号54、配列番号56、配列番号58、配列番号60、配列番号62、または配列番号64に対して少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%またはそれ以上同一なアミノ酸配列を含むタンパク質である。

【0266】

2つのアミノ酸配列、または2つの核酸配列のパーセント同一性を決定するために、これらの配列は、最適な比較目的で整列される（例えば、ギャップは、最適な整列のために、第1および第2のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方に導入され得、そして非同一配列は、比較目的で無視され得る）。好ましい実施形態において、比較目的で整列される参照配列の長さは、参照配列の少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、なおより好ましくは少なくとも60%、およびさらにより好ましくは、少なくとも70%、80%または90%の長さである（例えば、500

アミノ酸残基を有する、配列番号 2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62 または 64 の、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 のアミノ酸配列に対しての第二の配列を整列させる場合、少なくとも 75、好ましくは少なくとも 150、より好ましくは少なくとも 225、なおより好ましくは少なくとも 300 およびなおより好ましくは少なくとも 400 またはそれ以上のアミノ酸残基が整列される)。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置のアミノ酸残基またはヌクレオチドが、比較される。第 1 の配列における位置が、第 2 の配列の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められる場合、これらの分子は、その位置で同一である (本明細書中で使用される場合、アミノ酸または核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」と等しい)。2 つの配列間のパーセント同一性は、それらの配列により共有される同一の位置の数の関数である (ギャップの数、および、2 つの配列の最適なアラインメントのために導入される必要のある各ギャップの長さが考慮される)。

【0267】

配列の比較および 2 つの配列間のパーセント同一性の決定は、数学的アルゴリズムを用いて達成され得る。好ましい実施形態において、2 つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、GCG ソフトウェアパッケージ中の GAP プログラムに組み込まれた Needleman および Wunsch (J. Mol. Biol. 48: 444-453 (1970)) のアルゴリズムを用い、Blossum 62 マトリクスまたは PAM 250 マトリクスのいずれか、ならびにギャップウェイト 16、14、12、10、8、6、または 4 および レングスウェイト (length weight) 1、2、3、4、5、または 6 を用いて決定される。さらに別の好ましい実施形態において、2 つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCG ソフトウェアパッケージ中の GAP プログラムを用い、NW S gap dna. CMP マトリクスならびにギャップウェイト 40、50、60、70、または 80 および レングスウェイト 1、2、3、4、5、または 6 を用いて決定される。別の実施形態において、2 つのアミノ酸配列間または 2 つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、ALIGN プログラム (バージョン 2.0 または 2.0U) に組み込まれた E. Meyers および W. Miller (Comput. Appl. Biosci. 4: 11-17 (1988)) のアルゴリズムを使用し、PAM 120 ウェイトレジデューテーブル (weight residue table)、ギャップレングスペナルティー 12、およびギャップペナルティー 4 を用いて決定され得る。

【0268】

本発明の方法はまた、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 のキメラタンパク質または融合タンパク質を使用し得る。本明細書中で使用される場合、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 または 13424 の「キメラタンパク質」または「融合タンパク質」は、非 9949 ポリペプチド、非 14230 ポリペプチド、非 760 ポリペプチド、非 62553 ポリペプチド、非 12216 ポリペプチド、非 17719 ポリペプチド、非 41897 ポリペプチド、非 47174

ポリペプチド、非 3 3 4 0 8 ポリペプチド、非 1 0 0 0 2 ポリペプチド、非 1 6 2 0 9 ポリペプチド、非 3 1 4 ポリペプチド、非 6 3 6 ポリペプチド、非 2 7 4 1 0 ポリペプチド、非 3 3 2 6 0 ポリペプチド、非 6 1 9 ポリペプチド、非 1 5 9 8 5 ポリペプチド、非 6 9 1 1 2 ポリペプチド、非 2 1 5 8 ポリペプチド、非 2 2 4 ポリペプチド、非 6 1 5 ポリペプチド、非 4 4 3 7 3 ポリペプチド、非 9 5 4 3 1 ポリペプチド、非 2 2 2 4 5 ポリペプチド、非 2 3 8 7 ポリペプチド、非 1 6 6 5 8 ポリペプチド、非 5 5 0 5 4 ポリペプチド、非 1 6 3 1 4 ポリペプチド、非 1 6 1 3 ポリペプチド、非 1 6 7 5 ポリペプチド、非 9 5 6 9 ポリペプチドまたは非 1 3 4 2 4 ポリペプチドに作動可能に連結された、9 9 4 9 ポリペプチド、1 4 2 3 0 ポリペプチド、7 6 0 ポリペプチド、6 2 5 5 3 ポリペプチド、1 2 2 1 6 ポリペプチド、1 7 7 1 9 ポリペプチド、4 1 8 9 7 ポリペプチド、4 7 1 7 4 ポリペプチド、3 3 4 0 8 ポリペプチド、1 0 0 0 2 ポリペプチド、1 6 2 0 9 ポリペプチド、3 1 4 ポリペプチド、6 3 6 ポリペプチド、2 7 4 1 0 ポリペプチド、3 3 2 6 0 ポリペプチド、6 1 9 ポリペプチド、1 5 9 8 5 ポリペプチド、6 9 1 1 2 ポリペプチド、2 1 5 8 ポリペプチド、2 2 4 ポリペプチド、6 1 5 ポリペプチド、4 4 3 7 3 ポリペプチド、9 5 4 3 1 ポリペプチド、2 2 2 4 5 ポリペプチド、2 3 8 7 ポリペプチド、1 6 6 5 8 ポリペプチド、5 5 0 5 4 ポリペプチド、1 6 3 1 4 ポリペプチド、1 6 1 3 ポリペプチド、1 6 7 5 ポリペプチド、9 5 6 9 ポリペプチドまたは 1 3 4 2 4 ポリペプチドを含む。「9 9 4 9 ポリペプチド、1 4 2 3 0 ポリペプチド、7 6 0 ポリペプチド、6 2 5 5 3 ポリペプチド、1 2 2 1 6 ポリペプチド、1 7 7 1 9 ポリペプチド、4 1 8 9 7 ポリペプチド、4 7 1 7 4 ポリペプチド、3 3 4 0 8 ポリペプチド、1 0 0 0 2 ポリペプチド、1 6 2 0 9 ポリペプチド、3 1 4 ポリペプチド、6 3 6 ポリペプチド、2 7 4 1 0 ポリペプチド、3 3 2 6 0 ポリペプチド、6 1 9 ポリペプチド、1 5 9 8 5 ポリペプチド、6 9 1 1 2 ポリペプチド、2 1 5 8 ポリペプチド、2 2 4 ポリペプチド、6 1 5 ポリペプチド、4 4 3 7 3 ポリペプチド、9 5 4 3 1 ポリペプチド、2 2 2 4 5 ポリペプチド、2 3 8 7 ポリペプチド、1 6 6 5 8 ポリペプチド、5 5 0 5 4 ポリペプチド、1 6 3 1 4 ポリペプチド、1 6 1 3 ポリペプチド、1 6 7 5 ポリペプチド、9 5 6 9 ポリペプチドまたは 1 3 4 2 4 ポリペプチド」は、9 9 4 9 分子、1 4 2 3 0 分子、7 6 0 分子、6 2 5 5 3 分子、1 2 2 1 6 分子、1 7 7 1 9 分子、4 1 8 9 7 分子、4 7 1 7 4 分子、3 3 4 0 8 分子、1 0 0 0 2 分子、1 6 2 0 9 分子、3 1 4 分子、6 3 6 分子、2 7 4 1 0 分子、3 3 2 6 0 分子、6 1 9 分子、1 5 9 8 5 分子、6 9 1 1 2 分子、2 1 5 8 分子、2 2 4 分子、6 1 5 分子、4 4 3 7 3 分子、9 5 4 3 1 分子、2 2 2 4 5 分子、2 3 8 7 分子、1 6 6 5 8 分子、5 5 0 5 4 分子、1 6 3 1 4 分子、1 6 1 3 分子、1 6 7 5 分子、9 5 6 9 分子または 1 3 4 2 4 分子に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチドをいうが、一方、「非 9 9 4 9 ポリペプチド、非 1 4 2 3 0 ポリペプチド、非 7 6 0 ポリペプチド、非 6 2 5 5 3 ポリペプチド、非 1 2 2 1 6 ポリペプチド、非 1 7 7 1 9 ポリペプチド、非 4 1 8 9 7 ポリペプチド、非 4 7 1 7 4 ポリペプチド、非 3 3 4 0 8 ポリペプチド、非 1 0 0 0 2 ポリペプチド、非 1 6 2 0 9 ポリペプチド、非 3 1 4 ポリペプチド、非 6 3 6 ポリペプチド、非 2 7 4 1 0 ポリペプチド、非 3 3 2 6 0 ポリペプチド、非 6 1 9 ポリペプチド、非 1 5 9 8 5 ポリペプチド、非 6 9 1 1 2 ポリペプチド、非 2 1 5 8 ポリペプチド、非 2 2 4 ポリペプチド、非 6 1 5 ポリペプチド、非 4 4 3 7 3 ポリペプチド、非 9 5 4 3 1 ポリペプチド、非 2 2 2 4 5 ポリペプチド、非 2 3 8 7 ポリペプチド、非 1 6 6 5 8 ポリペプチド、非 5 5 0 5 4 ポリペプチド、非 1 6 3 1 4 ポリペプチド、非 1 6 1 3 ポリペプチド、非 1 6 7 5 ポリペプチド、非 9 5 6 9 ポリペプチドまたは非 1 3 4 2 4 ポリペプチド」は、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質

、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質に実質的に相同でないタンパク質に対応するアミノ酸配列を有するポリペプチド（例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質とは異なり、かつ同じ生物または異なる生物由来のタンパク質）をいう。9949融合タンパク質、14230融合タンパク質、760融合タンパク質、62553融合タンパク質、12216融合タンパク質、17719融合タンパク質、41897融合タンパク質、47174融合タンパク質、33408融合タンパク質、10002融合タンパク質、16209融合タンパク質、314融合タンパク質、636融合タンパク質、27410融合タンパク質、33260融合タンパク質、619融合タンパク質、15985融合タンパク質、69112融合タンパク質、2158融合タンパク質、224融合タンパク質、615融合タンパク質、44373融合タンパク質、95431融合タンパク質、22245融合タンパク質、2387融合タンパク質、16658融合タンパク質、55054融合タンパク質、16314融合タンパク質、1613融合タンパク質、1675融合タンパク質、9569融合タンパク質または13424融合タンパク質において、9949ポリペプチド、14230ポリペプチド、760ポリペプチド、62553ポリペプチド、12216ポリペプチド、17719ポリペプチド、41897ポリペプチド、47174ポリペプチド、33408ポリペプチド、10002ポリペプチド、16209ポリペプチド、314ポリペプチド、636ポリペプチド、27410ポリペプチド、33260ポリペプチド、619ポリペプチド、15985ポリペプチド、69112ポリペプチド、2158ポリペプチド、224ポリペプチド、615ポリペプチド、44373ポリペプチド、95431ポリペプチド、22245ポリペプチド、2387ポリペプチド、16658ポリペプチド、55054ポリペプチド、16314ポリペプチド、1613ポリペプチド、1675ポリペプチド、9569ポリペプチドまたは13424ポリペプチドは、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の全てまたは一部に対応し得る。好ましい実施形態において、9949融合タンパク質、14230融合タンパク質、760融合タンパク質、62553融合タンパク質、12216融合タンパク質、17719融合タンパク質、41897融合タンパク質、47174融合タンパク質、33408融合タンパク質、10002融合タンパク質、16209融合タンパク質、314融合タンパク質、636融合タンパク質、27410融合タンパク質、33260融合タンパク質、619融合タンパク質、15985融合タンパク質、69112融合タンパク質、2158融合タンパク質、224融合タンパク質、615融合タンパク質、44373融合タンパク質、95431融合タンパク質、22245融合タンパク質、2387融合タンパク質、16658融合タンパク質、55054融合タンパク質、16314融合タンパク質、1613融合タンパク質、1675融合タンパク質、9569融合タンパク質または134

24融合タンパク質は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の生物学的に活性な部分のうち少なくとも1つを含む。別の好ましい実施形態において、9949融合タンパク質、14230融合タンパク質、760融合タンパク質、62553融合タンパク質、12216融合タンパク質、17719融合タンパク質、41897融合タンパク質、47174融合タンパク質、33408融合タンパク質、10002融合タンパク質、16209融合タンパク質、314融合タンパク質、636融合タンパク質、27410融合タンパク質、33260融合タンパク質、619融合タンパク質、15985融合タンパク質、69112融合タンパク質、2158融合タンパク質、224融合タンパク質、615融合タンパク質、44373融合タンパク質、95431融合タンパク質、22245融合タンパク質、2387融合タンパク質、16658融合タンパク質、55054融合タンパク質、16314融合タンパク質、1613融合タンパク質、1675融合タンパク質、9569融合タンパク質または13424融合タンパク質は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の生物学的に活性な部分のうち少なくとも2つを含む。融合タンパク質において、用語「作動可能に連結した」は、9949ポリペプチド、14230ポリペプチド、760ポリペプチド、62553ポリペプチド、12216ポリペプチド、17719ポリペプチド、41897ポリペプチド、47174ポリペプチド、33408ポリペプチド、10002ポリペプチド、16209ポリペプチド、314ポリペプチド、636ポリペプチド、27410ポリペプチド、33260ポリペプチド、619ポリペプチド、15985ポリペプチド、69112ポリペプチド、2158ポリペプチド、224ポリペプチド、615ポリペプチド、44373ポリペプチド、95431ポリペプチド、22245ポリペプチド、2387ポリペプチド、16658ポリペプチド、55054ポリペプチド、16314ポリペプチド、1613ポリペプチド、1675ポリペプチド、9569ポリペプチドまたは13424ポリペプチドおよび非9949ポリペプチド、非14230ポリペプチド、非760ポリペプチド、非62553ポリペプチド、非12216ポリペプチド、非17719ポリペプチド、非41897ポリペプチド、非47174ポリペプチド、非33408ポリペプチド、非10002ポリペプチド、非16209ポリペプチド、非314ポリペプチド、非636ポリペプチド、非27410ポリペプチド、非33260ポリペプチド、非619ポリペプチド、非15985ポリペプチド、非69112ポリペプチド、非2158ポリペプチド、非224ポリペプチド、非615ポリペプチド、非44373ポリペプチド、非95431ポリペプチド、非22245ポリペプチド、非2387ポリペプチド、非16658ポリペプチド、非55054ポリペプチド、非16314ポリペプチド、非1613ポリペプチド、非1675ポリペプチド、非9569ポリペプチドまたは非13424ポリペプチドは、互いにインフレームで融合される。非9949ポリペプチド、非14230ポリペプチド、非760ポリペプチド、非62

5 5 3 ポリペプチド、非 1 2 2 1 6 ポリペプチド、非 1 7 7 1 9 ポリペプチド、非 4 1 8 9 7 ポリペプチド、非 4 7 1 7 4 ポリペプチド、非 3 3 4 0 8 ポリペプチド、非 1 0 0 0 2 ポリペプチド、非 1 6 2 0 9 ポリペプチド、非 3 1 4 ポリペプチド、非 6 3 6 ポリペプチド、非 2 7 4 1 0 ポリペプチド、非 3 3 2 6 0 ポリペプチド、非 6 1 9 ポリペプチド、非 1 5 9 8 5 ポリペプチド、非 6 9 1 1 2 ポリペプチド、非 2 1 5 8 ポリペプチド、非 2 2 4 ポリペプチド、非 6 1 5 ポリペプチド、非 4 4 3 7 3 ポリペプチド、非 9 5 4 3 1 ポリペプチド、非 2 2 2 4 5 ポリペプチド、非 2 3 8 7 ポリペプチド、非 1 6 6 5 8 ポリペプチド、非 5 5 0 5 4 ポリペプチド、非 1 6 3 1 4 ポリペプチド、非 1 6 1 3 ポリペプチド、非 1 6 7 5 ポリペプチド、非 9 5 6 9 ポリペプチドまたは非 1 3 4 2 4 ポリペプチドは、9 9 4 9 ポリペプチド、1 4 2 3 0 ポリペプチド、7 6 0 ポリペプチド、6 2 5 5 3 10
 ポリペプチド、1 2 2 1 6 ポリペプチド、1 7 7 1 9 ポリペプチド、4 1 8 9 7 ポリペプチド、4 7 1 7 4 ポリペプチド、3 3 4 0 8 ポリペプチド、1 0 0 0 2 ポリペプチド、1 6 2 0 9 ポリペプチド、3 1 4 ポリペプチド、6 3 6 ポリペプチド、2 7 4 1 0 ポリペプチド、3 3 2 6 0 ポリペプチド、6 1 9 ポリペプチド、1 5 9 8 5 ポリペプチド、6 9 1 1 2 ポリペプチド、2 1 5 8 ポリペプチド、2 2 4 ポリペプチド、6 1 5 ポリペプチド、4 4 3 7 3 ポリペプチド、9 5 4 3 1 ポリペプチド、2 2 2 4 5 ポリペプチド、2 3 8 7 ポリペプチド、1 6 6 5 8 ポリペプチド、5 5 0 5 4 ポリペプチド、1 6 3 1 4 ポリペプチド、1 6 1 3 ポリペプチド、1 6 7 5 ポリペプチド、9 5 6 9 ポリペプチドまたは 1 3 4 2 4 ポリペプチドの N 末端または C 末端に融合され得る。

【0 2 6 9】

例えば、1つの実施形態において、融合タンパク質は、G S T-9 9 4 9 融合タンパク質、G S T-1 4 2 3 0 融合タンパク質、G S T-7 6 0 融合タンパク質、G S T-6 2 5 5 3 融合タンパク質、G S T-1 2 2 1 6 融合タンパク質、G S T-1 7 7 1 9 融合タンパク質、G S T-4 1 8 9 7 融合タンパク質、G S T-4 7 1 7 4 融合タンパク質、G S T-3 3 4 0 8 融合タンパク質、G S T-1 0 0 0 2 融合タンパク質、G S T-1 6 2 0 9 融合タンパク質、G S T-3 1 4 融合タンパク質、G S T-6 3 6 融合タンパク質、G S T-2 7 4 1 0 融合タンパク質、G S T-3 3 2 6 0 融合タンパク質、G S T-6 1 9 融合タンパク質、G S T-1 5 9 8 5 融合タンパク質、G S T-6 9 1 1 2 融合タンパク質、G S T-2 1 5 8 融合タンパク質、G S T-2 2 4 融合タンパク質、G S T-6 1 5 融合タンパク質、G S T-4 4 3 7 3 融合タンパク質、G S T-9 5 4 3 1 融合タンパク質、G S T-2 2 2 4 5 融合タンパク質、G S T-2 3 8 7 融合タンパク質、G S T-1 6 6 5 8 融合タンパク質、G S T-5 5 0 5 4 融合タンパク質、G S T-1 6 3 1 4 融合タンパク質、G S T-1 6 1 3 融合タンパク質、G S T-1 6 7 5 融合タンパク質、G S T-9 5 6 9 融合タンパク質または G S T-1 3 4 2 4 融合タンパク質であり、ここで、9 9 4 9 配列、1 4 2 3 0 配列、7 6 0 配列、6 2 5 5 3 配列、1 2 2 1 6 配列、1 7 7 1 9 配列、4 1 8 9 7 配列、4 7 1 7 4 配列、3 3 4 0 8 配列、1 0 0 0 2 配列、1 6 2 0 9 配列、3 1 4 配列、6 3 6 配列、2 7 4 1 0 配列、3 3 2 6 0 配列、6 1 9 配列、1 5 9 8 5 配列、6 9 1 1 2 配列、2 1 5 8 配列、2 2 4 配列、6 1 5 配列、4 4 3 7 3 配列、9 5 4 3 1 配列、2 2 2 4 5 配列、2 3 8 7 配列、1 6 6 5 8 配列、5 5 0 5 4 配列、1 6 3 1 4 配列、1 6 1 3 配列、1 6 7 5 配列、9 5 6 9 配列または 1 3 4 2 4 配列 40
 は、G S T 配列の C 末端に融合されている。このような融合タンパク質は、組換え 9 9 4 9、組換え 1 4 2 3 0、組換え 7 6 0、組換え 6 2 5 5 3、組換え 1 2 2 1 6、組換え 1 7 7 1 9、組換え 4 1 8 9 7、組換え 4 7 1 7 4、組換え 3 3 4 0 8、組換え 1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、組換え 3 1 4、組換え 6 3 6、組換え 2 7 4 1 0、組換え 3 3 2 6 0、組換え 6 1 9、組換え 1 5 9 8 5、組換え 6 9 1 1 2、組換え 2 1 5 8、組換え 2 2 4、組換え 6 1 5、組換え 4 4 3 7 3、組換え 9 5 4 3 1、組換え 2 2 2 4 5、組換え 2 3 8 7、組換え 1 6 6 5 8、組換え 5 5 0 5 4、組換え 1 6 3 1 4、組換え 1 6 1 3、組換え 1 6 7 5、組換え 9 5 6 9 または組換え 1 3 4 2 4 の精製を容易にし得る。

【0 2 7 0】

別の実施形態において、この融合タンパク質は、その N 末端において異種シグナル配列 50

を含む 9949 タンパク質、14230 タンパク質、760 タンパク質、62553 タンパク質、12216 タンパク質、17719 タンパク質、41897 タンパク質、47174 タンパク質、33408 タンパク質、10002 タンパク質、16209 タンパク質、314 タンパク質、636 タンパク質、27410 タンパク質、33260 タンパク質、619 タンパク質、15985 タンパク質、69112 タンパク質、2158 タンパク質、224 タンパク質、615 タンパク質、44373 タンパク質、95431 タンパク質、22245 タンパク質、2387 タンパク質、16658 タンパク質、55054 タンパク質、16314 タンパク質、1613 タンパク質、1675 タンパク質、9569 タンパク質または 13424 タンパク質である。特定の宿主細胞（例えば、哺乳動物宿主細胞）において、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569 もしくは 13424 の発現および／または分泌は、異種シグナル配列の使用によって増大され得る。

【0271】

本発明の方法において使用される 9949 融合タンパク質、14230 融合タンパク質、760 融合タンパク質、62553 融合タンパク質、12216 融合タンパク質、17719 融合タンパク質、41897 融合タンパク質、47174 融合タンパク質、33408 融合タンパク質、10002 融合タンパク質、16209 融合タンパク質、314 融合タンパク質、636 融合タンパク質、27410 融合タンパク質、33260 融合タンパク質、619 融合タンパク質、15985 融合タンパク質、69112 融合タンパク質、2158 融合タンパク質、224 融合タンパク質、615 融合タンパク質、44373 融合タンパク質、95431 融合タンパク質、22245 融合タンパク質、2387 融合タンパク質、16658 融合タンパク質、55054 融合タンパク質、16314 融合タンパク質、1613 融合タンパク質、1675 融合タンパク質、9569 融合タンパク質または 13424 融合タンパク質は、薬学的組成物中に組み込まれ得、そして被験体にインビボで投与され得る。9949 融合タンパク質、14230 融合タンパク質、760 融合タンパク質、62553 融合タンパク質、12216 融合タンパク質、17719 融合タンパク質、41897 融合タンパク質、47174 融合タンパク質、33408 融合タンパク質、10002 融合タンパク質、16209 融合タンパク質、314 融合タンパク質、636 融合タンパク質、27410 融合タンパク質、33260 融合タンパク質、619 融合タンパク質、15985 融合タンパク質、69112 融合タンパク質、2158 融合タンパク質、224 融合タンパク質、615 融合タンパク質、44373 融合タンパク質、95431 融合タンパク質、22245 融合タンパク質、2387 融合タンパク質、16658 融合タンパク質、55054 融合タンパク質、16314 融合タンパク質、1613 融合タンパク質、1675 融合タンパク質、9569 融合タンパク質または 13424 融合タンパク質は、9949 基質、14230 基質、760 基質、62553 基質、12216 基質、17719 基質、41897 基質、47174 基質、33408 基質、10002 基質、16209 基質、314 基質、636 基質、27410 基質、33260 基質、619 基質、15985 基質、69112 基質、2158 基質、224 基質、615 基質、44373 基質、95431 基質、22245 基質、2387 基質、16658 基質、55054 基質、16314 基質、1613 基質、1675 基質、9569 基質または 13424 基質のバイオアベイラビリティに影響を与えるために使用され得る。9949 融合タンパク質、14230 融合タンパク質、760 融合タンパク質、62553 融合タンパク質、12216 融合タンパク質、17719 融合タンパク質、41897 融合タンパク質、47174 融合タンパク質、33408 融合タンパク質、10002 融合タンパク質、16209 融合タンパク質、314 融合タンパク質、636 融合タンパク質、27410 融合タンパク質、33260 融合タンパク質、619 融合タンパク質、15985 融合タンパク質、69112 融合タンパク質、2158 融合タンパク質、22

4融合タンパク質、615融合タンパク質、44373融合タンパク質、95431融合タンパク質、22245融合タンパク質、2387融合タンパク質、16658融合タンパク質、55054融合タンパク質、16314融合タンパク質、1613融合タンパク質、1675融合タンパク質、9569融合タンパク質または13424融合タンパク質の使用は、例えば、以下によって引き起こされる障害の処置のために治療的に有用であり得る：(i)9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質をコードする遺伝子の異常な改変または変異；(ii)9949遺伝子、14230遺伝子、760遺伝子、62553遺伝子、12216遺伝子、17719遺伝子、41897遺伝子、47174遺伝子、33408遺伝子、10002遺伝子、16209遺伝子、314遺伝子、636遺伝子、27410遺伝子、33260遺伝子、619遺伝子、15985遺伝子、69112遺伝子、2158遺伝子、224遺伝子、615遺伝子、44373遺伝子、95431遺伝子、22245遺伝子、2387遺伝子、16658遺伝子、55054遺伝子、16314遺伝子、1613遺伝子、1675遺伝子、9569遺伝子または13424遺伝子の誤調節；ならびに(iii)9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の異常な翻訳後修飾。

10

20

30

【0272】

さらに、本発明の方法において使用される9949融合タンパク質、14230融合タンパク質、760融合タンパク質、62553融合タンパク質、12216融合タンパク質、17719融合タンパク質、41897融合タンパク質、47174融合タンパク質、33408融合タンパク質、10002融合タンパク質、16209融合タンパク質、314融合タンパク質、636融合タンパク質、27410融合タンパク質、33260融合タンパク質、619融合タンパク質、15985融合タンパク質、69112融合タンパク質、2158融合タンパク質、224融合タンパク質、615融合タンパク質、44373融合タンパク質、95431融合タンパク質、22245融合タンパク質、2387融合タンパク質、16658融合タンパク質、55054融合タンパク質、16314融合タンパク質、1613融合タンパク質、1675融合タンパク質、9569融合タンパク質または13424融合タンパク質は、被験体において抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体または抗13424抗体を産生するための免疫原として、9949リガンド、14230リガンド、760リガンド、62553リガンド、12216リガンド

40

50

、17719リガンド、41897リガンド、47174リガンド、33408リガンド、10002リガンド、16209リガンド、314リガンド、636リガンド、27410リガンド、33260リガンド、619リガンド、15985リガンド、69112リガンド、2158リガンド、224リガンド、615リガンド、44373リガンド、95431リガンド、22245リガンド、2387リガンド、16658リガンド、55054リガンド、16314リガンド、1613リガンド、1675リガンド、9569リガンドまたは13424リガンドを精製するために、そして9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の、9949基質、14230基質、760基質、62553基質、12216基質、17719基質、41897基質、47174基質、33408基質、10002基質、16209基質、314基質、636基質、27410基質、33260基質、619基質、15985基質、69112基質、2158基質、224基質、615基質、44373基質、95431基質、22245基質、2387基質、16658基質、55054基質、16314基質、1613基質、1675基質、9569基質または13424基質との相互作用を阻害する分子を同定するためのスクリーニングアッセイにおいて、使用され得る。

10

20

30

40

50

【0273】

好ましくは、本発明の方法において使用される9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のキメラタンパク質または融合タンパク質は、標準的な組換えDNA技術によって産生される。例えば、異なるポリペプチド配列をコードするDNAフラグメントは、従来技術に従って、例えば、連結のために平滑末端または付着末端を使用し、適切な末端を提供するための制限酵素消化を使用し、適切な場合粘着末端をフィルインし、所望でない連結を回避するためのアルカリホスファターゼ処理を使用し、そして酵素的連結を使用することによって一緒にインフレームで連結される。別の実施形態において、融合遺伝子は、自動化DNA合成機を含む従来技術によって合成され得る。あるいは、遺伝子フラグメントのPCR増幅は、引き続いてアニーリングおよび再増幅されてキメラ遺伝子配列を生成し得る2つの連続遺伝子フラグメント間の相補的オーバーハングを生じるアンカープライマーを使用して実施され得る（例えば、Current Protocols in Molecular Biology、Ausubelら、編、John Wiley & Sons：1992を参照のこと）。さらに、すでに融合部分（例えば、GSTポリペプチド）をコードしている多くの発現ベクターが市販されている。9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424をコードする核酸は、この融合部分が、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、16

75タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質にインフレーションで連結されるように、このような発現ベクター中にクローニングされ得る。

【0274】

本発明はまた、9949アゴニスト、14230アゴニスト、760アゴニスト、62553アゴニスト、12216アゴニスト、17719アゴニスト、41897アゴニスト、47174アゴニスト、33408アゴニスト、10002アゴニスト、16209アゴニスト、314アゴニスト、636アゴニスト、27410アゴニスト、33260アゴニスト、619アゴニスト、15985アゴニスト、69112アゴニスト、2158アゴニスト、224アゴニスト、615アゴニスト、44373アゴニスト、95431アゴニスト、22245アゴニスト、2387アゴニスト、16658アゴニスト、55054アゴニスト、16314アゴニスト、1613アゴニスト、1675アゴニスト、9569アゴニストまたは13424アゴニスト（模倣物）、あるいは9949アンタゴニスト、14230アンタゴニスト、760アンタゴニスト、62553アンタゴニスト、12216アンタゴニスト、17719アンタゴニスト、41897アンタゴニスト、47174アンタゴニスト、33408アンタゴニスト、10002アンタゴニスト、16209アンタゴニスト、314アンタゴニスト、636アンタゴニスト、27410アンタゴニスト、33260アンタゴニスト、619アンタゴニスト、15985アンタゴニスト、69112アンタゴニスト、2158アンタゴニスト、224アンタゴニスト、615アンタゴニスト、44373アンタゴニスト、95431アンタゴニスト、22245アンタゴニスト、2387アンタゴニスト、16658アンタゴニスト、55054アンタゴニスト、16314アンタゴニスト、1613アンタゴニスト、1675アンタゴニスト、9569アンタゴニストまたは13424アンタゴニストのいずれかとして機能する、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の改変体の使用に関する。9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の改変体は、変異誘発（例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の別個の点変異または短縮）によって生成され得る。9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タン

パク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質のアゴニストは、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の天然に存在する形態の生物学的活性と実質的に同じ生物学的活性またはそのサブセットを保持し得る。9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質のアンタゴニストは、例えば、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424媒介性の活性を拮抗的に調節することによって、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の天然に存在する形態の活性の1以上を阻害し得る。従って、特定の生物学的効果は、機能が限定された改変体を用いる処置によって誘発され得る。1つの実施形態において、タンパク質の天然に存在する形態の生物学的活性のサブセットを有する改変体を用

いる被験体の処置は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の天然に存在する形態を用いた処置と比較して、被験体における副作用がより小さい。

10

【0275】

1つの実施形態において、9949アゴニスト、14230アゴニスト、760アゴニスト、62553アゴニスト、12216アゴニスト、17719アゴニスト、41897アゴニスト、47174アゴニスト、33408アゴニスト、10002アゴニスト、16209アゴニスト、314アゴニスト、636アゴニスト、27410アゴニスト、33260アゴニスト、619アゴニスト、15985アゴニスト、69112アゴニスト、2158アゴニスト、224アゴニスト、615アゴニスト、44373アゴニスト、95431アゴニスト、22245アゴニスト、2387アゴニスト、16658アゴニスト、55054アゴニスト、16314アゴニスト、1613アゴニスト、1675アゴニスト、9569アゴニストまたは13424アゴニスト（模倣物）、あるいは9949アンタゴニスト、14230アンタゴニスト、760アンタゴニスト、62553アンタゴニスト、12216アンタゴニスト、17719アンタゴニスト、41897アンタゴニスト、47174アンタゴニスト、33408アンタゴニスト、10002アンタゴニスト、16209アンタゴニスト、314アンタゴニスト、636アンタゴニスト、27410アンタゴニスト、33260アンタゴニスト、619アンタゴニスト、15985アンタゴニスト、69112アンタゴニスト、2158アンタゴニスト、224アンタゴニスト、615アンタゴニスト、44373アンタゴニスト、95431アンタゴニスト、22245アンタゴニスト、2387アンタゴニスト、16658アンタゴニスト、55054アンタゴニスト、16314アンタゴニスト、1613アンタゴニスト、1675アンタゴニスト、9569アンタゴニストまたは13424アンタゴニストのいずれかとして機能する、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の改変体は、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質のアゴニスト活性またはアンタゴニスト活性について、9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、3340

20

30

40

50

8タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質の変異体（例えば、短縮変異体）のコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることによって、同定され得る。1つの実施形態において、9949改変体、14230改変体、760改変体、62553改変体、12216改変体、17719改変体、41897改変体、47174改変体、33408改変体、10002改変体、16209改変体、314改変体、636改変体、27410改変体、33260改変体、619改変体、15985改変体、69112改変体、2158改変体、224改変体、615改変体、44373改変体、95431改変体、22245改変体、2387改変体、16658改変体、55054改変体、16314改変体、1613改変体、1675改変体、9569改変体または13424改変体の多様なライブラリーは、核酸レベルでのコンビナトリアル変異誘発によって生成され、そして多様な遺伝子ライブラリーによってコードされる。9949改変体、14230改変体、760改変体、62553改変体、12216改変体、17719改変体、41897改変体、47174改変体、33408改変体、10002改変体、16209改変体、314改変体、636改変体、27410改変体、33260改変体、619改変体、15985改変体、69112改変体、2158改変体、224改変体、615改変体、44373改変体、95431改変体、22245改変体、2387改変体、16658改変体、55054改変体、16314改変体、1613改変体、1675改変体、9569改変体または13424改変体の多様なライブラリーは、例えば、合成オリゴヌクレオチドの混合物を遺伝子配列に酵素的に連結することによって生成され得、その結果、潜在的な9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、41897配列、47174配列、33408配列、10002配列、16209配列、314配列、636配列、27410配列、33260配列、619配列、15985配列、69112配列、2158配列、224配列、615配列、44373配列、95431配列、22245配列、2387配列、16658配列、55054配列、16314配列、1613配列、1675配列、9569配列または13424配列の縮重セットは、個々のポリペプチドとしてか、あるいはその中に9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、41897配列、47174配列、33408配列、10002配列、16209配列、314配列、636配列、27410配列、33260配列、619配列、15985配列、69112配列、2158配列、224配列、615配列、44373配列、95431配列、22245配列、2387配列、16658配列、55054配列、16314配列、1613配列、1675配列、9569配列または13424配列のセットを含むより大きい融合タンパク質のセットとして（例えば、ファージディスプレイについて）発現可能である。縮重オリゴヌクレオチド配列から潜在的な9949改変体、14230改変体、760改変体、62553改変体、12216改変体、17719改変体、41897改変体、47174改変体、33408改変体、10002改変体、16209改変体、314改変体、636改変体、27410改変体、33260改変体、619改変体、15985改変体、69112改変体、2158改変体、224改変体、615改変体、44373改変体、95431改変体、22245改変体、2387改変体、16658改変体、55054改変体、16314改変体、1613改変体、1675改変体、9569改変体または13424改変体のライブラリーを生成するために、種々の方法が使用され得る。縮重遺伝子配列の化学的合成は、自動化DNA合成機において実施され得、次いで、この合成遺伝子は、適切な発現ベクター中に連結され得る。遺伝子の縮重セットの使用は、潜在的な9949配列、14230配列、760配列、62553配列、12216配列、17719配列、4189

10

20

30

40

50

7 配列、4 7 1 7 4 配列、3 3 4 0 8 配列、1 0 0 0 2 配列、1 6 2 0 9 配列、3 1 4 配列、6 3 6 配列、2 7 4 1 0 配列、3 3 2 6 0 配列、6 1 9 配列、1 5 9 8 5 配列、6 9 1 1 2 配列、2 1 5 8 配列、2 2 4 配列、6 1 5 配列、4 4 3 7 3 配列、9 5 4 3 1 配列、2 2 2 4 5 配列、2 3 8 7 配列、1 6 6 5 8 配列、5 5 0 5 4 配列、1 6 3 1 4 配列、1 6 1 3 配列、1 6 7 5 配列、9 5 6 9 配列または1 3 4 2 4 配列の所望のセットをコードする全ての配列を1つの混合物中で準備することを可能にする。縮重オリゴヌクレオチドを合成するための方法は、当該分野で公知である（例えば、N a r a n g、S. A. (1983) Tetrahedron 39:3; I t a k u r a ら、(1984) Ann u. Rev. Biochem. 53:323; I t a k u r a ら、(1984) Science 198:1056; I k e ら、(1983) N u c l e i c A c i d R e s . 11:477を参照のこと）。 10

【0276】

さらに、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9または1 3 4 2 4のタンパク質コード配列のフラグメントのライブラリーは、9 9 4 9タンパク質、1 4 2 3 0タンパク質、7 6 0タンパク質、6 2 5 5 3タンパク質、1 2 2 1 6タンパク質、1 7 7 1 9タンパク質、4 1 8 9 7タンパク質、4 7 1 7 4タンパク質、3 3 4 0 8タンパク質、1 0 0 0 2タンパク質、1 6 2 0 9タンパク質、3 1 4タンパク質、6 3 6タンパク質、2 7 4 1 0タンパク質、3 3 2 6 0タンパク質、6 1 9タンパク質、1 5 9 8 5タンパク質、6 9 1 1 2タンパク質、2 1 5 8タンパク質、2 2 4タンパク質、6 1 5タンパク質、4 4 3 7 3タンパク質、9 5 4 3 1タンパク質、2 2 2 4 5タンパク質、2 3 8 7タンパク質、1 6 6 5 8タンパク質、5 5 0 5 4タンパク質、1 6 3 1 4タンパク質、1 6 1 3タンパク質、1 6 7 5タンパク質、9 5 6 9タンパク質または1 3 4 2 4タンパク質の改変体のスクリーニングおよび引き続き選択のために、9 9 4 9フラグメント、1 4 2 3 0フラグメント、7 6 0フラグメント、6 2 5 5 3フラグメント、1 2 2 1 6フラグメント、1 7 7 1 9フラグメント、4 1 8 9 7フラグメント、4 7 1 7 4フラグメント、3 3 4 0 8フラグメント、1 0 0 0 2フラグメント、1 6 2 0 9フラグメント、3 1 4フラグメント、6 3 6フラグメント、2 7 4 1 0フラグメント、3 3 2 6 0フラグメント、6 1 9フラグメント、1 5 9 8 5フラグメント、6 9 1 1 2フラグメント、2 1 5 8フラグメント、2 2 4フラグメント、6 1 5フラグメント、4 4 3 7 3フラグメント、9 5 4 3 1フラグメント、2 2 2 4 5フラグメント、2 3 8 7フラグメント、1 6 6 5 8フラグメント、5 5 0 5 4フラグメント、1 6 3 1 4フラグメント、1 6 1 3フラグメント、1 6 7 5フラグメント、9 5 6 9フラグメントまたは1 3 4 2 4フラグメントの多様な集団を生成するために使用され得る。1つの実施形態において、コード配列フラグメントのライブラリーは、9 9 4 9コード配列、1 4 2 3 0コード配列、7 6 0コード配列、6 2 5 5 3コード配列、1 2 2 1 6コード配列、1 7 7 1 9コード配列、4 1 8 9 7コード配列、4 7 1 7 4コード配列、3 3 4 0 8コード配列、1 0 0 0 2コード配列、1 6 2 0 9コード配列、3 1 4コード配列、6 3 6コード配列、2 7 4 1 0コード配列、3 3 2 6 0コード配列、6 1 9コード配列、1 5 9 8 5コード配列、6 9 1 1 2コード配列、2 1 5 8コード配列、2 2 4コード配列、6 1 5コード配列、4 4 3 7 3コード配列、9 5 4 3 1コード配列、2 2 2 4 5コード配列、2 3 8 7コード配列、1 6 6 5 8コード配列、5 5 0 5 4コード配列、1 6 3 1 4コード配列、1 6 1 3コード配列、1 6 7 5コード配列、9 5 6 9コード配列または1 3 4 2 4コード配列の二本鎖PCRフラグメントを、ニック形成が1分子当たりほぼ1回だけ生じるような条件下でヌクレアーゼで処理し、二本鎖DNAを変性し、異なるニック形成産物由来のセンス／アンチセンス対を含み得る二本鎖DNAを形成するためにDNAを再生し、S1ヌクレアーゼでの処理によって、再形成された二重鎖から一本鎖部分を除去し、そして得られたフラグメントライブラリーを発現ベクター中に連結することによって、生成され 50

得る。この方法によって、種々のサイズの 9949 タンパク質、14230 タンパク質、760 タンパク質、62553 タンパク質、12216 タンパク質、17719 タンパク質、41897 タンパク質、47174 タンパク質、33408 タンパク質、10002 タンパク質、16209 タンパク質、314 タンパク質、636 タンパク質、27410 タンパク質、33260 タンパク質、619 タンパク質、15985 タンパク質、69112 タンパク質、2158 タンパク質、224 タンパク質、615 タンパク質、44373 タンパク質、95431 タンパク質、22245 タンパク質、2387 タンパク質、16658 タンパク質、55054 タンパク質、16314 タンパク質、1613 タンパク質、1675 タンパク質、9569 タンパク質または 13424 タンパク質の N 末端フラグメント、C 末端フラグメントおよび内部フラグメントをコードする、発現ライブラリーが誘導され得る。 10

【0277】

点変異または短縮によって作成されたコンビナトリアルライブラリーの遺伝子産物をスクリーニングするためのいくつかの技術、および選択された特性を有する遺伝子産物についての cDNA ライブラリーをスクリーニングするためのいくつかの技術が、当該分野で公知である。このような技術は、9949 タンパク質、14230 タンパク質、760 タンパク質、62553 タンパク質、12216 タンパク質、17719 タンパク質、41897 タンパク質、47174 タンパク質、33408 タンパク質、10002 タンパク質、16209 タンパク質、314 タンパク質、636 タンパク質、27410 タンパク質、33260 タンパク質、619 タンパク質、15985 タンパク質、69112 タンパク質、2158 タンパク質、224 タンパク質、615 タンパク質、44373 タンパク質、95431 タンパク質、22245 タンパク質、2387 タンパク質、16658 タンパク質、55054 タンパク質、16314 タンパク質、1613 タンパク質、1675 タンパク質、9569 タンパク質または 13424 タンパク質のコンビナトリアル変異誘発によって生成された遺伝子ライブラリーの迅速なスクリーニングのために適合可能である。大きい遺伝子ライブラリーをスクリーニングするための高スループットの分析に使用されやすい、最も広く使用される技術は、代表的に、遺伝子ライブラリーを複製可能な発現ベクター中にクローニングする工程、ベクターの得られたライブラリーで適切な細胞を形質転換する工程、および所望の活性の検出が、産物が検出された遺伝子をコードするベクターの単離を容易にするような条件下でコンビナトリアル遺伝子を発現する工程を 20

包含する。再帰的アンサンブル変異誘発 (recursive ensemble mutagenesis (REM)) (これは、ライブラリー中の機能的変異体の頻度を増強する新たな技術である) は、9949 変異体、14230 変異体、760 変異体、62553 変異体、12216 変異体、17719 変異体、41897 変異体、47174 変異体、33408 変異体、10002 変異体、16209 変異体、314 変異体、636 変異体、27410 変異体、33260 変異体、619 変異体、15985 変異体、69112 変異体、2158 変異体、224 変異体、615 変異体、44373 変異体、95431 変異体、22245 変異体、2387 変異体、16658 変異体、55054 変異体、16314 変異体、1613 変異体、1675 変異体、9569 変異体または 13424 変異体を同定するためのスクリーニングアッセイと組み合わせて使用され得る (Ark 40

kin および Yourvan (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7811-7815; Delgrave ら、(1993) Protein Engineering 6(3):327-331)。

【0278】

本発明の方法はさらに、抗 9949 抗体、抗 14230 抗体、抗 760 抗体、抗 62553 抗体、抗 12216 抗体、抗 17719 抗体、抗 41897 抗体、抗 47174 抗体、抗 33408 抗体、抗 10002 抗体、抗 16209 抗体、抗 314 抗体、抗 636 抗体、抗 27410 抗体、抗 33260 抗体、抗 619 抗体、抗 15985 抗体、抗 69112 抗体、抗 2158 抗体、抗 224 抗体、抗 615 抗体、抗 44373 抗体、抗 95431 抗体、抗 22245 抗体、抗 2387 抗体、抗 16658 抗体、抗 55054 抗体、 50

抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体または抗13424抗体の使用を包含する。単離された9949タンパク質、14230タンパク質、7600タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質もしくは13424タンパク質、またはそれらの一部分もしくはフラグメントは、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の調製のための標準的な技術を用いて、9949、14230、7600、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424に結合する抗体を生成するための抗原として使用され得る。全長の9949タンパク質、14230タンパク質、7600タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質が使用され得るか、あるいは9949、14230、7600、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の抗原性ペプチドフラグメントが免疫原として使用され得る。9949、14230、7600、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の抗原性ペプチドは、配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62または64に示されるアミノ酸配列の少なくとも8アミノ酸残基を含み、そしてこのペプチドに対して惹起された抗体が、9949タンパク質、14230タンパク質、7600タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質と特異的に免疫複合体を形成するように、9949、14230、7600、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158

、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424のエピトープを含む。好ましくは、抗原性ペプチドは、少なくとも10アミノ酸残基、より好ましくは、少なくとも15アミノ酸残基、さらにより好ましくは、少なくとも20アミノ酸残基、そして最も好ましくは、少なくとも30アミノ酸残基を含む。

【0279】

抗原性ペプチドにより含まれる、好ましいエピトープは、タンパク質の表面に局在される9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424の領域（例えば、親水性領域）、および高抗原性を有する領域である。 10

【0280】

9949免疫原、14230免疫原、760免疫原、62553免疫原、12216免疫原、17719免疫原、41897免疫原、47174免疫原、33408免疫原、10002免疫原、16209免疫原、314免疫原、636免疫原、27410免疫原、33260免疫原、619免疫原、15985免疫原、69112免疫原、2158免疫原、224免疫原、615免疫原、44373免疫原、95431免疫原、22245免疫原、2387免疫原、16658免疫原、55054免疫原、16314免疫原、1613免疫原、1675免疫原、9569免疫原または13424免疫原は、代表的には、適切な被験体（例えば、ウサギ、ヤギ、マウス、または他の哺乳動物）をその免疫原で免疫することによって抗体を調製するために使用される。適切な免疫原性製調製物は、例えば、組み換え法で発現される9949タンパク質、14230タンパク質、760タンパク質、62553タンパク質、12216タンパク質、17719タンパク質、41897タンパク質、47174タンパク質、33408タンパク質、10002タンパク質、16209タンパク質、314タンパク質、636タンパク質、27410タンパク質、33260タンパク質、619タンパク質、15985タンパク質、69112タンパク質、2158タンパク質、224タンパク質、615タンパク質、44373タンパク質、95431タンパク質、22245タンパク質、2387タンパク質、16658タンパク質、55054タンパク質、16314タンパク質、1613タンパク質、1675タンパク質、9569タンパク質または13424タンパク質あるいは化学合成9949ポリペプチド、14230ポリペプチド、760ポリペプチド、62553ポリペプチド、12216ポリペプチド、17719ポリペプチド、41897ポリペプチド、47174ポリペプチド、33408ポリペプチド、10002ポリペプチド、16209ポリペプチド、314ポリペプチド、636ポリペプチド、27410ポリペプチド、33260ポリペプチド、619ポリペプチド、15985ポリペプチド、69112ポリペプチド、2158ポリペプチド、224ポリペプチド、615ポリペプチド、44373ポリペプチド、95431ポリペプチド、22245ポリペプチド、2387ポリペプチド、16658ポリペプチド、55054ポリペプチド、16314ポリペプチド、1613ポリペプチド、1675ポリペプチド、9569ポリペプチドまたは13424ポリペプチドを包含し得る。調製物はさらに、フロインドの完全アジュバントまたは不完全アジュバント、または同様な免疫刺激性薬剤のようなアジュバントを含み得る。適切な被験体を、免疫原性9949調製物、14230調製物、760調製物、62553調製物、12216調製物、17719調製物、41897調製物、47174調製物、33408調製物、10002調製物、16209調製物、314調製物、636調製物、27410調製物、33260調製物、619調製物、15985調製物、69112調製物、2158調製物、224調製物、615調製物、44373調製物、95431調製物、22245調製物、2387調製物、16658調製物、55054調製物、16314調製物、1613調製物、1675調製物、9569調製物または13424調製物で免疫 40 50

することによって、ポリクローナル抗 9 9 4 9 抗体反応、ポリクローナル抗 1 4 2 3 0 抗体反応、ポリクローナル抗 7 6 0 抗体反応、ポリクローナル抗 6 2 5 5 3 抗体反応、ポリクローナル抗 1 2 2 1 6 抗体反応、ポリクローナル抗 1 7 7 1 9 抗体反応、ポリクローナル抗 4 1 8 9 7 抗体反応、ポリクローナル抗 4 7 1 7 4 抗体反応、ポリクローナル抗 3 3 4 0 8 抗体反応、ポリクローナル抗 1 0 0 0 2 抗体反応、ポリクローナル抗 1 6 2 0 9 抗体反応、ポリクローナル抗 3 1 4 抗体反応、ポリクローナル抗 6 3 6 抗体反応、ポリクローナル抗 2 7 4 1 0 抗体反応、ポリクローナル抗 3 3 2 6 0 抗体反応、ポリクローナル抗 6 1 9 抗体反応、ポリクローナル抗 1 5 9 8 5 抗体反応、ポリクローナル抗 6 9 1 1 2 抗体反応、ポリクローナル抗 2 1 5 8 抗体反応、ポリクローナル抗 2 2 4 抗体反応、ポリクローナル抗 6 1 5 抗体反応、ポリクローナル抗 4 4 3 7 3 抗体反応、ポリクローナル抗 9 5 4 3 1 抗体反応、ポリクローナル抗 2 2 2 4 5 抗体反応、ポリクローナル抗 2 3 8 7 抗体反応、ポリクローナル抗 1 6 6 5 8 抗体反応、ポリクローナル抗 5 5 0 5 4 抗体反応、ポリクローナル抗 1 6 3 1 4 抗体反応、ポリクローナル抗 1 6 1 3 抗体反応、ポリクローナル抗 1 6 7 5 抗体反応、ポリクローナル抗 9 5 6 9 抗体反応またはポリクローナル抗 1 3 4 2 4 抗体反応が誘導される。

【0 2 8 1】

本明細書中で使用される用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫的に活性な部位（すなわち、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 のような抗原と特異的に結合する（免疫反応する）抗原結合部位を含む分子）をいう。免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部位の例は、酵素（例えば、ペプシン）で、抗体を処理することによって生成され得る F (a b) フラグメントおよび F (a b')₂ フラグメントを含む。本発明は、9 9 4 9 分子、1 4 2 3 0 分子、7 6 0 分子、6 2 5 5 3 分子、1 2 2 1 6 分子、1 7 7 1 9 分子、4 1 8 9 7 分子、4 7 1 7 4 分子、3 3 4 0 8 分子、1 0 0 0 2 分子、1 6 2 0 9 分子、3 1 4 分子、6 3 6 分子、2 7 4 1 0 分子、3 3 2 6 0 分子、6 1 9 分子、1 5 9 8 5 分子、6 9 1 1 2 分子、2 1 5 8 分子、2 2 4 分子、6 1 5 分子、4 4 3 7 3 分子、9 5 4 3 1 分子、2 2 2 4 5 分子、2 3 8 7 分子、1 6 6 5 8 分子、5 5 0 5 4 分子、1 6 3 1 4 分子、1 6 1 3 分子、1 6 7 5 分子、9 5 6 9 分子または 1 3 4 2 4 分子と結合するポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を提供する。本明細書中で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 の特定のエピトープと免疫反応することができる抗原結合部位の 1 つの種のみを含む抗体分子の集団をいう。従って、モノクローナル抗体組成物は、代表的には、それが免疫反応する特定の 9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質に対して単一結合親和性を示す。

【0 2 8 2】

ポリクローナル抗 9 9 4 9 抗体、ポリクローナル抗 1 4 2 3 0 抗体、ポリクローナル抗 7 6 0 抗体、ポリクローナル抗 6 2 5 5 3 抗体、ポリクローナル抗 1 2 2 1 6 抗体、ポリクローナル抗 1 7 7 1 9 抗体、ポリクローナル抗 4 1 8 9 7 抗体、ポリクローナル抗 4 7 1 7 4 抗体、ポリクローナル抗 3 3 4 0 8 抗体、ポリクローナル抗 1 0 0 0 2 抗体、ポリクローナル抗 1 6 2 0 9 抗体、ポリクローナル抗 3 1 4 抗体、ポリクローナル抗 6 3 6 抗体、ポリクローナル抗 2 7 4 1 0 抗体、ポリクローナル抗 3 3 2 6 0 抗体、ポリクローナル抗 6 1 9 抗体、ポリクローナル抗 1 5 9 8 5 抗体、ポリクローナル抗 6 9 1 1 2 抗体、ポリクローナル抗 2 1 5 8 抗体、ポリクローナル抗 2 2 4 抗体、ポリクローナル抗 6 1 5 抗体、ポリクローナル抗 4 4 3 7 3 抗体、ポリクローナル抗 9 5 4 3 1 抗体、ポリクローナル抗 2 2 2 4 5 抗体、ポリクローナル抗 2 3 8 7 抗体、ポリクローナル抗 1 6 6 5 8 抗体、ポリクローナル抗 5 5 0 5 4 抗体、ポリクローナル抗 1 6 3 1 4 抗体、ポリクローナル抗 1 6 1 3 抗体、ポリクローナル抗 1 6 7 5 抗体、ポリクローナル抗 9 5 6 9 抗体またはポリクローナル抗 1 3 4 2 4 抗体は、上記のように、適切な被験体を、9 9 4 9 免疫原、1 4 2 3 0 免疫原、7 6 0 免疫原、6 2 5 5 3 免疫原、1 2 2 1 6 免疫原、1 7 7 1 9 免疫原、4 1 8 9 7 免疫原、4 7 1 7 4 免疫原、3 3 4 0 8 免疫原、1 0 0 0 2 免疫原、1 6 2 0 9 免疫原、3 1 4 免疫原、6 3 6 免疫原、2 7 4 1 0 免疫原、3 3 2 6 0 免疫原、6 1 9 免疫原、1 5 9 8 5 免疫原、6 9 1 1 2 免疫原、2 1 5 8 免疫原、2 2 4 免疫原、6 1 5 免疫原、4 4 3 7 3 免疫原、9 5 4 3 1 免疫原、2 2 2 4 5 免疫原、2 3 8 7 免疫原、1 6 6 5 8 免疫原、5 5 0 5 4 免疫原、1 6 3 1 4 免疫原、1 6 1 3 免疫原、1 6 7 5 免疫原、9 5 6 9 免疫原または 1 3 4 2 4 免疫原で免疫することによって、調製され得る。免疫される被験体中における抗 9 9 4 9 抗体力価、抗 1 4 2 3 0 抗体力価、抗 7 6 0 抗体力価、抗 6 2 5 5 3 抗体力価、抗 1 2 2 1 6 抗体力価、抗 1 7 7 1 9 抗体力価、抗 4 1 8 9 7 抗体力価、抗 4 7 1 7 4 抗体力価、抗 3 3 4 0 8 抗体力価、抗 1 0 0 0 2 抗体力価、抗 1 6 2 0 9 抗体力価、抗 3 1 4 抗体力価、抗 6 3 6 抗体力価、抗 2 7 4 1 0 抗体力価、抗 3 3 2 6 0 抗体力価、抗 6 1 9 抗体力価、抗 1 5 9 8 5 抗体力価、抗 6 9 1 1 2 抗体力価、抗 2 1 5 8 抗体力価、抗 2 2 4 抗体力価、抗 6 1 5 抗体力価、抗 4 4 3 7 3 抗体力価、抗 9 5 4 3 1 抗体力価、抗 2 2 2 4 5 抗体力価、抗 2 3 8 7 抗体力価、抗 1 6 6 5 8 抗体力価、抗 5 5 0 5 4 抗体力価、抗 1 6 3 1 4 抗体力価、抗 1 6 1 3 抗体力価、抗 1 6 7 5 抗体力価、抗 9 5 6 9 抗体力価または抗 1 3 4 2 4 抗体力価は、標準的技術（例えば、免疫化 9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 を用いる、酵素結合免疫吸着アッセイ（E L I S A）のような）によって経時的にモニターされ得る。所望であれば、9 9 4 9、1 4 2 3 0、7 6 0、6 2 5 5 3、1 2 2 1 6、1 7 7 1 9、4 1 8 9 7、4 7 1 7 4、3 3 4 0 8、1 0 0 0 2、1 6 2 0 9、3 1 4、6 3 6、2 7 4 1 0、3 3 2 6 0、6 1 9、1 5 9 8 5、6 9 1 1 2、2 1 5 8、2 2 4、6 1 5、4 4 3 7 3、9 5 4 3 1、2 2 2 4 5、2 3 8 7、1 6 6 5 8、5 5 0 5 4、1 6 3 1 4、1 6 1 3、1 6 7 5、9 5 6 9 または 1 3 4 2 4 に対して指向された抗体分子は、哺乳動物から（例えば、血液から）単離され得、さらに、I g G 画分を得るための、タンパク質 A クロマトグラフィーのような、周知の技術によって精製され得る。免疫後の適切な時間で、例えば、抗 9 9 4 9 抗体力価、抗 1 4 2 3 0 抗体力価、抗 7 6 0 抗体力価、抗 6 2 5 5 3 抗体力価、抗 1 2 2 1 6 抗体力価、抗 1 7 7 1 9 抗体力価、抗 4 1 8 9 7 抗体力価、抗 4 7 1 7 4 抗体力価、抗 3 3 4 0 8 抗体力価、抗 1 0 0 0 2 抗体力価、抗 1 6 2 0 9 抗体力価、抗 3 1 4 抗体力価、抗 6 3 6 抗体力価、抗 2 7 4 1 0 抗体力価、抗 3 3 2 6 0 抗体力価、抗 6 1 9 抗体力価、抗 1 5 9 8 5 抗体力価、抗 6 9 1 1 2 抗体力価、抗 2 1 5 8 抗体力価、抗 2 2 4 抗体力価、抗 6 1 5 抗体力価、抗 4 4 3 7 3 抗体力価、抗 9 5 4 3 1 抗体力価、抗 2 2 2 4 5 抗体力価、抗 2 3 8 7 抗体力価、抗 1 6 6 5 8 抗体力価、抗 5 5 0 5 4 抗体力価、抗 1 6 3 1 4 抗体力価、抗 1 6 1 3 抗体力価、抗 1 6 7 5 抗体力価、抗 9 5 6 9 抗体力価または抗

1 3 4 2 4 抗体力価が最高有的时候に、抗体産生細胞は、被験体から得られ得、そして例えば、KohlerおよびMilstein (1975) Nature 256:495-497に初めに記載されるハイブリドーマ技術 (Brownら (1981) J. Immunol. 127:539-46; Brownら (1980) J. Biol. Chem. 255:4980-83; Yehら (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76:2927-31; およびYehら (1982) Int. J. Cancer 29:269-75もまた参照のこと)、より最近のヒトB細胞ハイブリドーマ技術 (Kozborら (1983) Immunol Today 4:72)、EBVハイブリドーマ技術 (Coleら (1985) Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., 77-96頁) またはトリオーマ技術のような標準的技術によって、モノクローナル抗体を調製するために使用され得る。モノクローナル抗体ハイブリドーマを産生するための技術は、周知である (一般的に、Kenneth, R. H. Monoclonal Antibodies: A New Dimension In Biological Analyses, Plenum Publishing Corp., New York, New York (1980); Lerner, E. A. (1981) Yale J. Biol. Med. 54:387-402; Gefter, M. L. ら (1977) Somatic Cell Genet. 3:231-36を参照のこと)。簡単に言えば、不死化細胞株 (代表的には骨髓腫) が、上記のように、9949免疫原、14230免疫原、760免疫原、62553免疫原、12216免疫原、17719免疫原、41897免疫原、47174免疫原、33408免疫原、10002免疫原、16209免疫原、314免疫原、636免疫原、27410免疫原、33260免疫原、619免疫原、15985免疫原、69112免疫原、2158免疫原、224免疫原、615免疫原、44373免疫原、95431免疫原、22245免疫原、2387免疫原、16658免疫原、55054免疫原、16314免疫原、1613免疫原、1675免疫原、9569免疫原または13424免疫原で免疫される哺乳動物からのリンパ球 (代表的には脾臓細胞) と融合され、そして得られるハイブリドーマ細胞の培養上清は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424と結合するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを同定するために、スクリーニングされる。

【0283】

リンパ球と不死化細胞株とを融合するために使用される任意の多くの周知のプロトコルが、抗9949モノクローナル抗体、抗14230モノクローナル抗体、抗760モノクローナル抗体、抗62553モノクローナル抗体、抗12216モノクローナル抗体、抗17719モノクローナル抗体、抗41897モノクローナル抗体、抗47174モノクローナル抗体、抗33408モノクローナル抗体、抗10002モノクローナル抗体、抗16209モノクローナル抗体、抗314モノクローナル抗体、抗636モノクローナル抗体、抗27410モノクローナル抗体、抗33260モノクローナル抗体、抗619モノクローナル抗体、抗15985モノクローナル抗体、抗69112モノクローナル抗体、抗2158モノクローナル抗体、抗224モノクローナル抗体、抗615モノクローナル抗体、抗44373モノクローナル抗体、抗95431モノクローナル抗体、抗22245モノクローナル抗体、抗2387モノクローナル抗体、抗16658モノクローナル抗体、抗55054モノクローナル抗体、抗16314モノクローナル抗体、抗1613モノクローナル抗体、抗1675モノクローナル抗体、抗9569モノクローナル抗体または抗13424モノクローナル抗体を生成する目的で使用され得る (例えば、G. Galfreら (1977) Nature 266:55052; Gefterら (1977) 前述; Lerner (1981) 前述; およびKenneth (1980) 前述を参照

のこと)。さらに、当業者は、これもまた有用であるような方法の多くのバリエーションがあることを認識する。代表的には、不死化細胞株（例えば、骨髓腫細胞株）は、リンパ球と同じ哺乳動物種に由来する。例えば、マウスハイブリドーマは、本発明の免疫原性調製物で免疫されたマウスからのリンパ球と、不死化マウス細胞株とを融合することによって作製され得る。好ましい不死化細胞株は、ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジンを含む培養培地（「HAT培地」）に感受性であるマウス骨髓細胞株である。任意の多くの骨髓細胞株（例えば、P3-NS1/1-Ag4-1, P3-x63-Ag8.653またはSp2/O-Ag14骨髓細胞株）は、標準的技術に従って、融合パートナーとして使用され得る。このような骨髓細胞株は、ATCCから入手可能である。代表的に、HAT感受性マウス骨髓細胞は、ポリエチレングリコール（「PEG」）を用いて、マウス脾臓細胞と融合される。その融合から生じるハイブリドーマ細胞は、次にHAT培地を用いて選択され、その培地は、融合されない骨髓腫細胞および非増殖的に融合した骨髓腫細胞を殺す（融合しなかった脾臓細胞は、形質転換されていないので、数日後に死ぬ）。本発明のモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞は、（例えば、標準的なELISAアッセイを用いて）9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424と結合する抗体についてハイブリドーマ培養上清をスクリーニングすることによって、検出される。

【0284】

モノクローナル抗体分泌ハイブリドーマを調製する代わりに、抗9949モノクローナル抗体、抗14230モノクローナル抗体、抗760モノクローナル抗体、抗62553モノクローナル抗体、抗12216モノクローナル抗体、抗17719モノクローナル抗体、抗41897モノクローナル抗体、抗47174モノクローナル抗体、抗33408モノクローナル抗体、抗10002モノクローナル抗体、抗16209モノクローナル抗体、抗314モノクローナル抗体、抗636モノクローナル抗体、抗27410モノクローナル抗体、抗33260モノクローナル抗体、抗619モノクローナル抗体、抗15985モノクローナル抗体、抗69112モノクローナル抗体、抗2158モノクローナル抗体、抗224モノクローナル抗体、抗615モノクローナル抗体、抗44373モノクローナル抗体、抗95431モノクローナル抗体、抗22245モノクローナル抗体、抗2387モノクローナル抗体、抗16658モノクローナル抗体、抗55054モノクローナル抗体、抗16314モノクローナル抗体、抗1613モノクローナル抗体、抗1675モノクローナル抗体、抗9569モノクローナル抗体または抗13424モノクローナル抗体は、9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424を用いて組み換えコンビナトリアル免疫グロブリンライブラリー（例えば、抗体ファージディスプレイライブラリー）をスクリーニングすることによって、同定および単離され得、それによって9949、14230、760、62553、12216、17719、41897、47174、33408、10002、16209、314、636、27410、33260、619、15985、69112、2158、224、615、44373、95431、22245、2387、16658、55054、16314、1613、1675、9569または13424と結合する免疫グロブリンライブラリーメンバーを単離する。ファージディスプレイライブラリーを生成およびスクリーニングするためのキットは、市販されている（例えば、Pharmacia Recombinant Phage Antibody System, カタログ番号27-9400-01; およびStratagene Surfactant Phage Display Kit, カタログ番号240612）。さ

らに、抗体ディスプレイライブラリーを生成およびスクリーニングする使用のために特に受け入れやすい方法および試薬の例は、例えば、Ladnerら、米国特許第5,223,409号；Kangら、PCT国際公開番号WO92/18619；Dowerら、PCT国際公開番号WO91/17271；Winterら、PCT国際公開番号WO92/20791；Marklandら、PCT国際公開番号WO92/15679；Breitlingら、PCT国際公開番号WO93/01288；McCaffertyら、PCT国際公開番号WO92/01047；Garrardら、PCT国際公開番号WO92/09690；Ladnerら、PCT国際公開番号WO90/02809；Fuchsら、(1991) Bio/Technology 9:1370-1372；Hayら、(1992) Hum. Antibod. Hybridomas 3:81-85；Huseら、(1989) Science 246:1275-1281；Griffithsら、(1993) EMBO J 12:725-734；Hawkinsら、(1992) J. Mol. Biol. 226:889-896；Clarksonら、(1991) Nature 352:624-628；Gramら、(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3576-3580；Garradら、(1991) Bio/Technology 9:1373-1377；Hoogenboomら、(1991) Nuc. Acid Res. 19:4133-4137；Barbasら、(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982；およびMcCaffertyら(1990) Nature 348:552-554)において見出され得る。

【0285】

さらに、キメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体のような、ヒト部分および非ヒト部分の両方を含み、標準的な組み換えDNA技術を用いて作製され得る、組み換え抗9949抗体、抗14230抗体、抗760抗体、抗62553抗体、抗12216抗体、抗17719抗体、抗41897抗体、抗47174抗体、抗33408抗体、抗10002抗体、抗16209抗体、抗314抗体、抗636抗体、抗27410抗体、抗33260抗体、抗619抗体、抗15985抗体、抗69112抗体、抗2158抗体、抗224抗体、抗615抗体、抗44373抗体、抗95431抗体、抗22245抗体、抗2387抗体、抗16658抗体、抗55054抗体、抗16314抗体、抗1613抗体、抗1675抗体、抗9569抗体または抗13424抗体は、本発明の方法の範囲内である。そのようなキメラ抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、当該分野で公知の組み換えDNA技術、例えば、Robinsonら、国際出願番号PCT/US86/02269；Akiraら、欧州特許出願第184,187号；Taniguchi, M., 欧州特許出願第171,496号；Morrisonら、欧州特許出願第173,494号；Neubergerら、PCT国際公開番号WO86/01533；Cabillyら、米国特許第4,816,567号；Cabillyら、欧州特許出願第125,023号；Betterら、(1988) Science 240:1041-1043；Liuら(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443；Liuら、(1987) J. Immunol. 139:3521-3526；Sunら、(1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218；Nishimuraら(1987) Canc. Res. 47:999-1005；Woodら、(1985) Nature 314:446-449；Shawら、(1988) J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559；Morrison, S. L. (1985) Science 229:1202-1207；Oiraら、(1986) BioTechniques 4:214；Winter米国特許第5,225,539号；Jonesら、(1986) Nature 321:552-555；Verhoeyanら、(1988) Science 239:1534；およびBeidlerら、(1988) J. Immunol. 141:4053-4060に記載される方法を用いて産生され得る。

【0286】

抗 9 9 4 9 抗体、抗 1 4 2 3 0 抗体、抗 7 6 0 抗体、抗 6 2 5 5 3 抗体、抗 1 2 2 1 6 抗体、抗 1 7 7 1 9 抗体、抗 4 1 8 9 7 抗体、抗 4 7 1 7 4 抗体、抗 3 3 4 0 8 抗体、抗 1 0 0 0 2 抗体、抗 1 6 2 0 9 抗体、抗 3 1 4 抗体、抗 6 3 6 抗体、抗 2 7 4 1 0 抗体、抗 3 3 2 6 0 抗体、抗 6 1 9 抗体、抗 1 5 9 8 5 抗体、抗 6 9 1 1 2 抗体、抗 2 1 5 8 抗体、抗 2 2 4 抗体、抗 6 1 5 抗体、抗 4 4 3 7 3 抗体、抗 9 5 4 3 1 抗体、抗 2 2 2 4 5 抗体、抗 2 3 8 7 抗体、抗 1 6 6 5 8 抗体、抗 5 5 0 5 4 抗体、抗 1 6 3 1 4 抗体、抗 1 6 1 3 抗体、抗 1 6 7 5 抗体、抗 9 5 6 9 抗体または抗 1 3 4 2 4 抗体は、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質の存在量および発現パターンを評価するために、9 9 4 9 タンパク質、1 4 2 3 0 タンパク質、7 6 0 タンパク質、6 2 5 5 3 タンパク質、1 2 2 1 6 タンパク質、1 7 7 1 9 タンパク質、4 1 8 9 7 タンパク質、4 7 1 7 4 タンパク質、3 3 4 0 8 タンパク質、1 0 0 0 2 タンパク質、1 6 2 0 9 タンパク質、3 1 4 タンパク質、6 3 6 タンパク質、2 7 4 1 0 タンパク質、3 3 2 6 0 タンパク質、6 1 9 タンパク質、1 5 9 8 5 タンパク質、6 9 1 1 2 タンパク質、2 1 5 8 タンパク質、2 2 4 タンパク質、6 1 5 タンパク質、4 4 3 7 3 タンパク質、9 5 4 3 1 タンパク質、2 2 2 4 5 タンパク質、2 3 8 7 タンパク質、1 6 6 5 8 タンパク質、5 5 0 5 4 タンパク質、1 6 3 1 4 タンパク質、1 6 1 3 タンパク質、1 6 7 5 タンパク質、9 5 6 9 タンパク質または 1 3 4 2 4 タンパク質（例えば、細胞溶解物または細胞上清中の）を検出するために使用され得る。抗 9 9 4 9 抗体、抗 1 4 2 3 0 抗体、抗 7 6 0 抗体、抗 6 2 5 5 3 抗体、抗 1 2 2 1 6 抗体、抗 1 7 7 1 9 抗体、抗 4 1 8 9 7 抗体、抗 4 7 1 7 4 抗体、抗 3 3 4 0 8 抗体、抗 1 0 0 0 2 抗体、抗 1 6 2 0 9 抗体、抗 3 1 4 抗体、抗 6 3 6 抗体、抗 2 7 4 1 0 抗体、抗 3 3 2 6 0 抗体、抗 6 1 9 抗体、抗 1 5 9 8 5 抗体、抗 6 9 1 1 2 抗体、抗 2 1 5 8 抗体、抗 2 2 4 抗体、抗 6 1 5 抗体、抗 4 4 3 7 3 抗体、抗 9 5 4 3 1 抗体、抗 2 2 2 4 5 抗体、抗 2 3 8 7 抗体、抗 1 6 6 5 8 抗体、抗 5 5 0 5 4 抗体、抗 1 6 3 1 4 抗体、抗 1 6 1 3 抗体、抗 1 6 7 5 抗体、抗 9 5 6 9 抗体または抗 1 3 4 2 4 抗体は、診断的に使用されて、臨床試験手順（例えば、所定の処置レジメンの効力を決定するために）の一部として、組織におけるタンパク質のレベルをモニタリングし得る。検出は、検出可能な物質に抗体を結合させる（すなわち、物理的連結）ことによって促進され得る。検出可能な物質の例としては、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質、および放射性物質が挙げられる。適切な酵素の例としては、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが挙げられ；適切な補欠分子族複合体の例としては、ストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチンが挙げられ；適切な蛍光物質の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリドまたはフィコエリトリンが挙げられ；発光物質の例としては、ルミノールが挙げられ；生物発光物質の例としては、ルシフェラーゼ、ルシフェリンおよびエクオリンが挙げられ；そして適切な放射活性物質の例としては、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S または ^3H が挙げられる。

【0287】

本発明はさらに、限定と解釈されるべきではない以下の実施例によって例示される。本願、ならびに図面および配列表を通して引用される全ての参考文献、特許および公開された特許出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【実施例】

【0288】

(実施例1 TaqManTM分析を用いる組織の分布)

本実施例は、TaqManTM手順を記載する。TaqManTM手順は、mRNAを検出するための、定量的な逆転写PCRベースのアプローチである。このRT-PCR反応は、PCRの間に、TaqManTMプローブを切断するために、AmpliTaq GoldTM DNAポリメラーゼの5'ヌクレアーゼ活性を活用する。簡単に言えば、cDNAを目的のサンプル（例えば、心臓、腎臓、肝臓、骨格筋、および種々の脈管）から生成し、そしてPCR増幅のための出発物質として使用した。5'遺伝子特異的プライマーおよび3'遺伝子特異的プライマーに加えて、遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプローブ（増幅されている領域に相補的である）を、この反応（すなわち、TaqManTM 10
プローブ）に含めた。TaqManTMプローブは、プローブの5'末端に共有結合した蛍光レポーター色素（例えば、FAM（6-カルボキシフルオレセイン）、TET（6-カルボキシ-4, 7, 2', 7'-テトラクロロフルオレセイン）、JOE（6-カルボキシ-4, 5-ジクロロ-2, 7-ジメトキシフルオレセイン）、もしくはVIC）、およびこのプローブの3'末端にクエンチャー色素（TAMRA（6-カルボキシー-N, N, N'-テトラメチルローダミン）を有するオリゴヌクレオチドを含む。

【0289】

PCR反応の間、プローブの切断は、レポーター色素とクエンチャー色素とを分離し、結果としてレポーターの蛍光を増強する。PCR産物の蓄積を、レポーター色素の蛍光増強をモニタリングすることによって直接検出する。プローブがインタクトな場合、クエン 20
チャー色素に対してレポーター色素の近位にレポーター蛍光の抑制が生じる。PCRの間、目的の標的が存在する場合、このプローブは順方向プライマー部位と逆方向プライマー部位との間に特異的にアニーリングする。AmpliTaqTM Gold DNAポリメラーゼの5'-3'ヌクレオチド分解性（nucleolytic）活性は、プローブが標的にハイブリダイズする場合のみ、レポーターとクエンチャーとの間でプローブを切断する。次いで、プローブフラグメントを、標的と置換し、そして鎖の重合を続ける。PCRの間、プローブの伸長を防ぐように、このプローブの3'末端をブロックする。このプロセスは全てのサイクルで生じ、そして産物の指数関数的な蓄積を妨害しない。RNAを、トリゾール方法を使用して調製し、そして汚染したゲノムDNAを除去するためにDNaseで処理した。標準的な技術を使用してcDNAを合成した。逆転写酵素の非存在下 30
において、コントロール遺伝子の検出可能なPCR増幅を有さないサンプルに生じるMock cDNA合成により、ゲノムDNA汚染の効率的な除去が確認される。

【0290】

(等価物)

当業者は、本明細書中に記載される本発明の特定の実施形態の多くの等価物を、慣用的にすぎない実験法を使用して認識するか、または確認し得る。このような等価物は、添付の特許請求の範囲に含まれるべきであることが意図される。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Millennium Pharmaceuticals, Inc.
Rosenfeld, Julie Beth
Silos-Santiago, Inmaculada

<120> METHODS AND COMPOSITIONS IN TREATING
PAIN AND PAINFUL DISORDERS USING 9949, 14230, 760, 62553,
12216, 17719, 41897, 47174, 33408, 10002, 16209, 314, 636,
27410, 33260, 619, 15985, 69112, 2158, 224, 615, 44373,
95431, 22245, 2387, 16658, 55054, 16314, 1613, 1675, 9569 OR
13424 MOLECULES

<130> MPI02-027

10

<150> US 60/360,495
<151> 2002-02-28

<150> US 60/370,121
<151> 2002-04-04

<150> US 60/373,010
<151> 2002-04-16

<150> US 60/373,908
<151> 2002-04-19

<150> US 60/377,717
<151> 2002-05-03

20

<150> US 60/379,949
<151> 2002-05-13

<150> US 60/382,409
<151> 2002-05-21

<150> US 60/385,280
<151> 2002-06-03

<150> US 60/386,879
<151> 2002-06-06

<150> US 60/387,536
<151> 2002-06-10

30

<150> US 60/394,376
<151> 2002-07-08

<150> US 60/404,996
<151> 2002-08-21

<150> US 60/412,006
<151> 2002-09-19

<150> US 60/417,327
<151> 2002-10-09

<150> US 60/417,499
<151> 2002-10-10

40

<150> US 60/426,964
<151> 2002-11-15

<150> US 60/432,320
<151> 2002-12-10

<160> 64

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

```
<210> 1
<211> 2562
<212> DNA
<213> Homo sapiens
```

10

```
<220>
<221> CDS
<222> (88) ... (1791)
```

<400> 1
gcgtcgttct cctcctgcgc gagggcgcca aggcctgctg gtcggagcc ggcctccac 60
ccgcgcgagg tatcgtcctt ggagaag atg gaa gcg gag agg cgg ccg gcg ccg 114
Met Glu Ala Glu Arg Arg Pro Ala Pro
1 5

ggc tgc ccc tcc gag ggc ctg ttt ggc gac ggg cac ctg atc ttg tgg 162
Gly Ser Pro Ser Glu Gly Leu Phe Ala Asp Gly His Leu Ile Leu Trp
10 15 20 25

20

acg ctg tgc tgc gtc ctg ctg ccg gtg ttc atc acc ttc tgg tgt agc 210
Thr Leu Cys Ser Val Leu Leu Pro Val Phe Ile Thr Phe Trp Cys Ser
30 35 40

ctc cag cgg tcg cgc cgg cag ctg cac cgc agg gac atc ttc cgc aag 258
Leu Gln Arg Ser Arg Arg Gln Leu His Arg Arg Asp Ile Phe Arg Lys
45 50 55

agc aag cac ggg tgg cgc gac acg gac ctg ttc agc cag ccc acc tac 306
Ser Lys His Gly Trp Arg Asp Thr Asp Leu Phe Ser Gln Pro Thr Tyr
60 65 70

tgc tgc gtg tgc gcg cag cac att ctg cag ggc gcc ttc tgc gac tgc 354
Cys Cys Val Cys Ala Gln His Ile Leu Gln Gly Ala Phe Cys Asp Cys
75 80 85

30

tgc ggg ctc cgc gtg gac gag ggc tgc ctc agg aag gcc gac aag cgc 402
Cys Gly Leu Arg Val Asp Glu Gly Cys Leu Arg Lys Ala Asp Lys Arg
90 95 100 105

ttc cag tgc aag gag att atg ctc aag aat gac acc aag gtc ctg gac 450
Phe Gln Cys Lys Glu Ile Met Leu Lys Asn Asp Thr Lys Val Leu Asp
110 115 120

gcc atg ccc cac cac tgg atc cgg ggc aac gtg ccc ctg tgc agt tac 498
Ala Met Pro His His Trp Ile Arg Gly Asn Val Pro Leu Cys Ser Tyr
125 130 135

tgt atg gtt tgc aag cag cag tgt ggc tgt caa ccc aag ott tgc gat 546
Cys Met Val Cys Lys Gln Gln Cys Gly Cys Gln Pro Lys Leu Cys Asp

40

140	145	150	
tac agg tgc att tgg tgc cag aaa aca gta cat gat gag tgc atg aaa			594
Tyr Arg Cys Ile Trp Cys Gln Lys Thr Val His Asp Glu Cys Met Lys			
155	160	165	
aat agt tta aag aat gaa aaa tgt gat ttt gga gaa ttc aaa aac cta			642
Asn Ser Leu Lys Asn Glu Lys Cys Asp Phe Gly Glu Phe Lys Asn Leu			
170	175	180	185
atc att cca cca agt tat tta aca tcc att aat cag atg cgt aaa gac			690
Ile Ile Pro Pro Ser Tyr Leu Thr Ser Ile Asn Gln Met Arg Lys Asp			
190	195	200	
aaa aaa aca gat tat gaa gtg cta gcc tct aag ctt gga aag cag tgg			738
Lys Lys Thr Asp Tyr Glu Val Leu Ala Ser Lys Leu Gly Lys Gln Trp			
205	210	215	
acc cca tta ata atc ctg gcc aac tct cgt agt gga act aat atg gga			786
Thr Pro Leu Ile Ile Leu Ala Asn Ser Arg Ser Gly Thr Asn Met Gly			
220	225	230	
gaa gga ctg ttg gga gaa ttt agg atc ttg ttg aat cca gtc cag gtt			834
Glu Gly Leu Leu Gly Glu Phe Arg Ile Leu Leu Asn Pro Val Gln Val			
235	240	245	
ttt gat gta act aaa act cct cct atc aaa gcc cta caa ctc tgt act			882
Phe Asp Val Thr Lys Thr Pro Pro Ile Lys Ala Leu Gln Leu Cys Thr			
250	255	260	265
ctt ctc cca tat tat tca gct cga gta ctt gtt tgt gga ggg gat ggg			930
Leu Leu Pro Tyr Tyr Ser Ala Arg Val Leu Val Cys Gly Gly Asp Gly			
270	275	280	
act gta ggg tgg gtc ctg gat gca gtt gat gac atg aag att aag gga			978
Thr Val Gly Trp Val Leu Asp Ala Val Asp Asp Met Lys Ile Lys Gly			
285	290	295	
caa gaa aag tac att cca caa gtt gca gtt ttg cct ctg gga aca ggc			1026
Gln Glu Lys Tyr Ile Pro Gln Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly			
300	305	310	
aac gat cta tcc aat aca ttg ggt tgg ggt aca ggt tat gct gga gaa			1074
Asn Asp Leu Ser Asn Thr Leu Gly Trp Gly Thr Gly Tyr Ala Gly Glu			
315	320	325	
att cca gtt gcg cag gtt ttg cga aat gta atg gaa gca gat gga att			1122
Ile Pro Val Ala Gln Val Leu Arg Asn Val Met Glu Ala Asp Gly Ile			
330	335	340	345
aaa cta gat cga tgg aaa gtt caa gta aca aat aaa gga tac tac aac			1170
Lys Leu Asp Arg Trp Lys Val Gln Val Thr Asn Lys Gly Tyr Tyr Asn			
350	355	360	
tta aga aaa ccc aag gaa ttc aca atg aac aac tat ttt tct gtt gga			1218
Leu Arg Lys Pro Lys Glu Phe Thr Met Asn Asn Tyr Phe Ser Val Gly			
365	370	375	
cct gat gct ctc atg gct ctc aat ttt cat gct cat cgt gag aag gca			1266
Pro Asp Ala Leu Met Ala Leu Asn Phe His Ala His Arg Glu Lys Ala			
380	385	390	

10

20

30

40

cca tct ctg ttt tct agc aga att ctt aat aag gcg gtt tac tta ttc 1314
 Pro Ser Leu Phe Ser Ser Arg Ile Leu Asn Lys Ala Val Tyr Leu Phe
 395 400 405

tat gga acc aaa gat tgt tta gtg caa gaa tgt aaa gat ttg aat aaa 1362
 Tyr Gly Thr Lys Asp Cys Leu Val Gln Glu Cys Lys Asp Leu Asn Lys
 410 415 420 425

aaa gtt gag cta gaa ctg gat ggt gag cga gta gca ctg ccc agc ttg 1410
 Lys Val Glu Leu Glu Leu Asp Gly Glu Arg Val Ala Leu Pro Ser Leu
 430 435 440

gaa ggt att ata gtt ctg aac atc gga tac tgg ggc ggt ggc tgc aga 1458
 Glu Gly Ile Ile Val Leu Asn Ile Gly Tyr Trp Gly Gly Gly Cys Arg
 445 450 455

cta tgg gaa ggg atg ggg gac gag act tac cct cta gcc agg cat gac 1506
 Leu Trp Glu Gly Met Gly Asp Glu Thr Tyr Pro Leu Ala Arg His Asp
 460 465 470

gat ggt ctg ctg gaa gtc gtt gga gta tat ggg tct ttc cac tgt gct 1554
 Asp Gly Leu Leu Glu Val Val Gly Val Tyr Gly Ser Phe His Cys Ala
 475 480 485

cag att caa gta aaa ctg gct aat cct ttt cga ata gga cag gca cat 1602
 Gln Ile Gln Val Lys Leu Ala Asn Pro Phe Arg Ile Gly Gln Ala His
 490 495 500 505

aca gtg agg ctg att ttg aag tgc tcc atg atg cca atg cag gtg gat 1650
 Thr Val Arg Leu Ile Leu Lys Cys Ser Met Met Pro Met Gln Val Asp
 510 515 520

ggg gag cct tgg gcc caa ggg ccc tgc act gtc acc ata act cac aag 1698
 Gly Glu Pro Trp Ala Gln Gly Pro Cys Thr Val Thr Ile Thr His Lys
 525 530 535

aca cat gca atg atg tta tat ttc tct gga gaa caa aca gat gat gac 1746
 Thr His Ala Met Met Leu Tyr Phe Ser Gly Glu Gln Thr Asp Asp Asp
 540 545 550

atc tct agt act tog gat caa gaa gat ata aag gcg act gaa tag 1791
 Ile Ser Ser Thr Ser Asp Gln Glu Asp Ile Lys Ala Thr Glu *
 555 560 565

atggatgagg gagtgaaaac tttgcataga atcctcacgc aagtagatac atgttcatcc 1851
 aaaagtatta atagaaattc tctatcagct attcagtcct aatttcacta gtagtataat 1911
 gggatatacat ttttgtaaat agcatcccca aaccagccag ccttcagtta tttacaaatg 1971
 tttgtccttt tttcagcaaa atacttcaaa tgaatagtat taacttacia aaagtcacga 2031
 aaaacttaca tgagagttaa aatttggtat gactgttttg agagtgggac tcaacttgaa 2091
 gtatgtgctg tctcatgtct ttttttgaa ccatgcataat gatggacaca caatggatgg 2151
 acacattata tctccaacaa ggtgtgggtg gaaagatcaa attaacctgc ttttttgaaa 2211
 ggaaatgatt actgtcaaac cagcatgggt aattgtgagc atcctctgca gcatgccctt 2271
 taagattttc tacaacccaa accaagtgtg tgtattgatt tctaggaacc cccaaaagga 2331
 gaatagtaaa aaaagatcat acttaaaatt tgtattacaa tttttatttt aggaacttat 2391
 tcagacacgt aaatgttggt taattctgta ggtaaccatt tgagctgcaa ttcaggatct 2451
 tttttataac accagtgtag ccaaaagaga aacagataag tgaattggta agaaataaga 2511
 ttcagagcac ttgggattgt aagttatagg ttctgagctg aactgtttat c 2562

<210> 2
 <211> 567

10

20

30

40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Ala Glu Arg Arg Pro Ala Pro Gly Ser Pro Ser Glu Gly Leu
 1 5 10 15
 Phe Ala Asp Gly His Leu Ile Leu Trp Thr Leu Cys Ser Val Leu Leu
 20 25 30
 Pro Val Phe Ile Thr Phe Trp Cys Ser Leu Gln Arg Ser Arg Arg Gln
 35 40 45
 Leu His Arg Arg Asp Ile Phe Arg Lys Ser Lys His Gly Trp Arg Asp
 50 55 60
 Thr Asp Leu Phe Ser Gln Pro Thr Tyr Cys Cys Val Cys Ala Gln His
 65 70 75 80
 Ile Leu Gln Gly Ala Phe Cys Asp Cys Cys Gly Leu Arg Val Asp Glu
 85 90 95
 Gly Cys Leu Arg Lys Ala Asp Lys Arg Phe Gln Cys Lys Glu Ile Met
 100 105 110
 Leu Lys Asn Asp Thr Lys Val Leu Asp Ala Met Pro His Trp Ile
 115 120 125
 Arg Gly Asn Val Pro Leu Cys Ser Tyr Cys Met Val Cys Lys Gln Gln
 130 135 140
 Cys Gly Cys Gln Pro Lys Leu Cys Asp Tyr Arg Cys Ile Trp Cys Gln
 145 150 155 160
 Lys Thr Val His Asp Glu Cys Met Lys Asn Ser Leu Lys Asn Glu Lys
 165 170 175
 Cys Asp Phe Gly Glu Phe Lys Asn Leu Ile Ile Pro Pro Ser Tyr Leu
 180 185 190
 Thr Ser Ile Asn Gln Met Arg Lys Asp Lys Lys Thr Asp Tyr Glu Val
 195 200 205
 Leu Ala Ser Lys Leu Gly Lys Gln Trp Thr Pro Leu Ile Ile Leu Ala
 210 215 220
 Asn Ser Arg Ser Gly Thr Asn Met Gly Glu Gly Leu Leu Gly Glu Phe
 225 230 235 240
 Arg Ile Leu Leu Asn Pro Val Gln Val Phe Asp Val Thr Lys Thr Pro
 245 250 255
 Pro Ile Lys Ala Leu Gln Leu Cys Thr Leu Leu Pro Tyr Tyr Ser Ala
 260 265 270
 Arg Val Leu Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Val Leu Asp
 275 280 285
 Ala Val Asp Asp Met Lys Ile Lys Gly Gln Glu Lys Tyr Ile Pro Gln
 290 295 300
 Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly Asn Asp Leu Ser Asn Thr Leu
 305 310 315 320
 Gly Trp Gly Thr Gly Tyr Ala Gly Glu Ile Pro Val Ala Gln Val Leu
 325 330 335
 Arg Asn Val Met Glu Ala Asp Gly Ile Lys Leu Asp Arg Trp Lys Val
 340 345 350
 Gln Val Thr Asn Lys Gly Tyr Tyr Asn Leu Arg Lys Pro Lys Glu Phe
 355 360 365
 Thr Met Asn Asn Tyr Phe Ser Val Gly Pro Asp Ala Leu Met Ala Leu
 370 375 380
 Asn Phe His Ala His Arg Glu Lys Ala Pro Ser Leu Phe Ser Ser Arg
 385 390 395 400
 Ile Leu Asn Lys Ala Val Tyr Leu Phe Tyr Gly Thr Lys Asp Cys Leu
 405 410 415
 Val Gln Glu Cys Lys Asp Leu Asn Lys Lys Val Glu Leu Glu Leu Asp
 420 425 430
 Gly Glu Arg Val Ala Leu Pro Ser Leu Glu Gly Ile Ile Val Leu Asn
 435 440 445
 Ile Gly Tyr Trp Gly Gly Gly Cys Arg Leu Trp Glu Gly Met Gly Asp

10

20

30

40

450 455 460
 Glu Thr Tyr Pro Leu Ala Arg His Asp Asp Gly Leu Leu Glu Val Val
 465 470 475 480
 Gly Val Tyr Gly Ser Phe His Cys Ala Gln Ile Gln Val Lys Leu Ala
 485 490 495
 Asn Pro Phe Arg Ile Gly Gln Ala His Thr Val Arg Leu Ile Leu Lys
 500 505 510
 Cys Ser Met Met Pro Met Gln Val Asp Gly Glu Pro Trp Ala Gln Gly
 515 520 525
 Pro Cys Thr Val Thr Ile Thr His Lys Thr His Ala Met Met Leu Tyr
 530 535 540
 Phe Ser Gly Glu Gln Thr Asp Asp Asp Ile Ser Ser Thr Ser Asp Gln
 545 550 555 560
 Glu Asp Ile Lys Ala Thr Glu
 565

10

<210> 3
 <211> 4726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)...(1828)

<400> 3
 g agc agg ctg ttt agc aag gct ctg aaa gga gac cac cgc tgt ggg gag 49
 Ser Arg Leu Phe Ser Lys Ala Leu Lys Gly Asp His Arg Cys Gly Glu
 1 5 10 15

20

acc gag acc ccc aag agc tgc agc gaa gtt gca gga tgc aag gca gcc 97
 Thr Glu Thr Pro Lys Ser Cys Ser Glu Val Ala Gly Cys Lys Ala Ala
 20 25 30

atg agg cac cag ggg aag atc ccc gag gag ctt tca cta gat gac aga 145
 Met Arg His Gln Gly Lys Ile Pro Glu Glu Leu Ser Leu Asp Asp Arg
 35 40 45

gcg agg acc cag aag aag tgg ggg agg ggg aaa tgg gag cca gaa ccc 193
 Ala Arg Thr Gln Lys Lys Trp Gly Arg Gly Lys Trp Glu Pro Glu Pro
 50 55 60

agt agc aag ccc ccc agg gaa gcc act ctg gaa gag agg cac gca agg 241
 Ser Ser Lys Pro Pro Arg Glu Ala Thr Leu Glu Glu Arg His Ala Arg
 65 70 75 80

30

gga gag aag cat ctt ggg gtg gag att gaa aag acc tcg ggt gaa att 289
 Gly Glu Lys His Leu Gly Val Glu Ile Glu Lys Thr Ser Gly Glu Ile
 85 90 95

atc aga tgc gag aag tgc aag aga gag agg gag ctt cag cag agc ctg 337
 Ile Arg Cys Glu Lys Cys Lys Arg Glu Arg Glu Leu Gln Gln Ser Leu
 100 105 110

gag cgt gag agg ctt tct ctg ggg acc agt gag ctg gat atg ggg aag 385
 Glu Arg Glu Arg Leu Ser Leu Gly Thr Ser Glu Leu Asp Met Gly Lys
 115 120 125

ggc cca atg tat gat gtg gag aag ctg gtg agg acc aga agc tgc agg 433
 Gly Pro Met Tyr Asp Val Glu Lys Leu Val Arg Thr Arg Ser Cys Arg

40

130	135	140	
agg tct ccc gag gca aat cct gca agt ggg gag gaa ggg tgg aag ggt			481
Arg Ser Pro Glu Ala Asn Pro Ala Ser Gly Glu Glu Gly Trp Lys Gly			
145	150	155	160
gac agc cac agg agc agc ccc agg aat ccc act caa gag ctg agg aga			529
Asp Ser His Arg Ser Ser Pro Arg Asn Pro Thr Gln Glu Leu Arg Arg			
	165	170	175
ccc agc aag agc atg gac aag aaa gag gac aga ggc cca gag gat caa			577
Pro Ser Lys Ser Met Asp Lys Lys Glu Asp Arg Gly Pro Glu Asp Gln			
	180	185	190
gaa agc cat gct cag gga gca gcc aag gcc aag aag gac ctt gtg gaa			625
Glu Ser His Ala Gln Gly Ala Ala Lys Ala Lys Lys Asp Leu Val Glu			
	195	200	205
gtt ctt cct gtc aca gag gag ggg ctg agg gag gtg aag aag gac acc			673
Val Leu Pro Val Thr Glu Glu Gly Leu Arg Glu Val Lys Lys Asp Thr			
	210	215	220
agg ccc atg agc agg agc aaa cat ggt ggc tgg ctc ctg aga gag cac			721
Arg Pro Met Ser Arg Ser Lys His Gly Gly Trp Leu Leu Arg Glu His			
	225	230	235
cag gcg ggc ttt gag aag ctc cgc agg acc cga gga gaa gag aag gag			769
Gln Ala Gly Phe Glu Lys Leu Arg Arg Thr Arg Gly Glu Glu Lys Glu			
	245	250	255
gca gag aag gag aaa aag cca tgt atg tct gga ggc aga agg atg act			817
Ala Glu Lys Glu Lys Lys Pro Cys Met Ser Gly Gly Arg Arg Met Thr			
	260	265	270
ctc aga gat gac caa cct gca aag cta gaa aag gag ccc aag acg agg			865
Leu Arg Asp Asp Gln Pro Ala Lys Leu Glu Lys Glu Pro Lys Thr Arg			
	275	280	285
cca gaa gag aac aag cca gag cgg ccc agc ggt cgg aag cca cgg ccc			913
Pro Glu Glu Asn Lys Pro Glu Arg Pro Ser Gly Arg Lys Pro Arg Pro			
	290	295	300
atg ggc atc att gcc gcc aat gtg gaa aag cat tat gag act ggc cgg			961
Met Gly Ile Ile Ala Ala Asn Val Glu Lys His Tyr Glu Thr Gly Arg			
	305	310	315
gtc att ggg gat ggg aac ttt gct gtc gtg aag gag tgc aga cac cgc			1009
Val Ile Gly Asp Gly Asn Phe Ala Val Val Lys Glu Cys Arg His Arg			
	325	330	335
gag acc agg cag gcc tat gcg atg aag atc att gac aag tcc aga ctc			1057
Glu Thr Arg Gln Ala Tyr Ala Met Lys Ile Ile Asp Lys Ser Arg Leu			
	340	345	350
aag ggc aag gag gac atg gtg gac agt gag atc ttg atc atc cag agc			1105
Lys Gly Lys Glu Asp Met Val Asp Ser Glu Ile Leu Ile Ile Gln Ser			
	355	360	365
ctc tct cac ccc aac atc gtg aaa ttg cat gaa gtc tac gaa aca gac			1153
Leu Ser His Pro Asn Ile Val Lys Leu His Glu Val Tyr Glu Thr Asp			
	370	375	380

10

20

30

40

atg gaa atc tac ctg atc ctg gag tac gtg cag gga gga gac ctt ttt 1201
 Met Glu Ile Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr Val Gln Gly Gly Asp Leu Phe
 385 390 395 400

gac gcc atc ata gaa agt gtg aag ttc cgg gag ccc gat gct gcc ctg 1249
 Asp Ala Ile Ile Glu Ser Val Lys Phe Pro Glu Pro Asp Ala Ala Leu
 405 410 415

atg atc atg gac tta tgc aaa gcc ctg gtc cac atg cac gac aag agc 1297
 Met Ile Met Asp Leu Cys Lys Ala Leu Val His Met His Asp Lys Ser
 420 425 430

att gtc cac cgg gac ctg aag cgg gaa aac ctt ttg gtt cag cga aat 1345
 Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn Leu Leu Val Gln Arg Asn
 435 440 445

gag gac aaa tct act acc ttg aaa ttg gct gat ttt gga ctt gca aag 1393
 Glu Asp Lys Ser Thr Thr Leu Lys Leu Ala Asp Phe Gly Leu Ala Lys
 450 455 460

cat gtg gtg aga cct ata ttt act gtg tgt ggg acc cca act tac gta 1441
 His Val Val Arg Pro Ile Phe Thr Val Cys Gly Thr Pro Thr Tyr Val
 465 470 475 480

gct ccc gaa att ctt tct gag aaa ggt tat gga ctg gag gtg gac atg 1489
 Ala Pro Glu Ile Leu Ser Glu Lys Gly Tyr Gly Leu Glu Val Asp Met
 485 490 495

tgg gct gct ggc gtg atc ctg tat atc ctg ctg tgt ggc ttt ccc cca 1537
 Trp Ala Ala Gly Val Ile Leu Tyr Ile Leu Leu Cys Gly Phe Pro Pro
 500 505 510

ttc cgc agc cct gag agg gac cag gac gag ctg ttt aac atc atc cag 1585
 Phe Arg Ser Pro Glu Arg Asp Gln Asp Glu Leu Phe Asn Ile Ile Gln
 515 520 525

ctg ggc cac ttt gag ttc ctg ccc cct tac tgg gac aat atc tct gat 1633
 Leu Gly His Phe Glu Phe Leu Pro Pro Tyr Trp Asp Asn Ile Ser Asp
 530 535 540

gct gct aaa gat ctg gtg agc cgg ttg ctg gtg gta gac ccc aaa aag 1681
 Ala Ala Lys Asp Leu Val Ser Arg Leu Leu Val Val Asp Pro Lys Lys
 545 550 555 560

cgc tac aca gct cat cag gtt ctt cag cac ccc tgg atc gaa aca gct 1729
 Arg Tyr Thr Ala His Gln Val Leu Gln His Pro Trp Ile Glu Thr Ala
 565 570 575

ggc aag acc aat aca gtg aaa cga cag aag cag gtg tcc ccc agc agc 1777
 Gly Lys Thr Asn Thr Val Lys Arg Gln Lys Gln Val Ser Pro Ser Ser
 580 585 590

gag ggt cac ttc cgg agc cag cac aag agg gtt gtg gag cag gta tca 1825
 Glu Gly His Phe Arg Ser Gln His Lys Arg Val Val Glu Gln Val Ser
 595 600 605

tag tcaccacctt gggaatctgt ccagccccc gttctgctca aggacagaga 1878
 *

10

20

30

40

```

aaaggataga agtttgagag aaaaacaatg aaaggaggctt cttcacataa ttggtgaatc 1938
agaggggagag acactgagta tatttttaaag catattaaaa aaattaagtc aatgttaaat 1998
gtcacacaacat attttttagat ttgtatatatt aaagccttta atacattttt ggggggtaag 2058
cattgtcatc agtgaggaat tttggtaata atgatgtgtt ttgcttcccc tttgtaacca 2118
agttttattct gtactacagg agtgggtgctt accagggtct aaactcccc tgtgagatta 2178
ataagggtgca ttgtggtctt tctgtgttaa taaaatgtgc tctgaataac agaagtgggc 2238
ctgtattctg attacttctt tgtgctgggtg atgacagcca gggaatgaat tatagttcag 2298
gcatactctcc tgaagctgat atgactacat atagatgtga aggacacttg attagttgac 2358
aagacctgtt tatttaggat gcactaatct tggctctctg catttcagtc ttaccaaaaa 2418
tcagtttttg tgagtcctga gacatggaaa gaaaaaaaac aaaccattga atcattcttg 2478
ctcttgcaat accgttatac tgcttttcag cccaattat cctgagcct gagtcatttc 2538
tatgtgaagt caggcgctca ggctgtgacc gtgttaacat ttccagatca cgagggagcc 2598
attttagtaca ttcatatgtc agaaatgcag taaatggatt acactggggc tccaaggagc 2658
tcagagttca agcacaatcc tacctgcagg gcatacacc aggacacatt ccagatttct 2718
gtgctgaaat attgggtctt gcagatgatt ctgggagtct gtgtgagctg acagcaagac 2778
atatcctaatt atttcccaaa ttgaccttcc tagattatga atgacctgg tagtaggcca 2838
caaaatctag tcaagagtgt ggctttttca cgtctacctt cctaacagt tttggagcca 2898
tctggggcga ggctgtgtt agttaggaaa accggaacag tactagagaa ttcaacataa 2958
ggaaattgctt aatcagggtt tggaaaatgg aagaagcaca agggaggctc tgggtataatt 3018
tagagatagt aactgcagga agtggctctt gttcttttga gaaccaaggg aagaagtggg 3078
ggttattaga acctattgaa ggagaaatct ctgtagtgg acactgtagt atgccactca 3138
ggctctccaa gactgaaggg aataagctcc ttgggggtgct gctggatgat ggctctcagc 3198
tttcacccct ctacaggaat taccctccac tggaagagac acctttcagc tccctctga 3258
agcaggctat atcaaatgac tagtccctgt agggatgggt ggctcagctc ctttgtccca 3318
aacagggaca atactgaagg gccatccaac tacggacctg cccatggggg ttggctgaac 3378
tggtgggtga gactgcatca tagccactt tctcccttgc ccaatcctgc tcttttctt 3438
tcccttccag aggtaatgat cctgagacca ctccctaata agccttttgg atgctaact 3498
ggattttaga gttggcttct cgggaaaacca aaccgttgac acccctaga aacttgaac 3558
cacatcaaag aagtaccagc ttggtgctta acctcagaag ctgggagaag gggccctgtg 3618
gagcagggac tcagacctct gaggagtggg tgctgcccag caggcagtg atgggagctc 3678
attctgaaca cgtgaaagag gctggaagct ggattcagtt gctactagaa catattttga 3738
taagacaccc agtaaccttc atttactaa atccaaaaga gaattttcaa tcccaaat 3798
agcatcactt gacctattg accactttct ctttgaataa tttctcctgt tgactaccat 3858
gatgtcacat ttttctggtt tttttttctc ctataccttt ggatctcttg tatagattca 3918
gtcttcttcc agttgtctaa agctgtagt ccatccttag tggctaggga aatgcaaatt 3978
aaaatcacaa tgaatatcca ctatacacc attagaatag ctaaaattaa atggctaaaa 4038
tgagaagact gaccttacca actactagcg aggatgcaga gtgactggaa cttcccgtag 4098
attgtgtctg ggagtataaa atgggacttc tcttttggag aatgggttgg tagttccttt 4158
aaaagttaaa catgtacctt ccatatgata ttccacttct agatgtttac ccagcagaaa 4218
ttcaagcata tgctctatga agacttcaca atattttatag gtgctttatt tgtagtagcc 4278
ccaaagtgga aacatcttga atgggcatga tttgggtgat ggataaacag attgtatatc 4338
cacacaatga ataacagcca caaaaaaggg atgaactatt catacacgaa caacatggat 4398
ggactgccaa agaattaggg tgaatgaaag aagaaaaaaa agactacatt ttgattattt 4458
catttacata ctattccaga aaatacaagt gaatctatag tgacagaaag tgatcagggg 4518
gtttgttgga gatggaatg gggagaggag ggacagaagg attgcaaggg aacacttggt 4578
aactttgggg aagagggagc gtgttcattt cttgaatgta ataattggat tatgggggta 4638
tatatgtcaa aacttaccaa attgtacact tttgttatgt gcagtttatt gtgtgtcaat 4698
tatacctcaa taaagttggt aaaaatat 4726

```

<210> 4
 <211> 608
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Ser Arg Leu Phe Ser Lys Ala Leu Lys Gly Asp His Arg Cys Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Glu Thr Pro Lys Ser Cys Ser Glu Val Ala Gly Cys Lys Ala Ala
 20 25 30
 Met Arg His Gln Gly Lys Ile Pro Glu Glu Leu Ser Leu Asp Asp Arg

10

20

30

40

40

Leu Gly His Phe Glu Phe Leu Pro Pro Tyr Trp Asp Asn Ile Ser Asp
 530 535 540
 Ala Ala Lys Asp Leu Val Ser Arg Leu Leu Val Val Asp Pro Lys Lys
 545 550 555 560
 Arg Tyr Thr Ala His Gln Val Leu Gln His Pro Trp Ile Glu Thr Ala
 565 570 575
 Gly Lys Thr Asn Thr Val Lys Arg Gln Lys Gln Val Ser Pro Ser Ser
 580 585 590
 Glu Gly His Phe Arg Ser Gln His Lys Arg Val Val Glu Gln Val Ser
 595 600 605

<210> 5
 <211> 4052
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

<220>
 <221> CDS
 <222> (45)...(1199)

<400> 5
 agccgcagag cgacacagaaa ggaggcgccg agacagacat cacc atg gca gcc cag 56
 Met Ala Ala Gln
 1

 aat gga aac acc agt ttc aca ccc aac ttt aat cca ccc caa gac cat 104
 Asn Gly Asn Thr Ser Phe Thr Pro Asn Phe Asn Pro Pro Gln Asp His
 5 10 15 20

 gcc tcc tcc ctc tcc ttt aac ttc agt tat ggt gat tat gac ctc cct 152
 Ala Ser Ser Leu Ser Phe Asn Phe Ser Tyr Gly Asp Tyr Asp Leu Pro
 25 30 35

 atg gat gag gat gag gac atg acc aag acc cgg acc ttc ttc gca gcc 200
 Met Asp Glu Asp Glu Asp Met Thr Lys Thr Arg Thr Phe Phe Ala Ala
 40 45 50

 aag atc gtc att ggc att gca ctg gca ggc atc atg ctg gtc tgc ggc 248
 Lys Ile Val Ile Gly Ile Ala Leu Ala Gly Ile Met Leu Val Cys Gly
 55 60 65

 atc ggt aac ttt gtc ttt atc gct gcc ctc acc cgc tat aag aag ttg 296
 Ile Gly Asn Phe Val Phe Ile Ala Ala Leu Thr Arg Tyr Lys Lys Leu
 70 75 80

 cgc aac ctc acc aat ctg ctc att gcc aac ctg gcc atc tcc gac ttc 344
 Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe
 85 90 95 100

 ctg gtg gcc atc atc tgc tgc ccc ttc gag atg gac tac tac gtg gta 392
 Leu Val Ala Ile Ile Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val
 105 110 115

 cgg cag ctc tcc tgg gag cat ggc cac gtg ctc tgt gcc tcc gtc aac 440
 Arg Gln Leu Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys Ala Ser Val Asn
 120 125 130

 tac ctg cgc acc gtc tcc ctc tac gtc tcc acc aat gcc ttg ctg gcc 488
 Tyr Leu Arg Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala
 135 140 145

20

30

40

att gcc att gac aga tat ctc gcc atc gtt cac ccc ttg aaa cca cgg 536
 Ile Ala Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro Leu Lys Pro Arg
 150 155 160

atg aat tat caa acg gcc tcc ttc ctg atc gcc ttg gtc tgg atg gtg 584
 Met Asn Tyr Gln Thr Ala Ser Phe Leu Ile Ala Leu Val Trp Met Val
 165 170 175 180

tcc att ctc att gcc atc cca tgc gct tac ttt gca aca gaa acc gtc 632
 Ser Ile Leu Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Ala Thr Glu Thr Val
 185 190 195

ctc ttt att gtc aag agc cag gag aag atc ttc tgt ggc cag atc tgg 680
 Leu Phe Ile Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp
 200 205 210

cct gtg gat cag cag ctc tac tac aag tcc tac ttc ctc ttc atc ttt 728
 Pro Val Asp Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe
 215 220 225

ggt gtc gag ttc gtg ggc cct gtg gtc acc atg acc ctg tgc tat gcc 776
 Gly Val Glu Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala
 230 235 240

agg atc tcc cgg gag ctc tgg ttc aag gca gtc cct ggg ttc cag acg 824
 Arg Ile Ser Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr
 245 250 255 260

gag cag att cgc aag cgg ctg cgc tgc cgc agg aag acg gtc ctg gtg 872
 Glu Gln Ile Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val
 265 270 275

ctc atg tgc att ctc acg gcc tat gtg ctg tgc tgg gca ccc ttc tac 920
 Leu Met Cys Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr
 280 285 290

ggt ttc acc atc gtt cgt gac ttc ttc ccc act gtg ttc gtg aag gaa 968
 Gly Phe Thr Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu
 295 300 305

aag cac tac ctc act gcc ttc tac gtg gtc gag tgc atc gcc atg agc 1016
 Lys His Tyr Leu Thr Ala Phe Tyr Val Val Glu Cys Ile Ala Met Ser
 310 315 320

aac agc atg atc aac acc gtg tgc ttc gtg acg gtc aag aac aac acc 1064
 Asn Ser Met Ile Asn Thr Val Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asn Thr
 325 330 335 340

atg aag tac ttc aag aag atg atg ctg ctg cac tgg cgt ccc tcc cag 1112
 Met Lys Tyr Phe Lys Lys Met Met Leu Leu His Trp Arg Pro Ser Gln
 345 350 355

cgg ggg agc aag tcc agt gct gac ctt gac ctc aga acc aac ggg gtg 1160
 Arg Gly Ser Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Arg Thr Asn Gly Val
 360 365 370

ccc acc aca gaa gaa gtg gac tgt atc agg ctg aag tga cccactgggtg 1209
 Pro Thr Thr Glu Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys *
 375 380

10

20

30

40

```

tcacacaatt gaaaacccca gtccagtact cagagcatca cccaccatca accaagttca 1269
taggtctgcat gggaaatgac atctgtgttc atgctctccc cgtgccctca agaagccgaa 1329
tgctgcaaag tcgtaacata caatgagact agacatgaac caaatcagct gacattttact 1389
gatatccgct cgacacctac tgtgtccaca atccccacaa ggagattaga cacaaggagc 1449
agcaactgac atggactgaa catgtactgt gtgcaaacca caccaatgag attagaacgg 1509
gacagcagga gctgacattt actcttcacc tactgtaatc aaaaacactt gatttgatta 1569
caatcaaaaa catataaaaa acataacaaa gtagcagaag ctattggagt ttccaagcta 1629
tctccagata tatagatagt tcacctccca tcttccctaa ttctgtatct taccagtgc 1689
ggaatatcaa aaggctatag gccaggcatg atggctcatg cctgtaatcc cagcacttgg 1749
ggaggctgag gcacgtggat cacttgaggt caggagttca acccaggctg gccaacatgg 1809
tgaaaccctg tctctactaa aaatacaaaa ttagctaggc gtggtggcgg gcgcctgtaa 1869
tcccagttac tcaggaggct gaagcaggag aatagcttga acctgggagt tggagtttgc 1929
agttagctga gattgtctca ctgcactcca gcctgagtga cagagtgaga ctctgtctca 1989
ggaaaaaaac aaacaacaaa acaacaaaac aacaacaaa acaacaaaac ccaacggcta 2049
tagaagaaga ctcttagaca caatggaaat gtaacgataa gtttgtcagt gcgtgggtta 2109
cagcatcatg ggaggtgctg tacagccatc atactgaact ttcccaccca cctoctactg 2169
cctcccaggc cattctctag gattttggct tcaagaaaaa aaaaattctt atagtcagcc 2229
cagccttatg tggttatcca caatgggtga atttcaaagg aaagaacctt aaaatcactt 2289
tcccactgat gcttgaagc ttatcatttt atttgggtgg agatgggtaa tctgaggtg 2349
tcaatttttg cctcctcagt gcaaaggatt tcagtggctc tggggtcagg gggaaagagg 2409
acagagaaaa aagtggaggt tgccactggc aatgaacata atctctgtgg gcattttgct 2469
aaggactgga ccactttcta gaacactccc tcttttaciaa agggaactct acctagaatc 2529
caaagacctg ggttcaggtc ctaactctaa gactcaagtc ctaaatctat gatgttttct 2589
ctctgtgtct cagttttgc ttaatgaaat ggcatgatg aaaaatatct ctcttcatac 2649
cttgcaagac tgttgggaga gccattgag gccatgggtt gtgaatgtgc ttttcaactg 2709
tgacacagat aagaatggag aagtgtatct gaacagttta tttggaggga gtttatttgg 2769
aaaccccatc cactgtgatt tattagagaa ataccacac tttttcatcc ctgttctttg 2829
gatgaaagac tcctgaagac ttcacagtgt acctgtctca cagtgggcca aaaagggatc 2889
cctgttcttg gttataatct gggaaattta acctcagatt ctcagtgacc ccaagactct 2949
cagcatccct gcggtcttag aagtgttgac agtcttccct gcattgttgc aatagcacc 3009
ctagtgtctg ataaatatca cttctgaatc tgtttgtatt attatacatt tgtggtaact 3069
gtaggtacac gtcttcatct cttcttgatt cattttgatg tggtagctat gcaaatggta 3129
cctggtttgg gactgacca tccatatttg accaatccct aattttttat agacaaggaa 3189
ttaattgttt gcttgtttga ttgtttctat tatttgttga tttgtttctc tgactgaagt 3249
ttcaaccaat gtttctttct atcaccacc agcagactca ccttcagccc aatcattgta 3309
ctctcagaaa atgcaggccg gcattggtggc tcacatctgt aatcccagca cttcgggagg 3369
ccaagatggg cagatcacct gaggtcagga gttcaagacc agcctggcca acatggcaaa 3429
accccatctc tagaaaaata cagaaattag ctggcgtggg ggcacatgcc tgtggtccca 3489
gctcctcagg aggtgaggg atgagaattg cttgaacccc agaggcagag gttgcagtga 3549
attgagatcg caccactgca ctccagcctg ggtgatagag caagattcca tctcaaaagg 3609
aaaataaaaag aaaatgcaaa cacactataa tattagccta agcaaaaactg ttaattctga 3669
tttacaaaaa ttcttacttg cttggccttg aaatgcattg tgtaataatg catttcaaag 3729
ccaagcaagt aacaatttta ggttatgtac atttctataa atataataat tgtattttta 3789
tttattattc tatcctggct cttagccgaa tcaggagatt ctttaggaat ggaccatgta 3849
ccagtcaagt ctgtcagcag gattcatcac cctgttccct tttgtcctag aatataccaa 3909
cttcttttca ttgaaattta actgaaaaaa cttttgtaaa tatcagtgtg tatttgtgat 3969
tttccagtga ttaaagtgtg atgttgttat ccaattaaat aattaacatg tggaaattta 4029
aaaaaaaaaa aaaggcgggc cgc 4052

```

<210> 6
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6
 Met Ala Ala Gln Asn Gly Asn Thr Ser Phe Thr Pro Asn Phe Asn Pro
 1 5 10 15
 Pro Gln Asp His Ala Ser Ser Leu Ser Phe Asn Phe Ser Tyr Gly Asp
 20 25 30
 Tyr Asp Leu Pro Met Asp Glu Asp Glu Asp Met Thr Lys Thr Arg Thr

10

20

30

40

```

      35      40      45
Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val Ile Gly Ile Ala Leu Ala Gly Ile Met
 50      55      60
Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn Phe Val Phe Ile Ala Ala Leu Thr Arg
65      70      75      80
Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala
      85      90      95
Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala Ile Ile Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp
      100      105      110
Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys
      115      120      125
Ala Ser Val Asn Tyr Leu Arg Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn
      130      135      140
Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro
145      150      155      160
Leu Lys Pro Arg Met Asn Tyr Gln Thr Ala Ser Phe Leu Ile Ala Leu
      165      170      175
Val Trp Met Val Ser Ile Leu Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Ala
      180      185      190
Thr Glu Thr Val Leu Phe Ile Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys
      195      200      205
Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe
      210      215      220
Leu Phe Ile Phe Gly Val Glu Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr
225      230      235      240
Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro
      245      250      255
Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys
      260      265      270
Thr Val Leu Val Leu Met Cys Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp
      275      280      285
Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val
      290      295      300
Phe Val Lys Glu Lys His Tyr Leu Thr Ala Phe Tyr Val Val Glu Cys
305      310      315      320
Ile Ala Met Ser Asn Ser Met Ile Asn Thr Val Cys Phe Val Thr Val
      325      330      335
Lys Asn Asn Thr Met Lys Tyr Phe Lys Lys Met Met Leu Leu His Trp
      340      345      350
Arg Pro Ser Gln Arg Gly Ser Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Arg
      355      360      365
Thr Asn Gly Val Pro Thr Thr Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys
      370      375      380

```

<210> 7
 <211> 1182
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(1182)

```

<400> 7
atg gag acc acc atg ggg ttc atg gat gac aat gcc acc aac act tcc 48
Met Glu Thr Thr Met Gly Phe Met Asp Asp Asn Ala Thr Asn Thr Ser
 1      5      10      15

acc agc ttc ctt tct gtg ctc aac cct cat gga gcc cat gcc act tcc 96
Thr Ser Phe Leu Ser Val Leu Asn Pro His Gly Ala His Ala Thr Ser

```

10

20

30

40

20	25	30	
ttc cca ttc aac ttc agc tac agc gac tat gat atg cct ttg gat gaa			144
Phe Pro Phe Asn Phe Ser Tyr Ser Asp Tyr Asp Met Pro Leu Asp Glu			
35	40	45	
gat gag gat gtg acc aat tcc agg acg ttc ttt gct gcc aag att gtc			192
Asp Glu Asp Val Thr Asn Ser Arg Thr Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val			
50	55	60	
att ggg atg gcc ctg gtg ggc atc atg ctg gtc tgc ggc att gga aac			240
Ile Gly Met Ala Leu Val Gly Ile Met Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn			
65	70	75	80
ttc atc ttt atc gct gcc ctg gtc cgc tac aag aaa ctg cgc aac ctc			288
Phe Ile Phe Ile Ala Ala Leu Val Arg Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu			
85	90	95	
acc aac ctg ctc atc gcc aac ctg gcc atc tct gac ttc ctg gtg gcc			336
Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala			
100	105	110	
att gtc tgc tgc ccc ttt gag atg gac tac tat gtg gtg cgc cag ctc			384
Ile Val Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu			
115	120	125	
tcc tgg gag cac ggc cac gtc ctg tgc acc tct gtc aac tac ctg cgc			432
Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys Thr Ser Val Asn Tyr Leu Arg			
130	135	140	
act gtc tct ctc tat gtc tcc acc aat gcc ctg ctg gcc atc gcc att			480
Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile			
145	150	155	160
gac agg tat ctg gct att gtc cat ccg ctg aga cca cgg atg aag tgc			528
Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro Leu Arg Pro Arg Met Lys Cys			
165	170	175	
caa aca gcc act ggc ctg att gcc ttg gtg tgg acg gtg tcc atc ctg			576
Gln Thr Ala Thr Gly Leu Ile Ala Leu Val Trp Thr Val Ser Ile Leu			
180	185	190	
atc gcc atc cct tcc gcc tac ttc acc acc gag acg gtc ctc gtc att			624
Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Thr Thr Glu Thr Val Leu Val Ile			
195	200	205	
gtc aag agc cag gaa aag atc ttc tgc ggc cag atc tgg cct gtg gac			672
Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp			
210	215	220	
cag cag ctc tac tac aag tcc tac ttc ctc ttt atc ttt ggc ata gaa			720
Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe Gly Ile Glu			
225	230	235	240
ttc gtg ggc ccc gtg gtc acc atg acc ctg tgc tat gcc agg atc tcc			768
Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser			
245	250	255	
cgg gag ctc tgg ttc aag gcg gtc cct gga ttc cag aca gag cag atc			816
Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile			

10

20

30

40

260	265	270	
cgc aag agg ctg cgc tgc cgc agg aag acg gtc ctg gtg ctc atg tgc			864
Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val Leu Met Cys			
275	280	285	
atc ctc acc gcc tac gtg cta tgc tgg gcg ccc ttc tac gcc ttc acc			912
Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr			
290	295	300	
atc gtg cgc gac ttc ttc ccc acc gtg ttt gtg aag gag aag cac tac			960
Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu Lys His Tyr			
305	310	315	320
ctc act gcc ttc tac atc gtc gag tgc atc gcc atg agc aac agc atg			1008
Leu Thr Ala Phe Tyr Ile Val Glu Cys Ile Ala Met Ser Asn Ser Met			
	325	330	335
atc aac act ctg tgc ttc gtg acc gtc aag aac gac acc gtc aag tac			1056
Ile Asn Thr Leu Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asp Thr Val Lys Tyr			
	340	345	350
ttc aaa aag atc atg ttg ctc cac tgg aag gct tct tac aat gcc ggt			1104
Phe Lys Lys Ile Met Leu Leu His Trp Lys Ala Ser Tyr Asn Gly Gly			
	355	360	365
aag tcc agt gca gac ctg gac ctc aag aca att ggg atg cct gcc acc			1152
Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Lys Thr Ile Gly Met Pro Ala Thr			
	370	375	380
gaa gag gtg gac tgc atc aga cta aaa taa			1182
Glu Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys *			
	385	390	

<210> 8
 <211> 393
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 Met Glu Thr Thr Met Gly Phe Met Asp Asp Asn Ala Thr Asn Thr Ser
 1 5 10 15
 Thr Ser Phe Leu Ser Val Leu Asn Pro His Gly Ala His Ala Thr Ser
 20 25 30
 Phe Pro Phe Asn Phe Ser Tyr Ser Asp Tyr Asp Met Pro Leu Asp Glu
 35 40 45
 Asp Glu Asp Val Thr Asn Ser Arg Thr Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val
 50 55 60
 Ile Gly Met Ala Leu Val Gly Ile Met Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn
 65 70 75 80
 Phe Ile Phe Ile Ala Ala Leu Val Arg Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu
 85 90 95
 Thr Asn Leu Leu Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala
 100 105 110
 Ile Val Cys Cys Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu
 115 120 125
 Ser Trp Glu His Gly His Val Leu Cys Thr Ser Val Asn Tyr Leu Arg
 130 135 140
 Thr Val Ser Leu Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile

10

20

30

40

145 150 155 160
 Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Pro Leu Arg Pro Arg Met Lys Cys
 165 170 175
 Gln Thr Ala Thr Gly Leu Ile Ala Leu Val Trp Thr Val Ser Ile Leu
 180 185 190
 Ile Ala Ile Pro Ser Ala Tyr Phe Thr Thr Glu Thr Val Leu Val Ile
 195 200 205
 Val Lys Ser Gln Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp
 210 215 220
 Gln Gln Leu Tyr Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe Gly Ile Glu
 225 230 235 240
 Phe Val Gly Pro Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser
 245 250 255
 Arg Glu Leu Trp Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile
 260 265 270
 Arg Lys Arg Leu Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val Leu Met Cys
 275 280 285
 Ile Leu Thr Ala Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr
 290 295 300
 Ile Val Arg Asp Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu Lys His Tyr
 305 310 315 320
 Leu Thr Ala Phe Tyr Ile Val Glu Cys Ile Ala Met Ser Asn Ser Met
 325 330 335
 Ile Asn Thr Leu Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asp Thr Val Lys Tyr
 340 345 350
 Phe Lys Lys Ile Met Leu Leu His Trp Lys Ala Ser Tyr Asn Gly Gly
 355 360 365
 Lys Ser Ser Ala Asp Leu Asp Leu Lys Thr Ile Gly Met Pro Ala Thr
 370 375 380
 Glu Glu Val Asp Cys Ile Arg Leu Lys
 385 390

10

<210> 9
 <211> 1121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> {2}...(1121)

<400> 9
 t atg gcc aac act acc gga gag cct gag gag gtg agc ggc gct ctg tcc 49
 Met Ala Asn Thr Thr Gly Glu Pro Glu Glu Val Ser Gly Ala Leu Ser
 1 5 10 15

30

cca ccg tcc gca tca gct tat gtg aag ctg gta ctg ctg gga ctg att 97
 Pro Pro Ser Ala Ser Ala Tyr Val Lys Leu Val Leu Leu Gly Leu Ile
 20 25 30

atg tgc gtg agc ctg gcg ggt aac gcc atc ttg tcc ctg ctg gtg ctc 145
 Met Cys Val Ser Leu Ala Gly Asn Ala Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu
 35 40 45

aag gag cgt gcc ctg cac aag gct cct tac tac ttc ctg ctg gac ctg 193
 Lys Glu Arg Ala Leu His Lys Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu
 50 55 60

tgc ctg gcc gat gcc ata cgc tct gcc gtc tgc ttc ccc ttt gtg ctg 241
 Cys Leu Ala Asp Gly Ile Arg Ser Ala Val Cys Phe Pro Phe Val Leu

40

65	70	75	80	
gct tct gtg cgc cac ggc tct tca tgg acc ttc agt gca ctc agc tgc				289
Ala Ser Val Arg His Gly Ser Ser Trp Thr Phe Ser Ala Leu Ser Cys	85	90	95	
aag att gtg gcc ttt atg gcc gtg ctc ttt tgc ttc cat gcg gcc ttc				337
Lys Ile Val Ala Phe Met Ala Val Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe	100	105	110	
atg ctg ttc tgc atc agc gtc acc cgc tac atg gcc atc gcc cac cac				385
Met Leu Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Met Ala Ile Ala His His	115	120	125	
cgc ttc tac gcc aag cgc atg aca ctc tgg aca tgc gcg gct gtc atc				433
Arg Phe Tyr Ala Lys Arg Met Thr Leu Trp Thr Cys Ala Ala Val Ile	130	135	140	
tgc acg gcc tgg acc ctg tct gtg gcc atg gcc ttc cca cct gtc ttt				481
Cys Thr Ala Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Phe	145	150	155	160
gac gtg ggc acc tac aag ttt att cgg ggg gag gac cag tgc atc ttt				529
Asp Val Gly Thr Tyr Lys Phe Ile Arg Gly Glu Asp Gln Cys Ile Phe	165	170	175	
gag cat cgc tac ttc aag gcc aat gac acg ctg ggc ttc atg ctt atg				577
Glu His Arg Tyr Phe Lys Ala Asn Asp Thr Leu Gly Phe Met Leu Met	180	185	190	
ttg gct gtg ctc atg gca gct acc cat gct gtc tac ggc aag ctg ctc				625
Leu Ala Val Leu Met Ala Ala Thr His Ala Val Tyr Gly Lys Leu Leu	195	200	205	
ctc ttc gag tat cgt cac cgc aag atg aag cca gtg cag atg gtg cca				673
Leu Phe Glu Tyr Arg His Arg Lys Met Lys Pro Val Gln Met Val Pro	210	215	220	
gcc atc agc cag aac tgg aca ttc cat ggt ccc ggg gcc acc ggc cag				721
Ala Ile Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Thr Gly Gln	225	230	235	240
gct gct gcc aac tgg atc gcc ggc ttt ggc cgt ggg ccc atg cca cca				769
Ala Ala Ala Asn Trp Ile Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Met Pro Pro	245	250	255	
acc ctg ctg ggt atc cgg cag aat ggg cat gca gcc agc cgg cgg cta				817
Thr Leu Leu Gly Ile Arg Gln Asn Gly His Ala Ala Ser Arg Arg Leu	260	265	270	
ctg ggc atg gac gag gtc aag ggt gaa aag cag ctg ggc cgc atg ttc				865
Leu Gly Met Asp Glu Val Lys Gly Glu Lys Gln Leu Gly Arg Met Phe	275	280	285	
tac gcg atc aca ctg ctc ttt ctg ctc ctc tgg tca ccc tac atc gtg				913
Tyr Ala Ile Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Ser Pro Tyr Ile Val	290	295	300	
gcc tgc tac tgg cga gtg ttt gtg aaa gcc tgt gct gtg ccc cac cgc				961
Ala Cys Tyr Trp Arg Val Phe Val Lys Ala Cys Ala Val Pro His Arg	305	310	315	320

10

20

30

40

tac ctg gcc act gct gtt tgg atg agc ttc gcc cag gct gcc gtc aac 1009
 Tyr Leu Ala Thr Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Ala Val Asn
 325 330 335

 cca att gtc tgc ttc ctg ctc aac aag gac ctc aag aag tgc ctg agg 1057
 Pro Ile Val Cys Phe Leu Leu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Cys Leu Arg
 340 345 350

 act cac gcc ccc tgc tgg ggc aca gga ggt gcc ccg gct ccc aga gaa 1105
 Thr His Ala Pro Cys Trp Gly Thr Gly Gly Ala Pro Ala Pro Arg Glu
 355 360 365

 ccc tac tgt gtc atg t 1121
 Pro Tyr Cys Val Met
 370

10

<210> 10
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 Met Ala Asn Thr Thr Gly Glu Pro Glu Glu Val Ser Gly Ala Leu Ser
 1 5 10 15
 Pro Pro Ser Ala Ser Ala Tyr Val Lys Leu Val Leu Leu Gly Leu Ile
 20 25 30
 Met Cys Val Ser Leu Ala Gly Asn Ala Ile Leu Ser Leu Leu Val Leu
 35 40 45
 Lys Glu Arg Ala Leu His Lys Ala Pro Tyr Tyr Phe Leu Leu Asp Leu
 50 55 60
 Cys Leu Ala Asp Gly Ile Arg Ser Ala Val Cys Phe Pro Phe Val Leu
 65 70 75 80
 Ala Ser Val Arg His Gly Ser Ser Trp Thr Phe Ser Ala Leu Ser Cys
 85 90 95
 Lys Ile Val Ala Phe Met Ala Val Leu Phe Cys Phe His Ala Ala Phe
 100 105 110
 Met Leu Phe Cys Ile Ser Val Thr Arg Tyr Met Ala Ile Ala His His
 115 120 125
 Arg Phe Tyr Ala Lys Arg Met Thr Leu Trp Thr Cys Ala Ala Val Ile
 130 135 140
 Cys Thr Ala Trp Thr Leu Ser Val Ala Met Ala Phe Pro Pro Val Phe
 145 150 155 160
 Asp Val Gly Thr Tyr Lys Phe Ile Arg Gly Glu Asp Gln Cys Ile Phe
 165 170 175
 Glu His Arg Tyr Phe Lys Ala Asn Asp Thr Leu Gly Phe Met Leu Met
 180 185 190
 Leu Ala Val Leu Met Ala Ala Thr His Ala Val Tyr Gly Lys Leu Leu
 195 200 205
 Leu Phe Glu Tyr Arg His Arg Lys Met Lys Pro Val Gln Met Val Pro
 210 215 220
 Ala Ile Ser Gln Asn Trp Thr Phe His Gly Pro Gly Ala Thr Gly Gln
 225 230 235 240
 Ala Ala Ala Asn Trp Ile Ala Gly Phe Gly Arg Gly Pro Met Pro Pro
 245 250 255
 Thr Leu Leu Gly Ile Arg Gln Asn Gly His Ala Ala Ser Arg Arg Leu
 260 265 270
 Leu Gly Met Asp Glu Val Lys Gly Glu Lys Gln Leu Gly Arg Met Phe
 275 280 285
 Tyr Ala Ile Thr Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Ser Pro Tyr Ile Val

20

30

40

```

      290              295              300
Ala Cys Tyr Trp Arg Val Phe Val Lys Ala Cys Ala Val Pro His Arg
305              310              315              320
Tyr Leu Ala Thr Ala Val Trp Met Ser Phe Ala Gln Ala Ala Val Asn
              325              330              335
Pro Ile Val Cys Phe Leu Leu Asn Lys Asp Leu Lys Lys Cys Leu Arg
              340              345              350
Thr His Ala Pro Cys Trp Gly Thr Gly Gly Ala Pro Ala Pro Arg Glu
              355              360              365
Pro Tyr Cys Val Met
      370

```

```

<210> 11
<211> 1727
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1272)

```

```

<400> 11
atg gtc cct cac ctg ttg ctg ctg tgt ctg ctg ccc ttg gtg cga gcc 48
Met Val Pro His Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Pro Leu Val Arg Ala
      1              5              10              15

acc gag ccc cac gag ggc cgg gcc gac gag cag agc gcg gag gcg gcc 96
Thr Glu Pro His Glu Gly Arg Ala Asp Glu Gln Ser Ala Glu Ala Ala
              20              25              30

ctg gcc gtg ccc aat gcc tcg cac ttc ttc tct tgg aac aac tac acc 144
Leu Ala Val Pro Asn Ala Ser His Phe Phe Ser Trp Asn Asn Tyr Thr
              35              40              45

ttc tcc gac tgg cag aac ttt gtg ggc agg agg cgc tac ggc gct gag 192
Phe Ser Asp Trp Gln Asn Val Gly Arg Arg Arg Tyr Gly Ala Glu
              50              55              60

tcc cag aac ccc acg gtg aaa gcc ctg ctg att gtg gct tac tcc ttc 240
Ser Gln Asn Pro Thr Val Lys Ala Leu Leu Ile Val Ala Tyr Ser Phe
              65              70              75              80

atc att gtc ttc tca ctg ttt ggc aac gtc ctg gtc tgt cat gtc atc 288
Ile Ile Val Phe Ser Leu Phe Gly Asn Val Leu Val Cys His Val Ile
              85              90              95

ttc aag aac cag cga atg cac tcg gcc acc agc ctg ttc atc gtc aac 336
Phe Lys Asn Gln Arg Met His Ser Ala Thr Ser Leu Phe Ile Val Asn
              100              105              110

ctg gca gtt gcc gac ata atg atc acg ctg ctg aac acc ccc ttc act 384
Leu Ala Val Ala Asp Ile Met Ile Thr Leu Leu Asn Thr Pro Phe Thr
              115              120              125

ttg gtt cgc ttt gtg aac agc aca tgg ata ttt ggg aag ggc atg tgc 432
Leu Val Arg Phe Val Asn Ser Thr Trp Ile Phe Gly Lys Gly Met Cys
              130              135              140

cat gtc agc cgc ttt gcc cag tac tgc tca ctg cac gtc tca gca ctg 480

```

20

30

40

His Val Ser Arg Phe Ala Gln Tyr Cys Ser Leu His Val Ser Ala Leu	
145 150 155 160	
aca ctg aca gcc att gcg gtg gat cgc cac cag gtc atc atg cac ccc	528
Thr Leu Thr Ala Ile Ala Val Asp Arg His Gln Val Ile Met His Pro	
165 170 175	
ttg aaa ccc cgg atc tca atc aca aag ggt gtc atc tac atc gct gtc	576
Leu Lys Pro Arg Ile Ser Ile Thr Lys Gly Val Ile Tyr Ile Ala Val	
180 185 190	
atc tgg acc atg gct acg ttc ttt tca ctc cca cat gct atc tgc cag	624
Ile Trp Thr Met Ala Thr Phe Phe Ser Leu Pro His Ala Ile Cys Gln	
195 200 205	
aaa tta ttt acc ttc aaa tac agt gag gac att gtg cgc tcc ctc tgc	672
Lys Leu Phe Thr Phe Lys Tyr Ser Glu Asp Ile Val Arg Ser Leu Cys	
210 215 220	
ctg cca gac ttc cct gag cca gct gac ctc ttc tgg aag tac ctg gac	720
Leu Pro Asp Phe Pro Glu Pro Ala Asp Leu Phe Trp Lys Tyr Leu Asp	
225 230 235 240	
ttg gcc acc ttc atc ctg ctc tac atc ctg ccc ctc ctc atc atc tct	768
Leu Ala Thr Phe Ile Leu Leu Tyr Ile Leu Pro Leu Leu Ile Ile Ser	
245 250 255	
gtg gcc tac gct cgt gtg gcc aag aaa ctg tgg ctg tgt aat atg att	816
Val Ala Tyr Ala Arg Val Ala Lys Lys Leu Trp Leu Cys Asn Met Ile	
260 265 270	
ggc gat gtg acc aca gag cag tac ttt gcc ctg cgg cgc aaa aag aag	864
Gly Asp Val Thr Thr Glu Gln Tyr Phe Ala Leu Arg Arg Lys Lys Lys	
275 280 285	
aag acc atc aag atg ttg atg ctg gtg gta gtc ctc ttt gcc ctc tgc	912
Lys Thr Ile Lys Met Leu Met Leu Val Val Val Leu Phe Ala Leu Cys	
290 295 300	
tgg ttc ccc ctc aac tgc tac gtc ctc ctc ctg tcc agc aag gtc atc	960
Trp Phe Pro Leu Asn Cys Tyr Val Leu Leu Ser Ser Lys Val Ile	
305 310 315 320	
cgc acc aac aat gcc ctc tac ttt gcc ttc cac tgg ttt gcc atg agc	1008
Arg Thr Asn Asn Ala Leu Tyr Phe Ala Phe His Trp Phe Ala Met Ser	
325 330 335	
agc acc tgc tat aac ccc ttc ata tac tgc tgg ctg aac gag aac ttc	1056
Ser Thr Cys Tyr Asn Pro Phe Ile Tyr Cys Trp Leu Asn Glu Asn Phe	
340 345 350	
agg att gag cta aag gca tta ctg agc atg tgt caa aga cct ccc aag	1104
Arg Ile Glu Leu Lys Ala Leu Leu Ser Met Cys Gln Arg Pro Pro Lys	
355 360 365	
cct cag gag gac ggg caa ccc tcc cca gtt cct tcc ttc agg gtg gcc	1152
Pro Gln Glu Asp Gly Gln Pro Ser Pro Val Pro Ser Phe Arg Val Ala	
370 375 380	
tgg aca gag aag aat gat ggc cag agg gct ccc ctt gcc aat aac ctc	1200
Trp Thr Glu Lys Asn Asp Gly Gln Arg Ala Pro Leu Ala Asn Asn Leu	

10

20

30

40

```

385          390          395          400
ctg ccc acc tcc caa ctc cag tct ggg aag aca gac ctg tca tct gtg 1248
Leu Pro Thr Ser Gln Leu Gln Ser Gly Lys Thr Asp Leu Ser Ser Val
          405          410          415

gaa ccc att gtg acg atg agt tag aagaggttgg gaagagggag tgggaggggt 1302
Glu Pro Ile Val Thr Met Ser *
          420

ctgtctccac ctgaggcagg gaaagagagc ctattctcac acatgatctt cagagtgtctg 1362
gaaacacact cctgcagaag gctgtaggac tcttgaattc ctaggaaact gtccagcctc 1422
ctagcccccatt gtgatgtgaa aactaaaagg caccaccaac tagacatgtg ttcataaatt 1482
cccatctaag aaacactggg aggcacagca gcctgtatct ctgaggaaga ggagcgagga 1542
caacgttggc ccagatgggg gctgaatcat tcaactgcct ccattctgtg ggcagctgct 1602
gccttacagc ccttctact agactgagca tcccgaagga gacctaaatc atacttttgg 1662
tgtggtgacc cagatgcaca gagctctgct tgaacacaggt acacgggcca gggaaatgcc 1722
agcaa 1727

<210> 12
<211> 423
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12
Met Val Pro His Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Pro Leu Val Arg Ala
 1          5          10          15
Thr Glu Pro His Glu Gly Arg Ala Asp Glu Gln Ser Ala Glu Ala Ala
          20          25          30
Leu Ala Val Pro Asn Ala Ser His Phe Phe Ser Trp Asn Asn Tyr Thr
          35          40          45
Phe Ser Asp Trp Gln Asn Phe Val Gly Arg Arg Arg Tyr Gly Ala Glu
          50          55          60
Ser Gln Asn Pro Thr Val Lys Ala Leu Leu Ile Val Ala Tyr Ser Phe
          65          70          75          80
Ile Ile Val Phe Ser Leu Phe Gly Asn Val Leu Val Cys His Val Ile
          85          90          95
Phe Lys Asn Gln Arg Met His Ser Ala Thr Ser Leu Phe Ile Val Asn
          100          105          110
Leu Ala Val Ala Asp Ile Met Ile Thr Leu Leu Asn Thr Pro Phe Thr
          115          120          125
Leu Val Arg Phe Val Asn Ser Thr Trp Ile Phe Gly Lys Gly Met Cys
          130          135          140
His Val Ser Arg Phe Ala Gln Tyr Cys Ser Leu His Val Ser Ala Leu
          145          150          155          160
Thr Leu Thr Ala Ile Ala Val Asp Arg His Gln Val Ile Met His Pro
          165          170          175
Leu Lys Pro Arg Ile Ser Ile Thr Lys Gly Val Ile Tyr Ile Ala Val
          180          185          190
Ile Trp Thr Met Ala Thr Phe Phe Ser Leu Pro His Ala Ile Cys Gln
          195          200          205
Lys Leu Phe Thr Phe Lys Tyr Ser Glu Asp Ile Val Arg Ser Leu Cys
          210          215          220
Leu Pro Asp Phe Pro Glu Pro Ala Asp Leu Phe Trp Lys Tyr Leu Asp
          225          230          235          240
Leu Ala Thr Phe Ile Leu Leu Tyr Ile Leu Pro Leu Leu Ile Ile Ser
          245          250          255
Val Ala Tyr Ala Arg Val Ala Lys Lys Leu Trp Leu Cys Asn Met Ile
          260          265          270
Gly Asp Val Thr Thr Glu Gln Tyr Phe Ala Leu Arg Arg Lys Lys Lys
          275          280          285

```

10

20

30

40

Lys Thr Ile Lys Met Leu Met Leu Val Val Val Leu Phe Ala Leu Cys
 290 295 300
 Trp Phe Pro Leu Asn Cys Tyr Val Leu Leu Leu Ser Ser Lys Val Ile
 305 310 315 320
 Arg Thr Asn Asn Ala Leu Tyr Phe Ala Phe His Trp Phe Ala Met Ser
 325 330 335
 Ser Thr Cys Tyr Asn Pro Phe Ile Tyr Cys Trp Leu Asn Glu Asn Phe
 340 345 350
 Arg Ile Glu Leu Lys Ala Leu Leu Ser Met Cys Gln Arg Pro Pro Lys
 355 360 365
 Pro Gln Glu Asp Gly Gln Pro Ser Pro Val Pro Ser Phe Arg Val Ala
 370 375 380
 Trp Thr Glu Lys Asn Asp Gly Gln Arg Ala Pro Leu Ala Asn Asn Leu
 385 390 395 400
 Leu Pro Thr Ser Gln Leu Gln Ser Gly Lys Thr Asp Leu Ser Ser Val
 405 410 415
 Glu Pro Ile Val Thr Met Ser
 420

<210> 13
 <211> 1968
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (73)...(1176)

<400> 13
 cgcaggggcca cagcagctca gccgccggtg cccctcggga aaccatgacc ccggcgcggg 60
 gcccatggag cc atg gcc tat agg gtc ctg ggc cgc gcg ggg cca cct cag 111
 Met Ala Tyr Arg Val Leu Gly Arg Ala Gly Pro Pro Gln
 1 5 10

ccg cgg agg gcg cgc agg ctg ctc ttc gcc ttc acg ctc tgg ctc tcc 159
 Pro Arg Arg Ala Arg Arg Leu Leu Phe Ala Phe Thr Leu Ser Leu Ser
 15 20 25

tgc act tac ctg tgt tac agc ttc ctg tgc tgc tgc gac gac ctg ggt 207
 Cys Thr Tyr Leu Cys Tyr Ser Phe Leu Cys Cys Cys Asp Asp Leu Gly
 30 35 40 45

cgg agc cgc ctc ctc ggc gcg cct cgc tgc ctc cgc ggc ccc agc gcg 255
 Arg Ser Arg Leu Leu Gly Ala Pro Arg Cys Leu Arg Gly Pro Ser Ala
 50 55 60

ggc ggc cag aaa ctt ctc cag aag tcc cgc ccc tgt gat ccc tcc ggg 303
 Gly Gly Gln Lys Leu Leu Gln Lys Ser Arg Pro Cys Asp Pro Ser Gly
 65 70 75

ccg acg ccc agc gag ccc agc gct ccc agc gcg ccc gcc gcc gcc gtg 351
 Pro Thr Pro Ser Glu Pro Ser Ala Pro Ser Ala Pro Ala Ala Ala Val
 80 85 90

ccc gcc cct cgc ctc tcc ggt tcc aac cac tcc ggc tca ccc aag ctg 399
 Pro Ala Pro Arg Leu Ser Gly Ser Asn His Ser Gly Ser Pro Lys Leu
 95 100 105

ggt acc aag cgg ttg ccc caa gcc ctc att gtg ggc gtg aag aag ggg 447
 Gly Thr Lys Arg Leu Pro Gln Ala Leu Ile Val Gly Val Lys Lys Gly

10

20

30

40

110	115	120	125	
ggc acc cgg gcc gtg ctg gag ttt atc cga gta cac ccg gac gtg cgg				495
Gly Thr Arg Ala Val Leu Glu Phe Ile Arg Val His Pro Asp Val Arg				
	130	135	140	
gcc ttg ggc acg gaa ccc cac ttc ttt gac agg aac tac ggc cgc ggg				543
Ala Leu Gly Thr Glu Pro His Phe Phe Asp Arg Asn Tyr Gly Arg Gly				
	145	150	155	
ctg gat tgg tac agg agc ctg atg ccc agg acc ctc gag agc cag atc				591
Leu Asp Trp Tyr Arg Ser Leu Met Pro Arg Thr Leu Glu Ser Gln Ile				
	160	165	170	
acg ctg gag aag acg ccc agc tac ttt gtc act caa gag gct cct cga				639
Thr Leu Glu Lys Thr Pro Ser Tyr Phe Val Thr Gln Glu Ala Pro Arg				
	175	180	185	
cgc atc ttc aac atg tcc cga gac acc aag ctg atc gtg gtt gtg cgg				687
Arg Ile Phe Asn Met Ser Arg Asp Thr Lys Leu Ile Val Val Val Arg				
	190	195	200	205
aac cct gtg acc cgt gcc atc tct gat tac acg cag aca ctc tcc aag				735
Asn Pro Val Thr Arg Ala Ile Ser Asp Tyr Thr Gln Thr Leu Ser Lys				
	210	215	220	
aag ccc gac atc ccg acc ttt gag ggc ctc tcc ttc cgc aac cgc acc				783
Lys Pro Asp Ile Pro Thr Phe Glu Gly Leu Ser Phe Arg Asn Arg Thr				
	225	230	235	
ctg ggc ctg gtg gac gtg tgc tgg aac gcc atc cgc atc ggc atg tac				831
Leu Gly Leu Val Asp Val Ser Trp Asn Ala Ile Arg Ile Gly Met Tyr				
	240	245	250	
gtg ctg cac ctg gag agc tgg ctg cag tac ttc ccg cta gct cag att				879
Val Leu His Leu Glu Ser Trp Leu Gln Tyr Phe Pro Leu Ala Gln Ile				
	255	260	265	
cac ttc gtc agt ggc gag cga ctc atc act gac ccg gcc ggc gag atg				927
His Phe Val Ser Gly Glu Arg Leu Ile Thr Asp Pro Ala Gly Glu Met				
	270	275	280	285
ggg cga gtc cag gac ttc ctg ggc att aag aga ttc atc acg gac aag				975
Gly Arg Val Gln Asp Phe Leu Gly Ile Lys Arg Phe Ile Thr Asp Lys				
	290	295	300	
cac ttc tat ttc aac aag acc aaa gga ttc cct tgc ttg aaa aaa aca				1023
His Phe Tyr Phe Asn Lys Thr Lys Gly Phe Pro Cys Leu Lys Lys Thr				
	305	310	315	
gaa tgc agc ctc ctg cct cga tgc ttg ggc aaa tca aaa ggc aga act				1071
Glu Ser Ser Leu Leu Pro Arg Cys Leu Gly Lys Ser Lys Gly Arg Thr				
	320	325	330	
cat gta cag att gat cct gaa gtg ata gac cag ctc cga gaa ttt tat				1119
His Val Gln Ile Asp Pro Glu Val Ile Asp Gln Leu Arg Glu Phe Tyr				
	335	340	345	
aga ccg tat aat atc aaa ttt tat gaa acc gtt ggc cag gac ttc agg				1167
Arg Pro Tyr Asn Ile Lys Phe Tyr Glu Thr Val Gly Gln Asp Phe Arg				
	350	355	360	365

10

20

30

40

tgg gaa taa gccacgaaa ggaaagggct ctcaagggct cttctgctca 1216
Trp Glu *

tctcttccgt gagatttgct cccagaccct cttatctccc tccaacaaac cctggctcca 1276
gcccccttcc ccaacttgag ttgcatcctc ttggaaccag gaagcccagc taaagccaag 1336
agaccagaga gtctctgcca ctagtcttca tcaagtctgt caagcaaagt tgatctgctc 1396
ctggcacgtc cagtaaattc cagaatcatt ctctcttctg cccataaagg gccttgagga 1456
attgctttaa gaagagtga ttttccaatg atgatagata ttataagcga cgatgggtct 1516
gttgctatga acacagcagt cggtcctgt cattgtccac ccaggagtgg ccttgtaaat 1576
tccaagtggc atgtatcttc cctctgagct tcatctcttc aagatgctct ggggtggggg 1636
atgggagacc atcctcagcc ctctcagac cttatcaatt cattgagaga ttgcaaagct 1696
gaaagcacct ccggccactc ctgggagaca gaccctttgg tgatgaaata aaccagtgc 1756
ttcagagcct atggtctcaa ctgtgcttga aaaacactgt ctctgaaaac aactttgtga 1816
ttctccctgc tccctgtgga caaaagcaca taattctgct gttacgggta ctttgcctat 1876
acgagcttcc atgttcagca tgcaatggaa tcatgcttgt ccattgtgaaa taaatatggc 1936
tctctctgtg ccttaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1968

<210> 14

<211> 367

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

10

20

30

40

```

      275              280              285
Gln Asp Phe Leu Gly Ile Lys Arg Phe Ile Thr Asp Lys His Phe Tyr
      290              295              300
Phe Asn Lys Thr Lys Gly Phe Pro Cys Leu Lys Lys Thr Glu Ser Ser
305              310              315
Leu Leu Pro Arg Cys Leu Gly Lys Ser Lys Gly Arg Thr His Val Gln
      325              330              335
Ile Asp Pro Glu Val Ile Asp Gln Leu Arg Glu Phe Tyr Arg Pro Tyr

      340              345              350
Asn Ile Lys Phe Tyr Glu Thr Val Gly Gln Asp Phe Arg Trp Glu
      355              360              365

```

<210> 15
 <211> 2572
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS
 <222> (325)...(2136)

```

<400> 15
gcgcgcgcgc cccgcgcctt cccgcgcgc cccgcgcgc cccgcgcgc ctcaccgctc 60
cccggggcgc ggccgcgcgc tctgagcggg gcatgcgcgc cgcgcgcgc gaccccgacc 120
ccgggcagcc ctctgcgcgc tgggggaccc ccgggcgcgc tggcccggcg cgtgagctg 180
gtgctgaagg gacagctccg gccgagcccc gcagcccccg cagcccggg cggtcatgg 240
tccccgaagc cgaagctgaa gccagggccc gggcggggat gctggggatg cccgcgggt 300
gagggccccc ctgcagcctt gttc atg gcg gtg gcc agg aag atc cga act 351
              Met Ala Val Ala Arg Lys Ile Arg Thr
              1              5

ttg ctg acg gtg aac atc ctg gtg ttc gtg ggc atc gtc ctg ttc tcc 399
Leu Leu Thr Val Asn Ile Leu Val Phe Val Gly Ile Val Leu Phe Ser
  10              15              20              25

gtg tac tgc cgc ctg cag ggc cgc tcc cag gag ctc gtg cgc atc gtg 447
Val Tyr Cys Arg Leu Gln Gly Arg Ser Gln Glu Leu Val Arg Ile Val
              30              35              40

agc ggc gac cgc cgg gtg cgc agc cga cac gcc aag gtg ggc acg ctg 495
Ser Gly Asp Arg Arg Val Arg Ser Arg His Ala Lys Val Gly Thr Leu
              45              50              55

ggg gac cgt gag gcc atc ctg cag cgc ctg gac cac ctg gag gag gtg 543
Gly Asp Arg Glu Ala Ile Leu Gln Arg Leu Asp His Leu Glu Glu Val
              60              65              70

gtc tac aac cag ctc aac ggc ctt gcc aag ccc atc ggc ctg gtg gag 591
Val Tyr Asn Gln Leu Asn Gly Leu Ala Lys Pro Ile Gly Leu Val Glu
              75              80              85

ggg cca gga ggc ctg ggc cag ggt ggc ttg gcg gcc acc ctg cgt gat 639
Gly Pro Gly Gly Leu Gly Gln Gly Gly Leu Ala Ala Thr Leu Arg Asp
  90              95              100              105

gac ggc cag gag gcg gaa ggc aag tat gag gag tac ggc tac aac gct 687
Asp Gly Gln Glu Ala Glu Gly Lys Tyr Glu Glu Tyr Gly Tyr Asn Ala
              110              115              120

```

10

20

30

40

cag ctc agc gac cgc atc tcc ctc gat cgg agc atc ccc gac tac cgg 735
 Gln Leu Ser Asp Arg Ile Ser Leu Asp Arg Ser Ile Pro Asp Tyr Arg
 125 130 135

ccc aga aag tgc aga cag atg agc tac gcc cag gac ctg ccc cag gtc 783
 Pro Arg Lys Cys Arg Gln Met Ser Tyr Ala Gln Asp Leu Pro Gln Val
 140 145 150

tcc gtg gtc ttc atc ttc gtc aat gag gcg ctg tgc gtc atc ctg cgc 831
 Ser Val Val Phe Ile Phe Val Asn Glu Ala Leu Ser Val Ile Leu Arg
 155 160 165

tcc gtg cac agc gtg gtc aac cac acg ccc tcc cag ctc ctc aag gag 879
 Ser Val His Ser Val Val Asn His Thr Pro Ser Gln Leu Leu Lys Glu
 170 175 180 185

gtc atc ctg gtg gac gac aac agt gac aac gtg gaa ctc aag ttc aat 927
 Val Ile Leu Val Asp Asn Ser Asp Asn Val Glu Leu Lys Phe Asn
 190 195 200

ctg gac cag tac gtc aac aag cgg tac cca gcc ctc gtg aag att gtc 975
 Leu Asp Gln Tyr Val Asn Lys Arg Tyr Pro Gly Leu Val Lys Ile Val
 205 210 215

cgc aac agc cgg cgg gaa gga ctg atc cgc gcg cgg ctg cag gcc tgg 1023
 Arg Asn Ser Arg Arg Glu Gly Leu Ile Arg Ala Arg Leu Gln Gly Trp
 220 225 230

aag gcg gcc acc gcc cca gtc gtc gcc ttc ttt gat gcc cac gtc gag 1071
 Lys Ala Ala Thr Ala Pro Val Val Gly Phe Phe Asp Ala His Val Glu
 235 240 245

ttc aac acg gcc tgg gcc gag ccc gca ctg tgc cgg atc cga gag gac 1119
 Phe Asn Thr Gly Trp Ala Glu Pro Ala Leu Ser Arg Ile Arg Glu Asp
 250 255 260 265

cgg cgt cgc atc gtg ctg cca gcc atc gac aac atc aag tac agc acg 1167
 Arg Arg Arg Ile Val Leu Pro Ala Ile Asp Asn Ile Lys Tyr Ser Thr
 270 275 280

ttt gag gtg cag cag tat gcg aac gcc gcc cat gcc tac aac tgg gcc 1215
 Phe Glu Val Gln Gln Tyr Ala Asn Ala Ala His Gly Tyr Asn Trp Gly
 285 290 295

ctc tgg tgc atg tac atc atc ccc ccg cag gac tgg ctg gac cgc gcc 1263
 Leu Trp Cys Met Tyr Ile Ile Pro Pro Gln Asp Trp Leu Asp Arg Gly
 300 305 310

gac gag tca gca ccc atc agg acc cca gcc atg atc gcc tgc tcc ttc 1311
 Asp Glu Ser Ala Pro Ile Arg Thr Pro Ala Met Ile Gly Cys Ser Phe
 315 320 325

gta gtg gac cgc gag tac ttc gga gac att ggg ctg ctg gac ccc gcc 1359
 Val Val Asp Arg Glu Tyr Phe Gly Asp Ile Gly Leu Leu Asp Pro Gly
 330 335 340 345

atg gag gtg tat gcc gcc gag aac gta gaa ctg gcc atg agg gtg tgg 1407
 Met Glu Val Tyr Gly Gly Glu Asn Val Glu Leu Gly Met Arg Val Trp
 350 355 360

10

20

30

40

cag tgt ggc ggc agc atg gag gtg ctg ccc tgc tcc cgc gtg gcc cac 1455
 Gln Cys Gly Gly Ser Met Glu Val Leu Pro Cys Ser Arg Val Ala His
 365 370 375

atc gag cgc acc agg aag ccc tac aac aac gac att gac tac tac gcc 1503
 Ile Glu Arg Thr Arg Lys Pro Tyr Asn Asn Asp Ile Asp Tyr Tyr Ala
 380 385 390

aag cgc aac gcc ctg cgc gcc gcc gag gtg tgg atg gat gac ttc aag 1551
 Lys Arg Asn Ala Leu Arg Ala Ala Glu Val Trp Met Asp Asp Phe Lys
 395 400 405

tcc cac gtg tac atg gcc tgg aac atc ccc atg tgc aac cca ggg gtg 1599
 Ser His Val Tyr Met Ala Trp Asn Ile Pro Met Ser Asn Pro Gly Val
 410 415 420 425

gac ttc ggg gac gtg tct gag agg ctg gcc ctg cgt cag agg ctg aag 1647
 Asp Phe Gly Asp Val Ser Glu Arg Leu Ala Leu Arg Gln Arg Leu Lys
 430 435 440

tgt cgc agc ttc aag tgg tac ctg gag aac gtg tac ccg gag atg agg 1695
 Cys Arg Ser Phe Lys Trp Tyr Leu Glu Asn Val Tyr Pro Glu Met Arg
 445 450 455

gtc tac aac aac acc ctc acg tac gga gag gtg aga aac agc aaa gcc 1743
 Val Tyr Asn Asn Thr Leu Thr Tyr Gly Glu Val Arg Asn Ser Lys Ala
 460 465 470

agt gcc tac tgt ctg gac cag gga gcg gag gac ggc gac cgg gcg atc 1791
 Ser Ala Tyr Cys Leu Asp Gln Gly Ala Glu Asp Gly Asp Arg Ala Ile
 475 480 485

ctc tac ccc tgc cac ggg atg tcc tcc cag ctg gtg cgg tac agc gct 1839
 Leu Tyr Pro Cys His Gly Met Ser Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ser Ala
 490 495 500 505

gac ggc ctg ctg cag ctg ggg cct ctg gcc tcc aca gcc ttc ttg cct 1887
 Asp Gly Leu Leu Gln Leu Gly Pro Leu Gly Ser Thr Ala Phe Leu Pro
 510 515 520

gac tcc aag tgt ctg gtg gat gac gcc acg gcc cgc atg ccc acc ctg 1935
 Asp Ser Lys Cys Leu Val Asp Asp Gly Thr Gly Arg Met Pro Thr Leu
 525 530 535

aag aag tgt gag gat gtg gcg cgg cca aca cag cgg ctg tgg gac ttc 1983
 Lys Lys Cys Glu Asp Val Ala Arg Pro Thr Gln Arg Leu Trp Asp Phe
 540 545 550

acc cag agt ggc ccc att gtg agc cgg gcc acg gcc cgc tgc ctg gag 2031
 Thr Gln Ser Gly Pro Ile Val Ser Arg Ala Thr Gly Arg Cys Leu Glu
 555 560 565

gtg gag atg tcc aaa gat gcc aac ttt ggg ctc cgg ctg gtg gta cag 2079
 Val Glu Met Ser Lys Asp Ala Asn Phe Gly Leu Arg Leu Val Val Gln
 570 575 580 585

agg tgc tgc ggg cag aag tgg atg atc aga aac tgg atc aaa cac gca 2127
 Arg Cys Ser Gly Gln Lys Trp Met Ile Arg Asn Trp Ile Lys His Ala
 590 595 600

10

20

30

40

cgg cac tga cccacacctcc gcccgagccc ccacagacct cggaaggcg 2176
 Arg His *

ctgggcccag ccagtgtggc tgagtgaccg ggggtgtgccc ggcagacaca gcaggacagg 2236
 gctctatgtg cggccaggac agcagaggct gaggggcccg ggtgtggctg agtgaccagg 2296
 gtgtcaccca ctgcatctgg agtacagctt ctctaggac aggcggctct acccgaggga 2356
 gggcgtctgg ggacagtgat gccaaactcaa acacgtgcct tctccacggg atctcctggc 2416
 caggctgctg ggacagccgc cgcctctgca tgtaccacag cccccacgc cccataggga 2476
 ggccaagccc cggaccatgc accaggctgc accctggtgt cttccaccgc caggcctccc 2536
 atgctccaag cagcctcccc cagcacttgc ggccgc 2572

<210> 16
 <211> 603
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 16
 Met Ala Val Ala Arg Lys Ile Arg Thr Leu Leu Thr Val Asn Ile Leu
 1 5 10 15
 Val Phe Val Gly Ile Val Leu Phe Ser Val Tyr Cys Arg Leu Gln Gly
 20 25 30
 Arg Ser Gln Glu Leu Val Arg Ile Val Ser Gly Asp Arg Arg Val Arg
 35 40 45
 Ser Arg His Ala Lys Val Gly Thr Leu Gly Asp Arg Glu Ala Ile Leu
 50 55 60
 Gln Arg Leu Asp His Leu Glu Glu Val Val Tyr Asn Gln Leu Asn Gly
 65 70 75 80
 Leu Ala Lys Pro Ile Gly Leu Val Glu Gly Pro Gly Gly Leu Gly Gln
 85 90 95
 Gly Gly Leu Ala Ala Thr Leu Arg Asp Gly Gln Glu Ala Glu Gly
 100 105 110
 Lys Tyr Glu Glu Tyr Gly Tyr Asn Ala Gln Leu Ser Asp Arg Ile Ser
 115 120 125
 Leu Asp Arg Ser Ile Pro Asp Tyr Arg Pro Arg Lys Cys Arg Gln Met
 130 135 140
 Ser Tyr Ala Gln Asp Leu Pro Gln Val Ser Val Val Phe Ile Phe Val
 145 150 155 160
 Asn Glu Ala Leu Ser Val Ile Leu Arg Ser Val His Ser Val Val Asn
 165 170 175

20

His Thr Pro Ser Gln Leu Leu Lys Glu Val Ile Leu Val Asp Asp Asn
 180 185 190
 Ser Asp Asn Val Glu Leu Lys Phe Asn Leu Asp Gln Tyr Val Asn Lys
 195 200 205
 Arg Tyr Pro Gly Leu Val Lys Ile Val Arg Asn Ser Arg Arg Glu Gly
 210 215 220
 Leu Ile Arg Ala Arg Leu Gln Gly Trp Lys Ala Ala Thr Ala Pro Val
 225 230 235 240
 Val Gly Phe Phe Asp Ala His Val Glu Phe Asn Thr Gly Trp Ala Glu
 245 250 255
 Pro Ala Leu Ser Arg Ile Arg Glu Asp Arg Arg Arg Ile Val Leu Pro
 260 265 270
 Ala Ile Asp Asn Ile Lys Tyr Ser Thr Phe Glu Val Gln Gln Tyr Ala
 275 280 285
 Asn Ala Ala His Gly Tyr Asn Trp Gly Leu Trp Cys Met Tyr Ile Ile
 290 295 300
 Pro Pro Gln Asp Trp Leu Asp Arg Gly Asp Glu Ser Ala Pro Ile Arg
 305 310 315 320
 Thr Pro Ala Met Ile Gly Cys Ser Phe Val Val Asp Arg Glu Tyr Phe

30

40

325 330 335
 Gly Asp Ile Gly Leu Leu Asp Pro Gly Met Glu Val Tyr Gly Gly Glu
 340 345 350
 Asn Val Glu Leu Gly Met Arg Val Trp Gln Cys Gly Gly Ser Met Glu
 355 360 365
 Val Leu Pro Cys Ser Arg Val Ala His Ile Glu Arg Thr Arg Lys Pro
 370 375 380
 Tyr Asn Asn Asp Ile Asp Tyr Tyr Ala Lys Arg Asn Ala Leu Arg Ala
 385 390 395 400
 Ala Glu Val Trp Met Asp Asp Phe Lys Ser His Val Tyr Met Ala Trp
 405 410 415
 Asn Ile Pro Met Ser Asn Pro Gly Val Asp Phe Gly Asp Val Ser Glu
 420 425 430
 Arg Leu Ala Leu Arg Gln Arg Leu Lys Cys Arg Ser Phe Lys Trp Tyr
 435 440 445
 Leu Glu Asn Val Tyr Pro Glu Met Arg Val Tyr Asn Asn Thr Leu Thr
 450 455 460
 Tyr Gly Glu Val Arg Asn Ser Lys Ala Ser Ala Tyr Cys Leu Asp Gln
 465 470 475 480
 Gly Ala Glu Asp Gly Asp Arg Ala Ile Leu Tyr Pro Cys His Gly Met
 485 490 495
 Ser Ser Gln Leu Val Arg Tyr Ser Ala Asp Gly Leu Leu Gln Leu Gly
 500 505 510
 Pro Leu Gly Ser Thr Ala Phe Leu Pro Asp Ser Lys Cys Leu Val Asp

 515 520 525
 Asp Gly Thr Gly Arg Met Pro Thr Leu Lys Lys Cys Glu Asp Val Ala
 530 535 540
 Arg Pro Thr Gln Arg Leu Trp Asp Phe Thr Gln Ser Gly Pro Ile Val
 545 550 555 560
 Ser Arg Ala Thr Gly Arg Cys Leu Glu Val Glu Met Ser Lys Asp Ala
 565 570 575
 Asn Phe Gly Leu Arg Leu Val Val Gln Arg Cys Ser Gly Gln Lys Trp
 580 585 590
 Met Ile Arg Asn Trp Ile Lys His Ala Arg His
 595 600

10

20

<210> 17
 <211> 3553
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> CDS
 <222> (278) ... (3244)

30

<400> 17
 gacccacgcg tccgctcccc cgtgtgcggc accgccacag tctgggcagc ggcggccggg 60
 ggagcgtac taacatgaac tgcttggtcc tctccccag agctgtcat ccgggtcggg 120
 ctggagacac agtcagggga cccgctcgcc gccgcgcgc cccctcttct ttcggtcaa 180
 tcttctcttc caccctttcc tctcttctcc ccaccttctt tgctgcac ccccccctcc 240
 ccgcccggga tcttgccgc tgctctccag acccagg atg ccg ggc aag aga 295
 Met Pro Gly Gly Lys Arg
 1 5

ggg ctg gtg gca ccg cag aac aca ttt ttg gag aac atc gtc agg cgc 343
 Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Glu Asn Ile Val Arg Arg
 10 15 20

tcc agt gaa tca agt ttc tta ctg gga aat gcc cag att gtg gat tgg 391

40

Ser	Ser	Glu	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu	Gly	Asn	Ala	Gln	Ile	Val	Asp	Trp		
		25					30					35					
cct	gta	gtt	tat	agt	aat	gac	ggt	ttt	tgt	aaa	ctc	tct	gga	tat	cat	439	
Pro	Val	Val	Tyr	Ser	Asn	Asp	Gly	Phe	Cys	Lys	Leu	Ser	Gly	Tyr	His		
	40					45				50							
cga	gct	gac	gtc	atg	cag	aaa	agc	agc	act	tgc	agt	ttt	atg	tat	ggg	487	
Arg	Ala	Asp	Val	Met	Gln	Lys	Ser	Ser	Thr	Cys	Ser	Phe	Met	Tyr	Gly		
	55				60				65					70			
gaa	ttg	act	gac	aag	aag	acc	att	gag	aaa	gtc	agg	caa	act	ttt	gac	535	
Glu	Leu	Thr	Asp	Lys	Lys	Thr	Ile	Glu	Lys	Val	Arg	Gln	Thr	Phe	Asp		
			75					80					85				
aac	tac	gaa	tca	aac	tgc	ttt	gaa	gtt	ctt	ctg	tac	aag	aaa	aac	aga	583	
Asn	Tyr	Glu	Ser	Asn	Cys	Phe	Glu	Val	Leu	Leu	Tyr	Lys	Lys	Asn	Arg		
		90					95					100					
acc	cct	gtt	tgg	ttt	tat	atg	caa	att	gca	cca	ata	aga	aat	gaa	cat	631	
Thr	Pro	Val	Trp	Phe	Tyr	Met	Gln	Ile	Ala	Pro	Ile	Arg	Asn	Glu	His		
	105					110					115						
gaa	aag	gtg	gtc	ttg	ttc	ctg	tgt	act	ttc	aag	gat	att	acg	ttg	ttc	679	
Glu	Lys	Val	Val	Leu	Phe	Leu	Cys	Thr	Phe	Lys	Asp	Ile	Thr	Leu	Phe		
	120				125						130						
aaa	cag	cca	ata	gag	gat	gat	tca	aca	aaa	ggt	tgg	acg	aaa	ttt	gcc	727	
Lys	Gln	Pro	Ile	Glu	Asp	Asp	Ser	Thr	Lys	Gly	Trp	Thr	Lys	Phe	Ala		
	135				140					145				150			
cga	ttg	aca	cgg	gct	ttg	aca	aat	agc	cga	agt	gtt	ttg	cag	cag	ctc	775	
Arg	Leu	Thr	Arg	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser	Arg	Ser	Val	Leu	Gln	Gln	Leu		
			155					160					165				
acg	cca	atg	aat	aaa	aca	gag	gtg	gtc	cat	aaa	cat	tca	aga	cta	gct	823	
Thr	Pro	Met	Asn	Lys	Thr	Glu	Val	His	Lys	His	Ser	Arg	Leu	Ala			
			170				175					180					
gaa	gtt	ctt	cag	ctg	gga	tca	gat	atc	ctt	cct	cag	tat	aaa	caa	gaa	871	
Glu	Val	Leu	Gln	Leu	Gly	Ser	Asp	Ile	Leu	Pro	Gln	Tyr	Lys	Gln	Glu		
	185				190						195						
gcg	cca	aag	acg	cca	cca	cac	att	att	tta	cat	tat	tgt	gct	ttt	aaa	919	
Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	His	Ile	Ile	Leu	His	Tyr	Cys	Ala	Phe	Lys		
	200				205					210							
act	act	tgg	gat	tgg	gtg	att	tta	att	ctt	acc	ttc	tac	acc	gcc	att	967	
Thr	Thr	Trp	Asp	Trp	Val	Ile	Leu	Ile	Leu	Thr	Phe	Tyr	Thr	Ala	Ile		
	215				220				225					230			
atg	gtt	cct	tat	aat	gtt	tcc	ttc	aaa	aca	aag	cag	aac	aac	ata	gcc	1015	
Met	Val	Pro	Tyr	Asn	Val	Ser	Phe	Lys	Thr	Lys	Gln	Asn	Asn	Ile	Ala		
			235					240						245			
tgg	ctg	gta	ctg	gat	agt	gtg	gtg	gac	gtt	att	ttt	ctg	gtt	gac	atc	1063	
Trp	Leu	Val	Leu	Asp	Ser	Val	Val	Asp	Val	Ile	Phe	Leu	Val	Asp	Ile		
		250						255					260				
gtt	tta	aat	ttt	cac	acg	act	ttc	gtg	ggg	ccc	ggg	gga	gag	gtc	att	1111	
Val	Leu	Asn	Phe	His	Thr	Thr	Phe	Val	Gly	Pro	Gly	Gly	Glu	Val	Ile		

10

20

30

40

265	270	275	
tct gac cct aag ctc ata agg atg aac tat ctg aaa act tgg ttt gtg	1159		
Ser Asp Pro Lys Leu Ile Arg Met Asn Tyr Leu Lys Thr Trp Phe Val			
280 285 290			
atc gat ctg ctg tct tgt tta cct tat gac atc atc aat gcc ttt gaa	1207		
Ile Asp Leu Leu Ser Cys Leu Pro Tyr Asp Ile Ile Asn Ala Phe Glu			
295 300 305 310			
aat gtg gat gag gga atc agc agt ctc ttc agt tct tta aaa gtg gtg	1255		
Asn Val Asp Glu Gly Ile Ser Ser Leu Phe Ser Ser Leu Lys Val Val			
315 320 325			
cgt ctc tta cga ctg ggc cgt gtg gct agg aaa ctg gac cat tac cta	1303		
Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg Val Ala Arg Lys Leu Asp His Tyr Leu			
330 335 340			
gaa tat gga gca gca gtc ctc gtg ctc ctg gtg tgt gtg ttt gga ctg	1351		
Glu Tyr Gly Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Cys Val Phe Gly Leu			
345 350 355			
gtg gcc cac tgg ctg gcc tgc ata tgg tat agc atc gga gac tac gag	1399		
Val Ala His Trp Leu Ala Cys Ile Trp Tyr Ser Ile Gly Asp Tyr Glu			
360 365 370			
gtc att gat gaa gtc act aac acc atc caa ata gac agt tgg ctc tac	1447		
Val Ile Asp Glu Val Thr Asn Thr Ile Gln Ile Asp Ser Trp Leu Tyr			
375 380 385 390			
cag ctg gct ttg agc att ggg act cca tat cgc tac aat acc agt gct	1495		
Gln Leu Ala Leu Ser Ile Gly Thr Pro Tyr Arg Tyr Asn Thr Ser Ala			
395 400 405			
ggg ata tgg gaa gga gga ccc agc aag gat tca ttg tac gtg tcc tct	1543		
Gly Ile Trp Glu Gly Gly Pro Ser Lys Asp Ser Leu Tyr Val Ser Ser			
410 415 420			
ctc tac ttt acc atg aca agc ctt aca acc ata gga ttt gga aac ata	1591		
Leu Tyr Phe Thr Met Thr Ser Leu Thr Thr Ile Gly Phe Gly Asn Ile			
425 430 435			
gct cct acc aca gat gtg gag aag atg ttt tgg gtg gct atg atg atg	1639		
Ala Pro Thr Thr Asp Val Glu Lys Met Phe Ser Val Ala Met Met Met			
440 445 450			
gtt ggc tct ctt ctt tat gca act att ttt gga aat gtt aca aca att	1687		
Val Gly Ser Leu Leu Tyr Ala Thr Ile Phe Gly Asn Val Thr Thr Ile			
455 460 465 470			
ttc cag caa atg tat gcc aac acc aac cga tac cat gag atg ctg aat	1735		
Phe Gln Gln Met Tyr Ala Asn Thr Asn Arg Tyr His Glu Met Leu Asn			
475 480 485			
aat gta cgg gac ttc cta aaa ctc tat cag gtc cca aaa ggc ctt agt	1783		
Asn Val Arg Asp Phe Leu Lys Leu Tyr Gln Val Pro Lys Gly Leu Ser			
490 495 500			
gag cga gtc atg gat tat att gtc tca aca tgg tcc atg tca aaa ggc	1831		
Glu Arg Val Met Asp Tyr Ile Val Ser Thr Trp Ser Met Ser Lys Gly			
505 510 515			

10

20

30

40

att gat aca gaa aag gtc ctc tcc atc tgt ccc aag gac atg aga gct 1879
 Ile Asp Thr Glu Lys Val Leu Ser Ile Cys Pro Lys Asp Met Arg Ala
 520 525 530

gat atc tgt gtt cat cta aac cgg aag gtt ttt aat gaa cat cct gct 1927
 Asp Ile Cys Val His Leu Asn Arg Lys Val Phe Asn Glu His Pro Ala
 535 540 545 550

ttt cga ttg gcc agc gat ggg tgt ctg cgc gcc ttg gcg gta gag ttc 1975
 Phe Arg Leu Ala Ser Asp Gly Cys Leu Arg Ala Leu Ala Val Glu Phe
 555 560 565

caa acc att cac tgt gct ccc ggg gac ctc att tac cat gct gga gaa 2023
 Gln Thr Ile His Cys Ala Pro Gly Asp Leu Ile Tyr His Ala Gly Glu
 570 575 580

agt gtg gat gcc ctc tgc ttt gtg gtg tca gga tcc ttg gaa gtc atc 2071
 Ser Val Asp Ala Leu Cys Phe Val Val Ser Gly Ser Leu Glu Val Ile
 585 590 595

cag gat gat gag gtg gtg gct att tta ggg aag ggt gat gta ttt gga 2119
 Gln Asp Asp Glu Val Val Ala Ile Leu Gly Lys Gly Asp Val Phe Gly
 600 605 610

gac atc ttc tgg aag gaa acc acc ctt gcc cat gca tgt gcg aac gtc 2167
 Asp Ile Phe Trp Lys Glu Thr Thr Leu Ala His Ala Cys Ala Asn Val
 615 620 625 630

cgg gca ctg acg tac tgt gac cta cac atc atc aag cgg gaa gcc ttg 2215
 Arg Ala Leu Thr Tyr Cys Asp Leu His Ile Ile Lys Arg Glu Ala Leu
 635 640 645

ctc aaa gtc ctg gac ttt tat aca gct ttt gca aac tcc ttc tca agg 2263
 Leu Lys Val Leu Asp Phe Tyr Thr Ala Phe Ala Asn Ser Phe Ser Arg
 650 655 660

aat ctc act ctt act tgc aat ctg agg aaa cgg atc atc ttt cgt aag 2311
 Asn Leu Thr Leu Thr Cys Asn Leu Arg Lys Arg Ile Ile Phe Arg Lys
 665 670 675

atc agt gat gtg aag aaa gag gag gag gag cgc ctc cgg cag aag aat 2359
 Ile Ser Asp Val Lys Lys Glu Glu Glu Glu Arg Leu Arg Gln Lys Asn
 680 685 690

gag gtg acc ctc agc att ccc gtg gac cac cca gtc aga aag ctc ttc 2407
 Glu Val Thr Leu Ser Ile Pro Val Asp His Pro Val Arg Lys Leu Phe
 695 700 705 710

cag aag ttc aag cag cag aag gag ctg cgg aat cag ggc tca aca cag 2455
 Gln Lys Phe Lys Gln Gln Lys Glu Leu Arg Asn Gln Gly Ser Thr Gln
 715 720 725

ggt gac cct gag agg aac caa ctc cag gta gag agc cgc tcc tta cag 2503
 Gly Asp Pro Glu Arg Asn Gln Leu Gln Val Glu Ser Arg Ser Leu Gln
 730 735 740

aat gga acc tcc atc acc gga acc agc gtg gtg act gtg tca cag att 2551
 Asn Gly Thr Ser Ile Thr Gly Thr Ser Val Val Thr Val Ser Gln Ile
 745 750 755

10

20

30

40

act ccc att cag acg tct ctg gcc tat gtg aaa acc agt gaa tcc ctt 2599
 Thr Pro Ile Gln Thr Ser Leu Ala Tyr Val Lys Thr Ser Glu Ser Leu
 760 765 770

aag cag aac aac cgt gat gcc atg gaa ctc aag ccc aac ggc ggt gct 2647
 Lys Gln Asn Asn Arg Asp Ala Met Glu Leu Lys Pro Asn Gly Gly Ala
 775 780 785 790

gac caa aaa tgt ctc aaa gtc aac agc cca ata aga atg aag aat gga 2695
 Asp Gln Lys Cys Leu Lys Val Asn Ser Pro Ile Arg Met Lys Asn Gly
 795 800 805

aat gga aaa ggg tgg ctg cga ctc aag aat aat atg gga gcc cat gag 2743
 Asn Gly Lys Gly Trp Leu Arg Leu Lys Asn Asn Met Gly Ala His Glu
 810 815 820

gag aaa aag gaa gac tgg aat aat gtc act aaa gct gag tca atg ggg 2791
 Glu Lys Lys Glu Asp Trp Asn Asn Val Thr Lys Ala Glu Ser Met Gly
 825 830 835

cta ttg tct gag gac ccc aag agc agt gat tca gag aac agt gtg acc 2839
 Leu Leu Ser Glu Asp Pro Lys Ser Ser Asp Ser Glu Asn Ser Val Thr
 840 845 850

aaa aac cca cta agg aaa aca gat tct tgt gac agt gga att aca aaa 2887
 Lys Asn Pro Leu Arg Lys Thr Asp Ser Cys Asp Ser Gly Ile Thr Lys
 855 860 865 870

agt gac ctt cgt ttg gat aag gct ggg gag gcc cga agt ccg cta gag 2935
 Ser Asp Leu Arg Leu Asp Lys Ala Gly Glu Ala Arg Ser Pro Leu Glu
 875 880 885

cac agt ccc atc cag gct gat gcc aag cac ccc ttt tat ccc atc ccc 2983
 His Ser Pro Ile Gln Ala Asp Ala Lys His Pro Phe Tyr Pro Ile Pro
 890 895 900

gag cag gcc tta cag acc aca ctg cag gaa gtc aaa cac gaa ctc aaa 3031
 Glu Gln Ala Leu Gln Thr Thr Leu Gln Glu Val Lys His Glu Leu Lys
 905 910 915

gag gac atc cag ctg ctc agc tgc aga atg act gcc cta gaa aag cag 3079
 Glu Asp Ile Gln Leu Leu Ser Cys Arg Met Thr Ala Leu Glu Lys Gln
 920 925 930

gtg gca gaa att tta aaa ata ctg tcg gaa aaa agc gta ccc cag gcc 3127
 Val Ala Glu Ile Leu Lys Ile Leu Ser Glu Lys Ser Val Pro Gln Ala
 935 940 945 950

tca tct ccc aaa tcc caa atg cca ctc caa gta ccc ccc cag ata cca 3175
 Ser Ser Pro Lys Ser Gln Met Pro Leu Gln Val Pro Pro Gln Ile Pro
 955 960 965

tgt cag gat att ttt agt gtc tca agg cct gaa tca cct gaa tct gac 3223
 Cys Gln Asp Ile Phe Ser Val Ser Arg Pro Glu Ser Pro Glu Ser Asp
 970 975 980

aaa gat gaa atc cac ttt taa tatatatata tatatatattg ttaatatatt 3274
 Lys Asp Glu Ile His Phe *
 985

10

20

30

40

```

aaaacagtat atacatatgt gtgtatatatac agtatataca tatatatatt ttcacttgct 3334
ttcaagatga tgaccacaca tggattttga tatgtaaaata ttgcatgtcc agctggattc 3394
tggcctgccca aagaagatga tgattaaaaa catagatatatt gcttgatatat tatgcagttg 3454
actgcatgca cactttacat ttattttataa tctctattct ataataaaaag agtatgattt 3514
ttgttaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatc ctcgccgga 3553

```

<210> 18
 <211> 988
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 18

```

Met Pro Gly Gly Lys Arg Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu
1      5      10      15
Glu Asn Ile Val Arg Arg Ser Ser Glu Ser Ser Phe Leu Leu Gly Asn
20     25     30
Ala Gln Ile Val Asp Trp Pro Val Val Tyr Ser Asn Asp Gly Phe Cys
35     40     45
Lys Leu Ser Gly Tyr His Arg Ala Asp Val Met Gln Lys Ser Ser Thr
50     55     60
Cys Ser Phe Met Tyr Gly Glu Leu Thr Asp Lys Lys Thr Ile Glu Lys
65     70     75     80
Val Arg Gln Thr Phe Asp Asn Tyr Glu Ser Asn Cys Phe Glu Val Leu
85     90     95
Leu Tyr Lys Lys Asn Arg Thr Pro Val Trp Phe Tyr Met Gln Ile Ala
100    105    110
Pro Ile Arg Asn Glu His Glu Lys Val Val Leu Phe Leu Cys Thr Phe
115    120    125
Lys Asp Ile Thr Leu Phe Lys Gln Pro Ile Glu Asp Asp Ser Thr Lys
130    135    140
Gly Trp Thr Lys Phe Ala Arg Leu Thr Arg Ala Leu Thr Asn Ser Arg
145    150    155    160
Ser Val Leu Gln Gln Leu Thr Pro Met Asn Lys Thr Glu Val Val His
165    170    175
Lys His Ser Arg Leu Ala Glu Val Leu Gln Leu Gly Ser Asp Ile Leu
180    185    190
Pro Gln Tyr Lys Gln Glu Ala Pro Lys Thr Pro Pro His Ile Ile Leu
195    200    205
His Tyr Cys Ala Phe Lys Thr Thr Trp Asp Trp Val Ile Leu Ile Leu
210    215    220
Thr Phe Tyr Thr Ala Ile Met Val Pro Tyr Asn Val Ser Phe Lys Thr
225    230    235    240
Lys Gln Asn Asn Ile Ala Trp Leu Val Leu Asp Ser Val Val Asp Val
245    250    255
Ile Phe Leu Val Asp Ile Val Leu Asn Phe His Thr Thr Phe Val Gly
260    265    270
Pro Gly Gly Glu Val Ile Ser Asp Pro Lys Leu Ile Arg Met Asn Tyr
275    280    285
Leu Lys Thr Trp Phe Val Ile Asp Leu Leu Ser Cys Leu Pro Tyr Asp
290    295    300
Ile Ile Asn Ala Phe Glu Asn Val Asp Glu Gly Ile Ser Ser Leu Phe
305    310    315    320
Ser Ser Leu Lys Val Val Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg Val Ala Arg
325    330    335
Lys Leu Asp His Tyr Leu Glu Tyr Gly Ala Ala Val Leu Val Leu Leu
340    345    350
Val Cys Val Phe Gly Leu Val Ala His Trp Leu Ala Cys Ile Trp Tyr
355    360    365
Ser Ile Gly Asp Tyr Glu Val Ile Asp Glu Val Thr Asn Thr Ile Gln
370    375    380

```

10

20

30

40

Ile Asp Ser Trp Leu Tyr Gln Leu Ala Leu Ser Ile Gly Thr Pro Tyr
 385 390 395 400
 Arg Tyr Asn Thr Ser Ala Gly Ile Trp Glu Gly Gly Pro Ser Lys Asp
 405 410 415
 Ser Leu Tyr Val Ser Ser Leu Tyr Phe Thr Met Thr Ser Leu Thr Thr
 420 425 430
 Ile Gly Phe Gly Asn Ile Ala Pro Thr Thr Asp Val Glu Lys Met Phe
 435 440 445
 Ser Val Ala Met Met Met Val Gly Ser Leu Leu Tyr Ala Thr Ile Phe
 450 455 460
 Gly Asn Val Thr Thr Ile Phe Gln Gln Met Tyr Ala Asn Thr Asn Arg
 465 470 475 480
 Tyr His Glu Met Leu Asn Asn Val Arg Asp Phe Leu Lys Leu Tyr Gln
 485 490 495
 Val Pro Lys Gly Leu Ser Glu Arg Val Met Asp Tyr Ile Val Ser Thr
 500 505 510
 Trp Ser Met Ser Lys Gly Ile Asp Thr Glu Lys Val Leu Ser Ile Cys
 515 520 525
 Pro Lys Asp Met Arg Ala Asp Ile Cys Val His Leu Asn Arg Lys Val
 530 535 540
 Phe Asn Glu His Pro Ala Phe Arg Leu Ala Ser Asp Gly Cys Leu Arg
 545 550 555 560
 Ala Leu Ala Val Glu Phe Gln Thr Ile His Cys Ala Pro Gly Asp Leu
 565 570 575
 Ile Tyr His Ala Gly Glu Ser Val Asp Ala Leu Cys Phe Val Val Ser
 580 585 590
 Gly Ser Leu Glu Val Ile Gln Asp Asp Glu Val Val Ala Ile Leu Gly
 595 600 605
 Lys Gly Asp Val Phe Gly Asp Ile Phe Trp Lys Glu Thr Thr Leu Ala
 610 615 620
 His Ala Cys Ala Asn Val Arg Ala Leu Thr Tyr Cys Asp Leu His Ile
 625 630 635 640
 Ile Lys Arg Glu Ala Leu Leu Lys Val Leu Asp Phe Tyr Thr Ala Phe
 645 650 655
 Ala Asn Ser Phe Ser Arg Asn Leu Thr Leu Thr Cys Asn Leu Arg Lys
 660 665 670
 Arg Ile Ile Phe Arg Lys Ile Ser Asp Val Lys Lys Glu Glu Glu
 675 680 685
 Arg Leu Arg Gln Lys Asn Glu Val Thr Leu Ser Ile Pro Val Asp His
 690 695 700
 Pro Val Arg Lys Leu Phe Gln Lys Phe Lys Gln Gln Lys Glu Leu Arg
 705 710 715 720
 Asn Gln Gly Ser Thr Gln Gly Asp Pro Glu Arg Asn Gln Leu Gln Val
 725 730 735
 Glu Ser Arg Ser Leu Gln Asn Gly Thr Ser Ile Thr Gly Thr Ser Val
 740 745 750
 Val Thr Val Ser Gln Ile Thr Pro Ile Gln Thr Ser Leu Ala Tyr Val
 755 760 765
 Lys Thr Ser Glu Ser Leu Lys Gln Asn Asn Arg Asp Ala Met Glu Leu
 770 775 780
 Lys Pro Asn Gly Gly Ala Asp Gln Lys Cys Leu Lys Val Asn Ser Pro
 785 790 795 800
 Ile Arg Met Lys Asn Gly Asn Gly Lys Gly Trp Leu Arg Leu Lys Asn
 805 810 815
 Asn Met Gly Ala His Glu Glu Lys Lys Glu Asp Trp Asn Asn Val Thr
 820 825 830
 Lys Ala Glu Ser Met Gly Leu Leu Ser Glu Asp Pro Lys Ser Ser Asp
 835 840 845
 Ser Glu Asn Ser Val Thr Lys Asn Pro Leu Arg Lys Thr Asp Ser Cys
 850 855 860
 Asp Ser Gly Ile Thr Lys Ser Asp Leu Arg Leu Asp Lys Ala Gly Glu

10

20

30

40

865 870 875 880
 Ala Arg Ser Pro Leu Glu His Ser Pro Ile Gln Ala Asp Ala Lys His
 885 890 895
 Pro Phe Tyr Pro Ile Pro Glu Gln Ala Leu Gln Thr Thr Leu Gln Glu
 900 905 910
 Val Lys His Glu Leu Lys Glu Asp Ile Gln Leu Leu Ser Cys Arg Met
 915 920 925
 Thr Ala Leu Glu Lys Gln Val Ala Glu Ile Leu Lys Ile Leu Ser Glu
 930 935 940
 Lys Ser Val Pro Gln Ala Ser Ser Pro Lys Ser Gln Met Pro Leu Gln
 945 950 955 960
 Val Pro Pro Gln Ile Pro Cys Gln Asp Ile Phe Ser Val Ser Arg Pro
 965 970 975
 Glu Ser Pro Glu Ser Asp Lys Asp Glu Ile His Phe
 980 985

10

<210> 19
 <211> 2180
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (20)...(1138)

<400> 19
 gtgaaattct gctccggac atg tgc ggc cct cgc gcc gcc ttc tac cgg cag 52
 Met Ser Gly Pro Arg Ala Gly Phe Tyr Arg Gln
 1 5 10

20

gag ctg aac aag acc gtg tgg gag gtg cgc cag cgg ctg cag ggg ctg 100
 Glu Leu Asn Lys Thr Val Trp Glu Val Pro Gln Arg Leu Gln Gly Leu
 15 20 25

cgc ccg gtg ggc tcc ggc gcc tac ggc tcc gtc tgt tgc gcc tac gac 148
 Arg Pro Val Gly Ser Gly Ala Tyr Gly Ser Val Cys Ser Ala Tyr Asp
 30 35 40

gcc cgg ctg cgc cag aag gtg gcg gtg aag aag ctg tgc cgc ccc ttc 196
 Ala Arg Leu Arg Gln Lys Val Ala Val Lys Lys Leu Ser Arg Pro Phe
 45 50 55

cag tgc ctg atc cac gcg cgc aga acg tac cgg gag ctg cgg ctg ctc 244
 Gln Ser Leu Ile His Ala Arg Arg Thr Tyr Arg Glu Leu Arg Leu Leu
 60 65 70 75

30

aag cac ctg aag cac gag aac gtc atc ggg ctt ctg gac gtc ttc acg 292
 Lys His Leu Lys His Glu Asn Val Ile Gly Leu Leu Asp Val Phe Thr
 80 85 90

ccg gcc acg tcc atc gag gac ttc agc gaa gtg tac ttg gtg acc acc 340
 Pro Ala Thr Ser Ile Glu Asp Phe Ser Glu Val Tyr Leu Val Thr Thr
 95 100 105

ctg atg ggc gcc gac ctg aac aac atc gtc aag tgc cag gcg ggc gcc 388
 Leu Met Gly Ala Asp Leu Asn Asn Ile Val Lys Cys Gln Ala Gly Ala
 110 115 120

cat cag ggt gcc cgc ctg gca ctt gac gag cac gtt caa ttc ctg gtt 436
 His Gln Gly Ala Arg Leu Ala Leu Asp Glu His Val Gln Phe Leu Val

40

125	130	135	
tac cag ctg ctg cgc ggg ctg aag tac atc cac tcg gcc ggg atc atc			484
Tyr Gln Leu Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Gly Ile Ile			
140	145	150	155
cac cgg gac ctg aag ccc agc aac gtg gct gtg aac gag gac tgt gag			532
His Arg Asp Leu Lys Pro Ser Asn Val Ala Val Asn Glu Asp Cys Glu			
	160	165	170
ctc agg atc ctg gat ttc ggg ctg gcg cgc cag gcg gac gag gag atg			580
Leu Arg Ile Leu Asp Phe Gly Leu Ala Arg Gln Ala Asp Glu Glu Met			
	175	180	185
acc ggc tat gtg gcc acg cgc tgg tac cgg gca cct gag atc atg ctc			628
Thr Gly Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu			
	190	195	200
aac tgg atg cat tac aac caa aca gtg gat atc tgg tcc gtg ggc tgc			676
Asn Trp Met His Tyr Asn Gln Thr Val Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys			
	205	210	215
atc atg gct gag ctg ctc cag gcc aag gcc ctc ttc ccg gga agc gac			724
Ile Met Ala Glu Leu Gln Gly Lys Ala Leu Phe Pro Gly Ser Asp			
	220	225	230
235			
tac att gac cag ctg aag cgc atc atg gaa gtg gtg gcc aca ccc agc			772
Tyr Ile Asp Gln Leu Lys Arg Ile Met Glu Val Val Gly Thr Pro Ser			
	240	245	250
cct gag gtt ctg gca aaa atc tcc tcg gaa cac gcc cgg aca tat atc			820
Pro Glu Val Leu Ala Lys Ile Ser Ser Glu His Ala Arg Thr Tyr Ile			
	255	260	265
cag tcc ctg ccc ccc atg ccc cag aag gac ctg agc agc atc ttc cgt			868
Gln Ser Leu Pro Pro Met Pro Gln Lys Asp Leu Ser Ser Ile Phe Arg			
	270	275	280
gga gcc aac ccc ctg gcc ata gac ctc ctt gga agg atg ctg gtg ctg			916
Gly Ala Asn Pro Leu Ala Ile Asp Leu Leu Gly Arg Met Leu Val Leu			
	285	290	295
gac agt gac cag agg gtc agt gca gct gag gca ctg gcc cac gcc tac			964
Asp Ser Asp Gln Arg Val Ser Ala Ala Glu Ala Leu Ala His Ala Tyr			
	300	305	310
315			
ttc agc cag tac cac gac ccc gag gat gag cca gag gcc gag cca tat			1012
Phe Ser Gln Tyr His Asp Pro Glu Asp Glu Pro Glu Ala Glu Pro Tyr			
	320	325	330
gat gag agc gtt gag gcc aag gag cgc acg ctg gag gag tgg aag gag			1060
Asp Glu Ser Val Glu Ala Lys Glu Arg Thr Leu Glu Glu Trp Lys Glu			
	335	340	345
ctc act tac cag gaa gtc ctt agc ttc aag ccc cca gag cca ccg aag			1108
Leu Thr Tyr Gln Glu Val Leu Ser Phe Lys Pro Pro Glu Pro Pro Lys			
	350	355	360
cca cct ggc agc ctg gag att gag cag tga ggtgctgccc agcagccct			1158
Pro Pro Gly Ser Leu Glu Ile Glu Gln *			
	365	370	

10

20

30

40

```

gagagcctgt ggaggggctt gggcctgcac cctccacag ctggcctggt ttcctcgaga 1218
ggcacctccc acactcctat ggtcacagac ttctggccta ggacccctcg ccttcaggag 1278
aatctacaag catgtatgca tgcacaaaca tgtgtgtaca tgtgcttgcc atgtgtagga 1338
gtctggggcac aagtgtccct gggcctacct tggteectct gtectcttct ggctactgca 1398
ctctccactg ggacctgact gtggggctct agatgccaaa ggggttcccc tgcggagttc 1458
cctgtctgtt cccaggccga cccaagggag tgtcagcctt gggctctctt ctgtcccagg 1518
gctttcttga gggcgctgt gggccgggac cccgggagac tcaaagggag aggtctcagt 1578
ggtttagagct gctcagcctg gaggtagggc gctgtcttgg tcaactgctga gaccacagg 1638
tctaagagga gaggcagagc cagtgtgcc aaggctggg cagggacaac caccagtggt 1698
caaattgagaa aagctgectg gactcttgtg ttcaccctg ggtgtgtgtg ggcacgtgtg 1758
gatgagcgtg cactccccgt gttcataatg cagggcacat gtgatgtggt gcgtgtgaat 1818
ctgtggggcg ccaaggccag cagccatata tggcaagaag ctggagccgg ggtgggtgtg 1878
ctgttgccct cctctctctc ggttctctgat gccttgaggg gtgtttcaga ctggcggcac 1938
cgttgtggcc ctgcagccgg agatctgagg tgctctgggt tgtgggtcag tctcttttcc 1998
ttgtcccagg atggagctga tccagtaacc tcggagacgg gacctgccc agagctgagt 2058
tgggggtgtg gctctgccct ggaaaggggg tgacctcttg cctcgagggg cccaggggag 2118
cctgggtgtc aagtgcctgc accaggggtg cacaataaag ggggttctct ctcagaaaaa 2178
aa 2180

```

<210> 20
 <211> 372
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

```

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

          165          170          175
Phe Gly Leu Ala Arg Gln Ala Asp Glu Glu Met Thr Gly Tyr Val Ala
          180          185          190
Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Met Leu Asn Trp Met His Tyr
          195          200          205
Asn Gln Thr Val Asp Ile Trp Ser Val Gly Cys Ile Met Ala Glu Leu
          210          215          220
Leu Gln Gly Lys Ala Leu Phe Pro Gly Ser Asp Tyr Ile Asp Gln Leu
          225          230          235          240
Lys Arg Ile Met Glu Val Val Gly Thr Pro Ser Pro Glu Val Leu Ala
          245          250          255
Lys Ile Ser Ser Glu His Ala Arg Thr Tyr Ile Gln Ser Leu Pro Pro
          260          265          270

```

10

20

30

40

Met Pro Gln Lys Asp Leu Ser Ser Ile Phe Arg Gly Ala Asn Pro Leu
 275 280 285
 Ala Ile Asp Leu Leu Gly Arg Met Leu Val Leu Asp Ser Asp Gln Arg
 290 295 300
 Val Ser Ala Ala Glu Ala Leu Ala His Ala Tyr Phe Ser Gln Tyr His
 305 310 315 320
 Asp Pro Glu Asp Glu Pro Glu Ala Glu Pro Tyr Asp Glu Ser Val Glu
 325 330 335
 Ala Lys Glu Arg Thr Leu Glu Glu Trp Lys Glu Leu Thr Tyr Gln Glu
 340 345 350
 Val Leu Ser Phe Lys Pro Pro Glu Pro Pro Lys Pro Pro Gly Ser Leu
 355 360 365
 Glu Ile Glu Gln
 370

10

<210> 21
 <211> 2095
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (478)...(1959)

<400> 21
 gttggagcgg tgcaggttcc caggctccag gtactgggcg cttacgagc tgggaggtgg 60
 tgcctctcac ccagctaatt gctctctagc cttggcctt cacaggtgtt ggtgcctgcc 120
 gtgaacgcat tctgacctgg gccgtatctg tctccaaga ctttgtgctt atgggtgggg 180
 acagagtggag gtcgttgctt tgacgacgac agcatggggc ccgtggctct cctaagtgtg 240
 agcttgcggc ggaccgaggg ccacctgcct cctgcctgc ttgcacctgg actcgtgact 300
 gcgtccgcag aagaaatcac aacagcgctg gaattgctag ttgctaggc agcatctttt 360
 ggacctgcga accatatgca ttccacctca aatttgtttc caagttgaaa acctttgggt 420
 ctttctatgc gaacggattg aagaaacgca aaaagtttct acggacttta aattaaa atg 480
 Met
 1

20

gaa aaa tat gaa aac ctg ggt ttg gtt gga gaa ggg agt tat gga atg 528
 Glu Lys Tyr Glu Asn Leu Gly Leu Val Gly Glu Gly Ser Tyr Gly Met
 5 10 15

gtg atg aag tgt agg aat aaa gat act gga aga att gtg gcc ata aag 576
 Val Met Lys Cys Arg Asn Lys Asp Thr Gly Arg Ile Val Ala Ile Lys
 20 25 30

aag ttc tta gaa agt gac gat gac aaa atg gtt aaa aag att gca atg 624
 Lys Phe Leu Glu Ser Asp Asp Asp Lys Met Val Lys Lys Ile Ala Met
 35 40 45

30

cga gaa atc aag tta cta aag caa ctt agg cat gaa aac ttg gtg aat 672
 Arg Glu Ile Lys Leu Leu Lys Gln Leu Arg His Glu Asn Leu Val Asn
 50 55 60 65

ctc ttg gaa gtg tgt aag aaa aaa aaa cga tgg tac cta gtc ttt gaa 720
 Leu Leu Glu Val Cys Lys Lys Lys Lys Arg Trp Tyr Leu Val Phe Glu
 70 75 80

ttt gtt gac cac aca att ctt gat gac ttg gag ctc ttt cca aat gga 768
 Phe Val Asp His Thr Ile Leu Asp Asp Leu Glu Leu Phe Pro Asn Gly
 85 90 95

40

cta gac tac caa gta gtt caa aag tat ttg ttt cag att att aat gga 816
 Leu Asp Tyr Gln Val Val Gln Lys Tyr Leu Phe Gln Ile Ile Asn Gly
 100 105 110

att gga ttt tgt cac agt cac aat atc ata cac aga gat ata aag cca 864
 Ile Gly Phe Cys His Ser His Asn Ile Ile His Arg Asp Ile Lys Pro
 115 120 125

gag aat ata tta gtc tcc cag tct ggc gtt gtc aag cta tgc gat ttt 912
 Glu Asn Ile Leu Val Ser Gln Ser Gly Val Val Lys Leu Cys Asp Phe
 130 135 140 145

gga ttt gcg cga aca ttg gca gct cct ggg gag gtt tat act gat tat 960
 Gly Phe Ala Arg Thr Leu Ala Ala Pro Gly Glu Val Tyr Thr Asp Tyr
 150 155 160

gtg gca acc cga tgg tac aga gct cca gaa cta ttg gtt ggt gat gtc 1008
 Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Leu Leu Val Gly Asp Val
 165 170 175

aag tat ggc aag gct gtt gat gtg tgg gcc att ggt tgt ctg gta act 1056
 Lys Tyr Gly Lys Ala Val Asp Val Trp Ala Ile Gly Cys Leu Val Thr
 180 185 190

gaa atg ttc atg ggg gaa ccc cta ttt cct gga gat tct gat att gat 1104
 Glu Met Phe Met Gly Glu Pro Leu Phe Pro Gly Asp Ser Asp Ile Asp
 195 200 205

cag cta tat cat att atg atg tgt tta ggt aat cta att cca agg cat 1152
 Gln Leu Tyr His Ile Met Met Cys Leu Gly Asn Leu Ile Pro Arg His
 210 215 220 225

cag gag ctt ttt aat aaa aat cct gtg ttt gct gga gta agg ttg cct 1200
 Gln Glu Leu Phe Asn Lys Asn Pro Val Phe Ala Gly Val Arg Leu Pro
 230 235 240

gaa atc aag gaa aga gaa cct ctt gaa aga cgc tat cct aag ctc tct 1248
 Glu Ile Lys Glu Arg Glu Pro Leu Glu Arg Arg Tyr Pro Lys Leu Ser
 245 250 255

gaa gtg gtg ata gat tta gca aag aaa tgc tta cat att gac ccc gac 1296
 Glu Val Val Ile Asp Leu Ala Lys Lys Cys Leu His Ile Asp Pro Asp
 260 265 270

aaa aga ccc ttc tgt gct gag ctc cta cac cat gat ttc ttt caa atg 1344
 Lys Arg Pro Phe Cys Ala Glu Leu Leu His His Asp Phe Phe Gln Met
 275 280 285

gat gga ttt gct gag agg ttt tcc caa gaa cta cag tta aaa gta cag 1392
 Asp Gly Phe Ala Glu Arg Phe Ser Gln Glu Leu Gln Leu Lys Val Gln
 290 295 300 305

aaa gat gcc aga aat gtt tct tta tct aaa aaa tcc caa aac aga aag 1440
 Lys Asp Ala Arg Asn Val Ser Leu Ser Lys Lys Ser Gln Asn Arg Lys
 310 315 320

aag gaa aaa gaa aaa gat gat tcc tta gtt gaa gaa aga aaa aca ctt 1488
 Lys Glu Lys Glu Lys Asp Asp Ser Leu Val Glu Glu Arg Lys Thr Leu
 325 330 335

gtg gta cag gat acc aat gct gat ccc aaa att aag gat tat aaa cta 1536

10

20

30

40

Val Val Gln Asp Thr Asn Ala Asp Pro Lys Ile Lys Asp Tyr Lys Leu
 340 345 350

ttt aaa ata aaa ggc tca aaa att gat gga gaa aaa gct gaa aaa ggc 1584
 Phe Lys Ile Lys Gly Ser Lys Ile Asp Gly Glu Lys Ala Glu Lys Gly
 355 360 365

aat aga gct tca aat gcc agc tgt ctc cat gac agt agg aca agc cac 1632
 Asn Arg Ala Ser Asn Ala Ser Cys Leu His Asp Ser Arg Thr Ser His
 370 375 380 385

aac aaa ata gtg cct tca aca agc ctc aaa gac tgc agc aat gtc agc 1680
 Asn Lys Ile Val Pro Ser Thr Ser Leu Lys Asp Cys Ser Asn Val Ser
 390 395 400

gtg gac cac aca agg aat cca agc gtg gca att ccc cca ctt aca cac 1728
 Val Asp His Thr Arg Asn Pro Ser Val Ala Ile Pro Pro Leu Thr His
 405 410 415

aat ctt tct gca gtt gct ccc agc att aat tct gga atg ggg act gag 1776
 Asn Leu Ser Ala Val Ala Pro Ser Ile Asn Ser Gly Met Gly Thr Glu
 420 425 430

act ata cca att cag ggt tac aga gtg gat gag aaa act aag aag tgt 1824
 Thr Ile Pro Ile Gln Gly Tyr Arg Val Asp Glu Lys Thr Lys Lys Cys
 435 440 445

tct att cca ttt gtt aaa ccg aac aga cat tcc cca tca ggc att tat 1872
 Ser Ile Pro Phe Val Lys Pro Asn Arg His Ser Pro Ser Gly Ile Tyr
 450 455 460 465

aac att aat gtg acc aca tta gta tca gga cct ccc ctg tca gat gat 1920
 Asn Ile Asn Val Thr Leu Val Ser Gly Pro Pro Leu Ser Asp Asp
 470 475 480

tca ggg gct gat ttg cct caa atg gaa cac cag cac tga gaaccatttt 1969
 Ser Gly Ala Asp Leu Pro Gln Met His Gln His *

485 490

ggttctgaac tggatgatgc tcttgcactt gagatgacat cttcttgcag caagaaaaaa 2029
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aacaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2089
 aaaaaa 2095

<210> 22
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Met Glu Lys Tyr Glu Asn Leu Gly Leu Val Gly Glu Gly Ser Tyr Gly
 1 5 10 15
 Met Val Met Lys Cys Arg Asn Lys Asp Thr Gly Arg Ile Val Ala Ile
 20 25 30
 Lys Lys Phe Leu Glu Ser Asp Asp Lys Met Val Lys Lys Ile Ala
 35 40 45
 Met Arg Glu Ile Lys Leu Leu Lys Gln Leu Arg His Glu Asn Leu Val
 50 55 60
 Asn Leu Leu Glu Val Cys Lys Lys Lys Lys Arg Trp Tyr Leu Val Phe
 65 70 75 80
 Glu Phe Val Asp His Thr Ile Leu Asp Asp Leu Glu Leu Phe Pro Asn
 85 90 95

10

20

30

40

Gly Leu Asp Tyr Gln Val Val Gln Lys Tyr Leu Phe Gln Ile Ile Asn
 100 105 110
 Gly Ile Gly Phe Cys His Ser His Asn Ile Ile His Arg Asp Ile Lys
 115 120 125
 Pro Glu Asn Ile Leu Val Ser Gln Ser Gly Val Val Lys Leu Cys Asp
 130 135 140
 Phe Gly Phe Ala Arg Thr Leu Ala Ala Pro Gly Glu Val Tyr Thr Asp
 145 150 155 160
 Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Leu Leu Val Gly Asp
 165 170 175
 Val Lys Tyr Gly Lys Ala Val Asp Val Trp Ala Ile Gly Cys Leu Val
 180 185 190
 Thr Glu Met Phe Met Gly Glu Pro Leu Phe Pro Gly Asp Ser Asp Ile
 195 200 205
 Asp Gln Leu Tyr His Ile Met Met Cys Leu Gly Asn Leu Ile Pro Arg
 210 215 220
 His Gln Glu Leu Phe Asn Lys Asn Pro Val Phe Ala Gly Val Arg Leu
 225 230 235 240
 Pro Glu Ile Lys Glu Arg Glu Pro Leu Glu Arg Arg Tyr Pro Lys Leu
 245 250 255
 Ser Glu Val Val Ile Asp Leu Ala Lys Lys Cys Leu His Ile Asp Pro
 260 265 270
 Asp Lys Arg Pro Phe Cys Ala Glu Leu Leu His His Asp Phe Phe Gln
 275 280 285
 Met Asp Gly Phe Ala Glu Arg Phe Ser Gln Glu Leu Gln Leu Lys Val
 290 295 300
 Gln Lys Asp Ala Arg Asn Val Ser Leu Ser Lys Lys Ser Gln Asn Arg
 305 310 315 320
 Lys Lys Glu Lys Glu Lys Asp Asp Ser Leu Val Glu Glu Arg Lys Thr
 325 330 335
 Leu Val Val Gln Asp Thr Asn Ala Asp Pro Lys Ile Lys Asp Tyr Lys
 340 345 350
 Leu Phe Lys Ile Lys Gly Ser Lys Ile Asp Gly Glu Lys Ala Glu Lys
 355 360 365
 Gly Asn Arg Ala Ser Asn Ala Ser Cys Leu His Asp Ser Arg Thr Ser
 370 375 380
 His Asn Lys Ile Val Pro Ser Thr Ser Leu Lys Asp Cys Ser Asn Val
 385 390 395 400
 Ser Val Asp His Thr Arg Asn Pro Ser Val Ala Ile Pro Pro Leu Thr
 405 410 415
 His Asn Leu Ser Ala Val Ala Pro Ser Ile Asn Ser Gly Met Gly Thr
 420 425 430
 Glu Thr Ile Pro Ile Gln Gly Tyr Arg Val Asp Glu Lys Thr Lys Lys
 435 440 445
 Cys Ser Ile Pro Phe Val Lys Pro Asn Arg His Ser Pro Ser Gly Ile
 450 455 460
 Tyr Asn Ile Asn Val Thr Thr Leu Val Ser Gly Pro Pro Leu Ser Asp
 465 470 475 480
 Asp Ser Gly Ala Asp Leu Pro Gln Met Glu His Gln His
 485 490

<210> 23
 <211> 1105
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (13)...(1101)

10

20

30

40

<400> 23

ggagagtctg cg atg tca gag aac ggc tcc ttc gcc aac tgc tgc gag gcg 51
 Met Ser Glu Asn Gly Ser Phe Ala Asn Cys Cys Glu Ala
 1 5 10

ggc ggg tgg gca gtg cgc ccg ggc tgg tgc ggg gct ggc agc gcg cgg 99
 Gly Gly Trp Ala Val Arg Pro Gly Trp Ser Gly Ala Gly Ser Ala Arg
 15 20 25

ccc tcc agg acc cct cga cct ccc tgg gtg gct cca gcg ctg tcc gcg 147
 Pro Ser Arg Thr Pro Arg Pro Pro Trp Val Ala Pro Ala Leu Ser Ala
 30 35 40 45

gtg ctc atc gtc acc acc gcc gtg gac gtc gtg ggc aac ctc ctg gtg 195
 Val Leu Ile Val Thr Thr Ala Val Asp Val Val Gly Asn Leu Leu Val
 50 55 60

atc ctc tcc gtg ctc agg aac cgc aag ctc cgg aac gca ggt aat ttg 243
 Ile Leu Ser Val Leu Arg Asn Arg Lys Leu Arg Asn Ala Gly Asn Leu
 65 70 75

ttc ttg gtg agt ctg gca ttg gct gac ctg gtg gtg gcc ttc tac ccc 291
 Phe Leu Val Ser Leu Ala Leu Ala Asp Leu Val Val Ala Phe Tyr Pro
 80 85 90

tac ccg cta atc ctc gtg gcc atc ttc tat gac ggc tgg gcc ctg ggg 339
 Tyr Pro Leu Ile Leu Val Ala Ile Phe Tyr Asp Gly Trp Ala Leu Gly
 95 100 105

gag gag cac tgc aag gcc agc gcc ttt gtg atg ggc ctg agc gtc atc 387
 Glu Glu His Cys Lys Ala Ser Ala Phe Val Met Gly Leu Ser Val Ile
 110 115 120 125

ggc tct gtc ttc aat atc act gcc atc gcc att aac cgc tac tgc tac 435
 Gly Ser Val Phe Asn Ile Thr Ala Ile Ala Ile Asn Arg Tyr Cys Tyr
 130 135 140

atc tgc cac agc atg gcc tac cac cga atc tac cgg cgc tgg cac acc 483
 Ile Cys His Ser Met Ala Tyr His Arg Ile Tyr Arg Arg Trp His Thr
 145 150 155

cct ctg cac atc tgc ctc atc tgg ctc ctc acc gtg gtg gcc ttg ctg 531
 Pro Leu His Ile Cys Leu Ile Trp Leu Leu Thr Val Val Ala Leu Leu
 160 165 170

ccc aac ttc ttt gtg ggg tcc ctg gag tac gac cca cgc atc tat tcc 579
 Pro Asn Phe Phe Val Gly Ser Leu Glu Tyr Asp Pro Arg Ile Tyr Ser
 175 180 185

tgc acc ttc atc cag acc gcc agc acc cag tac acg gcg gca gtg gtg 627
 Cys Thr Phe Ile Gln Thr Ala Ser Thr Gln Tyr Thr Ala Ala Val Val
 190 195 200 205

gtc atc cac ttc ctc ctc cct atc gct gtc gtg tcc ttc tgc tac ctg 675
 Val Ile His Phe Leu Leu Pro Ile Ala Val Val Ser Phe Cys Tyr Leu
 210 215 220

cgc atc tgg gtg ctg gtg ctt cag gcc cgc agg aaa gcc aag cca gag 723
 Arg Ile Trp Val Leu Val Leu Gln Ala Arg Arg Lys Ala Lys Pro Glu
 225 230 235

10

20

30

40

agc agg ctg tgc ctg aag ccc agc gac ttg cgg agc ttt cta acc atg 771
 Ser Arg Leu Cys Leu Lys Pro Ser Asp Leu Arg Ser Phe Leu Thr Met
 240 245 250

ttt gtg gtg ttt gtg atc ttt gcc atc tgc tgg gct cca ctt aac tgc 819
 Phe Val Val Phe Val Ile Phe Ala Ile Cys Trp Ala Pro Leu Asn Cys
 255 260 265

atc ggc ctc gct gtg gcc atc aac ccc caa gaa atg gct ccc cag atc 867
 Ile Gly Leu Ala Val Ala Ile Asn Pro Gln Glu Met Ala Pro Gln Ile
 270 275 280 285

cct gag ggg cta ttt gtc act agc tac tta ctg gct tat ttc aac agc 915
 Pro Glu Gly Leu Phe Val Thr Ser Tyr Leu Leu Ala Tyr Phe Asn Ser
 290 295 300

tgc ctg aat gcc att gtc tat ggg ctc ttg aac caa aac ttc cgc agg 963
 Cys Leu Asn Ala Ile Val Tyr Gly Leu Leu Asn Gln Asn Phe Arg Arg
 305 310 315

gaa tac aag agg atc ctc ttg gcc ctt tgg aac cca cgg cac tgc att 1011
 Glu Tyr Lys Arg Ile Leu Leu Ala Leu Trp Asn Pro Arg His Cys Ile
 320 325 330

caa gat gct tcc aag ggc agc cac gcg gag ggg ctg cag agc cca gct 1059
 Gln Asp Ala Ser Lys Gly Ser His Ala Glu Gly Leu Gln Ser Pro Ala
 335 340 345

cca ccc atc att ggt gtg cag cac cag gca gat gct ctc tag 1101
 Pro Pro Ile Ile Gly Val Gln His Gln Ala Asp Ala Leu *
 350 355 360

cctg 1105

<210> 24
 <211> 362
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24
 Met Ser Glu Asn Gly Ser Phe Ala Asn Cys Cys Glu Ala Gly Gly Trp
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Pro Gly Trp Ser Gly Ala Gly Ser Ala Arg Pro Ser Arg
 20 25 30
 Thr Pro Arg Pro Pro Trp Val Ala Pro Ala Leu Ser Ala Val Leu Ile
 35 40 45
 Val Thr Thr Ala Val Asp Val Val Gly Asn Leu Leu Val Ile Leu Ser
 50 55 60
 Val Leu Arg Asn Arg Lys Leu Arg Asn Ala Gly Asn Leu Phe Leu Val
 65 70 75 80
 Ser Leu Ala Leu Ala Asp Leu Val Val Ala Phe Tyr Pro Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Ile Leu Val Ala Ile Phe Tyr Asp Gly Trp Ala Leu Gly Glu Glu His
 100 105 110
 Cys Lys Ala Ser Ala Phe Val Met Gly Leu Ser Val Ile Gly Ser Val
 115 120 125
 Phe Asn Ile Thr Ala Ile Ala Ile Asn Arg Tyr Cys Tyr Ile Cys His
 130 135 140
 Ser Met Ala Tyr His Arg Ile Tyr Arg Arg Trp His Thr Pro Leu His
 145 150 155 160
 Ile Cys Leu Ile Trp Leu Leu Thr Val Val Ala Leu Leu Pro Asn Phe

10

20

30

40

```

                165                170                175
Phe Val Gly Ser Leu Glu Tyr Asp Pro Arg Ile Tyr Ser Cys Thr Phe
                180                185                190
Ile Gln Thr Ala Ser Thr Gln Tyr Thr Ala Ala Val Val Val Ile His
                195                200                205
Phe Leu Leu Pro Ile Ala Val Val Ser Phe Cys Tyr Leu Arg Ile Trp
                210                215                220
Val Leu Val Leu Gln Ala Arg Arg Lys Ala Lys Pro Glu Ser Arg Leu
                225                230                235
Cys Leu Lys Pro Ser Asp Leu Arg Ser Phe Leu Thr Met Phe Val Val
                245                250                255
Phe Val Ile Phe Ala Ile Cys Trp Ala Pro Leu Asn Cys Ile Gly Leu
                260                265                270
Ala Val Ala Ile Asn Pro Gln Glu Met Ala Pro Gln Ile Pro Glu Gly
                275                280                285
Leu Phe Val Thr Ser Tyr Leu Leu Ala Tyr Phe Asn Ser Cys Leu Asn
                290                295                300
Ala Ile Val Tyr Gly Leu Leu Asn Gln Asn Phe Arg Arg Glu Tyr Lys
                305                310                315
Arg Ile Leu Leu Ala Leu Trp Asn Pro Arg His Cys Ile Gln Asp Ala
                325                330                335
Ser Lys Gly Ser His Ala Glu Gly Leu Gln Ser Pro Ala Pro Pro Ile
                340                345                350
Ile Gly Val Gln His Gln Ala Asp Ala Leu
                355                360

```

10

```

<210> 25
<211> 4234
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

20

```

<220>
<221> CDS
<222> (863)...(2452)

```

```

<400> 25
aagcttactg gtgaggcaag tgtgcgtcta ttccatggc gccctggctc gcggcagccc 60
ctggctgggc gaggggtgtg atgtgggagt ggggtgggag ggggcagcag gcggggcctg 120
ccacgtcact tggagagtgt gtgttgggaa ggaagggcag agcggagagc cgagccgctg 180
cagctgcggc ggccgcagcg aagccttgag ccgtggggag gtgggtcccc ggctcgggcg 240
ccggggcagc cccgggcctc tgcgagcct gcggcgcggc tcctagggag gaggtggcgg 300
ctgtggcggc cggaaccgcg accttggccg gaccagccc cgcggtggac gcagggcgga 360
ggccgagccc cgcaggagtc ttgcccagc cggaggagc gcactctggc cttcggtaac 420
agcggcagcc gggggtcccg agcggctgga ggagcgcagt ggagaactgg gaagagctag 480
cccggctgga gggcggaact ctgcgtcccg gagccggggt ctcaaggcac cgctgggggc 540
gaagcacggc gtcttttcgg gcagccagt tcacacgcgc ctgtgtgccg gtcccgga 600
tccagtaag ctctagcacc cgggcgcggg taacgggaag cgcagaacca aatccccagc 660
gccaggtca cctcccaga ccagccctg cagggaccag ggctttaggg ctcacggacc 720
caacggccag gtcagaccgc gaaccgggag agcggggccc caccctaaag agggcgccag 780
ggagctgggg agcgggtgcc gcgctccaga gattgtgtcg tgggcgccgt cctagtggcg 840
gggagcgcac ctccgagggg gc atg aga tcg gag aaa tcc ctt acg ctg gcg 892
Met Arg Ser Glu Lys Ser Leu Thr Leu Ala
                1                5                10

```

30

```

gcg ccg ggg gag gtc cgt ggg ccg gag ggg gag caa cag gat gcg gga 940
Ala Pro Gly Glu Val Arg Gly Pro Glu Gly Glu Gln Gln Asp Ala Gly
                15                20                25

```

```

gac ttc ccg gag gcc ggc ggg ggc ggg ggc tgc tgt agt agc gag ccg 988
Asp Phe Pro Glu Ala Gly Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ser Ser Glu Arg

```

40

30					35					40						
ctg	gtg	atc	aat	atc	tcc	ggg	ctg	cgc	ttt	gag	aca	caa	ttg	cgc	acc	1036
Leu	Val	Ile	Asn	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg	Phe	Glu	Thr	Gln	Leu	Arg	Thr	
		45					50					55				
ctg	tcg	ctg	ttt	ccg	gac	acg	ctg	ctc	gga	gac	cct	ggc	cgg	cga	gtc	1084
Leu	Ser	Leu	Phe	Pro	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Asp	Pro	Gly	Arg	Arg	Val	
		60				65					70					
cgc	ttc	ttc	gac	ccc	ctg	agg	aac	gag	tac	ttc	ttc	gac	cgc	aac	cgg	1132
Arg	Phe	Phe	Asp	Pro	Leu	Arg	Asn	Glu	Tyr	Phe	Phe	Asp	Arg	Asn	Arg	
						80					85				90	
ccc	agc	ttc	gac	gcc	atc	ctc	tac	tac	tac	cag	tct	ggg	ggc	cgc	ctg	1180
Pro	Ser	Phe	Asp	Ala	Ile	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Gln	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	
				95					100					105		
cgg	agg	ccg	gtc	aac	gtg	ccc	ctg	gac	att	ttc	ctg	gag	gag	atc	cgc	1228
Arg	Arg	Pro	Val	Asn	Val	Pro	Leu	Asp	Ile	Phe	Leu	Glu	Glu	Ile	Arg	
			110					115					120			
ttc	tac	cag	ctg	ggg	gac	gag	gcc	ctg	gcg	gcc	ttc	cgg	gag	gac	gag	1276
Phe	Tyr	Gln	Leu	Gly	Asp	Glu	Ala	Leu	Ala	Ala	Phe	Arg	Glu	Asp	Glu	
			125				130					135				
ggc	tgc	ctg	ccc	gaa	ggc	ggc	gag	gac	gag	aag	ccg	ctg	ccc	tcc	cag	1324
Gly	Cys	Leu	Pro	Glu	Gly	Gly	Glu	Asp	Glu	Lys	Pro	Leu	Pro	Ser	Gln	
		140				145					150					
ccc	ttc	cag	cgc	cag	gtg	tgg	ctg	ctc	ttt	gag	tac	cca	gag	agc	tct	1372
Pro	Phe	Gln	Arg	Gln	Val	Trp	Leu	Leu	Phe	Glu	Tyr	Pro	Glu	Ser	Ser	
					160					165					170	
ggg	ccg	gcc	agg	ggc	atc	gcc	atc	gtc	tcc	gtg	ttg	gtc	att	ctc	atc	1420
Gly	Pro	Ala	Arg	Gly	Ile	Ala	Ile	Val	Ser	Val	Leu	Val	Ile	Leu	Ile	
				175					180					185		
tcc	ata	gtc	atc	ttt	tgc	ctg	gag	acc	tta	ccc	cag	ttc	cgt	gta	gat	1468
Ser	Ile	Val	Ile	Phe	Cys	Leu	Glu	Thr	Leu	Pro	Gln	Phe	Arg	Val	Asp	
			190					195					200			
ggc	cga	ggc	gga	aac	aat	ggc	ggc	gtg	agt	cga	gtc	tcc	cca	gtt	tcc	1516
Gly	Arg	Gly	Gly	Asn	Asn	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Val	Ser	Pro	Val	Ser	
			205				210					215				
agg	ggg	agt	cag	gag	gaa	gag	gag	gat	gaa	gac	gat	tcc	tac	aca	ttt	1564
Arg	Gly	Ser	Gln	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Tyr	Thr	Phe	
			220			225					230					
cat	cat	ggc	atc	acc	cct	ggg	gaa	atg	ggg	acc	ggg	ggc	tcc	tcc	tca	1612
His	His	Gly	Ile	Thr	Pro	Gly	Glu	Met	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Ser	Ser	
					240					245					250	
ctc	agt	act	ctt	ggg	ggc	tcc	ttc	ttt	aca	gac	ccc	ttc	ttt	ctg	gtg	1660
Leu	Ser	Thr	Leu	Gly	Gly	Ser	Phe	Phe	Thr	Asp	Pro	Phe	Phe	Leu	Val	
				255					260					265		
gag	acg	ctg	tgc	att	gtc	tgg	ttc	act	ttt	gag	ctc	ctg	gtg	cgc	ttc	1708
Glu	Thr	Leu	Cys	Ile	Val	Trp	Phe	Thr	Phe	Glu	Leu	Leu	Val	Arg	Phe	

270	275	280	
tcc gcc tgc cct agc aag ccg gcc ttc ttc cgg aac atc atg aac atc			1756
Ser Ala Cys Pro Ser Lys Pro Ala Phe Phe Arg Asn Ile Met Asn Ile			
285	290	295	
att gac ttg gtg gct atc ttc ccc tac ttc atc acc ctg ggc act gag			1804
Ile Asp Leu Val Ala Ile Phe Pro Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu			
300	305	310	
ctg gtg cag cag cag gag cag caa cca gcc agt gga gga ggc ggc cag			1852
Leu Val Gln Gln Gln Glu Gln Gln Pro Ala Ser Gly Gly Gly Gly Gln			
315	320	325	330
aat ggg cag cag gcc atg tcc ctg gcc atc ctc cga gtc atc cgc ctg			1900
Asn Gly Gln Gln Ala Met Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg Leu			
335	340	345	
gtc cgg gtg ttc cgc atc ttc aag ctc tcc cgc cac tcc aag ggg ctg			1948
Val Arg Val Phe Arg Ile Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly Leu			
350	355	360	
cag atc ctg ggc aag acc ttg cag gcc tcc atg agg gag ctg ggg ctg			1996
Gln Ile Leu Gly Lys Thr Leu Gln Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly Leu			
365	370	375	
ctc atc ttc ttc ctc ttc atc ggg gtc atc ctc ttc tcc agt gcc gtc			2044
Leu Ile Phe Phe Leu Phe Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala Val			
380	385	390	
tac ttc gca gag gct gac gat gac gat tcc ctt ttt ccc agc atc ccg			2092
Tyr Phe Ala Glu Ala Asp Asp Asp Ser Leu Phe Pro Ser Ile Pro			
395	400	405	410
gat gcc ttc tgg tgg gca gtg gtt aca atg acc acg gta ggt tac ggg			2140
Asp Ala Phe Trp Trp Ala Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr Gly			
415	420	425	
gac atg tac ccc atg act gtg ggg gga aag atc gtg ggc tcc ctg tgt			2188
Asp Met Tyr Pro Met Thr Val Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu Cys			
430	435	440	
gcc atc gct ggg gtc ctc acc att gcc ctg cct gtg ccc gtc atc gtc			2236
Ala Ile Ala Gly Val Leu Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile Val			
445	450	455	
tcc aac ttc aac tac ttc tac cac cgg gag acg gag cag gag gag caa			2284
Ser Asn Phe Asn Tyr Phe Tyr His Arg Glu Thr Glu Gln Glu Glu Gln			
460	465	470	
ggc cag tat acc cac gtc act tgt ggg cag cct gcg ccg gac ctg agg			2332
Gly Gln Tyr Thr His Val Thr Cys Gly Gln Pro Ala Pro Asp Leu Arg			
475	480	485	490
gca act gac aac gga ctt ggc aag cct gac ttc ccc gag gct aac cgg			2380
Ala Thr Asp Asn Gly Leu Gly Lys Pro Asp Phe Pro Glu Ala Asn Arg			
495	500	505	
gaa cgg aga ccc agc tac ctt cct aca cca cat cgg gcc tat gca gag			2428
Glu Arg Arg Pro Ser Tyr Leu Pro Thr Pro His Arg Ala Tyr Ala Glu			
510	515	520	

10

20

30

40

aaa aga atg etc acg gag gtc tga cccatgcagg cagggcctgc aggaggggag 2482
 Lys Arg Met Leu Thr Glu Val *
 525

cactgagcta acagtctctt aggettcctt ctcattttcca ctactcactc tagcttcagt 2542
 tgacttcttg actctctccc ctacacccac tacctggcat ccaggaccaa atacctggac 2602
 tatcaacctt gttgcttaat cccctgcagca ttcaagggtta atccatctaa gtgacatttt 2662
 tgaaattcca gcggtgccac ccaatcatgc ccagcttctg tcatatgaat gagatataca 2722
 tttatatgac agaagctggg catgattggg tggcaccgct ggaatttcaa aaatgtcaag 2782
 gaacagcaaa tgtcaacagg atggaaacca gccctatctg agtcttcgct cctccttag 2842
 tgttcttttg tttgggtcat gtgcgtttcc tagcttcagg ccacttggta actggaagaa 2902
 gctggaggac agaagcagta ctcaacttgc tgttattcca gtgcccgtga acaaccactg 2962
 gtccctctgc agatgacctt tggtagagtc tttatttgca tagcctcaaa atagggtatt 3022
 cgttctaaac ttggatggaa tttagagaata caatcaaact ttaccacttg gaggacacgg 3082
 gggttagtcca ggaccaaaga ggccaatgga tttttcaaag tgtgccccag cacacagagg 3142
 cactgggtgtt cgggtctacat ttagttctcc ccactctgat cccctgactc tccagcttcc 3202
 aggaaggttc cttctcagag ccaaatactc tttgtgcaag tgccttctctg agcagaagaa 3262
 ctggagaaaag ggaaccacag agccaggagg aatgtctgag cagagtcaag caactggctt 3322
 gaccacagtc tgaagcaagg tgccacttaa acagatactg ttttctcaaa ggggcagagg 3382
 aatcgtgttg cagatggcag ccttttctcc ttcatthtcc ccacattttc tctggccctc 3442
 taccttgcctt cctggggagtt tgatttagga ttgctgttga aggcttctctc agggcaaaactc 3502
 cagcttaaaag ccttagacag gtaaaagcac acattggatg gcagcatggg tttcttccca 3562
 ttttatgggc atgaaatatg tggtttagaa taaggaaacaa gcattattcc tttgccaaca 3622
 gcctcactct aagaggcttt tttgctgagt caagcaaaca cttgcctgct ctgccccttg 3682
 gaggtgcatt tgacctgctc tcaactgtaa ggtgacttgg tggcgttccc acttgattta 3742
 gccattttct tccattgtga gaccactgcc atctatccac ctgcccacct ccccttttgt 3802
 ttctcagtaa cattggcatt tgttttttgc ctttgataaa ctgtgatgta ctgttctgag 3862
 atctttttggg tgcagttctg aaactgaaag gactgttaac atgtttttta ttttatatct 3922
 atgctttcag actctttgat gataattttt ttttttaaaa attatctctc gaagagcaac 3982
 ttacgagagg acagccttat gagggtttgc ttgagaggca gtgtggcttc tgtgactgcc 4042
 agctctaaat ctcgatcttg ccataacttt acagggtaac ttgggtccac agtcactctt 4102
 tgtgcctcag tttaccacc cattaatgg gaacattact gtcttccct cctacctca 4162
 tggggaatgt ctgggaagct ggggacattg ctatgcaaat gtgtgaatct tagtcatgga 4222
 tttgattttt ag 4234

<210> 26
 <211> 529
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26
 Met Arg Ser Glu Lys Ser Leu Thr Leu Ala Ala Pro Gly Glu Val Arg
 1 5 10 15
 Gly Pro Glu Gly Glu Gln Gln Asp Ala Gly Asp Phe Pro Glu Ala Gly
 20 25 30
 Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ser Ser Glu Arg Leu Val Ile Asn Ile Ser
 35 40 45
 Gly Leu Arg Phe Glu Thr Gln Leu Arg Thr Leu Ser Leu Phe Pro Asp
 50 55 60
 Thr Leu Leu Gly Asp Pro Gly Arg Arg Val Arg Phe Phe Asp Pro Leu
 65 70 75 80
 Arg Asn Glu Tyr Phe Phe Asp Arg Asn Arg Pro Ser Phe Asp Ala Ile
 85 90 95
 Leu Tyr Tyr Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Leu Arg Arg Pro Val Asn Val
 100 105 110
 Pro Leu Asp Ile Phe Leu Glu Glu Ile Arg Phe Tyr Gln Leu Gly Asp
 115 120 125
 Glu Ala Leu Ala Ala Phe Arg Glu Glu Asp Glu Gly Cys Leu Pro Glu Gly
 130 135 140
 Gly Glu Asp Glu Lys Pro Leu Pro Ser Gln Pro Phe Gln Arg Gln Val

10

20

30

40

145 150 155 160
 Trp Leu Leu Phe Glu Tyr Pro Glu Ser Ser Gly Pro Ala Arg Gly Ile
 165 170 175
 Ala Ile Val Ser Val Leu Val Ile Leu Ile Ser Ile Val Ile Phe Cys
 180 185 190
 Leu Glu Thr Leu Pro Gln Phe Arg Val Asp Gly Arg Gly Gly Asn Asn
 195 200 205
 Gly Gly Val Ser Arg Val Ser Pro Val Ser Arg Gly Ser Gln Glu Glu
 210 215 220
 Glu Glu Asp Glu Asp Asp Ser Tyr Thr Phe His His Gly Ile Thr Pro
 225 230 235 240
 Gly Glu Met Gly Thr Gly Gly Ser Ser Ser Leu Ser Thr Leu Gly Gly
 245 250 255
 Ser Phe Phe Thr Asp Pro Phe Phe Leu Val Glu Thr Leu Cys Ile Val
 260 265 270
 Trp Phe Thr Phe Glu Leu Leu Val Arg Phe Ser Ala Cys Pro Ser Lys
 275 280 285
 Pro Ala Phe Phe Arg Asn Ile Met Asn Ile Ile Asp Leu Val Ala Ile
 290 295 300
 Phe Pro Tyr Phe Ile Thr Leu Gly Thr Glu Leu Val Gln Gln Gln Glu
 305 310 315 320
 Gln Gln Pro Ala Ser Gly Gly Gly Gly Gln Asn Gly Gln Gln Ala Met
 325 330 335
 Ser Leu Ala Ile Leu Arg Val Ile Arg Leu Val Arg Val Phe Arg Ile
 340 345 350
 Phe Lys Leu Ser Arg His Ser Lys Gly Leu Gln Ile Leu Gly Lys Thr
 355 360 365
 Leu Gln Ala Ser Met Arg Glu Leu Gly Leu Leu Ile Phe Phe Leu Phe
 370 375 380
 Ile Gly Val Ile Leu Phe Ser Ser Ala Val Tyr Phe Ala Glu Ala Asp
 385 390 395 400
 Asp Asp Asp Ser Leu Phe Pro Ser Ile Pro Asp Ala Phe Trp Trp Ala
 405 410 415
 Val Val Thr Met Thr Thr Val Gly Tyr Gly Asp Met Tyr Pro Met Thr
 420 425 430
 Val Gly Gly Lys Ile Val Gly Ser Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Leu
 435 440 445
 Thr Ile Ala Leu Pro Val Pro Val Ile Val Ser Asn Phe Asn Tyr Phe
 450 455 460
 Tyr His Arg Glu Thr Glu Gln Glu Glu Gln Gly Gln Tyr Thr His Val
 465 470 475 480
 Thr Cys Gly Gln Pro Ala Pro Asp Leu Arg Ala Thr Asp Asn Gly Leu
 485 490 495
 Gly Lys Pro Asp Phe Pro Glu Ala Asn Arg Glu Arg Arg Pro Ser Tyr
 500 505 510
 Leu Pro Thr Pro His Arg Ala Tyr Ala Glu Lys Arg Met Leu Thr Glu
 515 520 525
 Val

10

20

30

<210> 27
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (268)...(1266)

<400> 27

40

cacgcgtccg ggcctagcag gtgggcaccc ccgcacacat ttgaggcggg gccagatgcc 60
 cacagttcag agcctctttt tgtccctggg attggatccc agggctgggt ggggccaggc 120
 tgtcccatcc cccaacactc ctctccccc gcgaacccgg gcaccagcag gcgtttgcga 180
 gaggagatac gagctggacg cctggccctt cctcccccacc gggtcctagt ccaccgctcc 240
 cggcgccggc tcccgcctc tcccgcct atg tac cga ccg cga gcc cgg gcg gct 294
 Met Tyr Arg Pro Arg Ala Arg Ala Ala
 1 5

ccc gag ggc agg gtc cgg ggc tgc gcg gtg ccc ggc acc gtg ctc ctg 342
 Pro Glu Gly Arg Val Arg Gly Cys Ala Val Pro Gly Thr Val Leu Leu
 10 15 20 25

ctg ctc gcc tac ctg gct tac ctg gcg ctg ggc acc ggc gtg ttc tgg 390
 Leu Leu Ala Tyr Leu Ala Tyr Leu Ala Leu Gly Thr Gly Val Phe Trp
 30 35 40

acg ctg gag ggc cgc gcg gcg cag gac tcc agc cgc agc ttc cag cgc 438
 Thr Leu Glu Gly Arg Ala Ala Gln Asp Ser Ser Arg Ser Phe Gln Arg
 45 50 55

gac aag tgg gag ctg ttg cag aac ttc acg tgt ctg gac cgc ccg gcg 486
 Asp Lys Trp Glu Leu Leu Gln Asn Phe Thr Cys Leu Asp Arg Pro Ala
 60 65 70

ctg gac tgc ctg atc cgg gat gtc gtc caa gca tac aaa aac gga gcc 534
 Leu Asp Ser Leu Ile Arg Asp Val Val Gln Ala Tyr Lys Asn Gly Ala
 75 80 85

agc ctc ctc agc aac acc acc agc atg ggg cgc tgg gag ctc gtg ggc 582
 Ser Leu Leu Ser Asn Thr Thr Ser Met Gly Arg Trp Glu Leu Val Gly
 90 95 100 105

tcc ttc ttc ttt tct gtg tcc acc atc acc acc att ggc tat ggc aac 630
 Ser Phe Phe Phe Ser Val Ser Thr Ile Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asn
 110 115 120

ctg agc ccc aac acg atg gct gcc cgc ctc ttc tgc atc ttc ttt gcc 678
 Leu Ser Pro Asn Thr Met Ala Ala Arg Leu Phe Cys Ile Phe Phe Ala
 125 130 135

ctt gtg ggg atc cca ctc aac ctc gtg gtg ctc aac cga ctg ggg cat 726
 Leu Val Gly Ile Pro Leu Asn Leu Val Val Leu Asn Arg Leu Gly His
 140 145 150

ctc atg cag cag gga gta aac cac tgg gcc agc agg ctg ggg ggc acc 774
 Leu Met Gln Gln Gly Val Asn His Trp Ala Ser Arg Leu Gly Gly Thr
 155 160 165

tgg cag gat cct gac aag gcg cgg tgg ctg gcg ggc tct ggc gcc ctc 822
 Trp Gln Asp Pro Asp Lys Ala Arg Trp Leu Ala Gly Ser Gly Ala Leu
 170 175 180 185

ctc tgc ggc ctc ctg ctc ttc ctg ctg ctg cca ccg ctg ctc ttc tcc 870
 Leu Ser Gly Leu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Pro Pro Leu Leu Phe Ser
 190 195 200

cac atg gag ggc tgg agc tac aca gag ggc ttc tac ttc gcc ttc atc 918
 His Met Glu Gly Trp Ser Tyr Thr Glu Gly Phe Tyr Phe Ala Phe Ile
 205 210 215

10

20

30

40

acc ctc agc acc gtg ggc ttc ggc gac tac gtg att gga atg aac ccc 966
 Thr Leu Ser Thr Val Gly Phe Gly Asp Tyr Val Ile Gly Met Asn Pro
 220 225 230

tcc cag agg tac cca ctg tgg tac aag aac atg gtg tcc ctg tgg atc 1014
 Ser Gln Arg Tyr Pro Leu Trp Tyr Lys Asn Met Val Ser Leu Trp Ile
 235 240 245

ctc ttt ggg atg gca tgg ctg gcc ttg atc atc aaa ctc atc ctc tcc 1062
 Leu Phe Gly Met Ala Trp Leu Ala Leu Ile Ile Lys Leu Ile Leu Ser
 250 255 260 265

cag ctg gag acg cca ggg agg gta tgt tcc tgc tgc cac cac agc tct 1110
 Gln Leu Glu Thr Pro Gly Arg Val Cys Ser Cys Cys His His Ser Ser
 270 275 280

aag gaa gac ttc aag tcc caa agc tgg aga cag gga cct gac cgg gag 1158
 Lys Glu Asp Phe Lys Ser Gln Ser Trp Arg Gln Gly Pro Asp Arg Glu
 285 290 295

cca gag tcc cac tcc cca cag caa gga tgc tat cca gag gga ccc atg 1206
 Pro Glu Ser His Ser Pro Gln Gln Gly Cys Tyr Pro Glu Gly Pro Met
 300 305 310

gga atc ata cag cat ctg gaa cct tct gct cac gct gca ggc tgt ggc 1254
 Gly Ile Ile Gln His Leu Glu Pro Ser Ala His Ala Ala Gly Cys Gly
 315 320 325

aag gac agc tag ttatactcca ttctttgggc gtgcgtcctcg gtagcaagac 1306
 Lys Asp Ser *
 330

10

20

ccctgatttt aagcttttgca catgtccacc caaactaaag actacatttt ccatccaccc 1366
 tagaggctgg gtgcagctat atgattaatt ctgcccataa gggatatacag agacatgtcc 1426
 tgggtgacat gggatgtgac tttcgggtgt cggggcagca tgcctttctc cccacttcc 1486
 ttacttttagc gggctgcaat gccgccgata tgatggctgg gagctctggc agccatacgg 1546
 caccatgaag tagcggcaat gtttgagcgg cacaataaga taggaagagt ctggatctct 1606
 gatgatcaca gagccatcct aacaaacgga atatcacccg acctccttta tgtgagagag 1666
 aaataaacat cttatgtaaa atccccaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1726
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1764

<210> 28
 <211> 332
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 28
 Met Tyr Arg Pro Arg Ala Arg Ala Ala Pro Glu Gly Arg Val Arg Gly
 1 5 10 15
 Cys Ala Val Pro Gly Thr Val Leu Leu Leu Ala Tyr Leu Ala Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Leu Gly Thr Gly Val Phe Trp Thr Leu Glu Gly Arg Ala Ala
 35 40 45
 Gln Asp Ser Ser Arg Ser Phe Gln Arg Asp Lys Trp Glu Leu Leu Gln
 50 55 60
 Asn Phe Thr Cys Leu Asp Arg Pro Ala Leu Asp Ser Leu Ile Arg Asp
 65 70 75 80
 Val Val Gln Ala Tyr Lys Asn Gly Ala Ser Leu Leu Ser Asn Thr Thr
 85 90 95
 Ser Met Gly Arg Trp Glu Leu Val Gly Ser Phe Phe Phe Ser Val Ser
 100 105 110

40

Thr Ile Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Leu Ser Pro Asn Thr Met Ala
 115 120 125
 Ala Arg Leu Phe Cys Ile Phe Phe Ala Leu Val Gly Ile Pro Leu Asn
 130 135 140
 Leu Val Val Leu Asn Arg Leu Gly His Leu Met Gln Gln Gly Val Asn
 145 150 155 160
 His Trp Ala Ser Arg Leu Gly Gly Thr Trp Gln Asp Pro Asp Lys Ala
 165 170 175
 Arg Trp Leu Ala Gly Ser Gly Ala Leu Leu Ser Gly Leu Leu Phe
 180 185 190
 Leu Leu Leu Pro Pro Leu Leu Phe Ser His Met Glu Gly Trp Ser Tyr
 195 200 205
 Thr Glu Gly Phe Tyr Phe Ala Phe Ile Thr Leu Ser Thr Val Gly Phe
 210 215 220
 Gly Asp Tyr Val Ile Gly Met Asn Pro Ser Gln Arg Tyr Pro Leu Trp
 225 230 235 240
 Tyr Lys Asn Met Val Ser Leu Trp Ile Leu Phe Gly Met Ala Trp Leu
 245 250 255
 Ala Leu Ile Ile Lys Leu Ile Leu Ser Gln Leu Glu Thr Pro Gly Arg
 260 265 270
 Val Cys Ser Cys Cys His His Ser Ser Lys Glu Asp Phe Lys Ser Gln
 275 280 285
 Ser Trp Arg Gln Gly Pro Asp Arg Glu Pro Glu Ser His Ser Pro Gln
 290 295 300
 Gln Gly Cys Tyr Pro Glu Gly Pro Met Gly Ile Ile Gln His Leu Glu
 305 310 315 320
 Pro Ser Ala His Ala Ala Gly Cys Gly Lys Asp Ser
 325 330

10

<210> 29
 <211> 3083
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20

<220>
 <221> CDS
 <222> (37)...(3006)

<400> 29
 aattccgggc ccgcccggacc ccgagctgct gggagg atg acc atg gct ggg ggc 54
 Met Thr Met Ala Gly Gly
 1 5
 agg agg gga cta gtg gcc cct caa aac acg ttt ctg gag aat att gtt 102
 Arg Arg Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Glu Asn Ile Val 30
 10 15 20
 cgg cgg tcc aat gat act aat ttt gtg ttg ggg aat gct cag ata gtg 150
 Arg Arg Ser Asn Asp Thr Asn Phe Val Leu Gly Asn Ala Gln Ile Val
 25 30 35
 gac tgg cct att gtg tac agc aat gat gga ttt tgc aag ctg tct ggc 198
 Asp Trp Pro Ile Val Tyr Ser Asn Asp Gly Phe Cys Lys Leu Ser Gly
 40 45 50
 tat cac agg gca gaa gtg atg caa aaa agc agc acc tgc agt ttt atg 246
 Tyr His Arg Ala Glu Val Met Gln Lys Ser Ser Thr Cys Ser Phe Met
 55 60 65 70

30

40

tat ggg gag ctg act gat aaa gac acg att gaa aaa gtg cgg caa aca	294
Tyr Gly Glu Leu Thr Asp Lys Asp Thr Ile Glu Lys Val Arg Gln Thr	
75 80 85	
ttt gag aac tat gag atg aat tcc ttt gaa att ctg atg tac aag aag	342
Phe Glu Asn Tyr Glu Met Asn Ser Phe Glu Ile Leu Met Tyr Lys Lys	
90 95 100	
aac agg aca cct gtg tgg ttc ttt gtg aaa att gct cca att cga aac	390
Asn Arg Thr Pro Val Trp Phe Phe Val Lys Ile Ala Pro Ile Arg Asn	
105 110 115	
gaa cag gat aaa gtg gtt tta ttt ctt tgc act ttc agt gac ata aca	438
Glu Gln Asp Lys Val Val Leu Phe Leu Cys Thr Phe Ser Asp Ile Thr	
120 125 130	
gct ttc aaa cag cca att gag gat gat tca tgt aaa ggc tgg ggg aag	486
Ala Phe Lys Gln Pro Ile Glu Asp Asp Ser Cys Lys Gly Trp Gly Lys	
135 140 145 150	
ttt gct cgg ctg aca aga gca ctg aca agc agc agg ggt gtc ctg cag	534
Phe Ala Arg Leu Thr Arg Ala Leu Thr Ser Ser Arg Gly Val Leu Gln	
155 160 165	
cag ctg gct cca agc gtg caa aaa ggc gag aat gtc cac aag cac tcc	582
Gln Leu Ala Pro Ser Val Gln Lys Gly Glu Asn Val His Lys His Ser	
170 175 180	
cgc ctg gca gag gtc cta cag ctg ggc tca gac atc ctt ccc cag tac	630
Arg Leu Ala Glu Val Leu Gln Leu Gly Ser Asp Ile Leu Pro Gln Tyr	
185 190 195	
aag caa gag gca cca aag act ccc cct cac atc atc tta cat tat tgt	678
Lys Gln Glu Ala Pro Lys Thr Pro Pro His Ile Ile Leu His Tyr Cys	
200 205 210	
gtt ttt aag acc acg tgg gat tgg atc atc ttg atc ttg acc ttc tat	726
Val Phe Lys Thr Thr Trp Asp Trp Ile Ile Leu Ile Leu Thr Phe Tyr	
215 220 225 230	
aca gcc atc ttg gtc cct tat aat gtc tcc ttc aaa acc agg cag aat	774
Thr Ala Ile Leu Val Pro Tyr Asn Val Ser Phe Lys Thr Arg Gln Asn	
235 240 245	
aat gtg gcc tgg ctg gtt gtt gat agc atc gtg gat gtt atc ttt ttg	822
Asn Val Ala Trp Leu Val Val Asp Ser Ile Val Asp Val Ile Phe Leu	
250 255 260	
gtg gac att gtg ctc aat ttt cat acc acc ttt gtt gga cca gca ggg	870
Val Asp Ile Val Leu Asn Phe His Thr Thr Phe Val Gly Pro Ala Gly	
265 270 275	
gag gtg att tct gac ccc aaa ctt atc cgc atg aac tac ctg aag acg	918
Glu Val Ile Ser Asp Pro Lys Leu Ile Arg Met Asn Tyr Leu Lys Thr	
280 285 290	
tgg ttt gtg att gac ctt ctg tcc tgt ttg cca tat gat gtc atc aac	966
Trp Phe Val Ile Asp Leu Leu Ser Cys Leu Pro Tyr Asp Val Ile Asn	
295 300 305 310	

10

20

30

40

gct ttt gag aac gtg gat gag gtt agt gcc ttt atg ggt gat cca ggg 1014
 Ala Phe Glu Asn Val Asp Glu Val Ser Ala Phe Met Gly Asp Pro Gly
 315 320 325

aag att ggt ttt gct gat cag att cca cca cca ctg gag ggg aga gag 1062
 Lys Ile Gly Phe Ala Asp Gln Ile Pro Pro Pro Leu Glu Gly Arg Glu
 330 335 340

agt cag ggc atc agc agc ctg ttc agc tct cta aaa gtt gtc cgg ctg 1110
 Ser Gln Gly Ile Ser Ser Leu Phe Ser Ser Leu Lys Val Val Arg Leu
 345 350 355

ctc cgt ctt ggg cga gtg gcc cgt aag ctg gac cac tac att gaa tat 1158
 Leu Arg Leu Gly Arg Val Ala Arg Lys Leu Asp His Tyr Ile Glu Tyr
 360 365 370

gga gct gct gtg ctg gtc ctg ctg gtg tgt gtg ttt ggg ctg gct gca 1206
 Gly Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Cys Val Phe Gly Leu Ala Ala
 375 380 385 390

cac tgg atg gcc tgc atc tgg tac agc att ggg gac tat gag atc ttt 1254
 His Trp Met Ala Cys Ile Trp Tyr Ser Ile Gly Asp Tyr Glu Ile Phe
 395 400 405

gac gag gac acc aag aca atc cgc aac aac agc tgg ctg tac caa cta 1302
 Asp Glu Asp Thr Lys Thr Ile Arg Asn Asn Ser Trp Leu Tyr Gln Leu
 410 415 420

gcg atg gac att ggc acc cct tac cag ttt aat ggg tct ggc tca ggg 1350
 Ala Met Asp Ile Gly Thr Pro Tyr Gln Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly
 425 430 435

aag tgg gaa ggt ggt ccc agc aag aat tct gtc tac atc tcc tcc ttg 1398
 Lys Trp Glu Gly Gly Pro Ser Lys Asn Ser Val Tyr Ile Ser Ser Leu
 440 445 450

tat ttc aca atg acc agc ctc acc agt gtg ggc ttt ggg aac atc gcc 1446
 Tyr Phe Thr Met Thr Ser Leu Thr Ser Val Gly Phe Gly Asn Ile Ala
 455 460 465 470

cca tcc aca gac att gag aag atc ttt gca gtg gcc atc atg atg att 1494
 Pro Ser Thr Asp Ile Glu Lys Ile Phe Ala Val Ala Ile Met Met Ile
 475 480 485

ggc tca ctt ctc tat gcc acc atc ttc ggg aat gtg acg act att ttc 1542
 Gly Ser Leu Leu Tyr Ala Thr Ile Phe Gly Asn Val Thr Thr Ile Phe
 490 495 500

caa cag atg tat gcc aac acc aac aga tac cat gag atg ctc aac agt 1590
 Gln Gln Met Tyr Ala Asn Thr Asn Arg Tyr His Glu Met Leu Asn Ser
 505 510 515

gtt cgg gac ttc ctg aag ctc tac cag gtg cca aaa gga ttg agt gag 1638
 Val Arg Asp Phe Leu Lys Leu Tyr Gln Val Pro Lys Gly Leu Ser Glu
 520 525 530

cga gta atg gat tat att gtg tcc act tgg tcc atg tcc aga ggc att 1686
 Arg Val Met Asp Tyr Ile Val Ser Thr Trp Ser Met Ser Arg Gly Ile
 535 540 545 550

gac aca gag aag gtc ctg cag atc tgc ccc aag gac atg aga gcc gac 1734

10

20

30

40

Asp Thr Glu Lys Val Leu Gln Ile Cys Pro Lys Asp Met Arg Ala Asp	555	560	565	
atc tgc gtg cac ctg aac cgc aag gtg ttc aag gag cac ccg gcc ttc				1782
Ile Cys Val His Leu Asn Arg Lys Val Phe Lys Glu His Pro Ala Phe	570	575	580	
cgg ctg gcc agt gat ggc tgc ctc cgg gca ctg gcc atg gag ttc cag				1830
Arg Leu Ala Ser Asp Gly Cys Leu Arg Ala Leu Ala Met Glu Phe Gln	585	590	595	
acg gtg cac tgt gcc cca ggg gac ctc atc tac cat gca gga gag agc				1878
Thr Val His Cys Ala Pro Gly Asp Leu Ile Tyr His Ala Gly Glu Ser	600	605	610	
gtt gac agc ctc tgc ttt gtg gtt tct ggc tcc ctg gag gtg atc caa				1926
Val Asp Ser Leu Cys Phe Val Val Ser Gly Ser Leu Glu Val Ile Gln	615	620	625	630
gat gat gag gtg gtg gcc att cta gga aaa gga gac gtg ttt gga gat				1974
Asp Asp Glu Val Val Ala Ile Leu Gly Lys Gly Asp Val Phe Gly Asp	635	640	645	
gtg ttc tgg aag gaa gcc acc ctt gcc cag tcc tgt gcc aat gtt agg				2022
Val Phe Trp Lys Glu Ala Thr Leu Ala Gln Ser Cys Ala Asn Val Arg	650	655	660	
gcc ttg acc tac tgt gat ctg cat gtg atc aag cgg gat gcc ctg cag				2070
Ala Leu Thr Tyr Cys Asp Leu His Val Ile Lys Arg Asp Ala Leu Gln	665	670	675	
aaa gtg ctg gaa ttc tac acg gcc ttc tcc cat tcc ttc tcc cgg aac				2118
Lys Val Leu Glu Phe Tyr Thr Ala Phe Ser His Ser Phe Ser Arg Asn	680	685	690	
ctg att ctg acg tac aac ttg agg aag agg att gtg ttc cgg aag atc				2166
Leu Ile Leu Thr Tyr Asn Leu Arg Lys Arg Ile Val Phe Arg Lys Ile	695	700	705	710
agc gat gtg aaa cgt gaa gag gaa gaa cgc atg aaa cga aag aat gag				2214
Ser Asp Val Lys Arg Glu Glu Glu Glu Arg Met Lys Arg Lys Asn Glu	715	720	725	
gcc ccc ctg atc ttg ccc ccg gac cac cct gtc cgg cgc ctc ttc cag				2262
Ala Pro Leu Ile Leu Pro Pro Asp His Pro Val Arg Arg Leu Phe Gln	730	735	740	
aga ttc cga cag cag aaa gag gcc agg ctg gca gct gag aga ggg ggc				2310
Arg Phe Arg Gln Gln Lys Glu Ala Arg Leu Ala Ala Glu Arg Gly Gly	745	750	755	
cgg gac ctg gat gac cta gat gtg gag aag ggc aat gtc ctt aca gag				2358
Arg Asp Leu Asp Asp Leu Asp Val Glu Lys Gly Asn Val Leu Thr Glu	760	765	770	
cat gcc tcc gcc aac cac agc ctc gtg aag gcc agc gtg gtc acc gtg				2406
His Ala Ser Ala Asn His Ser Leu Val Lys Ala Ser Val Val Thr Val	775	780	785	790
cgt gag agt cct gcc acg ccc gta tcc ttc cag gca gcc tcc acc tcc				2454
Arg Glu Ser Pro Ala Thr Pro Val Ser Phe Gln Ala Ala Ser Thr Ser				

10

20

30

40

795 800 805

ggg gtg cca gac cac gca aag cta cag gcg cca ggg tcc gag tgc ctg 2502
 Gly Val Pro Asp His Ala Lys Leu Gln Ala Pro Gly Ser Glu Cys Leu
 810 815 820

ggc ccc aag ggg ggc ggg ggc gat tgt gcc aag cgc aaa agc tgg gcc 2550
 Gly Pro Lys Gly Gly Gly Gly Asp Cys Ala Lys Arg Lys Ser Trp Ala
 825 830 835

cgc ttc aaa gat gct tgc ggg aag agt gag gac tgg aac aag gtg tcc 2598
 Arg Phe Lys Asp Ala Cys Gly Lys Ser Glu Asp Trp Asn Lys Val Ser
 840 845 850

aag gct gag tgc atg gag aca ctt ccc gag agg aca aaa gcg tca ggc 2646
 Lys Ala Glu Ser Met Glu Thr Leu Pro Glu Arg Thr Lys Ala Ser Gly
 855 860 865 870

gag gcc aca ctg aag aag aca gac tcg tgt gac agt ggc atc acc aag 2694
 Glu Ala Thr Leu Lys Lys Thr Asp Ser Cys Asp Ser Gly Ile Thr Lys
 875 880 885

agc gac ttg cgc ctg gac aac gtg ggt gag gcc agg agt ccc cag gat 2742
 Ser Asp Leu Arg Leu Asp Asn Val Gly Glu Ala Arg Ser Pro Gln Asp
 890 895 900

cgg agt ccc atc ctg gca gag gtc aag cat tcg ttc tac ccc atc cct 2790
 Arg Ser Pro Ile Leu Ala Glu Val Lys His Ser Phe Tyr Pro Ile Pro
 905 910 915

gag cag acg ctg cag gcc aca gtc ctg gag gtg agg cac gag ctg aag 2838
 Glu Gln Thr Leu Gln Ala Thr Val Leu Glu Val Arg His Glu Leu Lys
 920 925 930

gag gac atc aag gcc tta aac gcc aaa atg acc aat att gag aaa cag 2886
 Glu Asp Ile Lys Ala Leu Asn Ala Lys Met Thr Asn Ile Glu Lys Gln
 935 940 945 950

ctc tct gag ata ctc agg ata tta act tcc aga aga tcc tct cag tct 2934
 Leu Ser Glu Ile Leu Arg Ile Leu Thr Ser Arg Arg Ser Ser Gln Ser
 955 960 965

cct cag gag ttg ttt gaa ata tcg agg cca cag tcc cca gaa tca gag 2982
 Pro Gln Glu Leu Phe Glu Ile Ser Arg Pro Gln Ser Pro Glu Ser Glu
 970 975 980

aga gac att ttt gga gcc agc tga gaggtctatt taataaaaaaa gtcagagaca 3036
 Arg Asp Ile Phe Gly Ala Ser *

985

gatacctcca accctgccgt caccaccacc cctaccaccc ggaattc

3083

<210> 30

<211> 989

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Thr Met Ala Gly Gly Arg Arg Gly Leu Val Ala Pro Gln Asn Thr
 1 5 10 15

10

20

30

40

Phe Leu Glu Asn Ile Val Arg Arg Ser Asn Asp Thr Asn Phe Val Leu
 20 25 30
 Gly Asn Ala Gln Ile Val Asp Trp Pro Ile Val Tyr Ser Asn Asp Gly
 35 40 45
 Phe Cys Lys Leu Ser Gly Tyr His Arg Ala Glu Val Met Gln Lys Ser
 50 55 60
 Ser Thr Cys Ser Phe Met Tyr Gly Glu Leu Thr Asp Lys Asp Thr Ile
 65 70 75 80
 Glu Lys Val Arg Gln Thr Phe Glu Asn Tyr Glu Met Asn Ser Phe Glu
 85 90 95
 Ile Leu Met Tyr Lys Lys Asn Arg Thr Pro Val Trp Phe Phe Val Lys
 100 105 110
 Ile Ala Pro Ile Arg Asn Glu Gln Asp Lys Val Val Leu Phe Leu Cys
 115 120 125
 Thr Phe Ser Asp Ile Thr Ala Phe Lys Gln Pro Ile Glu Asp Asp Ser
 130 135 140
 Cys Lys Gly Trp Gly Lys Phe Ala Arg Leu Thr Arg Ala Leu Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Arg Gly Val Leu Gln Gln Leu Ala Pro Ser Val Gln Lys Gly Glu
 165 170 175
 Asn Val His Lys His Ser Arg Leu Ala Glu Val Leu Gln Leu Gly Ser
 180 185 190
 Asp Ile Leu Pro Gln Tyr Lys Gln Glu Ala Pro Lys Thr Pro Pro His
 195 200 205
 Ile Ile Leu His Tyr Cys Val Phe Lys Thr Thr Trp Asp Trp Ile Ile
 210 215 220
 Leu Ile Leu Thr Phe Tyr Thr Ala Ile Leu Val Pro Tyr Asn Val Ser
 225 230 235 240
 Phe Lys Thr Arg Gln Asn Asn Val Ala Trp Leu Val Val Asp Ser Ile
 245 250 255
 Val Asp Val Ile Phe Leu Val Asp Ile Val Leu Asn Phe His Thr Thr
 260 265 270
 Phe Val Gly Pro Ala Gly Glu Val Ile Ser Asp Pro Lys Leu Ile Arg
 275 280 285
 Met Asn Tyr Leu Lys Thr Trp Phe Val Ile Asp Leu Leu Ser Cys Leu
 290 295 300
 Pro Tyr Asp Val Ile Asn Ala Phe Glu Asn Val Asp Glu Val Ser Ala
 305 310 315 320
 Phe Met Gly Asp Pro Gly Lys Ile Gly Phe Ala Asp Gln Ile Pro Pro
 325 330 335
 Pro Leu Glu Gly Arg Glu Ser Gln Gly Ile Ser Ser Leu Phe Ser Ser
 340 345 350
 Leu Lys Val Val Arg Leu Leu Arg Leu Gly Arg Val Ala Arg Lys Leu
 355 360 365
 Asp His Tyr Ile Glu Tyr Gly Ala Ala Val Leu Val Leu Leu Val Cys
 370 375 380
 Val Phe Gly Leu Ala Ala His Trp Met Ala Cys Ile Trp Tyr Ser Ile
 385 390 395 400
 Gly Asp Tyr Glu Ile Phe Asp Glu Asp Thr Lys Thr Ile Arg Asn Asn
 405 410 415
 Ser Trp Leu Tyr Gln Leu Ala Met Asp Ile Gly Thr Pro Tyr Gln Phe
 420 425 430
 Asn Gly Ser Gly Ser Gly Lys Trp Glu Gly Gly Pro Ser Lys Asn Ser
 435 440 445
 Val Tyr Ile Ser Ser Leu Tyr Phe Thr Met Thr Ser Leu Thr Ser Val
 450 455 460
 Gly Phe Gly Asn Ile Ala Pro Ser Thr Asp Ile Glu Lys Ile Phe Ala
 465 470 475 480
 Val Ala Ile Met Met Ile Gly Ser Leu Leu Tyr Ala Thr Ile Phe Gly
 485 490 495
 Asn Val Thr Thr Ile Phe Gln Gln Met Tyr Ala Asn Thr Asn Arg Tyr

10

20

30

40

	500		505		510
His Glu Met Leu Asn Ser Val	Arg Asp Phe Leu Lys Leu Tyr Gln Val				
515	520	525			
Pro Lys Gly Leu Ser Glu Arg Val Met Asp Tyr Ile Val Ser Thr Trp					
530	535	540			
Ser Met Ser Arg Gly Ile Asp Thr Glu Lys Val Leu Gln Ile Cys Pro					
545	550	555			560
Lys Asp Met Arg Ala Asp Ile Cys Val His Leu Asn Arg Lys Val Phe					
565	570	575			
Lys Glu His Pro Ala Phe Arg Leu Ala Ser Asp Gly Cys Leu Arg Ala					
580	585	590			
Leu Ala Met Glu Phe Gln Thr Val His Cys Ala Pro Gly Asp Leu Ile					
595	600	605			
Tyr His Ala Gly Glu Ser Val Asp Ser Leu Cys Phe Val Val Ser Gly					
610	615	620			
Ser Leu Glu Val Ile Gln Asp Asp Glu Val Val Ala Ile Leu Gly Lys					
625	630	635			640
Gly Asp Val Phe Gly Asp Val Phe Trp Lys Glu Ala Thr Leu Ala Gln					
645	650	655			
Ser Cys Ala Asn Val Arg Ala Leu Thr Tyr Cys Asp Leu His Val Ile					
660	665	670			
Lys Arg Asp Ala Leu Gln Lys Val Leu Glu Phe Tyr Thr Ala Phe Ser					
675	680	685			
His Ser Phe Ser Arg Asn Leu Ile Leu Thr Tyr Asn Leu Arg Lys Arg					
690	695	700			
Ile Val Phe Arg Lys Ile Ser Asp Val Lys Arg Glu Glu Glu Glu Arg					
705	710	715			720
Met Lys Arg Lys Asn Glu Ala Pro Leu Ile Leu Pro Pro Asp His Pro					
725	730	735			
Val Arg Arg Leu Phe Gln Arg Phe Arg Gln Gln Lys Glu Ala Arg Leu					
740	745	750			
Ala Ala Glu Arg Gly Gly Arg Asp Leu Asp Asp Leu Asp Val Glu Lys					
755	760	765			
Gly Asn Val Leu Thr Glu His Ala Ser Ala Asn His Ser Leu Val Lys					
770	775	780			
Ala Ser Val Val Thr Val Arg Glu Ser Pro Ala Thr Pro Val Ser Phe					
785	790	795			800
Gln Ala Ala Ser Thr Ser Gly Val Pro Asp His Ala Lys Leu Gln Ala					
805	810	815			
Pro Gly Ser Glu Cys Leu Gly Pro Lys Gly Gly Gly Gly Asp Cys Ala					
820	825	830			
Lys Arg Lys Ser Trp Ala Arg Phe Lys Asp Ala Cys Gly Lys Ser Glu					
835	840	845			
Asp Trp Asn Lys Val Ser Lys Ala Glu Ser Met Glu Thr Leu Pro Glu					
850	855	860			
Arg Thr Lys Ala Ser Gly Glu Ala Thr Leu Lys Lys Thr Asp Ser Cys					
865	870	875			880
Asp Ser Gly Ile Thr Lys Ser Asp Leu Arg Leu Asp Asn Val Gly Glu					
885	890	895			
Ala Arg Ser Pro Gln Asp Arg Ser Pro Ile Leu Ala Glu Val Lys His					
900	905	910			
Ser Phe Tyr Pro Ile Pro Glu Gln Thr Leu Gln Ala Thr Val Leu Glu					
915	920	925			
Val Arg His Glu Leu Lys Glu Asp Ile Lys Ala Leu Asn Ala Lys Met					
930	935	940			
Thr Asn Ile Glu Lys Gln Leu Ser Glu Ile Leu Arg Ile Leu Thr Ser					
945	950	955			960
Arg Arg Ser Ser Gln Ser Pro Gln Glu Leu Phe Glu Ile Ser Arg Pro					
965	970	975			
Gln Ser Pro Glu Ser Glu Arg Asp Ile Phe Gly Ala Ser					
980	985				

10

20

30

40

<210> 31
 <211> 2598
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (652)...(1923)

<400> 31
 aaagctaaat agccatacag cagctctgac aatgtttgtgc tggatatgtgc agtttgcttt 60
 caaggtgcag atgtaaggat ttaaaaaaat aataatttgg caccataataa atatgagtag 120
 cattcattga atctgcggat ttcatgacgt ctctctgogt ggtccaccac ttttctccta 180
 accggggatt ttttttttct ttctgccact cttatctttc cccacttcat tccaccagat 240
 ctccctcccc cgtccctgcc caaacgcgcg cccctccgcc cctcccttgg gccagcgcc 300
 cagccctgct ctccgcgctc ggccagaggg agccagtcgc gagacggccg cacctggctg 360
 gagaggctgg gcgggaggag ggggtggagac ccgggagcgc cgggaagccg gacctggagc 420
 cggagcagcc gcgagcagaa tggagtctcc taacagcctc tcgggtgctga tgtgaaattt 480
 gaccatctga ttccagtttt ttctttttcc ttttctttt tgcatttctc tccctcgcca 540
 tccgtcgtgt agtgaattgt tcagtcctgc tccgtttcaa gagaggagat catgattgag 600
 tgaagccacc ccgtccgcag ccaggaaaag cacaagaag aaactgcaac a atg gcc 657
 Met Ala
 1

aag ctg aca gaa tcc atg act aac gtc ctg gag ggc gac tcc atg gat 705
 Lys Leu Thr Glu Ser Met Thr Asn Val Leu Glu Gly Asp Ser Met Asp
 5 10 15

cag gac gtc gaa agc cca gtg gcc att cac cag cca aag ttg cct aag 753
 Gln Asp Val Glu Ser Pro Val Ala Ile His Gln Pro Lys Leu Pro Lys
 20 25 30

cag gcc agg gat gac ctg cca aga cac atc agc cga gat cgg acc aaa 801
 Gln Ala Arg Asp Asp Leu Pro Arg His Ile Ser Arg Asp Arg Thr Lys
 35 40 45 50

agg aaa atc cag agg tac gtg agg aaa gac gga aag tgc aat gtt cat 849
 Arg Lys Ile Gln Arg Tyr Val Arg Lys Asp Gly Lys Cys Asn Val His
 55 60 65

cac ggc aac gtg agg gag acc tat cgc tac ctg acc gat atc ttc acc 897
 His Gly Asn Val Arg Glu Thr Tyr Arg Tyr Leu Thr Asp Ile Phe Thr
 70 75 80

aca tta gtg gac ctg aag tgg aga ttc aac cta ttg att ttt gtc atg 945
 Thr Leu Val Asp Leu Lys Trp Arg Phe Asn Leu Leu Ile Phe Val Met
 85 90 95

gtt tac aca gtg acc tgg ctg ttt ttt gga atg atc tgg tgg ttg atc 993
 Val Tyr Thr Val Thr Trp Leu Phe Phe Gly Met Ile Trp Trp Leu Ile
 100 105 110

gca tac ata cgg gga gac atg gac cac ata gag gac ccc tcc tgg act 1041
 Ala Tyr Ile Arg Gly Asp Met Asp His Ile Glu Asp Pro Ser Trp Thr
 115 120 125 130

cct tgt gtt acc aac ctg aac ggg ttc gtc tct gct ttt tta ttc tca 1089
 Pro Cys Val Thr Asn Leu Asn Gly Phe Val Ser Ala Phe Leu Phe Ser
 135 140 145

10

20

30

40

ata gag aca gaa acc acc att ggt tat ggc tac cgg gtc atc aca gat 1137
 Ile Glu Thr Glu Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Tyr Arg Val Ile Thr Asp
 150 155 160

aaa tgc ccg gag gga att att ctt ctc tta atc caa tct gtg ttg ggg 1185
 Lys Cys Pro Glu Gly Ile Ile Leu Leu Leu Ile Gln Ser Val Leu Gly
 165 170 175

tcc att gtc aat gca ttc atg gtg gga tgc atg ttt gta aaa atc tct 1233
 Ser Ile Val Asn Ala Phe Met Val Gly Cys Met Phe Val Lys Ile Ser
 180 185 190

caa ccc aag aag agg gca gag acc ctg gtc ttt tcc acc cat gca gtg 1281
 Gln Pro Lys Lys Arg Ala Glu Thr Leu Val Phe Ser Thr His Ala Val
 195 200 205 210

atc tcc atg cgg gat ggg aaa ctg tgc ctg atg ttc cgg gta ggg gac 1329
 Ile Ser Met Arg Asp Gly Lys Leu Cys Leu Met Phe Arg Val Gly Asp
 215 220 225

ctt agg aat tcc cac att gtg gag gct tcc atc aga gcc aag ttg atc 1377
 Leu Arg Asn Ser His Ile Val Glu Ala Ser Ile Arg Ala Lys Leu Ile
 230 235 240

aaa tcc aaa cag acc tcg gag ggg gag ttc atc ccg ttg aac cag acg 1425
 Lys Ser Lys Gln Thr Ser Glu Gly Glu Phe Ile Pro Leu Asn Gln Thr
 245 250 255

gat atc aac gta ggg tat tac acg ggg gat gac cgt ctg ttt ctg gtg 1473
 Asp Ile Asn Val Gly Tyr Tyr Thr Gly Asp Asp Arg Leu Phe Leu Val
 260 265 270

tca ccg ctg atc att agc cat gaa att aac caa cag agt cct ttc tgg 1521
 Ser Pro Leu Ile Ile Ser His Glu Ile Asn Gln Gln Ser Pro Phe Trp
 275 280 285 290

gag atc tcc aaa gcc cag ctg ccc aaa gag gaa ctg gaa att gtg gtc 1569
 Glu Ile Ser Lys Ala Gln Leu Pro Lys Glu Glu Leu Glu Ile Val Val
 295 300 305

atc cta gaa gga atg gtg gaa gcc aca ggg atg aca tgc caa gct cga 1617
 Ile Leu Glu Gly Met Val Glu Ala Thr Gly Met Thr Cys Gln Ala Arg
 310 315 320

agc tcc tac atc acc agt gag atc ctg tgg ggt tac cgg ttc aca cct 1665
 Ser Ser Tyr Ile Thr Ser Glu Ile Leu Trp Gly Tyr Arg Phe Thr Pro
 325 330 335

gtc ctg acc ctg gag gat ggg ttc tac gaa gtt gac tac aac agc ttc 1713
 Val Leu Thr Leu Glu Asp Gly Phe Tyr Glu Val Asp Tyr Asn Ser Phe
 340 345 350

cat gag acc tat gag acc agc acc cca tcc ctt agt gcc aaa gag ctg 1761
 His Glu Thr Tyr Glu Thr Ser Thr Pro Ser Leu Ser Ala Lys Glu Leu
 355 360 365 370

gcc gag tta gcc agc agg gca gag ctg ccc ctg agt tgg tct gta tcc 1809
 Ala Glu Leu Ala Ser Arg Ala Glu Leu Pro Leu Ser Trp Ser Val Ser
 375 380 385

10

20

30

40

agc aaa ctc aac caa cat gca gaa ctg gag act gaa gag gaa gaa aag 1857
 Ser Lys Leu Asn Gln His Ala Glu Leu Glu Thr Glu Glu Glu Glu Lys
 390 395 400

aac ctc gaa gag caa aca gaa aga aat ggt gat gtg gca aac ctg gag 1905
 Asn Leu Glu Glu Gln Thr Glu Arg Asn Gly Asp Val Ala Asn Leu Glu
 405 410 415

aat gaa tcc aaa gtt tag tgccttagct gggcaaacc ttctcttctc 1953
 Asn Glu Ser Lys Val *
 420

cccccaacac aatcttttct tgtctctcat tctcttttct tttctgtctc tcttgctttg 2013
 tctttttattt gttttattt aattttttaca tgaccagaaa acaaattcttc aaggtgtaaa 2073
 atatctacct gccctctctc agttattcag attgacaagg tagacatgga tttgatgaaa 2133
 gtgcaaagtg ccttcatttg tggccaagc ctggtctctc cccaaaatac tacacatcca 2193
 actcctggag atttcagtta cttacctgca tgtgtgtgtac aataccagat cactcaaaaa 2253
 ggtgtgtcaa agattttacc tgggatatga caagcaaggt ttctggtgcc tattttattca 2313
 ttcagtgaga cacagagtgg agccctcagt tttatggatc ccaattcatt tcatctacta 2373
 caggggtgagg tgcctgcccc catgtgggtg tggcagttac agggcccagg tgagctgaag 2433
 acaaacaccat gtacatatat atgccttatg taattatttt ctttttgtaa ttagtaataa 2493
 aaccagcat gtacaaaagt accatagcac agcactgcta aatactgtac atagatgtat 2553
 cattaatgta ggtttagata tataacttta gaaataagaa gcaaa 2598

<210> 32
 <211> 423
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Met Ala Lys Leu Thr Glu Ser Met Thr Asn Val Leu Glu Gly Asp Ser
 1 10 15
 Met Asp Gln Asp Val Glu Ser Pro Val Ala Ile His Gln Pro Lys Leu
 20 25 30
 Pro Lys Gln Ala Arg Asp Asp Leu Pro Arg His Ile Ser Arg Asp Arg
 35 40 45
 Thr Lys Arg Lys Ile Gln Arg Tyr Val Arg Lys Asp Gly Lys Cys Asn
 50 55 60
 Val His His Gly Asn Val Arg Glu Thr Tyr Arg Tyr Leu Thr Asp Ile
 65 70 75 80
 Phe Thr Thr Leu Val Asp Leu Lys Trp Arg Phe Asn Leu Leu Ile Phe
 85 90 95
 Val Met Val Tyr Thr Val Thr Trp Leu Phe Phe Gly Met Ile Trp Trp
 100 105 110
 Leu Ile Ala Tyr Ile Arg Gly Asp Met Asp His Ile Glu Asp Pro Ser
 115 120 125
 Trp Thr Pro Cys Val Thr Asn Leu Asn Gly Phe Val Ser Ala Phe Leu
 130 135 140
 Phe Ser Ile Glu Thr Glu Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Tyr Arg Val Ile
 145 150 155 160
 Thr Asp Lys Cys Pro Glu Gly Ile Ile Leu Leu Leu Ile Gln Ser Val
 165 170 175
 Leu Gly Ser Ile Val Asn Ala Phe Met Val Gly Cys Met Phe Val Lys
 180 185 190
 Ile Ser Gln Pro Lys Lys Arg Ala Glu Thr Leu Val Phe Ser Thr His
 195 200 205
 Ala Val Ile Ser Met Arg Asp Gly Lys Leu Cys Leu Met Phe Arg Val
 210 215 220
 Gly Asp Leu Arg Asn Ser His Ile Val Glu Ala Ser Ile Arg Ala Lys
 225 230 235 240

10

20

30

40

10

20

30

40

Ala Arg Phe Tyr Arg Asn Gly Asp Arg Tyr Phe Lys Gly Leu Val Phe
75 80 85

gcc atc tcc agc gac cgc ttc cgg tcc ttc gat gcg ctc ctc ata gag 522
Ala Ile Ser Ser Asp Arg Phe Arg Ser Phe Asp Ala Leu Leu Ile Glu

90 95 100 105

ctc acc cgc tcc ctg tgg gac aac gtg aac ctg ccc cag ggt gtc cgc 570
Leu Thr Arg Ser Leu Ser Asp Asn Val Asn Leu Pro Gln Gly Val Arg
110 115 120

act atc tac acc atc gac ggc agc cgg aag gtc acc agc ctg gac gag 618
Thr Ile Tyr Thr Ile Asp Gly Ser Arg Lys Val Thr Ser Leu Asp Glu
125 130 135

ctg ctg gaa ggt gag agt tac gtg tgt gca tcc aat gaa cca ttt cgt 666
Leu Leu Glu Gly Glu Ser Tyr Val Cys Ala Ser Asn Glu Pro Phe Arg
140 145 150

aaa gtc gat tac acc aaa aat att aat cca aac tgg tct gtg aac atc 714
Lys Val Asp Tyr Thr Lys Asn Ile Asn Pro Asn Trp Ser Val Asn Ile
155 160 165

aag ggt ggg aca tcc cga gcg ctg gct gct gcc tcc tct gtg aaa agt 762
Lys Gly Gly Thr Ser Arg Ala Leu Ala Ala Ala Ser Ser Val Lys Ser
170 175 180 185

gaa gta aaa gaa agt aaa gat ttc atc aaa ccc aag tta gtg act gtg 810
Glu Val Lys Glu Ser Lys Asp Phe Ile Lys Pro Lys Leu Val Thr Val
190 195 200

att cga agt gga gtg aag cct aga aaa gcc gtg cgg atc ctt ctg aat 858
Ile Arg Ser Gly Val Lys Pro Arg Lys Ala Val Arg Ile Leu Leu Asn
205 210 215

aaa aag act gct cat tcc ttt gaa caa gtc tta aca gat atc acc gaa 906
Lys Lys Thr Ala His Ser Phe Glu Gln Val Leu Thr Asp Ile Thr Glu
220 225 230

gcc att aaa cta gac tca gga gtc gtc aag agg ctc tgc acc ctg gat 954
Ala Ile Lys Leu Asp Ser Gly Val Val Lys Arg Leu Cys Thr Leu Asp
235 240 245

gga aag cag gtt act tgt ctg caa gac ttt ttt ggt gat gac gat gtt 1002
Gly Lys Gln Val Thr Cys Leu Gln Asp Phe Phe Gly Asp Asp Asp Val
250 255 260 265

ttt att gca tgt gga cca gaa aaa ttt cgt tat gcc caa gat gac ttt 1050
Phe Ile Ala Cys Gly Pro Glu Lys Phe Arg Tyr Ala Gln Asp Asp Phe
270 275 280

gtc ctg gat cat agt gaa tgt cgt gtc ctg aag tca tct tat tct cga 1098
Val Leu Asp His Ser Glu Cys Arg Val Leu Lys Ser Ser Tyr Ser Arg
285 290 295

tcc tca gct gtt aag tat tct gga tcc aaa agc cct ggg ccc tct cga 1146
Ser Ser Ala Val Lys Tyr Ser Gly Ser Lys Ser Pro Gly Pro Ser Arg
300 305 310

cgc agc aaa tca cca gct tca gtt aat gga act ccc agc agc caa ctt 1194

10

20

30

40

Arg	Ser	Lys	Ser	Pro	Ala	Ser	Val	Asn	Gly	Thr	Pro	Ser	Ser	Gln	Leu	
315						320					325					
tct	act	cct	aaa	tct	acg	aaa	tcc	tcc	agt	tcc	tct	cca	act	agt	cca	1242
Ser	Thr	Pro	Lys	Ser	Thr	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Pro	Thr	Ser	Pro	
330					335					340					345	
gga	agt	ttc	aga	gga	tta	aag	cag	att	tct	gct	cat	ggc	aga	tct	tct	1290
Gly	Ser	Phe	Arg	Gly	Leu	Lys	Gln	Ile	Ser	Ala	His	Gly	Arg	Ser	Ser	
				350					355					360		
tcc	aat	gta	acc	ggg	gga	cct	gag	ctt	gac	cgt	tgc	ata	agt	cct	gaa	1338
Ser	Asn	Val	Thr	Gly	Gly	Pro	Glu	Leu	Asp	Arg	Cys	Ile	Ser	Pro	Glu	
			365					370					375			
ggg	gtg	aat	gga	aac	aga	tgc	tct	gaa	tca	tca	act	ctt	ctt	gag	aaa	1386
Gly	Val	Asn	Gly	Asn	Arg	Cys	Ser	Glu	Ser	Ser	Thr	Leu	Leu	Glu	Lys	
	380						385					390				
tac	aaa	att	gga	aag	gtc	att	ggg	gat	ggc	aat	ttt	gca	gta	gtc	aaa	1434
Tyr	Lys	Ile	Gly	Lys	Val	Ile	Gly	Asp	Gly	Asn	Phe	Ala	Val	Val	Lys	
	395				400					405						
gag	tgt	ata	gac	agg	tcc	act	gga	aag	gag	ttt	gcc	cta	aag	att	ata	1482
Glu	Cys	Ile	Asp	Arg	Ser	Thr	Gly	Lys	Glu	Phe	Ala	Leu	Lys	Ile	Ile	
410				415					420					425		
gac	aaa	gcc	aaa	tgt	tgt	gga	aag	gaa	cac	ctg	att	gag	aat	gaa	gtg	1530
Asp	Lys	Ala	Lys	Cys	Cys	Gly	Lys	Glu	His	Leu	Ile	Glu	Asn	Glu	Val	
			430					435					440			
tca	ata	ctg	cgc	cga	gtg	aaa	cat	ccc	aat	atc	att	atg	ctg	gtc	gag	1578
Ser	Ile	Leu	Arg	Arg	Val	Lys	His	Pro	Asn	Ile	Ile	Met	Leu	Val	Glu	
			445					450					455			
gag	atg	gaa	aca	gca	act	gag	ctc	ttt	ctg	gtg	atg	gaa	ttg	gtc	aaa	1626
Glu	Met	Glu	Thr	Ala	Thr	Glu	Leu	Phe	Leu	Val	Met	Glu	Leu	Val	Lys	
	460					465					470					
ggg	gga	gat	ctc	ttt	gat	gca	att	act	tgc	tgc	acc	aag	tac	act	gag	1674
Gly	Gly	Asp	Leu	Phe	Asp	Ala	Ile	Thr	Ser	Ser	Thr	Lys	Tyr	Thr	Glu	
	475				480						485					
aga	gat	ggc	agt	gcc	atg	gtg	tac	aac	tta	gcc	aat	gcc	ctc	agg	tat	1722
Arg	Asp	Gly	Ser	Ala	Met	Val	Tyr	Asn	Leu	Ala	Asn	Ala	Leu	Arg	Tyr	
490				495					500					505		
ctc	cat	ggc	ctc	agc	atc	gtg	cac	aga	gac	atc	aaa	cca	gag	aat	ctc	1770
Leu	His	Gly	Leu	Ser	Ile	Val	His	Arg	Asp	Ile	Lys	Pro	Glu	Asn	Leu	
			510					515					520			
ttg	gtg	tgt	gaa	tat	cct	gat	gga	acc	aag	tct	ttg	aaa	ctg	gga	gac	1818
Leu	Val	Cys	Glu	Tyr	Pro	Asp	Gly	Thr	Lys	Ser	Leu	Lys	Leu	Gly	Asp	
		525					530						535			
ttt	ggg	ctt	gcg	act	gtg	gta	gaa	ggc	cct	tta	tac	aca	gtc	tgt	ggc	1866
Phe	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	Val	Glu	Gly	Pro	Leu	Tyr	Thr	Val	Cys	Gly	
	540						545					550				
aca	ccc	act	tat	gtg	gct	cca	gaa	atc	att	gct	gaa	act	ggc	tat	ggc	1914
Thr	Pro	Thr	Tyr	Val	Ala	Pro	Glu	Ile	Ile	Ala	Glu	Thr	Gly	Tyr	Gly	

10

20

30

40

555	560	565	
ctg aag gtg gac att tgg gca gct ggt gtg atc aca tac ata ctt ctc			1962
Leu Lys Val Asp Ile Trp Ala Ala Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu			
570	575	580	585
tgt gga ttc cca cca ttc cga agt gag aac aat ctc cag gaa gat ctc			2010
Cys Gly Phe Pro Pro Phe Arg Ser Glu Asn Asn Leu Gln Glu Asp Leu			
	590	595	600
ttc gac cag atc ttg gct ggg aag ctg gag ttt ccg gcc ccc tac tgg			2058
Phe Asp Gln Ile Leu Ala Gly Lys Leu Glu Phe Pro Ala Pro Tyr Trp			
	605	610	615
gat aac atc acg gac tct gcc aag gaa tta atc agt caa atg ctt cag			2106
Asp Asn Ile Thr Asp Ser Ala Lys Glu Leu Ile Ser Gln Met Leu Gln			
	620	625	630
gta aat gtt gaa gct cgg tgt acc gcg gga caa atc ctg agt cac ccc			2154
Val Asn Val Glu Ala Arg Cys Thr Ala Gly Gln Ile Leu Ser His Pro			
	635	640	645
tgg gtg tca gat gat gcc tcc cag gag aat aac atg caa gct gag gtg			2202
Trp Val Ser Asp Asp Ala Ser Gln Glu Asn Asn Met Gln Ala Glu Val			
	650	655	660
aca ggt aaa cta aaa cag cac ttt aat aat gcg ctc ccc aaa cag aac			2250
Thr Gly Lys Leu Lys Gln His Phe Asn Asn Ala Leu Pro Lys Gln Asn			
	670	675	680
agc act acc acc ggg gtc tcc gtc atc atg aac acg gct cta gat aag			2298
Ser Thr Thr Thr Gly Val Ser Val Ile Met Asn Thr Ala Leu Asp Lys			
	685	690	695
gag ggg cag att ttc tgc agc aag cac tgt caa gac agc gcc agg cct			2346
Glu Gly Gln Ile Phe Cys Ser Lys His Cys Gln Asp Ser Gly Arg Pro			
	700	705	710
ggg atg gag ccc atc tct cca gtt cct ccc tca gtg gag gag atc cct			2394
Gly Met Glu Pro Ile Ser Pro Val Pro Pro Ser Val Glu Glu Ile Pro			
	715	720	725
gtg cct ggg gaa gca gtc ccg gcc ccc acc cct ccg gaa tct ccc acc			2442
Val Pro Gly Glu Ala Val Pro Ala Pro Thr Pro Pro Glu Ser Pro Thr			
	730	735	740
ccc cac tgt cct ccc gct gcc ccg ggt ggt gag cgg gca gga acc tgg			2490
Pro His Cys Pro Pro Ala Ala Pro Gly Gly Glu Arg Ala Gly Thr Trp			
	750	755	760
cgc cgc cac cga gac tga gcctcctgca gacgggagaa gccgcctgct			2538
Arg Arg His Arg Asp *			
	765		
gcgcgccagg aagccagccc tctgctcgcc ctgcgcggcc tccctgctgc aggcctccct			2598
ctcttcaccg cctgcgcctg agttcgcggg tcctccgcag gccgcctggg aaccggagcc			2658
tggcgtgcgg gaggctggcc tgggtgctctg ggctctgcct tctggttcct ggaggcatca			2718
aaggctgcat ccgttctgcc aacagctgtt cggagagact cgttcagat catcccgta			2778
ttttcagttt gttggacatt ttacagcttc accaggagaa tgtgcaactt tattccagca			2838

10

20

30

40

```

ttcgatgcat ttttatagaa acacttttga aacacttttg atgaaccaag gccttttcc 2898
tatttaagta gactcagaac actccctttc tttctttttc tctctctctc tttttttttt 2958
acgaaagact tagaattgca tttgtccttt tgtgggtgtc ctgtgagagg tgatatgggg 3018
gctaagagga ctggctttct aatagaagaa gtgagcgctt gagaggacaa tttggtcatt 3078
ggacacggat tgcaggcttt gagaagcgtt cagaggccca gggcggcggg ctccagccatt 3138
cggtttgggg caccaggctc cccagagaca atgctcagta ttcattcata cacagacgat 3198
ggaagaagcc acttcttccc tgggcgggtg gggtttcccc cagctcttcc cacacgtgtg 3258
ttaggaaatg cccgtgaact tgccctctgg gctttttaat gagaggcttg gcgcattggg 3318
caccacagcg ctgcttccct gcaagccagc gacttgccga gcagaatgag ctctgctcct 3378
gagccccggt agctgcttcc tcattctgctc tttttaataa ttgtacataa tccgtgtatt 3438
tgttttacct gctcatcttc taaactggcg agccctatag ttcgttctca ttgtagatt 3498
ttgcctttta caagtgtccc caacctgcaa taaacttttc cctcttgaaa aaaa 3552

```

<210> 34

<211> 766

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

```

Met Ala Ser Thr Arg Ser Ile Glu Leu Glu His Phe Glu Glu Arg Asp
1      5      10      15
Lys Arg Pro Arg Pro Gly Ser Arg Arg Gly Ala Pro Ser Ser Ser Gly
20     25     30
Gly Ser Ser Ser Ser Gly Pro Lys Gly Asn Gly Leu Ile Pro Ser Pro
35     40     45
Ala His Ser Ala His Cys Ser Phe Tyr Arg Thr Arg Thr Leu Gln Ala
50     55     60
Leu Ser Ser Glu Lys Lys Ala Lys Lys Ala Arg Phe Tyr Arg Asn Gly
65     70     75     80
Asp Arg Tyr Phe Lys Gly Leu Val Phe Ala Ile Ser Ser Asp Arg Phe
85     90     95
Arg Ser Phe Asp Ala Leu Leu Ile Glu Leu Thr Arg Ser Leu Ser Asp
100    105    110
Asn Val Asn Leu Pro Gln Gly Val Arg Thr Ile Tyr Thr Ile Asp Gly
115    120    125
Ser Arg Lys Val Thr Ser Leu Asp Glu Leu Leu Glu Gly Glu Ser Tyr
130    135    140
Val Cys Ala Ser Asn Glu Pro Phe Arg Lys Val Asp Tyr Thr Lys Asn
145    150    155    160
Ile Asn Pro Asn Trp Ser Val Asn Ile Lys Gly Gly Thr Ser Arg Ala
165    170    175
Leu Ala Ala Ala Ser Ser Val Lys Ser Glu Val Lys Glu Ser Lys Asp
180    185    190
Phe Ile Lys Pro Lys Leu Val Thr Val Ile Arg Ser Gly Val Lys Pro
195    200    205
Arg Lys Ala Val Arg Ile Leu Leu Asn Lys Lys Thr Ala His Ser Phe
210    215    220
Glu Gln Val Leu Thr Asp Ile Thr Glu Ala Ile Lys Leu Asp Ser Gly
225    230    235    240
Val Val Lys Arg Leu Cys Thr Leu Asp Gly Lys Gln Val Thr Cys Leu
245    250    255
Gln Asp Phe Phe Gly Asp Asp Asp Val Phe Ile Ala Cys Gly Pro Glu
260    265    270
Lys Phe Arg Tyr Ala Gln Asp Asp Phe Val Leu Asp His Ser Glu Cys
275    280    285
Arg Val Leu Lys Ser Ser Tyr Ser Arg Ser Ser Ala Val Lys Tyr Ser
290    295    300
Gly Ser Lys Ser Pro Gly Pro Ser Arg Arg Ser Lys Ser Pro Ala Ser
305    310    315    320
Val Asn Gly Thr Pro Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Lys Ser Thr Lys
325    330    335

```

10

20

30

40

Ser Ser Ser Ser Ser Pro Thr Ser Pro Gly Ser Phe Arg Gly Leu Lys
 340 345 350
 Gln Ile Ser Ala His Gly Arg Ser Ser Ser Asn Val Thr Gly Gly Pro
 355 360 365
 Glu Leu Asp Arg Cys Ile Ser Pro Glu Gly Val Asn Gly Asn Arg Cys
 370 375 380
 Ser Glu Ser Ser Thr Leu Leu Glu Lys Tyr Lys Ile Gly Lys Val Ile
 385 390 395 400
 Gly Asp Gly Asn Phe Ala Val Val Lys Glu Cys Ile Asp Arg Ser Thr
 405 410 415
 Gly Lys Glu Phe Ala Leu Lys Ile Ile Asp Lys Ala Lys Cys Cys Gly
 420 425 430
 Lys Glu His Leu Ile Glu Asn Glu Val Ser Ile Leu Arg Arg Val Lys
 435 440 445
 His Pro Asn Ile Ile Met Leu Val Glu Glu Met Glu Thr Ala Thr Glu
 450 455 460
 Leu Phe Leu Val Met Glu Leu Val Lys Gly Gly Asp Leu Phe Asp Ala
 465 470 475 480
 Ile Thr Ser Ser Thr Lys Tyr Thr Glu Arg Asp Gly Ser Ala Met Val
 485 490 495
 Tyr Asn Leu Ala Asn Ala Leu Arg Tyr Leu His Gly Leu Ser Ile Val
 500 505 510
 His Arg Asp Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Val Cys Glu Tyr Pro Asp
 515 520 525
 Gly Thr Lys Ser Leu Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Val
 530 535 540
 Glu Gly Pro Leu Tyr Thr Val Cys Gly Thr Pro Thr Tyr Val Ala Pro
 545 550 555 560
 Glu Ile Ile Ala Glu Thr Gly Tyr Gly Leu Lys Val Asp Ile Trp Ala
 565 570 575
 Ala Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu Cys Gly Phe Pro Pro Phe Arg
 580 585 590
 Ser Glu Asn Asn Leu Gln Glu Asp Leu Phe Asp Gln Ile Leu Ala Gly
 595 600 605
 Lys Leu Glu Phe Pro Ala Pro Tyr Trp Asp Asn Ile Thr Asp Ser Ala
 610 615 620
 Lys Glu Leu Ile Ser Gln Met Leu Gln Val Asn Val Glu Ala Arg Cys
 625 630 635 640
 Thr Ala Gly Gln Ile Leu Ser His Pro Trp Val Ser Asp Asp Ala Ser
 645 650 655
 Gln Glu Asn Asn Met Gln Ala Glu Val Thr Gly Lys Leu Lys Gln His
 660 665 670
 Phe Asn Asn Ala Leu Pro Lys Gln Asn Ser Thr Thr Thr Gly Val Ser
 675 680 685
 Val Ile Met Asn Thr Ala Leu Asp Lys Glu Gly Gln Ile Phe Cys Ser
 690 695 700
 Lys His Cys Gln Asp Ser Gly Arg Pro Gly Met Glu Pro Ile Ser Pro
 705 710 715 720
 Val Pro Pro Ser Val Glu Glu Ile Pro Val Pro Gly Glu Ala Val Pro
 725 730 735
 Ala Pro Thr Pro Pro Glu Ser Pro Thr Pro His Cys Pro Pro Ala Ala
 740 745 750
 Pro Gly Gly Glu Arg Ala Gly Thr Trp Arg Arg His Arg Asp
 755 760 765

<210> 35
 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

<220>

<221> CDS

<222> (91)...(2058)

<400> 35

ccagcagcca agagggtagt ggtgtaccgg aatggggacc catttttccc aggtcccag 60
 ctgggtggtga ctcaacgccg cttccccacc atg gag gcc ttc ctc tgc gag gtg 114
 Met Glu Ala Phe Leu Cys Glu Val
 1 5

aca tca gct gtg cag gcc cca ctg gct gtg cgt gcc ctc tac aca cct 162
 Thr Ser Ala Val Gln Ala Pro Leu Ala Val Arg Ala Leu Tyr Thr Pro
 10 15 20

tgt cat ggc cac cct gtc acc aac ctg gca gac ttg aag aac aga ggg 210
 Cys His Gly His Pro Val Thr Asn Leu Ala Asp Leu Lys Asn Arg Gly
 25 30 35 40

cag tat gtg gcc gct gga ttt gaa cga ttc cac aag ctc ccc cct tac 258
 Gln Tyr Val Ala Ala Gly Phe Glu Arg Phe His Lys Leu Pro Pro Tyr
 45 50 55

cag gct ttt tgt ctc agt gtg ttc agg aat ggg gac ctg gta agt ccc 306
 Gln Ala Phe Cys Leu Ser Val Phe Arg Asn Gly Asp Leu Val Ser Pro
 60 65 70

cca ttt agt ctg aag ctg tcc cag gct gcc agc cag gac tgg gaa act 354
 Pro Phe Ser Leu Lys Leu Ser Gln Ala Ala Ser Gln Asp Trp Glu Thr
 75 80 85

gtg ttg aag ctc ctg act gag aag gtc aag ttg cag agt ggg gct gtg 402
 Val Leu Lys Leu Leu Thr Glu Lys Val Lys Leu Gln Ser Gly Ala Val
 90 95 100

aga ctc tgc acc cta gag ggg ctc cca ctg tca gca ggg aag gag ctg 450
 Arg Leu Cys Thr Leu Glu Gly Leu Pro Leu Ser Ala Gly Lys Glu Leu
 105 110 115 120

gta act ggc cat tac tat gtg gct gtc gga gag gat gag ttc aag gac 498
 Val Thr Gly His Tyr Tyr Val Ala Val Gly Glu Asp Glu Phe Lys Asp
 125 130 135

ctt ccc tat cca gct ctg tcc aca aga ggg ctc ctg gca gca ggc aat 546
 Leu Pro Tyr Pro Ala Leu Ser Thr Arg Gly Leu Leu Ala Ala Gly Asn
 140 145 150

gaa gcc cac ctg agg agt gga gtg ggg act gtc gct ggt tcc ccc aag 594
 Glu Ala His Leu Arg Ser Gly Val Gly Thr Val Ala Gly Ser Pro Lys
 155 160 165

cct ctt gga agg aag gct aag aag gag aca tgc cta atc gtg acc ctg 642
 Pro Leu Gly Arg Lys Ala Lys Lys Glu Thr Cys Leu Ile Val Thr Leu
 170 175 180

acc ctg aaa tac cag cag tca gaa aca agc aga gac ggg caa tca ttc 690
 Thr Leu Lys Tyr Gln Gln Ser Glu Thr Ser Arg Asp Gly Gln Ser Phe
 185 190 195 200

cca tca gga gtt ata gga gta tat gga gct ccc cac cga agg aag gag 738
 Pro Ser Gly Val Ile Gly Val Tyr Gly Ala Pro His Arg Arg Lys Glu
 205 210 215

10

20

30

40

aca gcg ggg gcc ctg gaa gta gca gat gat gaa gac act cag aca gag	786	
Thr Ala Gly Ala Leu Glu Val Ala Asp Asp Glu Asp Thr Gln Thr Glu		
220 225 230		
gag ccc ttg gat cag agg gca gca cag ata gtg gaa cag gtt act tgt	834	
Glu Pro Leu Asp Gln Arg Ala Ala Gln Ile Val Glu Gln Val Thr Cys		
235 240 245		
ctg caa gac ttt ttt ggt gat gac gat gtt ttt att gca tgt gga cca	882	
Leu Gln Asp Phe Phe Gly Asp Asp Asp Val Phe Ile Ala Cys Gly Pro		
250 255 260		
gaa aaa ttt cgt tat gcc caa gat gac ttt gtc ctg gat cat agt cgt	930	
Glu Lys Phe Arg Tyr Ala Gln Asp Asp Phe Val Leu Asp His Ser Arg		10
265 270 275 280		
cga cgg ctc ctg aga gag cac cag gcg ggc ttt gag aag ctc cgc agg	978	
Arg Arg Leu Leu Glu His Gln Ala Gly Phe Glu Lys Leu Arg Arg		
285 290 295		
acc cga gga gaa gag aag gag gca gag aag gag aaa aag cca tgt atg	1026	
Thr Arg Gly Glu Glu Lys Glu Ala Glu Lys Glu Lys Lys Pro Cys Met		
300 305 310		
tct gga ggc aga agg atg act ctc aga gat gac caa cct gca aag cta	1074	
Ser Gly Gly Arg Arg Met Thr Leu Arg Asp Asp Gln Pro Ala Lys Leu		
315 320 325		
gaa aag gag ccc aag acg agg cca gaa gag aac aag cca gag cgg ccc	1122	
Glu Lys Glu Pro Lys Thr Arg Pro Glu Glu Asn Lys Pro Glu Arg Pro		20
330 335 340		
agc ggt cgg aag cca cgg ccc atg ggc atc att gcc gcc aat gtg gaa	1170	
Ser Gly Arg Lys Pro Arg Pro Met Gly Ile Ile Ala Ala Asn Val Glu		
345 350 355 360		
aag cat tat gag act ggc cgg gtc att ggg gat ggg aac ttt gct gtc	1218	
Lys His Tyr Glu Thr Gly Arg Val Ile Gly Asp Gly Asn Phe Ala Val		
365 370 375		
gtg aag gag tgc aga cac cgc gag acc agg cag gcc tat gcg atg aag	1266	
Val Lys Glu Cys Arg His Arg Glu Thr Arg Gln Ala Tyr Ala Met Lys		
380 385 390		
atc att gac aag tcc aga ctc aag ggc aag gag gac atg gtg gac agt	1314	
Ile Ile Asp Lys Ser Arg Leu Lys Gly Lys Glu Asp Met Val Asp Ser		30
395 400 405		
gag atc ttg atc atc cag agc ctc tct cac ccc aac atc gtg aaa ttg	1362	
Glu Ile Leu Ile Ile Gln Ser Leu Ser His Pro Asn Ile Val Lys Leu		
410 415 420		
cat gaa gtc tac gaa aca gac atg gaa atc tac ctg atc ctg gag tac	1410	
His Glu Val Tyr Glu Thr Asp Met Glu Ile Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr		
425 430 435 440		
gtg cag gga gga gac ctt ttt gac gcc atc ata gaa agt gtg aag ttc	1458	
Val Gln Gly Gly Asp Leu Phe Asp Ala Ile Ile Glu Ser Val Lys Phe		40

445	450	455	
ccg gag ccc gat gct gcc ctc atg atc atg gac tta tgc aaa gcc ctc	1506		
Pro Glu Pro Asp Ala Ala Leu Met Ile Met Asp Leu Cys Lys Ala Leu			
460 465 470			
gtc cac atg cac gac aag agc att gtc cac cgg gac ctc aag ccg gaa	1554		
Val His Met His Asp Lys Ser Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Glu			
475 480 485			
aac ctt ttg gtt cag cga aat gag gac aaa tct act acc ttg aaa ttg	1602		
Asn Leu Leu Val Gln Arg Asn Glu Asp Lys Ser Thr Thr Leu Lys Leu			
490 495 500			
gct gat ttt gga ctt gca aag cat gtg gtg aga cct ata ttt act gtg	1650		
Ala Asp Phe Gly Leu Ala Lys His Val Val Arg Pro Ile Phe Thr Val			
505 510 515 520			
tgt ggg acc cca act tac gta gct ccc gaa att ctt tct gag aaa ggt	1698		
Cys Gly Thr Pro Thr Tyr Val Ala Pro Glu Ile Leu Ser Glu Lys Gly			
525 530 535			
tat gga ctg gag gtg gac atg tgg gct gct ggc gtg atc ctc tat atc	1746		
Tyr Gly Leu Glu Val Asp Met Trp Ala Ala Gly Val Ile Leu Tyr Ile			
540 545 550			
ctg ctg tgt ggc ttt ccc cca ttc cgc agc cct gag agg gac cag gac	1794		
Leu Leu Cys Gly Phe Pro Pro Phe Arg Ser Pro Glu Arg Asp Gln Asp			
555 560 565			
gag ctc ttt aac atc atc cag ctg ggc cac ttt gag ttc ctc ccc cct	1842		
Glu Leu Phe Asn Ile Ile Gln Leu Gly His Phe Glu Phe Leu Pro Pro			
570 575 580			
tac tgg gac aat atc tct gat gct gct aaa gat ctg gtg agc cgg ttg	1890		
Tyr Trp Asp Asn Ile Ser Asp Ala Ala Lys Asp Leu Val Ser Arg Leu			
585 590 595 600			
ctg gtg gta gac ccc aaa aag cgc tac aca gct cat cag gtt ctt cag	1938		
Leu Val Val Asp Pro Lys Lys Arg Tyr Thr Ala His Gln Val Leu Gln			
605 610 615			
cac ccc tgg atc gaa aca gct ggc aag acc aat aca gtg aaa cga cag	1986		
His Pro Trp Ile Glu Thr Ala Gly Lys Thr Asn Thr Val Lys Arg Gln			
620 625 630			
aag cag gtg tcc ccc agc agc gat ggt cac ttc cgg agc cag cac aag	2034		
Lys Gln Val Ser Pro Ser Ser Asp Gly His Phe Arg Ser Gln His Lys			
635 640 645			
agg gtt gtg gag cag gta tca tag tcaccacctt gggaatctgt ccagcccca	2088		
Arg Val Val Glu Gln Val Ser *			
650 655			
gttctgctca aggacagaga aaaggataga agtttgagag aaaaacaatg aaagaggctt	2148		
cttcacataa ttgggtgaatc agagggagag acactgagta tatttttaag catattaaaa	2208		
aaattaagtc aatgttaaat gtcacaacat atttttagat ttgtatatattt aaagccttta	2268		
atacatTTTTT ggggggtaag cattgtcatc agtgaggaat ttgggtaata atgatgtgtt	2328		
ttgtctcccc tttgtaacca agtttattct gtactacagg agtgggtgctt accagggctt	2388		
aaactcccc tgtgagatta ataaggtgca ttg	2421		

10

20

30

40

<210> 36
 <211> 655
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36

```

Met Glu Ala Phe Leu Cys Glu Val Thr Ser Ala Val Gln Ala Pro Leu
1      5      10      15
Ala Val Arg Ala Leu Tyr Thr Pro Cys His Gly His Pro Val Thr Asn
20      25      30
Leu Ala Asp Leu Lys Asn Arg Gly Gln Tyr Val Ala Ala Gly Phe Glu
35      40      45
Arg Phe His Lys Leu Pro Pro Tyr Gln Ala Phe Cys Leu Ser Val Phe
50      55      60
Arg Asn Gly Asp Leu Val Ser Pro Pro Phe Ser Leu Lys Leu Ser Gln
65      70      75      80
Ala Ala Ser Gln Asp Trp Glu Thr Val Leu Lys Leu Leu Thr Glu Lys
85      90      95
Val Lys Leu Gln Ser Gly Ala Val Arg Leu Cys Thr Leu Glu Gly Leu
100     105     110
Pro Leu Ser Ala Gly Lys Glu Leu Val Thr Gly His Tyr Tyr Val Ala
115     120     125
Val Gly Glu Asp Glu Phe Lys Asp Leu Pro Tyr Pro Ala Leu Ser Thr
130     135     140
Arg Gly Leu Leu Ala Ala Gly Asn Glu Ala His Leu Arg Ser Gly Val
145     150     155     160
Gly Thr Val Ala Gly Ser Pro Lys Pro Leu Gly Arg Lys Ala Lys Lys
165     170     175
Glu Thr Cys Leu Ile Val Thr Leu Thr Leu Lys Tyr Gln Gln Ser Glu
180     185     190
Thr Ser Arg Asp Gly Gln Ser Phe Pro Ser Gly Val Ile Gly Val Tyr
195     200     205
Gly Ala Pro His Arg Arg Lys Glu Thr Ala Gly Ala Leu Glu Val Ala
210     215     220
Asp Asp Glu Asp Thr Gln Thr Glu Glu Pro Leu Asp Gln Arg Ala Ala
225     230     235     240
Gln Ile Val Glu Gln Val Thr Cys Leu Gln Asp Phe Phe Gly Asp Asp
245     250     255
Asp Val Phe Ile Ala Cys Gly Pro Glu Lys Phe Arg Tyr Ala Gln Asp
260     265     270
Asp Phe Val Leu Asp His Ser Arg Arg Arg Leu Leu Arg Glu His Gln
275     280     285
Ala Gly Phe Glu Lys Leu Arg Arg Thr Arg Gly Glu Glu Lys Glu Ala
290     295     300
Glu Lys Glu Lys Lys Pro Cys Met Ser Gly Gly Arg Arg Met Thr Leu
305     310     315     320
Arg Asp Asp Gln Pro Ala Lys Leu Glu Lys Glu Pro Lys Thr Arg Pro
325     330     335
Glu Glu Asn Lys Pro Glu Arg Pro Ser Gly Arg Lys Pro Arg Pro Met
340     345     350
Gly Ile Ile Ala Ala Asn Val Glu Lys His Tyr Glu Thr Gly Arg Val
355     360     365
Ile Gly Asp Gly Asn Phe Ala Val Val Lys Glu Cys Arg His Arg Glu
370     375     380
Thr Arg Gln Ala Tyr Ala Met Lys Ile Ile Asp Lys Ser Arg Leu Lys
385     390     395     400
Gly Lys Glu Asp Met Val Asp Ser Glu Ile Leu Ile Ile Gln Ser Leu
405     410     415
Ser His Pro Asn Ile Val Lys Leu His Glu Val Tyr Glu Thr Asp Met
420     425     430
Glu Ile Tyr Leu Ile Leu Glu Tyr Val Gln Gly Gly Asp Leu Phe Asp

```

10

20

30

40

10

20

30

40

Pro	Asn	Thr	Pro	Ala	His	Phe	Ser	Phe	Ala	Ser	Ser	Arg	Arg	Ala	Asp	
70					75					80					85	
gga	cgc	cgg	tgg	tct	ctg	gcc	tcg	ctc	cct	tca	tct	ggc	tat	ggc	acc	342
Gly	Arg	Arg	Trp	Ser	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	
			90						95					100		
aac	acg	ccc	agt	tcc	acc	gtc	tcg	tcc	tcc	tgc	tcc	tcc	cag	gag	cgc	390
Asn	Thr	Pro	Ser	Ser	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Cys	Ser	Ser	Gln	Glu	Arg	
			105					110					115			
ctt	cac	cag	ctg	ccc	tac	cag	ccc	acg	gtg	gac	gag	ctc	cac	ttc	ctc	438
Leu	His	Gln	Leu	Pro	Tyr	Gln	Pro	Thr	Val	Asp	Glu	Leu	His	Phe	Leu	
		120					125					130				
tcc	aaa	cac	ttc	ggg	agc	acc	gag	agc	atc	aca	gac	gag	gat	ggt	ggc	486
Ser	Lys	His	Phe	Gly	Ser	Thr	Glu	Ser	Ile	Thr	Asp	Glu	Asp	Gly	Gly	
	135					140					145					
cgt	cgc	tcc	cca	gcc	gtg	cgg	ccc	cgc	tca	cgg	agc	ctc	agc	ccc	ggg	534
Arg	Arg	Ser	Pro	Ala	Val	Arg	Pro	Arg	Ser	Arg	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
150					155					160				165		
cgc	tcc	ccc	tcc	tcc	tac	gac	aac	gag	atc	gtg	atg	atg	aat	cac	gtc	582
Arg	Ser	Pro	Ser	Ser	Tyr	Asp	Asn	Glu	Ile	Val	Met	Met	Asn	His	Val	
					170				175					180		
tac	aag	gag	agg	ttc	ccg	aag	gcc	act	gcg	cag	atg	gag	gag	aag	ctg	630
Tyr	Lys	Glu	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Thr	Ala	Gln	Met	Glu	Glu	Lys	Leu	
			185					190					195			
cgc	gac	ttc	acc	cgc	gcc	tac	gaa	ccc	gac	agc	gtt	ctg	cct	ctg	gcc	678
Arg	Asp	Phe	Thr	Arg	Ala	Tyr	Glu	Pro	Asp	Ser	Val	Leu	Pro	Leu	Ala	
		200					205					210				
gat	ggc	gtg	ctc	agc	ttc	atc	cac	cac	cag	atc	atc	gag	ctg	gcc	cgg	726
Asp	Gly	Val	Leu	Ser	Phe	Ile	His	His	Gln	Ile	Ile	Glu	Leu	Ala	Arg	
	215					220					225					
gac	tgc	ctg	acc	aag	tcc	cgt	gac	ggc	ctc	atc	acc	aag	gtc	tac	ttc	774
Asp	Cys	Leu	Thr	Lys	Ser	Arg	Asp	Gly	Leu	Ile	Thr	Thr	Val	Tyr	Phe	
230					235					240				245		
tat	gaa	ttg	cag	gag	aac	ctg	gag	aag	ctc	ctt	caa	gac	gcc	tat	gaa	822
Tyr	Glu	Leu	Gln	Glu	Asn	Leu	Glu	Lys	Leu	Leu	Gln	Asp	Ala	Tyr	Glu	
				250					255				260			
cgc	tct	gag	agc	ttg	gag	gtg	gcc	ttc	gtt	act	cag	ctg	gtg	aag	aag	870
Arg	Ser	Glu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Phe	Val	Thr	Gln	Leu	Val	Lys	Lys	
			265					270					275			
ttg	ctt	att	atc	atc	tca	cgc	cct	gcg	agg	ctg	ctg	gag	tgc	ctg	gaa	918
Leu	Leu	Ile	Ile	Ile	Ser	Arg	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Glu	Cys	Leu	Glu	
		280					285					290				
ttc	aac	ccc	gag	gag	ttc	tac	cac	ctg	ctg	gag	gcg	gcc	gaa	gga	cac	966
Phe	Asn	Pro	Glu	Glu	Phe	Tyr	His	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Glu	Gly	His	
	295					300					305					
gcc	aag	gag	ggc	cac	ctt	gtg	aag	acg	gac	atc	ccc	cgc	tac	atc	atc	1014
Ala	Lys	Glu	Gly	His	Leu	Val	Lys	Thr	Asp	Ile	Pro	Arg	Tyr	Ile	Ile	

10

20

30

40

310	315	320	325	
cgc cag ctg ggc ctc acc cgt gac ccc ttt cca gac gtg gtg cat ctg				1062
Arg Gln Leu Gly Leu Thr Arg Asp Pro Phe Pro Asp Val Val His Leu				
	330	335	340	
gag gaa cag gac agt ggt ggt tcc aac acc cct gag caa gac gat ctc				1110
Glu Glu Gln Asp Ser Gly Gly Ser Asn Thr Pro Glu Gln Asp Asp Leu				
	345	350	355	
tct gag ggc cgc agc agc aag gcc aag aaa ccg ccg ggg gag aat gac				1158
Ser Glu Gly Arg Ser Ser Lys Ala Lys Lys Pro Pro Gly Glu Asn Asp				
	360	365	370	
ttc gat acc atc aag ctc ata agc aac ggt gcc tac ggc gct gtc tac				1206
Phe Asp Thr Ile Lys Leu Ile Ser Asn Gly Ala Tyr Gly Ala Val Tyr				
	375	380	385	
ctg gtg cgg cac cgc gac acg cgg cag cgc ttt gcc atg aaa aag atc				1254
Leu Val Arg His Arg Asp Thr Arg Gln Arg Phe Ala Met Lys Lys Ile				
	390	395	400	405
aac aag cag aac ttg atc ctc cgc aac cag atc cag cag gcc ttt gtg				1302
Asn Lys Gln Asn Leu Ile Leu Arg Asn Gln Ile Gln Gln Ala Phe Val				
	410	415	420	
gag cgc gat atc ctc acc ttc gcc gag aac ccg ttt gtg gtc ggc atg				1350
Glu Arg Asp Ile Leu Thr Phe Ala Glu Asn Pro Phe Val Val Gly Met				
	425	430	435	
ttc tgc tcc ttt gag act cgg cgc cac ctc tgc atg gtc atg gaa tat				1398
Phe Cys Ser Phe Glu Thr Arg Arg His Leu Cys Met Val Met Glu Tyr				
	440	445	450	
gtg gaa ggc ggc gac tgt gcc acc ctg ctg aag aat att gga gcg ctg				1446
Val Glu Gly Gly Asp Cys Ala Thr Leu Leu Lys Asn Ile Gly Ala Leu				
	455	460	465	
ccc gta gag atg gcc cgc atg tac ttt gct gag acg gtg cta gcc ctg				1494
Pro Val Glu Met Ala Arg Met Tyr Phe Ala Glu Thr Val Leu Ala Leu				
	470	475	480	485
gag tat ttg cac aac tat ggc atc gtg cac cgc gac ctc aag cct gac				1542
Glu Tyr Leu His Asn Tyr Gly Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Asp				
	490	495	500	
aac ctc ctt atc acc tcc atg ggt cac atc aag ctc aca gat ttc ggc				1590
Asn Leu Leu Ile Thr Ser Met Gly His Ile Lys Leu Thr Asp Phe Gly				
	505	510	515	
ctc tcc aag atg ggg ctc atg agc ctc acc acc aac tta tat gaa ggc				1638
Leu Ser Lys Met Gly Leu Met Ser Leu Thr Thr Asn Leu Tyr Glu Gly				
	520	525	530	
cac atc gag aag gac gcc cga gag ttc ctg gac aaa cag gtg tgt ggg				1686
His Ile Glu Lys Asp Ala Arg Glu Phe Leu Asp Lys Gln Val Cys Gly				
	535	540	545	
acc cca gag tac atc gcg ccc gag gtc atc ctg cgt caa ggc tac ggc				1734
Thr Pro Glu Tyr Ile Ala Pro Glu Val Ile Leu Arg Gln Gly Tyr Gly				
	550	555	560	565

10

20

30

40

aag cca gtg gac tgg tgg gct atg ggg atc atc ctc tac gag ttc ctg 1782
Lys Pro Val Asp Trp Trp Ala Met Gly Ile Ile Leu Tyr Glu Phe Leu
570 575 580

gtg ggc tgt gtg ccc ttc ttc gga gac aca cca gag gag cta ttt gga 1830
Val Gly Cys Val Pro Phe Phe Gly Asp Thr Pro Glu Glu Leu Phe Gly
585 590 595

cag gtc atc agt gat gac atc ctg tgg ccc gag ggg gat gag gcc cta 1878
Gln Val Ile Ser Asp Asp Ile Leu Trp Pro Glu Gly Asp Glu Ala Leu
600 605 610

cct acg gag gcc caa ctc ctc ata tcc agc ctc ctg cag acc aac cct 1926
Pro Thr Glu Ala Gln Leu Leu Ile Ser Ser Leu Leu Gln Thr Asn Pro
615 620 625

ctg gtc agg ctt ggg gca ggc ggc gct ttt gag gtg aag cag cac agt 1974
Leu Val Arg Leu Gly Ala Gly Gly Ala Phe Glu Val Lys Gln His Ser
630 635 640 645

ttc ttt cga gac ctg gac tgg aca ggg ctg ctg agg cag aag gcc gag 2022
Phe Phe Arg Asp Leu Asp Trp Thr Gly Leu Leu Arg Gln Lys Ala Glu
650 655 660

ttc atc ccc cac cta gag tgg gaa gat gac act agc tac ttt gac acc 2070
Phe Ile Pro His Leu Glu Ser Glu Asp Asp Thr Ser Tyr Phe Asp Thr
665 670 675

cgc tca gac agg tat cac cac gtg aac tcc tat gac gag gat gac acg 2118
Arg Ser Asp Arg Tyr His His Val Asn Ser Tyr Asp Glu Asp Asp Thr
680 685 690

acg gag gag gag ccc gtg gaa atc cgc cag ttc tct tcc tgc tct ccg 2166
Thr Glu Glu Glu Pro Val Glu Ile Arg Gln Phe Ser Ser Cys Ser Pro
695 700 705

cgc ttc agc aag gtg tat agc agc atg gag cag ctg tgg cag cac gag 2214
Arg Phe Ser Lys Val Tyr Ser Ser Met Glu Gln Leu Ser Gln His Glu
710 715 720 725

ccc aag acc cca gta gca gct gca ggg agc agc aag cgg gag ccg agc 2262
Pro Lys Thr Pro Val Ala Ala Ala Gly Ser Ser Lys Arg Glu Pro Ser
730 735 740

acc aag ggc ccc gag gag aag gtg gcc ggc aag cgg gag ggg ctg ggc 2310
Thr Lys Gly Pro Glu Glu Lys Val Ala Gly Lys Arg Glu Gly Leu Gly
745 750 755

ggc ctg acc ctg cgt gag aag acc tgg aga ggg ggc tct ccg gag atc 2358
Gly Leu Thr Leu Arg Glu Lys Thr Trp Arg Gly Gly Ser Pro Glu Ile
760 765 770

aag cga ttc tcc gcg tcc gag gcc agt ttc ctg gag gga gag gcc agt 2406
Lys Arg Phe Ser Ala Ser Glu Ala Ser Phe Leu Glu Gly Glu Ala Ser
775 780 785

ccc cct ttg ggc gcc cgc cgc cgt ttc tgg gcg ctg ctg gag ccc agc 2454
Pro Pro Leu Gly Ala Arg Arg Arg Phe Ser Ala Leu Leu Glu Pro Ser
790 795 800 805

10

20

30

40

cgc ttc agc gcc ccc caa gag gac gag gat gag gcc cgg ctg cgc agg 2502
 Arg Phe Ser Ala Pro Gln Glu Asp Glu Asp Glu Ala Arg Leu Arg Arg
 810 815 820

cct ccc cgg ccc agc tcc gac ccc gcg gga tcc ctg gat gca cgg gcc 2550
 Pro Pro Arg Pro Ser Ser Asp Pro Ala Gly Ser Leu Asp Ala Arg Ala
 825 830 835

ccc aaa gag gag act caa ggg gaa ggc acc tcc agc gcc ggg gac tcc 2598
 Pro Lys Glu Glu Thr Gln Gly Glu Gly Thr Ser Ser Ala Gly Asp Ser
 840 845 850

gag gcc act gac cgt cca cgc cca ggt gac ctc tgc cca ccc tgg aag 2646
 Glu Ala Thr Asp Arg Pro Arg Pro Gly Asp Leu Cys Pro Pro Ser Lys
 855 860 865

gat ggg gat gca tca ggc cca agg gct acc aat gac ttg gtt ctg cgc 2694
 Asp Gly Asp Ala Ser Gly Pro Arg Ala Thr Asn Asp Leu Val Leu Arg
 870 875 880 885

cgg gcg cgg cac cag cag atg tca ggg gat gtg gca gta gag aag agg 2742
 Arg Ala Arg His Gln Gln Met Ser Gly Asp Val Ala Val Glu Lys Arg
 890 895 900

cct tct cga act ggg ggc aaa gtc atc aaa tca gcc tca gcc act gcc 2790
 Pro Ser Arg Thr Gly Gly Lys Val Ile Lys Ser Ala Ser Ala Thr Ala
 905 910 915

tta tct gtc atg att cct gca gtg gac cca cat gga agt tca ccc ctt 2838
 Leu Ser Val Met Ile Pro Ala Val Asp Pro His Gly Ser Ser Pro Leu
 920 925 930

gct agt ccc atg tct cca cga tct ctg tcc tcc aac cca tcc tca cgg 2886
 Ala Ser Pro Met Ser Pro Arg Ser Leu Ser Ser Asn Pro Ser Ser Arg
 935 940 945

gac tcc tca ccc agc cgg gac tac tca cca gct gtc agt ggg ctc cgc 2934
 Asp Ser Ser Pro Ser Arg Asp Tyr Ser Pro Ala Val Ser Gly Leu Arg
 950 955 960 965

tcc ccc atc acc atc cag cgc tgg ggc aag aag tat ggc ttc aca ctg 2982
 Ser Pro Ile Thr Ile Gln Arg Ser Gly Lys Lys Tyr Gly Phe Thr Leu
 970 975 980

cgt gcc atc cgt gtc tac atg ggt gac acg gat gtc tat agt gtc cac 3030
 Arg Ala Ile Arg Val Tyr Met Gly Asp Thr Asp Val Tyr Ser Val His
 985 990 995

cac att gtc tgg cat gtg gag gaa gga ggc cca gcc cag gag gca gga 3078
 His Ile Val Trp His Val Glu Glu Gly Gly Pro Ala Gln Glu Ala Gly
 1000 1005 1010

ctc tgt gct ggg gac ctc atc acc cac gtg aat ggg gag cct gtg cat 3126
 Leu Cys Ala Gly Asp Leu Ile Thr His Val Asn Gly Glu Pro Val His
 1015 1020 1025

ggc atg gtg cat cct gag gtc gtg gag ctg atc ctt aag agt ggc aac 3174
 Gly Met Val His Pro Glu Val Val Glu Leu Ile Leu Lys Ser Gly Asn
 1030 1035 1040 1045

10

20

30

40

aag gta gca gtg acc aca acg ccc ttc gaa aat acc tct atc cgc att 3222
Lys Val Ala Val Thr Thr Thr Pro Phe Glu Asn Thr Ser Ile Arg Ile
1050 1055 1060

ggg ccc gca agg cgc agc agc tac aag gct aaa atg gct cgg agg aac 3270
Gly Pro Ala Arg Arg Ser Ser Tyr Lys Ala Lys Met Ala Arg Arg Asn
1065 1070 1075

aag cga ccc tcc gcc aag gag ggc cag gag agc aag aag cgc agc tcc 3318
Lys Arg Pro Ser Ala Lys Glu Gly Gln Glu Ser Lys Lys Arg Ser Ser
1080 1085 1090

ctc ttc cgg aag atc acg aag cag tcc aac ctg ctg cat act agc cgc 3366
Leu Phe Arg Lys Ile Thr Lys Gln Ser Asn Leu Leu His Thr Ser Arg
1095 1100 1105

tcg ctg tcc tcc ctg aac cgc tcc ctg tca tcc agc gat agt ctc ccg 3414
Ser Leu Ser Ser Leu Asn Arg Ser Leu Ser Ser Ser Asp Ser Leu Pro
1110 1115 1120 1125

ggc tcc cct acg cac ggg ctg ccg gcg cgc tcc ccc acg cac agc tac 3462
Gly Ser Pro Thr His Gly Leu Pro Ala Arg Ser Pro Thr His Ser Tyr
1130 1135 1140

cgc tcc acg cct gac tcc gcc tac cta ggc gcc tca tcc cag agc agc 3510
Arg Ser Thr Pro Asp Ser Ala Tyr Leu Gly Ala Ser Ser Gln Ser Ser
1145 1150 1155

tcc cca gcc tcc agc acg ccc aac tcc cct gcg tcc tcc gcg tcc cac 3558
Ser Pro Ala Ser Ser Thr Pro Asn Ser Pro Ala Ser Ser Ala Ser His
1160 1165 1170

cac att cgg ccc agc acg ctg cac gga ctg tcc cca aag ctc cat cgc 3606
His Ile Arg Pro Ser Thr Leu His Gly Leu Ser Pro Lys Leu His Arg
1175 1180 1185

cag tac cgc tct gcg cga tgc aag tcc gcc gcc aac atc cct cta tcc 3654
Gln Tyr Arg Ser Ala Arg Cys Lys Ser Ala Gly Asn Ile Pro Leu Ser
1190 1195 1200 1205

ccg ctg gca cac acg ccg tcc ccc acg cag gcg tca ccg ccg cca ctg 3702
Pro Leu Ala His Thr Pro Ser Pro Thr Gln Ala Ser Pro Pro Pro Leu
1210 1215 1220

ccg gcc cac acg gtg ggc agc tcc cac act act cag agc ttc ccg gcc 3750
Pro Gly His Thr Val Gly Ser Ser His Thr Thr Gln Ser Phe Pro Ala
1225 1230 1235

aaa ctg cac tca tcc cct ccc gtc gtg cgc ccg cgc ccc aag agt gcc 3798
Lys Leu His Ser Ser Pro Pro Val Val Arg Pro Arg Pro Lys Ser Ala
1240 1245 1250

gag ccc cct cgc tcc ccg ctc ctc aag cgc gtg cag tcc gcc gag aag 3846
Glu Pro Pro Arg Ser Pro Leu Leu Lys Arg Val Gln Ser Ala Glu Lys
1255 1260 1265

ctg gga gcc tct ttg agt gcg gac aag aag gcc gcg ctg cgc aaa cac 3894
Leu Gly Ala Ser Leu Ser Ala Asp Lys Lys Gly Ala Leu Arg Lys His
1270 1275 1280 1285

10

20

30

40

agc ctc gag gtg ggc cac ccg gat ttc cgc aag gac ttc cat ggc gag 3942
 Ser Leu Glu Val Gly His Pro Asp Phe Arg Lys Asp Phe His Gly Glu
 1290 1295 1300

ctg gcg ctg cat agc ctt gcc gag tcc gac ggt gag acg ccc cca gtc 3990
 Leu Ala Leu His Ser Leu Ala Glu Ser Asp Gly Glu Thr Pro Pro Val
 1305 1310 1315

gag ggc ctt ggc gcg ccc ccg cag gtc gcc gtc cgc cgc ctg ggc cga 4038
 Glu Gly Leu Gly Ala Pro Arg Gln Val Ala Val Arg Arg Leu Gly Arg
 1320 1325 1330

cag gag tca cct ttg agc ctg ggc gcg gac ccg ttg ctg ccc gag ggt 4086
 Gln Glu Ser Pro Leu Ser Leu Gly Ala Asp Pro Leu Leu Pro Glu Gly
 1335 1340 1345

gcc tcc agg cca cca gtg tgg agc aag gag aag gaa tcc ccg ggg ggc 4134
 Ala Ser Arg Pro Pro Val Ser Ser Lys Glu Lys Glu Ser Pro Gly Gly
 1350 1355 1360 1365

gcc gag gcg tgc acc cca ccc cgc gcg acg acc ccc ggt ggc cgg acc 4182
 Ala Glu Ala Cys Thr Pro Pro Arg Ala Thr Thr Pro Gly Gly Arg Thr
 1370 1375 1380

ctg gag cgg gac gtc ggc tgc acg cgg cat cag agc gtg cag acg gag 4230
 Leu Glu Arg Asp Val Gly Cys Thr Arg His Gln Ser Val Gln Thr Glu
 1385 1390 1395

gat ggc act ggc ggg atg gcc agg gct gtg gcc aag gcg gcg ctg agc 4278
 Asp Gly Thr Gly Gly Met Ala Arg Ala Val Ala Lys Ala Ala Leu Ser
 1400 1405 1410

ccg gtg cag gaa cac gag aca ggc cgg cgc agc agc tct ggc gag gcg 4326
 Pro Val Gln Glu His Glu Thr Gly Arg Arg Ser Ser Ser Gly Glu Ala
 1415 1420 1425

ggc aca ccc ctg gta ccc att gtc gta gag cct gcg cgg ccc ggg gct 4374
 Gly Thr Pro Leu Val Pro Ile Val Val Glu Pro Ala Arg Pro Gly Ala
 1430 1435 1440 1445

aag gct gtg gtg cct cag cct ctg ggc gcg gac tcc aag ggg ttg cag 4422
 Lys Ala Val Val Pro Gln Pro Leu Gly Ala Asp Ser Lys Gly Leu Gln
 1450 1455 1460

gaa ccc gca ccc ctg gcg cct tcc gtg ccc gag gcc ccc cgg ggc cgg 4470
 Glu Pro Ala Pro Leu Ala Pro Ser Val Pro Glu Ala Pro Arg Gly Arg
 1465 1470 1475

gag cgc tgg gtg ttg gag gtg gtg gag gag cgc acc acg ctg agc ggt 4518
 Glu Arg Trp Val Leu Glu Val Val Glu Glu Arg Thr Thr Leu Ser Gly
 1480 1485 1490

cct cgc tcc aag ccc gcc tcc cca aag ctc tcc ccg gag ccc cag aca 4566
 Pro Arg Ser Lys Pro Ala Ser Pro Lys Leu Ser Pro Glu Pro Gln Thr
 1495 1500 1505

ccc tcc cta gcc cca gcg aag tgc agt gca ccc agc agt gca gtg acc 4614
 Pro Ser Leu Ala Pro Ala Lys Cys Ser Ala Pro Ser Ser Ala Val Thr
 1510 1515 1520 1525

10

20

30

40

```

cca gtc cca ccc gca tcc ctc ttg ggc tgc ggc acc aag cct caa gtg 4662
Pro Val Pro Pro Ala Ser Leu Leu Gly Ser Gly Thr Lys Pro Gln Val
1530 1535 1540

ggg ctg acc tcc cgg tgc cct gct gaa gct gtg ccc cca gca ggc ctg 4710
Gly Leu Thr Ser Arg Cys Pro Ala Glu Ala Val Pro Pro Ala Gly Leu
1545 1550 1555

acc aaa aaa gga gtg tcc agt ccc gca ccc ccg gga cca tag 4752
Thr Lys Lys Gly Val Ser Ser Pro Ala Pro Pro Gly Pro *
1560 1565 1570

ccaagggggt catcggccccc gcgctgtaca gcctccgtat acatatgtac acatataaat 4812
aaagtgcgtc cgtgctgcgt g 4833

```

10

```

<210> 38
<211> 1570
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 38
Met Ser Asp Ser Leu Trp Thr Ala Leu Ser Asn Phe Ser Met Pro Ser
1 5 10 15
Phe Pro Gly Gly Ser Met Phe Arg Arg Thr Lys Ser Cys Arg Thr Ser
20 25 30

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

```

20

30

40

Ala Ala Glu Gly His Ala Lys Glu Gly His Leu Val Lys Thr Asp Ile
 305 310 315 320
 Pro Arg Tyr Ile Ile Arg Gln Leu Gly Leu Thr Arg Asp Pro Phe Pro
 325 330 335
 Asp Val Val His Leu Glu Glu Gln Asp Ser Gly Gly Ser Asn Thr Pro
 340 345 350
 Glu Gln Asp Asp Leu Ser Glu Gly Arg Ser Ser Lys Ala Lys Lys Pro
 355 360 365
 Pro Gly Glu Asn Asp Phe Asp Thr Ile Lys Leu Ile Ser Asn Gly Ala
 370 375 380
 Tyr Gly Ala Val Tyr Leu Val Arg His Arg Asp Thr Arg Gln Arg Phe
 385 390 395 400
 Ala Met Lys Lys Ile Asn Lys Gln Asn Leu Ile Leu Arg Asn Gln Ile
 405 410 415
 Gln Gln Ala Phe Val Glu Arg Asp Ile Leu Thr Phe Ala Glu Asn Pro
 420 425 430
 Phe Val Val Gly Met Phe Cys Ser Phe Glu Thr Arg Arg His Leu Cys
 435 440 445
 Met Val Met Glu Tyr Val Glu Gly Gly Asp Cys Ala Thr Leu Leu Lys
 450 455 460
 Asn Ile Gly Ala Leu Pro Val Glu Met Ala Arg Met Tyr Phe Ala Glu
 465 470 475 480
 Thr Val Leu Ala Leu Glu Tyr Leu His Asn Tyr Gly Ile Val His Arg
 485 490 495
 Asp Leu Lys Pro Asp Asn Leu Leu Ile Thr Ser Met Gly His Ile Lys
 500 505 510
 Leu Thr Asp Phe Gly Leu Ser Lys Met Gly Leu Met Ser Leu Thr Thr
 515 520 525
 Asn Leu Tyr Glu Gly His Ile Glu Lys Asp Ala Arg Glu Phe Leu Asp
 530 535 540
 Lys Gln Val Cys Gly Thr Pro Glu Tyr Ile Ala Pro Glu Val Ile Leu
 545 550 555 560
 Arg Gln Gly Tyr Gly Lys Pro Val Asp Trp Trp Ala Met Gly Ile Ile
 565 570 575
 Leu Tyr Glu Phe Leu Val Gly Cys Val Pro Phe Phe Gly Asp Thr Pro
 580 585 590
 Glu Glu Leu Phe Gly Gln Val Ile Ser Asp Asp Ile Leu Trp Pro Glu
 595 600 605
 Gly Asp Glu Ala Leu Pro Thr Glu Ala Gln Leu Leu Ile Ser Ser Leu
 610 615 620
 Leu Gln Thr Asn Pro Leu Val Arg Leu Gly Ala Gly Gly Ala Phe Glu
 625 630 635 640
 Val Lys Gln His Ser Phe Phe Arg Asp Leu Asp Trp Thr Gly Leu Leu
 645 650 655
 Arg Gln Lys Ala Glu Phe Ile Pro His Leu Glu Ser Glu Asp Asp Thr
 660 665 670
 Ser Tyr Phe Asp Thr Arg Ser Asp Arg Tyr His His Val Asn Ser Tyr
 675 680 685
 Asp Glu Asp Asp Thr Thr Glu Glu Pro Val Glu Ile Arg Gln Phe
 690 695 700
 Ser Ser Cys Ser Pro Arg Phe Ser Lys Val Tyr Ser Ser Met Glu Gln
 705 710 715 720
 Leu Ser Gln His Glu Pro Lys Thr Pro Val Ala Ala Ala Gly Ser Ser
 725 730 735
 Lys Arg Glu Pro Ser Thr Lys Gly Pro Glu Glu Lys Val Ala Gly Lys
 740 745 750
 Arg Glu Gly Leu Gly Gly Leu Thr Leu Arg Glu Lys Thr Trp Arg Gly
 755 760 765
 Gly Ser Pro Glu Ile Lys Arg Phe Ser Ala Ser Glu Ala Ser Phe Leu
 770 775 780

10

20

30

40

Glu Gly Glu Ala Ser Pro Pro Leu Gly Ala Arg Arg Arg Phe Ser Ala
 785 790 795 800
 Leu Leu Glu Pro Ser Arg Phe Ser Ala Pro Gln Glu Asp Glu Asp Glu
 805 810 815
 Ala Arg Leu Arg Arg Pro Pro Arg Pro Ser Ser Asp Pro Ala Gly Ser
 820 825 830
 Leu Asp Ala Arg Ala Pro Lys Glu Glu Thr Gln Gly Glu Gly Thr Ser
 835 840 845
 Ser Ala Gly Asp Ser Glu Ala Thr Asp Arg Pro Arg Pro Gly Asp Leu
 850 855 860
 Cys Pro Pro Ser Lys Asp Gly Asp Ala Ser Gly Pro Arg Ala Thr Asn
 865 870 875 880
 Asp Leu Val Leu Arg Arg Ala Arg His Gln Gln Met Ser Gly Asp Val
 885 890 895
 Ala Val Glu Lys Arg Pro Ser Arg Thr Gly Gly Lys Val Ile Lys Ser
 900 905 910
 Ala Ser Ala Thr Ala Leu Ser Val Met Ile Pro Ala Val Asp Pro His
 915 920 925
 Gly Ser Ser Pro Leu Ala Ser Pro Met Ser Pro Arg Ser Leu Ser Ser
 930 935 940
 Asn Pro Ser Ser Arg Asp Ser Ser Pro Ser Arg Asp Tyr Ser Pro Ala
 945 950 955 960
 Val Ser Gly Leu Arg Ser Pro Ile Thr Ile Gln Arg Ser Gly Lys Lys
 965 970 975
 Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Ala Ile Arg Val Tyr Met Gly Asp Thr Asp
 980 985 990
 Val Tyr Ser Val His His Ile Val Trp His Val Glu Glu Gly Gly Pro
 995 1000 1005
 Ala Gln Glu Ala Gly Leu Cys Ala Gly Asp Leu Ile Thr His Val Asn
 1010 1015 1020
 Gly Glu Pro Val His Gly Met Val His Pro Glu Val Val Glu Leu Ile
 1025 1030 1035 1040
 Leu Lys Ser Gly Asn Lys Val Ala Val Thr Thr Thr Pro Phe Glu Asn
 1045 1050 1055
 Thr Ser Ile Arg Ile Gly Pro Ala Arg Arg Ser Ser Tyr Lys Ala Lys
 1060 1065 1070
 Met Ala Arg Arg Asn Lys Arg Pro Ser Ala Lys Glu Gly Gln Glu Ser
 1075 1080 1085
 Lys Lys Arg Ser Ser Leu Phe Arg Lys Ile Thr Lys Gln Ser Asn Leu
 1090 1095 1100
 Leu His Thr Ser Arg Ser Leu Ser Ser Leu Asn Arg Ser Leu Ser Ser
 1105 1110 1115 1120
 Ser Asp Ser Leu Pro Gly Ser Pro Thr His Gly Leu Pro Ala Arg Ser
 1125 1130 1135
 Pro Thr His Ser Tyr Arg Ser Thr Pro Asp Ser Ala Tyr Leu Gly Ala
 1140 1145 1150
 Ser Ser Gln Ser Ser Ser Pro Ala Ser Ser Thr Pro Asn Ser Pro Ala
 1155 1160 1165
 Ser Ser Ala Ser His His Ile Arg Pro Ser Thr Leu His Gly Leu Ser
 1170 1175 1180
 Pro Lys Leu His Arg Gln Tyr Arg Ser Ala Arg Cys Lys Ser Ala Gly
 1185 1190 1195 1200
 Asn Ile Pro Leu Ser Pro Leu Ala His Thr Pro Ser Pro Thr Gln Ala
 1205 1210 1215
 Ser Pro Pro Pro Leu Pro Gly His Thr Val Gly Ser Ser His Thr Thr
 1220 1225 1230
 Gln Ser Phe Pro Ala Lys Leu His Ser Ser Pro Pro Val Val Arg Pro
 1235 1240 1245
 Arg Pro Lys Ser Ala Glu Pro Pro Arg Ser Pro Leu Leu Lys Arg Val
 1250 1255 1260
 Gln Ser Ala Glu Lys Leu Gly Ala Ser Leu Ser Ala Asp Lys Lys Gly

10

20

30

40

1265 1270 1275 1280
 Ala Leu Arg Lys His Ser Leu Glu Val Gly His Pro Asp Phe Arg Lys
 1285 1290 1295
 Asp Phe His Gly Glu Leu Ala Leu His Ser Leu Ala Glu Ser Asp Gly
 1300 1305 1310
 Glu Thr Pro Pro Val Glu Gly Leu Gly Ala Pro Arg Gln Val Ala Val
 1315 1320 1325
 Arg Arg Leu Gly Arg Gln Glu Ser Pro Leu Ser Leu Gly Ala Asp Pro
 1330 1335 1340
 Leu Leu Pro Glu Gly Ala Ser Arg Pro Pro Val Ser Ser Lys Glu Lys
 1345 1350 1355 1360
 Glu Ser Pro Gly Gly Ala Glu Ala Cys Thr Pro Pro Arg Ala Thr Thr
 1365 1370 1375
 Pro Gly Gly Arg Thr Leu Glu Arg Asp Val Gly Cys Thr Arg His Gln
 1380 1385 1390
 Ser Val Gln Thr Glu Asp Gly Thr Gly Gly Met Ala Arg Ala Val Ala
 1395 1400 1405
 Lys Ala Ala Leu Ser Pro Val Gln Glu His Glu Thr Gly Arg Arg Ser
 1410 1415 1420
 Ser Ser Gly Glu Ala Gly Thr Pro Leu Val Pro Ile Val Val Glu Pro
 1425 1430 1435 1440
 Ala Arg Pro Gly Ala Lys Ala Val Val Pro Gln Pro Leu Gly Ala Asp
 1445 1450 1455
 Ser Lys Gly Leu Gln Glu Pro Ala Pro Leu Ala Pro Ser Val Pro Glu
 1460 1465 1470
 Ala Pro Arg Gly Arg Glu Arg Trp Val Leu Glu Val Val Glu Glu Arg
 1475 1480 1485
 Thr Thr Leu Ser Gly Pro Arg Ser Lys Pro Ala Ser Pro Lys Leu Ser
 1490 1495 1500
 Pro Glu Pro Gln Thr Pro Ser Leu Ala Pro Ala Lys Cys Ser Ala Pro
 1505 1510 1515 1520
 Ser Ser Ala Val Thr Pro Val Pro Pro Ala Ser Leu Leu Gly Ser Gly
 1525 1530 1535
 Thr Lys Pro Gln Val Gly Leu Thr Ser Arg Cys Pro Ala Glu Ala Val
 1540 1545 1550
 Pro Pro Ala Gly Leu Thr Lys Lys Gly Val Ser Ser Pro Ala Pro Pro
 1555 1560 1565
 Gly Pro
 1570

10

20

<210> 39
 <211> 1650
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> CDS
 <222> (616)...(1593)

<400> 39
 cttgaggaga atgtcgtgca gtagccttag gaatgtgaac attgggagac tggctgggat 60
 ttgttaggtt atgagaagg gacacttatg atatgtgaac ttgagcccag gagagaagcc 120
 ataaaaagtg aaactgtcct gggcacttgg aggtgagtgt ctctctagta agatgcatgt 180
 gaaaggcctg ggagctgaaa gcaaggagag cagaagagggc tgggtgaagat tctaactctgc 240
 gtgtccaggg gactcttcc aggtctcagg aacgcaggtc agaattgtgca agccagctgc 300
 cgggcacgtg gctcaccct gtagtaccag cacttttggga ggctgagaga gaagatcgct 360
 tgtggccagg agtttgagac cagactgggg cttcataggg agaccctgtc tcttaaaaaa 420
 aaaaaaaaaa aaggactgag tgagccgagc ccagtcctct catgcaactgt gtcattcatc 480
 ccctttctta ggctgtgttg gttctaggct agctgctgtc tttcttttgg aggctgctaa 540
 cctcttttga ttgtgaattt aaaacatggt ttacagttaa ttgctgcca agacaagagg 600

40

tgtattttctc cagca atg aat tcc tca ttt cac ctg cat ttc ttg gat ctc 651
 Met Asn Ser Ser Phe His Leu His Phe Leu Asp Leu
 1 5 10

aac ctg aat gcc aca gag ggc aac ctt tca gga ccc aat gtc aaa aac 699
 Asn Leu Asn Ala Thr Glu Gly Asn Leu Ser Gly Pro Asn Val Lys Asn
 15 20 25

aag tct tca cca tgt gaa gac atg ggc att gct gtg gag gtg ttt ctc 747
 Lys Ser Ser Pro Cys Glu Asp Met Gly Ile Ala Val Glu Val Phe Leu
 30 35 40

act ctg ggt gtc atc agc ctc ttg gag aac atc ttg gtc ata ggg gcc 795
 Thr Leu Gly Val Ile Ser Leu Leu Glu Asn Ile Leu Val Ile Gly Ala
 45 50 55 60

ata gtg aag aac aaa aac ctg cac tcc ccc atg tac ttc ttc gtg tgc 843
 Ile Val Lys Asn Lys Asn Leu His Ser Pro Met Tyr Phe Phe Val Cys
 65 70 75

agc ctg gca gtg gcg gac atg ctg gtg agc atg tcc agt gcc tgg gag 891
 Ser Leu Ala Val Ala Asp Met Leu Val Ser Met Ser Ser Ala Trp Glu
 80 85 90

acc atc acc atc tac cta ctc aac aac aag cac cta gtg ata gca gac 939
 Thr Ile Thr Ile Tyr Leu Leu Asn Asn Lys His Leu Val Ile Ala Asp
 95 100 105

gcc ttt gtg cgc cac att gac aat gtg ttt gac tcc atg atc tgc att 987
 Ala Phe Val Arg His Ile Asp Asn Val Phe Asp Ser Met Ile Cys Ile
 110 115 120

tcc gtg gtg gca tcc atg tgc agc tta ctg gcc att gca gtg gat agg 1035
 Ser Val Val Ala Ser Met Cys Ser Leu Leu Ala Ile Ala Val Asp Arg
 125 130 135 140

tac gtc acc atc ttc tac gcc ctg cgc tac cac cac atc atg acg gcg 1083
 Tyr Val Thr Ile Phe Tyr Ala Leu Arg Tyr His His Ile Met Thr Ala
 145 150 155

agg cgc tca ggg gcc atc atc gcc ggc atc tgg gct ttc tgc acg ggc 1131
 Arg Arg Ser Gly Ala Ile Ile Ala Gly Ile Trp Ala Phe Cys Thr Gly
 160 165 170

tgc ggc att gtc ttc atc ctg tac tca gaa tcc acc tac gtc atc ctg 1179
 Cys Gly Ile Val Phe Ile Leu Tyr Ser Glu Ser Thr Tyr Val Ile Leu
 175 180 185

tgc ctc atc tcc atg ttc ttc gct atg ctg ttc ctc ctg gtg tct ctg 1227
 Cys Leu Ile Ser Met Phe Phe Ala Met Leu Phe Leu Leu Val Ser Leu
 190 195 200

tac ata cac atg ttc ctc ctg gcg cgg act cac gtc aag cgg atc gcg 1275
 Tyr Ile His Met Phe Leu Leu Ala Arg Thr His Val Lys Arg Ile Ala
 205 210 215 220

gct ctg ccc ggg gcc agc tct gcg cgg cag agg acc agc atg cag ggc 1323
 Ala Leu Pro Gly Ala Ser Ser Ala Arg Gln Arg Thr Ser Met Gln Gly
 225 230 235

gcg gtc acc gtc acc atg ctg ctg ggc gtg ttt acc gtg tgc tgg gcc 1371

10

20

30

40

Ala Val Thr Val Thr Met Leu Leu Gly Val Phe Thr Val Cys Trp Ala
 240 245 250

cgc ttc ttc ctt cat ctc act tta atg ctt tct tgc cct cag aac ctc 1419
 Pro Phe Phe Leu His Leu Thr Leu Met Leu Ser Cys Pro Gln Asn Leu
 255 260 265

tac tgc tct cgc ttc atg tct cac ttc aat atg tac ctc ata ctc atc 1467
 Tyr Cys Ser Arg Phe Met Ser His Phe Asn Met Tyr Leu Ile Leu Ile
 270 275 280

atg tgt aat tcc gtg atg gac cct ctc ata tat gcc ttc cgc agc caa 1515
 Met Cys Asn Ser Val Met Asp Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Arg Ser Gln
 285 290 295 300

gag atg cgg aag acc ttt aag gag att att tgc tgc cgt ggt ttc agg 1563
 Glu Met Arg Lys Thr Phe Lys Glu Ile Ile Cys Cys Arg Gly Phe Arg
 305 310 315

atc gcc tgc agc ttt ccc aga agg gat taa cgacaaagtg ctcctctctg 1613
 Ile Ala Cys Ser Phe Pro Arg Arg Asp *
 320 325

tggtctgtgt ctcctttgtt tgctcaccta tgacaaa 1650

<210> 40
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

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

Lys Asn Leu His Ser Pro Met Tyr Phe Phe Val Cys Ser Leu Ala Val
 65 70 75 80
 Ala Asp Met Leu Val Ser Met Ser Ser Ala Trp Glu Thr Ile Thr Ile
 85 90 95
 Tyr Leu Leu Asn Asn Lys His Leu Val Ile Ala Asp Ala Phe Val Arg
 100 105 110
 His Ile Asp Asn Val Phe Asp Ser Met Ile Cys Ile Ser Val Val Ala
 115 120 125
 Ser Met Cys Ser Leu Leu Ala Ile Ala Val Asp Arg Tyr Val Thr Ile
 130 135 140
 Phe Tyr Ala Leu Arg Tyr His His Ile Met Thr Ala Arg Arg Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Ile Ile Ala Gly Ile Trp Ala Phe Cys Thr Gly Cys Gly Ile Val
 165 170 175
 Phe Ile Leu Tyr Ser Glu Ser Thr Tyr Val Ile Leu Cys Leu Ile Ser
 180 185 190
 Met Phe Phe Ala Met Leu Phe Leu Leu Val Ser Leu Tyr Ile His Met
 195 200 205
 Phe Leu Leu Ala Arg Thr His Val Lys Arg Ile Ala Ala Leu Pro Gly
 210 215 220
 Ala Ser Ser Ala Arg Gln Arg Thr Ser Met Gln Gly Ala Val Thr Val

<400>	41																	
gagaatttca accagaaaga acagccagtg caaaggcca gagacaggaa taaacttggc																		60
cctgcgtctt cccaggtgac cagccggct tcaggac atg cac gga cac agc cgc																		115
Met His Gly His Ser Arg																		
1 5																		
aac ggc cag gcc cac gtg ccc cgg cgg aag cgc cgc aac cgc ttc gtc																		163
Asn Gly Gln Ala His Val Pro Arg Arg Lys Arg Arg Asn Arg Phe Val																		
10 15 20																		
aag aag aac ggc caa tgc aac gtg tac ttc gcc aac ctg agc aac aag																		211
Lys Lys Asn Gly Gln Cys Asn Val Tyr Phe Ala Asn Leu Ser Asn Lys																		
25 30 35																		
tcg cag cgc tac atg gcg gac atc ttc acc acc tgc gtg gac acg cgc																		259
Ser Gln Arg Tyr Met Ala Asp Ile Phe Thr Thr Cys Val Asp Thr Arg																		
40 45 50																		
tgg cgc tac atg ctc atg atc ttc tcc gcg gcc ttc ctt gtc tcc tgg																		307
Trp Arg Tyr Met Leu Met Ile Phe Ser Ala Ala Phe Leu Val Ser Trp																		
55 60 65 70																		
ctc ttt ttc ggc ctc ctc ttc tgg tgt atc gcc ttc ttc cac ggt gac																		355
Leu Phe Phe Gly Leu Leu Phe Trp Cys Ile Ala Phe Phe His Gly Asp																		
75 80 85																		
ctg gag gcc agc cca ggg gtg cct gcg gcg ggg ggc ccg gcg gcg ggt																		403
Leu Glu Ala Ser Pro Gly Val Pro Ala Ala Gly Gly Pro Ala Ala Gly																		
90 95 100																		
ggg ggc gga gca gcc ccg gtg gcc ccc aag ccc tgc atc atg cac gtg																		451
Gly Gly Gly Ala Ala Pro Val Ala Pro Lys Pro Cys Ile Met His Val																		
105 110 115																		
aac ggc ttc ctg ggt gcc ttc ctg ttc tgc gtg gag acg cag acg acc																		499
Asn Gly Phe Leu Gly Ala Phe Leu Phe Ser Val Glu Thr Gln Thr Thr																		

40

120	125	130	
atc ggc tat ggg ttc cgg tgc gtg aca gag gag tgc ccg ctg gca gtc Ile Gly Tyr Gly Phe Arg Cys Val Thr Glu Glu Cys Pro Leu Ala Val 135 140 145 150			547
atc gct gtg gtg gtc cag tcc atc gtg ggc tgc gtc atc gac tcc ttc Ile Ala Val Val Val Gln Ser Ile Val Gly Cys Val Ile Asp Ser Phe 155 160 165			595
atg att ggc acc atc atg gcc aag atg gcg cgg ccc aag aag cgg gcg Met Ile Gly Thr Ile Met Ala Lys Met Ala Arg Pro Lys Lys Arg Ala 170 175 180			643
cag acg ttg ctg ttc agc cac cac gcg gtc att tcg gtg cgc gac ggc Gln Thr Leu Leu Phe Ser His His Ala Val Ile Ser Val Arg Asp Gly 185 190 195			691
aag ctc tgc ctc atg tgg cgc gtg ggc aac ctg cgc aag agc cac att Lys Leu Cys Leu Met Trp Arg Val Gly Asn Leu Arg Lys Ser His Ile 200 205 210			739
gtg gag gcc cac gtg cgg gcc cag ctc atc aag ccc tac atg acc cag Val Glu Ala His Val Arg Ala Gln Leu Ile Lys Pro Tyr Met Thr Gln 215 220 225 230			787
gag ggc gag tac ctg ccc ctg gac cag cgg gac ctc aac gtg ggc tat Glu Gly Glu Tyr Leu Pro Leu Asp Gln Arg Asp Leu Asn Val Gly Tyr 235 240 245			835
gac atc ggc ctg gac cgc atc ttc ctg gtg tcg ccc atc atc att gtc Asp Ile Gly Leu Asp Arg Ile Phe Leu Val Ser Pro Ile Ile Ile Val 250 255 260			883
cac gag atc gac gag gac agc ccg ctt tat ggc atg ggc aag gag gag His Glu Ile Asp Glu Asp Ser Pro Leu Tyr Gly Met Gly Lys Glu Glu 265 270 275			931
ctg gag tcg gag gac ttt gag atc gtg gtc atc ctg gag ggc atg gtg Leu Glu Ser Glu Asp Phe Glu Ile Val Val Ile Leu Glu Gly Met Val 280 285 290			979
gag gcc acg gcc atg acc acc cag gcc cgc agc tcc tac ctg gcc agc Glu Ala Thr Ala Met Thr Thr Gln Ala Arg Ser Ser Tyr Leu Ala Ser 295 300 305 310			1027
gag atc ctg tgg ggc cac cgc ttt gag cct gtg gtc ttc gag gag aag Glu Ile Leu Trp Gly His Arg Phe Glu Pro Val Val Phe Glu Glu Lys 315 320 325			1075
agc cac tac aag gtg gac tac tca cgt ttt cac aag acc tac gag gtg Ser His Tyr Lys Val Asp Tyr Ser Arg Phe His Lys Thr Tyr Glu Val 330 335 340			1123
gcc ggc acg ccc tgc tgc tcg gcc cgg gag ctg cag gag agt aag atc Ala Gly Thr Pro Cys Cys Ser Ala Arg Glu Leu Gln Glu Ser Lys Ile 345 350 355			1171
acc gtg ctg ccc gcc cca ccg ccc cct ccc agt gcc ttc tgc tac gag Thr Val Leu Pro Ala Pro Pro Pro Pro Ser Ala Phe Cys Tyr Glu 360 365 370			1219

10

20

30

40

aac gag ctg gcc ctt atg agc cag gag gaa gag gag atg gag gag gag 1267
 Asn Glu Leu Ala Leu Met Ser Gln Glu Glu Glu Met Glu Glu Glu
 375 380 385 390

gca gct gcg gcg gcc gcg gtg gcc gca ggc ctg ggc ctg gag gcg ggt 1315
 Ala Ala Ala Ala Ala Val Ala Ala Gly Leu Gly Leu Glu Ala Gly
 395 400 405

tcc aag gag gag gcg ggc atc atc cgg atg ctg gag ttc ggc agc cac 1363
 Ser Lys Glu Glu Ala Gly Ile Ile Arg Met Leu Glu Phe Gly Ser His
 410 415 420

ctg gac ctg gag cgc atg cag gct tcc ctc ccg ctg gac aac atc tcc 1411
 Leu Asp Leu Glu Arg Met Gln Ala Ser Leu Pro Leu Asp Asn Ile Ser
 425 430 435

tac cgc agg gag tct gcc atc tga cctccaggcc cggccctcac cactgcccac 1465
 Tyr Arg Arg Glu Ser Ala Ile *
 440 445

aagagcctct gccgggggtg ggatgccagg acacccctc ccacactcag gacagagcca 1525
 accctggctc cgtggacctt ctggaggaag gtgggggttt caaagactgg gggaccctt 1585
 cctcctgact ccagcaccca ggctctggaa gagctcggcc ccgacagcc tgagtccgc 1645
 cagcgccctac ttctgggtggc tctaggtccc cggatccacc acccttcccc cactgactct 1705
 tcaaggacgt gccctctttg ctctcagaac ctgggggaag gtggctggac tgctgggcgg 1765
 gggacatctc ggggtttcag ggtgggcagg gggttagttt ggggaggggg ggggtgcgttt 1825
 cttttgcatt actgtggcct gttgctcatg actttctttt gtaaatactc ataaatggag 1885
 acagatggag acaccaaaaa aaaaaaaa 1913

<210> 42

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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

10

20

30

40

```

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

```

10

20

<210> 43
 <211> 2000
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (84)...(1250)

```

<400> 43
cgggcgggctg ctgggaacttg ggcgggggcc ggcccggcct ctctcttctt cgggtggggcc 60
tagacgggtcg gggcacgggg aac atg gag ccc tct cca gcc gct ggg ggc ttg 113
      Met Glu Pro Ser Pro Ala Ala Gly Gly Leu
      1              5              10

gag acc act cgc ctg gtg agc ccc cgg gac cgc ggt ggc gcc gga ggc 161
Glu Thr Thr Arg Leu Val Ser Pro Arg Asp Arg Gly Gly Ala Gly Gly
      15              20              25

agc ctg cgt ttg aag agt ctc ttc aca gag ccc tca gag ccc ctc cct 209
Ser Leu Arg Leu Lys Ser Leu Phe Thr Glu Pro Ser Glu Pro Leu Pro
      30              35              40

gag gag tcc aaa cct gtg gag atg ccc ttc cac cac tgc cac agg gac 257
Glu Glu Ser Lys Pro Val Glu Met Pro Phe His His Cys His Arg Asp
      45              50              55

```

30

40

```

ccc ctt ccg ccg ccg ggc ctt acc cct gag agg ctg cat gca cgg agg 305
Pro Leu Pro Pro Pro Gly Leu Thr Pro Glu Arg Leu His Ala Arg Arg
  60          65          70

cag cta tat gct gcc tgt gcc gtt tgc ttt gtc ttc atg gct ggg gag 353
Gln Leu Tyr Ala Ala Cys Ala Val Cys Phe Val Phe Met Ala Gly Glu
  75          80          85          90

gtg gtc ggc ggg tat ctg gca cac agc ctg gcc atc atg acc gat gca 401
Val Val Gly Gly Tyr Leu Ala His Ser Leu Ala Ile Met Thr Asp Ala
  95          100          105

gcc cac ttg ctg gcg gat gtg ggc agc atg atg ggc agc ctc ttc tcc 449
Ala His Leu Leu Ala Asp Val Gly Ser Met Met Gly Ser Leu Phe Ser
  110          115          120

ctc tgg ctc tcc acc cgt cca gcc acc cgc acc atg acc ttt ggc tgg 497
Leu Trp Leu Ser Thr Arg Pro Ala Thr Arg Thr Met Thr Phe Gly Trp
  125          130          135

cac cgt tca gag act ctg ggg gct ttg gcc tct gtg gtc tcc ctc tgg 545
His Arg Ser Glu Thr Leu Gly Ala Leu Ala Ser Val Val Ser Leu Trp
  140          145          150

atg gtc act ggc atc ctc ctg tac ctg gcc ttc gtc cgc ctg ctg cac 593
Met Val Thr Gly Ile Leu Leu Tyr Leu Ala Phe Val Arg Leu Leu His
  155          160          165          170

agc gac tac cac atc gag ggg ggt gcc atg ctg ctg acc gcc agc atc 641
Ser Asp Tyr His Ile Glu Gly Gly Ala Met Leu Leu Thr Ala Ser Ile
  175          180          185

gca gtc tgt gcc aac ctg tta atg gcc ttt gtg ctg cac cag gct ggg 689
Ala Val Cys Ala Asn Leu Leu Met Ala Phe Val Leu His Gln Ala Gly
  190          195          200

ccc ccc cac agc cac ggg tct agg gga gca gag tat gca ccg ctg gag 737
Pro Pro His Ser His Gly Ser Arg Gly Ala Glu Tyr Ala Pro Leu Glu
  205          210          215

gag ggg cct gaa cag ccc ctg ccc ctg ggg aac acc agc gtc cgg gcg 785
Glu Gly Pro Glu Gln Pro Leu Pro Leu Gly Asn Thr Ser Val Arg Ala
  220          225          230

gca ttt gtg cac gtg ctg ggg gac ctc ctg cag agc ttt ggg gta ctg 833
Ala Phe Val His Val Leu Gly Asp Leu Leu Gln Ser Phe Gly Val Leu
  235          240          245          250

gct gcc tcc atc ctc atc tac ttc aag cct caa tac aag gca gcc gac 881
Ala Ala Ser Ile Leu Ile Tyr Phe Lys Pro Gln Tyr Lys Ala Ala Asp
  255          260          265

ccc atc agc acc ttc ctc ttc tcc atc tgt gcc ctt gga tcc acc gct 929
Pro Ile Ser Thr Phe Leu Phe Ser Ile Cys Ala Leu Gly Ser Thr Ala
  270          275          280

ccc acc ctc cga gac gtt ctt cga atc ctc atg gaa ggt acc ccc cgc 977
Pro Thr Leu Arg Asp Val Leu Arg Ile Leu Met Glu Gly Thr Pro Arg
  285          290          295

```

10

20

30

40

aat gtg ggg ttc gaa cct gtg cgg gat acg ctg ttg tgg gtg cca gga 1025
 Asn Val Gly Phe Glu Pro Val Arg Asp Thr Leu Leu Ser Val Pro Gly
 300 305 310
 gtc cgg gca acc cat gag ctg cac ctg tgg gcc ctt acg ctc act tac 1073
 Val Arg Ala Thr His Glu Leu His Leu Trp Ala Leu Thr Leu Thr Tyr
 315 320 325 330
 cat gtt gcc tct gca cac ctg gcc atc gac tcc acc gct gac cct gaa 1121
 His Val Ala Ser Ala His Leu Ala Ile Asp Ser Thr Ala Asp Pro Glu
 335 340 345
 gcc gtc ctg gct gaa gcc tca tcc cgg ctc tac tcc cgg ttt gga ttc 1169
 Ala Val Leu Ala Glu Ala Ser Ser Arg Leu Tyr Ser Arg Phe Gly Phe
 350 355 360
 tcc agc tgc acc ctg cag gtc gag cag tat cag ccg gag atg gcc cag 1217
 Ser Ser Cys Thr Leu Gln Val Glu Gln Tyr Gln Pro Glu Met Ala Gln
 365 370 375
 tgc ctg cgc tgc cag gaa ccc ccc caa gcc tga gccatggccc tgccctcacc 1270
 Cys Leu Arg Cys Gln Glu Pro Pro Gln Ala *
 380 385

ccactgccag gccgaggctc agccccagac tctcagcacc tgcctgccctg atcacagaga 1330
 cgggaccgag ccagggtcata ccccttccct ctctccctcc cctaccacct gccagtttcc 1390
 ccagcctcag cccagccccc agccccagtg ggcaagacca aagtgtggcg gggagtgggg 1450
 tgggagtcag gggaatagat gtgactagtt caggggcggg gactcccagg cctcagtgtg 1510
 gcaggggtgtg ttgaaggcct gtggtgccat ctcccccagg ttcattgtga gccacgaaca 1570
 tcttttccct gcagtcatt tgcctgtgtg gcaggctggc tggctggggg catctgcctg 1630
 tctatgtgct gttggtgtgc ctatgcctgg gggaggtcag taggggcccc ctecccat 1690
 ggccctcgt ctgttatatgc aggggccccca aagcccgcc tttgtccgtg tgccttagcc 1750
 ctgtggtttt gtctgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gttcttggtg 1810
 ctgtggcctg tgtgtctctg tgccatgtg gctgtgctat ggtttctatg agtctgtctc 1870
 atccatgtgt ctgtttgggg gtctatctct ccatccctct gttggtgctg tgcccttggc 1930
 tatccctgaa agagggagga ctccgctgca gctccaccaa taaagtgtg tctactgca 1990
 aaaaaaaaaa 2000

<210> 44
 <211> 388
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 Met Glu Pro Ser Pro Ala Ala Gly Gly Leu Glu Thr Thr Arg Leu Val
 1 5 10 15
 Ser Pro Arg Asp Arg Gly Gly Ala Gly Ser Leu Arg Leu Lys Ser
 20 25 30
 Leu Phe Thr Glu Pro Ser Glu Pro Leu Pro Glu Glu Ser Lys Pro Val
 35 40 45
 Glu Met Pro Phe His His Cys His Arg Asp Pro Leu Pro Pro Pro Gly
 50 55 60
 Leu Thr Pro Glu Arg Leu His Ala Arg Arg Gln Leu Tyr Ala Ala Cys
 65 70 75 80
 Ala Val Cys Phe Val Phe Met Ala Gly Glu Val Val Gly Gly Tyr Leu
 85 90 95
 Ala His Ser Leu Ala Ile Met Thr Asp Ala Ala His Leu Leu Ala Asp
 100 105 110
 Val Gly Ser Met Met Gly Ser Leu Phe Ser Leu Trp Leu Ser Thr Arg
 115 120 125
 Pro Ala Thr Arg Thr Met Thr Phe Gly Trp His Arg Ser Glu Thr Leu

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

10

<210> 45
 <211> 2279
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (151)...(2010)

<400> 45
 gggagtcgac ccacgcgtcc ggccgtgagcg gccgaactcg gcagctccaa cccaactcgg 60
 ctttaactcgg cctcaccgag cccagtcctaa gactctgtgc tccctagggt tgcaacagct 120
 ctctgatcat cttcttcaat tccgtgctagg atg ccg tgg caa gca ttt cgc aga 174
 Met Pro Trp Gln Ala Phe Arg Arg
 1 5
 ttt ggt caa aag ctg gta cgc aga cgt aca ctg gag tca ggc atg gct 222
 Phe Gly Gln Lys Leu Val Arg Arg Arg Thr Leu Glu Ser Gly Met Ala
 10 15 20
 gag act cgc att gcc aga tgc cta agc acc ctg gat tta gtg gcc ctg 270
 Glu Thr Arg Leu Ala Arg Cys Leu Ser Thr Leu Asp Leu Val Ala Leu
 25 30 35 40
 ggt gtg ggc agc aca ttg ggt gca ggc gtg tat gtc cta gct ggc gag 318

30

20

40

Gly	Val	Gly	Ser	Thr	Leu	Gly	Ala	Gly	Val	Tyr	Val	Leu	Ala	Gly	Glu		
				45					50					55			
gtg	gcc	aaa	gat	aaa	gca	ggg	cca	tcc	att	gtg	atc	tgc	ttt	ttg	gtg	366	
Val	Ala	Lys	Asp	Lys	Ala	Gly	Pro	Ser	Ile	Val	Ile	Cys	Phe	Leu	Val		
		60					65						70				
gct	gcc	ctg	tct	tct	gtg	ttg	gct	ggg	ctg	tgc	tat	gcg	gag	ttt	ggt	414	
Ala	Ala	Leu	Ser	Ser	Val	Leu	Ala	Gly	Leu	Cys	Tyr	Ala	Glu	Phe	Gly		
		75					80					85					
gcc	egg	gtt	ccc	cgt	tct	ggg	tgg	gca	tat	ctc	tac	agc	tat	gtc	act	462	
Ala	Arg	Val	Pro	Arg	Ser	Gly	Ser	Ala	Tyr	Leu	Tyr	Ser	Tyr	Val	Thr		
	90					95					100						
gtg	ggg	gaa	ctc	tgg	gcc	ttc	acc	act	ggc	tgg	aac	ctc	atc	ctc	tcc	510	
Val	Gly	Glu	Leu	Trp	Ala	Phe	Thr	Thr	Gly	Trp	Asn	Leu	Ile	Leu	Ser		
105					110					115					120		
tat	gtc	att	ggg	aca	gcc	agt	gtg	gcc	cgg	gcc	tgg	agc	tct	gct	ttt	558	
Tyr	Val	Ile	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Ala	Arg	Ala	Trp	Ser	Ser	Ala	Phe		
				125					130					135			
gac	aac	ctg	att	ggg	aac	cac	atc	tct	aag	act	ctg	cag	ggg	tcc	att	606	
Asp	Asn	Leu	Ile	Gly	Asn	His	Ile	Ser	Lys	Thr	Leu	Gln	Gly	Ser	Ile		
		140						145					150				
gca	ctg	cac	gtg	ccc	cat	gtc	ctt	gca	gaa	tat	cca	gat	ttc	ttt	gct	654	
Ala	Leu	His	Val	Pro	His	Val	Leu	Ala	Glu	Tyr	Pro	Asp	Phe	Phe	Ala		
		155					160					165					
ttg	ggc	ctc	gtg	ttg	ctg	ctc	act	gga	ttg	ttg	gct	ctc	ggg	gct	agt	702	
Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Leu	Thr	Gly	Leu	Leu	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser			
	170					175					180						
gag	tgg	gcc	ctg	gtt	acc	aaa	gtg	ttc	aca	ggc	gtg	aac	ctt	ttg	gtt	750	
Glu	Ser	Ala	Leu	Val	Thr	Lys	Val	Phe	Thr	Gly	Val	Asn	Leu	Leu	Val		
185					190					195				200			
ctt	ggg	ttc	gtc	atg	atc	tct	ggc	ttc	gtt	aag	ggg	gac	gtg	cac	aac	798	
Leu	Gly	Phe	Val	Met	Ile	Ser	Gly	Phe	Val	Lys	Gly	Asp	Val	His	Asn		
				205					210					215			
tgg	aag	ctc	aca	gaa	gag	gac	tac	gaa	ttg	gcc	atg	gct	gaa	ctc	aat	846	
Trp	Lys	Leu	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Glu	Leu	Ala	Met	Ala	Glu	Leu	Asn		
			220					225					230				
gac	acc	tat	agc	ttg	ggg	cct	ctg	ggc	tct	gga	gga	ttt	gtg	cct	ttc	894	
Asp	Thr	Tyr	Ser	Leu	Gly	Pro	Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Phe	Val	Pro	Phe		
		235						240				245					
ggc	ttc	gag	gga	att	ctc	cgt	gga	gca	gcg	acc	tgt	ttc	tat	gca	ttt	942	
Gly	Phe	Glu	Gly	Ile	Leu	Arg	Gly	Ala	Ala	Thr	Cys	Phe	Tyr	Ala	Phe		
	250					255					260						
gtt	ggg	ttc	gac	tgt	att	gct	acc	act	gga	gaa	gaa	gcc	cag	aat	ccc	990	
Val	Gly	Phe	Asp	Cys	Ile	Ala	Thr	Thr	Gly	Glu	Glu	Ala	Gln	Asn	Pro		
	265				270					275				280			
cag	cgt	tcc	atc	ccg	atg	ggc	att	gtg	atc	tca	ctg	tct	gtc	tgc	ttt	1038	
Gln	Arg	Ser	Ile	Pro	Met	Gly	Ile	Val	Ile	Ser	Leu	Ser	Val	Cys	Phe		

10

20

30

40

285	290	295	
ttg gcg tat ttt gct gtc tct tct gca ctc acc ctg atg atg cct tac			1086
Leu Ala Tyr Phe Ala Val Ser Ser Ala Leu Thr Leu Met Met Pro Tyr			
300	305	310	
tac cag ctt cag cct gag agc cct ttg cct gag gca ttt ctc tac att			1134
Tyr Gln Leu Gln Pro Glu Ser Pro Leu Pro Glu Ala Phe Leu Tyr Ile			
315	320	325	
gga tgg gct cct gcc cgc tat gtt gtg gct gtt ggc tcc ctc tgt gct			1182
Gly Trp Ala Pro Ala Arg Tyr Val Val Ala Val Gly Ser Leu Cys Ala			
330	335	340	
ctt tct acc agc ctc ctg ggc tcc atg ttc ccc atg cct cgg gtg atc			1230
Leu Ser Thr Ser Leu Leu Gly Ser Met Phe Pro Met Pro Arg Val Ile			
345	350	355	360
tac gcg atg gca gag gat ggc ctc ctg ttc cgt gta ctt gct cgg atc			1278
Tyr Ala Met Ala Glu Asp Gly Leu Leu Phe Arg Val Leu Ala Arg Ile			
365	370	375	
cac acc ggc aca cgc acc cca atc ata gcc acc gtg gtc tct ggc att			1326
His Thr Gly Thr Arg Thr Pro Ile Ile Ala Thr Val Val Ser Gly Ile			
380	385	390	
att gca gca ttc atg gca ttc ctc ttc aaa ctc act gat ctt gtg gac			1374
Ile Ala Ala Phe Met Ala Phe Leu Phe Lys Leu Thr Asp Leu Val Asp			
395	400	405	
ctc atg tca att ggg acc ctg ctt gct tac tcc ctg gtg tgg att tgt			1422
Leu Met Ser Ile Gly Thr Leu Leu Ala Tyr Ser Leu Val Ser Ile Cys			
410	415	420	
gtt ctc atc ctc agg tat caa cct gat cag gag aca aag act ggg gaa			1470
Val Leu Ile Leu Arg Tyr Gln Pro Asp Gln Glu Thr Lys Thr Gly Glu			
425	430	435	440
gaa gtg gag ttg cag gag gag gca ata act act gaa tca gag aag ttg			1518
Glu Val Glu Leu Gln Glu Glu Ala Ile Thr Thr Glu Ser Glu Lys Leu			
445	450	455	
acc cta tgg gga cta ttt ttc cca ctc aac tcc atc ccc act cca ctc			1566
Thr Leu Trp Gly Leu Phe Phe Pro Leu Asn Ser Ile Pro Thr Pro Leu			
460	465	470	
tct ggc caa att gtc tat gtt tgt tcc tca ttg ctt gct gtc ctg ctg			1614
Ser Gly Gln Ile Val Tyr Val Cys Ser Ser Leu Leu Ala Val Leu Leu			
475	480	485	
act gct ctt tgc ctg gtg ctg gcc cag tgg tca gtt cca ttg ctt tct			1662
Thr Ala Leu Cys Leu Val Leu Ala Gln Trp Ser Val Pro Leu Leu Ser			
490	495	500	
gga gac ctg ctg tgg act gca gtg gtt gtg ctg ctc ctg ctg ctc att			1710
Gly Asp Leu Leu Trp Thr Ala Val Val Val Leu Leu Leu Leu Ile			
505	510	515	520
att ggg atc att gtg gtc atc tgg aga cag cca cag agt tcc act ccc			1758
Ile Gly Ile Ile Val Val Ile Trp Arg Gln Pro Gln Ser Ser Thr Pro			
525	530	535	

10

20

30

40

ctt cac ttt aag gtg cct gct ttg cct ctc ctc cca cta atg agc atc 1806
 Leu His Phe Lys Val Pro Ala Leu Pro Leu Leu Pro Leu Met Ser Ile
 540 545 550
 ttt gtg aat att tac ctt atg atg cag atg aca gct ggt acc tgg gcc 1854
 Phe Val Asn Ile Tyr Leu Met Met Gln Met Thr Ala Gly Thr Trp Ala
 555 560 565
 cga ttt ggg gtc tgg atg ctg att ggc ttt gct atc tac ttc ggc tat 1902
 Arg Phe Gly Val Trp Met Leu Ile Gly Phe Ala Ile Tyr Phe Gly Tyr
 570 575 580
 ggg atc cag cac agc ctg gaa gag att aag agt aac caa ccc tca cgc 1950
 Gly Ile Gln His Ser Leu Glu Glu Ile Lys Ser Asn Gln Pro Ser Arg
 585 590 595 600
 aag tct aga gcc aaa act gta gac ctt gat ccc ggc act ctc tat gtc 1998
 Lys Ser Arg Ala Lys Thr Val Asp Leu Asp Pro Gly Thr Leu Tyr Val
 605 610 615
 cac tca gtt tga catcgtcaca cctaaatgct gtctgggtccc ctgcacaata 2050
 His Ser Val *

atggagagta ctctgaccc cagtgacagc tagccctccc ctgtgatggt ggtggtggat 2110
 actaatacag ttctgtacga tgtgaaggat gtgtctttgc tatttcttgc ctattttaac 2170
 ccgtctgctt ctaaagatg tctagctgct taccaacttt aaaaaatgat attaaaagaa 2230
 agtagaaaaa taasaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag ggcggcgc 2279

<210> 46
 <211> 619
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 Met Pro Trp Gln Ala Phe Arg Arg Phe Gly Gln Lys Leu Val Arg Arg
 1 5 10 15
 Arg Thr Leu Glu Ser Gly Met Ala Glu Thr Arg Leu Ala Arg Cys Leu
 20 25 30
 Ser Thr Leu Asp Leu Val Ala Leu Gly Val Gly Ser Thr Leu Gly Ala
 35 40 45
 Gly Val Tyr Val Leu Ala Gly Glu Val Ala Lys Asp Lys Ala Gly Pro
 50 55 60
 Ser Ile Val Ile Cys Phe Leu Val Ala Ala Leu Ser Ser Val Leu Ala
 65 70 75 80
 Gly Leu Cys Tyr Ala Glu Phe Gly Ala Arg Val Pro Arg Ser Gly Ser
 85 90 95
 Ala Tyr Leu Tyr Ser Tyr Val Thr Val Gly Glu Leu Trp Ala Phe Thr
 100 105 110
 Thr Gly Trp Asn Leu Ile Leu Ser Tyr Val Ile Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Ala Arg Ala Trp Ser Ser Ala Phe Asp Asn Leu Ile Gly Asn His Ile
 130 135 140
 Ser Lys Thr Leu Gln Gly Ser Ile Ala Leu His Val Pro His Val Leu
 145 150 155 160
 Ala Glu Tyr Pro Asp Phe Phe Ala Leu Gly Leu Val Leu Leu Thr
 165 170 175
 Gly Leu Leu Ala Leu Gly Ala Ser Glu Ser Ala Leu Val Thr Lys Val
 180 185 190

10

20

30

40

Phe Thr Gly Val Asn Leu Leu Val Leu Gly Phe Val Met Ile Ser Gly
 195 200 205
 Phe Val Lys Gly Asp Val His Asn Trp Lys Leu Thr Glu Glu Asp Tyr
 210 215 220
 Glu Leu Ala Met Ala Glu Leu Asn Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Pro Leu
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Phe Val Pro Phe Gly Phe Glu Gly Ile Leu Arg Gly
 245 250 255
 Ala Ala Thr Cys Phe Tyr Ala Phe Val Gly Phe Asp Cys Ile Ala Thr
 260 265 270
 Thr Gly Glu Glu Ala Gln Asn Pro Gln Arg Ser Ile Pro Met Gly Ile
 275 280 285
 Val Ile Ser Leu Ser Val Cys Phe Leu Ala Tyr Phe Ala Val Ser Ser
 290 295 300
 Ala Leu Thr Leu Met Met Pro Tyr Tyr Gln Leu Gln Pro Glu Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Pro Glu Ala Phe Leu Tyr Ile Gly Trp Ala Pro Ala Arg Tyr Val
 325 330 335
 Val Ala Val Gly Ser Leu Cys Ala Leu Ser Thr Ser Leu Leu Gly Ser
 340 345 350
 Met Phe Pro Met Pro Arg Val Ile Tyr Ala Met Ala Glu Asp Gly Leu
 355 360 365
 Leu Phe Arg Val Leu Ala Arg Ile His Thr Gly Thr Arg Thr Pro Ile
 370 375 380
 Ile Ala Thr Val Val Ser Gly Ile Ile Ala Ala Phe Met Ala Phe Leu
 385 390 395 400
 Phe Lys Leu Thr Asp Leu Val Asp Leu Met Ser Ile Gly Thr Leu Leu
 405 410 415
 Ala Tyr Ser Leu Val Ser Ile Cys Val Leu Ile Leu Arg Tyr Gln Pro
 420 425 430
 Asp Gln Glu Thr Lys Thr Gly Glu Glu Val Glu Leu Gln Glu Glu Ala
 435 440 445
 Ile Thr Thr Glu Ser Glu Lys Leu Thr Leu Trp Gly Leu Phe Phe Pro
 450 455 460
 Leu Asn Ser Ile Pro Thr Pro Leu Ser Gly Gln Ile Val Tyr Val Cys
 465 470 475 480
 Ser Ser Leu Leu Ala Val Leu Leu Thr Ala Leu Cys Leu Val Leu Ala
 485 490 495
 Gln Trp Ser Val Pro Leu Leu Ser Gly Asp Leu Leu Trp Thr Ala Val
 500 505 510
 Val Val Leu Leu Leu Leu Ile Ile Gly Ile Ile Val Val Ile Trp
 515 520 525
 Arg Gln Pro Gln Ser Ser Thr Pro Leu His Phe Lys Val Pro Ala Leu
 530 535 540
 Pro Leu Leu Pro Leu Met Ser Ile Phe Val Asn Ile Tyr Leu Met Met
 545 550 555 560
 Gln Met Thr Ala Gly Thr Trp Ala Arg Phe Gly Val Trp Met Leu Ile
 565 570 575
 Gly Phe Ala Ile Tyr Phe Gly Tyr Gly Ile Gln His Ser Leu Glu Glu
 580 585 590
 Ile Lys Ser Asn Gln Pro Ser Arg Lys Ser Arg Ala Lys Thr Val Asp
 595 600 605
 Leu Asp Pro Gly Thr Leu Tyr Val His Ser Val
 610 615

<210> 47
 <211> 6220
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10

20

30

40

<220>

<221> CDS

<222> (446)...(4957)

<400> 47

```

tgtgcagaat tgtacagttg cgaaaccatg tcgctggcag ctggtgctgg cgggtggagac 60
ttccctgtgc ggtgctcagt gcattctgcac ccgtggggga gggagctctt tctctggccc 120
tgcagtcacc tgaggttgtt accattatga acggccgctg ggacccccgc atgtgcatgt 180
actccccag agtgccggg gggccagcc aagggacaca tctcacgcag ctgggaacat 240
gtgcaggctg atgaagagaa ccgatgagg gcttcacatg aggaagcatg tggccaggtc 300
ctctcagaac atcagcctca tcttcctgtc tctgatctat ttcaccaacc acccatgtg 360
tctctagaac ccagtgtag cgagctggag agaggactgt cctgagggca gcaggcctgg 420
ttgcagctgg cgtgggggtc tcaga atg gag ccc tca gcc ctg agg aaa gct 472
          Met Glu Pro Ser Ala Leu Arg Lys Ala
          1           5

ggc tcg gag cag gag gag ggc ttt gag ggg ctg ccc aga agg gtc act 520
Gly Ser Glu Gln Glu Glu Gly Phe Glu Gly Leu Pro Arg Arg Val Thr
 10           15           20           25

gac ctg ggg atg gtc tcc aat ctc cgg cgc agc aac agc agc ctc ttc 568
Asp Leu Gly Met Val Ser Asn Leu Arg Arg Ser Asn Ser Ser Leu Phe
          30           35           40

aag agc tgg agg cta cag tgc ccc ttc ggc aac aat gac aag caa gaa 616
Lys Ser Trp Arg Leu Gln Cys Pro Phe Gly Asn Asn Asp Lys Gln Glu
          45           50           55

agc ctc agt tcg tgg att cct gaa aac atc aag aag aaa gaa tgc gtg 664
Ser Leu Ser Ser Trp Ile Pro Glu Asn Ile Lys Lys Lys Glu Cys Val
          60           65           70

tat ttt gtg gaa agt tcc aaa ctg tct gat gct ggg aag gtg gtg tgt 712
Tyr Phe Val Glu Ser Ser Lys Leu Ser Asp Ala Gly Lys Val Val Cys
          75           80           85

cag tgt ggc tac acg cat gag cag cac ttg gag gag gct acc aag ccc 760
Gln Cys Gly Tyr Thr His Glu Gln His Leu Glu Glu Ala Thr Lys Pro
          90           95           100           105

cac acc ttc cag ggc aca cag tgg gac cca aag aaa cat gtc cag gag 808
His Thr Phe Gln Gly Thr Gln Trp Asp Pro Lys Lys His Val Gln Glu
          110           115           120

atg cca acc gat gcc ttt ggc gac atc gtc ttc acg ggc ctg agc cag 856
Met Pro Thr Asp Ala Phe Gly Asp Ile Val Phe Thr Gly Leu Ser Gln
          125           130           135

aag gtg aaa aag tac gtc cga gtc tcc cag gac acg ccc tcc agc gtg 904
Lys Val Lys Lys Tyr Val Arg Val Ser Gln Asp Thr Pro Ser Ser Val
          140           145           150

atc tac cac ctc atg acc cag cac tgg ggg ctg gac gtc ccc aat ctc 952
Ile Tyr His Leu Met Thr Gln His Trp Gly Leu Asp Val Pro Asn Leu
          155           160           165

ttg atc tcg gtg acc ggg ggg gcc aag aac ttc aac atg aag ccg cgg 1000
Leu Ile Ser Val Thr Gly Gly Ala Lys Asn Phe Asn Met Lys Pro Arg
          170           175           180           185

ctg aag agc att ttc cgc aga ggc ctg gtc aag gtg gct cag acc aca 1048

```

10

20

30

40

Leu Lys Ser Ile Phe Arg Arg Gly Leu Val Lys Val Ala Gln Thr Thr	
190 195 200	
ggg gcc tgg atc atc aca ggg ggg tcc cac acc ggc gtc atg aag cag	1096
Gly Ala Trp Ile Ile Thr Gly Gly Ser His Thr Gly Val Met Lys Gln	
205 210 215	
gta ggc gag gcg gtg cgg gac ttc agc ctg agc agc agc tac aag gaa	1144
Val Gly Glu Ala Val Arg Asp Phe Ser Leu Ser Ser Ser Tyr Lys Glu	
220 225 230	
ggc gag ctc atc acc atc gga gtc gcc acc tgg ggc act gtc cac cgc	1192
Gly Glu Leu Ile Thr Ile Gly Val Ala Thr Trp Gly Thr Val His Arg	
235 240 245	
cgc gag ggc ctg atc cat ccc acg ggc agc ttc ccc gcc gag tac ata	1240
Arg Glu Gly Leu Ile His Pro Thr Gly Ser Phe Pro Ala Glu Tyr Ile	
250 255 260 265	
ctg gat gag gat ggc caa ggg aac ctg acc tgc cta gac agc aac cac	1288
Leu Asp Glu Asp Gly Gln Gly Asn Leu Thr Cys Leu Asp Ser Asn His	
270 275 280	
tct cac ttc atc ctc gtg gac gac ggg acc cac ggc cag tac ggg gtg	1336
Ser His Phe Ile Leu Val Asp Asp Gly Thr His Gly Gln Tyr Gly Val	
285 290 295	
gag att cct ctg agg acc agg ctg gag aag ttc ata tcg gag cag acc	1384
Glu Ile Pro Leu Arg Thr Arg Leu Glu Lys Phe Ile Ser Glu Gln Thr	
300 305 310	
aag gaa aga gga ggt gtg gcc atc aag atc ccc atc gtg tgc gtg gtg	1432
Lys Glu Arg Gly Gly Val Ala Ile Lys Ile Pro Ile Val Cys Val Val	
315 320 325	
ctg gag ggc ggc cgg ggc acg ttg cac acc atc gac aac gcc acc acc	1480
Leu Glu Gly Gly Pro Gly Thr Leu His Thr Ile Asp Asn Ala Thr Thr	
330 335 340 345	
aac ggc acc ccc tgt gtg gtt gtg gag ggc tcg ggc cgc gtg gcc gac	1528
Asn Gly Thr Pro Cys Val Val Val Glu Gly Ser Gly Arg Val Ala Asp	
350 355 360	
gtc att gcc cag gtg gcc aac ctg cct gtc tcg gac atc act atc tcc	1576
Val Ile Ala Gln Val Ala Asn Leu Pro Val Ser Asp Ile Thr Ile Ser	
365 370 375	
ctg atc cag cag aaa ctg agc gtg ttc ttc cag gag atg ttt gag acc	1624
Leu Ile Gln Gln Lys Leu Ser Val Phe Phe Gln Glu Met Phe Glu Thr	
380 385 390	
ttc acg gaa agc agg att gtc gag tgg acc aaa aag atc caa gat att	1672
Phe Thr Glu Ser Arg Ile Val Glu Trp Thr Lys Lys Ile Gln Asp Ile	
395 400 405	
gtc cgg agg cgg cag ctg ctg act gtc ttc cgg gaa ggc aag gat ggt	1720
Val Arg Arg Arg Gln Leu Leu Thr Val Phe Arg Glu Gly Lys Asp Gly	
410 415 420 425	
cag cag gac gtg gat gtg gcc atc ttg cag gcc ttg ctg aaa gcc tca	1768
Gln Gln Asp Val Asp Val Ala Ile Leu Gln Ala Leu Leu Lys Ala Ser	

10

20

30

40

430	435	440	
cgg agc caa gac cac ttt ggc cac gag aac tgg gac cac cag ctg aaa			1816
Arg Ser Gln Asp His Phe Gly His Glu Asn Trp Asp His Gln Leu Lys			
445	450	455	
ctg gca gtg gca tgg aat cgc gtg gac att gcc cgc agt gag atc ttc			1864
Leu Ala Val Ala Trp Asn Arg Val Asp Ile Ala Arg Ser Glu Ile Phe			
460	465	470	
atg gat gag tgg cag tgg aag cct tca gat ctg cac ccc acg atg aca			1912
Met Asp Glu Trp Gln Trp Lys Pro Ser Asp Leu His Pro Thr Met Thr			
475	480	485	
gct gca ctc atc tcc aac aag cct gag ttt gtg aag ctc ttc ctg gaa			1960
Ala Ala Leu Ile Ser Asn Lys Pro Glu Phe Val Lys Leu Phe Leu Glu			
490	495	500	505
aac ggg gtg cag ctg aag gag ttt gtc acc tgg gac acc ttg ctc tac			2008
Asn Gly Val Gln Leu Lys Glu Phe Val Thr Trp Asp Thr Leu Leu Tyr			
510	515	520	
ctg tac gag aac ctg gac ccc tcc tgc ctg ttc cac agc aag ctg caa			2056
Leu Tyr Glu Asn Leu Asp Pro Ser Cys Leu Phe His Ser Lys Leu Gln			
525	530	535	
aag gtg ctg gtg gag gat ccc gag cgc ccg gct tgc gcg ccc gcg gcg			2104
Lys Val Leu Val Glu Asp Pro Glu Arg Pro Ala Cys Ala Pro Ala Ala			
540	545	550	
ccc cgc ctg cag atg cac cac gtg gcc cag gtg ctg cgg gag ctg ctg			2152
Pro Arg Leu Gln Met His His Val Ala Gln Val Leu Arg Glu Leu Leu			
555	560	565	
ggg gac ttc acg cag ccg ctt tat ccc cgg ccc cgg cac aac gac cgg			2200
Gly Asp Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Pro Arg Pro Arg His Asn Asp Arg			
570	575	580	585
ctg cgg ctc ctg ctg ccc gtt ccc cac gtc aag ctc aac gtg cag gga			2248
Leu Arg Leu Leu Leu Pro Val Pro His Val Lys Leu Asn Val Gln Gly			
590	595	600	
gtg agc ctc cgg tcc ctc tac aag cgt tcc tca ggc cat gtg acc ttc			2296
Val Ser Leu Arg Ser Leu Tyr Lys Arg Ser Ser Gly His Val Thr Phe			
605	610	615	
acc atg gac ccc atc cgt gac ctt ctc att tgg gcc att gtc cag aac			2344
Thr Met Asp Pro Ile Arg Asp Leu Leu Ile Trp Ala Ile Val Gln Asn			
620	625	630	
cgt cgg gag ctg gca gga atc atc tgg gct cag agc cag gac tgc atc			2392
Arg Arg Glu Leu Ala Gly Ile Ile Trp Ala Gln Ser Gln Asp Cys Ile			
635	640	645	
gca gcg gcc ttg gcc tgc agc aag atc ctg aag gaa ctg tcc aag gag			2440
Ala Ala Ala Leu Ala Cys Ser Lys Ile Leu Lys Glu Leu Ser Lys Glu			
650	655	660	665
gag gag gac acg gac agc tgg gag gag atg ctg gcg ctg gcg gag gag			2488
Glu Glu Asp Thr Asp Ser Ser Glu Glu Met Leu Ala Leu Ala Glu Glu			
670	675	680	

10

20

30

40

tat gag cac aga gcc atc ggg gtc ttc acc gag tgc tac cgg aag gac	2536
Tyr Glu His Arg Ala Ile Gly Val Phe Thr Glu Cys Tyr Arg Lys Asp	
685 690 695	
gaa gag aga gcc cag aaa ctg ctc acc cgc gtg tcc gag gcc tgg ggg	2584
Glu Glu Arg Ala Gln Lys Leu Leu Thr Arg Val Ser Glu Ala Trp Gly	
700 705 710	
aag acc acc tgc ctg cag ctc gcc ctg gag gcc aag gac atg aag ttt	2632
Lys Thr Thr Cys Leu Gln Leu Ala Leu Glu Ala Lys Asp Met Lys Phe	
715 720 725	
gtg tct cac ggg ggc atc cag gcc ttc ctg acc aag gtg tgg tgg ggc	2680
Val Ser His Gly Gly Ile Gln Ala Phe Leu Thr Lys Val Trp Trp Gly	
730 735 740 745	
cag ctc tcc gtg gac aat ggg ctg tgg cgt gtg acc ctg tgc atg ctg	2728
Gln Leu Ser Val Asp Asn Gly Leu Trp Arg Val Thr Leu Cys Met Leu	
750 755 760	
gcc ttc ccg ctg ctc ctc acc ggc ctc atc tcc ttc agg gag aag agg	2776
Ala Phe Pro Leu Leu Leu Thr Gly Leu Ile Ser Phe Arg Glu Lys Arg	
765 770 775	
ctg cag gat gtg ggc acc ccc gcg gcc cgc gcc cgt gcc ttc ttc acc	2824
Leu Gln Asp Val Gly Thr Pro Ala Ala Arg Ala Arg Ala Phe Phe Thr	
780 785 790	
gca ccc gtg gtg gtc ttc cac ctg aac atc ctc tcc tac ttc gcc ttc	2872
Ala Pro Val Val Val Phe His Leu Asn Ile Leu Ser Tyr Phe Ala Phe	
795 800 805	
ctc tgc ctg ttc gcc tac gtg ctc atg gtg gac ttc cag cct gtg ccc	2920
Leu Cys Leu Phe Ala Tyr Val Leu Met Val Asp Phe Gln Pro Val Pro	
810 815 820 825	
tcc tgg tgc gag tgt gcc atc tac ctc tgg ctc ttc tcc ttg gtg tgc	2968
Ser Trp Cys Glu Cys Ala Ile Tyr Leu Trp Leu Phe Ser Leu Val Cys	
830 835 840	
gag gag atg cgg cag ctc ttc tat gac cct gac gag tgc ggg ctg atg	3016
Glu Glu Met Arg Gln Leu Phe Tyr Asp Pro Asp Glu Cys Gly Leu Met	
845 850 855	
aag aag gca gcc ttg tac ttc agt gac ttc tgg aat aag ctg gac gtc	3064
Lys Lys Ala Ala Leu Tyr Phe Ser Asp Phe Trp Asn Lys Leu Asp Val	
860 865 870	
ggc gca atc ttg ctc ttc gtg gca ggg ctg acc tgc agg ctc atc ccg	3112
Gly Ala Ile Leu Leu Phe Val Ala Gly Leu Thr Cys Arg Leu Ile Pro	
875 880 885	
gcg acg ctg tac ccc ggg cgc gtc atc ctc tct ctg gac ttc atc ctg	3160
Ala Thr Leu Tyr Pro Gly Arg Val Ile Leu Ser Leu Asp Phe Ile Leu	
890 895 900 905	
ttc tgc ctc cgg ctc atg cac att ttt acc atc agt aag acg ctg ggg	3208
Phe Cys Leu Arg Leu Met His Ile Phe Thr Ile Ser Lys Thr Leu Gly	
910 915 920	

10

20

30

40

ccc aag atc atc att gtg aag cgg atg atg aag gac gtc ttc ttc ttc 3256
 Pro Lys Ile Ile Ile Val Lys Arg Met Met Lys Asp Val Phe Phe Phe
 925 930 935

ctc ttc ctg ctg gct gtg tgg gtg gtg tcc ttc ggg gtg gcc aag cag 3304
 Leu Phe Leu Leu Ala Val Trp Val Val Ser Phe Gly Val Ala Lys Gln
 940 945 950

gcc atc ctc atc cac aac gag cgc cgg gtg gac tgg ctg ttc cga ggg 3352
 Ala Ile Leu Ile His Asn Glu Arg Arg Val Asp Trp Leu Phe Arg Gly
 955 960 965

gcc gtc tac cac tcc tac ctc acc atc ttc ggg cag atc ccg ggc tac 3400
 Ala Val Tyr His Ser Tyr Leu Thr Ile Phe Gly Gln Ile Pro Gly Tyr
 970 975 980 985

atc gac ggt gtg aac ttc aac ccg gag cac tgc agc ccc aat ggc acc 3448
 Ile Asp Gly Val Asn Phe Asn Pro Glu His Cys Ser Pro Asn Gly Thr
 990 995 1000

gac ccc tac aag cct aag tgc ccc gag agc gac gcg acg cag cag agg 3496
 Asp Pro Tyr Lys Pro Lys Cys Pro Glu Ser Asp Ala Thr Gln Gln Arg
 1005 1010 1015

ccg gcc ttc cct gag tgg ctg acg gtc ctc cta ctc tgc ctc tac ctg 3544
 Pro Ala Phe Pro Glu Trp Leu Thr Val Leu Leu Leu Cys Leu Tyr Leu
 1020 1025 1030

ctc ttc acc aac atc ctg ctg ctc aac ctc ctc atc gcc atg ttc aac 3592
 Leu Phe Thr Asn Ile Leu Leu Leu Asn Leu Leu Ile Ala Met Phe Asn
 1035 1040 1045

tac acc ttc cag cag gtg cag gag cac acg gac cag att tgg aag ttc 3640
 Tyr Thr Phe Gln Gln Val Gln Glu His Thr Asp Gln Ile Trp Lys Phe
 1050 1055 1060 1065

cag cgc cat gac ctg atc gag gag tac cac ggc cgc ccc gcc gcg ccg 3688
 Gln Arg His Asp Leu Ile Glu Glu Tyr His Gly Arg Pro Ala Ala Pro
 1070 1075 1080

ccc ccc ttc atc ctc ctc agc cac ctg cag ctc ttc atc aag agg gtg 3736
 Pro Pro Phe Ile Leu Leu Ser His Leu Gln Leu Phe Ile Lys Arg Val
 1085 1090 1095

gtc ctg aag act ccg gcc aag agg cac aag cag ctc aag aac aag ctg 3784
 Val Leu Lys Thr Pro Ala Lys Arg His Lys Gln Leu Lys Asn Lys Leu
 1100 1105 1110

gag aag aac gag gag gcg gcc ctg cta tcc tgg gag atc tac ctg aag 3832
 Glu Lys Asn Glu Glu Ala Ala Leu Leu Ser Trp Glu Ile Tyr Leu Lys
 1115 1120 1125

gag aac tac ctc cag aac cga cag ttc cag caa aag cag cgg ccc gag 3880
 Glu Asn Tyr Leu Gln Asn Arg Gln Phe Gln Gln Lys Gln Arg Pro Glu
 1130 1135 1140 1145

cag aag atc gag gac atc agc aat aag gtt gac gcc atg gtg gac ctg 3928
 Gln Lys Ile Glu Asp Ile Ser Asn Lys Val Asp Ala Met Val Asp Leu
 1150 1155 1160

ctg gac ctg gac cca ctg aag agg tgc ggc tcc atg gag cag agg ttg 3976

10

20

30

40

Leu Asp Leu Asp Pro Leu Lys Arg Ser Gly Ser Met Glu Gln Arg Leu
 1165 1170 1175
 gcc tcc ctg gag gag cag gtg gcc cag aca gcc cga gcc ctg cac tgg 4024
 Ala Ser Leu Glu Glu Gln Val Ala Gln Thr Ala Arg Ala Leu His Trp
 1180 1185 1190
 atc gtg agg acg ctg cgg gcc agc ggc ttc agc tcg gag gcg gac gtc 4072
 Ile Val Arg Thr Leu Arg Ala Ser Gly Phe Ser Ser Glu Ala Asp Val
 1195 1200 1205
 ccc act ctg gcc tcc cag aag gcc gcg gag gag ccg gat gct gag ccg 4120
 Pro Thr Leu Ala Ser Gln Lys Ala Ala Glu Glu Pro Asp Ala Glu Pro
 1210 1215 1220 1225
 gga ggc agg aag aag acg gag gag ccg ggc gac agc tac cac gtg aat 4168
 Gly Gly Arg Lys Lys Thr Glu Glu Pro Gly Asp Ser Tyr His Val Asn
 1230 1235 1240
 gcc cgg cac ctc ctc tac ccc aac tgc cct gtc acg cgc ttc ccc gtg 4216
 Ala Arg His Leu Leu Tyr Pro Asn Cys Pro Val Thr Arg Phe Pro Val
 1245 1250 1255
 ccc aac gag aag gtg ccc tgg gag acg gag ttc ctg atc tat gac cca 4264
 Pro Asn Glu Lys Val Pro Trp Glu Thr Glu Phe Leu Ile Tyr Asp Pro
 1260 1265 1270
 ccc ttt tac acg gca gag agg aag gac gcg gcc gcc atg gac ccc atg 4312
 Pro Phe Tyr Thr Ala Glu Arg Lys Asp Ala Ala Ala Met Asp Pro Met
 1275 1280 1285
 gga gac acc ctg gag cca ctg tcc acg atc cag tac aac gtg gtg gat 4360
 Gly Asp Thr Leu Glu Pro Leu Ser Thr Ile Gln Tyr Asn Val Val Asp
 1290 1295 1300 1305
 ggc ctg agg gac cgc cgg agc ttc cac ggg ccg tac aca gtg cag gcc 4408
 Gly Leu Arg Asp Arg Arg Ser Phe His Gly Pro Tyr Thr Val Gln Ala
 1310 1315 1320
 ggg ttg ccc ctg aac ccc atg ggc cgc aca gga ctg cgt ggg cgc ggg 4456
 Gly Leu Pro Leu Asn Pro Met Gly Arg Thr Gly Leu Arg Gly Arg Gly
 1325 1330 1335
 agc ctc agc tgc ttc gga ccc aac cac acg ctg tac ccc atg gtc acg 4504
 Ser Leu Ser Cys Phe Gly Pro Asn His Thr Leu Tyr Pro Met Val Thr
 1340 1345 1350
 cgg tgg agg cgg aac gag gat gga gcc atc tgc agg aag agc ata aag 4552
 Arg Trp Arg Arg Asn Glu Asp Gly Ala Ile Cys Arg Lys Ser Ile Lys
 1355 1360 1365
 aag atg ctg gaa gtg ctg gtg gtg aag ctc cct ctc tcc gag cac tgg 4600
 Lys Met Leu Glu Val Leu Val Val Lys Leu Pro Leu Ser Glu His Trp
 1370 1375 1380 1385
 gcc ctg cct ggg ggc tcc cgg gag cca ggg gag atg cta cct cgg aag 4648
 Ala Leu Pro Gly Gly Ser Arg Glu Pro Gly Glu Met Leu Pro Arg Lys
 1390 1395 1400
 ctg aag cgg atc ctc cgg cag gag cac tgg ccg tct ttt gaa aac ttg 4696
 Leu Lys Arg Ile Leu Arg Gln Glu His Trp Pro Ser Phe Glu Asn Leu

10

20

30

40

1405 1410 1415

ctg aag tgc ggc atg gag gtg tac aaa ggc tac atg gat gac ccg agg 4744
 Leu Lys Cys Gly Met Glu Val Tyr Lys Gly Tyr Met Asp Asp Pro Arg
 1420 1425 1430

aac acg gac aat gcc tgg atc gag acg gtg gcc gtc agc gtc cac ttc 4792
 Asn Thr Asp Asn Ala Trp Ile Glu Thr Val Ala Val Ser Val His Phe
 1435 1440 1445

cag gac cag aat gac gtg gag ctg aac agg ctg aac tct aac ctg cac 4840
 Gln Asp Gln Asn Asp Val Glu Leu Asn Arg Leu Asn Ser Asn Leu His
 1450 1455 1460 1465

gcc tgc gac tgc ggg gcc tcc atc cga tgg cag gtg gtg gac agg cgc 4888
 Ala Cys Asp Ser Gly Ala Ser Ile Arg Trp Gln Val Val Asp Arg Arg
 1470 1475 1480

atc cca ctc tat gcg aac cac aag acc ctc ctc cag aag gca gcc gct 4936
 Ile Pro Leu Tyr Ala Asn His Lys Thr Leu Leu Gln Lys Ala Ala Ala
 1485 1490 1495

gag ttc ggg gct cac tac tga ctgtgccctc aggetggggc gctccagtc 4987
 Glu Phe Gly Ala His Tyr *
 1500

atagacgttc cccccagaaa ccagggttc tctctcctga gcctggccag gactcaggct 5047
 gtccctgggc cctgcacatg atgggggttg gtggaccag tgcctctca cggctgccgca 5107
 agtctgctgc agatgacctc atgaactgga aggggtcaag gtgaccggg aggagagctc 5167
 aagacagggc acaggctact cagagctgag gggcccttg gacccttggc catcaggcga 5227
 ggggctgggc ctgtgcagct gggcccttg ccagagtcga ctccttccct ggctgtgtca 5287
 ccccgagcag ctcatccacc atggaggcca ttggcctgag gcaagttccc cggagagtcg 5347
 ggatcccttg tggcccccctc aggcctatgt ctgtgaggaa ggggcccctgc cactctcccc 5407
 aagagggcct ccattgtttcg aggtgcctca acatggagcc ttgcctggcc tgggctaggg 5467
 gcaactgtctg aactcctgac tgtcaggata aactccgttg gggtaacagga gcccagacaa 5527
 agcccaggcc tgtcaagaga cgcagagggc ccttgccagg gttggcccca gggacccttg 5587
 gacgaggctg cagaagctct cctcctctac tccttgagg ccacgtgctg gccatgtggc 5647
 cagggacggc atgagcagga ggcggggacg tgggggcctt ctgggttggg gtcaacagct 5707
 cacaggagcg tgaacatga gggccctcag gagggggaac tggtaaaacc caagacatta 5767
 aatctgcat ctcaggcctg gctggctctt ctgtgctttc cacaataaaa gttoctgaca 5827
 cgtccagggc caggggctgt gtgacggctg cctgaagttc tcctcgatcc cccgggtgagc 5887
 ttcttgacg ctgtggatgt cctgcagccc ctcagcccta ccccaagtt tctcctctga 5947
 cccatcagct cctgtcttc attttcctaa acctgggctc cagcatcgtc cccaagccca 6007
 ccaggccagg atgcaggcat ccacatgccc tcctccttgg cttcccttgc gtgggtggg 6067
 caatgtgccc tggcaccct gcagaggctc cggatggagc ctggggctgc ctggccactg 6127
 agcactggcc gaggtgatgc ccacccttc ctggacaggg cctctgtcttc cacctgacct 6187
 aaagctctct agccaccccc ttgtcccag tat 6220

<210> 48
 <211> 1503
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48
 Met Glu Pro Ser Ala Leu Arg Lys Ala Gly Ser Glu Gln Glu Glu Gly
 1 5 10 15
 Phe Glu Gly Leu Pro Arg Arg Val Thr Asp Leu Gly Met Val Ser Asn
 20 25 30
 Leu Arg Arg Ser Asn Ser Ser Leu Phe Lys Ser Trp Arg Leu Gln Cys
 35 40 45

10

20

30

40

Pro Phe Gly Asn Asn Asp Lys Gln Glu Ser Leu Ser Ser Trp Ile Pro
 50 55 60
 Glu Asn Ile Lys Lys Lys Glu Cys Val Tyr Phe Val Glu Ser Ser Lys
 65 70 75 80
 Leu Ser Asp Ala Gly Lys Val Val Cys Gln Cys Gly Tyr Thr His Glu
 85 90 95
 Gln His Leu Glu Glu Ala Thr Lys Pro His Thr Phe Gln Gly Thr Gln
 100 105 110
 Trp Asp Pro Lys Lys His Val Gln Glu Met Pro Thr Asp Ala Phe Gly
 115 120 125
 Asp Ile Val Phe Thr Gly Leu Ser Gln Lys Val Lys Lys Tyr Val Arg
 130 135 140
 Val Ser Gln Asp Thr Pro Ser Ser Val Ile Tyr His Leu Met Thr Gln
 145 150 155 160
 His Trp Gly Leu Asp Val Pro Asn Leu Leu Ile Ser Val Thr Gly Gly
 165 170 175
 Ala Lys Asn Phe Asn Met Lys Pro Arg Leu Lys Ser Ile Phe Arg Arg
 180 185 190
 Gly Leu Val Lys Val Ala Gln Thr Thr Gly Ala Trp Ile Ile Thr Gly
 195 200 205
 Gly Ser His Thr Gly Val Met Lys Gln Val Gly Glu Ala Val Arg Asp
 210 215 220
 Phe Ser Leu Ser Ser Ser Tyr Lys Glu Gly Glu Leu Ile Thr Ile Gly
 225 230 235 240
 Val Ala Thr Trp Gly Thr Val His Arg Arg Glu Gly Leu Ile His Pro
 245 250 255
 Thr Gly Ser Phe Pro Ala Glu Tyr Ile Leu Asp Glu Asp Gly Gln Gly
 260 265 270
 Asn Leu Thr Cys Leu Asp Ser Asn His Ser His Phe Ile Leu Val Asp
 275 280 285
 Asp Gly Thr His Gly Gln Tyr Gly Val Glu Ile Pro Leu Arg Thr Arg
 290 295 300
 Leu Glu Lys Phe Ile Ser Glu Gln Thr Lys Glu Arg Gly Gly Val Ala
 305 310 315 320
 Ile Lys Ile Pro Ile Val Cys Val Val Leu Glu Gly Gly Pro Gly Thr
 325 330 335
 Leu His Thr Ile Asp Asn Ala Thr Thr Asn Gly Thr Pro Cys Val Val
 340 345 350
 Val Glu Gly Ser Gly Arg Val Ala Asp Val Ile Ala Gln Val Ala Asn
 355 360 365
 Leu Pro Val Ser Asp Ile Thr Ile Ser Leu Ile Gln Gln Lys Leu Ser
 370 375 380
 Val Phe Phe Gln Glu Met Phe Glu Thr Phe Thr Glu Ser Arg Ile Val
 385 390 395 400
 Glu Trp Thr Lys Lys Ile Gln Asp Ile Val Arg Arg Arg Gln Leu Leu
 405 410 415
 Thr Val Phe Arg Glu Gly Lys Asp Gly Gln Gln Asp Val Asp Val Ala
 420 425 430
 Ile Leu Gln Ala Leu Leu Lys Ala Ser Arg Ser Gln Asp His Phe Gly
 435 440 445
 His Glu Asn Trp Asp His Gln Leu Lys Leu Ala Val Ala Trp Asn Arg
 450 455 460
 Val Asp Ile Ala Arg Ser Glu Ile Phe Met Asp Glu Trp Gln Trp Lys
 465 470 475 480
 Pro Ser Asp Leu His Pro Thr Met Thr Ala Ala Leu Ile Ser Asn Lys
 485 490 495
 Pro Glu Phe Val Lys Leu Phe Leu Glu Asn Gly Val Gln Leu Lys Glu
 500 505 510
 Phe Val Thr Trp Asp Thr Leu Leu Tyr Leu Tyr Glu Asn Leu Asp Pro
 515 520 525

10

20

30

40

Ser Cys Leu Phe His Ser Lys Leu Gln Lys Val Leu Val Glu Asp Pro
 530 535 540
 Glu Arg Pro Ala Cys Ala Pro Ala Ala Pro Arg Leu Gln Met His His
 545 550 555 560
 Val Ala Gln Val Leu Arg Glu Leu Leu Gly Asp Phe Thr Gln Pro Leu
 565 570 575
 Tyr Pro Arg Pro Arg His Asn Asp Arg Leu Arg Leu Leu Leu Pro Val
 580 585 590
 Pro His Val Lys Leu Asn Val Gln Gly Val Ser Leu Arg Ser Leu Tyr
 595 600 605
 Lys Arg Ser Ser Gly His Val Thr Phe Thr Met Asp Pro Ile Arg Asp
 610 615 620
 Leu Leu Ile Trp Ala Ile Val Gln Asn Arg Arg Glu Leu Ala Gly Ile
 625 630 635 640
 Ile Trp Ala Gln Ser Gln Asp Cys Ile Ala Ala Leu Ala Cys Ser
 645 650 655
 Lys Ile Leu Lys Glu Leu Ser Lys Glu Glu Glu Asp Thr Asp Ser Ser
 660 665 670
 Glu Glu Met Leu Ala Leu Ala Glu Glu Tyr Glu His Arg Ala Ile Gly
 675 680 685
 Val Phe Thr Glu Cys Tyr Arg Lys Asp Glu Glu Arg Ala Gln Lys Leu
 690 695 700
 Leu Thr Arg Val Ser Glu Ala Trp Gly Lys Thr Thr Cys Leu Gln Leu
 705 710 715 720
 Ala Leu Glu Ala Lys Asp Met Lys Phe Val Ser His Gly Gly Ile Gln
 725 730 735
 Ala Phe Leu Thr Lys Val Trp Trp Gly Gln Leu Ser Val Asp Asn Gly
 740 745 750
 Leu Trp Arg Val Thr Leu Cys Met Leu Ala Phe Pro Leu Leu Leu Thr
 755 760 765
 Gly Leu Ile Ser Phe Arg Glu Lys Arg Leu Gln Asp Val Gly Thr Pro
 770 775 780
 Ala Ala Arg Ala Arg Ala Phe Phe Thr Ala Pro Val Val Phe His
 785 790 795 800
 Leu Asn Ile Leu Ser Tyr Phe Ala Phe Leu Cys Leu Phe Ala Tyr Val
 805 810 815
 Leu Met Val Asp Phe Gln Pro Val Pro Ser Trp Cys Glu Cys Ala Ile
 820 825 830
 Tyr Leu Trp Leu Phe Ser Leu Val Cys Glu Glu Met Arg Gln Leu Phe
 835 840 845
 Tyr Asp Pro Asp Glu Cys Gly Leu Met Lys Lys Ala Ala Leu Tyr Phe
 850 855 860
 Ser Asp Phe Trp Asn Lys Leu Asp Val Gly Ala Ile Leu Leu Phe Val
 865 870 875 880
 Ala Gly Leu Thr Cys Arg Leu Ile Pro Ala Thr Leu Tyr Pro Gly Arg
 885 890 895
 Val Ile Leu Ser Leu Asp Phe Ile Leu Phe Cys Leu Arg Leu Met His
 900 905 910
 Ile Phe Thr Ile Ser Lys Thr Leu Gly Pro Lys Ile Ile Ile Val Lys
 915 920 925
 Arg Met Met Lys Asp Val Phe Phe Phe Leu Phe Leu Leu Ala Val Trp
 930 935 940
 Val Val Ser Phe Gly Val Ala Lys Gln Ala Ile Leu Ile His Asn Glu
 945 950 955 960
 Arg Arg Val Asp Trp Leu Phe Arg Gly Ala Val Tyr His Ser Tyr Leu
 965 970 975
 Thr Ile Phe Gly Gln Ile Pro Gly Tyr Ile Asp Gly Val Asn Phe Asn
 980 985 990
 Pro Glu His Cys Ser Pro Asn Gly Thr Asp Pro Tyr Lys Pro Lys Cys
 995 1000 1005
 Pro Glu Ser Asp Ala Thr Gln Gln Arg Pro Ala Phe Pro Glu Trp Leu

10

20

30

40

1010	1015	1020
Thr Val Leu Leu Leu Cys Leu Tyr Leu Leu Phe Thr Asn Ile Leu Leu		
1025	1030	1035
Leu Asn Leu Leu Ile Ala Met Phe Asn Tyr Thr Phe Gln Gln Val Gln		1040
	1045	1050
Glu His Thr Asp Gln Ile Trp Lys Phe Gln Arg His Asp Leu Ile Glu		1055
	1060	1065
Glu Tyr His Gly Arg Pro Ala Ala Pro Pro Pro Phe Ile Leu Leu Ser		1070
	1075	1080
His Leu Gln Leu Phe Ile Lys Arg Val Val Leu Lys Thr Pro Ala Lys		1085
	1090	1095
Arg His Lys Gln Leu Lys Asn Lys Leu Glu Lys Asn Glu Glu Ala Ala		1100
1105	1110	1115
Leu Leu Ser Trp Glu Ile Tyr Leu Lys Glu Asn Tyr Leu Gln Asn Arg		1120
	1125	1130
Gln Phe Gln Gln Lys Gln Arg Pro Glu Gln Lys Ile Glu Asp Ile Ser		1135
	1140	1145
Asn Lys Val Asp Ala Met Val Asp Leu Leu Asp Leu Asp Pro Leu Lys		1150
	1155	1160
Arg Ser Gly Ser Met Glu Gln Arg Leu Ala Ser Leu Glu Glu Gln Val		1165
	1170	1175
Ala Gln Thr Ala Arg Ala Leu His Trp Ile Val Arg Thr Leu Arg Ala		1180
1185	1190	1195
Ser Gly Phe Ser Ser Glu Ala Asp Val Pro Thr Leu Ala Ser Gln Lys		1200
	1205	1210
Ala Ala Glu Glu Pro Asp Ala Glu Pro Gly Gly Arg Lys Lys Thr Glu		1215
	1220	1225
Glu Pro Gly Asp Ser Tyr His Val Asn Ala Arg His Leu Leu Tyr Pro		1230
	1235	1240
Asn Cys Pro Val Thr Arg Phe Pro Val Pro Asn Glu Lys Val Pro Trp		1245
	1250	1255
Glu Thr Glu Phe Leu Ile Tyr Asp Pro Pro Phe Tyr Thr Ala Glu Arg		1260
1265	1270	1275
Lys Asp Ala Ala Ala Met Asp Pro Met Gly Asp Thr Leu Glu Pro Leu		1280
	1285	1290
Ser Thr Ile Gln Tyr Asn Val Val Asp Gly Leu Arg Asp Arg Arg Ser		1295
	1300	1305
Phe His Gly Pro Tyr Thr Val Gln Ala Gly Leu Pro Leu Asn Pro Met		1310
	1315	1320
Gly Arg Thr Gly Leu Arg Gly Arg Gly Ser Leu Ser Cys Phe Gly Pro		1325
	1330	1335
Asn His Thr Leu Tyr Pro Met Val Thr Arg Trp Arg Arg Asn Glu Asp		1340
1345	1350	1355
Gly Ala Ile Cys Arg Lys Ser Ile Lys Lys Met Leu Glu Val Leu Val		1360
	1365	1370
Val Lys Leu Pro Leu Ser Glu His Trp Ala Leu Pro Gly Gly Ser Arg		1375
	1380	1385
Glu Pro Gly Glu Met Leu Pro Arg Lys Leu Lys Arg Ile Leu Arg Gln		1390
	1395	1400
Glu His Trp Pro Ser Phe Glu Asn Leu Leu Lys Cys Gly Met Glu Val		1405
	1410	1415
Tyr Lys Gly Tyr Met Asp Asp Pro Arg Asn Thr Asp Asn Ala Trp Ile		1420
1425	1430	1435
Glu Thr Val Ala Val Ser Val His Phe Gln Asp Gln Asn Asp Val Glu		1440
	1445	1450
Leu Asn Arg Leu Asn Ser Asn Leu His Ala Cys Asp Ser Gly Ala Ser		1455
	1460	1465
Ile Arg Trp Gln Val Val Asp Arg Arg Ile Pro Leu Tyr Ala Asn His		1470
	1475	1480
Lys Thr Leu Leu Gln Lys Ala Ala Glu Phe Gly Ala His Tyr		1485
	1490	1495
		1500

10

20

30

40

<210> 49
 <211> 3069
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (421)...(1770)

<400> 49

attccggcgg gcggcgcttg gtttagcaggt ggacaggcgt cctctttccg gctgttgctg 60
 ctctttcttc tccaatcctg ggtctcagtc aggggaagaac gaacattctt cctttgctgc 120
 tggagctttt agagaactgt tgcccagcac cttaggcact tcagacattt catctcactc 180
 atttttgtaa tttcactgta aaaatcacct gcacatttat aacactgtga ctctccactt 240
 ctgctcaatg ctgaaaaggg gtccgcatac tgccggggagc tgtctaaggt gctgaagctt 300
 cccaagcatc agtctacacc aacaccatgc gggggttagat tgtacatttt cattctgtct 360
 ttctgggttc ccatgccttg gataagacta ttttcaggat cgtgaatata tctccgtatc 420
 atg gcc cac gtg aga cac ttt cgg aca tta gtt tcg gga ttt tac ttc 468
 Met Ala His Val Arg His Phe Arg Thr Leu Val Ser Gly Phe Tyr Phe

1	5	10	15	
tgg gaa gca gca ctg tta ctc agt ttg gtt gcc aca aag gaa aca gac	516			
Trp Glu Ala Ala Leu Leu Leu Ser Leu Val Ala Thr Lys Glu Thr Asp				
20	25	30		
agt gca aga tct cga agt gct cca atg tca cct tct gat ttt ctg gat	564			
Ser Ala Arg Ser Arg Ser Ala Pro Met Ser Pro Ser Asp Phe Leu Asp				
35	40	45		
aaa tta atg ggc agg aca tca gga tat gat gca aga atc aga ccc aat	612			
Lys Leu Met Gly Arg Thr Ser Gly Tyr Asp Ala Arg Ile Arg Pro Asn				
50	55	60		
ttt aaa ggc cct cca gtt aat gtc aca tgc aac ata ttc atc aac agt	660			
Phe Lys Gly Pro Pro Val Asn Val Thr Cys Asn Ile Phe Ile Asn Ser				
65	70	75	80	
ttc ggc tct atc gca gag acg acc atg gat tac aga gtg aat atc ttt	708			
Phe Gly Ser Ile Ala Glu Thr Thr Met Asp Tyr Arg Val Asn Ile Phe				
85	90	95		
ctt cgt cag aaa tgg aat gat ccc cgc ctc gcg tac agt gaa tat cct	756			
Leu Arg Gln Lys Trp Asn Asp Pro Arg Leu Ala Tyr Ser Glu Tyr Pro				
100	105	110		
gac gac tct tta gac ctc gac ccc tcc atg ttg gac tcc att tgg aaa	804			
Asp Asp Ser Leu Asp Leu Asp Pro Ser Met Leu Asp Ser Ile Trp Lys				
115	120	125		
cct gat ttg ttc ttt gcc aat gaa aag ggt gcc aac ttt cat gaa gtc	852			
Pro Asp Leu Phe Phe Ala Asn Glu Lys Gly Ala Asn Phe His Glu Val				
130	135	140		
act aca gac aac aaa ttg cta aga att ttc aaa aat gga aat gtt ctt	900			
Thr Thr Asp Asn Lys Leu Leu Arg Ile Phe Lys Asn Gly Asn Val Leu				
145	150	155	160	
tat tca ata aga tta aca tta aca ctt tcc tgt cca atg gat ctc aag	948			

10

20

30

40

Tyr	Ser	Ile	Arg	Leu	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Pro	Met	Asp	Leu	Lys		
				165					170					175			
aat	ttt	ccc	atg	gat	gta	caa	aca	tgt	ata	atg	caa	ctg	gaa	agc	ttt	996	
Asn	Phe	Pro	Met	Asp	Val	Gln	Thr	Cys	Ile	Met	Gln	Leu	Glu	Ser	Phe		
				180				185					190				
ggg	tac	aca	atg	aat	gat	ctc	att	ttt	gaa	tgg	caa	gat	gag	gca	ccc	1044	
Gly	Tyr	Thr	Met	Asn	Asp	Leu	Ile	Phe	Glu	Trp	Gln	Asp	Glu	Ala	Pro		
				195			200					205					
gta	caa	gtg	gca	gaa	gga	ctc	act	ttg	ccc	cag	ttt	ctg	ttg	aaa	gaa	1092	
Val	Gln	Val	Ala	Glu	Gly	Leu	Thr	Leu	Pro	Gln	Phe	Leu	Leu	Lys	Glu		
	210					215				220							
gaa	aaa	gat	tta	cga	tac	tgc	act	aaa	cat	tac	aat	aca	gga	aag	ttt	1140	
Glu	Lys	Asp	Leu	Arg	Tyr	Cys	Thr	Lys	His	Tyr	Asn	Thr	Gly	Lys	Phe		
225					230				235						240		
acg	tgt	ata	gaa	gtg	cga	ttc	cat	ctg	gag	cga	caa	atg	gga	tac	tat	1188	
Thr	Cys	Ile	Glu	Val	Arg	Phe	His	Leu	Glu	Arg	Gln	Met	Gly	Tyr	Tyr		
				245				250						255			
ctg	atc	cag	atg	tac	att	ccc	agt	ctc	ctg	att	gtt	att	cta	tcc	tgg	1236	
Leu	Ile	Gln	Met	Tyr	Ile	Pro	Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Ile	Leu	Ser	Trp		
			260					265					270				
gtt	tgc	ttc	tgg	atc	aac	atg	gat	gca	gca	ccg	gcc	agg	gta	gct	ctg	1284	
Val	Ser	Phe	Trp	Ile	Asn	Met	Asp	Ala	Ala	Pro	Ala	Arg	Val	Ala	Leu		
		275					280					285					
ggg	ata	acc	acc	gtg	cta	acg	atg	act	aca	cag	agt	tca	gga	tca	cga	1332	
Gly	Ile	Thr	Thr	Val	Leu	Thr	Met	Thr	Thr	Gln	Ser	Ser	Gly	Ser	Arg		
	290					295					300						
gct	tcc	ttg	cca	aaa	gtt	tca	tat	gtc	aaa	gct	att	gat	att	tgg	atg	1380	
Ala	Ser	Leu	Pro	Lys	Val	Ser	Tyr	Val	Lys	Ala	Ile	Asp	Ile	Trp	Met		
305					310					315					320		
gca	gta	tgc	ctc	ctt	ttt	gtg	ttt	tca	gca	ctt	ctg	gag	tat	gca	gct	1428	
Ala	Val	Cys	Leu	Leu	Phe	Val	Phe	Ser	Ala	Leu	Leu	Glu	Tyr	Ala	Ala		
				325					330					335			
gta	aat	ttt	gta	tca	aga	caa	cac	aaa	gaa	ctt	ctg	aga	ttt	cga	cga	1476	
Val	Asn	Phe	Val	Ser	Arg	Gln	His	Lys	Glu	Leu	Leu	Arg	Phe	Arg	Arg		
			340					345					350				
aag	aga	aag	aat	aag	gat	gat	gag	gta	agg	gaa	agc	cga	ttc	agc	ttc	1524	
Lys	Arg	Lys	Asn	Lys	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Glu	Ser	Arg	Phe	Ser	Phe		
		355					360					365					
aca	gcc	tat	gga	atg	gga	cca	tgt	cta	caa	gca	aag	gat	ggc	atg	act	1572	
Thr	Ala	Tyr	Gly	Met	Gly	Pro	Cys	Leu	Gln	Ala	Lys	Asp	Gly	Met	Thr		
	370					375					380						
cca	aag	ggc	ccc	aac	cac	cct	gtc	cag	gta	atg	cca	aaa	agt	cct	gat	1620	
Pro	Lys	Gly	Pro	Asn	His	Pro	Val	Gln	Val	Met	Pro	Lys	Ser	Pro	Asp		
385					390					395					400		
gaa	atg	agg	aag	gtc	ttt	atc	gac	cgg	gcc	aag	aag	att	gat	acc	atc	1668	

10

20

30

40

Glu Met Arg Lys Val Phe Ile Asp Arg Ala Lys Lys Ile Asp Thr Ile
 405 410 415

tcc cga gcc tgc ttc cca tta gct ttt ttg att ttt aat att ttc tac 1716
 Ser Arg Ala Cys Phe Pro Leu Ala Phe Leu Ile Phe Asn Ile Phe Tyr
 420 425 430

tgg gtt atc tat aaa att ctt agg cat gag gat att cat cag cag caa 1764
 Trp Val Ile Tyr Lys Ile Leu Arg His Glu Asp Ile His Gln Gln Gln
 435 440 445

gat taa gtctctgggg gcattgcaaat gcaaatgggc aattcagaag aaagtgtctc 1820
 Asp *

tgccataggt gtgtatgtgt atatgtgtgc gtgtggtata caaatgatga ccattgtatt 1880
 aaaatggcat atggaaaagc tttgtatttt ggtagctat gcaaagtcac gagaaagatg 1940
 agattctttt aatgaatata aaatattttat taggggattc tatttcacat taattccagg 2000
 tgatttggtt tttcacagta aacctatgtaa gtggaagctt tactgccaat gtgtttatat 2060
 gttatataat atctcataat agtagacatg aaaactactt tgaaattcct tgatttgtaa 2120
 ttcaatgcta ttaaatcata caaaagcaaa ttttgcacag taaactaata gtttgagatt 2180
 taaaactatt ttcttatagt atagttacaa aatgggaaaa taattagtta cagtgggaaa 2240
 ttcaactcata ttaatggagg attgtacata taaatactat ttaacaaca tatgtaattt 2300
 tgaaaatttt taaataagag cattaagaaga ctttaattgat ttggaatact aaatttaatt 2360
 gtttagaata ttaagttttc ctctgtgcaa atttaaaaca aataacaaga gatcgtgtta 2420
 cagtcacaaat ctacttttct taaactttgt atctctagga acgaagggtg aaatacggga 2480
 aacaactttg tttttaaata agtatttatag ctatgtattt ttagttattg ccaaaccattg 2540
 acaaatccaa gccagcaccg ttgtttttgt tagactttta atagctactt aactgtatgt 2600
 gattgtgttt aataatttga tataacagga caaaattcag taagactttt atattttagt 2660
 ttagaatgtg actttaaaat tcaatgggat taaagtattt acattttgat aaaaatgaat 2720
 acaatgaaaa caaatgggat tcatggaaga ttttttaata aaaaccattt tcccatcaat 2780
 gttttatggg tctcaactcc tatctccaaa tataagtagg gaaagtttta attttaaatg 2840
 atataagtaa gtcattttcta taaagtggag actctttttc tatttctgaa ttaatgattt 2900
 caaaatctaa gccattcgca agatgtgaat aatttttaaat gaaattttta cataaaattt 2960
 ttcaatgacc ccatgggatt acttcaacaa aaacagagca ttagtaactt gttttttgca 3020
 gtgtaattgg gtgcaaatgt atgatagagt tcttggtaaa cagaaccag 3069

<210> 50
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 Met Ala His Val Arg His Phe Arg Thr Leu Val Ser Gly Phe Tyr Phe
 1 5 10 15
 Trp Glu Ala Ala Leu Leu Ser Leu Val Ala Thr Lys Glu Thr Asp
 20 25 30
 Ser Ala Arg Ser Arg Ser Ala Pro Met Ser Pro Ser Asp Phe Leu Asp
 35 40 45

Lys Leu Met Gly Arg Thr Ser Gly Tyr Asp Ala Arg Ile Arg Pro Asn
 50 55 60
 Phe Lys Gly Pro Pro Val Asn Val Thr Cys Asn Ile Phe Ile Asn Ser
 65 70 75 80
 Phe Gly Ser Ile Ala Glu Thr Thr Met Asp Tyr Arg Val Asn Ile Phe
 85 90 95
 Leu Arg Gln Lys Trp Asn Asp Pro Arg Leu Ala Tyr Ser Glu Tyr Pro
 100 105 110
 Asp Asp Ser Leu Asp Leu Asp Pro Ser Met Leu Asp Ser Ile Trp Lys
 115 120 125
 Pro Asp Leu Phe Phe Ala Asn Glu Lys Gly Ala Asn Phe His Glu Val

10

20

30

40

130 135 140
 Thr Thr Asp Asn Lys Leu Leu Arg Ile Phe Lys Asn Gly Asn Val Leu
 145 150 155 160
 Tyr Ser Ile Arg Leu Thr Leu Thr Ser Cys Pro Met Asp Leu Lys
 165 170 175
 Asn Phe Pro Met Asp Val Gln Thr Cys Ile Met Gln Leu Glu Ser Phe
 180 185 190
 Gly Tyr Thr Met Asn Asp Leu Ile Phe Glu Trp Gln Asp Glu Ala Pro
 195 200 205
 Val Gln Val Ala Glu Gly Leu Thr Leu Pro Gln Phe Leu Leu Lys Glu
 210 215 220
 Glu Lys Asp Leu Arg Tyr Cys Thr Lys His Tyr Asn Thr Gly Lys Phe
 225 230 235 240
 Thr Cys Ile Glu Val Arg Phe His Leu Glu Arg Gln Met Gly Tyr Tyr
 245 250 255
 Leu Ile Gln Met Tyr Ile Pro Ser Leu Leu Ile Val Ile Leu Ser Trp
 260 265 270
 Val Ser Phe Trp Ile Asn Met Asp Ala Ala Pro Ala Arg Val Ala Leu
 275 280 285
 Gly Ile Thr Thr Val Leu Thr Met Thr Thr Gln Ser Ser Gly Ser Arg
 290 295 300
 Ala Ser Leu Pro Lys Val Ser Tyr Val Lys Ala Ile Asp Ile Trp Met
 305 310 315 320
 Ala Val Cys Leu Leu Phe Val Phe Ser Ala Leu Leu Glu Tyr Ala Ala
 325 330 335
 Val Asn Phe Val Ser Arg Gln His Lys Glu Leu Leu Arg Phe Arg Arg
 340 345 350
 Lys Arg Lys Asn Lys Asp Asp Glu Val Arg Glu Ser Arg Phe Ser Phe
 355 360 365
 Thr Ala Tyr Gly Met Gly Pro Cys Leu Gln Ala Lys Asp Gly Met Thr
 370 375 380
 Pro Lys Gly Pro Asn His Pro Val Gln Val Met Pro Lys Ser Pro Asp
 385 390 395 400
 Glu Met Arg Lys Val Phe Ile Asp Arg Ala Lys Lys Ile Asp Thr Ile
 405 410 415
 Ser Arg Ala Cys Phe Pro Leu Ala Phe Leu Ile Phe Asn Ile Phe Tyr
 420 425 430
 Trp Val Ile Tyr Lys Ile Leu Arg His Glu Asp Ile His Gln Gln Gln
 435 440 445
 Asp

10

20

<210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> CDS
 <222> (23)...(3415)

<400> 51
 cgcaagcggg acactgtggg gg atg caa ttc ccc tcg cct cca gcc gcg agg 52
 Met Gln Phe Pro Ser Pro Pro Ala Ala Arg
 1 5 10
 agc tcc ccg gcg ccg cag gca gcg tcc tcc tcc gaa gca gct gca cct 100
 Ser Ser Pro Ala Pro Gln Ala Ala Ser Ser Ser Glu Ala Ala Ala Pro
 15 20 25

40

gca act ggg cag cct gga ccc tgc tgc cct gtt ccc ggg acc tgc cgc 148
 Ala Thr Gly Gln Pro Gly Pro Ser Cys Pro Val Pro Gly Thr Ser Arg
 30 35 40

agg ggg cgc ccc ggg aca ccc cct gcg ggc cgg gtg gag gag gaa gag 196
 Arg Gly Arg Pro Gly Thr Pro Pro Ala Gly Arg Val Glu Glu Glu Glu
 45 50 55

gag gag gag gaa gaa gac gtg gac aag gac ccc cat cct acc cag aac 244
 Glu Glu Glu Glu Glu Asp Val Asp Lys Asp Pro His Pro Thr Gln Asn
 60 65 70

acc tgc ctg cgc tgc cgc cac ttc tct tta agg gag agg aaa aga gag 292
 Thr Cys Leu Arg Cys Arg His Phe Ser Leu Arg Glu Arg Lys Arg Glu
 75 80 85 90

cct agg aga acc atg ggg ggc tgc gaa gtc cgg gaa ttt ctt ttg caa 340
 Pro Arg Arg Thr Met Gly Gly Cys Glu Val Arg Glu Phe Leu Leu Gln
 95 100 105

ttt ggt ttc ttc ttg cct ctg ctg aca gcg tgg cca ggc gac tgc agt 388
 Phe Gly Phe Phe Leu Pro Leu Leu Thr Ala Trp Pro Gly Asp Cys Ser
 110 115 120

cac gtc tcc aac aac caa gtt gtg ttg ctt gat aca aca act gta ctg 436
 His Val Ser Asn Asn Gln Val Val Leu Leu Asp Thr Thr Thr Val Leu
 125 130 135

gga gag cta gga tgg aaa aca tat cca tta aat ggg tgg gat gcc atc 484
 Gly Glu Leu Gly Trp Lys Thr Tyr Pro Leu Asn Gly Trp Asp Ala Ile
 140 145 150

act gaa atg gat gaa cat aat agg ccc att cac aca tac cag gta tgt 532
 Thr Glu Met Asp Glu His Asn Arg Pro Ile His Thr Tyr Gln Val Cys
 155 160 165 170

aat gta atg gaa cca aac caa aac aac tgg ctt cgt aca aac tgg atc 580
 Asn Val Met Glu Pro Asn Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asn Trp Ile
 175 180 185

tcc cgt gat gca gct cag aaa att tat gtg gaa atg aaa ttc aca cta 628
 Ser Arg Asp Ala Ala Gln Lys Ile Tyr Val Glu Met Lys Phe Thr Leu
 190 195 200

agg gat tgt aac agc atc cca tgg gtc ttg ggg act tgc aaa gaa aca 676
 Arg Asp Cys Asn Ser Ile Pro Trp Val Leu Gly Thr Cys Lys Glu Thr
 205 210 215

ttt aat ctg ttt tat atg gaa tca gat gag tcc cac gga att aaa ttc 724
 Phe Asn Leu Phe Tyr Met Glu Ser Asp Glu Ser His Gly Ile Lys Phe
 220 225 230

aag cca aac cag tat aca aag atc gac aca att gct gct gat gag agt 772
 Lys Pro Asn Gln Tyr Thr Lys Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser
 235 240 245 250

ttt acc cag atg gat ttg ggt gat cgc atc ctc aaa ctc aac act gaa 820
 Phe Thr Gln Met Asp Leu Gly Asp Arg Ile Leu Lys Leu Asn Thr Glu
 255 260 265

10

20

30

40

att cgt gag gtg ggg cct ata gaa agg aaa gga ttt tat ctg gct ttt Ile Arg Glu Val Gly Pro Ile Glu Arg Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe 270 275 280	868	
caa gac att ggg gcg tgc att gcc ctg gtt tca gtc cgt gtt ttc tac Gln Asp Ile Gly Ala Cys Ile Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr 285 290 295	916	
aag aaa tgc ccc ttc act gtt cgt aac ttg gcc atg ttt cct gat acc Lys Lys Cys Pro Phe Thr Val Arg Asn Leu Ala Met Phe Pro Asp Thr 300 305 310	964	
att cca agg gtt gat tcc tcc tct ttg gtt gaa gta cgg ggt tct tgt Ile Pro Arg Val Asp Ser Ser Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys 315 320 325 330	1012	10
gtg aag agt gct gaa gag cgt gac act cct aaa ctg tat tgt gga gct Val Lys Ser Ala Glu Glu Arg Asp Thr Pro Lys Leu Tyr Cys Gly Ala 335 340 345	1060	
gat gga gat tgg ctg gtt cct ctt gga agg tgc atc tgc agt aca gga Asp Gly Asp Trp Leu Val Pro Leu Gly Arg Cys Ile Cys Ser Thr Gly 350 355 360	1108	
tat gaa gaa att gag ggt tct tgc cat gct tgc aga cca gga ttc tat Tyr Glu Glu Ile Glu Gly Ser Cys His Ala Cys Arg Pro Gly Phe Tyr 365 370 375	1156	
aaa gct ttt gct ggg aac aca aaa tgt tct aaa tgt cct cca cac agt Lys Ala Phe Ala Gly Asn Thr Lys Cys Ser Lys Cys Pro Pro His Ser 380 385 390	1204	20
tta aca tac atg gaa gca act tct gtc tgt cag tgt gaa aag ggt tat Leu Thr Tyr Met Glu Ala Thr Ser Val Cys Gln Cys Glu Lys Gly Tyr 395 400 405 410	1252	
ttc cga gct gaa aaa gac cca cct tct atg gca tgt acc agg cca cct Phe Arg Ala Glu Lys Asp Pro Pro Ser Met Ala Cys Thr Arg Pro Pro 415 420 425	1300	
tca gct cct agg aat gtg gtt ttt aac atc aat gaa aca gcc ctt att Ser Ala Pro Arg Asn Val Val Phe Asn Ile Asn Glu Thr Ala Leu Ile 430 435 440	1348	
ttg gaa tgg agc cca cca agt gac aca gga ggg aga aaa gat ctc aca Leu Glu Trp Ser Pro Pro Ser Asp Thr Gly Gly Arg Lys Asp Leu Thr 445 450 455	1396	30
tac agt gta atc tgt aag aaa tgt ggc tta gac acc agc cag tgt gag Tyr Ser Val Ile Cys Lys Lys Cys Gly Leu Asp Thr Ser Gln Cys Glu 460 465 470	1444	
gac tgt ggt gga gga ctc cgc ttc atc cca aga cat aca ggc ctg atc Asp Cys Gly Gly Gly Leu Arg Phe Ile Pro Arg His Thr Gly Leu Ile 475 480 485 490	1492	
aac aat tcc gtg ata gta ctt gac ttt gtg tct cac gtg aat tac acc Asn Asn Ser Val Ile Val Leu Asp Phe Val Ser His Val Asn Tyr Thr 495 500 505	1540	
ttt gaa ata gaa gca atg aat gga gtt tct gag ttg agt ttt tct ccc	1588	40

Phe	Glu	Ile	Glu	Ala	Met	Asn	Gly	Val	Ser	Glu	Leu	Ser	Phe	Ser	Pro	
			510					515					520			
aag	cca	ttc	aca	gct	att	aca	gtg	acc	acg	gat	caa	gat	gca	cct	tcc	1636
Lys	Pro	Phe	Thr	Ala	Ile	Thr	Val	Thr	Thr	Asp	Gln	Asp	Ala	Pro	Ser	
			525				530				535					
ctg	ata	ggg	gtg	gta	agg	aag	gac	tgg	gca	tcc	caa	aat	agc	att	gcc	1684
Leu	Ile	Gly	Val	Val	Arg	Lys	Asp	Trp	Ala	Ser	Gln	Asn	Ser	Ile	Ala	
			540				545				550					
cta	tca	tgg	caa	gca	cct	gct	ttt	tcc	aat	gga	gcc	att	ctg	gac	tac	1732
Leu	Ser	Trp	Gln	Ala	Pro	Ala	Phe	Ser	Asn	Gly	Ala	Ile	Leu	Asp	Tyr	
			555			560				565					570	
gag	atc	aag	tac	tat	gag	aag	gaa	cat	gag	cag	ctg	acc	tac	tct	tcc	1780
Glu	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Glu	Lys	Glu	His	Glu	Gln	Leu	Thr	Tyr	Ser	Ser	
				575					580					585		
aca	agg	tcc	aaa	gcc	ccc	agt	gtc	atc	atc	aca	ggg	ctt	aag	cca	gcc	1828
Thr	Arg	Ser	Lys	Ala	Pro	Ser	Val	Ile	Ile	Thr	Gly	Leu	Lys	Pro	Ala	
			590					595					600			
acc	aaa	tat	gta	ttt	cac	atc	cga	gtg	aga	act	gcg	aca	gga	tac	agt	1876
Thr	Lys	Tyr	Val	Phe	His	Ile	Arg	Val	Arg	Thr	Ala	Thr	Gly	Tyr	Ser	
			605				610					615				
ggc	tac	agt	cag	aaa	ttt	gaa	ttt	gaa	aca	gga	gat	gaa	act	tct	gac	1924
Gly	Tyr	Ser	Gln	Lys	Phe	Glu	Phe	Glu	Thr	Gly	Asp	Glu	Thr	Ser	Asp	
			620				625				630					
atg	gca	gca	gaa	caa	gga	cag	att	ctc	gtg	ata	gcc	acc	gcc	gct	gtt	1972
Met	Ala	Ala	Glu	Gln	Gly	Gln	Ile	Leu	Val	Ile	Ala	Thr	Ala	Ala	Val	
					640					645					650	
ggc	gga	ttc	act	ctc	ctc	gtc	atc	ctc	act	tta	ttc	ttc	ttg	atc	act	2020
Gly	Gly	Phe	Thr	Leu	Val	Ile	Leu	Thr	Leu	Phe	Phe	Leu	Ile	Thr		
				655				660					665			
ggg	aga	tgt	cag	tgg	tac	ata	aaa	gcc	aag	atg	aag	tca	gaa	gag	aag	2068
Gly	Arg	Cys	Gln	Trp	Tyr	Ile	Lys	Ala	Lys	Met	Lys	Ser	Glu	Glu	Lys	
			670					675					680			
aga	aga	aac	cac	tta	cag	aat	ggg	cat	ttg	cgc	ttc	ccg	gga	att	aaa	2116
Arg	Arg	Asn	His	Leu	Gln	Asn	Gly	His	Leu	Arg	Phe	Pro	Gly	Ile	Lys	
			685				690					695				
act	tac	att	gat	cca	gat	aca	tat	gaa	gac	cca	tcc	cta	gca	gtc	cat	2164
Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	Asp	Thr	Tyr	Glu	Asp	Pro	Ser	Leu	Ala	Val	His	
			700				705				710					
gaa	ttt	gca	aag	gag	att	gat	ccc	tca	aga	att	cgt	att	gag	aga	gtc	2212
Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Ile	Asp	Pro	Ser	Arg	Ile	Arg	Ile	Glu	Arg	Val	
					720					725					730	
att	ggg	gca	ggg	gaa	ttt	gga	gaa	gtc	tgt	agt	ggg	cgt	ttg	aag	aca	2260
Ile	Gly	Ala	Gly	Glu	Phe	Gly	Glu	Val	Cys	Ser	Gly	Arg	Leu	Lys	Thr	
				735				740						745		
cca	ggg	aaa	aga	gag	atc	cca	gtt	gcc	att	aaa	act	ttg	aaa	ggg	ggc	2308
Pro	Gly	Lys	Arg	Glu	Ile	Pro	Val	Ala	Ile	Lys	Thr	Leu	Lys	Gly	Gly	

10

20

30

40

750	755	760	
cac atg gat cgg caa aga aga gat ttt cta aga gaa gct agt atc atg His Met Asp Arg Gln Arg Arg Asp Phe Leu Arg Glu Ala Ser Ile Met 765 770 775			2356
ggc cag ttt gac cat cca aac atc att cgc cta gaa ggg gtt gtc acc Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Val Thr 780 785 790			2404
aaa aga tcc ttc ccg gcc att ggg gtg gag gcg ttt tgc ccc agc ttc Lys Arg Ser Phe Pro Ala Ile Gly Val Glu Ala Phe Cys Pro Ser Phe 795 800 805 810			2452
ctg agg gca ggg ttt tta aat agc atc cag gcc ccg cat cca gtg cca Leu Arg Ala Gly Phe Leu Asn Ser Ile Gln Ala Pro His Pro Val Pro 815 820 825			2500
ggg gga gga tct ttg ccc ccc agg att cct gct ggc aga cca gta atg Gly Gly Gly Ser Leu Pro Pro Arg Ile Pro Ala Gly Arg Pro Val Met 830 835 840			2548
att gtg gtg gaa tat atg gag aat gga tcc cta gac tcc ttt ttg cgg Ile Val Val Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg 845 850 855			2596
aag cat gat ggc cac ttc aca gtc atc cag ttg gtc gga atg ctc cga Lys His Asp Gly His Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg 860 865 870			2644
ggc att gca tca ggc atg aag tat ctt tct gat atg ggt tat gtt cat Gly Ile Ala Ser Gly Met Lys Tyr Leu Ser Asp Met Gly Tyr Val His 875 880 885 890			2692
cga gac cta gcg gct cgg aat ata ctg gtc aat agc aac tta gta tgc Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys 895 900 905			2740
aaa gtt tct gat ttt ggt ctc tcc aga gtg ctg gaa gat gat cca gaa Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu 910 915 920			2788
gct gct tat aca aca act ggt gga aaa atc ccc ata agg tgg aca gcc Ala Ala Tyr Thr Thr Thr Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala 925 930 935			2836
cca gaa gcc atc gcc tac aga aaa ttc tcc tca gca agc gat gca tgg Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys Phe Ser Ser Ala Ser Asp Ala Trp 940 945 950			2884
agc tat ggc att gtc atg tgg gag gtc atg tcc tat gga gag aga cct Ser Tyr Gly Ile Val Met Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro 955 960 965 970			2932
tat tgg gaa atg tct aac caa gat gtc att ctg tcc att gaa gaa ggg Tyr Trp Glu Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Leu Ser Ile Glu Glu Gly 975 980 985			2980
tac aga ctt cca gct ccc atg ggc tgt cca gca tct cta cac cag ctg			3028

10

20

30

40

```

Tyr Arg Leu Pro Ala Pro Met Gly Cys Pro Ala Ser Leu His Gln Leu
      990                      995                      1000

atg ctc cac tgc tgg cag aag gag aga aat cac aga cca aaa ttt act 3076
Met Leu His Cys Trp Gln Lys Glu Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Thr
      1005                      1010                      1015

gac att gtc agc ttc ctt gac aaa ctg atc cga aat ccc agt gcc ctt 3124
Asp Ile Val Ser Phe Leu Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro Ser Ala Leu
      1020                      1025                      1030

cac acc ctg gtg gag gac atc ctt gta atg cca gag tcc cct ggt gaa 3172
His Thr Leu Val Glu Asp Ile Leu Val Met Pro Glu Ser Pro Gly Glu
      1035                      1040                      1045                      1050

gtt ccg gaa tat cct ttg ttt gtc aca gtt ggt gac tgg cta gat tct 3220
Val Pro Glu Tyr Pro Leu Phe Val Thr Val Gly Asp Trp Leu Asp Ser
      1055                      1060                      1065

ata aag atg ggg caa tac aag aat aac ttc gtg gca gca ggg ttt aca 3268
Ile Lys Met Gly Gln Tyr Lys Asn Asn Phe Val Ala Ala Gly Phe Thr
      1070                      1075                      1080

aca ttt gac ctg att tca aga atg agc att gat gac att aga aga att 3316
Thr Phe Asp Leu Ile Ser Arg Met Ser Ile Asp Asp Ile Arg Arg Ile
      1085                      1090                      1095

gga gtc ata ctt att gga cac cag aga cga ata gtc agc agc ata cag 3364
Gly Val Ile Leu Ile Gly His Gln Arg Arg Ile Val Ser Ser Ile Gln
      1100                      1105                      1110

act tta cgt tta cac atg atg cac ata cag gag aag gga ttt cat gta 3412
Thr Leu Arg Leu His Met Met His Ile Gln Glu Lys Gly Phe His Val
      1115                      1120                      1125                      1130

tga aagtaccaca agcacctgtg ttttgtgcct cagcatttct aaaatgaacg 3465
*
```

```

atatactctc tactactctc ttttctgatt ctccaaacat cacttcacaa actgcagtct 3525
tctgttcaga ctataggcac acaccttatg tttatgcttc caaccaggat tttaaaatca 3585
tgctacataa atccgttctg aataacctgc aactaaaaaa aaaaaaaa 3633

<210> 52
<211> 1130
<212> PRT
<213> Homo sapiens
```

```

<400> 52
Met Gln Phe Pro Ser Pro Pro Ala Ala Arg Ser Ser Pro Ala Pro Gln
 1      5      10      15
Ala Ala Ser Ser Ser Glu Ala Ala Ala Pro Ala Thr Gly Gln Pro Gly
      20      25      30
Pro Ser Cys Pro Val Pro Gly Thr Ser Arg Arg Gly Arg Pro Gly Thr
      35      40      45
Pro Pro Ala Gly Arg Val Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp
      50      55      60
Val Asp Lys Asp Pro His Pro Thr Gln Asn Thr Cys Leu Arg Cys Arg
      65      70      75      80
His Phe Ser Leu Arg Glu Arg Lys Arg Glu Pro Arg Arg Thr Met Gly
      85      90      95
```

10

20

30

40

Gly Cys Glu Val Arg Glu Phe Leu Leu Gln Phe Gly Phe Phe Leu Pro
 100 105 110
 Leu Leu Thr Ala Trp Pro Gly Asp Cys Ser His Val Ser Asn Asn Gln
 115 120 125
 Val Val Leu Leu Asp Thr Thr Val Leu Gly Glu Leu Gly Trp Lys
 130 135 140
 Thr Tyr Pro Leu Asn Gly Trp Asp Ala Ile Thr Glu Met Asp Glu His
 145 150 155 160
 Asn Arg Pro Ile His Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Glu Pro Asn
 165 170 175
 Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asn Trp Ile Ser Arg Asp Ala Ala Gln
 180 185 190
 Lys Ile Tyr Val Glu Met Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Ile
 195 200 205
 Pro Trp Val Leu Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Phe Tyr Met
 210 215 220
 Glu Ser Asp Glu Ser His Gly Ile Lys Phe Lys Pro Asn Gln Tyr Thr
 225 230 235 240
 Lys Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Met Asp Leu
 245 250 255
 Gly Asp Arg Ile Leu Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Glu Val Gly Pro
 260 265 270
 Ile Glu Arg Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Ile Gly Ala Cys
 275 280 285
 Ile Ala Leu Val Ser Val Arg Val Phe Tyr Lys Lys Cys Pro Phe Thr
 290 295 300
 Val Arg Asn Leu Ala Met Phe Pro Asp Thr Ile Pro Arg Val Asp Ser
 305 310 315 320
 Ser Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Lys Ser Ala Glu Glu
 325 330 335
 Arg Asp Thr Pro Lys Leu Tyr Cys Gly Ala Asp Gly Asp Trp Leu Val
 340 345 350
 Pro Leu Gly Arg Cys Ile Cys Ser Thr Gly Tyr Glu Glu Ile Glu Gly
 355 360 365
 Ser Cys His Ala Cys Arg Pro Gly Phe Tyr Lys Ala Phe Ala Gly Asn
 370 375 380
 Thr Lys Cys Ser Lys Cys Pro Pro His Ser Leu Thr Tyr Met Glu Ala
 385 390 395 400
 Thr Ser Val Cys Gln Cys Glu Lys Gly Tyr Phe Arg Ala Glu Lys Asp
 405 410 415
 Pro Pro Ser Met Ala Cys Thr Arg Pro Ser Ala Pro Arg Asn Val
 420 425 430
 Val Phe Asn Ile Asn Glu Thr Ala Leu Ile Leu Glu Trp Ser Pro Pro
 435 440 445
 Ser Asp Thr Gly Gly Arg Lys Asp Leu Thr Tyr Ser Val Ile Cys Lys
 450 455 460
 Lys Cys Gly Leu Asp Thr Ser Gln Cys Glu Asp Cys Gly Gly Gly Leu
 465 470 475 480
 Arg Phe Ile Pro Arg His Thr Gly Leu Ile Asn Asn Ser Val Ile Val
 485 490 495
 Leu Asp Phe Val Ser His Val Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Glu Ala Met
 500 505 510
 Asn Gly Val Ser Glu Leu Ser Phe Ser Pro Lys Pro Phe Thr Ala Ile
 515 520 525
 Thr Val Thr Thr Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Ile Gly Val Val Arg
 530 535 540
 Lys Asp Trp Ala Ser Gln Asn Ser Ile Ala Leu Ser Trp Gln Ala Pro
 545 550 555 560
 Ala Phe Ser Asn Gly Ala Ile Leu Asp Tyr Glu Ile Lys Tyr Tyr Glu
 565 570 575
 Lys Glu His Glu Gln Leu Thr Tyr Ser Ser Thr Arg Ser Lys Ala Pro

10

20

30

40

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

 Thr Val Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met
 865 870 875 880
 Lys Tyr Leu Ser Asp Met Gly Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg
 885 890 895
 Asn Ile Leu Val Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly
 900 905 910
 Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Thr
 915 920 925
 Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ala Pro Glu Ala Ile Ala Tyr
 930 935 940
 Arg Lys Phe Ser Ser Ala Ser Asp Ala Trp Ser Tyr Gly Ile Val Met
 945 950 955 960
 Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Glu Met Ser Asn
 965 970 975
 Gln Asp Val Ile Leu Ser Ile Glu Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Ala Pro
 980 985 990
 Met Gly Cys Pro Ala Ser Leu His Gln Leu Met Leu His Cys Trp Gln
 995 1000 1005
 Lys Glu Arg Asn His Arg Pro Lys Phe Thr Asp Ile Val Ser Phe Leu
 1010 1015 1020
 Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro Ser Ala Leu His Thr Leu Val Glu Asp
 1025 1030 1035 1040
 Ile Leu Val Met Pro Glu Ser Pro Gly Glu Val Pro Glu Tyr Pro Leu
 1045 1050 1055
 Phe Val Thr Val Gly Asp Trp Leu Asp Ser Ile Lys Met Gly Gln Tyr

10

20

30

40

```

          1060          1065          1070
Lys Asn Asn Phe Val Ala Ala Gly Phe Thr Thr Phe Asp Leu Ile Ser
          1075          1080          1085
Arg Met Ser Ile Asp Asp Ile Arg Arg Ile Gly Val Ile Leu Ile Gly
          1090          1095          1100
His Gln Arg Arg Ile Val Ser Ser Ile Gln Thr Leu Arg Leu His Met
1105          1110          1115          1120
Met His Ile Gln Glu Lys Gly Phe His Val
          1125          1130

```

```

<210> 53
<211> 1640
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<220>
<221> CDS
<222> (42)...(1568)

```

```

<400> 53
gaggttggga aagttgctag aggcttcaga actccagcct a atg gat ccc aaa ctc 56
                                     Met Asp Pro Lys Leu
                                     1           5

```

```

ggg aga atg gct gcg tcc ctg ctg gct gtg ctg ctg ctg ctg ctg ctg 104
Gly Arg Met Ala Ala Ser Leu Leu Ala Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
          10          15          20

```

```

gag cgc ggc atg ttc tcc tca ccc tcc ccg ccc ccg gcg ctg tta gag 152
Glu Arg Gly Met Phe Ser Ser Pro Ser Pro Pro Pro Ala Leu Leu Glu
          25          30          35

```

20

```

aaa gtc ttc cag tac att gac ctc cat cag gat gaa ttt gtg cag acg 200
Lys Val Phe Gln Tyr Ile Asp Leu His Gln Asp Glu Phe Val Gln Thr
          40          45          50

```

```

ctg aag gag tgg gtg gcc atc gag agc gac tct gtc cag cct gtg cct 248
Leu Lys Glu Trp Val Ala Ile Glu Ser Asp Ser Val Gln Pro Val Pro
          55          60          65

```

```

cgc ttc aga caa gag ctc ttc aga atg atg gcc gtg gct gcg gac acg 296
Arg Phe Arg Gln Glu Leu Phe Arg Met Met Ala Val Ala Ala Asp Thr
          70          75          80          85

```

```

ctg cag cgc ctg ggg gcc cgt gtg gcc tcg gtg gac atg ggt cct cag 344
Leu Gln Arg Leu Gly Ala Arg Val Ala Ser Val Asp Met Gly Pro Gln
          90          95          100

```

30

```

cag ctg ccc gat ggt cag agt ctt cca ata cct ccc gtc atc ctg gcc 392
Gln Leu Pro Asp Gly Gln Ser Leu Pro Ile Pro Pro Val Ile Leu Ala
          105          110          115

```

```

gaa ctg ggg agc gat ccc acg aaa ggc acc gtg tgc ttc tac ggc cac 440
Glu Leu Gly Ser Asp Pro Thr Lys Gly Thr Val Cys Phe Tyr Gly His
          120          125          130

```

```

ttg gac gtg cag cct gct gac cgg ggc gat ggg tgg ctc acg gac ccc 488
Leu Asp Val Gln Pro Ala Asp Arg Gly Asp Gly Trp Leu Thr Asp Pro
          135          140          145

```

40

tat gtg ctg acg gag gta ggc ggg aaa ctt tat gga cga gga gcg acc	536
Tyr Val Leu Thr Glu Val Gly Gly Lys Leu Tyr Gly Arg Gly Ala Thr	
150 155 160 165	
gac aac aaa ggc cct gtc ttg gct tgg atc aat gct gtg agc gcc ttc	584
Asp Asn Lys Gly Pro Val Leu Ala Trp Ile Asn Ala Val Ser Ala Phe	
170 175 180	
aga gcc ctg gag caa gat ctt cct gtg aat atc aaa ttc atc att gag	632
Arg Ala Leu Glu Gln Asp Leu Pro Val Asn Ile Lys Phe Ile Ile Glu	
185 190 195	
ggg atg gaa gag gct ggc tct gtt gcc ctg gag gaa ctt gtg gaa aaa	680
Gly Met Glu Glu Ala Gly Ser Val Ala Leu Glu Glu Leu Val Glu Lys	
200 205 210	
gaa aag gac cga ttc ttc tct ggt gtg gac tac att gta att tca gat	728
Glu Lys Asp Arg Phe Phe Ser Gly Val Asp Tyr Ile Val Ile Ser Asp	
215 220 225	
aac ctg tgg atc agc caa agg aag cta gca atc act tac gga acc cgg	776
Asn Leu Trp Ile Ser Gln Arg Lys Leu Ala Ile Thr Tyr Gly Thr Arg	
230 235 240 245	
ggg aac agc tac ttc atg gtg gag gtg aaa tgc aga gac cag gat ttt	824
Gly Asn Ser Tyr Phe Met Val Glu Val Lys Cys Arg Asp Gln Asp Phe	
250 255 260	
cac tca gga acc ttt ggt ggc atc ctt cat gaa cta atg gct gat ctg	872
His Ser Gly Thr Phe Gly Gly Ile Leu His Glu Leu Met Ala Asp Leu	
265 270 275	
gtt gct ctt ctg ggt agc ctg gta gac tcg tct ggt cat atc ctg gtc	920
Val Ala Leu Leu Gly Ser Leu Val Asp Ser Ser Gly His Ile Leu Val	
280 285 290	
cct gga atc tat gat gaa gtg gtt cct ctt aca gaa gag gaa ata aat	968
Pro Gly Ile Tyr Asp Glu Val Val Pro Leu Thr Glu Glu Glu Ile Asn	
295 300 305	
aca tac aaa gcc atc cat cta gac cta gaa gaa tac cgg aat agc agc	1016
Thr Tyr Lys Ala Ile His Leu Asp Leu Glu Glu Tyr Arg Asn Ser Ser	
310 315 320 325	
cgg gtt gag aaa ttt ctg ttc gat act aag gag gag att cta atg cac	1064
Arg Val Glu Lys Phe Leu Phe Asp Thr Lys Glu Glu Ile Leu Met His	
330 335 340	
ctc tgg agg tac cca tct ctt tct att cat ggg atc gag ggc gcg ttt	1112
Leu Trp Arg Pro Ser Leu Ser Ile His Gly Ile Glu Gly Ala Phe	
345 350 355	
gat gag cct gga act aaa aca gtc ata cct ggc cga gtt ata gga aaa	1160
Asp Glu Pro Gly Thr Lys Thr Val Ile Pro Gly Arg Val Ile Gly Lys	
360 365 370	
ttt tca atc cgt cta gtc cct cac atg aat gtg tct gcg gtg gaa aaa	1208
Phe Ser Ile Arg Leu Val Pro His Met Asn Val Ser Ala Val Glu Lys	
375 380 385	

10

20

30

40

cag gtg aca cga cat ctt gaa gat gtg ttc tcc aaa aga aat agt tcc 1256
 Gln Val Thr Arg His Leu Glu Asp Val Phe Ser Lys Arg Asn Ser Ser
 390 395 400 405

aac aag atg gtt gtt tcc atg act cta gga cta cac ccg tgg att gca 1304
 Asn Lys Met Val Val Ser Met Thr Leu Gly Leu His Pro Trp Ile Ala
 410 415 420

aat att gat gac act cag tat ctc gca gca aaa aga gcg atc aga aca 1352
 Asn Ile Asp Asp Thr Gln Tyr Leu Ala Ala Lys Arg Ala Ile Arg Thr
 425 430 435

gtg ttt gga aca gaa cca gat atg atc cgg gat gga tcc acc att cca 1400
 Val Phe Gly Thr Glu Pro Asp Met Ile Arg Asp Gly Ser Thr Ile Pro
 440 445 450

att gcc aaa atg ttc cag gag atc gtc cac aag agc gtg gtg cta att 1448
 Ile Ala Lys Met Phe Gln Glu Ile Val His Lys Ser Val Val Leu Ile
 455 460 465

ccg ctg gga gct gtt gat gat gga gaa cat tcg cag aat gag aaa atc 1496
 Pro Leu Gly Ala Val Asp Asp Gly Glu His Ser Gln Asn Glu Lys Ile
 470 475 480 485

aac agg tgg aac tac ata gag gga acc aaa tta ttt gct gcc ttt ttc 1544
 Asn Arg Trp Asn Tyr Ile Glu Gly Thr Lys Leu Phe Ala Ala Phe Phe
 490 495 500

tta gag atg gcc cag ctc cat taa tcacaagaac ctctagtct gatctgatcc 1598
 Leu Glu Met Ala Gln Leu His *

505

actgacagat tcacctcccc cacatcccta gacagggatg ga 1640

<210> 54
 <211> 508
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 54
 Met Asp Pro Lys Leu Gly Arg Met Ala Ala Ser Leu Leu Ala Val Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Glu Arg Gly Met Phe Ser Ser Pro Ser Pro Pro
 20 25 30
 Pro Ala Leu Leu Glu Lys Val Phe Gln Tyr Ile Asp Leu His Gln Asp
 35 40 45
 Glu Phe Val Gln Thr Leu Lys Glu Trp Val Ala Ile Glu Ser Asp Ser
 50 55 60
 Val Gln Pro Val Pro Arg Phe Arg Gln Glu Leu Phe Arg Met Met Ala
 65 70 75 80
 Val Ala Ala Asp Thr Leu Gln Arg Leu Gly Ala Arg Val Ala Ser Val
 85 90 95
 Asp Met Gly Pro Gln Gln Leu Pro Asp Gly Gln Ser Leu Pro Ile Pro
 100 105 110
 Pro Val Ile Leu Ala Glu Leu Gly Ser Asp Pro Thr Lys Gly Thr Val
 115 120 125
 Cys Phe Tyr Gly His Leu Asp Val Gln Pro Ala Asp Arg Gly Asp Gly
 130 135 140
 Trp Leu Thr Asp Pro Tyr Val Leu Thr Glu Val Gly Gly Lys Leu Tyr
 145 150 155 160

10

20

30

40

40

```
<400> 55
gtttttttttt ttgtctctgc ggaggggcgcc ccagccatgg cctcaggag ctccctagac 60
cccgaggagc tgccctccat cccggccgcc ggggcccgcc ctctgcctcc cgcgggcagc 120
ctgtgtgaag cggcctcccg cagccccccg cccctcccc atg gag gag gag gag 175
Met Glu Glu Glu Glu
1 5
```

ggg gcg gtg gcc aag gag tgg ggc acg acc ccc gcg ggg ccc gtc tgg 223
 Gly Ala Val Ala Lys Glu Trp Gly Thr Thr Pro Ala Gly Pro Val Trp
 10 15 20

acc gcg gtg ttc gac tac gag gcg gcg ggc gac gag gag ctg acc ctg 271
 Thr Ala Val Phe Asp Tyr Glu Ala Ala Gly Asp Glu Glu Leu Thr Leu
 25 30 35

cgg agg ggc gat cgc gtc cag gtg ctt tcc caa gac tgt gcg gtg tcc 319
 Arg Arg Gly Asp Arg Val Gln Val Leu Ser Gln Asp Cys Ala Val Ser
 40 45 50

ggc gac gag ggc tgg tgg acc ggg cag ctc ccc agc ggc cgg gtg ggc 367
 Gly Asp Glu Gly Trp Trp Thr Gly Gln Leu Pro Ser Gly Arg Val Gly
 55 60 65

gtc ttc ccc agc aac tac gtg gcc ccc ggc gcc ccc gct gca ccc gcg 415
 Val Phe Pro Ser Asn Tyr Val Ala Pro Gly Ala Pro Ala Ala Pro Ala
 70 75 80 85

ggc ctc cag ctg ccc cag gag atc ccc ttc cac gag ctg cag cta gag 463
 Gly Leu Gln Leu Pro Gln Glu Ile Pro Phe His Glu Leu Gln Leu Glu
 90 95 100

gag atc atc ggt gtg ggg ggc ttt ggc aag gtc tat cgg gcc ctg tgg 511
 Glu Ile Ile Gly Val Gly Gly Phe Gly Lys Val Tyr Arg Ala Leu Trp
 105 110 115

cgt ggc gag gag gtg gca gtc aag gcc gcc cgg ctg gat cct gag aag 559
 Arg Gly Glu Glu Val Ala Val Lys Ala Ala Arg Leu Asp Pro Glu Lys
 120 125 130

gac ccg gca gtg aca gcg gag cag gtg tgc cag gaa gcc cgg ctc ttt 607
 Asp Pro Ala Val Thr Ala Glu Gln Val Cys Gln Glu Ala Arg Leu Phe
 135 140 145

gga gcc ctg cag cac ccc aac ata att gcc ctt agg ggc gcc tgc ctc 655
 Gly Ala Leu Gln His Pro Asn Ile Ile Ala Leu Arg Gly Ala Cys Leu
 150 155 160 165

aac ccc cca cac ctc tgc cta gtg atg gag tat gcc cgg ggt ggt gca 703
 Asn Pro Pro His Leu Cys Leu Val Met Glu Tyr Ala Arg Gly Gly Ala
 170 175 180

ctg agc agg gtg ctg gca ggt cgc cgg gtg cca cct cac gtg ctg gtc 751
 Leu Ser Arg Val Leu Ala Gly Arg Arg Val Pro Pro His Val Leu Val
 185 190 195

aac tgg gct gtg cag gtg gcc cgg ggc atg aac tac cta cac aat gat 799
 Asn Trp Ala Val Gln Val Ala Arg Gly Met Asn Tyr Leu His Asn Asp
 200 205 210

gcc cct gtg ccc atc atc cac cgg gac ctc aag tcc atc aac atc ctg 847
 Ala Pro Val Pro Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Ser Ile Asn Ile Leu
 215 220 225

atc ctg gag gcc atc gag aac cac aac ctc gca gac acg gtg ctc aag 895
 Ile Leu Glu Ala Ile Glu Asn His Asn Leu Ala Asp Thr Val Leu Lys
 230 235 240 245

10

20

30

40

atc acg gac ttc ggc ctc gcc cgc gag tgg cac aag acc acc aag atg 943
 Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Arg Glu Trp His Lys Thr Thr Lys Met
 250 255 260

agc gct gcg ggg acc tac gcc tgg atg gcg cgc gag gtt atc cgt ctc 991
 Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Ala Trp Met Ala Pro Glu Val Ile Arg Leu
 265 270 275

tcc ctc ttc tcc aaa agc agt gat gtc tgg agc ttc ggg gtg ctg ctg 1039
 Ser Leu Phe Ser Lys Ser Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu
 280 285 290

tgg gag ctg ctg acg ggg gag gtc ccc tac cgt gag atc gac gcc ttg 1087
 Trp Glu Leu Leu Thr Gly Glu Val Pro Tyr Arg Glu Ile Asp Ala Leu
 295 300 305

gcc gtg gcg tat ggc gtg gct atg aat aag ctg acg ctg ccc att ccc 1135
 Ala Val Ala Tyr Gly Val Ala Met Asn Lys Leu Thr Leu Pro Ile Pro
 310 315 320 325

tcc acg tgc ccc gag ccc ttt gcc cgc ctc ctg gag gaa tgc tgg gac 1183
 Ser Thr Cys Pro Glu Pro Phe Ala Arg Leu Leu Glu Glu Cys Trp Asp
 330 335 340

cca gac ccc cac ggg cgg cca gat ttc ggt agc atc ttg aag cgg ctt 1231
 Pro Asp Pro His Gly Arg Pro Asp Phe Gly Ser Ile Leu Lys Arg Leu
 345 350 355

gaa gtc atc gaa cag tca gcc ctg ttc cag atg cca ctg gag tcc ttc 1279
 Glu Val Ile Glu Gln Ser Ala Leu Phe Gln Met Pro Leu Glu Ser Phe
 360 365 370

cac tcg ctg cag gaa gac tgg aag ctg gag att cag cac atg ttt gat 1327
 His Ser Leu Gln Glu Asp Trp Lys Leu Glu Ile Gln His Met Phe Asp
 375 380 385

gac ctt cgg acc aag gag aag gag ctt cgg agc cgt gag gag gag ctg 1375
 Asp Leu Arg Thr Lys Glu Lys Glu Leu Arg Ser Arg Glu Glu Glu Leu
 390 395 400 405

ctg cgg gcg gca cag gag cag cgc ttc cag gag gag cag ctg cgg cgg 1423
 Leu Arg Ala Ala Gln Glu Gln Arg Phe Gln Glu Glu Gln Leu Arg Arg
 410 415 420

cgg gag cag gag ctg gca gaa cgt gag atg gac atc gtg gaa cgg gag 1471
 Arg Glu Gln Glu Leu Ala Glu Arg Glu Met Asp Ile Val Glu Arg Glu
 425 430 435

ctg cac ctg ctc atg tgc cag ctg agc cag gag aag ccc cgg gtc cgc 1519
 Leu His Leu Leu Met Cys Gln Leu Ser Gln Glu Lys Pro Arg Val Arg
 440 445 450

aag cgc aag ggc aac ttc aaa cga gcc gtt ctc aag cta cgg gaa ggc 1567
 Lys Arg Lys Gly Asn Phe Lys Arg Ala Val Leu Lys Leu Arg Glu Gly
 455 460 465

agc agc cac atc agc ctg ccc tct ggc ttt gag cat aag atc aca gtc 1615
 Ser Ser His Ile Ser Leu Pro Ser Gly Phe Glu His Lys Ile Thr Val
 470 475 480 485

10

20

30

40

cag gcc tct cca act ctg gat aag cgg aaa gga tcc gat ggg gcc agc 1663
 Gln Ala Ser Pro Thr Leu Asp Lys Arg Lys Gly Ser Asp Gly Ala Ser
 490 495 500

ccc cct gca agc ccc agc atc atc ccc cgg ctg agg gcc att cgc ctg 1711
 Pro Pro Ala Ser Pro Ser Ile Ile Pro Arg Leu Arg Ala Ile Arg Leu
 505 510 515

act ccc gtg gac tgt ggt ggc agc agc agt ggc agc agc agt gga gga 1759
 Thr Pro Val Asp Cys Gly Gly Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Gly Gly
 520 525 530

agt ggg aca tgg agc cgc ggt ggg ccc cca aag aag gaa gaa ctg gtc 1807
 Ser Gly Thr Trp Ser Arg Gly Gly Pro Pro Lys Lys Glu Glu Leu Val
 535 540 545

ggg ggc aag aag aag gga cga acg tgg ggg ccc agc tcc acc ctg cag 1855
 Gly Gly Lys Lys Lys Gly Arg Thr Trp Gly Pro Ser Ser Thr Leu Gln
 550 555 560 565

aag gag cgg gtg gga gga gag gag agg ctg aag ggg ctg ggg gaa gga 1903
 Lys Glu Arg Val Gly Gly Glu Glu Arg Leu Lys Gly Leu Gly Glu Gly
 570 575 580

agc aaa cag tgg tca tca agt gcc ccc aac ctg ggc aag tcc ccc aaa 1951
 Ser Lys Gln Trp Ser Ser Ser Ala Pro Asn Leu Gly Lys Ser Pro Lys
 585 590 595

cac aca ccc atc gcc cct ggc ttt gcc agc ctc aat gag atg gag gag 1999
 His Thr Pro Ile Ala Pro Gly Phe Ala Ser Leu Asn Glu Met Glu Glu
 600 605 610

ttc gcg gag gca gag gat gga ggc agc agc gtg ccc cct tcc ccc tac 2047
 Phe Ala Glu Ala Glu Asp Gly Gly Ser Ser Val Pro Pro Ser Pro Tyr
 615 620 625

tgg acc ccg tcc tac ctc tca gtg cca ctg cct gcc gag ccc tcc ccg 2095
 Ser Thr Pro Ser Tyr Leu Ser Val Pro Leu Pro Ala Glu Pro Ser Pro
 630 635 640 645

ggg gcg cgg gcg ccg tgg gag ccg acg ccg tcc gcg ccc ccc gct cgg 2143
 Gly Ala Arg Ala Pro Trp Glu Pro Thr Pro Ser Ala Pro Pro Ala Arg
 650 655 660

tgg gga cac ggc gcc cgg cgg cgc tgc gac ctg gcg ctg cta ggc tgc 2191
 Trp Gly His Gly Ala Arg Arg Arg Cys Asp Leu Ala Leu Gly Cys
 665 670 675

gcc acg ctg ctg ggg gct gtg ggc ctg ggc gcc gac gtg gcc gag gcg 2239
 Ala Thr Leu Leu Gly Ala Val Gly Leu Gly Ala Asp Val Ala Glu Ala
 680 685 690

cgc gcg gcc gac ggt gag gag cag cgg cgc tgg ctc gac ggc ctc ttc 2287
 Arg Ala Ala Asp Gly Glu Glu Gln Arg Arg Trp Leu Asp Gly Leu Phe
 695 700 705

ttt ccc cgc gcc ggc cgc ttc ccg cgg ggc ctc agc cca ccc gcg cgt 2335
 Phe Pro Arg Ala Gly Arg Phe Pro Arg Gly Leu Ser Pro Pro Ala Arg
 710 715 720 725

10

20

30

40

ccc cac ggc cgc cgc gaa gac gtg ggc ccc ggc ctg ggc ctg gcg ccc 2383
 Pro His Gly Arg Arg Glu Asp Val Gly Pro Gly Leu Gly Leu Ala Pro
 730 735 740

tgc gcc acc ctg gtg tgc ctg tgc tcc gtg tcc gac tgc aac tcc acg 2431
 Ser Ala Thr Leu Val Ser Leu Ser Ser Val Ser Asp Cys Asn Ser Thr
 745 750 755

cgt tca ctg ctg cgc tct gac agt gac gag gcc gca ccg gcc gcg ccc 2479
 Arg Ser Leu Leu Arg Ser Asp Ser Asp Glu Ala Ala Pro Ala Ala Pro
 760 765 770

tcc cca cca ccc tcc ccg ccc gcg ccc aca ccc acg ccc tgc ccc agc 2527
 Ser Pro Pro Pro Ser Pro Ala Pro Thr Pro Thr Pro Ser Pro Ser
 775 780 785

acc aac ccc ctg gtg gac ctg gag ctg gag agc ttc aag aag gac ccc 2575
 Thr Asn Pro Leu Val Asp Leu Glu Leu Glu Ser Phe Lys Lys Asp Pro
 790 795 800 805

cgc cag tgc ctg acg ccc acc cac gtc acg gct gca tgc gct gtg agc 2623
 Arg Gln Ser Leu Thr Pro Thr His Val Thr Ala Ala Cys Ala Val Ser
 810 815 820

cgc ggg cac cgg cgg acg cca tgc gac ggg gcg ctg ggg cag cgg ggg 2671
 Arg Gly His Arg Arg Thr Pro Ser Asp Gly Ala Leu Gly Gln Arg Gly
 825 830 835

ccg ccc gag ccc gcg ggc cat ggc cct ggc cct cgt gac ctt ctg gac 2719
 Pro Pro Glu Pro Ala Gly His Gly Pro Gly Pro Arg Asp Leu Leu Asp
 840 845 850

ttc ccc cgc ctg ccc gac ccc cag gcc ctg ttc cca gcc cgc cgc cgg 2767
 Phe Pro Arg Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Phe Pro Ala Arg Arg Arg
 855 860 865

ccc cct gag ttc cca ggc cgc ccc acc acc ctg acc ttt gcc ccg aga 2815
 Pro Pro Glu Phe Pro Gly Arg Pro Thr Thr Leu Thr Phe Ala Pro Arg
 870 875 880 885

cct cgg ccg gct gcc agt cgc ccc cgc ttg gac ccc tgg aaa ctg gtc 2863
 Pro Arg Pro Ala Ala Ser Arg Pro Arg Leu Asp Pro Trp Lys Leu Val
 890 895 900

tcc ttc ggc cgg aca ctg acc atc tgc cct ccc agc agg cca gac act 2911
 Ser Phe Gly Arg Thr Leu Thr Ile Ser Pro Pro Ser Arg Pro Asp Thr
 905 910 915

ccg gag agc cct ggg ccc ccc agc gtg cag ccc aca ctg ctg gac atg 2959
 Pro Glu Ser Pro Gly Pro Pro Ser Val Gln Pro Thr Leu Leu Asp Met
 920 925 930

gac atg gag ggg cag aac caa gac agc aca gtg ccc ctg tgc ggg gcc 3007
 Asp Met Glu Gly Gln Asn Gln Asp Ser Thr Val Pro Leu Cys Gly Ala
 935 940 945

cac ggc tcc cac taa ggccctgccca ccaccgccc cctgggcagc catgaatgta 3062
 His Gly Ser His *

950

gcgccccagg cccctgcccga gcccgccatg ccacaagggtg ggggaggccc tgggcaggat 3122

10

20

30

40

gttcactcta ttatt

3138

<210> 56
 <211> 953
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 56

Met Glu Glu Glu Glu Gly Ala Val Ala Lys Glu Trp Gly Thr Thr Pro
 1 5 10 15
 Ala Gly Pro Val Trp Thr Ala Val Phe Asp Tyr Glu Ala Ala Gly Asp
 20 25 30
 Glu Glu Leu Thr Leu Arg Arg Gly Asp Arg Val Gln Val Leu Ser Gln
 35 40 45
 Asp Cys Ala Val Ser Gly Asp Glu Gly Trp Trp Thr Gly Gln Leu Pro
 50 55 60
 Ser Gly Arg Val Gly Val Phe Pro Ser Asn Tyr Val Ala Pro Gly Ala
 65 70 75 80
 Pro Ala Ala Pro Ala Gly Leu Gln Leu Pro Gln Glu Ile Pro Phe His
 85 90 95
 Glu Leu Gln Leu Glu Glu Ile Ile Gly Val Gly Gly Phe Gly Lys Val
 100 105 110
 Tyr Arg Ala Leu Trp Arg Gly Glu Val Ala Val Lys Ala Ala Arg
 115 120 125
 Leu Asp Pro Glu Lys Asp Pro Ala Val Thr Ala Glu Gln Val Cys Gln
 130 135 140
 Glu Ala Arg Leu Phe Gly Ala Leu Gln His Pro Asn Ile Ile Ala Leu
 145 150 155 160
 Arg Gly Ala Cys Leu Asn Pro Pro His Leu Cys Leu Val Met Glu Tyr
 165 170 175
 Ala Arg Gly Gly Ala Leu Ser Arg Val Leu Ala Gly Arg Arg Val Pro
 180 185 190
 Pro His Val Leu Val Asn Trp Ala Val Gln Val Ala Arg Gly Met Asn
 195 200 205
 Tyr Leu His Asn Asp Ala Pro Val Pro Ile Ile His Arg Asp Leu Lys
 210 215 220
 Ser Ile Asn Ile Leu Ile Leu Glu Ala Ile Glu Asn His Asn Leu Ala
 225 230 235 240
 Asp Thr Val Leu Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Arg Glu Trp His
 245 250 255
 Lys Thr Thr Lys Met Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Ala Trp Met Ala Pro
 260 265 270
 Glu Val Ile Arg Leu Ser Leu Phe Ser Lys Ser Ser Asp Val Trp Ser
 275 280 285
 Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Leu Thr Gly Glu Val Pro Tyr Arg
 290 295 300
 Glu Ile Asp Ala Leu Ala Val Ala Tyr Gly Val Ala Met Asn Lys Leu
 305 310 315 320
 Thr Leu Pro Ile Pro Ser Thr Cys Pro Glu Pro Phe Ala Arg Leu Leu
 325 330 335
 Glu Glu Cys Trp Asp Pro Asp Pro His Gly Arg Pro Asp Phe Gly Ser
 340 345 350
 Ile Leu Lys Arg Leu Glu Val Ile Glu Gln Ser Ala Leu Phe Gln Met
 355 360 365
 Pro Leu Glu Ser Phe His Ser Leu Gln Glu Asp Trp Lys Leu Glu Ile
 370 375 380
 Gln His Met Phe Asp Asp Leu Arg Thr Lys Glu Lys Glu Leu Arg Ser
 385 390 395 400
 Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Ala Ala Gln Glu Gln Arg Phe Gln Glu
 405 410 415
 Glu Gln Leu Arg Arg Arg Glu Gln Glu Leu Ala Glu Arg Glu Met Asp

10

20

30

40

	420		425		430
Ile Val	Glu Arg Glu Leu His	Leu Leu Met Cys Gln	Leu Ser Gln Glu		
	435	440	445		
Lys Pro	Arg Val Arg Lys Arg	Lys Gly Asn Phe Lys Arg	Ala Val Leu		
	450	455	460		
Lys Leu	Arg Glu Gly Ser Ser His	Ile Ser Leu Pro Ser Gly Phe Glu			
465	470	475	480		
His Lys	Ile Thr Val Gln Ala Ser Pro	Thr Leu Asp Lys Arg Lys Gly			
	485	490	495		
Ser Asp	Gly Ala Ser Pro Pro Ala Ser	Pro Ser Ile Ile Pro Arg Leu			
	500	505	510		
Arg Ala	Ile Arg Leu Thr Pro Val Asp	Cys Gly Gly Ser Ser Ser Gly			
	515	520	525		
Ser Ser	Ser Gly Gly Ser Gly Thr Trp	Ser Arg Gly Gly Pro Pro Lys			
	530	535	540		
Lys Glu	Glu Leu Val Gly Gly Lys Lys	Lys Gly Arg Thr Trp Gly Pro			
545	550	555	560		
Ser Ser	Thr Leu Gln Lys Glu Arg Val	Gly Gly Glu Glu Arg Leu Lys			
	565	570	575		
Gly Leu	Gly Glu Gly Ser Lys Gln Trp	Ser Ser Ser Ala Pro Asn Leu			
	580	585	590		
Gly Lys	Ser Pro Lys His Thr Pro Ile	Ala Pro Gly Phe Ala Ser Leu			
	595	600	605		
Asn Glu	Met Glu Glu Phe Ala Glu Ala	Glu Asp Gly Gly Ser Ser Val			
	610	615	620		
Pro Pro	Ser Pro Tyr Ser Thr Pro Ser	Tyr Leu Ser Val Pro Leu Pro			
625	630	635	640		
Ala Glu	Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala	Pro Trp Glu Pro Thr Pro Ser			
	645	650	655		
Ala Pro	Pro Ala Arg Trp Gly His Gly	Ala Arg Arg Arg Cys Asp Leu			
	660	665	670		
Ala Leu	Leu Gly Cys Ala Thr Leu Leu	Gly Ala Val Gly Leu Gly Ala			
	675	680	685		
Asp Val	Ala Glu Ala Arg Ala Ala Asp	Gly Glu Glu Gln Arg Arg Trp			
	690	695	700		
Leu Asp	Gly Leu Phe Phe Pro Arg Ala	Gly Arg Phe Pro Arg Gly Leu			
705	710	715	720		
Ser Pro	Pro Ala Arg Pro His Gly Arg	Arg Glu Asp Val Gly Pro Gly			
	725	730	735		
Leu Gly	Leu Ala Pro Ser Ala Thr Leu	Val Ser Leu Ser Ser Val Ser			
	740	745	750		
Asp Cys	Asn Ser Thr Arg Ser Leu Leu	Arg Ser Asp Ser Asp Glu Ala			
	755	760	765		
Ala Pro	Ala Ala Pro Ser Pro Pro Pro	Ser Pro Pro Ala Pro Thr Pro			
	770	775	780		
Thr Pro	Ser Pro Ser Thr Asn Pro Leu	Val Asp Leu Glu Leu Glu Ser			
785	790	795	800		
Phe Lys	Lys Asp Pro Arg Gln Ser Leu	Thr Pro Thr His Val Thr Ala			
	805	810	815		
Ala Cys	Ala Val Ser Arg Gly His Arg	Thr Pro Ser Asp Gly Ala			
	820	825	830		
Leu Gly	Gln Arg Gly Pro Pro Glu Pro	Ala Gly His Gly Pro Gly Pro			
	835	840	845		
Arg Asp	Leu Leu Asp Phe Pro Arg Leu	Pro Asp Pro Gln Ala Leu Phe			
	850	855	860		
Pro Ala	Arg Arg Arg Pro Pro Glu Phe	Pro Gly Arg Pro Thr Thr Leu			
865	870	875	880		
Thr Phe	Ala Pro Arg Pro Arg Pro Ala	Ala Ser Arg Pro Arg Leu Asp			
	885	890	895		
Pro Trp	Lys Leu Val Ser Phe Gly Arg	Thr Leu Thr Ile Ser Pro Pro			
	900	905	910		

10

20

30

40

Ser Arg Pro Asp Thr Pro Glu Ser Pro Gly Pro Pro Ser Val Gln Pro
 915 920 925
 Thr Leu Leu Asp Met Asp Met Glu Gly Gln Asn Gln Asp Ser Thr Val
 930 935 940
 Pro Leu Cys Gly Ala His Gly Ser His
 945 950

<210> 57
 <211> 3262
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> CDS
 <222> (96)...(2039)

10

<400> 57
 gcgcgcgagcc gggtttccccc ccggtgtccg agaggcgccc ccggcccggc cgccccccagc 60
 cccagccccg ccggggccccc ccccccgctg agtgc atg agg ttg acg cta ctt 113
 Met Arg Leu Thr Leu Leu
 1 5

tgt tgc acc tgg agg gaa gaa cgt atg gga gag gaa gga agc gag ttg 161
 Cys Cys Thr Trp Arg Glu Glu Arg Met Gly Glu Glu Gly Ser Glu Leu
 10 15 20

ccc gtg tgt gca agc tgc ggc cag agg atc tat gat ggc cag tac ctc 209
 Pro Val Cys Ala Ser Cys Gly Gln Arg Ile Tyr Asp Gly Gln Tyr Leu
 25 30 35

20

cag gcc ctg aac gcg gac tgg cac gca gac tgc ttc agg tgt tgt gac 257
 Gln Ala Leu Asn Ala Asp Trp His Ala Asp Cys Phe Arg Cys Cys Asp
 40 45 50

tgc agt gcc tcc ctg tgc cac cag tac tat gag aag gat ggg cag ctc 305
 Cys Ser Ala Ser Leu Ser His Gln Tyr Tyr Glu Lys Asp Gly Gln Leu
 55 60 65 70

ttc tgc aag aag gac tac tgg gcc cgc tat ggc gag tcc tgc cat ggg 353
 Phe Cys Lys Lys Asp Tyr Trp Ala Arg Tyr Gly Glu Ser Cys His Gly
 75 80 85

tgc tct gag caa atc acc aag gga ctg gtt atg gtg gct ggg gag ctg 401
 Cys Ser Glu Gln Ile Thr Lys Gly Leu Val Met Val Ala Gly Glu Leu
 90 95 100

30

aag tac cac ccc gag tgt ttc atc tgc ctc acg tgt ggg acc ttt atc 449
 Lys Tyr His Pro Glu Cys Phe Ile Cys Leu Thr Cys Gly Thr Phe Ile
 105 110 115

ggt gac ggg gac acc tac acg ctg gtg gag cac tcc aag ctg tac tgc 497
 Gly Asp Gly Asp Thr Tyr Thr Leu Val Glu His Ser Lys Leu Tyr Cys
 120 125 130

ggg cac tgc tac tac cag act gtg gtg acc ccc gtc atc gag cag atc 545
 Gly His Cys Tyr Tyr Gln Thr Val Val Thr Pro Val Ile Glu Gln Ile
 135 140 145 150

ctg cct gac tcc cct ggc tcc cac ctg ccc cac acc gtc acc ctg gtg 593
 Leu Pro Asp Ser Pro Gly Ser His Leu Pro His Thr Val Thr Leu Val

40

155	160	165	
tcc atc cca gcc tca tct cat ggc aag cgt gga ctt tca gtc tcc att			641
Ser Ile Pro Ala Ser Ser His Gly Lys Arg Gly Leu Ser Val Ser Ile			
170	175	180	
gac ccc ccg cac gcc cca ccg ggc tgt ggc acc gag cac tca cac acc			689
Asp Pro Pro His Gly Pro Pro Gly Cys Gly Thr Glu His Ser His Thr			
185	190	195	
gtc cgc gtc cag gga gtg gat ccg ggc tgc atg agc cca gat gtg aag			737
Val Arg Val Gln Gly Val Asp Pro Gly Cys Met Ser Pro Asp Val Lys			
200	205	210	
aat tcc atc cac gtc gga gac ccg atc ttg gaa atc aat ggc acg ccc			785
Asn Ser Ile His Val Gly Asp Arg Ile Leu Glu Ile Asn Gly Thr Pro			
215	220	225	230
atc cga aat gtg ccc ctg gac gag att gac ctg ctg att cag gaa acc			833
Ile Arg Asn Val Pro Leu Asp Glu Ile Asp Leu Leu Ile Gln Glu Thr			
235	240	245	
agc cgc ctg ctc cag ctg acc ctc gag cat gac cct cac gat aca ctg			881
Ser Arg Leu Leu Gln Leu Thr Leu Glu His Asp Pro His Asp Thr Leu			
250	255	260	
ggc cac ggc ctg ggc cct gag acc agc ccc ctg agc tct ccg gct tat			929
Gly His Gly Leu Gly Pro Glu Thr Ser Pro Leu Ser Ser Pro Ala Tyr			
265	270	275	
act ccc agc ggc gag gcg ggc agc tct gcc ccg cag aaa cct gtc ttg			977
Thr Pro Ser Gly Glu Ala Gly Ser Ser Ala Arg Gln Lys Pro Val Leu			
280	285	290	
agg agc tgc agc atc gac agg tct ccg ggc gct ggc tca ctg ggc tcc			1025
Arg Ser Cys Ser Ile Asp Arg Ser Pro Gly Ala Gly Ser Leu Gly Ser			
295	300	305	310
ccg gcc tcc cag cgc aag gac ctg ggt cgc tct gag tcc ctc cgc gta			1073
Pro Ala Ser Gln Arg Lys Asp Leu Gly Arg Ser Glu Ser Leu Arg Val			
315	320	325	
gtc tgc ccg cca cac cgc atc ttc ccg ccg tgc gac ctc atc cac ggc			1121
Val Cys Arg Pro His Arg Ile Phe Arg Pro Ser Asp Leu Ile His Gly			
330	335	340	
gag gtg ctg gcc aag gcc tgc ttc gcc cag gct atc aag gtg aca cac			1169
Glu Val Leu Gly Lys Gly Cys Phe Gly Gln Ala Ile Lys Val Thr His			
345	350	355	
cgt gag aca ggt gag gtg atg gtg atg aag gag ctg atc ccg ttc gac			1217
Arg Glu Thr Gly Glu Val Met Val Met Lys Glu Leu Ile Arg Phe Asp			
360	365	370	
gag gag acc cag agg acg ttc ctc aag gag gtg aag gtc atg cga tgc			1265
Glu Glu Thr Gln Arg Thr Phe Leu Lys Glu Val Lys Val Met Arg Cys			
375	380	385	390
ctg gaa cac ccc aac gtg ctc aag ttc atc ggc gtg ctc tac aag gac			1313
Leu Glu His Pro Asn Val Leu Lys Phe Ile Gly Val Leu Tyr Lys Asp			
395	400	405	

10

20

30

40

aag agg ctc aac ttc atc act gag tac atc aag ggc ggc acg ctc cgg 1361
Lys Arg Leu Asn Phe Ile Thr Glu Tyr Ile Lys Gly Gly Thr Leu Arg
410 415 420

ggc atc atc aag agc atg gac agc cag tac cca tgg agc cag aga gtg 1409
Gly Ile Ile Lys Ser Met Asp Ser Gln Tyr Pro Trp Ser Gln Arg Val
425 430 435

agc ttt gcc aag gac atc gca tca ggg atg gcc tac ctc cac tcc atg 1457
Ser Phe Ala Lys Asp Ile Ala Ser Gly Met Ala Tyr Leu His Ser Met
440 445 450

aac atc atc cac cga gac ctc aac tcc cac aac tgc ctg gtc cgc gag 1505
Asn Ile Ile His Arg Asp Leu Asn Ser His Asn Cys Leu Val Arg Glu
455 460 465 470

aac aag aat gtg gtg gtg gct gac ttc ggg ctg gcg cgt ctc atg gtg 1553
Asn Lys Asn Val Val Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Met Val
475 480 485

gac gag aag act cag cct gag ggc ctg cgg agc ctc aag aag cca gac 1601
Asp Glu Lys Thr Gln Pro Glu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Lys Pro Asp
490 495 500

cgc aag aag cgc tac acc gtg gtg ggc aac ccc tac tgg atg gca cct 1649
Arg Lys Lys Arg Tyr Thr Val Val Gly Asn Pro Tyr Trp Met Ala Pro
505 510 515

gag atg atc aac ggc cgc agc tat gat gag aag gtg gat gtg ttc tcc 1697
Glu Met Ile Asn Gly Arg Ser Tyr Asp Glu Lys Val Asp Val Phe Ser
520 525 530

ttt ggg atc gtc ctg tgc gag atc atc ggg cgg gtg aac gca gac cct 1745
Phe Gly Ile Val Leu Cys Glu Ile Ile Gly Arg Val Asn Ala Asp Pro
535 540 545 550

gac tac ctg ccc cgc acc atg gac ttt ggc ctc aac gtg cga gga ttc 1793
Asp Tyr Leu Pro Arg Thr Met Asp Phe Gly Leu Asn Val Arg Gly Phe
555 560 565

ctg gac cgc tac tgc ccc cca aac tgc ccc ccg agc ttc ttc ccc atc 1841
Leu Asp Arg Tyr Cys Pro Pro Asn Cys Pro Pro Ser Phe Phe Pro Ile
570 575 580

acc gtg cgc tgt tgc gat ctg gac ccc gag aag agg cca tcc ttt gtg 1889
Thr Val Arg Cys Cys Asp Leu Asp Pro Glu Lys Arg Pro Ser Phe Val
585 590 595

aag ctg gaa cac tgg ctg gag acc ctc cgc atg cac ctg gcc ggc cac 1937
Lys Leu Glu His Trp Leu Glu Thr Leu Arg Met His Leu Ala Gly His
600 605 610

ctg cca ctg ggc cca cag ctg gag cag ctg gac aga ggt ttc tgg gag 1985
Leu Pro Leu Gly Pro Gln Leu Glu Gln Leu Asp Arg Gly Phe Trp Glu
615 620 625 630

acc tac cgg cgc ggc gag agc gga ctg cct gcc cac cct gag gtc ccc 2033
Thr Tyr Arg Arg Gly Glu Ser Gly Leu Pro Ala His Pro Glu Val Pro
635 640 645

10

20

30

40

gac tga gccagggcca ctcagctgcc cctgtcccca cctctggaga atccaccccc 2089
 Asp *

accagattcc tccgggggag gtggccctca gctgggacag tggggaccca ggcttctcct 2149
 cagagccagg cctgacttg ccttctccca ccccgtaggac cgcttccctt gccttctctc 2209
 tgccgtggcc cagagccggc ccagctgcac acacacacca tgcctctgcc ctgctgtaac 2269
 ctctgtcttg gcagggctgt cccctcttgc ttctccttgc atgagctgga gggcctgtgt 2329
 gagttacgcc cctttccaca cgccgtgcc ccagcaaccc tgttcacgct ccacctgtct 2389
 ggtccatagc tccctggagg ctgggccagg aggcagcctc cgaaccatgc cccatataac 2449
 gcttgggtgc gtgggagggc gcacatcagg gcagaggcca agttccagg gtctgtgttc 2509
 ccaggaaacca aatggggagt ctggggcccg ttttccccc aggggggtgtc taggtagcaa 2569
 caggtatcga ggactctcca aacccccaaa gcagagagag ggctgatccc atggggcgga 2629
 gggtcccgagt ggctgagcaa acagcccctt ctctcgcttt gggtcttttt tttgtttctt 2689
 tcttaaagcc actttagtga gaagcaggta ccaagcctca ggggtgaagg ggtcccttga 2749
 gggagcgtgg agctgcggtg ccctggccgg cgatggggag gagccggctc cggcagttag 2809
 aggataggca cagtggaccg ggcaggtgtc caccagcagc tcagcccttg cagtcatctc 2869
 agagcccgctt cccggggctc tcccccaagg ctccctgcc ctctcatgc cctctgttcc 2929
 tctgcgtttt ttctgtgtaa tctatttttt aagaagagtt tgtattattt tttcatacgg 2989
 ctgcagcagc agctgccagg ggcttgggat tttatttttt tggcggggcg ggggtggagg 3049
 gccattttgt cactttgcct cagttaggca tctaggaagt attaaaactg tgaagctttc 3109
 tcagtgcact ttgaacctgg aaaacaatcc caacaggccc gtgggaccat gacttaggga 3169
 ggtgggaccc acccacccc atccaggaac cgtgacgtcc aaggaaccaa acccagacgc 3229
 agaacaataa aataaattcc gtactcccca ccc 3262

<210> 58
 <211> 647
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 58
 Met Arg Leu Thr Leu Leu Cys Cys Thr Trp Arg Glu Glu Arg Met Gly
 1 5 10 15
 Glu Glu Gly Ser Glu Leu Pro Val Cys Ala Ser Cys Gly Gln Arg Ile
 20 25 30
 Tyr Asp Gly Gln Tyr Leu Gln Ala Leu Asn Ala Asp Trp His Ala Asp
 35 40 45
 Cys Phe Arg Cys Cys Asp Cys Ser Ala Ser Leu Ser His Gln Tyr Tyr
 50 55 60
 Glu Lys Asp Gly Gln Leu Phe Cys Lys Lys Asp Tyr Trp Ala Arg Tyr
 65 70 75 80
 Gly Glu Ser Cys His Gly Cys Ser Glu Gln Ile Thr Lys Gly Leu Val
 85 90 95
 Met Val Ala Gly Glu Leu Lys Tyr His Pro Glu Cys Phe Ile Cys Leu
 100 105 110
 Thr Cys Gly Thr Phe Ile Gly Asp Gly Asp Thr Tyr Thr Leu Val Glu
 115 120 125
 His Ser Lys Leu Tyr Cys Gly His Cys Tyr Tyr Gln Thr Val Val Thr
 130 135 140
 Pro Val Ile Glu Gln Ile Leu Pro Asp Ser Pro Gly Ser His Leu Pro
 145 150 155 160
 His Thr Val Thr Leu Val Ser Ile Pro Ala Ser Ser His Gly Lys Arg
 165 170 175
 Gly Leu Ser Val Ser Ile Asp Pro Pro His Gly Pro Pro Gly Cys Gly
 180 185 190
 Thr Glu His Ser His Thr Val Arg Val Gln Gly Val Asp Pro Gly Cys
 195 200 205
 Met Ser Pro Asp Val Lys Asn Ser Ile His Val Gly Asp Arg Ile Leu
 210 215 220
 Glu Ile Asn Gly Thr Pro Ile Arg Asn Val Pro Leu Asp Glu Ile Asp

225 230 235 240
 Leu Leu Ile Gln Glu Thr Ser Arg Leu Leu Gln Leu Thr Leu Glu His
 245 250 255
 Asp Pro His Asp Thr Leu Gly His Gly Leu Gly Pro Glu Thr Ser Pro
 260 265 270
 Leu Ser Ser Pro Ala Tyr Thr Pro Ser Gly Glu Ala Gly Ser Ser Ala
 275 280 285
 Arg Gln Lys Pro Val Leu Arg Ser Cys Ser Ile Asp Arg Ser Pro Gly
 290 295 300
 Ala Gly Ser Leu Gly Ser Pro Ala Ser Gln Arg Lys Asp Leu Gly Arg
 305 310 315 320
 Ser Glu Ser Leu Arg Val Val Cys Arg Pro His Arg Ile Phe Arg Pro
 325 330 335
 Ser Asp Leu Ile His Gly Glu Val Leu Gly Lys Gly Cys Phe Gly Gln
 340 345 350
 Ala Ile Lys Val Thr His Arg Glu Thr Gly Glu Val Met Val Met Lys
 355 360 365
 Glu Leu Ile Arg Phe Asp Glu Thr Gln Arg Thr Phe Leu Lys Glu
 370 375 380
 Val Lys Val Met Arg Cys Leu Glu His Pro Asn Val Leu Lys Phe Ile
 385 390 395 400
 Gly Val Leu Tyr Lys Asp Lys Arg Leu Asn Phe Ile Thr Glu Tyr Ile
 405 410 415
 Lys Gly Gly Thr Leu Arg Gly Ile Ile Lys Ser Met Asp Ser Gln Tyr
 420 425 430
 Pro Trp Ser Gln Arg Val Ser Phe Ala Lys Asp Ile Ala Ser Gly Met
 435 440 445
 Ala Tyr Leu His Ser Met Asn Ile Ile His Arg Asp Leu Asn Ser His
 450 455 460
 Asn Cys Leu Val Arg Glu Asn Lys Asn Val Val Val Ala Asp Phe Gly
 465 470 475 480
 Leu Ala Arg Leu Met Val Asp Glu Lys Thr Gln Pro Glu Gly Leu Arg
 485 490 495
 Ser Leu Lys Lys Pro Asp Arg Lys Lys Arg Tyr Thr Val Val Gly Asn
 500 505 510
 Pro Tyr Trp Met Ala Pro Glu Met Ile Asn Gly Arg Ser Tyr Asp Glu
 515 520 525
 Lys Val Asp Val Phe Ser Phe Gly Ile Val Leu Cys Glu Ile Ile Gly
 530 535 540
 Arg Val Asn Ala Asp Pro Asp Tyr Leu Pro Arg Thr Met Asp Phe Gly
 545 550 555 560
 Leu Asn Val Arg Gly Phe Leu Asp Arg Tyr Cys Pro Pro Asn Cys Pro
 565 570 575
 Pro Ser Phe Phe Pro Ile Thr Val Arg Cys Cys Asp Leu Asp Pro Glu
 580 585 590
 Lys Arg Pro Ser Phe Val Lys Leu Glu His Trp Leu Glu Thr Leu Arg
 595 600 605
 Met His Leu Ala Gly His Leu Pro Leu Gly Pro Gln Leu Glu Gln Leu
 610 615 620
 Asp Arg Gly Phe Trp Glu Thr Tyr Arg Arg Gly Glu Ser Gly Leu Pro
 625 630 635 640
 Ala His Pro Glu Val Pro Asp
 645

<210> 59
 <211> 3650
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<220>

10

20

30

40

<221> CDS

<222> (118)...(2013)

<400> 59

cggcggccgc ggatcccggc ggcgatccga cctcgagtc tcccaggtc cgccagcagc 60
 cgggttcagcc agaatactgg gatcttcagt ggcaggagga gtaatcagaa gacggag atg 120

Met
1

aat ttt aac act att ttg gag gag att ctt att aag agg tca cag cag 168
 Asn Phe Asn Thr Ile Leu Glu Glu Ile Leu Ile Lys Arg Ser Gln Gln
 5 10 15

aaa aag aag aca tcg ccc tta aac tac aaa gag aga ctt ttt gta ctt 216
 Lys Lys Lys Thr Ser Pro Leu Asn Tyr Lys Glu Arg Leu Phe Val Leu
 20 25 30

aca aag tcc atg cta acc tac tat gag ggt cga gca gag aag aaa tac 264
 Thr Lys Ser Met Leu Thr Tyr Tyr Glu Gly Arg Ala Glu Lys Lys Tyr
 35 40 45

aga aag ggg ttt att gat gtt tca aaa atc aag tgt gtg gaa ata gtg 312
 Arg Lys Gly Phe Ile Asp Val Ser Lys Ile Lys Cys Val Glu Ile Val
 50 55 60 65

aag aat gat gat ggt gtc att ccc tgt caa aat aag tat cca ttt cag 360
 Lys Asn Asp Asp Gly Val Ile Pro Cys Gln Asn Lys Tyr Pro Phe Gln
 70 75 80

gtt gtt cat gat gct aac aca ctt tac att ttt gca cct agt cca caa 408
 Val Val His Asp Ala Asn Thr Leu Tyr Ile Phe Ala Pro Ser Pro Gln
 85 90 95

agc agg gac ctg tgg gtg aag aag tta aaa gaa gaa ata aag aac aac 456
 Ser Arg Asp Leu Trp Val Lys Lys Leu Lys Glu Glu Ile Lys Asn Asn
 100 105 110

aat aat att atg att aaa tat cat cct aaa ttc tgg aca gat gga agt 504
 Asn Asn Ile Met Ile Lys Tyr His Pro Lys Phe Trp Thr Asp Gly Ser
 115 120 125

tat cag tgt tgt aga caa act gaa aaa tta gca ccc gga tgt gaa aaa 552
 Tyr Gln Cys Cys Arg Gln Thr Glu Lys Leu Ala Pro Gly Cys Glu Lys
 130 135 140 145

tac aat ctt ttt gag agc agt ata aga aaa gca cta cct cca gca cca 600
 Tyr Asn Leu Phe Glu Ser Ser Ile Arg Lys Ala Leu Pro Pro Ala Pro
 150 155 160

gaa aca aag aag cga agg cct ccc cca cca att cca cta gaa gaa gaa 648
 Glu Thr Lys Lys Arg Arg Pro Pro Pro Pro Ile Pro Leu Glu Glu Glu
 165 170 175

gat aat agt gaa gaa atc gtt gta gcc atg tat gat ttc caa gca gca 696
 Asp Asn Ser Glu Glu Ile Val Val Ala Met Tyr Asp Phe Gln Ala Ala
 180 185 190

gaa gga cat gat ctc aga tta gag aga ggc caa gag tat ctc att tta 744
 Glu Gly His Asp Leu Arg Leu Glu Arg Gly Gln Glu Tyr Leu Ile Leu
 195 200 205

10

20

30

40

gaa aag aat gat gtg cat tgg tgg aga gca aga gat aaa tat ggg aat	792
Glu Lys Asn Asp Val His Trp Trp Arg Ala Arg Asp Lys Tyr Gly Asn	
210 215 220 225	
gaa gga tat atc cca agt aat tac gta acg gga aag aaa tca aac aac	840
Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Thr Gly Lys Lys Ser Asn Asn	
230 235 240	
tta gat caa tat gaa tgg tat tgc aga aat atg aat aga agc aag gca	888
Leu Asp Gln Tyr Glu Trp Tyr Cys Arg Asn Met Asn Arg Ser Lys Ala	
245 250 255	
gag caa ctc ctc cgc agt gaa gat aaa gaa ggt ggt ttt atg gta agg	936
Glu Gln Leu Leu Arg Ser Glu Asp Lys Glu Gly Gly Phe Met Val Arg	
260 265 270	
gat tcc agt caa cca ggc ttg tac aca gtc tcc ctt tat acc aag ttt	984
Asp Ser Ser Gln Pro Gly Leu Tyr Thr Val Ser Leu Tyr Thr Lys Phe	
275 280 285	
gga gga gaa ggt tca tgc ggt ttt agg cat tat cat ata aag gaa aca	1032
Gly Gly Glu Gly Ser Ser Gly Phe Arg His Tyr His Ile Lys Glu Thr	
290 295 300 305	
aca aca tct cca aag aag tat tac cta gct gaa aaa cat gct ttt ggc	1080
Thr Thr Ser Pro Lys Lys Tyr Tyr Leu Ala Glu Lys His Ala Phe Gly	
310 315 320	
tcc att cct gag att att gaa tat cat aag cac aat gca gca gga ctt	1128
Ser Ile Pro Glu Ile Ile Glu Tyr His Lys His Asn Ala Ala Gly Leu	
325 330 335	
gtc acc agg ctt cgg tac cca gtt agt gtg aaa ggg aag aat gca ccc	1176
Val Thr Arg Leu Arg Tyr Pro Val Ser Val Lys Gly Lys Asn Ala Pro	
340 345 350	
acc act gca gga ttc agc tat gag aaa tgg gag att aac cct tca gaa	1224
Thr Thr Ala Gly Phe Ser Tyr Glu Lys Trp Glu Ile Asn Pro Ser Glu	
355 360 365	
ctg acc ttt atg agg gaa ttg gga agt gga ctg ttt gga gtg gtg agg	1272
Leu Thr Phe Met Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Phe Gly Val Val Arg	
370 375 380 385	
ctt ggc aaa tgg cga gcc cag tac aaa gtc gca atc aaa gct att cgg	1320
Leu Gly Lys Trp Arg Ala Gln Tyr Lys Val Ala Ile Lys Ala Ile Arg	
390 395 400	
gaa ggt gca atg tgc gag gag gac ttt ata gaa gaa gct aaa gtg atg	1368
Glu Gly Ala Met Cys Glu Glu Asp Phe Ile Glu Glu Ala Lys Val Met	
405 410 415	
atg aag ctg aca cac ccg aag tta gtg cag ctt tat ggt gtg tgc acc	1416
Met Lys Leu Thr His Pro Lys Leu Val Gln Leu Tyr Gly Val Cys Thr	
420 425 430	
cag cag aaa cca ata tac att gtt act gag ttc atg gaa agg ggc tgc	1464
Gln Gln Lys Pro Ile Tyr Ile Val Thr Glu Phe Met Glu Arg Gly Cys	
435 440 445	

10

20

30

40

ctt ctg aat ttc ctc cga cag aga caa ggt cat ttc agt aga gac gta	1512	
Leu Leu Asn Phe Leu Arg Gln Arg Gln Gly His Phe Ser Arg Asp Val		
450 455 460 465		
ctg ctg agc atg tgt cag gat gtg tgt gaa ggg atg gag tat ctg gag	1560	
Leu Leu Ser Met Cys Gln Asp Val Cys Glu Gly Met Glu Tyr Leu Glu		
470 475 480		
aga aac agc ttc atc cac aga gat ctg gct gcc aga aat tgt cta gta	1608	
Arg Asn Ser Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu Val		
485 490 495		
agt gag gcg gga gtt gta aaa gta tct gat ttt gga atg gcc agg tat	1656	
Ser Glu Ala Gly Val Val Lys Ser Asp Phe Gly Met Ala Arg Tyr		
500 505 510		10
ttt ctg gat gat cag tac aca agt tct tct ggt gct aag ttt cct gtg	1704	
Phe Leu Asp Asp Gln Tyr Thr Ser Ser Ser Gly Ala Lys Phe Pro Val		
515 520 525		
aag tgg tgt cca cct gaa gtg ttt aat tac agc cgc ttc agc agc aaa	1752	
Lys Trp Cys Pro Pro Glu Val Phe Asn Tyr Ser Arg Phe Ser Ser Lys		
530 535 540 545		
tca gat gtc tgg tca ttt ggt gtt tta atg tgg gaa gta ttc acg gaa	1800	
Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Val Phe Thr Glu		
550 555 560		
ggc aga atg cct ttt gaa aaa tac acc aat tat gaa gtg gta acc atg	1848	
Gly Arg Met Pro Phe Glu Lys Tyr Thr Asn Tyr Glu Val Val Thr Met		
565 570 575		20
gtt act cga ggc cac cga ctc tac cag ccg aag ttg gcg tcc aac tat	1896	
Val Thr Arg Gly His Arg Leu Tyr Gln Pro Lys Leu Ala Ser Asn Tyr		
580 585 590		
gtg tat gag gtg atg ctg aga tgt tgg cag gag aaa cca gag gga agg	1944	
Val Tyr Glu Val Met Leu Arg Cys Trp Gln Glu Lys Pro Glu Gly Arg		
595 600 605		
cct tct ttc gaa gat ctg ctg cgc aca ata gat gaa cta gtt gaa tgt	1992	
Pro Ser Phe Glu Asp Leu Leu Arg Thr Ile Asp Glu Leu Val Glu Cys		
610 615 620 625		
gaa gaa act ttt gga aga taa gtgatgtgtg accagtggct ccagattcc	2043	
Glu Glu Thr Phe Gly Arg *		
630		30
caagcacaag gaaggatggg cattttgttg cttttaattt attgagcact tggacatgta	2103	
gatcatttta cttatacagt ggaacacat aaataatttg cttctagacc agcctctgtc	2163	
tagacttgct tctagacaga atctcccaga gtgtggaaat gttgccttag aaatgggtgat	2223	
taaaatcaact catttctatt cattcctcag gcacttgagt gacagttgtt taccaggcac	2283	
tgtgtgttagc cccaggggtt ggccattcag ggggtgcacac atgggaccat gttagctgat	2343	
gccagttgaa ggccagggtta tttgggaagg ggaagggtat tagagtcatg accaagcaac	2403	
ccttcttttt ccctttgact tctacagaaa tctgggcctg agacattgtc tacaattggg	2463	
ttctagatac atcaggaacc catcttggat aaataaatac ctatcttttg ttttgaaaac	2523	
atctcagttt tcaagactgc tcttagtatt acatgaacaa tatattgtatg ctgtatatat	2583	
tgtaaatata tataatatat aaagttatat atttatgaga aacacgaatt gtcttttaat	2643	
tgaaactttt aatcctgtag tataggagtt caccttctta ggactagaga ctgtgcctta	2703	
tagctgttaa ttcattttcc cctgaacatc aaatatgcct gaagagaaga aagtctagat	2763	
tcttctatga gtaacgcccc ctctcactc aggtaaatgt gtctggggat gcctgtccag	2823	
		40

```

cttaaccacg tgcatttggc ctatgtaatc ctgcccacgg tggccgcagc taatcagaat 2883
cagatggaaa attaaaccgg gtaatctact tctaagcctt aagaatattc cctgggacac 2943
agacactata attggaagtg ctgagctctg gggcagaagg atcaggtgac cttcgcaaca 3003
aagtttggcc ccacctcaca taggaccggg aagcagcctg agctgtggcg gaggatccag 3063
gaagctacgg agagaagcag ccagcatggg gttccgtgcc tcccggacgt ttttcaggag 3123
gcctgggttg acttgggttc ctggatgggt ggattgttgt acagcctctc aggagaccct 3183
gctgtcaaga ctgtgtgtgt ggatttccca cccctagaag ctctactaag acatcaacgg 3243
aattagggcc ttccctttttg ccttgtgagc gccaaaggaaa agaaactatc tcggtcacgt 3303
gagcgccacg aaagaaactg tatcagtcac ccagagaccg tttattgccc aacacgttat 3363
tcttgctgtt ggtggggtaa ctagccgagg aagacacagc gccttccctt caggagtgtg 3423
gtctcctctg caggccacga tgggtctgtc tggagcattg ggtgaacaca caggctgggt 3483
gctctgggca gcgccttcac tctgaccctg gagaaccatt tcatttcac cttgtcagtc 3543
tagagtctgt gcaccaggca gtccatccac tgaaggctgt gtttattctt ttctgtgtgc 3603
cctcataatg gaagaaagta aactgcttat cccgagcctt aaaaaaa 3650

```

```

<210> 60
<211> 631
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 60
Met Asn Phe Asn Thr Ile Leu Glu Glu Ile Leu Ile Lys Arg Ser Gln
 1          5          10          15
Gln Lys Lys Lys Thr Ser Pro Leu Asn Tyr Lys Glu Arg Leu Phe Val
 20          25          30
Leu Thr Lys Ser Met Leu Thr Tyr Tyr Glu Gly Arg Ala Glu Lys Lys
 35          40          45
Tyr Arg Lys Gly Phe Ile Asp Val Ser Lys Ile Lys Cys Val Glu Ile
 50          55          60
Val Lys Asn Asp Asp Gly Val Ile Pro Cys Gln Asn Lys Tyr Pro Phe
 65          70          75          80
Gln Val Val His Asp Ala Asn Thr Leu Tyr Ile Phe Ala Pro Ser Pro
 85          90          95
Gln Ser Arg Asp Leu Trp Val Lys Lys Leu Lys Glu Glu Ile Lys Asn
100          105          110
Asn Asn Asn Ile Met Ile Lys Tyr His Pro Lys Phe Trp Thr Asp Gly
115          120          125
Ser Tyr Gln Cys Cys Arg Gln Thr Glu Lys Leu Ala Pro Gly Cys Glu
130          135          140
Lys Tyr Asn Leu Phe Glu Ser Ser Ile Arg Lys Ala Leu Pro Pro Ala
145          150          155          160
Pro Glu Thr Lys Lys Arg Arg Pro Pro Pro Ile Pro Leu Glu Glu
165          170          175
Glu Asp Asn Ser Glu Glu Ile Val Val Ala Met Tyr Asp Phe Gln Ala
180          185          190
Ala Glu Gly His Asp Leu Arg Leu Glu Arg Gly Gln Glu Tyr Leu Ile
195          200          205
Leu Glu Lys Asn Asp Val His Trp Trp Arg Ala Arg Asp Lys Tyr Gly
210          215          220
Asn Glu Gly Tyr Ile Pro Ser Asn Tyr Val Thr Gly Lys Lys Ser Asn
225          230          235          240
Asn Leu Asp Gln Tyr Glu Trp Tyr Cys Arg Asn Met Asn Arg Ser Lys
245          250          255
Ala Glu Gln Leu Leu Arg Ser Glu Asp Lys Glu Gly Gly Phe Met Val
260          265          270
Arg Asp Ser Ser Gln Pro Gly Leu Tyr Thr Val Ser Leu Tyr Thr Lys
275          280          285
Phe Gly Gly Glu Gly Ser Ser Gly Phe Arg His Tyr His Ile Lys Glu
290          295          300
Thr Thr Thr Ser Pro Lys Lys Tyr Tyr Leu Ala Glu Lys His Ala Phe
305          310          315          320

```

10

20

30

40

Gly Ser Ile Pro Glu Ile Ile Glu Tyr His Lys His Asn Ala Ala Gly
 325 330 335
 Leu Val Thr Arg Leu Arg Tyr Pro Val Ser Val Lys Gly Lys Asn Ala
 340 345 350
 Pro Thr Thr Ala Gly Phe Ser Tyr Glu Lys Trp Glu Ile Asn Pro Ser
 355 360 365
 Glu Leu Thr Phe Met Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Phe Gly Val Val
 370 375 380
 Arg Leu Gly Lys Trp Arg Ala Gln Tyr Lys Val Ala Ile Lys Ala Ile
 385 390 395 400
 Arg Glu Gly Ala Met Cys Glu Glu Asp Phe Ile Glu Glu Ala Lys Val
 405 410 415
 Met Met Lys Leu Thr His Pro Lys Leu Val Gln Leu Tyr Gly Val Cys
 420 425 430
 Thr Gln Gln Lys Pro Ile Tyr Ile Val Thr Glu Phe Met Glu Arg Gly
 435 440 445
 Cys Leu Leu Asn Phe Leu Arg Gln Arg Gln Gly His Phe Ser Arg Asp
 450 455 460
 Val Leu Leu Ser Met Cys Gln Asp Val Cys Glu Gly Met Glu Tyr Leu
 465 470 475 480
 Glu Arg Asn Ser Phe Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Leu
 485 490 495
 Val Ser Glu Ala Gly Val Val Lys Val Ser Asp Phe Gly Met Ala Arg
 500 505 510
 Tyr Phe Leu Asp Asp Gln Tyr Thr Ser Ser Ser Gly Ala Lys Phe Pro
 515 520 525
 Val Lys Trp Cys Pro Pro Glu Val Phe Asn Tyr Ser Arg Phe Ser Ser
 530 535 540
 Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Val Phe Thr
 545 550 555 560
 Glu Gly Arg Met Pro Phe Glu Lys Tyr Thr Asn Tyr Glu Val Val Thr
 565 570 575
 Met Val Thr Arg Gly His Arg Leu Tyr Gln Pro Lys Leu Ala Ser Asn
 580 585 590
 Tyr Val Tyr Glu Val Met Leu Arg Cys Trp Gln Glu Lys Pro Glu Gly
 595 600 605
 Arg Pro Ser Phe Glu Asp Leu Leu Arg Thr Ile Asp Glu Leu Val Glu
 610 615 620
 Cys Glu Glu Thr Phe Gly Arg
 625 630

10

20

<210> 61
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30

<220>
 <221> CDS
 <222> (202) ... (2451)

<400> 61
 ccaatatttg gttttataat tttgatttgt gaagaattat ttgagaaagg gtggcgaggg 60
 gagatttcct gacggcagtt tcttaagctg tccattagta gaagagcaag agagccttgg 120
 atgtcaacgc ctgcgtcttg agaccagcca ccaaaccacg aaaagtgact ttcttctcgt 180
 gtgctctcta cggcccttct g atg gaa gca gaa aca ggg agc agc gtg gag 231
 Met Glu Ala Glu Thr Gly Ser Ser Val Glu
 1 5 10

act gga aag aag gcc aac aga ggc act cga att gcc ctg gtc gtg ttt 279
 Thr Gly Lys Lys Ala Asn Arg Gly Thr Arg Ile Ala Leu Val Val Phe

40

40

gca gag cat gac atg aag tca gtg ctc aga ttg gaa att aag ata gct 1047
 Ala Glu His Asp Met Lys Ser Val Leu Arg Leu Glu Ile Lys Ile Ala
 270 275 280

gag ata atg att cca cat gaa aac cga acc agc gag gcc atg tac aac 1095
 Glu Ile Met Ile Pro His Glu Asn Arg Thr Ser Glu Ala Met Tyr Asn
 285 290 295

aaa atg aac att tct gaa ctg agt gct atg att ccc cag ttc gac tgg 1143
 Lys Met Asn Ile Ser Glu Leu Ser Ala Met Ile Pro Gln Phe Asp Trp
 300 305 310

ctg gcc tac atc aag aag gtc att gac acc aga ctc tac ccc cat ctg 1191
 Leu Gly Tyr Ile Lys Lys Val Ile Asp Thr Arg Leu Tyr Pro His Leu
 315 320 325 330

aaa gac atc agc ccc tcc gag aat gtg gtg gtc cgc gtc ccg cag tac 1239
 Lys Asp Ile Ser Pro Ser Glu Asn Val Val Val Arg Val Pro Gln Tyr
 335 340 345

ttt aaa gat ttg ttt agg ata tta ggg tct gag aga aag aag acc att 1287
 Phe Lys Asp Leu Phe Arg Ile Leu Gly Ser Glu Arg Lys Lys Thr Ile
 350 355 360

gcc aac tat ttg gtg tgg aga atg gtt tat tcc aga att cca aac ctt 1335
 Ala Asn Tyr Leu Val Trp Arg Met Val Tyr Ser Arg Ile Pro Asn Leu
 365 370 375

agc agg cgc ttt cag tat aga tgg ctg gaa ttc tca agg gta atc cag 1383
 Ser Arg Arg Phe Gln Tyr Arg Trp Leu Glu Phe Ser Arg Val Ile Gln
 380 385 390

ggg acc aca act ttg ctg cct caa tgg gac aaa tgt gta aac ttt att 1431
 Gly Thr Thr Thr Leu Leu Pro Gln Trp Asp Lys Cys Val Asn Phe Ile
 395 400 405 410

gaa agt gcc ctc cct tat gtt gtt gga aag atg ttt gta gat gtg tac 1479
 Glu Ser Ala Leu Pro Tyr Val Val Gly Lys Met Phe Val Asp Val Tyr
 415 420 425

ttc cag gaa gat aag aag gaa atg atg gag gaa ttg gtt gag gcc gtt 1527
 Phe Gln Glu Asp Lys Lys Glu Met Met Glu Glu Leu Val Glu Gly Val
 430 435 440

cgc tgg gcc ttt att gac atg cta gag aaa gaa aat gag tgg atg gat 1575
 Arg Trp Ala Phe Ile Asp Met Leu Glu Lys Glu Asn Glu Trp Met Asp
 445 450 455

gca gga acg aaa agg aaa gcc aaa gaa aag gcg aga gct gtt ttg gca 1623
 Ala Gly Thr Lys Arg Lys Ala Lys Glu Lys Ala Arg Ala Val Leu Ala
 460 465 470

aaa gtt gcc tat cca gag ttt ata atg aat gat act cat gtt aat gaa 1671
 Lys Val Gly Tyr Pro Glu Phe Ile Met Asn Asp Thr His Val Asn Glu
 475 480 485 490

gac ctc aaa gct atc aag ttt tca gaa gcc gac tac ttt gcc aac gtc 1719
 Asp Leu Lys Ala Ile Lys Phe Ser Glu Ala Asp Tyr Phe Gly Asn Val

10

20

30

40

495	500	505	
cta caa act cgc aag tat tta gca cag tct gat ttc ttc tgg cta aga Leu Gln Thr Arg Lys Tyr Leu Ala Gln Ser Asp Phe Phe Trp Leu Arg 510 515 520			1767
aaa gcc gtt cca aaa aca gag tgg ttt aca aat ccg acg act gtc aat Lys Ala Val Pro Lys Thr Glu Trp Phe Thr Asn Pro Thr Thr Val Asn 525 530 535			1815
gcc ttc tac agt gca tcc acc aac cag atc cga ttt cca gca gga gag Ala Phe Tyr Ser Ala Ser Thr Asn Gln Ile Arg Phe Pro Ala Gly Glu 540 545 550			1863
ctc cag aag cct ttc ttt tgg gga aca gaa tat cct cga tct ctg agt Leu Gln Lys Pro Phe Phe Trp Gly Thr Glu Tyr Pro Arg Ser Leu Ser 555 560 565 570			1911
tat ggt gct ata gga gta att gtc gga cat gaa ttt aca cat gga ttc Tyr Gly Ala Ile Gly Val Ile Val Gly His Glu Phe Thr His Gly Phe 575 580 585			1959
gat aat aat ggt aga aaa tat gat aaa aat gga aac ctg gat cct tgg Asp Asn Asn Gly Arg Lys Tyr Asp Lys Asn Gly Asn Leu Asp Pro Trp 590 595 600			2007
tgg tct act gaa tca gaa gaa aag ttt aag gaa aaa aca aaa tgc atg Trp Ser Thr Glu Ser Glu Glu Lys Phe Lys Glu Lys Thr Lys Cys Met 605 610 615			2055
att aac cag tat agc aac tat tat tgg aag aaa gct ggc tta aat gtc Ile Asn Gln Tyr Ser Asn Tyr Tyr Trp Lys Lys Ala Gly Leu Asn Val 620 625 630			2103
aag ggg aag agg acc ctg gga gaa aat att gct gat aat gga ggc ctg Lys Gly Lys Arg Thr Leu Gly Glu Asn Ile Ala Asp Asn Gly Gly Leu 635 640 645 650			2151
cgg gaa gct ttt agg gct tac agg aaa tgg ata aat gac aga agg cag Arg Glu Ala Phe Arg Ala Tyr Arg Lys Trp Ile Asn Asp Arg Arg Gln 655 660 665			2199
gga ctt gag gag cct ctt cta cca ggc atc aca ttc acc aac aac cag Gly Leu Glu Glu Pro Leu Leu Pro Gly Ile Thr Phe Thr Asn Asn Gln 670 675 680			2247
ctc ttc ttc ctg agt tat gct cat gtg agg tgc aat tcc tac aga cca Leu Phe Phe Leu Ser Tyr Ala His Val Arg Cys Asn Ser Tyr Arg Pro 685 690 695			2295
gaa gct gcc cga gaa caa gtc caa att ggt gct cac agt ccc cct cag Glu Ala Ala Arg Glu Gln Val Gln Ile Gly Ala His Ser Pro Pro Gln 700 705 710			2343
ttt agg gtc aat ggt gca att agt aac ttt gaa gaa ttc cag aaa gct Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn Phe Glu Glu Phe Gln Lys Ala 715 720 725 730			2391
ttt aac tgt cca ccc aat tcc acg atg aac aga ggc atg gac tcc tgc Phe Asn Cys Pro Pro Asn Ser Thr Met Asn Arg Gly Met Asp Ser Cys 735 740 745			2439

10

20

30

40

cga ctc tgg tag ctgggacgct gggttatggc atcctgagac
Arg Leu Trp *

2481

<210> 62

<211> 749

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Met Glu Ala Glu Thr Gly Ser Ser Val Glu Thr Gly Lys Lys Ala Asn
1 5 10 15
Arg Gly Thr Arg Ile Ala Leu Val Val Phe Val Gly Gly Thr Leu Val
20 25 30
Leu Gly Thr Ile Leu Phe Leu Val Ser Gln Gly Leu Leu Ser Leu Gln
35 40 45
Ala Lys Gln Glu Tyr Cys Leu Lys Pro Glu Cys Ile Glu Ala Ala Ala
50 55 60
Ala Ile Leu Ser Lys Val Asn Leu Ser Val Asp Pro Cys Asp Asn Phe
65 70 75 80
Phe Arg Phe Ala Cys Asp Gly Trp Ile Ser Asn Asn Pro Ile Pro Glu
85 90 95
Asp Met Pro Ser Tyr Gly Val Tyr Pro Trp Leu Arg His Asn Val Asp
100 105 110
Leu Lys Leu Lys Glu Leu Leu Glu Lys Ser Ile Ser Arg Arg Asp
115 120 125
Thr Glu Ala Ile Gln Lys Ala Lys Ile Leu Tyr Ser Ser Cys Met Asn
130 135 140
Glu Lys Ala Ile Glu Lys Ala Asp Ala Lys Pro Leu Leu His Ile Leu
145 150 155 160
Arg His Ser Pro Phe Arg Trp Pro Val Leu Glu Ser Asn Ile Gly Pro
165 170 175
Glu Gly Val Trp Ser Glu Arg Lys Phe Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ala
180 185 190
Thr Phe Arg Gly Gln Tyr Ser Asn Ser Val Phe Ile Arg Leu Tyr Val
195 200 205
Ser Pro Asp Asp Lys Ala Ser Asn Glu His Ile Leu Lys Leu Asp Gln
210 215 220
Ala Thr Leu Ser Leu Ala Val Arg Glu Asp Tyr Leu Asp Asn Ser Thr
225 230 235 240
Glu Ala Lys Ser Tyr Arg Asp Ala Leu Tyr Lys Phe Met Val Asp Thr
245 250 255
Ala Val Leu Leu Gly Ala Asn Ser Ser Arg Ala Glu His Asp Met Lys
260 265 270
Ser Val Leu Arg Leu Glu Ile Lys Ile Ala Glu Ile Met Ile Pro His
275 280 285
Glu Asn Arg Thr Ser Glu Ala Met Tyr Asn Lys Met Asn Ile Ser Glu
290 295 300
Leu Ser Ala Met Ile Pro Gln Phe Asp Trp Leu Gly Tyr Ile Lys Lys
305 310 315 320
Val Ile Asp Thr Arg Leu Tyr Pro His Leu Lys Asp Ile Ser Pro Ser
325 330 335
Glu Asn Val Val Val Arg Val Pro Gln Tyr Phe Lys Asp Leu Phe Arg
340 345 350
Ile Leu Gly Ser Glu Arg Lys Lys Thr Ile Ala Asn Tyr Leu Val Trp
355 360 365
Arg Met Val Tyr Ser Arg Ile Pro Asn Leu Ser Arg Arg Phe Gln Tyr
370 375 380
Arg Trp Leu Glu Phe Ser Arg Val Ile Gln Gly Thr Thr Thr Leu Leu

10

20

30

40

```

385          390          395          400
Pro Gln Trp Asp Lys Cys Val Asn Phe Ile Glu Ser Ala Leu Pro Tyr
Val Val Gly Lys Met Phe Val Asp Val Tyr Phe Gln Glu Asp Lys Lys
Glu Met Met Glu Glu Leu Val Glu Gly Val Arg Trp Ala Phe Ile Asp
Met Leu Glu Lys Glu Asn Glu Trp Met Asp Ala Gly Thr Lys Arg Lys
Ala Lys Glu Lys Ala Arg Ala Val Leu Ala Lys Val Gly Tyr Pro Glu
Phe Ile Met Asn Asp Thr His Val Asn Glu Asp Leu Lys Ala Ile Lys
Phe Ser Glu Ala Asp Tyr Phe Gly Asn Val Leu Gln Thr Arg Lys Tyr
Leu Ala Gln Ser Asp Phe Phe Trp Leu Arg Lys Ala Val Pro Lys Thr
Glu Trp Phe Thr Asn Pro Thr Thr Val Asn Ala Phe Tyr Ser Ala Ser
Thr Asn Gln Ile Arg Phe Pro Ala Gly Glu Leu Gln Lys Pro Phe Phe
Trp Gly Thr Glu Tyr Pro Arg Ser Leu Ser Tyr Gly Ala Ile Gly Val
Ile Val Gly His Glu Phe Thr His Gly Phe Asp Asn Asn Gly Arg Lys
Tyr Asp Lys Asn Gly Asn Leu Asp Pro Trp Trp Ser Thr Glu Ser Glu
Glu Lys Phe Lys Glu Lys Thr Lys Cys Met Ile Asn Gln Tyr Ser Asn
Tyr Tyr Trp Lys Lys Ala Gly Leu Asn Val Lys Gly Lys Arg Thr Leu
Gly Glu Asn Ile Ala Asp Asn Gly Gly Leu Arg Glu Ala Phe Arg Ala
Tyr Arg Lys Trp Ile Asn Asp Arg Arg Gln Gly Leu Glu Glu Pro Leu
Leu Pro Gly Ile Thr Phe Thr Asn Asn Gln Leu Phe Phe Leu Ser Tyr
Ala His Val Arg Cys Asn Ser Tyr Arg Pro Glu Ala Ala Arg Glu Gln
Val Gln Ile Gly Ala His Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala
Ile Ser Asn Phe Glu Phe Gln Lys Ala Phe Asn Cys Pro Pro Asn
Ser Thr Met Asn Arg Gly Met Asp Ser Cys Arg Leu Trp

```

10

20

30

```

<210> 63
<211> 5703
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<221> CDS
<222> (213)...(2402)

```

```

<400> 63
gcacatccct gcactagtgg ccgcaaccga gacgcccgcg tccagcagct gctgccgcc 60
agcccgcccc cgcgcgcgcc cccagccct gcagcccgcc agcccccggc gcgcccagcc 120
cggcgaggac agcaccagga ggcggcccc agcgcggcca caaagacccc cggcggcgtc 180
tctccgggga ccggtcctac ttgaagtcca tc atg tcc ttc ggc aga gac atg 233

```

40

	Met	Ser	Phe	Gly	Arg	Asp	Met	
	1				5			
gag ctg gag cac ttc gac gag cgg gat aag gcg cag aga tac agc cga								281
Glu Leu	Glu	His	Phe	Asp	Glu	Arg	Asp	
	10				15			
ggg tcg cgg gtg aac ggc ctg cgg agc cgg acg cac agc gcc cac tgc								329
Gly Ser Arg Val Asn Gly Leu Pro Ser Pro Thr								
	25				30			
agc ttc tac cgc acc cgc acg ctg cag acg ctc agc tcc gag aag aag								377
Ser Phe Tyr Arg Thr Arg Thr Leu Gln Thr Leu Ser Ser Glu Lys Lys								
	40				45			55
gcc aag aaa gtt cgt ttc tat cga aac gga gat cga tac ttc aaa ggg								425
Ala Lys Lys Val Arg Phe Tyr Arg Asn Gly Asp Arg Tyr Phe Lys Gly								
					60			70
att gtg tat gcc atc tcc cca gac cgg ttc cga tct ttt gag gcc ctg								473
Ile Val Tyr Ala Ile Ser Pro Asp Arg Phe Arg Ser Phe Glu Ala Leu								
					75			85
ctg gct gat ttg acc cga act ctg tcg gat aac gtg aat ttg ccc cag								521
Leu Ala Asp Leu Thr Arg Thr Leu Ser Asp Asn Val Asn Leu Pro Gln								
					90			100
gga gtg aga aca atc tac acc att gat ggg ctc aag aag att tcc agc								569
Gly Val Arg Thr Ile Tyr Thr Ile Asp Gly Leu Lys Lys Ile Ser Ser								
	105				110			115
ctg gac caa ctg gtg gaa gga gag agt tat gta tgt ggc tcc ata gag								617
Leu Asp Gln Leu Val Glu Gly Glu Ser Tyr Val Cys Gly Ser Ile Glu								
	120				125			135
ccc ttc aag aaa ctg gag tac acc aag aat gtg aac ccc aac tgg tgg								665
Pro Phe Lys Lys Leu Glu Tyr Thr Lys Asn Val Asn Pro Asn Trp Ser								
					140			150
gtg aac gtc aag acc acc tcg gct tct cgg gca gtg tct tca ctg gcc								713
Val Asn Val Lys Thr Thr Ser Ala Ser Arg Ala Val Ser Ser Leu Ala								
					155			165
act gcc aaa gga agc cct tca gag gtg cga gag aat aag gat ttc att								761
Thr Ala Lys Gly Ser Pro Ser Glu Val Arg Glu Asn Lys Asp Phe Ile								
	170				175			180
cgg ccc aag ctg gtc acc atc atc aga agt ggc gtg aag cca cgg aaa								809
Arg Pro Lys Leu Val Thr Ile Ile Arg Ser Gly Val Lys Pro Arg Lys								
	185				190			195
gct gtc agg att ctg ctg aac aag aaa acg gct cat tcc ttt gag cag								857
Ala Val Arg Ile Leu Leu Asn Lys Lys Thr Ala His Ser Phe Glu Gln								
	200				205			215
gtc ctc acc gat atc acc gat gcc atc aag ctg gac tcg gga gtg gtg								905
Val Leu Thr Asp Ile Thr Asp Ala Ile Lys Leu Asp Ser Gly Val Val								
					220			230
aaa cgc ctg tac acg ttg gat ggg aaa cag gtg atg tgc ctt cag gac								953
Lys Arg Leu Tyr Thr Leu Asp Gly Lys Gln Val Met Cys Leu Gln Asp								

10

20

30

40

235	240	245	
ttt ttt ggt gat gat gac att ttt att gca tgt gga ccg gag aag ttc Phe Phe Gly Asp Asp Asp Ile Phe Ile Ala Cys Gly Pro Glu Lys Phe 250 255 260			1001
cgt tac cag gat gat ttc ttg cta gat gaa agt gaa tgt cga gtg gta Arg Tyr Gln Asp Asp Phe Leu Leu Asp Glu Ser Glu Cys Arg Val Val 265 270 275			1049
aag tcc act tct tac acc aaa ata gct tca tca tcc cgc agg agc acc Lys Ser Thr Ser Tyr Thr Lys Ile Ala Ser Ser Ser Arg Arg Ser Thr 280 285 290 295			1097
acc aag agc cca gga ccg tcc agg cgt agc aag tcc cct gcc tcc acc Thr Lys Ser Pro Gly Pro Ser Arg Arg Ser Lys Ser Pro Ala Ser Thr 300 305 310			1145
agc tca gtt aat gga acc cct ggt agt cag ctc tct act ccg cgc tca Ser Ser Val Asn Gly Thr Pro Gly Ser Gln Leu Ser Thr Pro Arg Ser 315 320 325			1193
ggc aag tcg cca agc cca tca ccc acc agc cca gga agc ctg cgg aag Gly Lys Ser Pro Ser Pro Ser Thr Ser Pro Gly Ser Leu Arg Lys 330 335 340			1241
cag agg agc tct cag cat ggc ggc tcc tct acg tca ctt gcg tcc acc Gln Arg Ser Ser Gln His Gly Gly Ser Ser Thr Ser Leu Ala Ser Thr 345 350 355			1289
aaa gtc tgc agc tcg atg gat gag aac gat ggc cct gga gaa gaa gtg Lys Val Cys Ser Ser Met Asp Glu Asn Asp Gly Pro Gly Glu Glu Val 360 365 370 375			1337
tcg gag gaa ggc ttc cag att cca gct aca ata aca gaa cga tat aaa Ser Glu Glu Gly Phe Gln Ile Pro Ala Thr Ile Thr Glu Arg Tyr Lys 380 385 390			1385
gtc gga aga aca ata gga gat gga aat ttt gct gtt gtc aag gaa tgt Val Gly Arg Thr Ile Gly Asp Gly Asn Phe Ala Val Val Lys Glu Cys 395 400 405			1433
gta gaa aga tcg act gct aga gag tac gct ctg aaa att atc aag aaa Val Glu Arg Ser Thr Ala Arg Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ile Lys Lys 410 415 420			1481
agc aaa tgt cga ggc aaa gag cac atg atc cag aat gaa gtg tct att Ser Lys Cys Arg Gly Lys Glu His Met Ile Gln Asn Glu Val Ser Ile 425 430 435			1529
tta aga aga gtg aag cat ccc aat atc gtt ctt ctg att gag gag atg Leu Arg Arg Val Lys His Pro Asn Ile Val Leu Leu Ile Glu Glu Met 440 445 450 455			1577
gat gtg cca act gaa ctg tat ctt gtc atg gaa tta gta aag ggg gga Asp Val Pro Thr Glu Leu Tyr Leu Val Met Glu Leu Val Lys Gly Gly 460 465 470			1625
gac ctt ttt gat gcc att act tcc act aac aaa tac acc gag aga gac Asp Leu Phe Asp Ala Ile Thr Ser Thr Asn Lys Tyr Thr Glu Arg Asp 480 485 490 495			1673

10

20

30

40

475	480	485	
gcc agt ggg atg ctg tac aac cta gcc agc gcc atc aaa tac ctg cat Ala Ser Gly Met Leu Tyr Asn Leu Ala Ser Ala Ile Lys Tyr Leu His 490 495 500			1721
agc ctg aac atc gtc cac cgt gat atc aag cca gag aac ctg ctg gtg Ser Leu Asn Ile Val His Arg Asp Ile Lys Pro Glu Asn Leu Leu Val 505 510 515			1769
tat gag cac caa gat ggc agc aaa tca ctg aag ctg ggt gac ttt gga Tyr Glu His Gln Asp Gly Ser Lys Ser Leu Lys Leu Gly Asp Phe Gly 520 525 530 535			1817
ctg gcc acc att gta gac ggc ccc ctg tac aca gtc tgt ggc acc cca Leu Ala Thr Ile Val Asp Gly Pro Leu Tyr Thr Val Cys Gly Thr Pro 540 545 550			1865
aca tac gtg gct cca gaa atc att gca gag act gga tac ggc ctc aag Thr Tyr Val Ala Pro Glu Ile Ile Ala Glu Thr Gly Tyr Gly Leu Lys 555 560 565			1913
gtg gac atc tgg gca gca ggt gta atc act tat atc ctg ctg tgt ggt Val Asp Ile Trp Ala Ala Gly Val Ile Thr Tyr Ile Leu Leu Cys Gly 570 575 580			1961
ttc cct cca ttc cgt gga agt ggt gat gac cag gag gtg ctt ttt gat Phe Pro Pro Phe Arg Gly Ser Gly Asp Asp Gln Glu Val Leu Phe Asp 585 590 595			2009
cag att ttg atg ggg cag gtg gac ttt cct tct cca tac tgg gat aat Gln Ile Leu Met Gly Gln Val Asp Phe Pro Ser Pro Tyr Trp Asp Asn 600 605 610 615			2057
gtt tcc gat tct gca aag gag ctc att acc atg atg ctg ttg gtc gat Val Ser Asp Ser Ala Lys Glu Leu Ile Thr Met Met Leu Leu Val Asp 620 625 630			2105
gta gat cag cga ttt tct gct gtt caa gta ctt gag cat ccc tgg gtt Val Asp Gln Arg Phe Ser Ala Val Gln Val Leu Glu His Pro Trp Val 635 640 645			2153
aat gat gat ggc ctc cca gaa aat gaa cat cag ctg tca gta gct gga Asn Asp Asp Gly Leu Pro Glu Asn Glu His Gln Leu Ser Val Ala Gly 650 655 660			2201
aag ata aag aag cat ttc aac aca ggc ccc aag ccg aat agc aca gca Lys Ile Lys Lys His Phe Asn Thr Gly Pro Lys Pro Asn Ser Thr Ala 665 670 675			2249
gct gga gtt tct gtc ata gca ctg gac cac ggg ttt acc atc aag aga Ala Gly Val Ser Val Ile Ala Leu Asp His Gly Phe Thr Ile Lys Arg 680 685 690 695			2297
tca ggg tct ttg gac tac tac cag caa cca gga atg tat tgg ata aga Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Tyr Gln Gln Pro Gly Met Tyr Trp Ile Arg 700 705 710			2345
cca ccg ctc ttg ata agg aga ggc agg ttt tcc gac gaa gac gca acc Pro Pro Leu Leu Ile Arg Arg Gly Arg Phe Ser Asp Glu Asp Ala Thr 715 720 725			2393

10

20

30

40

agg atg tga ggagccggta caaggcgcag ccagctcttc ccgaactcaa 2442
Arg Met *

ctcggaatcg gaagactact ccccaagctc ctccgagact gttcgcctcc ctaactcgcc 2502
cttttaataa gaccctttta ctcaaagctc tagcttaacc ctttgagact ctgagatttt 2562
tttcccccaa atttgtgtaa aacagtttca tctgatctat ctagcgctca atgcttgaat 2622
ggcagaactg aaagtgtttt cagggtatctt tgtagcgggt tccctttact gaataagatg 2682
acacgtgggtg attgtgaaga tggtaatttg ctgctaatag agtccctcaa ggggttaaggc 2742
caatttgcga ttttttttta aacttagaag caatgaatgt tttcatcagt caagctagga 2802
tctgcagtat gtaatatagc acttgttaac cctctgagtg catagaattt tattgagaat 2862
tcttgttttg gaatttttca ggccttttga tgtatacaca catgtttctt gattttactg 2922
cagatcaagg ggtgttgtta gatgctgaaa tgtccagaaa agaaggacat ttagaatgat 2982
atcttgtttg tccctttctg tgggttttaga acgtggcagg tttataactt agacacacgc 3042
acgggttctt ctcttcaca atcctattca gaaacagatt ttttttttca ttagagatat 3102
gactgtcagt tgcagttagt tctgcattcc aagtggaggg aattgggttt gtggcaaaga 3162
gcttgaccca ggaatatagat ggtgcccccc aaattgtctc cacatgaaga tgtactgatg 3222
acgccccaga aatgctgctt ccatactcagc tgcctgtagc gccagcgcag actctcaggg 3282
agtccaccaca gcttgtcttg tgccttggta gtgaggggtc ctctactcag tgtcagacat 3342
ctacaggaaa gaaacaactg gtggaaaaga gcaataaatt gcccggtgct ctgcagggtc 3402
ggaatttcaa acagaaagag ggaataagat cctgtgattt ttctcacctg cttttccacg 3462
cactgtgggtc atcactgtgc aatctacatc tagtatgaaa tccacacata ggagagctgg 3522
ggcacaaggg gcttggaggc agttgctttg caagatggct gaggagaaaag cacactggga 3582
acacaatcca gaatgttcta acaataagtt ttcagtgaat aaacctctg caagacattt 3642
ccatgtgcac ctttaggtta cctatatagt ctctaggaa gatcaggatg aaagacctag 3702
atgatacccc tgaggataaa acctccatcc cctaaaaatga ttttttttaa atacctgt 3762
ctttagctgt ccaggaggtc agagtgtttt ttctgtcttt gggccaagtc ctgtctgaga 3822
cctgtatttt cactcttgtt accaaatcta tctccctagt gcagtgtctc caggcctgag 3882
tttcttctgg aacagattcc attttagaat ggggattcac aggttctgtg catcaccaca 3942
gtgctcagag aggtattctc tgggtgtctc tagaggcagg tgcccaactc aaatgtattc 4002
ccaaggtttg ctgggctctg ggatccacga gacaaccaga gagggatatt tcatgaaatt 4062
tgcactctgtt ggttgaacag tacctatggt ctctgttttg aatatacttt aatacctgag 4122
agtcttaaaa ttgtgaaca acgtttctat agtcctttat ttccaaatgc acattgatct 4182
tcacttgctg ctttttact cttcaaccct gaaactatgg tctacattaa tatggatttt 4242
taaatacacat gtcatctatt ttgcaacacc atocccaaaa ttttttctc ttttacattt 4302
aggttcatct ctgtggtctg tgttgtcctg acatgtaaaa agcatatcgt ttattgaggt 4362
ttttttcccc ccccttttaga gcatccggaa gtgataacac gcaaaatcac aaagtacat 4422
aaatcagtaa attagttgag ttgttttttg gggggagggt ggggttaggg gcacagaaca 4482
ccagaaagag tgttgggtgt taggttagatt ccatattaat gaggaacact gaactagttg 4542
gaaattactg ctttctctag aaatataaag caaagcacta ttccaaggct atggagtagc 4602
tctacagcct ggcctcaact ctaaaagtgt gaagaatgca atgggcagag acctacctgc 4662
agtggactgt cattttctt tcttctctg aattactgct ttttctgtgg gcattaacta 4722
tattgtctaca gcacttagtg tactgagcct gcggtgcatg gctcaggcct tttcccatcg 4782
acgtctaggg ggaactctga ccgtgtgaag ctagggggtg tttctcagca cactgcagaa 4842
gggcagctca gaagaatgca gggcccatte agcatgggga tcccagcaca tcaactgtaga 4902
atttgagtga tctatgctga ataaacagtg gaatgtgacc agtcaagtag aaatcttgag 4962
taatcagatg gaatgcaatc tttctaacat taagctacca agatcctgaa tgtcagagat 5022
gtactcagag ggttaacaga caagcacaag gcatgctgac tacattggtg tatccagatt 5082
gctttgtctt tagccagtgc tttctaattt ttttctcgac attcttggga tagttcaagt 5142
ttgaaataat taagtgttg tgttctttta ggaatttcta taoccaaatt gatcttattt 5202
ttgatttcac ttatcataga acaaatatgt atcattatgg cagtgtatct atgtattat 5262
caatttaatc atcaccaccg gtgtttccat attttttccc aagtatttaa tatagctctc 5322
ttatggtggg ggcctgtgta tggggaccgt ctttctttta ctgacacatg accaatcata 5382
tggatttttc aagggaattt taagattcat ctttctcagt tgatagtaga ctagttaagg 5442
aagaactctt tctactctg catcgtgtaa atcattctct tagacatgtg ttcataatga 5502
tgaacacatt ttttctcaac attgtagcag aaatcatttt attcgtcatg atcaatgaat 5562
atgtgatctg ctccagatcg ttagaaggaa aagtaagatt tcagtcacat aaaaatgttt 5622
taccgtagcc ctcatctaac ttacacgtgg tgcattatga aataagcaga gaaaaaaaa 5682
tgtgaataaa ctactgaaaa c 5703

10

20

30

40

<210> 64
 <211> 729
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64

```

Met Ser Phe Gly Arg Asp Met Glu Leu Glu His Phe Asp Glu Arg Asp
 1           5           10           15
Lys Ala Gln Arg Tyr Ser Arg Gly Ser Arg Val Asn Gly Leu Pro Ser
      20           25           30
Pro Thr His Ser Ala His Cys Ser Phe Tyr Arg Thr Arg Thr Leu Gln
      35           40           45
Thr Leu Ser Ser Glu Lys Lys Ala Lys Lys Val Arg Phe Tyr Arg Asn
      50           55           60
Gly Asp Arg Tyr Phe Lys Gly Ile Val Tyr Ala Ile Ser Pro Asp Arg
65           70           75           80
Phe Arg Ser Phe Glu Ala Leu Leu Ala Asp Leu Thr Arg Thr Leu Ser
      85           90           95
Asp Asn Val Asn Leu Pro Gln Gly Val Arg Thr Ile Tyr Thr Ile Asp
      100          105          110
Gly Leu Lys Lys Ile Ser Ser Leu Asp Gln Leu Val Glu Gly Glu Ser
      115          120          125
Tyr Val Cys Gly Ser Ile Glu Pro Phe Lys Lys Leu Glu Tyr Thr Lys
      130          135          140
Asn Val Asn Pro Asn Trp Ser Val Asn Val Lys Thr Thr Ser Ala Ser
145           150           155           160
Arg Ala Val Ser Ser Leu Ala Thr Ala Lys Gly Ser Pro Ser Glu Val
      165          170          175
Arg Glu Asn Lys Asp Phe Ile Arg Pro Lys Leu Val Thr Ile Ile Arg
      180          185          190
Ser Gly Val Lys Pro Arg Lys Ala Val Arg Ile Leu Leu Asn Lys Lys
      195          200          205
Thr Ala His Ser Phe Glu Gln Val Leu Thr Asp Ile Thr Asp Ala Ile
      210          215          220
Lys Leu Asp Ser Gly Val Val Lys Arg Leu Tyr Thr Leu Asp Gly Lys
      225          230          235          240
Gln Val Met Cys Leu Gln Asp Phe Phe Gly Asp Asp Asp Ile Phe Ile
      245          250          255
Ala Cys Gly Pro Glu Lys Phe Arg Tyr Gln Asp Asp Phe Leu Leu Asp
      260          265          270
Glu Ser Glu Cys Arg Val Val Lys Ser Thr Ser Tyr Thr Lys Ile Ala
      275          280          285
Ser Ser Ser Arg Arg Ser Thr Thr Lys Ser Pro Gly Pro Ser Arg Arg
      290          295          300
Ser Lys Ser Pro Ala Ser Thr Ser Ser Val Asn Gly Thr Pro Gly Ser
      305          310          315          320
Gln Leu Ser Thr Pro Arg Ser Gly Lys Ser Pro Ser Pro Ser Pro Thr
      325          330          335
Ser Pro Gly Ser Leu Arg Lys Gln Arg Ser Ser Gln His Gly Gly Ser
      340          345          350
Ser Thr Ser Leu Ala Ser Thr Lys Val Cys Ser Ser Met Asp Glu Asn
      355          360          365
Asp Gly Pro Gly Glu Glu Val Ser Glu Glu Gly Phe Gln Ile Pro Ala
      370          375          380
Thr Ile Thr Glu Arg Tyr Lys Val Gly Arg Thr Ile Gly Asp Gly Asn
      385          390          395          400
Phe Ala Val Val Lys Glu Cys Val Glu Arg Ser Thr Ala Arg Glu Tyr
      405          410          415
Ala Leu Lys Ile Ile Lys Lys Ser Lys Cys Arg Gly Lys Glu His Met
      420          425          430
Ile Gln Asn Glu Val Ser Ile Leu Arg Arg Val Lys His Pro Asn Ile

```

10

20

30

40

435 440 445
 Val Leu Leu Ile Glu Glu Met Asp Val Pro Thr Glu Leu Tyr Leu Val
 450 455 460
 Met Glu Leu Val Lys Gly Gly Asp Leu Phe Asp Ala Ile Thr Ser Thr
 465 470 475 480
 Asn Lys Tyr Thr Glu Arg Asp Ala Ser Gly Met Leu Tyr Asn Leu Ala
 485 490 495
 Ser Ala Ile Lys Tyr Leu His Ser Leu Asn Ile Val His Arg Asp Ile
 500 505 510
 Lys Pro Glu Asn Leu Leu Val Tyr Glu His Gln Asp Gly Ser Lys Ser
 515 520 525
 Leu Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Ile Val Asp Gly Pro Leu
 530 535 540
 Tyr Thr Val Cys Gly Thr Pro Thr Tyr Val Ala Pro Glu Ile Ile Ala
 545 550 555 560
 Glu Thr Gly Tyr Gly Leu Lys Val Asp Ile Trp Ala Ala Gly Val Ile
 565 570 575
 Thr Tyr Ile Leu Leu Cys Gly Phe Pro Pro Phe Arg Gly Ser Gly Asp
 580 585 590
 Asp Gln Glu Val Leu Phe Asp Gln Ile Leu Met Gly Gln Val Asp Phe
 595 600 605
 Pro Ser Pro Tyr Trp Asp Asn Val Ser Asp Ser Ala Lys Glu Leu Ile
 610 615 620
 Thr Met Met Leu Leu Val Asp Val Asp Gln Arg Phe Ser Ala Val Gln
 625 630 635 640
 Val Leu Glu His Pro Trp Val Asn Asp Asp Gly Leu Pro Glu Asn Glu
 645 650 655
 His Gln Leu Ser Val Ala Gly Lys Ile Lys Lys His Phe Asn Thr Gly
 660 665 670
 Pro Lys Pro Asn Ser Thr Ala Ala Gly Val Ser Val Ile Ala Leu Asp
 675 680 685
 His Gly Phe Thr Ile Lys Arg Ser Gly Ser Leu Asp Tyr Tyr Gln Gln
 690 695 700
 Pro Gly Met Tyr Trp Ile Arg Pro Pro Leu Leu Ile Arg Arg Gly Arg
 705 710 715 720
 Phe Ser Asp Glu Asp Ala Thr Arg Met
 725

10

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US03/0116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C12Q 1/68 US CL : 435/6; 536/23.2 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) U.S. : 435/6; 536/23.2; 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAJALIEH et al SV2, a Brain Synaptic Vesicle Protein Homologous to Bacterial Transporters, Science, 28 August 1992, Vol. 257, 1271-1273.	1, 2, and 4
Y	US 5,976,875 A (PRESCOTT et al.) 02 November 1999 (02.11.1999), column 2, lines 13-43 and SEQ ID NO: 1.	1, 2, and 4
Y	KHAWAJA et al. Tachykinins: receptor to effector, Int. J. Biochem. Cell Biol., 1996, Vol. 28, No. 7, pages 721-738, especially pages 727 and 732	1, 2, and 4
Y	CODERRE T.J. Contribution of protein kinase C to central sensitization and persistent pain following tissue injury. Neuroscience Letters, 1992, Vol. 140, pages 181-184, especially page 184.	1, 2, and 4
Y	US 6,255,095 B1 (PRESCOTT et al.) 03 July 2001 (03.07.2001), column 2, lines 54-48 column 3, lines 49-53.	1, 2, and 4
A	SANJUAN et al: Role of Diacylglycerol Kinase alpha in the Attenuation of Receptor Signaling. J. Cell. Biol., 2 April 2001, Vol. 153, No. 1, pages 207-219.	1, 2, and 4
☐ 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	"T"
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&"
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 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 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 cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
03 September 2003 (03.09.2003)		09 OCT 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Rachael B. Kapust Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/4816

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim 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. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation 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.: 1, 2, and 4 drawn to SEQ ID NO: 1

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/04816

Continuation of Item 4 of the first sheet:

The current title is neither short nor precise. The new title is:

Methods and Compositions in Treating Pain Using Diacylglycerol Kinase Epsilon

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Groups 1-32, claims 1, 2, and 4, in part, drawn, respectively, to methods of identifying compounds capable of treating pain disorders comprising assaying the ability of the compound to modulate the nucleic acid expression of, respectively: 9949 (Group 1), 14230 (Group 2), 760 (Group 3), 62553 (Group 4), 12216 (Group 5), 17719 (Group 6), 41897 (Group 7), 47171 (Group 8), 33408 (Group 9), 10002 (Group 10), 16209 (Group 11), 314 (Group 12), 636 (Group 13), 27410 (Group 14), 33260 (Group 15), 619 (Group 16), 15985 (Group 17), 69112 (Group 18), 2158 (Group 19), 224 (Group 20), 615 (Group 21), 44373 (Group 22), 95431 (Group 23), 22245 (Group 24), 2387 (Group 25), 16658 (Group 26), 55654 (Group 27), 16314 (Group 28), 1613 (Group 29), 1675 (Group 30), 9569 (Group 31), and 13424 (Group 32).

Groups 33-64, claims 1, 2, and 4, in part, drawn, respectively, to methods of identifying compounds capable of treating pain disorders comprising assaying the ability of the compound to modulate the polypeptide activity of 9949 (Group 33), 14230 (Group 34), 760 (Group 35), etc.

Groups 65-96, claims 3 and 5-8, in part, respectively, drawn to methods for modulating a pain signaling mechanism in a cell comprising contacting a cell with a nucleic acid expression modulator of 9949 (Group 65), 14230 (Group 66), 760 (Group 67), etc.

Groups 97-128, claims 3 and 5-8, in part, respectively, drawn to methods for modulating a pain signaling mechanism in a cell comprising contacting a cell with a polypeptide activity modulator of 9949 (Group 97), 14230 (Group 98), 760 (Group 99), etc.

Groups 129-160, claims 9-13, in part, respectively, drawn to methods of treating subjects having pain disorders comprising administering to the subject a nucleic acid modulator of 9949 (Group 129), 14230 (Group 130), 760 (Group 131), etc.

Groups 161-192, claims 9-13, in part, respectively, drawn to methods of treating subjects having pain disorders comprising administering to the subject a polypeptide activity modulator of 9949 (Group 161), 14230 (Group 162), 760 (Group 163), etc.

The inventions listed as Groups 1-192 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Claim 1 broadly encompasses the nucleic acid sequences and amino acid sequences of 32 different genes. The nucleic acid molecules of Groups 1-32 are composed of different nucleic acids and are structurally and functionally unrelated, even to each other. Further, locus/accession number U49379 (30 May 1996) teaches the nucleic acid molecule in Group 1 comprised of the nucleic acid sequence of SEQ ID NO: 1. Thus, the technical feature of claim 1 is not a contribution over the prior art and is not considered a special technical feature. Accordingly, each of the 32 different polynucleotide sequences recited in claim 1 are not so linked under PCT Rule 13.1 and are thus placed in 32 different inventive Group numbered 1-32, respectively.

The nucleic acid sequence imparts structural and functional differences of each gene which affect properties such as expression levels, tissue specific expression patterns, mRNA half lives, cellular localization of the gene product, etc. Furthermore, each gene encodes a different protein product which is not sufficiently linked by structural or functional features. Additionally, the claimed methods produce different products and/or different results which are not coextensive. Due to the different structures imparted upon each nucleic acid molecule by its nucleic acid sequence, it is not expected that the compound of Group 1 would modulate the expression of the nucleic acid molecules of Groups 2-32. In addition, due to the different structure and function imparted upon each polypeptide by its amino acid sequence, it is not expected that the compound of Group 33 would modulate the polypeptide activity of the polypeptides

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/04816

of Groups 34-64. Also, unity of invention is lacking for Groups 65-192 because the PCT rules do not provide for the search and examination of more than one method of use and one method of making for the first claimed product.

Groups 2-32 recite the technical feature of identifying a compound capable of treating a pain disorder by assaying the ability of the compound to modulate the expression of a nucleic acid sequence which is not required by the other methods of Groups 1; 33-64.

Groups 33-64 recite the technical feature of identifying a compound capable of treating a pain disorder by assaying the ability of the compound to modulate the polypeptide activity of a polypeptide which is not required by the other methods of Groups 1-32.

Groups 65-96 recite the technical feature of modulating a pain signaling mechanism in a cell comprising contacting a cell with a modulator of nucleic acid expression which is not required by the other methods of Groups 97-128.

Groups 97-128 recite the technical feature of modulating a pain signaling mechanism in a cell comprising contacting a cell with a modulator of polypeptide activity which is not required by the other methods of Groups 65-96.

Groups 129-160 recite the technical feature of treating a subject having a pain disorder comprising administering to the subject a modulator of nucleic acid expression which is not required by the other methods of Groups 161-192.

Groups 161-192 recite the technical feature of treating a subject having a pain disorder comprising administering to the subject a modulator of polypeptide activity which is not required by the other methods of Groups 129-160.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

MEDLINE, CAPLUS, SCI SEARCH, BIOSIS, U.S. PATENT DATABASE, PCTFULL

search terms: dgk-e, dgk-epsilon, diacylglycerol kinase epsilon, animal model, pain, treatment

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	C 1 2 Q 1/02	
C 1 2 N 15/09	A 6 1 K 37/02	
C 1 2 Q 1/02	C 1 2 N 15/00	Z N A A
	C 1 2 N 15/00	A

- (31)優先権主張番号 60/373,908
 (32)優先日 平成14年4月19日(2002.4.19)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/377,717
 (32)優先日 平成14年5月3日(2002.5.3)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/379,949
 (32)優先日 平成14年5月13日(2002.5.13)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/382,409
 (32)優先日 平成14年5月21日(2002.5.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/385,280
 (32)優先日 平成14年6月3日(2002.6.3)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/386,879
 (32)優先日 平成14年6月6日(2002.6.6)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/387,536
 (32)優先日 平成14年6月10日(2002.6.10)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/394,376
 (32)優先日 平成14年7月8日(2002.7.8)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/404,996
 (32)優先日 平成14年8月21日(2002.8.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/412,006
 (32)優先日 平成14年9月19日(2002.9.19)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/417,327
 (32)優先日 平成14年10月9日(2002.10.9)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/417,499
 (32)優先日 平成14年10月10日(2002.10.10)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/426,964
 (32)優先日 平成14年11月15日(2002.11.15)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 60/432,320

(32)優先日 平成14年12月10日(2002.12.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(72)発明者 ローゼンフェルド, ジュリー ベス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02067, シャロン, レッド フォックス ラン 9

(72)発明者 サイロースサンティアゴ, インマキュラダ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92014, デル マー, デ マヨ ロード 2123

Fターム(参考) 4B024 AA01 AA11 BA10 CA04 CA05 CA09 CA11 HA14

4B063 QA06 QA13 QA18 QQ08 QQ27 QQ43 QQ53 QR07 QR32 QR36

QR55 QR62 QR77 QS25 QS34

4C084 AA02 AA13 AA16 BA22 DC01 MA17 MA23 MA35 MA52 MA66

NA14 ZA081 ZB111 ZC781

4C085 AA13 AA14 BB11 CC04 CC05 DD22 DD23 EE01 EE03 FF24

GG01