(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2005-514940
(P2005-514940A)
(43)公表日　平成17年5月26日(2005.5.26)

(51)Int.Cl.[7]	F I			テーマコード（参考）
C12Q 1/68	C12Q	1/68	ZNAA	2G045
A61K 31/7088	A61K	31/7088		4B024
A61K 38/00	A61K	39/395	D	4B063
A61K 39/395	A61K	39/395	N	4C084
A61K 45/00	A61K	45/00		4C085

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 252 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-561519 (P2003-561519)
(86)(22)出願日　平成15年1月16日 (2003.1.16)
(85)翻訳文提出日　平成16年7月14日 (2004.7.14)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/001450
(87)国際公開番号　WO2003/061573
(87)国際公開日　平成15年7月31日 (2003.7.31)
(31)優先権主張番号　60/349,511
(32)優先日　平成14年1月18日 (2002.1.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/360,500
(32)優先日　平成14年2月28日 (2002.2.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/365,041
(32)優先日　平成14年3月15日 (2002.3.15)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　500287639
ミレニアム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＭＩＬＬＥＮＮＩＵＭ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国０２１３９マサチューセッツ州ケンブリッジ、ランズタウン・ストリート４０番
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３

(57)【要約】
本発明は、泌尿器系障害の診断および処置のための方法に関する。特に、本発明は、泌尿器系障害に関連する組織において、正常でのそれらの発現もしくは非泌尿器系障害状態での発現に対する、および／または泌尿器系障害に関連する処置に応答する、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子および６３５１遺伝子の差示的な発現を同定する。本発明は、種々の泌尿器系疾患の診断的評価および予後のための方法、ならびにこのような状態についての素因を示す被験体を同定するための方法を記載する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
泌尿器系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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の核酸発現あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のペプチド活性を調節する化合物の能力を評価し、それによって、泌尿器系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】
過形成を調節し得る化合物を同定するための方法であって、該方法は、以下の工程：
ａ）１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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）１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の核酸発現あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のポリペプチド活性を調節する試験化合物の能力をアッセイし、それによって、過形成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】
細胞と、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターとを接触させ、それによって、細胞における過形成を調節する工程を包含する、細胞における過形成を調節するための、方法。
【請求項４】
前記細胞が、膀胱細胞または前立腺細胞である、請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、有機低分子、ペプチド、抗体または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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０

８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のポリペプチド活性、あるいは異常な１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の核酸発現によって特徴付けられる泌尿器系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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターを被験体に投与し、それによって、泌尿器系疾患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、前記泌尿器系障害が、過剰活性／過剰感受性の膀胱を含む尿失禁、溢流尿失禁、膀胱、尿道もしくは中枢神経系／末梢神経系の機能不全によって引き起こされる腹圧性尿失禁、前立腺炎，良性前立腺肥大、前立腺癌、および腎臓障害を含む、方法。

【請求項１１】

前記１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーター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。

【請求項１２】

前記１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーターが、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のペプチド活性を調節し得る、請求項９に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】
【０００１】
（関連出願）
本出願は、米国仮出願番号６０／３４９，５１１（２００２年１月１８日出願）、米国仮出願番号６０／３６０，５００（２００２年２月２８日出願）、米国仮出願番号６０／３６５，０４１（２００２年３月１５日出願）、米国仮出願番号６０／３７４，０６３（２００２年４月１９日出願）、米国仮出願番号６０／４０３，４６８（２００２年８月１４日出願）、米国仮出願番号６０／４１４，２６２（２００２年９月２７日出願）、米国仮出願番号６０／４１９，９８６（２００２年１０月２１日出願）、米国仮出願番号６０／４２３，８０９（２００２年１１月５日出願）および米国仮出願番号６０／４２９，７９７（２００２年１１月２６日出願）の利益を主張する。これらの仮特許出願の内容全体は、参考として援用される。
【０００２】
（発明の背景）
尿失禁（ＵＩ）には何種類かあり、そのうち最も一般的な２つの尿失禁は、緊張性尿失禁（ＳＵＩ）および急迫性尿失禁（ＵＵＩ）である。ＳＵＩは、ＵＵＩと共存し得、それゆえ、混合型尿失禁と呼ばれる。ＵＵＩは、過活動性または過敏性膀胱として公知の複合物の一部であり、これは、ＵＵＩを伴うかまたは伴わない、頻尿（ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ）および／または尿意促迫の症状を包含する。失禁を有する患者の７５％は、高齢の女性である。
【０００３】
膀胱の過活動は、排尿筋の不安定性または反射亢進から生じ得る。きっかけは、膀胱における求心性末梢神経末端の活性増大または中枢神経系および／もしくは末梢神経節における阻害制御の低減を包含し得る。排尿筋の筋肉の構造または機能における変化（例えば、脱神経に起因した筋肉細胞の興奮性増大）はまた、この充填障害（ｆｉｌｌｉｎｇ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）の病因において役割を果たし得る。
【０００４】
良性前立腺肥大（ＢＰＨ）は、世界中のヒトに罹患する一般的な加齢性病理状態である。６０歳では、少なくとも２５％は、ＢＰＨの症状を有する。ＢＰＨの症状は現在、下部尿路症状（ＬＵＴＳ）と呼ばれる。ＬＵＴＳは、伝統的に、閉塞性症状（流量低下（ｗｅａｋ　ｓｔｒｅａｍ）、間欠性、緊張（ｓｔｒａｉｎｉｎｇ）など）および刺激性症状（頻尿、夜間多尿症、尿意促迫など）に分けられる。これらは、少なくとも３つの病態生理学的要素（すなわち、静的排尿筋関連要素、動的排尿筋関連要素および膀胱排尿筋関連要素）によって引き起こされる。前立腺腫脹、またはより具体的には良性前立腺結節腫脹は、静的閉塞性要素の多くの原因であり、そして高齢の男性においては、移行帯および尿道周囲腺組織に主に制限されている。対照的に、動的成分は、前立腺および膀胱頸部における平滑筋緊張の反映である。筋緊張における変動は、出口の閉塞程度において対応する変化を引き起こす。膀胱および排尿筋関連成分は、主に刺激性症状を有する人において優勢であると考えられる。これらは、阻害されない排尿筋収縮の発生の増大および同時に、膀胱の収縮能力の喪失を反映し、これらは両方とも、既存の閉塞に対する応答である。
【０００５】
ＵＩおよびＢＰＨに有用な治療に関して、未だ満たされていない医学的必要性が存在する。
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
（発明の詳細な説明）
本発明は、ＵＩおよびＢＰＨを含むがこれらに限定されない泌尿器系障害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。本明細書中で使用される場合、泌尿器系障害は、膀胱、尿道または中枢神経系／末梢神経系の機能不全によって引き起こされる、尿失

禁（過活動膀胱／過敏膀胱を含む）、溢流性尿失禁、緊張性尿失禁を含むがこれらに限定されない、膀胱の疾患であり得る。

【０００７】

本明細書中で使用される場合、泌尿器系障害は、雄性骨盤領域において生じた、例えば、雄性性機能不全および／または尿症状によって特徴付けられる、異常な状態を言及する「前立腺障害」を含むがこれらに限定されない、前立腺の障害であり得る。この障害は、前立腺炎、良性前立腺肥大および前立腺の癌（例えば、腺癌または癌腫）を含む、前立腺のいくつかの一般的疾患においてのように、尿生殖器炎症（例えば、平滑筋細胞の炎症）の形態で症状発現し得る。

【０００８】

本明細書中で使用される場合、泌尿器系障害は、以下を含むがこれらに限定されない腎臓の障害であり得る：先天異常（腎臓の嚢胞疾患（嚢胞腎臓形成異常、常染色体優性（成人）多発性嚢胞腎疾患、常染色体劣性（小児期）多発性嚢胞腎疾患、および腎髄質の嚢胞疾患（髄質海綿腎、および複合型腎ろう－尿毒症髄質嚢胞疾患（ｎｅｐｈｒｏｎｏｐｈｔｈｉｓｉｓ－ｕｒｅｍｉｃ ｍｅｄｕｌｌａｒｙ ｃｙｓｔｉｃ ｄｉｓｅａｓｅ ｃｏｍｐｌｅｘ）、後天性（透析関連）嚢胞疾患（例えば、単純嚢腫）を含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない）；糸球体疾患（インサイチュ免疫複合体沈着（抗ＧＢＭ腎炎、ヘイマン腎炎、および移植した抗原に対する抗体を含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない糸球体傷害の病理を含む）、循環免疫複合体腎炎、糸球体細胞に対する抗体、糸球体腎炎における細胞媒介免疫、第２補体経路の活性化、上皮細胞傷害、および糸球体傷害のメディエーター（細胞メディエーターおよび可溶性メディエーターを含む）を含む病理、急性糸球体腎炎（例えば、急性増殖（溶連菌後（ｐｏｓｔｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃａｌ）、感染後）糸球体腎炎（溶連菌感染後糸球体腎炎および非溶連菌性急性糸球体腎炎、急速進行性（半月体）糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、膜性糸球体腎炎（膜性腎症）、微少変化疾患（ｍｉｎｉｍａｌ ｃｈａｎｇｅ ｄｉｓｅａｓｅ）（リポイドネフローゼ）、巣状分節状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎、ＩｇＡ腎症（バーガー疾患）、巣状増殖性および壊死性糸球体腎炎（巣状糸球体腎炎）を含むがこれらに限定されない）、遺伝性腎炎（アルポート症候群および薄膜疾患（良性家族性血尿）を含むがこれらに限定されない）、慢性糸球体腎炎、全身性疾患（全身性エリテマトーデス、ヘーノホーシェーンライン紫斑病、細菌性心内膜炎、糖尿病性糸球体硬化症、アミロイドーシス、線維性およびイムノタクトイド（ｉｍｍｕｎｏｔａｃｔｏｉｄ）糸球体腎炎、および他の全身性障害を含むがこれらに限定されない）に関連した糸球体損傷；細管および間隙に罹患する疾患（急性細管壊死および尿細管間質性腎炎（腎盂腎炎および尿路感染症を含むがこれらに限定されない）を含む）、急性腎盂腎炎、慢性腎盂腎炎および逆流性腎症、ならびに薬物および毒素によって誘導される尿細管間質性腎炎（急性薬物誘発性間質性腎炎、鎮痛薬濫用腎症、非ステロイド性抗炎症薬物に関連した腎症、および他の尿細管間質性疾患（尿酸腎症、高カルシウム血症および腎石灰症、および多発性骨髄腫を含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない）；血管の疾患（良性腎硬化症、悪性高血圧症および加速性腎硬化症を含む）、腎動脈狭窄、および血栓性細小血管症（古典的（小児期）溶血性尿毒症症候群、成人溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病、特発性ＨＵＳ／ＴＴＰ、および他の血管障害（アテローム硬化性虚血性腎臓疾患、アテローム塞栓性腎臓疾患、鎌状赤血球疾患腎症、びまん性皮質壊死、および腎臓梗塞を含むがこれらに限定されない）を含むがこれらに限定されない）；尿路閉塞（閉塞性尿路疾患）；尿石症（腎石、結石）；ならびに腎臓の腫瘍（良性腫瘍（例えば、腎乳頭腺腫、腎線維腫または過誤腫（線維過誤腫）、血管筋脂肪腫、および膨大細胞腫）および悪性腫瘍（腎盂の尿路上皮癌を含む腎細胞癌（副腎腫、腎臓の腺癌）を含む））を含むがこれらに限定されない）。

【０００９】

「処置」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少なくとも１つの症状、または疾患もしくは障害に対する素因の治療（ｃｕｒｉｎｇ）、治

癒（ｈｅａｌｉｎｇ）、緩和（ａｌｌｅｖｉａｔｉｎｇ）、軽減（ｒｅｌｉｅｖｉｎｇ）、変更（ａｌｔｅｒｉｎｇ）、救済（ｒｅｍｅｄｙｉｎｇ）、改善（ａｍｅｌｉｏｒａｔｉｎｇ）、向上（ｉｍｐｒｏｖｉｎｇ）または影響（ａｆｆｅｃｔｉｎｇ）を目的とする、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に対する素因を有する患者への治療薬剤の適用もしくは投与、またはこの患者由来の単離された組織もしくは細胞株への治療薬剤の適用もしくは投与と定義される。治療薬剤としては、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。代表的な分子は、本明細書中に記載される。

【００１０】

本発明は少なくとも一部、核酸分子およびタンパク質分子（以下に記載される）が、疾患状態においては、正常な状態、すなわち疾患でない状態におけるそれらの発現と比較して示差的に発現されるという知見に基づく。本発明の方法に従って同定される本発明の分子のモジュレーターは、ＵＩおよびＢＰＨを含むがこれらに限定されない疾患を調節（例えば、阻害、処置または予防）または診断するために用いられ得る。

【００１１】

「示差的発現」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定量的相違および定性的相違の両方を包含する。従って、示差的に発現される遺伝子は、その発現が、疾患状態と比較して、正常な状態において活性化または不活化されていてもよい。発現が、正常状態と疾患状態とで、またはコントロール状態と実験状態とで異なる程度は、標準的な特徴付け技術（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充分に大きいことのみを必要とする。示差的に発現される遺伝子の発現パターンは、疾患（例えば、ＵＩおよびＢＰＨ）評価の予後判定もしくは診断の一部として用いられ得るか、または疾患（例えば、ＵＩまたはＢＰＨ）の処置に有用な化合物を同定するための方法において用いられ得る。さらに、疾患に関与する示差的に発現される遺伝子は、標的遺伝子発現のレベルまたは標的遺伝子産物の活性のレベルの調節が、疾患状態（例えば、ＵＩおよび／またはＢＰＨ）を治療、治癒、緩和、軽減、変更、救済、改善、向上または影響するように作用するように、標的遺伝子を提示し得る。標的遺伝子の発現または標的遺伝子産物の活性を調節する化合物は、疾患の処置において用いられ得る。本明細書中に記載される遺伝子は、疾患に関して示差的に発現され得、そして／またはそれらの産物は、疾患に対して重要な遺伝子産物と相互作用し得るが、これらの遺伝子はまた、さらなる疾患細胞プロセスに重要な機構に関与し得る。

【００１２】

（本発明の分子）

本発明の分子としては、以下の分類が挙げられるがこれらに限定されない：Ｇタンパク質共役レセプター（ＧＰＣＲ）。脂質メディエーターおよびリガンド型イオンチャネルのＧＰＣＲは、（特に、ｃ線維における）増大した求心性神経活性に関連している。神経伝達物質を異化／代謝する酵素、神経伝達物質／ペプチドホルモンＧＰＣＲ、プロテアーゼ／ペプチダーゼおよびトランスポーターは、以下に関与することが示されている：ａ）ＣＮＳ／末梢神経節における低減した阻害コントロール、ｂ）ＣＮＳ／末梢神経節における増大した興奮性神経伝達、およびｃ）排尿筋における遠心性刺激に対する増大した感度。ｃＡＭＰ／ｃＧＭＰを異化／代謝する酵素、リガンド型イオンチャネル、$Ｃａ^{2+}$／$Ｋ^{+}$チャネル、Ｓｅｒ／Ｔｈｒ－キナーゼおよびＡＴＰａｓｅは、膀胱平滑筋収縮の筋原性調節に関係している。神経伝達物質ＧＰＣＲおよびｃＡＭＰ／ｃＧＭＰを異化／代謝する酵素の関与は、膀胱の貯蔵反射の神経学的調節および筋原性の調節において実証されている。

【００１３】

ペプチドホルモンＧＰＣＲ、プロテイナーゼ／ペプチダーゼ、ステロイドおよび核ホルモンレセプターを異化／代謝する酵素は、テストステロン産生の内分泌調節に関与することが示されている。レセプターチロシンキナーゼおよびＳｅｒ／Ｔｈｒ－キナーゼは、支

質細胞由来増殖因子および局所因子を通して、ＢＰＨにおける初期上皮増殖を媒介することに関連している。ペプチドホルモン／神経伝達物質ＧＰＣＲおよびトランスポーターは、平滑筋緊張の神経学的調節を媒介することが実証されている。ｃＡＭＰ／ｃＧＭＰを異化／代謝する酵素、リガンド型イオンチャネル、Ca^{2+}／K^{+}チャネル、ＡＴＰａｓｅは、前立腺における平滑筋緊張の筋原性調節に関連している。

【００１４】

（遺伝子番号１４３５）

ヒト１４３５配列（配列番号１）（ＧＩ：１８３９３１、ヒトレセプターチロシンキナーゼであるｅｐｈ－Ａ３としても公知である）（これは、非翻訳領域を含めて、約３１４９ヌクレオチド長である）は、終結コドンを含めて約２９５２ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号１のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号３）を含む。このコード配列（配列番号１の核酸約１０１～３０５２に位置する）は、９８３アミノ酸のタンパク質（配列番号２）（ＧＩ：１８３９３２）をコードする。

【００１５】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、１４３５　ｍＲＮＡは、前立腺（良性の前立腺肥大（ＢＰＨ）を含む）および脳に限定されない正常組織において、非常に限定した発現を示した。ＴａｑＭａｎ分析は、１４３５のｍＲＮＡが、３つの正常前立腺サンプルと比べて４つの異なるＢＰＨサンプルにおいてアップレギュレートされたことを示した。さらなるＴａｑＭａｎ研究は、１４３５のｍＲＮＡは間質性成分に主に局在するが、前立腺の上皮にもいくぶん発現したことを示した。１４３５は、チロシンキナーゼレセプターである。チロシンキナーゼレセプターは、正常細胞および腫瘍細胞の増殖および分化において重要な役割を果たす。レセプターとの相互作用が発見された多くのタンパク質は、骨格の組織化および細胞接着の周知の調節因子である。エフリン（ｅｐｈｒｉｎ）－Ａ（１４３５に対するリガンド）に対する応答において、ＧＴＰａｓｅ、エフェキン（ｅｐｈｅｘｉｎ）のＲｈｏファミリーについての新規のグアニンヌクレオチド交換因子は、Ｒｈｏキナーゼを順に活性化するＲｈｏＡを活性化する。Ｒｈｏキナーゼ活性化は、ミオシン活性における増加を導き、そしてアクチンミオシンネットワークの収縮を促進するミオシン軽鎖ホスファターゼを阻害する。１４３５（ｅｐｈ－Ａ３）をアンタゴナイズすることは、ｒｈｏキナーゼの活性化（ａｎｔｉｖａｔｉｏｎ）を遮断し、従って、ＢＰＨにおける間質性成分の収縮特性を遮断する。１４３５活性をアンタゴナイズする薬剤は、前立腺肥大を抑制し、そしてＢＰＨに対する治療に有用である。

【００１６】

（遺伝子番号５５９）

ヒト５５９配列（配列番号４）（ＧＩ：３１６５７、ＧＡＴ１　ＧＡＢＡトランスポーターとしても公知である）（これは、非翻訳領域を含めて、約２２９８ヌクレオチド長である）は、終結コドンを含めて約１８００ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号４のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号６）を含む。このコード配列（配列番号４の核酸約２３５～２０３４に位置する）は、５９９アミノ酸のタンパク質（配列番号５）（ＧＩ：３１６５８）をコードする。

【００１７】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、５５９　ｍＲＮＡは、２つの正常前立腺と比べて４／４ＢＰＨ前立腺において４～２５倍までアップレギュレートした。正常ヒト組織に関するさらなるＴａｑＭａｎ分析は、神経組織および肝臓において、高レベルの５５９　ｍＲＮＡ発現を示す。

【００１８】

５５９は、ＧＡＢＡトランスポーターＧＡＴ－１である。ＧＡＢＡ　Ａレセプターでの ＧＡＢＡ作用は、Ｃｌイオン流入によるシナプスの過分極を生じる。ＧＡＢＡトランスポーターは細胞内へ外側からＧＡＢＡを汲み上げる。ＧＡＢＡトランスポーターを遮断することは、シナプス／筋肉－神経接続でのＧＡＢＡ量の増加を誘導し、これは、過分極、つまり平滑筋細胞収縮への阻害効果を生じる。この機能的役割および発現パターンに起因し

て、５５９活性のモジュレーターは、泌尿器疾患（ＢＰＨを含むが、これに限定されない）を処置するために有用である。本発明の５５９ポリペプチドは、５５９活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００１９】

（遺伝子番号３４０２１）

ヒト３４０２１配列（配列番号７）（これは、非翻訳領域を含めて、約１５５９ヌクレオチド長である）は、終結コドンを含めて約１１０４ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号７のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号９）を含む。このコード配列（配列番号７の核酸約８５～１１８８に位置する）は、３６７アミノ酸のタンパク質（配列番号８）をコードする。

【００２０】

３４０２１は、ＴＳＫ－１と称されるプロテインキナーゼである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、３４０２１　ｍＲＮＡは、良性の前立腺肥大（ＢＰＨ）および前立腺腫瘍サンプルにおいて最も高い発現レベルを伴って、低～中程度のレベルで発現した。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、３４０２１　ｍＲＮＡが、正常前立腺に対してＢＰＨ前立腺の大部分においてアップレギュレートされたことを示した。その発現パターンに起因して、３４０２１活性のモジュレーターは、泌尿器障害（ＢＰＨおよび尿失禁を含むが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の３４０２１ポリペプチドは、３４０２１活性のモジュレーターのスクリーニングに有用である。

【００２１】

（遺伝子番号　４４０９９）

ヒト４４０９９配列（配列番号１０）（これは、非翻訳領域を含めて、約１３８９ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１３８０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号１０のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号１２）を含む。このコード配列（配列番号１０の核酸約１～１３８０に位置する）は、４５９アミノ酸のタンパク質（配列番号１１）をコードする。

【００２２】

４４０９９は、Ｐ２Ｘ２レセプターとして公知のイオンチャンネルである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、正常な前立腺において、４４０９９のｍＲＮＡの低度から中程度の発現が示され、そしてＢＰＨサンプルの大部分においてアップレギュレートされた。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、４４０９９のｍＲＮＡが、５／５ＢＰＨサンプルにおいて、正常な前立腺と比較してアップレギュレートされ、そして４４０９９が、前立腺ＢＰＨの間質成分において発現されることを示した。

【００２３】

Ｐ２Ｘレセプターは、リガンドゲートイオンチャンネルである（この場合のリガンド：ＡＴＰ）。これらは、ニューロン間およびニューロンから平滑筋へのシナプス伝達を媒介するとして知られている。その機能および発現パターンに起因して、４４０９９の活性を調節することは、ＢＰＨの前立腺において平滑筋の緊張を調節する。４４０９９の活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨが挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の４４０９９ポリペプチドは、４４０９９活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００２４】

（遺伝子番号２５２７８）

ヒト２５２７８配列（配列番号１３）（これは、非翻訳領域を含めて、約２９４０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１７１０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号１３のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号１５）を含む。このコード配列（配列番号１３の核酸約３３４～２０４３に位置する）は、５６９アミノ酸のタンパク質（配列番号１４）をコードする。

【００２５】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、２５２７８のｍＲＮＡは、ＵＩに関するラ

ットモデル、脊椎損傷（ＳＣＩ）モデルにおいてアップレギュレートされた。さらなるＴａｑＭａｎ研究は、２５２７８のｍＲＮＡは、全てのＢＰＨサンプル対正常の前立腺において、アップレギュレートされたことを示した。その発現パターンに起因して、２５２７８活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよびＵＩが挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の２５２７８ポリペプチドは、２５２７８活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００２６】

（遺伝子番号６４１）

ヒト６４１配列（配列番号１６）（カリウムチャンネル（ＫＣＮＱ２）としても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約３２３２ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約２６１９ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号１６のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号１８）を含む。このコード配列（配列番号１６の核酸約１２８～２７４６に位置する）は、８７２アミノ酸のタンパク質（配列番号１７）をコードする。

【００２７】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、６４１のｍＲＮＡは、正常な前立腺組織における発現レベルと比較した場合、ＢＰＨ前立腺において有意にアップレギュレートされた。６４１は、ＫＣＮＱ２としても公知なカリウムチャンネルである。出版された文献は、６４１またはＫＣＮＱ２の活性化は、カリウムをポンピングして、細胞を過分極することにより、細胞の膜電位を安定化したことを示す。従って、カリウムチャンネルの活性化により、前立腺平滑筋が過分極され、これらの筋肉の弛緩を誘導する。前立腺平滑筋の過分極化は、ＢＰＨ患者の前立腺の閉塞を減少するために有益である。ＢＰＨにおける６４１の発現に起因して、６４１活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび切迫尿失禁が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の６４１ポリペプチドは、６４１活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

（遺伝子番号２６０）

ヒト２６０配列（配列番号１９）（κオピオイドレセプター１（ＫＯＲ）としても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約１１８２ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１１４３ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号１９のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号２１）を含む。このコード配列（配列番号１９の核酸約１４～１１５６に位置する）は、３８０アミノ酸のタンパク質（配列番号２０）をコードする。

【００２８】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、２６０のｍＲＮＡは、脊髄神経節（ＤＲＧ）および肺組織とともにヒトの脳組織（すなわち、皮質および視床下部）において有意にアップレギュレートされた。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、２６０のｍＲＮＡが、正常な前立腺および全てのＢＰＨサンプルにおいて発現されることを示した。２６０のｍＲＮＡはまた、上皮および前立腺の間質細胞において発現された。

【００２９】

２６０またはκオピオイドレセプター（ＫＯＲ）は、レセプターのオピオイドファミリーのメンバーである。Ｆａｓ／ＦａｓＬアポトーシス経路は、ヒト子宮内膜間質細胞のκオピオイド誘導アポトーシスに関連する（Ｍｏｌ　Ｈｕｍ　Ｒｅｐｒｏｄ．２００１　Ｓｅｐ；７（９）：８６７－７４）。κオピオイドレセプターは、ＣＮＥ２ヒト上皮腫瘍細胞株における、ホスホリパーゼＣ経路を介したアポトーシスを増強する（Ｂｉｏｃｈｉｍ　Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ａｃｔａ．２０００　Ｄｅｃ　１１；１４９９（１－２）：４９－６２）。κオピオイドレセプターのアゴニスト活性化は、平滑筋細胞弛緩に関連する。加えて、κオピオイドレセプターは、間質細胞および上皮細胞のアポトーシスにおいて、重要な役割を果たす。従って、アゴニストを用いた２６０の活性化は、平滑筋弛緩または間質細胞、上皮細胞アポトーシスのいずれか、またはその両方を生じ、ＢＰＨの病徴の減少において有用である。脳皮質、脳視床下部および脊髄神経節（ＤＲＧ）ならびに肺組織にお

ける２６０の発現に起因して、２６０活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の２６０ポリペプチドは、２６０活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００３０】

（遺伝子番号５５０８９）

ヒト５５０８９配列（配列番号２２）（可溶性ホスホリパーゼＡ２としても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約２２７０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約６３６ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号２２のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号２４）を含む。このコード配列（配列番号２２の核酸約９３～７２８に位置する）は、２１１アミノ酸のタンパク質（配列番号２３）をコードする。

【００３１】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、５５０８９のｍＲＮＡは、扁桃腺、続いて結腸、膀胱および腎臓組織において有意にアップレギュレートされた。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、５５０８９のｍＲＮＡが、心臓、肝臓、腎臓または脳よりも高いレベルで膀胱において発現されていることを示した。ヒトプローブを用いて行った、インサイチュハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）実験により評価された場合、５５０８９が、ヒト、サル、ウサギおよびラットの膀胱において、平滑筋細胞および上皮細胞の両方において発現されることが示された。膀胱中の５５０８９の発現は、平滑筋細胞と比べると、上皮細胞においての方が比較的高い。５５０８９はまた、サルおよびラットのＤＲＧにおいて発現することが、ＩＳＨにより示された。

【００３２】

５５０８９は、可溶性ホスホリパーゼＡ２のファミリーのメンバーである。一般的に、ホスホリパーゼＡ２は、脂質二重層において、Ｃ２位の脂肪酸を放出することにより、リン脂質を分解し、このＣ２位は、高等生物では、アラキドン酸エステルのような不飽和脂肪酸により通常占有される。可溶性ホスホリパーゼＡ２の大部分は、２つの生物学的機能を有する。１つは、細菌性脂質二重層の完全性を乱すことによる殺菌活性であり、もう１つは、アラキドン酸エステルを供給するための、プロスタグランジンおよびロイコトリエンのような生物活性脂質の供給源である。他のメンバーとは異なり、５５０８９は、インビトロ実験において、グラム＋およびグラム－の両方に対する細菌活性を有さない。この結果は、５５０８９の主要な役割は、アラキドン酸エステル放出の調節であること意味する。加えて、外因性ロイコトリエンおよび外因性プロスタグランジンは、器官浴実験において、膀胱収縮を刺激することが報告されている。５５０８９は、膀胱内でアラキドン酸エステルの放出において役割を果たすので、５５０８９の阻害は、膀胱平滑筋緊張を潜在的に調節し、そして過活動膀胱の制御において有用である。扁桃腺、結腸、膀胱および腎臓における５５０８９の発現に起因して、５５０８９活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これに限定されない）の処置において有用である。本発明の５５０８９ポリペプチドは、５５０８９活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００３３】

（遺伝子番号２１４０７）

ヒト２１４０７配列（配列番号２５）（ＣＮＧチャンネルα３カリウムチャンネル（ＫＣＮＱ２）としても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約３４８６ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約２０８５ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号２５のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号２７）を含む。このコード配列（配列番号２５の核酸約４０～２１２４に位置する）は、６９４アミノ酸のタンパク質（配列番号２６）をコードする。

【００３４】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、２１４０７のｍＲＮＡは、下垂体、続いて

脳皮質、脳視床下部、脊髄、膀胱、小腸および結腸、において発現された。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、２１４０７のｍＲＮＡが、９つの膀胱のうち７つの膀胱で発現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（ＩＳＨ）により評価された場合、ヒトプローブを用いて行った実験は、ヒトおよびウサギの膀胱における、２１４０７の発現を示した。全体的に、陽性上皮シグナルは、ヒト膀胱サンプルおよびウサギ膀胱サンプルにおいて見られた。

【００３５】

２１４０７またはＣＮＧ３は、環状ヌクレオチドゲート（ＣＮＧ）カチオンチャンネルファミリーのメンバーである。ＣＮＧ３は、αサブユニットの１つであり、βサブユニットとともにか、またβサブユニットなしで、機能的イオンチャンネルを形成する。Ca^{2+}流入の減少および過分極を引き起こすｃＧＭＰの減少がある場合、ＣＮＧチャンネルは閉じる。光伝達におけるＣＮＧチャンネルの役割は、よく確立されている。ＣＮＧ３は、光受容の錐状体機能において、重要な役割を果たすことが示されている。従って、アンタゴニストを用いた２１４０７の阻害は、膀胱平滑筋の緊張における弛緩または減少の両方を引き起こす、Ca^{2+}流入の減少および過分極を潜在的に引き起こし、そして過活動膀胱の制御に有用となり得る。脳下垂体、脳皮質、脳視床下部、脊髄、膀胱、小腸および結腸における２１４０７の発現に起因して、２１４０７活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の２１４０７ポリペプチドは、２１４０７活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００３６】

（遺伝子番号４２０３２）

ヒト４２０３２配列（配列番号２８）（カルシウム活性化クロライドチャンネルとしても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約２９７０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約２８３２ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号２８のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号３０）を含む。このコード配列（配列番号２８の核酸約１０９～２９４０に位置する）は、９４３アミノ酸のタンパク質（配列番号２９）をコードする。

【００３７】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、４２０３２のｍＲＮＡは、肺腫瘍に続いて、脳皮質、正常な膀胱、ＢＰＨ、前立腺癌、正常な乳房および正常な扁桃腺において高いレベルで発現されることを示した。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、４２０３２のｍＲＮＡが、７／９の膀胱および正常な前立腺およびＢＰＨ前立腺で発現されることを示した。

【００３８】

４２０３２（ＣＬＣＡ２／ＣａＣＣ３）は、カルシウム活性化クロライド（ＣＬＣＡ）チャンネルのクラスに属する。ＣＬＣＡチャンネルは、膜電位に寄与する。ＣＬＣＡチャンネルは、カルシウムによって活性化され、最終的に平滑筋緊張を増やす、Ca^{2+}流入の増加をもたらす膜脱分極を引き起こす。ＣＬＣＡチャンネルをブロッキングすることは、過分極および平滑筋弛緩を引き起こし得る。従って、アンタゴニストを用いた４２０３２のブロッキングは、膜の過分極を引き起こし得、続いてこれは、膀胱の平滑筋緊張の弛緩または減少を引き起こすCa^{2+}流入を減少し、そして過活動膀胱の制御に潜在的に有用である。肺腫瘍、脳皮質、正常な膀胱、ＢＰＨ、前立腺癌、正常な乳房および正常な扁桃腺における４２０３２の発現に起因して、４２０３２活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の４２０３２ポリペプチドは、４２０３２活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００３９】

（遺伝子番号４６６５６）

ヒト４６６５６配列（配列番号３１）（カルシウム依存性クロライドチャンネルとしても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約３２０４ヌクレオチド長である）は、終止コ

ドンを含めて、約２７５４ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号３１のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号３３）を含む。このコード配列（配列番号３１の核酸約２９～２７８２に位置する）は、９１７アミノ酸のタンパク質（配列番号３２）をコードする。

【００４０】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、４６６５６のｍＲＮＡは、結腸組織に続いて、脳皮質、肺腫瘍および膀胱組織において高いレベルで発現された。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、８／９の膀胱および、正常な前立腺およびＢＰＨ前立腺における４６６５６の発現を示した。

【００４１】

４６６５６（ＣＬＣＡ４／ＣａＣＣ２）は、カルシウム依存性クロライド（ＣＬＣＡ）チャンネルのクラスに属する。ＣＬＣＡチャンネルは、膜電位に寄与する。ＣＬＣＡチャンネルは、カルシウムによって活性化され、最終的に平滑筋緊張を増やす、Ca^{2+}流入の増加をもたらす膜脱分極を引き起こす。ＣＬＣＡチャンネルをブロッキングすることは、過分極および平滑筋弛緩を引き起こし得る。従って、アンタゴニストを用いた４６６５６のブロッキングは、膜の過分極を引き起こし得、これに次いで、膀胱の平滑筋緊張の弛緩または減少を引き起こすCa^{2+}流入を減少し、そして過活動膀胱の制御に潜在的に有用となる。結腸、脳皮質、肺腫瘍および膀胱組織における４６６５６の発現およびその機能的役割に起因して、４６６５６活性の調節は、ＢＰＨ前立腺において、平滑筋緊張を調節する。４６６５６活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の４６６５６ポリペプチドは、４６６５６活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００４２】

（遺伝子番号６２５５３）

ヒト６２５５３配列（配列番号３４）（ＧＰＣＲとしても公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約１１７０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１１７０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号３４のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号３６）を含む。このコード配列（配列番号３４の核酸約１～１１７０に位置する）は、３８９アミノ酸のタンパク質（配列番号３５）をコードする。

【００４３】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、６２５５３のｍＲＮＡは、精巣、脊髄神経節（ＤＲＧ）、脳および脊髄において発現された。ラットおよびマウスのＴａｑＭａｎパネルは、６２５５３のｍＲＮＡが、ＤＲＧにおいて最も高いレベルで発現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（ＩＳＨ）によって評価される場合、ヒトプローブを用いた実験は、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、６２５５３は、皮質および視床核で主に発現される。脊髄において、６２５５３は、最も表面のラミナ、およびＤＲＧに由来するＡδ線維およびＣ線維が終わる中心管のまわり、ならびに運動ニューロンにおいてもまた発現される。サルおよびラットのＤＲＧにおいて、発現は小さな直径のニューロンの非常に限られた亜集団において観察される。

【００４４】

末梢経路（ＤＲＧ中の感覚ニューロンおよび脊髄内のそれらの標的が挙げられる）における巧かつ制限された６２５５３の発現に基づいて、６２５５３の活性を調節することは、膀胱反射亢進を変化させ得、そして尿失禁のために使用され得る。６２５５３活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨおよび尿失禁が挙げられるが、これらに限定されない）の処置において有用である。本発明の６２５５３ポリペプチドは、６２５５３活性のモジュレーターのスクリーニングにおいて有用である。

【００４５】

（遺伝子番号３０２）

ヒト３０２配列（配列番号３７）（これは、非翻訳領域を含めて、約１１５９ヌクレオ

チド長である）は、終止コドンを含めて、約１０７４ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号３７のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号３９）を含む。このコード配列（配列番号３７の核酸約６４～１１３７に位置する）は、３５７アミノ酸のタンパク質（配列番号３８）をコードする。

【００４６】

３０２は、５－ヒドロキシトリプタミン　５Ａ（５－ＨＴ－５Ａ）（セロトニンレセプター）として公知のＧＰＣＲである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価される場合、３０２　ｍＲＮＡは、脳において高いレベルの発現を示し、これに後根神経節（ＤＲＧ）および脊髄が続いた。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、３０２　ｍＲＮＡが、ＵＩについての、脊髄損傷（ＳＣＩ）についての、および加齢したラットモデルにおけるＤＲＧにおいて、ならびに膀胱出口閉塞症（ＢＯＯ）モデルにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００４７】

セロトニンレセプターが、平滑筋収縮／弛緩を調節するのに関与してきた。その機能および発現パターンに起因して、３０２の活性を調節することは、膀胱反射および／または反射亢進を調節する。３０２活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（尿失禁を含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の３０２ポリペプチドは、３０２活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００４８】

（遺伝子番号３２３）

ヒト３２３配列（配列番号４０）（これは、非翻訳領域を含めて、約１９８４ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１３２３ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号４０のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号４２）を含む。このコード配列（配列番号４０の核酸約４６８～１７９０に位置する）は、４４０アミノ酸のタンパク質（配列番号４１）をコードする。

【００４９】

３２３は、５－ヒドロキシトリプタミン６レセプター（５－ＨＴ－６）（セロトニンレセプター）と呼ばれるＧＰＣＲである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、３２３　ｍＲＮＡは、脳、皮膚および正常前立腺において最も高いレベルを持つ低いレベルで発現された。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、正常前立腺サンプルと比較したときに末梢領域サンプルおよび転移領域サンプルを含む１０／１１ＢＰＨサンプルにおいて３２３　ｍＲＮＡがアップレギュレートされることを示した。ラットＴａｑＭａｎパネルは、ラット膀胱におけるおよび脊髄損傷（ＳＣＩ）ラットモデルにおける３２３のアップレギュレートを示した。その機能および発現パターンに起因して、３２３の活性を調節することは、ＢＰＨ前立腺における平滑筋緊張を調節する。３２３活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨを含むが、これに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の３２３ポリペプチドは、３２３活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００５０】

（遺伝子番号１２３０３）

ヒト１２３０３配列（配列番号４３）（非翻訳領域を含めて、約２７７２ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１２６０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号４３のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号４５）を含む。このコード配列（配列番号４３の核酸約６４～１３２３に位置する）は、４１９アミノ酸のタンパク質（配列番号４４）をコードする。

【００５１】

１２３０３は、ＫＣＮＫ４（またはＴＲＡＡＫ）として知られるカリウムチャネルである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価されるように、１２３０３　ｍＲＮＡは、脳において高度に発現され、これにＤＲＧおよび脊髄が続いた。

【００５２】

ＫＣＮＫチャネルは、膜電位に貢献する。チャネルの活性化が、ニューロン発射の回数

およびパターンに作用する膜過分極を導く。１２３０３活性のモジュレーターは、ニューロン膜過分極、膀胱反射亢進の変化を引き起こす。１２３０３活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＵＩを含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の１２３０３ポリペプチドは、１２３０３活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００５３】

（遺伝子番号９８５）

ヒト９８５配列（配列番号４６）（神経内分泌コンバターゼ２として公知）（これは、非翻訳領域を含めて、約２２２３ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１９１７ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号４６のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号４８）を含む。このコード配列（配列番号４６の核酸約８８～２００４に位置する）は、６３８アミノ酸のタンパク質（配列番号４７）をコードする。

【００５４】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、９８５　ｍＲＮＡは、ヒト脳において高いレベルで発現され、これに後根神経節（ＤＲＧ）および膵臓が続いた。９８５　ｍＲＮＡはまた、ラット脳、脊髄およびＤＲＧ中で発現された。さらなるＴａｑＭａｎ分析が、９８５　ｍＲＮＡが、脊髄損傷（ＳＣＩ）についてのラットモデルにおけるＤＲＧにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００５５】

神経内分泌コンバターゼ２前駆体（ＮＥＣ２）はまた、プロホルモンコンバターゼ２（ＰＣ２）またはプロポチエン（Ｐｒｏｐｏｔｉｅｎ）コンバターゼ２としても知られる。ＰＣ２は、ダイノルフィンの生成のためのプロダイノルフィン前駆体のプロセスに関与する。ダイノルフィンは、イオン電流を変えることにより、ＤＲＧにおけるニューロン活性を阻害することが知られている。その機能および発現パターンに起因して、９８５活性のモジュレーターは、ダイノルフィンの生成を調節し、これによって、膀胱機能、膀胱反射および／または反射亢進に関与するニューロン経路の活性を変える。９８５のモジュレーターは、泌尿器系障害（尿失禁を含むが、これに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の９８５ポリペプチドは、９８５活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００５６】

（遺伝子番号１３２３７）

ヒト１３２３７配列（配列番号４９）（非翻訳領域を含めて、約３６３７ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約３２０１ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号４９のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号５１）を含む。このコード配列（配列番号４９の核酸約７７～３２７７に位置する）は、１０６６アミノ酸のタンパク質（配列番号５０）をコードする。

【００５７】

１３２３７は、ＲＳＫ様プロテインキナーゼとして知られるタンパク質キナーゼである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、１３２３７　ｍＲＮＡは、脳において高いレベルで発現され、ＤＲＧおよび前立腺が続いた。さらなるＴａｑＭａｎ分析は、１３２３７　ｍＲＮＡが、正常前立腺サンプルと比較した場合に末梢領域サンプルおよび転移領域サンプルを含む全てのＢＰＨサンプルにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００５８】

ＲＳＫは、ＥＲＫによって活性化され、そして細胞内シグナルを媒介することが知られている。ＲＳＫは、細胞増殖に関与するサイトゾルタンパク質をリン酸化する。ＲＳＫはまた、Ｎａ＋／Ｈ＋交換体（ＮＨＥ）を活性化するとして知られている。ＮＨＥは、平滑筋緊張を調節する役割を果たす。その機能および発現パターンに起因して、１３２３７の活性を調節することは、ＢＰＨ前立腺における、間質細胞アポトーシスもしくは上皮細胞

アポトーシスのいずれか、または平滑筋緊張を調節する。１３２３７活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨを含むが、これに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の１３２３７ポリペプチドは、１３２３７活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００５９】

（遺伝子番号１３６０１）

ヒト１３６０１配列（配列番号５２）（非翻訳領域を含めて、約１５５７ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１２９０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号５２のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号５４）を含む。このコード配列（配列番号５２の核酸約１～１２９０に位置する）は、４２９アミノ酸のタンパク質（配列番号５３）をコードする。

【００６０】

１３６０１は、亜鉛輸送体４として知られる輸送体である。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、１３６０１　ｍＲＮＡは、ＢＰＨおよび前立腺腫瘍サンプルにおいて最も高い発現レベルを持つ低いレベルで発現され、これに、脳、衝動尿失禁（ＵＵＩ）膀胱およびＤＲＧが続いた。さらなるＴａｑＭａｎ研究は、１３６０１　ｍＲＮＡが、正常な前立腺と比較した場合に末梢領域サンプルおよび転移領域サンプルを含む、８／１１ＢＰＨサンプルにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００６１】

亜鉛輸送体は、細胞亜鉛ホメオスタシスを保つことに関与する。細胞質亜鉛の高いレベルが、細胞アポトーシスを引き起こすことが、公知である。高いレベルの細胞内亜鉛の蓄積が、ミトコンドリアに作用し、シトクロムＣの放出を引き起こすことによって前立腺細胞のアポトーシスにおいて関与した。その機能および発現パターンに起因して、１３６０１の活性のモジュレーターは、細胞質中の亜鉛濃度を調節し、ＢＰＨ前立腺中の細胞アポトーシスを導く。１３６０１のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＢＰＨを含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の１３６０１ポリペプチドは、１３６０１活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

（遺伝子番号１８９２６）

ヒト１８９２６配列（配列番号５５）（非翻訳領域を含めて、約１７４６ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１５９６ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号５５のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号５７）を含む。このコード配列（配列番号５５の核酸２８～１６２３に位置する）は、５３１アミノ酸のタンパク質（配列番号５６）をコードする。

【００６２】

ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、１８９２６　ｍＲＮＡは、ヒト脳において高いレベルで発現され、これに、ＤＲＧ、脊髄、下垂体腺および膀胱が続いた。ラットにおける発現は、ＤＲＧに制限された。さらなるＴａｑＭａｎ研究は、１８９２６　ｍＲＮＡが、ＳＣＩに対するラットモデル中のＤＲＧにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００６３】

１８９２６は、ＤＲＡＳＩＣとしても知られるＡＳＩＣファミリーに属する酸感知イオンチャネル３（ＡＳＩＣ３／ＡＣＣＮ３）である。ＡＳＩＣチャネルは、プロトンでゲート開閉されるカチオンチャネルである。これらのチャネルは、求心性のニューロンにおいて同定されてきており、そして機械受容および侵害受容において関係付けられる。その機能および発現パターンに起因して、１８９２６の活性のモジュレーターは、膀胱反射および／または反射亢進を調節する。１８９２６のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＵＩを含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の１８９２６ポリペプチドは、１８９２６活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００６４】

（遺伝子番号３１８）

ヒト３１８配列（配列番号５８）（非翻訳領域を含めて、約１６７０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１１０７ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号５８のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号６０）を含む。配列番号５８の核酸約６９～１１７５に位置するコード配列は、３６８アミノ酸のタンパク質（配列番号５９）をコードする。

【００６５】

３１８は、Ｃ－Ｘ－Ｃケモカインレセプター３型（ＣＸＣＲ－３またはＣＸＣ－Ｒ３）として知られるＧＰＣＲである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、３１８　ｍＲＮＡは、ヒト非感染末梢血白血球（ＰＢＬ）において高いレベルの発現を示し、これに、正常な扁桃、リンパ節、胸、卵巣、結腸腫瘍およびＢＰＨ前立腺が続いた。ラット泌尿器系パネルにおけるＴａｑＭａｎ分析は、脾臓における発現を示し、これに、膀胱、腎臓、卵巣、後根神経節（ＤＧＲ）、脳および脊髄が続いた。さらなるＴａｑＭａｎ分析が、３１８　ｍＲＮＡが、ＵＩについての、加齢した膀胱出口閉塞症（ＢＯＯ）ラットモデル中のＤＲＧにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００６６】

ケモカインレセプターが、神経学的発達、侵害受容および免疫機能において関与する。侵害受容において、これらはニューロンの感度を増加する。その機能および発現パターンに起因して、３１８の活性の調節は、泌尿器系機能、膀胱反射および／または反射亢進に関与するニューロン経路を調節する。３１８活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（尿失禁を含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の３１８ポリペプチドは、３１８活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００６７】

（遺伝子番号２０５８）

ヒト２０５８配列（配列番号６１）（非翻訳領域を含めて、約３６１４ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約２７６０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号６１のコーディングとして示されるヌクレオチド、配列番号６３）を含む。このコード配列（配列番号６１の核酸約１９～２７７８に位置する）は、９１９アミノ酸のタンパク質（配列番号６２）をコードする。

【００６８】

２０５８は、イオンチャネル型カイナイト３前駆体（ＥＡＡ５）またはグルタミン酸レセプター７（ＧＬＵＲ７）として知られるリガンドでゲート開閉するカチオンチャネルである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、２０５８　ｍＲＮＡは、ヒト脳における高いレベルの発現を示し、これに、ＤＲＧ、下垂体腺および脊髄が続いた。ラット泌尿器系パネルにおけるＴａｑＭａｎ分析は、脳、脊髄およびＤＲＧにおいて制限された発現を示した。

【００６９】

カイニン酸レセプターは、シナプス伝達に関与することが知られている。このレセプターを活性化することは、脱分極を引き起こし、ニューロンの活性を増加する。その機能および発現パターンに起因して、２０５８の活性の調節は、泌尿器系機能、膀胱反射および／または反射亢進に関与するニューロン経路を調節する。２０５８活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＵＩを含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の２０５８ポリペプチドは、２０５８活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

（遺伝子番号６３５１）

ヒト６３５１配列（配列番号６４）（非翻訳領域を含めて、約１３８０ヌクレオチド長である）は、終止コドンを含めて、約１２６０ヌクレオチドの推定メチオニン開始コード配列（配列番号６４のコードとして示されるヌクレオチド、配列番号６６）を含む。配列番号６４の核酸約８～１２６７に位置するコード配列は、４１９アミノ酸のタンパク質（配列番号６５）をコードする。

【００７０】

６３５１は、カルボキシペプチダーゼＡ１前駆体（ＣＰＡ１）として知られるカルボキシペプチダーゼである。ＴａｑＭａｎ分析によって評価された場合、６３５１　ｍＲＮＡは、ヒト膵臓において高度に発現され、これに、ＤＲＧおよび視床下部が続いた。ラット泌尿器系パネルにおけるＴａｑＭａｎ分析が、副腎において最も高い発現を示し、これに、結腸、腎臓、卵巣、ＤＧＲ、脳および脊髄が続いた。さらなるＴａｑＭａｎ分析が、６３５１　ｍＲＮＡが、ＵＩについての、加齢した脊髄損傷（ＳＣＩ）ラットモデル中のＤＲＧにおいてアップレギュレートされたことを示した。

【００７１】

ＣＰＡ１の主要な機能はペプチドを分解することである。ニューロペプチド、エンケファリンおよびアヘン様ペプチドが、ニューロン活性を減少させ、またはＤＲＧ中のシナプス伝達を阻害することが知られている。その機能および発現パターンに起因して、６３５１の活性の調節は、泌尿器系機能、膀胱反射および／または反射亢進に関与するニューロン経路に作用するＤＲＧ中のペプチド活性および／またはペプチド濃度を調節する。６３５１活性のモジュレーターは、泌尿器系障害（ＵＩを含むがこれに限定されない）を処置するのに有用である。本発明の６３５１ポリペプチドは、６３５１活性のモジュレーターをスクリーニングするのに有用である。

【００７２】

本発明の種々の局面が、以下の小節でより詳細に記載される。

【００７３】

（スクリーニングアッセイ：）

本発明は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質に結合し、例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の発現、あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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、モジュレーター（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）を同定するための方法（これはまた、本明細書中で「スクリーニングアッセイ」として述べられている）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、泌尿器系障害を処置するのに有用であり得る。

【００７４】

これらのアッセイは、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質と結合する化合物、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０

８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１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と結合する化合物、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質のリガンドまたは基質は、例えば、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状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。

【００７５】

アッセイによって同定される化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）は、例えば、泌尿器系障害を処置するのに有用であり得る。泌尿器系障害状態が、細胞または組織における、全体的に低いレベルの１４３５遺伝子発現、５５９遺伝子発現、３４０２１遺伝子発現、４４０９９遺伝子発現、２５２７８遺伝子発現、６４１遺伝子発現、２６０遺伝子発現、５５０８９遺伝子発現、２１４０７遺伝子発現、４２０３２遺伝子発現、４６６５６遺伝子発現、６２５５３遺伝子発現、３０２遺伝子発現、３２３遺伝子発現、１２３０３遺伝子発現、９８５遺伝子発現、１３２３７遺伝子発現、１３６０１遺伝子発現、１８９２６遺伝子発現、３１８遺伝子発現、２０５８遺伝子発現、もしくは６３５１遺伝子発現および／または１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質により生じる場合において、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質と相互

作用する化合物は、結合した１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質の活性のレベルの効果的な増大を引き起し、そのようにして、症状を改善する。

【００７６】

他の場合において、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、もしくは６３５１遺伝子における変異は、泌尿器系障害にいたる有害な効果を有する、異常型または過剰量の、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質を生じさせ得る。同様に、生理学的状態は、泌尿器系障害に至る、１４３５遺伝子発現、５５９遺伝子発現、３４０２１遺伝子発現、４４０９９遺伝子発現、２５２７８遺伝子発現、６４１遺伝子発現、２６０遺伝子発現、５５０８９遺伝子発現、２１４０７遺伝子発現、４２０３２遺伝子発現、４６６５６遺伝子発現、６２５５３遺伝子発現、３０２遺伝子発現、３２３遺伝子発現、１２３０３遺伝子発現、９８５遺伝子発現、１３２３７遺伝子発現、１３６０１遺伝子発現、１８９２６遺伝子発現、３１８遺伝子発現、２０５８遺伝子発現、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質に結合する化合物は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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効果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。

【００７７】

１つの実施形態において、本発明は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０

２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、４６６５６ポリペプチド、６２５５３ポリペプチド、３０２ポリペプチド、３２３ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチド、１３６０１ポリペプチド、１８９２６ポリペプチド、３１８ポリペプチド、２０５８ポリペプチド、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、４６６５６ポリペプチド、６２５５３ポリペプチド、３０２ポリペプチド、３２３ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチド、１３６０１ポリペプチド、１８９２６ポリペプチド、３１８ポリペプチド、２０５８ポリペプチド、もしくは６３５１ポリペプチドまた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ための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；空間的にアドレス可能な並列固相ライブラリーまたは液相ライブラリー；デコンボル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、その一方で、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適用可能である（Ｌａｍ、Ｋ．Ｓ．（１９９７）Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓ．１２：１４５）。

【００７８】

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；Ｃｈｏら（１９９３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６１：１３０３；Ｃａｒｒｅｌｌら（１９９４）Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：２０５９；Ｃａｒｅｌｌら（１９９４）Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．３３：２０６１；およびＧａｌｌｏｐら（１９９４）Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．３７：１２３３。

【００７９】

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）ＰｒｏｃＮａｔｌ 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）；（Ｃｗｉｒｌａら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．８７：６３７８～６３８２）；（Ｆｅｌｉｃｉ（１９９１）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２２２：３０１～３１０）；（Ｌａｄｎｅｒ 前出）に提示され得る。

【００８０】

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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性、もしくは６３５１活性を調節する能力を決定する。試験化合物が１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性、もしくは６３５１活性を調節する能力の決定を、例えば、細胞内カルシウム濃度、細胞内IP_3濃度、細胞内ｃＡＭＰ濃度、または細胞内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／または細胞移動、例えば、細胞表面接着分子もしくはＵＩおよび／もしくはＢＰＨに関連する遺伝子の遺伝子発現、または１４３５調節転写因子、５５９調節転写因子、３４０２１調節転写因子、４４０９９調節転写因子、２５２７８調節転写因子、６４１調節転写因子、２６０調節転写因子、５５０８９調節転写因子、２１４０７調節転写因子、４２０３２調節転写因子、４６６５６調節転写因子、６２５５３調節転写因子、３０２調節転写因子、３２３調節転写因子、１２３０３調節転写因子、９８５調節転写因子、１３２３７調節転写因子、１３６０１調節転写因子、１８９２６調節転写因子、３１８調節転写因子、２０５８調節転写因子、もしくは６３５１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、哺乳動物起源（例えば、神経細胞起源）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、この相互作用のモジュレーター（例えば、アンタゴニスト）の同定を導く。このようなモジュレーターは、泌尿器系障害の処置に有用であり得る。

【００８１】

試験化合物が、基質への１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１の結合を調節する能力、または１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１に結合する能力もまた、決定し得る。基質への１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５

０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１の結合を調節する試験化合物の能力の決定は、例えば、１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質、もしくは６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１への１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質、もしくは６３５１基質の結合は、複合体中の標識された１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質、もしくは６３５１基質を検出することによって、決定され得る。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質、もしくは６３５１基質への１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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、その結果、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１へのこの化合物の結合は、複合体中の標識された１４３５化合物、５５９化合物、３４０２１化合物、４４０９９化合物、２５２７８化合物、６４１化合物、２６０化合物、５５０８９化合物、２１４０７化合物、４２０３２化合物、４６６５６化合物、６２５５３化合物、３０２化合物、３２３化合物、１２３０３化合物、９８５化合物、１３２３７化合物、１３６０１化合物、１８９２６化合物、３１８化合物、２０５８化合物、もしくは６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１のリガンドまたは基質）を、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、または^{3}Ｈ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、そして適切な基質から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。

【００８２】

化合物（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１のリガンドまたは基質）が、相互作用物質（ｉｎｔｅｒａｃｔａｎｔ）のうちのいずれの標識をも伴わずに、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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（ｍｉｃｒｏｐｈｙｓｉｏｍｅｔｅｒ）を使用して、化合物または１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１のいずれの標識をも伴わずに、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１との化合物の相互作用を検出し得る（ＭｃＣｏｎｎｅｌｌ，Ｈ．Ｍ．ら（１９９２）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５７：１９０６－１９１２）。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、Ｃｙｔｏｓｅｎｓｏｒ）は、光アドレス可能な電位差測定センサー（ＬＡＰＳ）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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１との間の相互作用の指標として使用され得る。

【００８３】

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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子（例えば、１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質、もしくは６３５１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１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１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。１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１

３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に結合するかまたは１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子と相互作用する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００８４】

１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に結合するかまたはそれと相互作用する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質またはそ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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に結合するかまたはそれと相互作用する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００８５】

さらに別の実施形態において、本発明のアッセイは、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５分子、非５５９分子、非３４０２１分子、非４４０９９分子、非２５２７８分子、非６４１分子、非２６０分子、非５５０８９分子、非２１４０７分子、非４２０３２分子、非４６６５６分子、非６２５５３分子、非３０２分子、非３２３分子、非１２３０３分子、非９８５分子、非１３２３７分子、非１３６０１分子、非１８９２６分子、非３１８分子、非２０５８分子、もしくは非６３５１分子との相互作用に関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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質またはその生物学的に活性な部分と、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３

タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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（１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質（特に、変異１４３５タンパク質、変異５５９タンパク質、変異３４０２１タンパク質、変異４４０９９タンパク質、変異２５２７８タンパク質、変異６４１タンパク質、変異２６０タンパク質、変異５５０８９タンパク質、変異２１４０７タンパク質、変異４２０３２タンパク質、変異４６６５６タンパク質、変異６２５５３タンパク質、変異３０２タンパク質、変異３２３タンパク質、変異１２３０３タンパク質、変異９８５タンパク質、変異１３２３７タンパク質、変異１３６０１タンパク質、変異１８９２６タンパク質、変異３１８タンパク質、変異２０５８タンパク質、もしくは変異６３５１タンパク質）の活性を調節するのに有用であり得る。

【００８６】

別の実施形態において、アッセイは、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、

９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に結合する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に結合する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質の能力の決定はまた、リアルタイムＢｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ Ａｎａｌｙｓｉｓ（ＢＬＡ）（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。

【００８７】

別の実施形態において、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子の下流エフェクターの活性をさらに調節する１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質

、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００８８】

なお別の実施形態において、無細胞アッセイは、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質またはその生物学的に活性な部分と、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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させる工程、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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（１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００８９】

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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１

３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１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、および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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質との結合、または１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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／１４３５融合タンパク質、５５９融合タンパク質、３４０２１融合タンパク質、４４０９９融合タンパク質、２５２７８融合タンパク質、６４１融合タンパク質、２６０融合タンパク質、５５０８９融合タンパク質、２１４０７融合タンパク質、４２０３２融合タンパク質、４６６５６融合タンパク質、６２５５３融合タンパク質、３０２融合タンパク質、３２３融合タンパク質、１２３０３融合タンパク質、９８５融合タンパク質、１３２３７融合タンパク質、１３６０１融合タンパク質、１８９２６融合タンパク質、３１８融合タンパク質、２０５８融合タンパク質、もしくは６３５１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、または試験化合物および非吸着標的タンパク質もしくは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１の結合または活性のレベルが決定される。

【００９０】

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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質

、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１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結合体を使用して固定化され得る。ビオチン化された１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子と反応性であるが、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質が、抗体結合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、ＧＳＴ固定化複合体についての上記方法に加えて、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子と反応性の抗体を用いる複合体の免疫検出、および１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的分子、５５９標的分子、３４０２１標的分子、４４０９９標的分子、２５２７８標的分子、６４１標的分子、２６０標的分子、５５０８９標的分子、２１４０７標的分子、４２０３２標的分子、４６６５６標的分子、６２５５３標的分子、３０２標的分子、３２３標的分子、１２３０３標的分子、９８５標的分子、１３２３７標的分子、１３６０１標的分子、１８９２６標的分子、３１８標的分子、２０５８標的分子、もしくは６３５１標的分子に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。

【００９１】

別の実施形態において、１４３５発現、５５９発現、３４０２１発現、４４０９９発現、２５２７８発現、６４１発現、２６０発現、５５０８９発現、２１４０７発現、４２０３２発現、４６６５６発現、６２５５３発現、３０２発現、３２３発現、１２３０３発現、９８５発現、１３２３７発現、１３６０１発現、１８９２６発現、３１８発現、２０５８発現、もしくは６３５１発現のモジュレーターは、細胞が候補化合物と接触され、そして細胞中での１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９

タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５発現、５５９発現、３４０２１発現、４４０９９発現、２５２７８発現、６４１発現、２６０発現、５５０８９発現、２１４０７発現、４２０３２発現、４６６５６発現、６２５５３発現、３０２発現、３２３発現、１２３０３発現、９８５発現、１３２３７発現、１３６０１発現、１８９２６発現、３１８発現、２０５８発現、もしくは６３５１発現のモジュレーターとして同定され得る。例えば、１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質の発現の刺激物質として同定される。あるいは、１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ

、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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より低い（統計学的に有意に低い）場合、候補化合物は、１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質の発現のインヒビターとして同定される。細胞中での１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質のレベルは、１４３５ ｍＲＮＡ、５５９ ｍＲＮＡ、３４０２１ ｍＲＮＡ、４４０９９ ｍＲＮＡ、２５２７８ ｍＲＮＡ、６４１ ｍＲＮＡ、２６０ ｍＲＮＡ、５５０８９ ｍＲＮＡ、２１４０７ ｍＲＮＡ、４２０３２ ｍＲＮＡ、４６６５６ ｍＲＮＡ、６２５５３ ｍＲＮＡ、３０２ ｍＲＮＡ、３２３ ｍＲＮＡ、１２３０３ ｍＲＮＡ、９８５ ｍＲＮＡ、１３２３７ ｍＲＮＡ、１３６０１ ｍＲＮＡ、１８９２６ ｍＲＮＡ、３１８ ｍＲＮＡ、２０５８ ｍＲＮＡ、もしくは６３５１ｍＲＮＡまたは１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００９２】

本発明のなお別の局面において、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４

６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質は、ツーハイブリッドアッセイまたはスリーハイブリッドアッセイ（例えば、米国特許第５，２８３，３１７号；Ｚｅｒｖｏｓら、（１９９３）Ｃｅｌｌ ７２：２２３～２３２；Ｍａｄｕｒａら（１９９３）Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６８：１２０４６～１２０５４；Ｂａｒｔｅｌら（１９９３）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １４：９２０～９２４；Ｉｗａｂｕｃｈｉら（１９９３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ８：１６９３－１６９６；およびＢｒｅｎｔ ＷＯ９４／１０３００を参照のこと）において「ベイト（ｂａｉｔ）タンパク質」として使用されて、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１（「１４３５結合タンパク質、５５９結合タンパク質、３４０２１結合タンパク質、４４０９９結合タンパク質、２５２７８結合タンパク質、６４１結合タンパク質、２６０結合タンパク質、５５０８９結合タンパク質、２１４０７結合タンパク質、４２０３２結合タンパク質、４６６５６結合タンパク質、６２５５３結合タンパク質、３０２結合タンパク質、３２３結合タンパク質、１２３０３結合タンパク質、９８５結合タンパク質、１３２３７結合タンパク質、１３６０１結合タンパク質、１８９２６結合タンパク質、３１８結合タンパク質、２０５８結合タンパク質、もしくは６３５１結合タンパク質」または「１４３５－ｂｐ、５５９－ｂｐ、３４０２１－ｂｐ、４４０９９－ｂｐ、２５２７８－ｂｐ、６４１－ｂｐ、２６０－ｂｐ、５５０８９－ｂｐ、２１４０７－ｂｐ、４２０３２－ｂｐ、４６６５６－ｂｐ、６２５５３－ｂｐ、３０２－ｂｐ、３２３－ｂｐ、１２３０３－ｂｐ、９８５－ｂｐ、１３２３７－ｂｐ、１３６０１－ｂｐ、１８９２６－ｂｐ、３１８－ｂｐ、２０５８－ｂｐ、もしくは６３５１－ｂｐ」）と結合または相互作用し、そして１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性、もしくは６３５１活性に関連する他のタンパク質を同定し得る。このような１４３５結合タンパク質、５５９結合タンパク質、３４０２１結合タンパク質、４４０９９結合タンパク質、２５２７８結合タンパク質、６４１結合タンパク質、２６０結合タンパク質、５５０８９結合タンパク質、２１４０７結合タンパク質、４２０３２結合タンパク質、４６６５６結合タンパク質、６２５５３結合タンパク質、３０２結合タンパク質、３２３結合タンパク質、１２３０３結合タンパク質、９８５結合タンパク質、１３２３７結合タンパク質、１３６０１結合タンパク質、１８９２６結合タンパク質、３１８結合タンパク質、２０５８結合タンパク質、もしくは６３５１結合タンパク質はまた、例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１の媒介性シグナル伝達経路の下流エレメントのような、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１タンパク質または１４３５標的、５５９標的、３４０２１標的、４４０９９標的、２５２７８標的、６４１標的、２６０標的、５５０８９標的、２１４０７標的、４２０３２標的、４６６５６標的、６２５５３標的、３０２標的、３２３標的、１２３０３標的、９８５標的、１３２３７標的、１３６０１標的、１８９２６標的、３１８標的、２０５８標的、もしくは６３５１標的によるシグナル伝達に関連する可能性がある。あるいは

、このような１４３５結合タンパク質、５５９結合タンパク質、３４０２１結合タンパク質、４４０９９結合タンパク質、２５２７８結合タンパク質、６４１結合タンパク質、２６０結合タンパク質、５５０８９結合タンパク質、２１４０７結合タンパク質、４２０３２結合タンパク質、４６６５６結合タンパク質、６２５５３結合タンパク質、３０２結合タンパク質、３２３結合タンパク質、１２３０３結合タンパク質、９８５結合タンパク質、１３２３７結合タンパク質、１３６０１結合タンパク質、１８９２６結合タンパク質、３１８結合タンパク質、２０５８結合タンパク質、もしくは６３５１結合タンパク質は、１４３５インヒビター、５５９インヒビター、３４０２１インヒビター、４４０９９インヒビター、２５２７８インヒビター、６４１インヒビター、２６０インヒビター、５５０８９インヒビター、２１４０７インヒビター、４２０３２インヒビター、４６６５６インヒビター、６２５５３インヒビター、３０２インヒビター、３２３インヒビター、１２３０３インヒビター、９８５インヒビター、１３２３７インヒビター、１３６０１インヒビター、１８９２６インヒビター、３１８インヒビター、２０５８インヒビター、もしくは６３５１インヒビターである可能性がある。

【００９３】

ツーハイブリッドシステムは、別個の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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、もしくは６３５１の依存性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し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は検出され得、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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。

【００９４】

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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タン

パク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、もしくは６３５１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、泌尿器系障害の動物モデル）においてインビボで確認され得る。

【００９５】

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、１４３５調節剤、５５９調節剤、３４０２１調節剤、４４０９９調節剤、２５２７８調節剤、６４１調節剤、２６０調節剤、５５０８９調節剤、２１４０７調節剤、４２０３２調節剤、４６６５６調節剤、６２５５３調節剤、３０２調節剤、３２３調節剤、１２３０３調節剤、９８５調節剤、１３２３７調節剤、１３６０１調節剤、１８９２６調節剤、３１８調節剤、２０５８調節剤、もしくは６３５１調節剤、アンチセンス１４３５核酸分子、アンチセンス５５９核酸分子、アンチセンス３４０２１核酸分子、アンチセンス４４０９９核酸分子、アンチセンス２５２７８核酸分子、アンチセンス６４１核酸分子、アンチセンス２６０核酸分子、アンチセンス５５０８９核酸分子、アンチセンス２１４０７核酸分子、アンチセンス４２０３２核酸分子、アンチセンス４６６５６核酸分子、アンチセンス６２５５３核酸分子、アンチセンス３０２核酸分子、アンチセンス３２３核酸分子、アンチセンス１２３０３核酸分子、アンチセンス９８５核酸分子、アンチセンス１３２３７核酸分子、アンチセンス１３６０１核酸分子、アンチセンス１８９２６核酸分子、アンチセンス３１８核酸分子、アンチセンス２０５８核酸分子、もしくはアンチセンス６３５１核酸分子、１４３５特異的抗体、５５９特異的抗体、３４０２１特異的抗体、４４０９９特異的抗体、２５２７８特異的抗体、６４１特異的抗体、２６０特異的抗体、５５０８９特異的抗体、２１４０７特異的抗体、４２０３２特異的抗体、４６６５６特異的抗体、６２５５３特異的抗体、３０２特異的抗体、３２３特異的抗体、１２３０３特異的抗体、９８５特異的抗体、１３２３７特異的抗体、１３６０１特異的抗体、１８９２６特異的抗体、３１８特異的抗体、２０５８特異的抗体、もしくは６３５１特異的抗体、または１４３５結合パートナー、５５９結合パートナー、３４０２１結合パートナー、４４０９９結合パートナー、２５２７８結合パートナー、６４１結合パートナー、２６０結合パートナー、５５０８９結合パートナー、２１４０７結合パートナー、４２０３２結合パートナー、４６６５６結合パートナー、６２５５３結合パートナー、３０２結合パートナー、３２３結合パートナー、１２３０３結合パートナー、９８５結合パートナー、１３２３７結合パートナー、１３６０１結合パートナー、１８９２６結合パートナー、３１８結合パートナー、２０５８結合パートナー、もしくは６３５１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のため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。

【００９６】

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、泌尿器系障害の少なくとも１つの徴候を改善する能力について試験され得る。泌尿器系障害の少なくとも１つの徴候を改善するこのような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。

【００９７】

さらに、泌尿器系障害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、泌尿器系障害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、泌尿器系障害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、泌尿器系障害を処置する能力を示すことが予測される化合物に、曝露された動物における泌尿器系障

害の少なくとも１つの徴候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泌尿器系障害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。

【００９８】

本発明に関して、泌尿器系障害の任意の局面を逆転する（すなわち、ＵＩおよび／またはＢＰＨに対する効果を有する）任意の処置が、ヒト泌尿器系障害治療介入の候補として考慮されるべきである。試験薬剤の用量は、用量応答曲線を得ることによって決定され得る。

【００９９】

さらに、遺伝子発現パターンは、泌尿器系障害の少なくとも１つの徴候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、「遺伝子発現プロフィール」または「転写プロフィール」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、「遺伝子発現プロフィール」または「転写プロフィール」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。遺伝子発現プロフィールは、例えば、ディファレンシャルディスプレイ手順、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、１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、もしくは６３５１遺伝子配列は、このような遺伝子発現プロフィールの作製および裏付け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。

【０１００】

遺伝子発現プロフィールは、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（心臓血管疾患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、これらの既知の遺伝子発現プロフィールは、効果を確認するために比較され得、試験化合物は、このような遺伝子発現プロフィールを改変する必要があり、そしてそのプロフィールがより望ましいプロフィールの化合物とより緊密に類似させる必要がある。

【０１０１】

例えば、化合物の投与は、泌尿器系障害疾患モデル系の遺伝子発現プロフィールを、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ィールに、泌尿器系障害または泌尿器系障害疾患状態を模倣させ得る。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。

【０１０２】

（細胞ベースおよび動物ベースのモデル系）

泌尿器系障害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、泌尿器系障害に関連する、差次的に発現される遺伝子（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１）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泌尿器系障害の少なくとも１つの症状を回復させ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、泌尿器系障害を処置する際に有効であり得る薬物、医薬品、治療およびインターベンションを同定し得る。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、潜在的な泌尿器系障害処置のインビボでの効力を決定し得る。

【０１０３】

（動物ベースの系）

泌尿器系障害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。

【０１０４】

泌尿器系障害のため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。

【０１０５】

さらに、泌尿器系障害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１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、または６３５１遺伝子配列を使用して操作され得る。例えば、１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、または６３５１遺伝子配列は、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１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、または６３５１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、１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、または６３５１遺伝子配列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。

【０１０６】

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、１４３５コード配列、５５９コード配列、３４０２１コード配列、４４０９９コード配列、２５２７８コード配列、６４１コード配列、２６０コード配列、５５０８９コード配列、２１４０７コード配列、４２０３２コード配列、４６６５６コード配列、６２５５３コード配列、３０２コード配列、３２３コード配列、１２３０３コード配列、９８５コード配列、１３２３７コード配列、１３６０１コード配列、１８９２６コード配列、３１８コード配列、２０５８コード配列、または６３５１コード配列が導入された、受精卵または胚性幹細胞である。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、この非トランスジェニック動物において、外因性の１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９

９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列、または６３５１配列は、内因性の１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列、または６３５１配列が変更された、それらのゲノムまたは相同組み換え動物に導入されている。このような動物は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の機能および／または活性を研究するため、ならびに１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性、または６３５１活性のモジュレーターを同定および／または評価するために、有用である。本明細書中で使用される場合、「トランスジェニック動物」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、「相同な組換え動物」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１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子は、この内因性遺伝子と、この動物の発生前にこの動物の細胞（例えば、動物の胚細胞）に導入される外因性ＤＮＡ分子との間の相同組換えによって変更されている。

【０１０７】

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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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、そしてこの卵母細胞を偽妊娠雌養母動物において発生させることによって作製され得る。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子の非ヒトホモログ（例えば、マウスまたはラットの１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７

８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子）が、導入遺伝子として使用され得る。あるいは、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の遺伝子ホモログ（例えば、別の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のファミリーメンバー）は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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率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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の導入遺伝子に作動可能に連結されて、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１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ファウンダー（ｆｏｕｎｄｅｒ）動物は、そのゲノムにおける１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の導入遺伝子の存在、および／あるいはその動物の組織または細胞における１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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ファウンダー動物を使用して、導入遺伝子を保有するさらなる動物を産出し得る。さらに、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１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と交配され得る。

【０１０８】

相同な組換え動物を作製するために、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子の少なくとも一部を含むベクターが調製され、このベクターには、欠失、付加または置換が導入されており、それによって、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子が変更される（例えば、機能的に破壊される）。この１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１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１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子の非ヒトホモログである。例えば、ラットの１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子を使用して、マウスゲノムにおいて内因性の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子を変更するのに適切な、相同な組換え核酸分子（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、相同な組換え核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１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、相同な組換え核酸分子は、相同組換えの際に、内因性の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子が変異されるか、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タ

ンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質の発現を変更し得る）ように、設計され得る。相同な組換え核酸分子において、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子の変更された部分は、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子のさらなる核酸配列と、その５’末端および３’末端において隣接し、相同な組換え核酸分子によって保有される外因性の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子との間に、相同組換えが生じることを可能にする。さらなる隣接の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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）の数キロベースが、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Ｃａｐｅｃｃｈｉ，Ｍ．Ｒ．（１９８７）Ｃｅｌｌ　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１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１遺伝子が内因性の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子、または６３５１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）Ｃｅｌｌ　６９：９１５を参照のこと）。次いで、こ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．Ｔｅｒａｔｏｃａｒｃｉｎｏｍａｓ　ａｎｄ　Ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌｓ：Ａ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ａｐｐｒｏａｃｈ，Ｅ．Ｊ．Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ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、この動物において、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。相同な組換え核酸分子（例えば、ベクター）または相同な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）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ２：８２３－８２９、およびＬｅ Ｍｏｕｅｌｌｅｃらによる、ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ ９０／１１３５４；Ｓｍｉｔｈｉｅｓらによる、ＷＯ ９１／０１１４０；Ｚｉｊｌｓｔｒａらによる、ＷＯ ９２／０９６８；およびＢｅｒｎｓらによる、ＷＯ ９３／０４１６９。

【０１０９】

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、Ｌａｋｓｏら（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：６２３２－６２３６を参照のこと。リコンビナーゼ系の別の例は、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅのＦＬＰリコンビナーゼ系である（Ｏ’Ｇｏｒｍａｎら（１９９１）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２５１：１３５１－１３５５）。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。

【０１１０】

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Ｇ。期に入るように誘導され得る。次いで、休止細胞は、例えば、電気パルスの使用により、この休止細胞が単離される種と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、発生して、桑実胚または未分化胚芽細胞になるように培養され、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。

【０１１１】

次いで、容易に検出可能なレベルの１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のｍＲＮＡあるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のペプチド（１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のトランスジェニック動物は、特徴的な泌尿器系

障害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。

【０１１２】

（細胞ベースの系）

１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質をコードする、１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列、または６３５１遺伝子配列を含み、かつこれらを発現し、そしてさらにＢＰＨおよび／またはＵＩに関連する細胞表現型を示す細胞を使用して、泌尿器系障害に対する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（ＨＵＶＥＣ）、ヒト微小血管内皮細胞（ＨＭＶＥＣ）、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）、前立腺細胞株および膀胱細胞株））。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、本発明の泌尿器系障害の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、ＢＰＨおよび／またはＵＩに関与する１種以上の細胞型を含有する）を作製し得る。本発明の泌尿器系障害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。

【０１１３】

あるいは、ＢＰＨおよび／またはＵＩ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１４３５遺伝子発現、５５９遺伝子発現、３４０２１遺伝子発現、４４０９９遺伝子発現、２５２７８遺伝子発現、６４１遺伝子発現、２６０遺伝子発現、５５０８９遺伝子発現、２１４０７遺伝子発現、４２０３２遺伝子発現、４６６５６遺伝子発現、６２５５３遺伝子発現、３０２遺伝子発現、３２３遺伝子発現、１２３０３遺伝子発現、９８５遺伝子発現、１３２３７遺伝子発現、１３６０１遺伝子発現、１８９２６遺伝子発現、３１８遺伝子発現、２０５８遺伝子発現または６３５１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、１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列または６３５１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１４３５遺伝子配列、５５９遺伝子配列、３４０２１遺伝子配列、４４０９９遺伝子配列、２５２７８遺伝子配列、６４１遺伝子配列、２６０遺伝子配列、５５０８９遺伝子配列、２１４０７遺伝子配列、４２０３２遺伝子配列、４６６５６遺伝子配列、６２５５３遺伝子配列、３０２遺伝子配列、３２３遺伝子配列、１２３０３遺伝子配列、９８５遺伝子配列、１３２３７遺伝子配列、１

３６０１遺伝子配列、１８９２６遺伝子配列、３１８遺伝子配列、２０５８遺伝子配列または６３５１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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子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。

【０１１４】

１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子を過剰発現させるために、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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。

【０１１５】

内因性の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の配列は、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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の配列は、操作された１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の配列を、細胞のゲノムに組み込む際に破壊される。１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子を用いた、宿主細胞のトランスフェクションは、上に記載されている。

【０１１６】

化合物で処置されたかあるいは１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４

４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子を用いてトランスフェクトされた細胞は、ＢＰＨおよび／またはＵＩに関連する表現型について試験され得る。

【０１１７】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の組換え遺伝子配列の存在について、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のｍＲＮＡの発現および蓄積について、ならびに１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の組換えタンパク質産物の存在について、評価されるべきである。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の遺伝子発現の減少が望ましい例において、標準的な技術を使用して、内因性の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の遺伝子発現および／あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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。

【０１１８】

（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、モニタリング臨床試験が、診断（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、膀胱組織または前立腺組織））の状況において、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のタンパク質および／または核酸の発現、ならびに１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の活性を決定し、それによって、個体が、泌尿器系障害の素因に罹患しているかまたは泌尿器系障害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、個体が泌尿器系障害を発病する危険性があるか否かを決定するための、診断（または予測）アッセイを提供する。例えば

、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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、それによって個体は、泌尿器系障害の発症前に、予防的に（ｐｈｏｐｈｙｌａｃｔｉｃａｌｌｙ）処置される。

【０１１９】

本発明の別の局面は、臨床試験における、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の発現または活性に対する、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のモジュレーター（例えば、抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体、または抗６３５１抗体、あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のリボザイム）の影響のモニタリングに関する。

【０１２０】

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。

【０１２１】

（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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のタンパク質、あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のｍＲＮＡ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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号

６１もしくは配列番号６４に示される１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡに特異的にハイブリダイズする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。

【０１２２】

サンプル中で、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のタンパク質を検出するのに好ましい因子は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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、ＦａｂまたはＦ（ａｂ’）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ＤＮＡプローブを末端標識する、一次抗体の検出を含む。

【０１２３】

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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のｍＲＮＡ、タンパク質、またはゲノムＤＮＡを検出し得る。例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のｍＲＮＡ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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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（ＥＬＩＳＡ）、ウエスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光検査法が挙げられる。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６

３５１のゲノム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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体、または抗６３５１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。

【０１２４】

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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のタンパク質、ｍＲＮＡまたはゲノムＤＮＡの存在と比較する工程。

【０１２５】

（予後アッセイ）

本発明はさらに、異常な１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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。

【０１２６】

本明細書中で使用される場合、用語「異常な」は、野生型の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の発現または活性から逸脱した、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の発現または活性を含む。異常な発現または活性は、発現または活性の増加または減少、ならびに野生型の発生的な発現のパターンまたは亜細胞の発現パターンに従わない、発現または活性を含む。例えば、異常な１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４

１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の発現または活性は、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子における変異により、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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、非機能的な１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のタンパク質または野生型様式で機能しないタンパク質（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の基質と相互作用しないタンパク質、または非１４３５基質、非５５９基質、非３４０２１基質、非４４０９９基質、非２５２７８基質、非６４１基質、非２６０基質、非５５０８９基質、非２１４０７基質、非４２０３２基質、非４６６５６基質、非６２５５３基質、非３０２基質、非３２３基質、非１２３０３基質、非９８５基質、非１３２３７基質、非１３６０１基質、非１８９２６基質、非３１８基質、非２０５８基質、または非６３５１基質と相互作用するタンパク質）が生じる状況、を含むことが意図される。

【０１２７】

本明細書中に記載されるアッセイ（例えば、前述の診断アッセイまたは以下のアッセイ）を使用して、疾患を有する被験体または疾患が発症する危険性のある被験体を同定し得る。生物学的サンプルを、被験体より取得し得、そして遺伝的変更の存在または非存在について試験し得る。例えば、このような遺伝的変更は、以下の少なくとも１つの存在を確認することにより検出され得る：１）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子からの１つ以上のヌクレオチドの欠失、２）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子への１つ以上のヌクレオチドの付加、３）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の１つ以上のヌクレオチドの置換、４）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、

１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の染色体再構築、５）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の異常な改変、７）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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）１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の非野生型レベル、９）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の対立遺伝子喪失、および１０）１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の不適切な翻訳後修飾。

【０１２８】

本明細書中で記載されるように、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子における遺伝的変更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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子における遺伝的変更は、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）（例えば、米国特許第４，６８３，１９５号および同第４，６８３，２０２号を参照のこと）（例えば、アンカーＰＣＲまたはＲＡＣＥＰＣＲ）あるいは、ライゲーション連鎖反応（ＬＣＲ）（例えば、Ｌａｎｄｅｇｒａｎら

（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４１：１０７７－１０８０；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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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、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）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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を包含する。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み合わせて予備的増幅工程として使用するに望ましくあり得ることは、明白である。

【０１２９】

代替の増幅法としては以下が挙げられる：持続的配列増幅（Ｇｕａｔｅｌｌｉ，Ｊ．Ｃ．ら（１９９０）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：１８７４－１８７８）、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。

【０１３０】

代替の実施形態において、生物学的サンプル由来の１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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）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られ得る。

【０１３１】

他の実施形態において、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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とする。この工程の後、検出される全ての改変体または変異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。

【０１３２】

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１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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く反応が挙げられる。種々の自動化配列決定手順が、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（Ｎａｅｖｅ，Ｃ．Ｗ．（１９９５）Ｂｉｏｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ １９：４４８－５３）を行う場合に利用され得ることもまた、企図される。

【０１３３】

１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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異種二重鎖またはＲＮＡ／ＤＮＡ異種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１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１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異種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本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、そして、ミスマッチ領域を消化するためにピペリジンで処理される。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）Ｍｅｔｈｏｄｓ 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。

【０１３４】

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１４３５ ｃＤＮＡ、５５９ ｃＤＮＡ、３４０２１ ｃＤＮＡ、４４０９９ ｃＤＮＡ、２５２７８ ｃＤＮＡ、６４１ ｃＤＮＡ、２６０ ｃＤＮＡ、５５０８９ ｃＤＮＡ、２１４０７ ｃＤＮＡ、４２０３２ ｃＤＮＡ、４６６５６ ｃＤＮＡ、６２５５３ ｃＤＮＡ、３０２ ｃＤＮＡ、３２３ ｃＤＮＡ、１２３０３ ｃＤＮＡ、９８５ ｃＤＮＡ、１３２３７ ｃＤＮＡ、１３６０１ ｃＤＮＡ、１８９２６ ｃＤＮＡ、３１８ ｃＤＮＡ、２０５８ ｃＤＮＡまたは６３５１ ｃＤＮＡ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ミスマッチでを切断する（Ｈｓｕら（１９９４）Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ １５：１６５７－１６６２）。例示的実施形態に従って、１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１配列（例えば、野生型の１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１配列）に基くプローブは、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。

【０１３５】

他の実施形態において、電気泳動的移動度の変更を使用して、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子における変異を同定する。例えば、一本鎖コンフォーメーション

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的移動度の差異を検出し得る（Ｏｒｉｔａら（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もまた参照のこと）。サンプルおよびコントロールの１４３５核酸、５５９核酸、３４０２１核酸、４４０９９核酸、２５２７８核酸、６４１核酸、２６０核酸、５５０８９核酸、２１４０７核酸、４２０３２核酸、４６６５６核酸、６２５５３核酸、３０２核酸、３２３核酸、１２３０３核酸、９８５核酸、１３２３７核酸、１３６０１核酸、１８９２６核酸、３１８核酸、２０５８核酸または６３５１核酸の一本鎖ＤＮＡフラグメントは変性され、そして再生される。一本鎖核酸の二次構造は、配列に従って変化し、電気泳動的移動度において生じた変更は、単一の塩基変化の検出さえ可能にする。ＤＮＡフラグメントは、標識されたプローブで標識されても検出されてもよい。このアッセイの感度は、（ＤＮＡではなく）ＲＮＡを用いることにより増強され、ここで二次構造は、配列の変化により感受性である。好ましい実施形態において、目的の方法は、電気泳動的移動度の変化に基いて二本鎖ヘテロ二重鎖分子を分離するためにヘテロ二重鎖分析を利用する（Ｋｅｅｎら（１９９１）Ｔｒｅｎｄｓ　Ｇｅｎｅｔ　７：５）。

【０１３６】

なお別の実施形態において、変性剤の勾配を含有するポリアクリルアミドゲル中での変異体フラグメント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）（Ｍｙｅｒｓら（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ　３１３：４９５）を使用してアッセイされる。ＤＧＧＥが分析法として使用される場合、ＤＮＡは、例えば、ＰＣＲによって約４０ｂｐの高温融解ＧＣリッチＤＮＡのＧＣクランプを付加することにより完全には変性していないことを確認するために改変される。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の移動度の差異を同定するための変性勾配の代わりに使用される（ＲｏｓｅｎｂａｕｍおよびＲｅｉｓｓｎｅｒ（１９８７）Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｃｈｅｍ　２６５：１２７５３）。

【０１３７】

点変異を検出するための他の技術の例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅、または選択的プライマー伸長。例えば、オリゴヌクレオチドプライマーが調製され得、ここで、公知の変異が中心におかれ、次いで、完全な一致が見出される場合にのみハイブリダイゼーションを可能にする条件下で標的ＤＮＡにハイブリダイズする（Ｓａｉｋｉら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ　３２４：１６３）；Ｓａｉｋｉら（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：６２３０）。このような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドは、このオリゴヌクレオチドがハイブリダイズ膜に結合しそして標識標的ＤＮＡとハイブリダイズする場合に、ＰＣＲ増幅標的ＤＮＡまたは多くの種々の変異にハイブリダイズされる。

【０１３８】

あるいは、選択的ＰＣＲ増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術は、本発明と組合わせて使用され得る。増幅に特異的なプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中心に目的の変異を保有し得るか（その結果、増幅は、差示的ハイブリダイゼーションに依存する）（Ｇｉｂｂｓら（１９８９）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．１７：２４３７－２４４８）、または適切な条件下で、ミスマッチが、防がれ得るかまたはポリメラーゼ伸長を低減され得る場合、一方のプライマーの３’末端で目的の変異を保有し得る（Ｐｒｏｓｓｎｅｒ（１９９３）Ｔｉｂｔｅｃｈ　１１：２３８）。さらに、切断ベース検出を作製するために、変異領域中に新規の制限部位を導入することが、好ましくあり得る（Ｇａｓｐａｒｉｎｉら（１９９２）Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｂｅｓ　６：１）。特定の実施形態において、増幅のためにＴａｑリガーゼを使用して増幅が行われ得ることもまた、明らかである（Ｂａｒａｎｙ（１９９１）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８８：１８９）。このような場合に、連結は、５’配列の３’末端で完

全なミスマッチが存在する場合にのみ生じ、これにより、増幅の存在または非存在を探索することによって特定の部位で既知の変異の存在を検出し得る。

【０１３９】

さらに、本明細書中に記載される診断アッセイを使用して、疾患を効果的に処置するために、被験体が１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーター（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、決定し得る。

【０１４０】

（臨床試験の間の効果のモニタリング）

本発明はさらに、１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーター（例えば、本明細書中において同定された１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーター）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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の発現増加、タンパク質レベル増加、あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性のアップレギュレートにおいて、１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーターは、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝

子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の発現減少、タンパク質レベル減少、あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の発現減少、タンパク質レベル減少、あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性のダウンレギュレートにおける１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーターの有効性は、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の発現増加、タンパク質レベル増加、あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子、好ましくは、痛覚に関与する任意の遺伝子の発現または活性が、「読み出し」すなわち特定の細胞の表現型のマーカーとして使用され得る。

【０１４１】

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）１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１を

含む遺伝子が、同定され得る。よって、泌尿器系障害を罹患する被験体に対する１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１、および泌尿器系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、あるいは本明細書中に記載される方法の１つによって生成されるタンパク質の量を測定することによって、または１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８もしくは６３５１、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、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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働き得る。この応答状態は、個体を１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を調節する因子で処置する前、あるいはその間の種々の時点で測定され得る。

【０１４２】

好ましい実施形態において、本発明は、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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；（ｉｉ）この予め投与するサンプル中の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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；（ｉｉｉ）１つ以上の後に投与するサンプルを被験体から得る工程；（ｉｖ）これらの後に投与するサンプル中の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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）予め投与するサンプル中の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２

０５８または６３５１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、後に投与するサンプル中の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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（ｖｉ）よって被験体に対する因子の投与を変更する工程。例えば、因子の投与増加は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、好ましくあり得る。この実施形態に従って、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０１４３】

（処置方法）

本発明は、被験体（例えば、疾患の危険性のある（または疾患を罹患しそうな）ヒト）を処置する予防法および治療法を提供する。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いて、特異的に仕立てられ（ｔａｉｌｏｒｅ）得るかまたは改変され得る。本明細書中で使用される場合、「薬理ゲノム学」は、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。

【０１４４】

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１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３分子、３０２分子、３２３分子、１２３０３分子、９８５分子、１３２３７分子、１３６０１分子、１８９２６分子、３１８分子、２０５８分子または６３５１分子、あるいは、１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーターまたは６３５１モジュレーター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。

【０１４５】

（予防方法）
一局面において、本発明は、１４３５発現、５５９発現、３４０２１発現、４４０９９発現、２５２７８発現、６４１発現、２６０発現、５５０８９発現、２１４０７発現、４２０３２発現、４６６５６発現、６２５５３発現、３０２発現、３２３発現、１２３０３発現、９８５発現、１３２３７発現、１３６０１発現、１８９２６発現、３１８発現、２０５８発現または６３５１発現あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を調節する薬剤を被験体に投与することによって、被験体において疾患を防ぐ方法を提供する。泌尿器系障害（例えば、ＢＰＨおよび／またはＵＩ）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また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１４３５発現、５５９発現、３４０２１発現、４４０９９発現、２５２７８発現、６４１発現、２６０発現、５５０８９発現、２１４０７発現、４２０３２発現、４６６５６発現、６２５５３発現、３０２発現、３２３発現、１２３０３発現、９８５発現、１３２３７発現、１３６０１発現、１８９２６発現、３１８発現、２０５８発現または６３５１発現あるいは異常な１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の異常の型に依存して、例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１、１４３５アゴニスト、５５９アゴニスト、３４０２１アゴニスト、４４０９９アゴニスト、２５２７８アゴニスト、６４１アゴニスト、２６０アゴニスト、５５０８９アゴニスト、２１４０７アゴニスト、４２０３２アゴニスト、４６６５６アゴニスト、６２５５３アゴニスト、３０２アゴニスト、３２３アゴニスト、１２３０３アゴニスト、９８５アゴニスト、１３２３７アゴニスト、１３６０１アゴニスト、１８９２６アゴニスト、３１８アゴニスト、２０５８アゴニストまたは６３５１アゴニストあるいは１４３５アンタゴニスト薬剤、５５９アンタゴニスト薬剤、３４０２１アンタゴニスト薬剤、４４０９９アンタゴニスト薬剤、２５２７８アンタゴニスト薬剤、６４１アンタゴニスト薬剤、２６０アンタゴニスト薬剤、５５０８９アンタゴニスト薬剤、２１４０７アンタゴニスト薬剤、４２０３２アンタゴニスト薬剤、４６６５６アンタゴニスト薬剤、６２５５３アンタゴニスト薬剤、３０２アンタゴニスト薬剤、３２３アンタゴニスト薬剤、１２３０３アンタゴニスト薬剤、９８５アンタゴニスト薬剤、１３２３７アンタゴニスト薬剤、１３６０１アンタゴニスト薬剤、１８９２６アンタゴニスト薬剤、３１８アンタゴニスト薬剤、２０５８アンタゴニスト薬剤または６３５１アンタゴニスト薬剤が、被験体の処置に関して使用され得る。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。

【０１４６】

（治療的方法）
本明細書中に記載したのは、泌尿器系障害を回復し得る方法および組成物である。特定の泌尿器系障害は、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、泌尿器系障害の少なくとも１

つの症状の回復をもたらす。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。

【０１４７】

あるいは、特定の他の泌尿器系障害は、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、遺伝子の発現レベルおよび／またはこのようなタンパク質の活性の増加は、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状の回復をもたらす。

【０１４８】

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、疾患状態に対しての応答において、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、それが発揮する保護的な効果を強固にする。いくつかの泌尿器系疾患の状態は、このような保護的遺伝子の活性のレベルの異常に低いレベルに起因し得る。これらの場合において、また、遺伝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増加は、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状の回復をもたらす。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。

【０１４９】

従って、本発明の別の局面は、治療的目的での１４３５発現、５５９発現、３４０２１発現、４４０９９発現、２５２７８発現、６４１発現、２６０発現、５５０８９発現、２１４０７発現、４２０３２発現、４６６５６発現、６２５５３発現、３０２発現、３２３発現、１２３０３発現、９８５発現、１３２３７発現、１３６０１発現、１８９２６発現、３１８発現、２０５８発現または６３５１発現あるいは１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、本発明の調節方法は、細胞に、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１、あるいは細胞（例えば、内皮細胞、卵巣細胞、膀胱細胞および前立腺細胞）に関連する１４３５タンパク質活性、５５９タンパク質活性、３４０２１タンパク質活性、４４０９９タンパク質活性、２５２７８タンパク質活性、６４１タンパク質活性、２６０タンパク質活性、５５０８９タンパク質活性、２１４０７タンパク質活性、４２０３２タンパク質活性、４６６５６タンパク質活性、６２５５３タンパク質活性、３０２タンパク質活性、３２３タンパク質活性、１２３０３タンパク質活性、９８５タンパク質活性、１３２３７タンパク質活性、１３６０１タンパク質活性、１８９２６タンパク質活性、３１８タンパク質活性、２０５８タンパク質活性または６３５１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。１４３５タンパク質活性、５５９タンパク質活性、３４０２１タンパク質活性、４４０９９タンパク質活性、２５２７８タンパク質活性、６４１タンパク質活性、２６０タンパク質活性、５５０８９タンパク質活性、２１４０７タンパク質活性、４２０３２タンパク質活性、４６６５６タンパク質活性、６２５５３タンパク質活性、３０２タンパク質活性、３２３タンパク質活性、１２３０３タンパク質活性、９８５タンパク質活性、１３２３７タンパク質活性、１３６０１タンパク質活性、１８９２６タンパク質活性、３１８タンパク質活性、２０５８タンパク質活性または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、

１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の天然に存在する標的分子（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のリガンドまたは基質）、１４３５抗体、５５９抗体、３４０２１抗体、４４０９９抗体、２５２７８抗体、６４１抗体、２６０抗体、５５０８９抗体、２１４０７抗体、４２０３２抗体、４６６５６抗体、６２５５３抗体、３０２抗体、３２３抗体、１２３０３抗体、９８５抗体、１３２３７抗体、１３６０１抗体、１８９２６抗体、３１８抗体、２０５８抗体または６３５１抗体、１４３５アゴニスト、５５９アゴニスト、３４０２１アゴニスト、４４０９９アゴニスト、２５２７８アゴニスト、６４１アゴニスト、２６０アゴニスト、５５０８９アゴニスト、２１４０７アゴニスト、４２０３２アゴニスト、４６６５６アゴニスト、６２５５３アゴニスト、３０２アゴニスト、３２３アゴニスト、１２３０３アゴニスト、９８５アゴニスト、１３２３７アゴニスト、１３６０１アゴニスト、１８９２６アゴニスト、３１８アゴニスト、２０５８アゴニストまたは６３５１アゴニストあるいは１４３５アンタゴニスト、５５９アンタゴニスト、３４０２１アンタゴニスト、４４０９９アンタゴニスト、２５２７８アンタゴニスト、６４１アンタゴニスト、２６０アンタゴニスト、５５０８９アンタゴニスト、２１４０７アンタゴニスト、４２０３２アンタゴニスト、４６６５６アンタゴニスト、６２５５３アンタゴニスト、３０２アンタゴニスト、３２３アンタゴニスト、１２３０３アンタゴニスト、９８５アンタゴニスト、１３２３７アンタゴニスト、１３６０１アンタゴニスト、１８９２６アンタゴニスト、３１８アンタゴニスト、２０５８アンタゴニストまたは６３５１アンタゴニスト、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のアゴニストまたはアンタゴニストのペプチド模倣物、あるい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１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を刺激する。このような刺激薬剤の例として、活性な１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質および細胞内に導入されている、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を阻害する。このような阻害薬剤の例としては、アンチセンス１４３５核酸分子、アンチセンス５５９核酸分子、アンチセンス３４０２１核酸分子、アンチセンス４４０９９核酸分子、アンチセンス２５２７８核酸分子、アンチセンス６４１核酸分子、アンチセンス２６０核酸分子、アンチセンス５５０８９核酸分子、アンチセンス２１４０７核酸分子、アンチセンス４２０３２核酸分子、アンチセンス４６６５６核酸分子、アンチセンス６２５５３核酸分子、アンチセンス３０２核酸分

子、アンチセンス３２３核酸分子、アンチセンス１２３０３核酸分子、アンチセンス９８５核酸分子、アンチセンス１３２３７核酸分子、アンチセンス１３６０１核酸分子、アンチセンス１８９２６核酸分子、アンチセンス３１８核酸分子、アンチセンス２０５８核酸分子またはアンチセンス６３５１核酸分子、抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体、１４３５インヒビター、５５９インヒビター、３４０２１インヒビター、４４０９９インヒビター、２５２７８インヒビター、６４１インヒビター、２６０インヒビター、５５０８９インヒビター、２１４０７インヒビター、４２０３２インヒビター、４６６５６インヒビター、６２５５３インヒビター、３０２インヒビター、３２３インヒビター、１２３０３インヒビター、９８５インヒビター、１３２３７インヒビター、１３６０１インヒビター、１８９２６インヒビター、３１８インヒビター、２０５８インヒビターまたは６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質あるいは１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子の発現または活性によって特徴付けられる、疾患または障害で悩む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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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を含む。別の実施形態において、この方法は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の、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の１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質あるいは１４３５核酸分子、５５９核酸分子、

３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分

子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子の投与を包含する。

【０１５０】

１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性の刺激は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１が異常に下方調節され、および／あるいは増加した１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性の阻害は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１が異常に上方調節される状況においておよび／あるいは減少した１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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。

【０１５１】

（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、心臓血管の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、疾患状態に対する原因的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。

【０１５２】

例えば、上記のアッセイを通して同定したような化合物は、阻害活性を示し、本発明に従って、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状を緩和するために使用され得る。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、それに限定されない。

【０１５３】

例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。生じるリガンド結合性１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タン

パク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の量の減少は、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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の可溶性タンパク質またはペプチド（例えば、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テールド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－テールド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、１４３５レセプター部位、５５９レセプター部位、３４０２１レセプター部位、４４０９９レセプター部位、２５２７８レセプター部位、６４１レセプター部位、２６０レセプター部位、５５０８９レセプター部位、２１４０７レセプター部位、４２０３２レセプター部位、４６６５６レセプター部位、６２５５３レセプター部位、３０２レセプター部位、３２３レセプター部位、１２３０３レセプター部位、９８５レセプター部位、１３２３７レセプター部位、１３６０１レセプター部位、１８９２６レセプター部位、３１８レセプター部位、２０５８レセプター部位または６３５１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、１４３５タンパク質活性、５５９タンパク質活性、３４０２１タンパク質活性、４４０９９タンパク質活性、２５２７８タンパク質活性、６４１タンパク質活性、２６０タンパク質活性、５５０８９タンパク質活性、２１４０７タンパク質活性、４２０３２タンパク質活性、４６６５６タンパク質活性、６２５５３タンパク質活性、３０２タンパク質活性、３２３タンパク質活性、１２３０３タンパク質活性、９８５タンパク質活性、１３２３７タンパク質活性、１３６０１タンパク質活性、１８９２６タンパク質活性、３１８タンパク質活性、２０５８タンパク質活性または６３５１タンパク質活性を阻害するのに有効であり得る。

【０１５４】

さらに、１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１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１４３５遺伝子活性、５５９遺伝子活性、３４０２１遺伝子活性、４４０９９遺伝子活性、２５２７８遺伝子活性、６４１遺伝子活性、２６０遺伝子活性、５５０８９遺伝子活性、２１４０７遺伝子活性、４２０３２遺伝子活性、４６６５６遺伝子活性、６２５５３遺伝子活性、３０２遺伝子活性、３２３遺伝子活性、１２３０３遺伝子活性、９８５遺伝子活性、１３２３７遺伝子活性、１３６０１遺伝子活性、１８９２６遺伝子活性、３１８遺伝子活性、２０５８遺伝子活性または６３５１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１４３５遺伝子活性、５５９遺伝子活性、３４０２１遺伝子活性、４４０９９遺伝子活性、２５２７８遺伝子活性、６４１遺伝子活性、２６０遺伝子活性、５５０８９遺伝子活性、２１４０７遺伝子活性、４２０３２遺伝子活性、４６６５６遺伝子活性、６２５５３遺伝子活性、３０２遺伝子活性、３２３遺伝子活性、１２３０３遺伝子活性、９８５遺伝子活性、１３２３７遺伝子活性、１３６０１遺伝子活性、１８９２６遺伝子活性、３１８遺伝子活性、２０５８遺伝子活性または６３５１遺伝子活性を阻害する際に利用され得る。

【０１５５】

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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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ための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としては、組織部位での直接的な注射が挙げられる。あるいは、アンチセンス核酸分子は、選択された細胞を標的とするように改変され得、次いで、全身投与され得る。例えば、全身投与に関して、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、（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）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ｐｏｌＩＩまたはｐｏｌＩＩＩプロモーターの制御下に置かれるベクター構築物が、好ましい。

【０１５６】

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、鎖は互いに平行に走る（Ｇａｕｌｔｉｅｒら、（１９８７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ．Ｒｅｓ．１５：６６２５－６６４１）。アンチセンス核酸分子はまた、２’－ｏ－メチルリボヌクレオチド（Ｉｎｏｕｅら、（１９８７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．１５：６１３１－６１４８）またはキメラＲＮＡ－ＤＮＡアナログ（Ｉｎｏｕｅら（１９８７）ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ．２１５：３２７－３３０）を含み得る。

【０１５７】

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、１４３５ｍＲＮＡ転写物、５５９ｍＲＮＡ転写物、３４０２１ｍＲＮＡ転写物、４４０９９ｍＲＮＡ転写物、２５２７８ｍＲＮＡ転写物、６４１ｍＲＮＡ転写物、２６０ｍＲＮＡ転写物、５５０８９ｍＲＮＡ転写物、２１４０７ｍＲＮＡ転写物、４２０３２ｍＲＮＡ転写物、４６６５６ｍＲＮＡ転写物、６２５５３ｍＲＮＡ転写物、３０２ｍＲＮＡ転写物、３２３ｍＲＮＡ転写物、１２３０３ｍＲＮＡ転写物、９８５ｍＲＮＡ転写物、１３２３７ｍＲＮＡ転写物、１３６０１ｍＲＮＡ転写物、１８９２６ｍＲＮＡ転写物、３１８ｍＲＮＡ転写物、２０５８ｍＲＮＡ転写物または６３５１ｍＲＮＡ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、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡの翻訳を阻害し得る。１４３５コード核酸、５５

９コード核酸、３４０２１コード核酸、４４０９９コード核酸、２５２７８コード核酸、６４１コード核酸、２６０コード核酸、５５０８９コード核酸、２１４０７コード核酸、４２０３２コード核酸、４６６５６コード核酸、６２５５３コード核酸、３０２コード核酸、３２３コード核酸、１２３０３コード核酸、９８５コード核酸、１３２３７コード核酸、１３６０１コード核酸、１８９２６コード核酸、３１８コード核酸、２０５８コード核酸または６３５１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１４３５ｃＤＮＡ、５５９ｃＤＮＡ、３４０２１ｃＤＮＡ、４４０９９ｃＤＮＡ、２５２７８ｃＤＮＡ、６４１ｃＤＮＡ、２６０ｃＤＮＡ、５５０８９ｃＤＮＡ、２１４０７ｃＤＮＡ、４２０３２ｃＤＮＡ、４６６５６ｃＤＮＡ、６２５５３ｃＤＮＡ、３０２ｃＤＮＡ、３２３ｃＤＮＡ、１２３０３ｃＤＮＡ、９８５ｃＤＮＡ、１３２３７ｃＤＮＡ、１３６０１ｃＤＮＡ、１８９２６ｃＤＮＡ、３１８ｃＤＮＡ、２０５８ｃＤＮＡまたは６３５１ｃＤＮＡのヌクレオチド配列（すなわち、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４）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、１４３５コードｍＲＮＡ、５５９コードｍＲＮＡ、３４０２１コードｍＲＮＡ、４４０９９コードｍＲＮＡ、２５２７８コードｍＲＮＡ、６４１コードｍＲＮＡ、２６０コードｍＲＮＡ、５５０８９コードｍＲＮＡ、２１４０７コードｍＲＮＡ、４２０３２コードｍＲＮＡ、４６６５６コードｍＲＮＡ、６２５５３コードｍＲＮＡ、３０２コードｍＲＮＡ、３２３コードｍＲＮＡ、１２３０３コードｍＲＮＡ、９８５コードｍＲＮＡ、１３２３７コードｍＲＮＡ、１３６０１コードｍＲＮＡ、１８９２６コードｍＲＮＡ、３１８コードｍＲＮＡ、２０５８コードｍＲＮＡまたは６３５１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、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡ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）。

【０１５８】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の遺伝子の発現はまた、標的細胞中で１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の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ために、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の調節領域（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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）。

【０１５９】

１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０１６０】

標的遺伝子タンパク質が細胞内であり、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、標的エピトープを細胞に結合する抗体またはＦａｂ領域のフラグメントを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）、上記；およびＳａｍｂｒｏｏｋら、（１９８９）上記に記載される）。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。

【０１６１】

いくつかの例において、標的遺伝子タンパク質は、細胞外であるか、または膜貫通タンパク質（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質）である。例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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、泌尿器系障害（ｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）または泌尿器系障害（ａ ｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）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。

【０１６２】

（標的遺伝子活性を再生または増大させる方法）

泌尿器系障害を生じる遺伝子は、ＢＰＨおよび／またはＵＩ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、泌尿器系障害の発症を導く。このような遺伝子発現のダウンレギュレートまたはタンパク質活性の低下は、疾患状態に対する原因的影響または悪化させる影響を有し得る。

【０１６３】

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、予防効果を発揮し得る。種々の技術が、泌尿器系障害に対する予防効果を発揮する、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。

【０１６４】

この節に記載されるものは、泌尿器系障害の症状が改善されるレベルまで、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性のレベルが増大され得る方法である。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性のレベルは、例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の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。

【０１６５】

例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質は、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の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。

【０１６６】

さらに、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質をコードするＲＮＡ配列は、泌尿器系障害を示す患者に、泌尿器系障害が改善される１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の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、リポソーム投与）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。

【０１６７】

さらに、被験体は、遺伝子置換治療により処置され得る。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の機能を有する、正常な１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質の産生を指向する、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の遺伝子、あるいはその部分の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、リポソーム）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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の遺伝子配列の導入のために用いられ得る。

【０１６８】

次いで、細胞、好ましくは、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の発現遺伝子配列を含む自系の細胞は、泌尿器系障害の少なくとも１つの症状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、好適であり得る。

【０１６９】

（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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１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、被験体に投与することを包含する。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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の発現または活性を補償するための治療として、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質または核酸分子を、被験体に投与することを包含する。

【０１７０】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性の刺激は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０

、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１が異常にダウンレギュレートされる、そして／あるいは増大した１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性が、有益な効果を有すると考えられる状況において好適である。同様に、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性の阻害は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１が、異常にアップレギュレートされる、そして／あるいは減少した１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性が、有益な効果を有すると考えられる状況において好適である。

【０１７１】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性を調節する因子は、このような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、代表的には、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、語「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的投与に適合性の、任意および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌性および抗真菌性の薬剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図される。このような媒体および薬剤の、薬学的に活性な物質のための使用は、当該分野で周知である。活性な化合物と非適合性の任意の従来の媒体または薬剤の範囲を除いて、このような媒体の本発明の組成物における使用が意図される。補助的な活性化合物もまた、この組成物に組み込まれ得る。

【０１７２】

本発明の治療方法において用いられる薬学的組成物は、その意図される投与経路と適合性となるように処方される。投与経路の例としては、非経口的（例えば、静脈内）、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所的）、経粘膜、および直腸投与が挙げられる。非経口、皮内、または皮下適用のために使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤（例えば、注射のための水、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亜硫酸水素ナトリウム）；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、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩）、および張性を調整するための薬剤（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）を用いて調整され得る。非経口的調製物は、ガラス製またはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数用量のバイアルに封入され得る。

【０１７３】

注射用途に適切な薬学的組成物は、滅菌注射溶液または分散液の即時調製物のための滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および滅菌粉末を含む。静脈内投与については、適切なキャリアには、生理学的生理食塩水、静菌水、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ ＥＬ™（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、この組成物は、滅菌されなければならず、そして容易なシリンジ能力（ｓｙｒｉｎｇａｂｉｌｉｔｙ）が存在する程度にまで流動的にされるべきである。これは製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして微生物（例えば、細菌および真菌）の汚染作用に対して保護されなければならない。このキャリアは、溶媒または分散媒体（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）を含む）、ならびにそれらの安定な混合物であり得る。適切な流動性は、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。微生物の作用の予防は、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、チメロサールなど）によって達成され得る。多くの場合、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）をこの組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の延長した吸収は、吸収を遅延させる薬剤（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）をこの組成物中に含むことによって、もたらされ得る。

【０１７４】

滅菌注射用溶液は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性を調節する因子（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１のタンパク質のフラグメント、あるいは抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体、または抗６３５１抗体）を、上記で列挙した成分の１以上の組合せを用いて、必要とされる量で、適切な溶媒中に取り込ませ、必要に応じて、続いて濾過滅菌することによって調製され得る。一般に、分散剤は、活性化合物を、塩基性分散媒体および上記に列挙された成分のうちの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクル中に取り込むことによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、調製の好ましい方法は、減圧乾燥および凍結乾燥であり、これらによって、予め滅菌濾過された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が生じる。

【０１７５】

経口組成物は、一般に、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、または錠剤に加圧され得る。経口治療投与の目的で、この活性化合物は、賦形剤と共に組み込まれ、そして錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用され得る。経口組成物はまた、うがい薬としての使用のための流体キャリアを使用して調製され得、ここで、流体キャリア中の化合物は、経口的に適用され、そしてスウィッシュ（ｓｗｉｓｈ）されて、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、トローチ剤などは、以下の成分のいずれかまたは同様の性質を有する化合物を含み得る：結合剤（例えば、微結晶セルロース、ガムトラガントまたはゼラチン）；賦形剤（例えば、デンプンまたはラクトース）、崩壊剤（例えば、アルギン酸、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、またはコーンスターチ）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはＳｔｅｒｏｔｅｓ）；グライダント（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）；あるいは矯味矯臭剤（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）。

【０１７６】

吸入による投与のために、化合物は、適切な噴霧剤（例えば、二酸化炭素のような気体）を含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【０１７７】

全身投与もまた、経粘膜手段または経皮手段によってなされ得る。経粘膜投与または経皮投与のために、透過されるべき障壁に対して適切な透過剤が、処方物中に使用される。そのような透過剤は、当該分野で一般的に公知であり、そのような透過剤としては、例えば、経粘膜投与のためには、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、経鼻スプレーまたは坐剤の使用を介して達成され得る。経皮投与のために、活性化合物は、当該分野で一般的に公知であるような、軟膏、軟膏剤、ゲル、またはクリームへと処方される。

【０１７８】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性を調節する薬剤もまた、（例えば、カカオ脂および他のグリセリドのような、従来の坐剤基剤を用いて）坐剤の形態で調製され得るか、または経直腸送達のために保持浣腸の形態で調製され得る。

【０１７９】

１つの実施形態において、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性を調節する薬剤は、その化合物が身体から迅速に排出されるのを防ぐキャリアを用いて調製される（例えば、移植物および微小カプセル化送達システムを含む、徐放性処方物）。生分解性の生体適合性ポリマー（例えば、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）が、使用され得る。そのような処方物の調製方法は、当業者にとって明らかである。それらの物質はまた、Ａｌｚａ　ＣｏｒｐｏｒａｔｉｏｎおよびＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．から商業的に入手され得る。リポソーム懸濁物（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を含む、感染細胞標的化リポソームを含む）もまた、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。

【０１８０】

投与の容易さおよび投与量の均一さのために、単位投与形態で、経口組成物または非経口組成物を処方することが、特に有利である。本明細書中で使用される場合、単位投与形態とは、処置される被験体にとっての単位投与量として適切な、物理的に別個の単位を指す；各単位は、必要な薬学的キャリアに付随した状態で、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性化合物を含む。本発明の単位投薬形態についての説明は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８、または６３５１の活性を調節する薬剤の独特の特徴、ならびに達成されるべき特定の治療効果、ならびに被験体の処置のためにそのような薬剤を配合する分野に固有の制限により決定され、直接依存する。

【０１８１】

そのような薬剤の毒性および治療効力は、例えば、ＬＤ５０（集団の５０％に対して致死生である用量）およびＥＤ５０（集団のうちの５０％において治療上有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における標準的薬学的手順によって決定され得る。毒性効果と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、そしてそれは、比ＬＤ５０／ＥＤ５０として表され得る。大きな治療指数を示す薬剤が、好ましい。毒性副作用を示す薬剤が使用され得るが、非感染細胞に対して生じ得る損傷を最小にして副作用を低減す

るために、罹患した組織部位にそのような薬剤を標的とする送達システムを設計するために注意が払われるべきである。

【０１８２】

細胞培養アッセイおよび動物実験から得られるデータは、ヒトにおける使用のために一定範囲の投与量を処方する際に使用され得る。そのような１４３５調節薬剤、５５９調節薬剤、３４０２１調節薬剤、４４０９９調節薬剤、２５２７８調節薬剤、６４１調節薬剤、２６０調節薬剤、５５０８９調節薬剤、２１４０７調節薬剤、４２０３２調節薬剤、４６６５６調節薬剤、６２５５３調節薬剤、３０２調節薬剤、３２３調節薬剤、１２３０３調節薬剤、９８５調節薬剤、１３２３７調節薬剤、１３６０１調節薬剤、１８９２６調節薬剤、３１８調節薬剤、２０５８調節薬剤または６３５１調節薬剤の投与量は、好ましくは、毒性をほとんど伴わないかまたは全く伴わない、ＥＤ５０を含む一定範囲の循環濃度内に存在する。その投与量は、使用される投薬量および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動し得る。本発明の治療方法において使用されるどの薬剤についても、治療上有効な用量は、細胞培養アッセイからまず推定され得る。細胞培養において決定されるようなＩＣ５０（すなわち、症状の最大阻害半分を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するための用量が、動物モデルにおいて処方され得る。そのような情報は、ヒトにおいて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。

【０１８３】

本明細書中で規定される場合、タンパク質またはポリペプチドの治療上有効な量（すなわち、有効投与量）は、約０．００１～３０ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．０１～２５ｍｇ／ｋｇ体重、より好ましくは、約０．１～２０ｍｇ／ｋｇ体重、およびなおより好ましくは、約１～１０ｍｇ／ｋｇ体重、２～９ｍｇ／ｋｇ体重、３～８ｍｇ／ｋｇ体重、４～７ｍｇ／ｋｇ体重、または５～６ｍｇ／ｋｇ体重の範囲である。特定の要因が、被験体を有効に処置するために必要な投与量に影響し得ることを当業者は認識し、そのような要因としては、疾患もしくは障害の重篤度、以前の処置、被験体の全身の健康および／または年齢、ならびに存在する他の疾患が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、治療上有効な量のタンパク質、ポリペプチド、または抗体を用いる被験体の処置は、単回処置を包含し得、好ましくは、一連の処置を包含し得る。

【０１８４】

好ましい例において、被験体は、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重の間の範囲にある抗体、タンパク質、またはポリペプチドを用いて、１週間に１回、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、なおより好ましくは約４週間、５週間、または６週間の間、処置される。処置に使用される抗体、タンパク質、またはポリペプチドの有効投与量は、特定の処置経過にわたって増加または減少し得ることもまた、認識される。投与量の変化は、本明細書中に記載される診断アッセイの結果から生じ得、そしてその結果から明らかになり得る。

【０１８５】

本発明は、発現または活性を調節する薬剤を包含する。薬剤は、例えば、低分子であり得る。例えば、そのような低分子としては、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１０，０００グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物（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５，０００グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、約１，０００グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、約５００グラム／モル未満の分子量を有する有機化合物もしくは無機化合物、ならびにそのような化合物の塩、エステル、および他の薬学的に受容可能な形態が挙げられるが、これらに限定されない。低分子薬剤の適切な用量は、当業者である医師、獣医師、または研究者の知識内にある多数の要因に依存することが理解される。この低分子の用量は、例えば、処置される被験体またはサンプルの身元、サイズおよび状態に依存して変化し、さらに、該当する場合は、その組

成物が投与される経路、ならびに本発明の核酸もしくはポリペプチドに対してその低分子が有することを実施者が望む効果に依存して変化する。

【０１８６】

例示的な用量としては、被験体またはサンプルの重量１ｋｇあたり、ミリグラム量またはマイクログラム量の低分子（例えば、約１μｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、約１００μｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、または約１μｇ／ｋｇ～約５０μｇ／ｋｇ）が挙げられる。

【０１８７】

低分子の適切な用量は、調節されるべき発現または活性に関するその低分子の能力に依存することが、さらに理解される。そのような適切な用量は、本明細書中に記載されるアッセイを使用して決定され得る。これらの低分子のうちの１つ以上が、本発明のポリペプチドまたは核酸の発現もしく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、獣医師、または研究者は、例えば、最初に比較的低用量を処方し、その後、適切な応答が得られるまでその用量を増加させ得る。さらに、特定の任意の動物被験体についての特定の用量レベルは、種々の要因（使用される特定の化合物の活性、被験体の年齢、被験体の体重、被験体の全身の健康、被験体の性別、および被験体の食餌、投与時期、投与経路、排出速度、任意の薬物組み合わせ、ならびに調節されるべき発現または活性の程度を含む）に依存することが、理解される。

【０１８８】

さらに、抗体（またはそのフラグメント）は、治療部分（例えば、サイトトキシン）、治療剤、または放射性金属イオンに結合体化され得る。サイトトキシンまたは細胞傷害性薬剤は、細胞に対して有害な任意の薬剤を包含する。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、プロパロノール、およびピューロマイシン、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、代謝拮抗物質（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、ダカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパクロラムブシル、メルファラン、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、およびロムスチン（ＣＣＮＵ）、シクロホスファミド（ｃｙｃｌｏｔｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、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、および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（前名ダウノマイシン）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（前名アクチノマイシン）、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薬（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。

【０１８９】

本発明の結合体は、所定の生物学的応答を改変するために使用され得、その薬物部分は、古典的な化学的治療剤に限定するように解釈されるべきではない。例えば、その薬物部分は、所望の生物学的活性を保有するタンパク質またはポリペプチドであり得る。そのようなタンパク質としては、例えば、トキシン（例えば、アブリン、リシンＡ、シュードモナス外毒素、またはジフテリアトキシン）；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活性化因子）；または生物学的応答改変因子（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」）、あるいは他の増殖因子が挙げられ得る。

【０１９０】
そのような治療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、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｒｅｉｓｆｅｌｄら編（Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，１９８５）、ｐｐ．２４３～５６のＡｒｎｏｎら、「Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｏｆ Ｄｒｕｇｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ」；Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（第２版）、Ｒｏｂｉｎｓｏｎら編（Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，１９８７）ｐｐ．６２３～５３のＨｅｌｌｓｔｒｏｍら「Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」；Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ’８４：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｐｉｎｃｈｅｒａら編，ｐｐ．４７５～５０６（１９８５）のＴｈｏｒｐｅ，「Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｃａｒｒｉｅｒｓ Ｏｆ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ａｇｅｎｔｓ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ：Ａ Ｒｅｖｉｅｗ」，Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ Ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｂａｌｄｗｉｎら編（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ １９８５）ｐｐ．３０３～１６の「Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｒｅｓｕｌｔｓ，Ａｎｄ Ｆｕｔｕｒｅ Ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ Ｏｆ Ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｕｓｅ Ｏｆ Ｒａｄｉｏｌａｂｅｌｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ」；ならびにＴｈｏｒｐｅら「Ｔｈｅ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ 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、Ｓｅｇａｌによって米国特許第４，６７６，９８０号中に記載されるように、抗体ヘテロ結合体を形成するために二次抗体と結合され得る。

【０１９１】
本発明の方法において使用される核酸分子は、ベクター中に挿入され得、そして遺伝子治療ベクターとして使用され得る。遺伝子治療ベクターは、例えば、静脈内注射、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。その遺伝子治療ベクターの薬学的調製物は、受容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組み込まれた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、その薬学的調製物は、遺伝子送達系を産生する１つ以上の細胞を含み得る。

【０１９２】
（薬理ゲノム学（ｐｈａｒｍａｃｏｇｅｎｏｍｉｃｓ））
本発明の治療法と組み合わせて、薬理ゲノム学（すなわち、被験体の遺伝子型と、外来化合物または外来薬物に対するその被験体の応答との間の関連性の研究）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って、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、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を調節する薬剤を投与するか否か、ならびに１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を調節する薬剤を用いる処置の投与量および／もしくは治療レジメンを変更するか否かを決定する際に、適切な薬理ゲノム学研究において得られる知識を適用することを考慮し得る。

【０１９３】
薬理ゲノム学は、罹患した個人における変化した薬物の性質および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動を取り扱う。例えば、Ｅｉｃｈｅｌｂａｕｍ，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つの型の薬理遺伝学的条件は、区別され得る。遺伝的条件は、薬物が身体に作用する様式を変更する（変化した薬物作用）単一因子として伝達したか、または遺伝的条件は、身体が薬物に作用する様式を変更する（変化した薬物代謝）単一因子として伝達した。これらの薬理遺伝学的条件は、稀な遺伝子欠損または天然に存在する多型のいずれかとして、存在し得る。例えば、グルコース－６－リン酸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、酸化剤薬物（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。

【０１９４】
「ゲノムワイド相関解析（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つの薬理ゲノム学的アプローチは、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の多型部位または変動部位からなり、その部位の各々は、２つの改変体を有する））からなるヒトゲノムの高分離度マップに、主に依存する。このような高分離度ゲノムマップは、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、フェーズＩＩ／フェーズＩＩＩ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、このような高分離度マップは、ヒトゲノムにおいて、数千万個の公知の一塩基多型（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」とは、ＤＮＡストレッチにおいて、単一のヌクレオチド塩基において生じる共通の変化である。例えば、ＳＮＰは、１０００塩基のＤＮＡごとに１回生じ得る。ＳＮＰは、疾患プロセスに関与し得るが、大部分は、疾患に関連していないかもしれない。このようなＳＮＰの発生に基づく遺伝地図を考慮すると、個体は、個々のゲノムにおける特定のＳＮＰパターンに依存して、複数の遺伝カテゴリーへと分類され得る。このような様式において、処置レジメンは、遺伝的に類似する個体の間で共通であり得る特性を考慮して、そのような遺伝的に類似する個体の群に合わせて変更され得る。

【０１９５】
あるいは、「候補遺伝子アプローチ」と呼ばれる方法が、薬物応答を予測する遺伝子を同定するために用いられ得る。この方法に従って、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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質、または６３５１タンパク質）、その遺伝子の共通のすべての改変体は、その集団においてかなり容易に同定され得、そして別の遺伝子バージョンに対する１つの遺伝子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。

【０１９６】
例示的実施形態として、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因子である。薬物代謝酵素（例えば、Ｎ－アセチルトランスフェラーゼ２（ＮＡＴ２）およびシトクロムＰ４５０酵素であるＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ２Ｃ１９）の遺伝子多型の発見は、標準的かつ安全な用量の薬物を摂取した後に、予測される薬物効果を得ることも過大な薬物応答および重篤な毒性を示すこともない患者が存在する理由に関する説明を提供した。これらの多型は、その集団中で２つの表現型（代謝が速い者（ＥＭ

）および代謝が遅い者（ＰＭ））の状態で発現される。ＰＭの普及率は、種々の集団間で異なる。例えば、ＣＹＰ２Ｄ６をコードする遺伝子は、非常に多型性であり、いくつかの変異が、ＰＭにおいて同定されており、そのすべてが、機能的ＣＹＰ２Ｄ６の不在をもたらす。ＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ２Ｃ１９の代謝速度が遅い者は、標準的用量を受けたときに、過大な薬物応答および副作用を非常に頻繁に経験する。代謝物が活性な治療部分である場合、ＰＭは、ＣＹＰ２Ｄ６が形成した代謝物であるモルヒネにより媒介されるコデインの鎮痛効果について示されるような、治療応答を示さない。その他の極端な者は、標準的用量に対して応答しない、いわゆる代謝が著しく速い者である。最近、著しく速い代謝の分子的基礎が、ＣＹＰ２Ｄ６遺伝子増幅に起因することが同定された。

【０１９７】

あるいは、「遺伝子発現プロファイリング」と呼ばれる方法が、薬物応答を予測する遺伝子を同定するために用いられ得る。例えば、薬物（例えば、本発明の方法において使用される１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３分子、３０２分子、３２３分子、１２３０３分子、９８５分子、１３２３７分子、１３６０１分子、１８９２６分子、３１８分子、２０５８分子もしくは６３５１分子、または１４３５モジュレーター、５５９モジュレーター、３４０２１モジュレーター、４４０９９モジュレーター、２５２７８モジュレーター、６４１モジュレーター、２６０モジュレーター、５５０８９モジュレーター、２１４０７モジュレーター、４２０３２モジュレーター、４６６５６モジュレーター、６２５５３モジュレーター、３０２モジュレーター、３２３モジュレーター、１２３０３モジュレーター、９８５モジュレーター、１３２３７モジュレーター、１３６０１モジュレーター、１８９２６モジュレーター、３１８モジュレーター、２０５８モジュレーター、もしくは６３５１モジュレーター）を投薬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作動するかの指標を与え得る。

【０１９８】

上記薬理ゲノム学的アプローチのうちの１つより多くから得られる情報が、被験体の予防的処置または治療的処置のための、適切な投薬量および処置レジメンを決定するために使用され得る。この知識は、投薬または薬物選択に適用される場合、有害な反応または治療の失敗を回避し得、それによって、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性もしくは６３５１活性を調節する薬剤で、心血管疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症）に罹患している被験体を処置する場合、治療効果または予防効果を増強し得る。

【０１９９】

（本発明の方法において使用される、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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質（もしくはその一部）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）の使用を包含する。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可能である、核酸分子を指す。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、環状の二本鎖ＤＮＡの輪を指す。別の型のベクターは、ウイルスベクターであり、そのベクターにおいて、さらなるＤＮＡセグメントが、ウイルスゲ

ノム中に連結され得る。特定のベクターは、導入される宿主細胞中で自律複製可能である（例えば、細菌複製起点を有する細菌ベクター、およびエピソーム性哺乳動物ベクター）。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、宿主細胞中に導入された際に、宿主細胞のゲノム中に組み込まれ、それによって、その宿主ゲノムとともに複製される。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可能である。そ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。本明細書において、「プラスミド」と「ベクター」とは、互換可能に使用され得る。なぜなら、プラスミドは、ベクターの最も一般的に使用される形態であるからである。しかし、本発明は、等価な機能を提供する、そ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、およびアデノ随伴ウイルス））を包含することが意図される。

【０２００】

本発明の方法において使用される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にある本発明の核酸を含む。このことは、その組換え発現ベクターが、発現されるべき核酸配列に作動可能に連結された１つ以上の調節配列（発現のために使用される宿主細胞に基いて選択される）を含むことを意味する。組換え発現ベクターにおいて、「作動可能に連結された」とは、目的のヌクレオチド配列が、（例えば、インビトロでの転写／翻訳系において、またはそのベクターが宿主細胞中に導入される場合は、その宿主細胞において）そのヌクレオチド配列の発現を可能にする様式で調節配列に連結されていることを意味することが意図される。用語「調節配列」は、プロモーター、エンハンサー、および他の発現制御エレメント（例えば、ポリアデニル化シグナル）を含むことが意図される。そ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。調節配列とは、多くの型の宿主細胞においてヌクレオチド配列の構成的発現を指向する配列、および特定の宿主細胞においてのみそのヌクレオチド配列の発現を指向する配列（例えば、組織特異的調節配列）を包含する。発現ベクターの設計は、形質転換される宿主細胞の選択、所望される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が、当業者により認識される。本発明の発現ベクターは、宿主細胞内に導入され得、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を含む）（例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質もしくは６３５１タンパク質、１４３５タンパク質の変異体形態、５５９タンパク質の変異体形態、３４０２１タンパク質の変異体形態、４４０９９タンパク質の変異体形態、２５２７８タンパク質の変異体形態、６４１タンパク質の変異体形態、２６０タンパク質の変異体形態、５５０８９タンパク質の変異体形態、２１４０７タンパク質の変異体形態、４２０３２タンパク質の変異体形態、４６６５６タンパク質の変異体形態、６２５５３タンパク質の変異体形態、３０２タンパク質の変異体形態、３２３タンパク質の変異体形態、１２３０３タンパク質の変異体形態、９８５タンパク質の変異体形態、１３２３７タンパク質の変異体形態、１３６０１タンパク質の変異体形態、１８９２６タンパク質の変異体形態、３１８タンパク質の変異体形態、２０５８タンパク質の変異体形態もしくは６３５１タンパク質の変異体形態、融合タンパク質など）を産生し得る。

【０２０１】

本発明の方法において使用される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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８

９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の発現のために設計され得る。例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質は、Ｅ．ｃｏｌｉのような細菌細胞、昆虫細胞（バキュロウイルス発現ベクターを使用する）、酵母細胞、または哺乳動物細胞において発現され得る。適切な宿主細胞は、Ｇｏｅｄｄｅｌ（１９９０）前出においてさらに記載される。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ポリメラーゼを使用して、インビトロで転写および翻訳され得る。

【０２０２】

原核生物におけるタンパク質の発現は、融合タンパク質または非融合タンパク質のいずれかの発現を指向する構成性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使用して、Ｅ．ｃｏｌｉにおいて最も頻繁に行われる。融合ベクターは、ベクター中に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に、多くのアミノ酸を付加する。このような融合ベクターは、代表的には、以下の３つの目的を果たす：１）組換えタンパク質の発現を増加すること；２）組換えタンパク質の可溶性を増大させること；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、融合発現ベクターにおいて、タンパク質分解性切断部位は、融合部分と組換えタンパク質の接合部に導入され、融合タンパク質の精製に続いて、組換えタンパク質を融合部分から分離することを可能にする。このような酵素、およびそれらのコグネイト認識配列は、第Ｘａ因子、トロンビンおよびエンテロキナーゼを含む。代表的な融合発現ベクターとしては、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Ｅ結合タンパク質、またはプロテインＡを、標的組換えタンパク質に融合させる、ｐＧＥＸ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ Ｉｎｃ；Ｓｍｉｔｈ，Ｄ．Ｂ．およびＪｏｈｎｓｏｎ，Ｋ．Ｓ．（１９８８）Ｇｅｎｅ ６７：３１－４０）、ｐＭＡＬ（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ，Ｂｅｖｅｒｌｙ，ＭＡ）およびｐＲＩＴ５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ，Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ）が挙げられる。

【０２０３】

精製融合タンパク質は、１４３５活性アッセイ、５５９活性アッセイ、３４０２１活性アッセイ、４４０９９活性アッセイ、２５２７８活性アッセイ、６４１活性アッセイ、２６０活性アッセイ、５５０８９活性アッセイ、２１４０７活性アッセイ、４２０３２活性アッセイ、４６６５６活性アッセイ、６２５５３活性アッセイ、３０２活性アッセイ、３２３活性アッセイ、１２３０３活性アッセイ、９８５活性アッセイ、１３２３７活性アッセイ、１３６０１活性アッセイ、１８９２６活性アッセイ、３１８活性アッセイ、２０５８活性アッセイまたは６３５１活性アッセイ（例えば、以下に詳細に記載される直接的アッセイまたは競合アッセイ）において、または１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。好ましい実施形態において、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１４３５融合タンパク質、５５９融合タンパク質、３４０２１融合タンパク質、４４０９９融合タンパク質、２５２

７８融合タンパク質、６４１融合タンパク質、２６０融合タンパク質、５５０８９融合タンパク質、２１４０７融合タンパク質、４２０３２融合タンパク質、４６６５６融合タンパク質、６２５５３融合タンパク質、３０２融合タンパク質、３２３融合タンパク質、１２３０３融合タンパク質、９８５融合タンパク質、１３２３７融合タンパク質、１３６０１融合タンパク質、１８９２６融合タンパク質、３１８融合タンパク質、２０５８融合タンパク質または６３５１融合タンパク質は、骨髄細胞に感染させるために利用され得、続いて、この骨髄細胞は、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態は、十分な時間（例えば、６週間）が経過した後に試験される。

【０２０４】

別の実施形態において、本発明の核酸は、哺乳動物発現ベクターを使用して、哺乳動物細胞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使用される場合、発現ベクターの制御機能は、しばしば、ウイルス調節エレメントにより提供される。例えば、一般に使用されるプロモーターは、ポリオーマウイルス、アデノウイルス２、サイトメガロウイルスおよびシミアンウイルス４０に由来する。原核生物細胞および真核生物細胞両方について適切な他の発現系については、Ｓａｍｂｒｏｏｋ，Ｊ．ら，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ．第２版、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，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。

【０２０５】

別の実施形態において、組換え哺乳動物発現ベクターは、特定の細胞型においてこの核酸の発現を優先的に指向し得る（例えば、組織特異的調節エレメントがこの核酸を発現させるために使用される）。

【０２０６】

本発明の方法は、本発明のＤＮＡ分子を含む組換え発現ベクター（このＤＮＡ分子は、この発現ベクターにアンチセンス方向にてクローニングされる）をさらに使用し得る。すなわち、このＤＮＡ分子は、（このＤＮＡ分子の転写による）１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡに対してアンチセンスであるＲＮＡ分子の発現を可能にする様式にて、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分子の連続的発現を指向する、アンチセンス方向にクローニングされる核酸に作動可能に連結される調節配列（例えば、ウイルスプロモーターおよび／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、または細胞型特異的発現を指向する調節配列が、選択され得る。このアンチセンス発現ベクターは、組換えプラスミド、ファージミド、または弱毒化ウイルスの形態にあり得、この中でアンチセンス核酸は、高効率調節領域の制御下で生成され、その活性は、ベクターが導入される細胞型により決定され得る。アンチセンス遺伝子を使用する遺伝子発現の調節の議論については、Ｗｅｉｎｔｒａｕｂ，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。

【０２０７】

本発明の別の局面は、本発明の１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２

５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子（例えば、組換え発現ベクター内の１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子、あるいは宿主細胞ゲノムの特定の部位への相同組換えを可能にする配列を含む、１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子）が導入される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使用される。このような用語は、特定の被験体細胞のみならず、このような細胞の子孫または潜在的子孫もまた言及することが理解される。特定の改変が、変異または環境的影響のいずれかに起因して、次の世代に生じ得るので、このような子孫は、実際に、親細胞と同一でなくてもよいが、本明細書中で使用される用語の範囲内になお含まれる。

【０２０８】

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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質は、細菌細胞（例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ）、昆虫細胞、酵母または哺乳動物細胞（例えば、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）またはＣＯＳ細胞）で発現され得る。他の適切な宿主細胞は、当業者に公知である。

【０２０９】

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。本明細書中で使用される場合、用語「形質転換」および「トランスフェクション」とは、外来性の核酸（例えば、ＤＮＡ）を宿主細胞中に導入するための当該分野で認識される種々の技術をいうことを意図し、これらとしては、リン酸カルシウムまたは塩化カルシウムの共沈殿、ＤＥＡＥデキストラン媒介性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。宿主細胞を形質転換またはトランスフェクトするための適切な方法は、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，第２版，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，１９８９）および他の実験室マニュアルに見出され得る。

【０２１０】

本発明の方法において使用される宿主細胞（例えば、培養物中の原核生物宿主細胞または真核生物宿主細胞）を使用して、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパ

ク質を産生（すなわち、発現）し得る。従って、本発明はさらに、本発明の宿主細胞を使用して１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質を産生するための方法を提供する。１つの実施形態において、本方法は、本発明の宿主細胞（この細胞中に１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質が産生される工程を、包含する。別の実施形態において、本方法はさらに、培地または宿主細胞から１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質を単離する工程を包含する。

【０２１１】

（本発明の方法において使用される、単離された核酸分子）

本発明の方法は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質またはそ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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１をコードする核酸分子（例えば、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡ）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足りる核酸フラグメント、および１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子

、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子を増幅または変異誘発するためのＰＣＲプライマーとしての使用のためのフラグメントの使用を、包含する。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使用して生成されたＤＮＡアナログまたはＲＮＡアナログを含むことを意図される。この核酸分子は一本鎖または二本鎖であり得るが、好ましくは二本鎖ＤＮＡである。

【０２１２】

本発明の方法において使用される核酸分子（例えば、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４、またはその部分のヌクレオチド配列を有する核酸分子）を、標準的な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使用して単離し得る。ハイブリダイゼーションプローブとして、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４の核酸配列の全部または一部を使用して、１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１核酸分子を、（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，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ，１９８９に記載されるような）標準的なハイブリダイゼーション技術およびクローニング技術を使用して単離し得る。

【０２１３】

さらに、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４の全部または一部を含む核酸分子を、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４の配列に基づいて設計した合成オリゴヌクレオチドプライマーを使用するポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）によって、単離し得る。

【０２１４】

本発明の方法において使用される核酸を、標準的なＰＣＲ増幅技術に従って、テンプレートとしてのｃＤＮＡ、ｍＲＮＡあるいはゲノムＤＮＡ、および適切なオリゴヌクレオチドプライマーを使用して、増幅し得る。さらに、１４３５ヌクレオチド配列、５５９ヌクレオチド配列、３４０２１ヌクレオチド配列、４４０９９ヌクレオチド配列、２５２７８ヌクレオチド配列、６４１ヌクレオチド配列、２６０ヌクレオチド配列、５５０８９ヌクレオチド配列、２１４０７ヌクレオチド配列、４２０３２ヌクレオチド配列、４６６５６ヌクレオチド配列、６２５５３ヌクレオチド配列、３０２ヌクレオチド配列、３２３ヌクレオチド配列、１２３０３ヌクレオチド配列、９８５ヌクレオチド配列、１３２３７ヌク

レオチド配列、１３６０１ヌクレオチド配列、１８９２６ヌクレオチド配列、３１８ヌクレオチド配列、２０５８ヌクレオチド配列または６３５１ヌクレオチド配列に対応するオリゴヌクレオチドを、標準的な合成技術（例えば、自動ＤＮＡ合成機を使用すること）によって、調製し得る。

【０２１５】

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単離された核酸分子は、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４に示されるヌクレオオチド配列、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４に示されるヌクレオ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任意の部分を含む。配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４に示されるヌクレオチド配列に相補的である核酸分子とは、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４に示されるヌクレオチド配列に十分に相補的である核酸分子であり、その結果、この核酸分子は配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４に示されるヌクレオチド配列にハイブリダイズし得、それによって安定な二重鎖を形成する。

【０２１６】

なお別の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単離された核酸分子は、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１もしくは配列番号６４に示されるヌクレオチド配列の全長、またはこのヌクレオオチド配列の任意の部分に、少なくとも約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％以上同一であるヌクレオチド配列を含む。

【０２１７】

さらに、本発明の方法において使用される核酸分子は、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４の核酸配列の部分（例えば、プローブもしくはプライマーとして使用され得るフラグメント）、または１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２

３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の部分（例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の生物学的に活性な部分）をコードするフラグメント）のみを含み得る。代表的に、プローブ／プライマーは、実質的に精製されたオリゴヌクレオチドを含む。代表的に、オリゴヌクレオチドは、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４のセンス配列、配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４のアンチセンス配列、あるいは配列番号１、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４の天然に存在する対立遺伝子の改変体または変異体の、少なくとも約１２または１５、好ましくは約２０または２５、より好ましくは約３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５または７５個連続したヌクレオチドに、ストリンジェントな条件下で、ハイブリダイズするヌクレオチド配列の領域を含む。１つの実施形態において、本発明の方法において使用される核酸分子は、１００、１００～２００、２００～３００、３００～４００、４００～５００、５００～６００、６００～７００、７００～８００、８００～９００、９００～１０００、１０００～１１００、１１００～１２００、１２００～１３００以上のヌクレオチド長よりも長く、かつ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、配列番号４、配列番号７、配列番号１０、配列番号１３、配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４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。

【０２１８】

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、お互いに有意に同一または相同であるヌクレオチ配列が、お互いにハイブリダイズされたままである状態でハイブリダイゼーションおよび洗浄するため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、少なくとも約７０％、より好ましくは少なくとも約８０％、なおより好ましくは少なくとも約８５％または９０％で、互いに同一な配列が、互いにハイブリダイズしたままであるような条件である。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），２節，４節および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），７節、９節および１１節に見出され得る。好ましい、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約６５～７０℃での、４×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム

（ＳＳＣ）中でハイブリダイゼーション（または約４２～５０℃での、４×ＳＳＣ＋５０％ホルムアミド中でハイブリダイゼーション）、次いで約６５℃～７０℃での、１×ＳＳＣで１回以上の洗浄が挙げられる。好ましい、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非限定的な例としては、約６５～７０℃での、１×ＳＳＣ中でハイブリダイゼーション（または約４２～５０℃での、１×ＳＳＣ＋５０％ホルムアミド中でハイブリダイゼーション）、次いで約６５℃～７０℃での、０．３×ＳＳＣで１回以上の洗浄が挙げられる。好ましい、低い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、約５０～６０℃での、４×ＳＳＣ中でハイブリダイゼーション（あるいは約４０～４５℃での、６×ＳＳＣ＋５０％ホルムアミド中でハイブリダイゼーション）、次いで約５０℃～６０℃での、２×ＳＳＣで１回以上の洗浄が挙げられる。上記の値の中間の範囲（例えば、６５～７０℃または４２～５０℃）もまた、本発明に含まれることが意図される。ＳＳＰＥ（１×ＳＳＰＥは、０．１５Ｍ　ＮａＣｌ、１０ｍＭ　NaH_2PO_4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）に代わり得る；洗浄は、各ハイブリダイゼーションが終了した後で、１５分間実行される。５０塩基対長未満であることが予測されるハイブリッドのハイブリダイゼーション温度は、ハイブリッドの融解温度（T_m）より５～１０℃低くあるべきであり、ここでT_mが以下の式に従って決定される。１８塩基対長未満であるハイブリッドについて、T_m（℃）＝２（Ａ＋Ｔ塩基の数）＋４（Ｇ＋Ｃ塩基の数）。１８塩基対長と４９塩基対長の間であるハイブリッドについて、T_m（℃）＝８１．５＋１６．６（$log_{10}[Na^+]$）＋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である（１×ＳＳＣに対する［Na^+］＝０．１６５Ｍ）。膜（例えば、ニトロセルロース膜、またはナイロン膜）への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るために、さらなる試薬が、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添加され得ることが当業者によってまた認識され、この試薬としては、限定されないが以下が挙げられる：ブロッキング剤（例えば、ＢＳＡ、もしくはサケまたはニシンの精子キャリアＤＮＡ）、界面活性剤（例えば、ＳＤＳ）、キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）、Ｆｉｃｏｌｌ、ＰＶＰなど。ナイロン膜が使用される場合、特にさらなる好ましい、ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件の非限定的な例としては、約６５℃での、０．２５～０．５Ｍ　NaH_2PO_4、７％　ＳＤＳ中でハイブリダイゼーション、次いで６５℃での、０．０２Ｍ　NaH_2PO_4、１％　ＳＤＳ（あるいは、０．２×ＳＳＣ、１％　ＳＤＳ）で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を参照のこと。

【０２１９】

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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質を誤発現する細胞や組織を同定するための診断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１４３５コード核酸、５５９コード核酸、３４０２１コード核酸、２６０コード核酸、５５０８９コード核酸、２１４０７コード核酸、４２０３２コード核酸、４６６５６コード核酸、６２５５３コード核酸、３０２コード核酸、３２３コード核酸、１２３０３コード核酸、９８５コード核酸、１３２３７コード核酸、１３６０１コード核酸、１８９２６コード核酸、３１８コード核酸、２０５８コード核酸または６

３５１コード核酸のレベルを測定すること、例えば、１４３５ｍＲＮＡレベル、５５９ｍＲＮＡレベル、３４０２１ｍＲＮＡレベル、４４０９９ｍＲＮＡレベル、２５２７８ｍＲＮＡレベル、６４１ｍＲＮＡレベル、２６０ｍＲＮＡレベル、５５０８９ｍＲＮＡレベル、２１４０７ｍＲＮＡレベル、４２０３２ｍＲＮＡレベル、４６６５６ｍＲＮＡレベル、６２５５３ｍＲＮＡレベル、３０２ｍＲＮＡレベル、３２３ｍＲＮＡレベル、１２３０３ｍＲＮＡレベル、９８５ｍＲＮＡレベル、１３２３７ｍＲＮＡレベル、１３６０１ｍＲＮＡレベル、１８９２６ｍＲＮＡレベル、３１８ｍＲＮＡレベル、２０５８ｍＲＮＡレベルまたは６３５１ｍＲＮＡレベルを検出するか、またはゲノムの１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子が変異されているか除去されているかを測定することによって）。

【０２２０】

本発明の方法は、遺伝暗号の縮重に起因して、配列番号１、４、７，１０、１３，１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１または６４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、４、７，１０、１３，１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１または６４に示される核酸配列によってコードされるタンパク質を同じ１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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。

【０２２１】

本発明の方法は、ヒト１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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。

【０２２２】
非機能的対立遺伝子改変体は、ヒト１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５活性３、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を有さない自発的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、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５のアミノ酸配列の非保存的置換、欠失、もしくは未成熟短縮化（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。

【０２２３】
本発明の方法は、ヒト１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１活性を有するタンパク質である。

【０２２４】
本発明の方法は、配列番号１、４、７，１０、１３，１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１または６４のヌクレオチド配列また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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の野生型配列（例えば、配列番号２、配列番号５、配列番号８、配列番号１１、配列番号１４、配列番号１７、配列番号２０、配列番号２３、配列番号２６、配列番号２９、配列番号３２、配列番号３５、配列番号３８、配列番号４１、配列番号４４、配列番号４７、配列番号５０、配列番号５３、配列番号５６、配列番号５９、配列番号６２または配列番号６５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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タ

ンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。

【０２２５】

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４、配列番号７、配列番号１０、または配列番号１３、配列番号１６，配列番号１９，配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列６４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）、非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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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４、配列番号７、配列番号１０、または配列番号１３、配列番号１６，配列番号１９，配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列６４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。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）、非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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の生物学的活性についてスクリーニングされ得る。１、４、７，１０、１３，１６、１９、２２、２５、２８、３１、３４、３７、４０、４３、４６、４９、５２、５５、５８、６１または６４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。

【０２２６】

本発明の別の局面は、配列番号１、配列番号４、配列番号７，配列番号１０、配列番号１３，配列番号１６、配列番号１９、配列番号２２、配列番号２５、配列番号２８、配列番号３１、配列番号３４、配列番号３７、配列番号４０、配列番号４３、配列番号４６、配列番号４９、配列番号５２、配列番号５５、配列番号５８、配列番号６１または配列番号６４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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１のコード鎖または、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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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）。

【０２２７】

本明細書中に開示される１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２

、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９ｍＲＮＡ９、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡの全コード領域に相補的であり得るが、より好ましくは、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３２ｍＲＮＡ、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡ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、１４３５ｍＲＮＡ、５５９ｍＲＮＡ、３４０２１ｍＲＮＡ、４４０９９ｍＲＮＡ、２５２７８ｍＲＮＡ、６４１ｍＲＮＡ、２６０ｍＲＮＡ、５５０８９ｍＲＮＡ、２１４０７ｍＲＮＡ、４２０３ｍＲＮＡ２、４６６５６ｍＲＮＡ、６２５５３ｍＲＮＡ、３０２ｍＲＮＡ、３２３ｍＲＮＡ、１２３０３ｍＲＮＡ、９８５ｍＲＮＡ、１３２３７ｍＲＮＡ、１３６０１ｍＲＮＡ、１８９２６ｍＲＮＡ、３１８ｍＲＮＡ、２０５８ｍＲＮＡまたは６３５１ｍＲＮＡ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、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５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－ブロモウラシル、５－クロロウラシル、５－ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、４－アセチルシトシン、５－（カルボキシヒドロキシルメチル）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ー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。

【０２２８】
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１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１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の天然の骨格は、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。

【０２２９】
１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１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。１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２核酸分子１、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１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）、使用され得る。

【０２３０】
別の実施形態において、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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に新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１４３５核酸分子、５５９核酸分子、３４０２１核酸分子、４４０９９核酸分子、２５２７８核酸分子、６４１核酸分子、２６０核酸分子、５５０８９核酸分子、２

１４０７核酸分子、４２０３２核酸分子、４６６５６核酸分子、６２５５３核酸分子、３０２核酸分子、３２３核酸分子、１２３０３核酸分子、９８５核酸分子、１３２３７核酸分子、１３６０１核酸分子、１８９２６核酸分子、３１８核酸分子、２０５８核酸分子または６３５１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）。

【０２３１】

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、Ｌｅｔｓｉｎｇｅｒら、（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８６：６５５３－６５５６；Ｌｅｍａｉｔｒｅ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が引き金を引く切断因子（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因子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）。最後に、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が引き金を引く架橋剤、輸送因子またはハイブリダイゼーションが引き金を引く切断因子）に結合体化され得る。

【０２３２】

（本発明の方法において使用される、単離された１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質、および抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体）

本発明の方法は、単離された１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タン

パク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質は、組換えＤＮＡ技術によって生成される。組換え発現と代替的に、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０２３３】

本明細書中で使用する場合、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の「生物学的に活性な部分」は、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１活性を有する、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質のフラグメントを含む。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、

１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の生物学的に活性な部分は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０ｖ、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質より少ないアミノ酸を含み、かつ１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０ｖ、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３ｖ、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の少なくとも１つの活性を示す、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５３、５６、５９、６２、または６５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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質のＮ末端領域）を含む。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の生物学的に活性な

部分は、１４３５活性、５５９活性、３４０２１活性、４４０９９活性、２５２７８活性、６４１活性、２６０活性、５５０８９活性、２１４０７活性、４２０３２活性、４６６５６活性、６２５５３活性、３０２活性、３２３活性、１２３０３活性、９８５活性、１３２３７活性、１３６０１活性、１８９２６活性、３１８活性、２０５８活性または６３５１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。

【０２３４】

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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１タンパク質は、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質は、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５に対して実質的に同一であり、そして配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質は、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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。

【０２３５】

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、そして非相同配列は、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、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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）。

【０２３６】

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（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｇｃｇ．ｃｏｍから入手可能）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、Ｂｌｏｓｕｍ ６２マトリクスまたはＰＡＭ２５０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、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．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）に組みこまれた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、のアルゴリズムを用い、ＰＡＭ１２０ウェイトレジデューテーブル（ｗｅｉｇｈｔ ｒｅｄｉｄｕｅ 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。

【０２３７】

本発明の方法はまた、３１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の「キメラタンパク質」または「融合タンパク質」は、非１４３５ポリペプチド、非５５９ポリペプチド、非３４０２１ポリペプチド、非４４０９９ポリペプチド、非２５２７８ポリペプチド、非６４１ポリペプチド、非２６０ポリペプチド、非５５０８９ポリペプチド、非２１４０７ポリペプチド、非４２０３２ポリペプチド、非４６６５６ポリペプチド、非６２５５３ポリペプチド、非３０２ポリペプチド、非３２３ポリペプチド、非１２３０３ポリペプチド、非９８５ポリペプチド、非１３２３７ポリペプチド、非１３６０１ポリペプチド、非１８９２６ポリペプチド、非３１８ポリペプチド、非２０５８ポリペプチドまたは非６３５１ポリペプチドに作動可能に連結された、１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、４６６５６ポリペプチド、６２５５３ポリペプチド、３０２ポリペプチド、３２３ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチド、１３６０１ポリペプチド、１８９２６ポリペプチド、３１８ポリペプチド、２０５８ポリペプチドまたは６３５１ポリペプチドを含む。「３１３ポリペプチド、３３３ポリペプチド、５４６４ポリペプチド、１８８１７

ポリペプチドまたは３３５２４ポリペプチド」は、１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３分子、３０２分子、３２３分子、１２３０３分子、９８５分子、１３２３７分子、１３６０１分子、１８９２６分子、３１８分子、２０５８分子または６３５１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１４３５ポリペプチド、非５５９ポリペプチド、非３４０２１ポリペプチド、非４４０９９ポリペプチド、非２５２７８ポリペプチド、非６４１ポリペプチド、非２６０ポリペプチド、非５５０８９ポリペプチド、非２１４０７ポリペプチド、非４２０３２ポリペプチド、非４６６５６ポリペプチド、非６２５５３ポリペプチド、非３０２ポリペプチド、非３２３ｖ、非１２３０３ポリペプチド、非９８５ポリペプチド、非１３２３７ポリペプチド、非１３６０１ポリペプチド、非１８９２６ポリペプチド、非３１８ポリペプチド、非２０５８ポリペプチドまたは非６３５１ポリペプチド」は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４タンパク質１、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。タンパク質好ましい実施形態において、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１融合タンパク質は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１融合タンパク質は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチドまたは６３５１ポリペプチドおよび非１４３５ポリペプチド、非５５９ポリペプチド、非３４０２１ポリペプチド、非４４０９９ポリペプチド、非２５２７８ポリペプチド、非６４１ポリペプチド、非２６０ポリペプチド、非５５０８９ポリペプチド、非２１４０７ポリペプチド、非４２０３２ポリペプチド、非４６６５６ポリペプチド、非６２５５３ポリペプチド、非３０２ポリペプチド、非３２３ポリペプチド、非１２３０３ポリペプチド、非９８５ポリペプチド、非１３２３７ポリペプチド、非１３６０ポリペプチド１、非１８９２６ポリ

ペプチド、非３１８ポリペプチド、非２０５８ポリペプチドまたは非６３５１ポリペプチドは、互いにインフレームで融合される。非１４３５ポリペプチド、非５５９ポリペプチド、非３４０２１ポリペプチド、非４４０９９ポリペプチド、非２５２７８ポリペプチド、非６４１ポリペプチド、非２６０ポリペプチド、非５５０８９ポリペプチド、非２１４０７ポリペプチド、非４２０３２ポリペプチド、非４６６５６ポリペプチド、非６２５５３ポリペプチド、非３０２ポリペプチド、非３２３ポリペプチド、非１２３０３ポリペプチド、非９８５ポリペプチド、非１３２３７ポリペプチド、非１３６０１ポリペプチド、非１８９２６ポリペプチド、非３１８ポリペプチド、非２０５８ポリペプチドまたは非６３５１ポリペプチドは、１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、４６６５６ポリペプチド、６２５５３ポリペプチド、３０２ポリペプチド、３２３ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチド、１３６０１ポリペプチド、１８９２６ポリペプチド、３１８ポリペプチド、２０５８ポリペプチドまたは６３５１ポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に融合され得る。

【０２３８】

例えば、１つの実施形態において、融合タンパク質は、ＧＳＴ－１４３５融合タンパク質、ＧＳＴ－５５９融合タンパク質、ＧＳＴ－３４０２１融合タンパク質、ＧＳＴ－４４０９９融合タンパク質、ＧＳＴ－２５２７８融合タンパク質、ＧＳＴ－６４１融合タンパク質、ＧＳＴ－２６０融合タンパク質、ＧＳＴ－５５０８９融合タンパク質、ＧＳＴ－２１４０７融合タンパク質、ＧＳＴ－４２０３２融合タンパク質、ＧＳＴ－４６６５６融合タンパク質、ＧＳＴ－６２５５３融合タンパク質、ＧＳＴ－３０２融合タンパク質、ＧＳＴ－３２３融合タンパク質、ＧＳＴ－１２３０３融合タンパク質、ＧＳＴ－９８５融合タンパク質、ＧＳＴ－１３２３７融合タンパク質、ＧＳＴ－１３６０１融合タンパク質、ＧＳＴ－１８９２６融合タンパク質、ＧＳＴ－３１８融合タンパク質、ＧＳＴ－２０５８融合タンパク質、ＧＳＴ－６３５１融合タンパク質であり、ここで、１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列、６３５１配列は、ＧＳＴ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１４３５、組換え５５９、組換え３４０２１、組換え４４０９９、組換え２５２７８、組換え６４１、組換え２６０、組換え５５０８９、組換え２１４０７、組換え４２０３２、組換え４６６５６、組換え６２５５３、組換え３０２、組換え３２３、組換え１２３０３、組換え９８５、組換え１３２３７、組換え１３６０１、組換え１８９２６、組換え３１８、組換え２０５８、組換え６３５１の精製を容易にし得る。

【０２３９】

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を含む１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０２４０】

本発明の方法において使用される１４３５融合タンパク質、５５９融合タンパク質、３４０２１融合タンパク質、４４０９９融合タンパク質、２５２７８融合タンパク質、６４１融合タンパク質、２６０融合タンパク質、５５０８９融合タンパク質、２１４０７融合タンパク質、４２０３２融合タンパク質、４６６５６融合タンパク質、６２５５３融合タンパク質、３０２融合タンパク質、３２３融合タンパク質、１２３０３融合タンパク質、９８５融合タンパク質、１３２３７融合タンパク質、１３６０１融合タンパク質、１８９２６融合タンパク質、３１８融合タンパク質、２０５８融合タンパク質または６３５１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。１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２ｖ、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１ｖ、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質または６３５１基質のバイオアベイラビリティーに影響を与えるために使用され得る。１４３５融合タンパク質、５５９融合タンパク質、３４０２１融合タンパク質、４４０９９融合タンパク質、２５２７８融合タンパク質、６４１融合タンパク質、２６０融合タンパク質、５５０８９融合タンパク質、２１４０７融合タンパク質、４２０３２融合タンパク質、４６６５６融合タンパク質、６２５５３融合タンパク質、３０２融合タンパク質、３２３融合タンパク質、１２３０３融合タンパク質、９８５融合タンパク質、１３２３７融合タンパク質、１３６０１融合タンパク質、１８９２６融合タンパク質、３１８融合タンパク質、２０５８融合タンパク質または６３５１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）１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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）１４３５遺伝子、５５９遺伝子、３４０２１遺伝子、４４０９９遺伝子、２５２７８遺伝子、６４１遺伝子、２６０遺伝子、５５０８９遺伝子、２１４０７遺伝子、４２０３２遺伝子、４６６５６遺伝子、６２５５３遺伝子、３０２遺伝子、３２３遺伝子、１２３０３遺伝子、９８５遺伝子、１３２３７遺伝子、１３６０１遺伝子、１８９２６遺伝子、３１８遺伝子、２０５８遺伝子または６３５１遺伝子の誤調節；ならびに（ｉｉｉ）１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の異常な翻訳後修飾。

【０２４１】

さらに、本発明の方法において使用される１４３５融合タンパク質、５５９融合タンパク質、３４０２１融合タンパク質、４４０９９融合タンパク質、２５２７８融合タンパク質、６４１融合タンパク質、２６０融合タンパク質、５５０８９融合タンパク質、２１４０７融合タンパク質、４２０３２融合タンパク質、４６６５６融合タンパク質、６２５５３融合タンパク質、３０２融合タンパク質、３２３融合タンパク質、１２３０３融合タンパク質、９８５融合タンパク質、１３２３７融合タンパク質、１３６０１融合タンパク質、１８９２６融合タンパク質、３１８融合タンパク質、２０５８融合タンパク質または６３５１融合タンパク質は、被験体において抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗

１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体を産生するための免疫原として、１４３５リガンド、５５９リガンド、３４０２１リガンド、４４０９９リガンド、２５２７８リガンド、６４１リガンド、２６０リガンド、５５０８９リガンド、２１４０７リガンド、４２０３２リガンド、４６６５６リガンド、６２５５３リガンド、３０２リガンド、３２３リガンド、１２３０３リガンド、９８５リガンド、１３２３７リガンド、１３６０１リガンド、１８９２６リガンド、３１８リガンド、２０５８リガンドまたは６３５１リガンドを精製するために、そして１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の、１４３５基質、５５９基質、３４０２１基質、４４０９９基質、２５２７８基質、６４１基質、２６０基質、５５０８９基質、２１４０７基質、４２０３２基質、４６６５６基質、６２５５３基質、３０２基質、３２３基質、１２３０３基質、９８５基質、１３２３７基質、１３６０１基質、１８９２６基質、３１８基質、２０５８基質または６３５１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。

【０２４２】

好ましくは、本発明の方法において使用される１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１をコードする核酸は、この融合部分が、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質にインフレーム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。

【０２４３】

本発明はまた、１４３５アゴニスト、５５９アゴニスト、３４０２１アゴニスト、４４０９９アゴニスト、２５２７８アゴニスト、６４１アゴニスト、２６０アゴニスト、５５０８９アゴニスト、２１４０７アゴニスト、４２０３２アゴニスト、４６６５６アゴニスト、６２５５３アゴニスト、３０２アゴニスト、３２３アゴニスト、１２３０３アゴニスト、９８５アゴニスト、１３２３７アゴニスト、１３６０１アゴニスト、１８９２６アゴニスト、３１８アゴニスト、２０５８アゴニストまたは６３５１アゴニスト（模倣物）、

または１４３５アンタゴニスト、５５９アンタゴニスト、３４０２１アンタゴニスト、４４０９９アンタゴニスト、２５２７８アンタゴニスト、６４１アンタゴニスト、２６０アンタゴニスト、５５０８９アンタゴニスト、２１４０７アンタゴニスト、４２０３２アンタゴニスト、４６６５６アンタゴニスト、６２５５３アンタゴニスト、３０２アンタゴニスト、３２３アンタゴニスト、１２３０３アンタゴニスト、９８５アンタゴニスト、１３２３７アンタゴニスト、１３６０１アンタゴニスト、１８９２６アンタゴニスト、３１８アンタゴニスト、２０５８アンタゴニストまたは６３５１アンタゴニストのいずれかとして機能する、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の改変体の使用に関する。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の改変体は、変異誘発（例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質のアゴニストは、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質のアンタゴニストは、例えば、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の、１４３５、５５９、３

４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１媒介性の活性を拮抗的に調節することによって、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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排除され得る。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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。

【０２４４】

１つの実施形態において、１４３５アゴニスト、５５９アゴニスト、３４０２１アゴニスト、４４０９９アゴニスト、２５２７８アゴニスト、６４１アゴニスト、２６０アゴニスト、５５０８９アゴニスト、２１４０７アゴニスト、４２０３２アゴニスト、４６６５６アゴニスト、６２５５３アゴニスト、３０２アゴニスト、３２３アゴニスト、１２３０３アゴニスト、９８５アゴニスト、１３２３７アゴニスト、１３６０１アゴニスト、１８９２６アゴニスト、３１８アゴニスト、２０５８アゴニストもしくは６３５１アゴニスト（模倣物）、または１４３５アンタゴニスト、５５９アンタゴニスト、３４０２１アンタゴニスト、４４０９９アンタゴニスト、２５２７８アンタゴニスト、６４１アンタゴニスト、２６０アンタゴニスト、５５０８９アンタゴニスト、２１４０７アンタゴニスト、４２０３２アンタゴニスト、４６６５６アンタゴニスト、６２５５３アンタゴニスト、３０２アンタゴニスト、３２３アンタゴニスト、１２３０３アンタゴニスト、９８５アンタゴニスト、１３２３７アンタゴニスト、１３６０１アンタゴニスト、１８９２６アンタゴニスト、３１８アンタゴニスト、２０５８アンタゴニストもしくは６３５１アンタゴニストのいずれかとして機能する、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の改変体は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質

、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５改変体、５５９改変体、３４０２１改変体、４４０９９改変体、２５２７８改変体、６４１改変体、２６０改変体、５５０８９改変体、２１４０７改変体、４２０３２改変体、４６６５６改変体、６２５５３改変体、３０２改変体、３２３改変体、１２３０３改変体、９８５改変体、１３２３７改変体、１３６０１改変体、１８９２６改変体、３１８改変体、２０５８改変体または６３５１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。１４３５改変体、５５９改変体、３４０２１改変体、４４０９９改変体、２５２７８改変体、６４１改変体、２６０改変体、５５０８９改変体、２１４０７改変体、４２０３２改変体、４６６５６改変体、６２５５３改変体、３０２改変体、３２３改変体、１２３０３改変体、９８５改変体、１３２３７改変体、１３６０１改変体、１８９２６改変体、３１８改変体、２０５８改変体または６３５１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１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１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１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１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１４３５改変体、５５９改変体、３４０２１改変体、４４０９９改変体、２５２７８改変体、６４１改変体、２６０改変体、５５０８９改変体、２１４０７改変体、４２０３２改変体、４６６５６改変体、６２５５３改変体、３０２改変体、３２３改変体、１２３０３改変体、９８５改変体、１３２３７改変体、１３６０１改変体、１８９２６改変体、３１８改変体、２０５８改変体または６３５１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１４３５配列、５５９配列、３４０２１配列、４４０９９配列、２５２７８配列、６４１配列、２６０配列、５５０８９配列、２１４０７配列、４２０３２配列、４６６５６配列、６２５５３配列、３０２配列、３２３配列、１２３０３配列、９８５配列、１３２３７配列、１３６０１配列、１８９２６配列、３１８配列、２０５８配列または６３５１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、Ｎａｒａｎｇ、Ｓ．Ａ．（１９８３）Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　３９：３；Ｉｔａｋｕｒａら、（１９８４）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．５３：３２３；Ｉｔａｋｕｒａら、（１９８４）Ｓｃｉｅｎｃｅ　１９８：１０５６；Ｉｋｅら、（１９８３）Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．１１：４７７を参照のこと）。

【０２４５】

さらに、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、

４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質の改変体のスクリーニングおよび引き続く選択のために、１４３５フラグメント、５５９フラグメント、３４０２１フラグメント、４４０９９フラグメント、２５２７８フラグメント、６４１フラグメント、２６０フラグメント、５５０８９フラグメント、２１４０７フラグメント、４２０３２フラグメント、４６６５６フラグメント、６２５５３フラグメント、３０２フラグメント、３２３フラグメント、１２３０３フラグメント、９８５フラグメント、１３２３７フラグメント、１３６０１フラグメント、１８９２６フラグメント、３１８フラグメント、２０５８フラグメントまたは６３５１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、１４３５コード配列、５５９コード配列、３４０２１コード配列、４４０９９コード配列、２５２７８コード配列、６４１コード配列、２６０コード配列、５５０８９コード配列、２１４０７コード配列、４２０３２コード配列、４６６５６コード配列、６２５５３コード配列、３０２コード配列、３２３コード配列、１２３０３コード配列、９８５コード配列、１３２３７コード配列、１３６０１コード配列、１８９２６コード配列、３１８コード配列、２０５８コード配列または６３５１コード配列の二本差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、二重鎖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重鎖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、生成され得る。この方法によって、種々のサイズの１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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。

【０２４６】

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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５改変体、５５９改変体、３４０２１改変体、４４０９９改変体、２５２７８改変体、６４１改変体、２６０改変体

、５５０８９改変体、２１４０７改変体、４２０３２改変体、４６６５６改変体、６２５５３改変体、３０２改変体、３２３改変体、１２３０３改変体、９８５改変体、１３２３７改変体、１３６０１改変体、１８９２６改変体、３１８改変体、２０５８改変体または６３５１改変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（ＡｒｋｉｎおよびＹｏｕｒｖａｎ（１９９２）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８９：７８１１－７８１５；Ｄｅｌｇｒａｖｅら、（１９９３）Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ６（３）：３２７－３３１）。

【０２４７】

本発明の方法はさらに、抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体の使用を包含する。単離された１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１に結合する抗体を生成するための免疫原として使用され得る。全長の１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質が使用され得るか、あるいは１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の抗原性ペプチドは、配列番号２、５、８、１１、１４、１７、２０、２３、２６、２９、３２、３５、３８、４１、４４、４７、５０、５３、５６、５９、６２または６５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、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質と特異的に免疫複合体を形成するように、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０２４８】

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１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１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。

【０２４９】

１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の免疫原は、代表的に、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、免疫原を用いて免疫することにより抗体を調製するために使用される。適切な免疫原性調製物は、例えば、組換え的に発現された１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質、あるいは化学的に合成された１４３５ポリペプチド、５５９ポリペプチド、３４０２１ポリペプチド、４４０９９ポリペプチド、２５２７８ポリペプチド、６４１ポリペプチド、２６０ポリペプチド、５５０８９ポリペプチド、２１４０７ポリペプチド、４２０３２ポリペプチド、４６６５６ポリペプチド、６２５５３ポリペプチド、３０２ポリペプチド、３２３ポリペプチド、１２３０３ポリペプチド、９８５ポリペプチド、１３２３７ポリペプチド、１３６０１ポリペプチド、１８９２６ポリペプチド、３１８ポリペプチド、２０５８ポリペプチドまたは６３５１ポリペプチドを含み得る。この調製物はさらに、アジュバント（例えば、フロイントの完全アジュバントもしくは不完全アジュバント）、あるいは類似の免疫刺激剤を含み得る。免疫原性の１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の調製物を用いる、適切な被験体の免疫は、ポリクローナルの抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体の応答を誘導する。

【０２５０】

本明細書中で使用される場合、用語「抗体」は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、抗原（例えば、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１）に、（免疫反応を伴って）特異的に結合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分の例としては、ペプシンのような酵素で抗体を処理することによって生成され得るＦ（ａｂ）フラグメントおよびＦ（ａｂ’）$_2$フラグメントが挙げられる。本発明は、１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３分子、３０２分子、３２３分子、１２３０３分子、９８５分子、１３２３７分子、１３６０１分子、１８９２６分子、３１８分子、２０５８分子または６３５１分子に結合す

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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の特定のエピトープと免疫反応し得る抗原結合部位の１つの種のみを含む抗体分子の集団をいう。従って、モノクローナル抗体組成物は、代表的に、その抗体が免疫反応する、特定の１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８タンパク質または６３５１タンパク質に対して単一結合親和性を示す。

【０２５１】

ポリクローナル抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の免疫原を用いて適切な被験体を免疫することによって、上記のように調製され得る。免疫された被験体における、抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体の力価は、標準的な技術（例えば、免疫した１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１を用いる、酵素結合免疫吸着検出法（ＥＬＩＳＡ））によって、経時的にモニターされ得る。所望の場合、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１に対して指向される抗体分子は、哺乳動物（例えば、その血液）から単離され得、そしてさらに、周知の技術（例えば、ＩｇＧ画分を得るためのプロテインＡクロマトグラフィー）によって精製され得る。免疫後の適切なとき（例えば、抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体の力価が最も高いとき）に、抗体産生細胞は被験体から入手され得、そして標準的な技術（例えば、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５－４９７）（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；ならびにＹｅｈら（１９８２）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ２９：２６９－７５もまた参照のこと）によってもともと記載されるハイブリドーマ技術、つい最近のヒト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．，ｐｐ．７７－９６）またはトリーマ技術）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生成するための技術は周知である（一般的に、Ｋｅｎｎｅｔｈ，Ｒ．Ｈ．ｉｎ 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、不死化した細胞株（代表的に黒色腫）は、上記のような１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１の免疫原で免疫した哺乳動物に由来するリンパ球（代表的に脾細胞）と融合され、そして得られたハイブリドーマ細胞の、細胞培養上清は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１に結合するモノクローナル抗体を生成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。

【０２５２】

リンパ球と不死化細胞株との融合のために使用される、任意の多くの周知のプロトコルが、抗１４３５モノクローナル抗体、抗５５９モノクローナル抗体、抗３４０２１モノクローナル抗体、抗４４０９９モノクローナル抗体、抗２５２７８モノクローナル抗体、抗６４１モノクローナル抗体、抗２６０モノクローナル抗体、抗５５０８９モノクローナル抗体、抗２１４０７モノクローナル抗体、抗４２０３２モノクローナル抗体、抗４６６５６モノクローナル抗体、抗６２５５３モノクローナル抗体、抗３０２モノクローナル抗体、抗３２３モノクローナル抗体、抗１２３０３モノクローナル抗体、抗９８５モノクローナル抗体、抗１３２３７モノクローナル抗体、抗１３６０１モノクローナル抗体、抗１８９２６モノクローナル抗体、抗３１８モノクローナル抗体、抗２０５８モノクローナル抗体または抗６３５１モノクローナル抗体を生成する目的のために適用され得る（例えば、Ｇ．Ｇａｌｆｒｅら（１９７７）Ｎａｔｕｒｅ ２６６：５５０-５２；Ｇｅｆｔｅｒら（１９７７）前出；Ｌｅｒｎｅｒ（１９８１）前出；およびＫｅｎｎｅｔｈ（１９８０）前出を参照のこと）。さらに、通常の当業者は、このような方法の多くのバリエーションもまた有用であることを理解する。代表的に、不死化細胞株（例えば、黒色腫細胞株）は、リンパ球のような同一の哺乳動物種由来である。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したマウスに由来するリンパ球を、不死化マウス細胞株と融合させ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（「ＨＡＴ培地」）を含む培養培地に感受性である、マウス黒色腫細胞株である。任意の多くの黒色腫細胞株が、標準的な技術に従う融合パートナー（例えば、Ｐ３－ＮＳ１／１－Ａｇ４－１黒色種細胞株、Ｐ３－ｘ６３－Ａｇ８．６５３黒色種細胞株またはＳｐ２／０－Ａｇ１４黒色種細胞株）として使用され得る。これらの黒色種細胞株は、ＡＴＣＣから入手可能である。代表的に、ＨＡＴ感受性マウス黒色種細胞は、ポリエチレングリコール（「ＰＥＧ」）を用いてマウス脾細胞に融合される。次いで、融合によって得られたハイブリドーマ細胞は、ＨＡＴ培地を用いて選択される（これは、融合していない黒色腫細胞および非生産性融合黒色腫細胞を殺傷する（融合していない脾細胞は形質転換されないので、数日後に死滅する））。本発明のモノクローナル抗体を生成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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１

３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１に結合する抗体について、ハイブリドーマ培養物の上清をスクリーニングすることによって検出される。

【０２５３】

あるいは、モノクローナル抗体スクリーニングハイブリドーマを調製するために、モノクローナル抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８抗体または抗６３５１抗体は、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１を用いて、組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、１４３５、５５９、３４０２１、４４０９９、２５２７８、６４１、２６０、５５０８９、２１４０７、４２０３２、４６６５６、６２５５３、３０２、３２３、１２３０３、９８５、１３２３７、１３６０１、１８９２６、３１８、２０５８または６３５１に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、ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｒｅｃｏｍｂｉｎａｎｔ　Ｐｈａｇｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｓｙｓｔｅｍ、カタログ番号２７－９４００－０１；およびｔｈｅ　Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ　ＳｕｒｆＺＡＰ^{TM}　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の生成およびスクリーニングにおける使用のために特に適切な方法および試薬の例は、以下において見出され得る：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ＷＯ９２／２０７９１；Ｍａｒｋｌａｎｄら、ＰＣＴ国際公開番号ＷＯ９２／１５６７９；Ｂｒｅｉｔｌｉｎｇら、ＰＣＴ国際公開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。

【０２５４】

さらに、標準的な組換えＤＮＡ技術を用いて作製され得る、組換え抗１４３５抗体、組換え抗５５９抗体、組換え抗３４０２１抗体、組換え抗４４０９９抗体、組換え抗２５２７８抗体、組換え抗６４１抗体、組換え抗２６０抗体、組換え抗５５０８９抗体、組換え抗２１４０７抗体、組換え抗４２０３２抗体、組換え抗４６６５６抗体、組換え抗６２５５３抗体、組換え抗３０２抗体、組換え抗３２３抗体、組換え抗１２３０３抗体、組換え抗９８５抗体、組換え抗１３２３７抗体、組換え抗１３６０１抗体、組換え抗１８９２６抗体、組換え抗３１８抗体、組換え抗２０５８または６３５１抗体（例えば、ヒトおよび非ヒトの両方の部分を含むキメラモノクローナル抗体およびヒト化モノクローナル抗体）

は、本発明の方法の範囲内にある。このようなキメラモノクローナル抗体およびヒト化モノクローナル抗体は、例えば、以下に記載される方法を用いて、当該分野に公知の組換えＤＮＡ技術によって作製され得る：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国際出願番号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；Ｏｉら（１９８６）ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４；Ｗｉｎｔｅｒ、米国特許第５，２２５，５３９号；Ｊｏｎｅｓら（１９８６）Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５５２－５２５；Ｖｅｒｈｏｅｙａｎら（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４；およびＢｅｉｄｌｅｒら（１９８８）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４１：４０５３－４０６０。

【０２５５】

抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８または６３５１抗体は、１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８または６３５１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、（例えば、細胞溶解物または細胞上清において）１４３５タンパク質、５５９タンパク質、３４０２１タンパク質、４４０９９タンパク質、２５２７８タンパク質、６４１タンパク質、２６０タンパク質、５５０８９タンパク質、２１４０７タンパク質、４２０３２タンパク質、４６６５６タンパク質、６２５５３タンパク質、３０２タンパク質、３２３タンパク質、１２３０３タンパク質、９８５タンパク質、１３２３７タンパク質、１３６０１タンパク質、１８９２６タンパク質、３１８タンパク質、２０５８または６３５１タンパク質を検出するために使用され得る。抗１４３５抗体、抗５５９抗体、抗３４０２１抗体、抗４４０９９抗体、抗２５２７８抗体、抗６４１抗体、抗２６０抗体、抗５５０８９抗体、抗２１４０７抗体、抗４２０３２抗体、抗４６６５６抗体、抗６２５５３抗体、抗３０２抗体、抗３２３抗体、抗１２３０３抗体、抗９８５抗体、抗１３２３７抗体、抗１３６０１抗体、抗１８９２６抗体、抗３１８抗体、抗２０５８または６３５１抗体は、臨床試験手順（例えば、所定の処置レジメンの効率を決定するために）の一部として、組織においてタンパク質のレベルをモニタリングするために診断的に使用され得る。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、および放射活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、□－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；適切な補欠分子団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^{3}Ｈが挙げられる。

【０２５６】

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。本出願、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】

【０２５７】

（実施例１　ＴａｑＭａｎ^{TM}分析を用いた組織の配置）

本実施例は、ＴａｑＭａｎ^{TM}手順を記載する。Ｔａｑｍａｎ^{TM}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、ＴａｑＭａｎ^{TM}プローブを切断するために、ＡｍｐｌｉＴａｑ　Ｇｏｌｄ^{TM}　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、この反応物（すなわち、Ｔａｑｍａｎ^{TM}プローブ）に含めた。Ｔａｑｍａｎ^{TM}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－ジメチルオ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－Ｎ，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。

【０２５８】

ＰＣＲ反応の間、プローブの切断は、レポーター色素およびクエンチャー色素を分離し、結果としてレポーターの蛍光を増強する。ＰＣＲ産物の蓄積は、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検出する。プローブがインタクトな場合、クエン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と逆方向プライマーとの間の部位に特異的アニールする。ＡｍｐｌｉＴａｑ^{TM}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。標準的な方法を使用してｃＤＮＡを合成した。逆転写酵素の非存在下において、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合成は、ゲノムＤＮＡ汚染の有効な除去を確証する。

（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認識するか、または慣用的にすぎない実験法を使用してこれらの等価物を確認し得る。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.
Silos-Santiago, Inmaculada
Venkateswarlu, Karicheti

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING UROLOGICAL DISORDERS USING 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 13601, 18926, 318, 2058 OR 6351 MOLECULES.

<130> MPI02-012

<150> US 60/349,511
<151> 2002-01-18

<150> US 60/360,500
<151> 2002-02-28

<150> US 60/365,041
<151> 2002-03-15

<150> US 60/374,063
<151> 2002-04-19

<150> US 60/403,468
<151> 2002-08-14

<150> US 60/414,262
<151> 2002-09-27

<150> US 60/419,986
<151> 2002-10-21

<150> US 60/423,809
<151> 2002-11-05

<150> US 60/429,797
<151> 2002-11-26

<160> 66

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 3149
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (101)...(3052)

<400> 1
ccatggatgg taacttctcc agcaatcaga gcgctccccc tcacatcagt ggcatgcttc 60
atggagatat gctcctctca ctgccctctg caccagcaac atg gat tgt cag ctc 115
Met Asp Cys Gln Leu
1 5

tcc atc ctc ctc ctt ctc agc tgc tct gtt ctc gac agc ttc ggg gaa 163
Ser Ile Leu Leu Leu Leu Ser Cys Ser Val Leu Asp Ser Phe Gly Glu
10 15 20

ctg att ccg cag cct tcc aat gaa gtc aat cta ctg gat tca aaa aca 211
Leu Ile Pro Gln Pro Ser Asn Glu Val Asn Leu Leu Asp Ser Lys Thr
25 30 35

```
att caa ggg gag ctg ggc tgg atc tct tat cca tca cat ggg tgg gaa   259
Ile Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ser Tyr Pro Ser His Gly Trp Glu
         40                  45                  50

gag atc agt ggt gtg gat gaa cat tac aca ccc atc agg act tac cag   307
Glu Ile Ser Gly Val Asp Glu His Tyr Thr Pro Ile Arg Thr Tyr Gln
     55                  60                  65

gtg tgc aat gtc atg gac cac agt caa aac aat tgg ctg aga aca aac   355
Val Cys Asn Val Met Asp His Ser Gln Asn Asn Trp Leu Arg Thr Asn
 70                  75                  80                  85

tgg gtc ccc agg aac tca gct cag aag att tat gtg gag ctc aag ttc   403
Trp Val Pro Arg Asn Ser Ala Gln Lys Ile Tyr Val Glu Leu Lys Phe
                 90                  95                 100

act cta cga gac tgc aat agc att cca ttg gtt tta gga act tgc aag   451
Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Ile Pro Leu Val Leu Gly Thr Cys Lys
            105                 110                 115

gag aca ttc aac ctg tac tac atg gag tct gat gat gat cat ggg gtg   499
Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Met Glu Ser Asp Asp Asp His Gly Val
        120                 125                 130

aaa ttt cga gag cat cag ttt aca aag att gac acc att gca gct gat   547
Lys Phe Arg Glu His Gln Phe Thr Lys Ile Asp Thr Ile Ala Ala Asp
    135                 140                 145

gaa agt ttc act caa atg gat ctt ggg gac cgt att ctg aag ctc aac   595
Glu Ser Phe Thr Gln Met Asp Leu Gly Asp Arg Ile Leu Lys Leu Asn
150                 155                 160                 165

act gag att aga gaa gta ggt cct gtc aac aag aag gga ttt tat ttg   643
Thr Glu Ile Arg Glu Val Gly Pro Val Asn Lys Lys Gly Phe Tyr Leu
                170                 175                 180

gca ttt caa gat gtt ggt gct tgt gtt gcc ttg gtg tct gtg aga gta   691
Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Val Ala Leu Val Ser Val Arg Val
            185                 190                 195

tac ttc aaa aag tgc cca ttt aca gtg aag aat ctg gct atg ttt cca   739
Tyr Phe Lys Lys Cys Pro Phe Thr Val Lys Asn Leu Ala Met Phe Pro
        200                 205                 210

gac acg gta ccc atg gac tcc cag tcc ctg gtg gag gtt aga ggg tct   787
Asp Thr Val Pro Met Asp Ser Gln Ser Leu Val Glu Val Arg Gly Ser
    215                 220                 225

tgt gtc aac aat tct aag gag gaa gat cct cca agg atg tac tgc agt   835
Cys Val Asn Asn Ser Lys Glu Glu Asp Pro Pro Arg Met Tyr Cys Ser
230                 235                 240                 245

aca gaa ggc gaa tgg ctt gta ccc att ggc aag tgt tcc tgc aat gct   883
Thr Glu Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Lys Cys Ser Cys Asn Ala
                250                 255                 260

ggc tat gaa gaa aga ggt ttt atg tgc caa gct tgt cga cca ggt ttc   931
Gly Tyr Glu Glu Arg Gly Phe Met Cys Gln Ala Cys Arg Pro Gly Phe
            265                 270                 275

tac aag gca ttg gat ggt aat atg aag tgt gct aag tgc ccg cct cac   979
Tyr Lys Ala Leu Asp Gly Asn Met Lys Cys Ala Lys Cys Pro Pro His
        280                 285                 290

agt tct act cag gaa gat ggt tca atg aac tgc agg tgt gag aat aat   1027
Ser Ser Thr Gln Glu Asp Gly Ser Met Asn Cys Arg Cys Glu Asn Asn
    295                 300                 305
```

```
tac ttc cgg gca gac aaa gac cct cca tcc atg gct tgt acc cga cct   1075
Tyr Phe Arg Ala Asp Lys Asp Pro Pro Ser Met Ala Cys Thr Arg Pro
310                 315                 320                 325

cca tct tca cca aga aat gtt atc tct aat ata aac gag acc tca gtt   1123
Pro Ser Ser Pro Arg Asn Val Ile Ser Asn Ile Asn Glu Thr Ser Val
                330                 335                 340

atc ctg gac tgg agt tgg ccc ctg gac aca gga ggc cgg aaa gat gtt   1171
Ile Leu Asp Trp Ser Trp Pro Leu Asp Thr Gly Gly Arg Lys Asp Val
            345                 350                 355

acc ttc aac atc ata tgt aaa aaa tgt ggg tgg aat ata aaa cag tgt   1219
Thr Phe Asn Ile Ile Cys Lys Lys Cys Gly Trp Asn Ile Lys Gln Cys
        360                 365                 370

gag cca tgc agc cca aat gtc cgc ttc ctc cct cga cag ttt gga ctc   1267
Glu Pro Cys Ser Pro Asn Val Arg Phe Leu Pro Arg Gln Phe Gly Leu
    375                 380                 385

acc aac acc acg gtg aca gtg aca gac ctt ctg gca cat act aac tac   1315
Thr Asn Thr Thr Val Thr Val Thr Asp Leu Leu Ala His Thr Asn Tyr
390                 395                 400                 405

acc ttt gag att gat gcc gtt aat ggg gtg tca gag ctg agc tcc cca   1363
Thr Phe Glu Ile Asp Ala Val Asn Gly Val Ser Glu Leu Ser Ser Pro
                410                 415                 420

cca aga cag ttt gct gcg gtc agc atc aca act aat cag gct gct cca   1411
Pro Arg Gln Phe Ala Ala Val Ser Ile Thr Thr Asn Gln Ala Ala Pro
            425                 430                 435

tca cct gtc ctg acg att aag aaa gat cgg acc tcc aga aat agc atc   1459
Ser Pro Val Leu Thr Ile Lys Lys Asp Arg Thr Ser Arg Asn Ser Ile
        440                 445                 450

tct ttg tcc tgg caa gaa cct gaa cat cct aat ggg atc ata ttg gac   1507
Ser Leu Ser Trp Gln Glu Pro Glu His Pro Asn Gly Ile Ile Leu Asp
    455                 460                 465

tac gag gtc aaa tac tat gaa aag cag gaa caa gaa aca agt tat acc   1555
Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Gln Glu Gln Glu Thr Ser Tyr Thr
470                 475                 480                 485

att ctg agg gca aga ggc aca aat gtt acc atc agt agc ctc aag cct   1603
Ile Leu Arg Ala Arg Gly Thr Asn Val Thr Ile Ser Ser Leu Lys Pro
                490                 495                 500

gac act ata tac gta ttc caa atc cga gcc cga aca gcc gct gga tat   1651
Asp Thr Ile Tyr Val Phe Gln Ile Arg Ala Arg Thr Ala Ala Gly Tyr
            505                 510                 515

ggg acg aac agc cgc aag ttt gag ttt gaa act agt cca gac tct ttc   1699
Gly Thr Asn Ser Arg Lys Phe Glu Phe Glu Thr Ser Pro Asp Ser Phe
        520                 525                 530

tcc atc tct ggt gaa agt agc caa gtg gtc atg atc gcc att tca gcg   1747
Ser Ile Ser Gly Glu Ser Ser Gln Val Val Met Ile Ala Ile Ser Ala
    535                 540                 545

gca gta gca att att ctc ctc act gtt gtc atc tat gtt ttg att ggg   1795
Ala Val Ala Ile Ile Leu Leu Thr Val Val Ile Tyr Val Leu Ile Gly
550                 555                 560                 565

agg ttc tgt ggc tat aag tca aaa cat ggg gca gat gaa aaa aga ctt   1843
Arg Phe Cys Gly Tyr Lys Ser Lys His Gly Ala Asp Glu Lys Arg Leu
                570                 575                 580

cat ttt ggc aat ggg cat tta aaa ctt cca ggt ctc agg act tat gtt   1891
```

```
His Phe Gly Asn Gly His Leu Lys Leu Pro Gly Leu Arg Thr Tyr Val
           585                 590                 595

gac cca cat aca tat gaa gac cct acc caa gct gtt cat gag ttt gcc   1939
Asp Pro His Thr Tyr Glu Asp Pro Thr Gln Ala Val His Glu Phe Ala
       600                 605                 610

aag gaa ttg gat gcc acc aac ata tcc att gat aaa gtt gtt gga gca   1987
Lys Glu Leu Asp Ala Thr Asn Ile Ser Ile Asp Lys Val Val Gly Ala
   615                 620                 625

ggt gaa ttt gga gag gtg tgc agt ggt cgc tta aaa ctt cct tca aaa   2035
Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu Lys Leu Pro Ser Lys
630                 635                 640                 645

aaa gag att tca gtg gcc att aaa acc ctg aaa gtt ggc tac aca gaa   2083
Lys Glu Ile Ser Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys Val Gly Tyr Thr Glu
                650                 655                 660

aag cag agg aga gac ttc ctg gga gaa gca agc att atg gga cag ttt   2131
Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Gly Glu Ala Ser Ile Met Gly Gln Phe
           665                 670                 675

gac cac ccc aat atc att cga ctg gaa gga gtt gtt acc aaa agt aag   2179
Asp His Pro Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val Val Thr Lys Ser Lys
       680                 685                 690

cca gtt atg att gtc aca gaa tac atg gag aat ggt tcc ttg gat agt   2227
Pro Val Met Ile Val Thr Glu Tyr Met Glu Asn Gly Ser Leu Asp Ser
   695                 700                 705

ttc cta cgt aaa cac gat gcc cag ttt act gtc att cag cta gtg ggg   2275
Phe Leu Arg Lys His Asp Ala Gln Phe Thr Val Ile Gln Leu Val Gly
710                 715                 720                 725

atg ctt cga ggg ata gca tct ggc atg aag tac ctg tca gac atg ggc   2323
Met Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met Lys Tyr Leu Ser Asp Met Gly
                730                 735                 740

tat gtt cac cga gac ctc gct gct cgg aac atc ttg atc aac agt aac   2371
Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Ile Asn Ser Asn
           745                 750                 755

ttg gtg tgt aag gtt tct gat ttc gga ctt tcg cgt gtc ctg gag gat   2419
Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Glu Asp
       760                 765                 770

gac cca gaa gct gct tat aca aca aga gga ggg aag atc cca atc agg   2467
Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly Lys Ile Pro Ile Arg
   775                 780                 785

tgg aca tca cca gaa gct ata gcc tac cgc aag ttc acg tca gcc agc   2515
Trp Thr Ser Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys Phe Thr Ser Ala Ser
790                 795                 800                 805

gat gta tgg agt tat ggg att gtt ctc tgg gag gtg atg tct tat gga   2563
Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Leu Trp Glu Val Met Ser Tyr Gly
                810                 815                 820

gag aga cca tac tgg gag atg tcc aat cag gat gta att aaa gct gta   2611
Glu Arg Pro Tyr Trp Glu Met Ser Asn Gln Asp Val Ile Lys Ala Val
           825                 830                 835

gat gag ggc tat cga ctg cca ccc ccc atg gac tgc cca gct gcc ttg   2659
Asp Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp Cys Pro Ala Ala Leu
       840                 845                 850

tat cag ctg atg ctg gac tgc tgg cag aaa gac agg aac aac aga ccc   2707
Tyr Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp Arg Asn Asn Arg Pro
```

```
    855                 860                 865

aag ttt gag cag att gtt agt att ctg gac aag ctt atc cgg aat ccc   2755
Lys Phe Glu Gln Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys Leu Ile Arg Asn Pro
870                 875                 880                 885

ggc agc ctg aag atc atc acc agt gca gcc gca agg cca tca aac ctt   2803
Gly Ser Leu Lys Ile Ile Thr Ser Ala Ala Ala Arg Pro Ser Asn Leu
                890                 895                 900

ctt ctg gac caa agc aat gtg gat atc tct acc ttc cgc aca aca ggt   2851
Leu Leu Asp Gln Ser Asn Val Asp Ile Ser Thr Phe Arg Thr Thr Gly
            905                 910                 915

gac tgg ctt aat ggt gtc cgg aca gca cac tgc aag gaa atc ttc acg   2899
Asp Trp Leu Asn Gly Val Arg Thr Ala His Cys Lys Glu Ile Phe Thr
        920                 925                 930

ggc gtg gag tac agt tct tgt gac aca ata gcc aag att tcc aca gat   2947
Gly Val Glu Tyr Ser Ser Cys Asp Thr Ile Ala Lys Ile Ser Thr Asp
    935                 940                 945

gac atg aaa aag gtt ggt gtc acc gtg gtt ggg cca cag aag aag atc   2995
Asp Met Lys Lys Val Gly Val Thr Val Val Gly Pro Gln Lys Lys Ile
950                 955                 960                 965

atc agt agc att aaa gct cta gaa acg caa tca aag aat ggc cca gtt   3043
Ile Ser Ser Ile Lys Ala Leu Glu Thr Gln Ser Lys Asn Gly Pro Val
                970                 975                 980

ccc gtg taa agcacgacgg aagtgcttct ggacggaagt ggtggctgtg           3092
Pro Val  *

gaaggcgtca agtcatcctg cagacagaca ataattctgg agatactggt ggaagtt    3149
```

<210> 2
<211> 983
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 2

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

```
    210                 215                 220
Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Lys Glu Glu Asp Pro Pro
225                 230                 235                 240
Arg Met Tyr Cys Ser Thr Glu Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Lys
                245                 250                 255
Cys Ser Cys Asn Ala Gly Tyr Glu Glu Arg Gly Phe Met Cys Gln Ala
            260                 265                 270
Cys Arg Pro Gly Phe Tyr Lys Ala Leu Asp Gly Asn Met Lys Cys Ala
        275                 280                 285
Lys Cys Pro Pro His Ser Ser Thr Gln Glu Asp Gly Ser Met Asn Cys
    290                 295                 300
Arg Cys Glu Asn Asn Tyr Phe Arg Ala Asp Lys Asp Pro Pro Ser Met
305                 310                 315                 320
Ala Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ser Pro Arg Asn Val Ile Ser Asn Ile
                325                 330                 335
Asn Glu Thr Ser Val Ile Leu Asp Trp Ser Trp Pro Leu Asp Thr Gly
            340                 345                 350
Gly Arg Lys Asp Val Thr Phe Asn Ile Ile Cys Lys Lys Cys Gly Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Lys Gln Cys Glu Pro Cys Ser Pro Asn Val Arg Phe Leu Pro
    370                 375                 380
Arg Gln Phe Gly Leu Thr Asn Thr Thr Val Thr Val Thr Asp Leu Leu
385                 390                 395                 400
Ala His Thr Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Asp Ala Val Asn Gly Val Ser
                405                 410                 415
Glu Leu Ser Ser Pro Pro Arg Gln Phe Ala Ala Val Ser Ile Thr Thr
            420                 425                 430
Asn Gln Ala Ala Pro Ser Pro Val Leu Thr Ile Lys Lys Asp Arg Thr
        435                 440                 445
Ser Arg Asn Ser Ile Ser Leu Ser Trp Gln Glu Pro Glu His Pro Asn
    450                 455                 460
Gly Ile Ile Leu Asp Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Gln Glu Gln
465                 470                 475                 480
Glu Thr Ser Tyr Thr Ile Leu Arg Ala Arg Gly Thr Asn Val Thr Ile
                485                 490                 495
Ser Ser Leu Lys Pro Asp Thr Ile Tyr Val Phe Gln Ile Arg Ala Arg
            500                 505                 510
Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Thr Asn Ser Arg Lys Phe Glu Phe Glu Thr
        515                 520                 525
Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ile Ser Gly Glu Ser Ser Gln Val Val Met
    530                 535                 540
Ile Ala Ile Ser Ala Ala Val Ala Ile Ile Leu Leu Thr Val Val Ile
545                 550                 555                 560
Tyr Val Leu Ile Gly Arg Phe Cys Gly Tyr Lys Ser Lys His Gly Ala
                565                 570                 575
Asp Glu Lys Arg Leu His Phe Gly Asn Gly His Leu Lys Leu Pro Gly
            580                 585                 590
Leu Arg Thr Tyr Val Asp Pro His Thr Tyr Glu Asp Pro Thr Gln Ala
        595                 600                 605
Val His Glu Phe Ala Lys Glu Leu Asp Ala Thr Asn Ile Ser Ile Asp
    610                 615                 620
Lys Val Val Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu
625                 630                 635                 640
Lys Leu Pro Ser Lys Lys Glu Ile Ser Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
                645                 650                 655
Val Gly Tyr Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Gly Glu Ala Ser
            660                 665                 670
Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val
        675                 680                 685
Val Thr Lys Ser Lys Pro Val Met Ile Val Thr Glu Tyr Met Glu Asn
    690                 695                 700
Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Lys His Asp Ala Gln Phe Thr Val
705                 710                 715                 720
Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met Lys Tyr
                725                 730                 735
Leu Ser Asp Met Gly Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
            740                 745                 750
Leu Ile Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser
        755                 760                 765
```

```
Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly
    770                 775                 780
Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ser Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys
785                 790                 795                 800
Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Leu Trp Glu
                805                 810                 815
Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Glu Met Ser Asn Gln Asp
            820                 825                 830
Val Ile Lys Ala Val Asp Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp
        835                 840                 845
Cys Pro Ala Ala Leu Tyr Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp
    850                 855                 860
Arg Asn Asn Arg Pro Lys Phe Glu Gln Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys
865                 870                 875                 880
Leu Ile Arg Asn Pro Gly Ser Leu Lys Ile Ile Thr Ser Ala Ala Ala
                885                 890                 895
Arg Pro Ser Asn Leu Leu Leu Asp Gln Ser Asn Val Asp Ile Ser Thr
            900                 905                 910
Phe Arg Thr Thr Gly Asp Trp Leu Asn Gly Val Arg Thr Ala His Cys
        915                 920                 925
Lys Glu Ile Phe Thr Gly Val Glu Tyr Ser Ser Cys Asp Thr Ile Ala
    930                 935                 940
Lys Ile Ser Thr Asp Asp Met Lys Lys Val Gly Val Thr Val Val Gly
945                 950                 955                 960
Pro Gln Lys Lys Ile Ile Ser Ser Ile Lys Ala Leu Glu Thr Gln Ser
                965                 970                 975
Lys Asn Gly Pro Val Pro Val
            980
```

<210> 3
<211> 2952
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2952)

<400> 3

```
atg gat tgt cag ctc tcc atc ctc ctc ctt ctc agc tgc tct gtt ctc   48
Met Asp Cys Gln Leu Ser Ile Leu Leu Leu Leu Ser Cys Ser Val Leu
 1               5                  10                  15

gac agc ttc ggg gaa ctg att ccg cag cct tcc aat gaa gtc aat cta   96
Asp Ser Phe Gly Glu Leu Ile Pro Gln Pro Ser Asn Glu Val Asn Leu
            20                  25                  30

ctg gat tca aaa aca att caa ggg gag ctg ggc tgg atc tct tat cca  144
Leu Asp Ser Lys Thr Ile Gln Gly Glu Leu Gly Trp Ile Ser Tyr Pro
        35                  40                  45

tca cat ggg tgg gaa gag atc agt ggt gtg gat gaa cat tac aca ccc  192
Ser His Gly Trp Glu Glu Ile Ser Gly Val Asp Glu His Tyr Thr Pro
    50                  55                  60

atc agg act tac cag gtg tgc aat gtc atg gac cac agt caa aac aat  240
Ile Arg Thr Tyr Gln Val Cys Asn Val Met Asp His Ser Gln Asn Asn
65                  70                  75                  80

tgg ctg aga aca aac tgg gtc ccc agg aac tca gct cag aag att tat  288
Trp Leu Arg Thr Asn Trp Val Pro Arg Asn Ser Ala Gln Lys Ile Tyr
                85                  90                  95

gtg gag ctc aag ttc act cta cga gac tgc aat agc att cca ttg gtt  336
Val Glu Leu Lys Phe Thr Leu Arg Asp Cys Asn Ser Ile Pro Leu Val
            100                 105                 110

tta gga act tgc aag gag aca ttc aac ctg tac tac atg gag tct gat  384
```

```
Leu Gly Thr Cys Lys Glu Thr Phe Asn Leu Tyr Tyr Met Glu Ser Asp
        115                 120                 125

gat gat cat ggg gtg aaa ttt cga gag cat cag ttt aca aag att gac   432
Asp Asp His Gly Val Lys Phe Arg Glu His Gln Phe Thr Lys Ile Asp
    130                 135                 140

acc att gca gct gat gaa agt ttc act caa atg gat ctt ggg gac cgt   480
Thr Ile Ala Ala Asp Glu Ser Phe Thr Gln Met Asp Leu Gly Asp Arg
145                 150                 155                 160

att ctg aag ctc aac act gag att aga gaa gta ggt cct gtc aac aag   528
Ile Leu Lys Leu Asn Thr Glu Ile Arg Glu Val Gly Pro Val Asn Lys
                165                 170                 175

aag gga ttt tat ttg gca ttt caa gat gtt ggt gct tgt gtt gcc ttg   576
Lys Gly Phe Tyr Leu Ala Phe Gln Asp Val Gly Ala Cys Val Ala Leu
            180                 185                 190

gtg tct gtg aga gta tac ttc aaa aag tgc cca ttt aca gtg aag aat   624
Val Ser Val Arg Val Tyr Phe Lys Lys Cys Pro Phe Thr Val Lys Asn
        195                 200                 205

ctg gct atg ttt cca gac acg gta ccc atg gac tcc cag tcc ctg gtg   672
Leu Ala Met Phe Pro Asp Thr Val Pro Met Asp Ser Gln Ser Leu Val
    210                 215                 220

gag gtt aga ggg tct tgt gtc aac aat tct aag gag gaa gat cct cca   720
Glu Val Arg Gly Ser Cys Val Asn Asn Ser Lys Glu Glu Asp Pro Pro
225                 230                 235                 240

agg atg tac tgc agt aca gaa ggc gaa tgg ctt gta ccc att ggc aag   768
Arg Met Tyr Cys Ser Thr Glu Gly Glu Trp Leu Val Pro Ile Gly Lys
                245                 250                 255

tgt tcc tgc aat gct ggc tat gaa gaa aga ggt ttt atg tgc caa gct   816
Cys Ser Cys Asn Ala Gly Tyr Glu Glu Arg Gly Phe Met Cys Gln Ala
            260                 265                 270

tgt cga cca ggt ttc tac aag gca ttg gat ggt aat atg aag tgt gct   864
Cys Arg Pro Gly Phe Tyr Lys Ala Leu Asp Gly Asn Met Lys Cys Ala
        275                 280                 285

aag tgc ccg cct cac agt tct act cag gaa gat ggt tca atg aac tgc   912
Lys Cys Pro Pro His Ser Ser Thr Gln Glu Asp Gly Ser Met Asn Cys
    290                 295                 300

agg tgt gag aat aat tac ttc cgg gca gac aaa gac cct cca tcc atg   960
Arg Cys Glu Asn Asn Tyr Phe Arg Ala Asp Lys Asp Pro Pro Ser Met
305                 310                 315                 320

gct tgt acc cga cct cca tct tca cca aga aat gtt atc tct aat ata  1008
Ala Cys Thr Arg Pro Pro Ser Ser Pro Arg Asn Val Ile Ser Asn Ile
                325                 330                 335

aac gag acc tca gtt atc ctg gac tgg agt tgg ccc ctg gac aca gga  1056
Asn Glu Thr Ser Val Ile Leu Asp Trp Ser Trp Pro Leu Asp Thr Gly
            340                 345                 350

ggc cgg aaa gat gtt acc ttc aac atc ata tgt aaa aaa tgt ggg tgg  1104
Gly Arg Lys Asp Val Thr Phe Asn Ile Ile Cys Lys Lys Cys Gly Trp
        355                 360                 365

aat ata aaa cag tgt gag cca tgc agc cca aat gtc cgc ttc ctc cct  1152
Asn Ile Lys Gln Cys Glu Pro Cys Ser Pro Asn Val Arg Phe Leu Pro
    370                 375                 380

cga cag ttt gga ctc acc aac acc acg gtg aca gtg aca gac ctt ctg  1200
Arg Gln Phe Gly Leu Thr Asn Thr Thr Val Thr Val Thr Asp Leu Leu
```

```
385                 390                 395                 400

gca cat act aac tac acc ttt gag att gat gcc gtt aat ggg gtg tca   1248
Ala His Thr Asn Tyr Thr Phe Glu Ile Asp Ala Val Asn Gly Val Ser
                405                 410                 415

gag ctg agc tcc cca cca aga cag ttt gct gcg gtc agc atc aca act   1296
Glu Leu Ser Ser Pro Pro Arg Gln Phe Ala Ala Val Ser Ile Thr Thr
            420                 425                 430

aat cag gct gct cca tca cct gtc ctg acg att aag aaa gat cgg acc   1344
Asn Gln Ala Ala Pro Ser Pro Val Leu Thr Ile Lys Lys Asp Arg Thr
        435                 440                 445

tcc aga aat agc atc tct ttg tcc tgg caa gaa cct gaa cat cct aat   1392
Ser Arg Asn Ser Ile Ser Leu Ser Trp Gln Glu Pro Glu His Pro Asn
    450                 455                 460

ggg atc ata ttg gac tac gag gtc aaa tac tat gaa aag cag gaa caa   1440
Gly Ile Ile Leu Asp Tyr Glu Val Lys Tyr Tyr Glu Lys Gln Glu Gln
465                 470                 475                 480

gaa aca agt tat acc att ctg agg gca aga ggc aca aat gtt acc atc   1488
Glu Thr Ser Tyr Thr Ile Leu Arg Ala Arg Gly Thr Asn Val Thr Ile
                485                 490                 495

agt agc ctc aag cct gac act ata tac gta ttc caa atc cga gcc cga   1536
Ser Ser Leu Lys Pro Asp Thr Ile Tyr Val Phe Gln Ile Arg Ala Arg
            500                 505                 510

aca gcc gct gga tat ggg acg aac agc cgc aag ttt gag ttt gaa act   1584
Thr Ala Ala Gly Tyr Gly Thr Asn Ser Arg Lys Phe Glu Phe Glu Thr
        515                 520                 525

agt cca gac tct ttc tcc atc tct ggt gaa agt agc caa gtg gtc atg   1632
Ser Pro Asp Ser Phe Ser Ile Ser Gly Glu Ser Ser Gln Val Val Met
    530                 535                 540

atc gcc att tca gcg gca gta gca att att ctc ctc act gtt gtc atc   1680
Ile Ala Ile Ser Ala Ala Val Ala Ile Ile Leu Leu Thr Val Val Ile
545                 550                 555                 560

tat gtt ttg att ggg agg ttc tgt ggc tat aag tca aaa cat ggg gca   1728
Tyr Val Leu Ile Gly Arg Phe Cys Gly Tyr Lys Ser Lys His Gly Ala
                565                 570                 575

gat gaa aaa aga ctt cat ttt ggc aat ggg cat tta aaa ctt cca ggt   1776
Asp Glu Lys Arg Leu His Phe Gly Asn Gly His Leu Lys Leu Pro Gly
            580                 585                 590

ctc agg act tat gtt gac cca cat aca tat gaa gac cct acc caa gct   1824
Leu Arg Thr Tyr Val Asp Pro His Thr Tyr Glu Asp Pro Thr Gln Ala
        595                 600                 605

gtt cat gag ttt gcc aag gaa ttg gat gcc acc aac ata tcc att gat   1872
Val His Glu Phe Ala Lys Glu Leu Asp Ala Thr Asn Ile Ser Ile Asp
    610                 615                 620

aaa gtt gtt gga gca ggt gaa ttt gga gag gtg tgc agt ggt cgc tta   1920
Lys Val Val Gly Ala Gly Glu Phe Gly Glu Val Cys Ser Gly Arg Leu
625                 630                 635                 640

aaa ctt cct tca aaa aaa gag att tca gtg gcc att aaa acc ctg aaa   1968
Lys Leu Pro Ser Lys Lys Glu Ile Ser Val Ala Ile Lys Thr Leu Lys
                645                 650                 655

gtt ggc tac aca gaa aag cag agg aga gac ttc ctg gga gaa gca agc   2016
Val Gly Tyr Thr Glu Lys Gln Arg Arg Asp Phe Leu Gly Glu Ala Ser
            660                 665                 670
```

```
att atg gga cag ttt gac cac ccc aat atc att cga ctg gaa gga gtt   2064
Ile Met Gly Gln Phe Asp His Pro Asn Ile Ile Arg Leu Glu Gly Val
        675                 680                 685

gtt acc aaa agt aag cca gtt atg att gtc aca gaa tac atg gag aat   2112
Val Thr Lys Ser Lys Pro Val Met Ile Val Thr Glu Tyr Met Glu Asn
    690                 695                 700

ggt tcc ttg gat agt ttc cta cgt aaa cac gat gcc cag ttt act gtc   2160
Gly Ser Leu Asp Ser Phe Leu Arg Lys His Asp Ala Gln Phe Thr Val
705                 710                 715                 720

att cag cta gtg ggg atg ctt cga ggg ata gca tct ggc atg aag tac   2208
Ile Gln Leu Val Gly Met Leu Arg Gly Ile Ala Ser Gly Met Lys Tyr
                725                 730                 735

ctg tca gac atg ggc tat gtt cac cga gac ctc gct gct cgg aac atc   2256
Leu Ser Asp Met Gly Tyr Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile
            740                 745                 750

ttg atc aac agt aac ttg gtg tgt aag gtt tct gat ttc gga ctt tcg   2304
Leu Ile Asn Ser Asn Leu Val Cys Lys Val Ser Asp Phe Gly Leu Ser
        755                 760                 765

cgt gtc ctg gag gat gac cca gaa gct gct tat aca aca aga gga ggg   2352
Arg Val Leu Glu Asp Asp Pro Glu Ala Ala Tyr Thr Thr Arg Gly Gly
    770                 775                 780

aag atc cca atc agg tgg aca tca cca gaa gct ata gcc tac cgc aag   2400
Lys Ile Pro Ile Arg Trp Thr Ser Pro Glu Ala Ile Ala Tyr Arg Lys
785                 790                 795                 800

ttc acg tca gcc agc gat gta tgg agt tat ggg att gtt ctc tgg gag   2448
Phe Thr Ser Ala Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Val Leu Trp Glu
                805                 810                 815

gtg atg tct tat gga gag aga cca tac tgg gag atg tcc aat cag gat   2496
Val Met Ser Tyr Gly Glu Arg Pro Tyr Trp Glu Met Ser Asn Gln Asp
            820                 825                 830

gta att aaa gct gta gat gag ggc tat cga ctg cca ccc ccc atg gac   2544
Val Ile Lys Ala Val Asp Glu Gly Tyr Arg Leu Pro Pro Pro Met Asp
        835                 840                 845

tgc cca gct gcc ttg tat cag ctg atg ctg gac tgc tgg cag aaa gac   2592
Cys Pro Ala Ala Leu Tyr Gln Leu Met Leu Asp Cys Trp Gln Lys Asp
    850                 855                 860

agg aac aac aga ccc aag ttt gag cag att gtt agt att ctg gac aag   2640
Arg Asn Asn Arg Pro Lys Phe Glu Gln Ile Val Ser Ile Leu Asp Lys
865                 870                 875                 880

ctt atc cgg aat ccc ggc agc ctg aag atc atc acc agt gca gcc gca   2688
Leu Ile Arg Asn Pro Gly Ser Leu Lys Ile Ile Thr Ser Ala Ala Ala
                885                 890                 895

agg cca tca aac ctt ctt ctg gac caa agc aat gtg gat atc tct acc   2736
Arg Pro Ser Asn Leu Leu Leu Asp Gln Ser Asn Val Asp Ile Ser Thr
            900                 905                 910

ttc cgc aca aca ggt gac tgg ctt aat ggt gtc cgg aca gca cac tgc   2784
Phe Arg Thr Thr Gly Asp Trp Leu Asn Gly Val Arg Thr Ala His Cys
        915                 920                 925

aag gaa atc ttc acg ggc gtg gag tac agt tct tgt gac aca ata gcc   2832
Lys Glu Ile Phe Thr Gly Val Glu Tyr Ser Ser Cys Asp Thr Ile Ala
    930                 935                 940
```

```
aag att tcc aca gat gac atg aaa aag gtt ggt gtc acc gtg gtt ggg   2880
Lys Ile Ser Thr Asp Asp Met Lys Lys Val Gly Val Thr Val Val Gly
945                 950                 955                 960

cca cag aag aag atc atc agt agc att aaa gct cta gaa acg caa tca   2928
Pro Gln Lys Lys Ile Ile Ser Ser Ile Lys Ala Leu Glu Thr Gln Ser
                965                 970                 975

aag aat ggc cca gtt ccc gtg taa                                  2952
Lys Asn Gly Pro Val Pro Val  *
            980
```

<210> 4
<211> 2298
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (235)...(2034)

<400> 4

```
gaattccgct ccggccgcag gatctcccca aggtggcaga aggaggcctt ctggagctga 60
cccacccccg acgaccatca gggtgaggca actccaaggt cctactctct ttctgtgcct 120
gttacccacc ccgtcctcct agggtgcccc tgagccgcaa aactgctgtc cacgtggacc 180
gggggtgaca tcgcacgtcc atctgccagg acccctgcgt ccaaattccg agac atg   237
                                                          Met
                                                           1

gcg acc aac ggc agc aag gtg gcc gac ggg cag atc tcc acc gag gtc   285
Ala Thr Asn Gly Ser Lys Val Ala Asp Gly Gln Ile Ser Thr Glu Val
            5                  10                  15

agc gag gcc cct gtg gcc aat gac aag ccc aaa acc ttg gtg gtc aag   333
Ser Glu Ala Pro Val Ala Asn Asp Lys Pro Lys Thr Leu Val Val Lys
        20                  25                  30

gtg cag aag aag gcg gca gac ctc ccc gac cgg gac acg tgg aag ggc   381
Val Gln Lys Lys Ala Ala Asp Leu Pro Asp Arg Asp Thr Trp Lys Gly
    35                  40                  45

cgc ttc gac ttc ctc atg tcc tgt gtg ggc tat gcc atc ggc ctg ggc   429
Arg Phe Asp Phe Leu Met Ser Cys Val Gly Tyr Ala Ile Gly Leu Gly
50                  55                  60                  65

aac gtc tgg agg ttc ccc tat ctc tgc ggg aaa aat ggt ggg gga gcc   477
Asn Val Trp Arg Phe Pro Tyr Leu Cys Gly Lys Asn Gly Gly Gly Ala
                70                  75                  80

ttc ctg atc ccc tat ttc ctg aca ctc atc ttt gcg ggg gtc cca ctc   525
Phe Leu Ile Pro Tyr Phe Leu Thr Leu Ile Phe Ala Gly Val Pro Leu
            85                  90                  95

ttc ctg ctg gag tgc tcc ctg ggc cag tac acc tcc atc ggg ggg cta   573
Phe Leu Leu Glu Cys Ser Leu Gly Gln Tyr Thr Ser Ile Gly Gly Leu
        100                 105                 110

ggg gta tgg aag ctg gct cct atg ttc aag ggc gtg ggc ctt gcg gct   621
Gly Val Trp Lys Leu Ala Pro Met Phe Lys Gly Val Gly Leu Ala Ala
    115                 120                 125

gct gtg cta tca ttc tgg ctg aac atc tac tac atc gtc atc atc tcc   669
Ala Val Leu Ser Phe Trp Leu Asn Ile Tyr Tyr Ile Val Ile Ile Ser
130                 135                 140                 145

tgg gcc att tac tac ctg tac aac tcc ttc acc acg aca ctg ccg tgg   717
Trp Ala Ile Tyr Tyr Leu Tyr Asn Ser Phe Thr Thr Thr Leu Pro Trp
                150                 155                 160
```

```
aaa cag tgc gac aac ccc tgg aac aca gac cgc tgc ttc tcc aac tac   765
Lys Gln Cys Asp Asn Pro Trp Asn Thr Asp Arg Cys Phe Ser Asn Tyr
            165                 170                 175

agc atg gtc aac act acc aac atg acc agc gct gtg gtg gag ttc tgg   813
Ser Met Val Asn Thr Thr Asn Met Thr Ser Ala Val Val Glu Phe Trp
        180                 185                 190

gag cgc aac atg cat cag atg acg gac ggg ctg gat aag cca ggt cag   861
Glu Arg Asn Met His Gln Met Thr Asp Gly Leu Asp Lys Pro Gly Gln
    195                 200                 205

atc cgc tgg cca ctg gcc atc acg ctg gcc atc gcc tgg atc ctt gtg   909
Ile Arg Trp Pro Leu Ala Ile Thr Leu Ala Ile Ala Trp Ile Leu Val
210                 215                 220                 225

tat ttc tgt atc tgg aag ggt gtt ggc tgg act gga aag gtg gtc tac   957
Tyr Phe Cys Ile Trp Lys Gly Val Gly Trp Thr Gly Lys Val Val Tyr
                230                 235                 240

ttt tca gcc aca tac ccc tac atc atg ctg atc atc ctg ttc ttc cgt   1005
Phe Ser Ala Thr Tyr Pro Tyr Ile Met Leu Ile Ile Leu Phe Phe Arg
            245                 250                 255

gga gtg acg ctg ccc ggg gcc aag gag ggc atc ctc ttc tac atc aca   1053
Gly Val Thr Leu Pro Gly Ala Lys Glu Gly Ile Leu Phe Tyr Ile Thr
        260                 265                 270

ccc aac ttc cgc aag ctg tct gac tcc gag gtg tgg ctg gat gcg gca   1101
Pro Asn Phe Arg Lys Leu Ser Asp Ser Glu Val Trp Leu Asp Ala Ala
    275                 280                 285

acc cag atc ttc ttc tca tac ggg ctg ggc ctg ggg tcc ctg atc gct   1149
Thr Gln Ile Phe Phe Ser Tyr Gly Leu Gly Leu Gly Ser Leu Ile Ala
290                 295                 300                 305

ctc ggg agc tac aac tct ttc cac aac aat gtc tac agg gac tcc atc   1197
Leu Gly Ser Tyr Asn Ser Phe His Asn Asn Val Tyr Arg Asp Ser Ile
                310                 315                 320

atc gtc tgc tgc atc aat tcg tgc acc agc atg ttc gca gga ttc gtc   1245
Ile Val Cys Cys Ile Asn Ser Cys Thr Ser Met Phe Ala Gly Phe Val
            325                 330                 335

atc ttc tcc atc gtg ggc ttc atg gcc cat gtc acc aag agg tcc att   1293
Ile Phe Ser Ile Val Gly Phe Met Ala His Val Thr Lys Arg Ser Ile
        340                 345                 350

gct gat gtg gcc gcc tca ggc ccc ggg ctg gcg ttc ctg gca tac cca   1341
Ala Asp Val Ala Ala Ser Gly Pro Gly Leu Ala Phe Leu Ala Tyr Pro
    355                 360                 365

gag gcg gtg acc cag ctg cct atc tcc cca ctc tgg gcc atc ctc ttc   1389
Glu Ala Val Thr Gln Leu Pro Ile Ser Pro Leu Trp Ala Ile Leu Phe
370                 375                 380                 385

ttc tcc atg ctg ttg atg ctg ggc att gac agc cag ttc tgc act gtg   1437
Phe Ser Met Leu Leu Met Leu Gly Ile Asp Ser Gln Phe Cys Thr Val
                390                 395                 400

gag ggc ttc atc aca gcc ctg gtg gat gag tac ccc agg ctc ctc cgc   1485
Glu Gly Phe Ile Thr Ala Leu Val Asp Glu Tyr Pro Arg Leu Leu Arg
            405                 410                 415

aac cgc aga gag ctc ttc att gct gct gtc tgc atc atc tcc tac ctg   1533
Asn Arg Arg Glu Leu Phe Ile Ala Ala Val Cys Ile Ile Ser Tyr Leu
        420                 425                 430
```

```
atc ggt ctc tct aac atc act cag ggg ggt att tat gtc ttc aaa ctc   1581
Ile Gly Leu Ser Asn Ile Thr Gln Gly Gly Ile Tyr Val Phe Lys Leu
    435                 440                 445

ttt gac tac tac tct gcc agt ggc atg agc ctg ctg ttc ctc gtg ttc   1629
Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Gly Met Ser Leu Leu Phe Leu Val Phe
450                 455                 460                 465

ttt gaa tgt gtc tct att tcc tgg ttt tac ggt gtc aac cga ttc tat   1677
Phe Glu Cys Val Ser Ile Ser Trp Phe Tyr Gly Val Asn Arg Phe Tyr
                470                 475                 480

gac aat atc caa gag atg gtt gga tcc agg ccc tgc atc tgg tgg aaa   1725
Asp Asn Ile Gln Glu Met Val Gly Ser Arg Pro Cys Ile Trp Trp Lys
            485                 490                 495

ctc tgc tgg tct ttc ttc aca cca atc att gtg gcg ggc gtg ttc att   1773
Leu Cys Trp Ser Phe Phe Thr Pro Ile Ile Val Ala Gly Val Phe Ile
        500                 505                 510

ttc agt gct gtg cag atg acg cca ctc acc atg gga aac tat gtt ttc   1821
Phe Ser Ala Val Gln Met Thr Pro Leu Thr Met Gly Asn Tyr Val Phe
    515                 520                 525

ccc aag tgg ggc cag ggt gtg ggc tgg ctg atg gct ctg tct tcc atg   1869
Pro Lys Trp Gly Gln Gly Val Gly Trp Leu Met Ala Leu Ser Ser Met
530                 535                 540                 545

gtc ctc atc ccc ggg tac atg gcc tac atg ttc ctc gcc cta aag ggc   1917
Val Leu Ile Pro Gly Tyr Met Ala Tyr Met Phe Leu Ala Leu Lys Gly
                550                 555                 560

tcc ctg aag cag cgc atc caa gtc atg gtc cag ccc agc gaa gac act   1965
Ser Leu Lys Gln Arg Ile Gln Val Met Val Gln Pro Ser Glu Asp Thr
            565                 570                 575

gtt cgc cca gag aat ggt cct gag cac gcc cag gcg ggc agc tcc acc   2013
Val Arg Pro Glu Asn Gly Pro Glu His Ala Gln Ala Gly Ser Ser Thr
        580                 585                 590

agc aag gag gcc tac atc tag ggtgggggcc actcaccgac ccgacactct      2064
Ser Lys Glu Ala Tyr Ile  *
    595

caccccccga cctggctgag tgcgaccacc acttgatgtc tgaggatacc ttccatctca 2124
acctacctcg agtggtgatc cagacaccat caccacgcag agaggggagg tgggaggaca 2184
gttagacccc tgggtgggcc ctgccgtggg caaggatacc cggtggcttc tggcactggc 2244
gggctggtga ccttttaat ccaggcccca tcagcatccc actcctggcg ggat        2298

<210> 5
<211> 599
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

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

```
Leu Gly Val Trp Lys Leu Ala Pro Met Phe Lys Gly Val Gly Leu Ala
        115                 120                 125
Ala Ala Val Leu Ser Phe Trp Leu Asn Ile Tyr Tyr Ile Val Ile Ile
    130                 135                 140
Ser Trp Ala Ile Tyr Tyr Leu Tyr Asn Ser Phe Thr Thr Thr Leu Pro
145                 150                 155                 160
Trp Lys Gln Cys Asp Asn Pro Trp Asn Thr Asp Arg Cys Phe Ser Asn
                165                 170                 175
Tyr Ser Met Val Asn Thr Thr Asn Met Thr Ser Ala Val Val Glu Phe
            180                 185                 190
Trp Glu Arg Asn Met His Gln Met Thr Asp Gly Leu Asp Lys Pro Gly
        195                 200                 205
Gln Ile Arg Trp Pro Leu Ala Ile Thr Leu Ala Ile Ala Trp Ile Leu
    210                 215                 220
Val Tyr Phe Cys Ile Trp Lys Gly Val Gly Trp Thr Gly Lys Val Val
225                 230                 235                 240
Tyr Phe Ser Ala Thr Tyr Pro Tyr Ile Met Leu Ile Ile Leu Phe Phe
                245                 250                 255
Arg Gly Val Thr Leu Pro Gly Ala Lys Glu Gly Ile Leu Phe Tyr Ile
            260                 265                 270
Thr Pro Asn Phe Arg Lys Leu Ser Asp Ser Glu Val Trp Leu Asp Ala
        275                 280                 285
Ala Thr Gln Ile Phe Phe Ser Tyr Gly Leu Gly Leu Gly Ser Leu Ile
    290                 295                 300
Ala Leu Gly Ser Tyr Asn Ser Phe His Asn Asn Val Tyr Arg Asp Ser
305                 310                 315                 320
Ile Ile Val Cys Cys Ile Asn Ser Cys Thr Ser Met Phe Ala Gly Phe
                325                 330                 335
Val Ile Phe Ser Ile Val Gly Phe Met Ala His Val Thr Lys Arg Ser
            340                 345                 350
Ile Ala Asp Val Ala Ala Ser Gly Pro Gly Leu Ala Phe Leu Ala Tyr
        355                 360                 365
Pro Glu Ala Val Thr Gln Leu Pro Ile Ser Pro Leu Trp Ala Ile Leu
    370                 375                 380
Phe Phe Ser Met Leu Leu Met Leu Gly Ile Asp Ser Gln Phe Cys Thr
385                 390                 395                 400
Val Glu Gly Phe Ile Thr Ala Leu Val Asp Glu Tyr Pro Arg Leu Leu
                405                 410                 415
Arg Asn Arg Arg Glu Leu Phe Ile Ala Ala Val Cys Ile Ile Ser Tyr
            420                 425                 430
Leu Ile Gly Leu Ser Asn Ile Thr Gln Gly Gly Ile Tyr Val Phe Lys
        435                 440                 445
Leu Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Gly Met Ser Leu Leu Phe Leu Val
    450                 455                 460
Phe Phe Glu Cys Val Ser Ile Ser Trp Phe Tyr Gly Val Asn Arg Phe
465                 470                 475                 480
Tyr Asp Asn Ile Gln Glu Met Val Gly Ser Arg Pro Cys Ile Trp Trp
                485                 490                 495
Lys Leu Cys Trp Ser Phe Phe Thr Pro Ile Ile Val Ala Gly Val Phe
            500                 505                 510
Ile Phe Ser Ala Val Gln Met Thr Pro Leu Thr Met Gly Asn Tyr Val
        515                 520                 525
Phe Pro Lys Trp Gly Gln Gly Val Gly Trp Leu Met Ala Leu Ser Ser
    530                 535                 540
Met Val Leu Ile Pro Gly Tyr Met Ala Tyr Met Phe Leu Ala Leu Lys
545                 550                 555                 560
Gly Ser Leu Lys Gln Arg Ile Gln Val Met Val Gln Pro Ser Glu Asp
                565                 570                 575
Thr Val Arg Pro Glu Asn Gly Pro Glu His Ala Gln Ala Gly Ser Ser
            580                 585                 590
Thr Ser Lys Glu Ala Tyr Ile
        595
```

<210> 6
<211> 1800
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1800)

<400> 6

```
atg gcg acc aac ggc agc aag gtg gcc gac ggg cag atc tcc acc gag   48
Met Ala Thr Asn Gly Ser Lys Val Ala Asp Gly Gln Ile Ser Thr Glu
 1               5                  10                  15

gtc agc gag gcc cct gtg gcc aat gac aag ccc aaa acc ttg gtg gtc   96
Val Ser Glu Ala Pro Val Ala Asn Asp Lys Pro Lys Thr Leu Val Val
            20                  25                  30

aag gtg cag aag aag gcg gca gac ctc ccc gac cgg gac acg tgg aag   144
Lys Val Gln Lys Lys Ala Ala Asp Leu Pro Asp Arg Asp Thr Trp Lys
        35                  40                  45

ggc cgc ttc gac ttc ctc atg tcc tgt gtg ggc tat gcc atc ggc ctg   192
Gly Arg Phe Asp Phe Leu Met Ser Cys Val Gly Tyr Ala Ile Gly Leu
    50                  55                  60

ggc aac gtc tgg agg ttc ccc tat ctc tgc ggg aaa aat ggt ggg gga   240
Gly Asn Val Trp Arg Phe Pro Tyr Leu Cys Gly Lys Asn Gly Gly Gly
65                  70                  75                  80

gcc ttc ctg atc ccc tat ttc ctg aca ctc atc ttt gcg ggg gtc cca   288
Ala Phe Leu Ile Pro Tyr Phe Leu Thr Leu Ile Phe Ala Gly Val Pro
                85                  90                  95

ctc ttc ctg ctg gag tgc tcc ctg ggc cag tac acc tcc atc ggg ggg   336
Leu Phe Leu Leu Glu Cys Ser Leu Gly Gln Tyr Thr Ser Ile Gly Gly
            100                 105                 110

cta ggg gta tgg aag ctg gct cct atg ttc aag ggc gtg ggc ctt gcg   384
Leu Gly Val Trp Lys Leu Ala Pro Met Phe Lys Gly Val Gly Leu Ala
        115                 120                 125

gct gct gtg cta tca ttc tgg ctg aac atc tac tac atc gtc atc atc   432
Ala Ala Val Leu Ser Phe Trp Leu Asn Ile Tyr Tyr Ile Val Ile Ile
    130                 135                 140

tcc tgg gcc att tac tac ctg tac aac tcc ttc acc acg aca ctg ccg   480
Ser Trp Ala Ile Tyr Tyr Leu Tyr Asn Ser Phe Thr Thr Thr Leu Pro
145                 150                 155                 160

tgg aaa cag tgc gac aac ccc tgg aac aca gac cgc tgc ttc tcc aac   528
Trp Lys Gln Cys Asp Asn Pro Trp Asn Thr Asp Arg Cys Phe Ser Asn
                165                 170                 175

tac agc atg gtc aac act acc aac atg acc agc gct gtg gtg gag ttc   576
Tyr Ser Met Val Asn Thr Thr Asn Met Thr Ser Ala Val Val Glu Phe
            180                 185                 190

tgg gag cgc aac atg cat cag atg acg gac ggg ctg gat aag cca ggt   624
Trp Glu Arg Asn Met His Gln Met Thr Asp Gly Leu Asp Lys Pro Gly
        195                 200                 205

cag atc cgc tgg cca ctg gcc atc acg ctg gcc atc gcc tgg atc ctt   672
Gln Ile Arg Trp Pro Leu Ala Ile Thr Leu Ala Ile Ala Trp Ile Leu
    210                 215                 220

gtg tat ttc tgt atc tgg aag ggt gtt ggc tgg act gga aag gtg gtc   720
Val Tyr Phe Cys Ile Trp Lys Gly Val Gly Trp Thr Gly Lys Val Val
225                 230                 235                 240

tac ttt tca gcc aca tac ccc tac atc atg ctg atc atc ctg ttc ttc   768
Tyr Phe Ser Ala Thr Tyr Pro Tyr Ile Met Leu Ile Ile Leu Phe Phe
                245                 250                 255
```

```
cgt gga gtg acg ctg ccc ggg gcc aag gag ggc atc ctc ttc tac atc   816
Arg Gly Val Thr Leu Pro Gly Ala Lys Glu Gly Ile Leu Phe Tyr Ile
            260                 265                 270

aca ccc aac ttc cgc aag ctg tct gac tcc gag gtg tgg ctg gat gcg   864
Thr Pro Asn Phe Arg Lys Leu Ser Asp Ser Glu Val Trp Leu Asp Ala
        275                 280                 285

gca acc cag atc ttc ttc tca tac ggg ctg ggc ctg ggg tcc ctg atc   912
Ala Thr Gln Ile Phe Phe Ser Tyr Gly Leu Gly Leu Gly Ser Leu Ile
    290                 295                 300

gct ctc ggg agc tac aac tct ttc cac aac aat gtc tac agg gac tcc   960
Ala Leu Gly Ser Tyr Asn Ser Phe His Asn Asn Val Tyr Arg Asp Ser
305                 310                 315                 320

atc atc gtc tgc tgc atc aat tcg tgc acc agc atg ttc gca gga ttc  1008
Ile Ile Val Cys Cys Ile Asn Ser Cys Thr Ser Met Phe Ala Gly Phe
                325                 330                 335

gtc atc ttc tcc atc gtg ggc ttc atg gcc cat gtc acc aag agg tcc  1056
Val Ile Phe Ser Ile Val Gly Phe Met Ala His Val Thr Lys Arg Ser
            340                 345                 350

att gct gat gtg gcc gcc tca ggc ccc ggg ctg gcg ttc ctg gca tac  1104
Ile Ala Asp Val Ala Ala Ser Gly Pro Gly Leu Ala Phe Leu Ala Tyr
        355                 360                 365

cca gag gcg gtg acc cag ctg cct atc tcc cca ctc tgg gcc atc ctc  1152
Pro Glu Ala Val Thr Gln Leu Pro Ile Ser Pro Leu Trp Ala Ile Leu
    370                 375                 380

ttc ttc tcc atg ctg ttg atg ctg ggc att gac agc cag ttc tgc act  1200
Phe Phe Ser Met Leu Leu Met Leu Gly Ile Asp Ser Gln Phe Cys Thr
385                 390                 395                 400

gtg gag ggc ttc atc aca gcc ctg gtg gat gag tac ccc agg ctc ctc  1248
Val Glu Gly Phe Ile Thr Ala Leu Val Asp Glu Tyr Pro Arg Leu Leu
                405                 410                 415

cgc aac cgc aga gag ctc ttc att gct gct gtc tgc atc atc tcc tac  1296
Arg Asn Arg Arg Glu Leu Phe Ile Ala Ala Val Cys Ile Ile Ser Tyr
            420                 425                 430

ctg atc ggt ctc tct aac atc act cag ggg ggt att tat gtc ttc aaa  1344
Leu Ile Gly Leu Ser Asn Ile Thr Gln Gly Gly Ile Tyr Val Phe Lys
        435                 440                 445

ctc ttt gac tac tac tct gcc agt ggc atg agc ctg ctg ttc ctc gtg  1392
Leu Phe Asp Tyr Tyr Ser Ala Ser Gly Met Ser Leu Leu Phe Leu Val
    450                 455                 460

ttc ttt gaa tgt gtc tct att tcc tgg ttt tac ggt gtc aac cga ttc  1440
Phe Phe Glu Cys Val Ser Ile Ser Trp Phe Tyr Gly Val Asn Arg Phe
465                 470                 475                 480

tat gac aat atc caa gag atg gtt gga tcc agg ccc tgc atc tgg tgg  1488
Tyr Asp Asn Ile Gln Glu Met Val Gly Ser Arg Pro Cys Ile Trp Trp
                485                 490                 495

aaa ctc tgc tgg tct ttc ttc aca cca atc att gtg gcg ggc gtg ttc  1536
Lys Leu Cys Trp Ser Phe Phe Thr Pro Ile Ile Val Ala Gly Val Phe
            500                 505                 510

att ttc agt gct gtg cag atg acg cca ctc acc atg gga aac tat gtt  1584
Ile Phe Ser Ala Val Gln Met Thr Pro Leu Thr Met Gly Asn Tyr Val
        515                 520                 525

ttc ccc aag tgg ggc cag ggt gtg ggc tgg ctg atg gct ctg tct tcc  1632
```

```
Phe Pro Lys Trp Gly Gln Gly Val Gly Trp Leu Met Ala Leu Ser Ser
    530                 535                 540

atg gtc ctc atc ccc ggg tac atg gcc tac atg ttc ctc gcc cta aag   1680
Met Val Leu Ile Pro Gly Tyr Met Ala Tyr Met Phe Leu Ala Leu Lys
545                 550                 555                 560

ggc tcc ctg aag cag cgc atc caa gtc atg gtc cag ccc agc gaa gac   1728
Gly Ser Leu Lys Gln Arg Ile Gln Val Met Val Gln Pro Ser Glu Asp
                565                 570                 575

act gtt cgc cca gag aat ggt cct gag cac gcc cag gcg ggc agc tcc   1776
Thr Val Arg Pro Glu Asn Gly Pro Glu His Ala Gln Ala Gly Ser Ser
            580                 585                 590

acc agc aag gag gcc tac atc tag                                  1800
Thr Ser Lys Glu Ala Tyr Ile  *
        595
```

<210> 7
<211> 1559
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (85)...(1188)

<400> 7

```
caggatgtaa atgagcacac tgctggccca tgcgcctcgg ggctgtagag ggcagcctca 60
gaggcactgg gcattcctgg cacc atg gat gac gct gct gtc ctc aag cga    111
                          Met Asp Asp Ala Ala Val Leu Lys Arg
                           1               5

cga ggc tac ctc ctg ggg ata aat tta gga gag ggc tcc tat gca aaa   159
Arg Gly Tyr Leu Leu Gly Ile Asn Leu Gly Glu Gly Ser Tyr Ala Lys
 10                  15                  20                  25

gta aaa tct gct tac tct gag cgc ctg aag ttc aat gtg gcg atc aag   207
Val Lys Ser Ala Tyr Ser Glu Arg Leu Lys Phe Asn Val Ala Ile Lys
                30                  35                  40

atc atc gac cgc aag aag gcc ccc gca gac ttc ttg gag aaa ttc ctt   255
Ile Ile Asp Arg Lys Lys Ala Pro Ala Asp Phe Leu Glu Lys Phe Leu
            45                  50                  55

ccc cgg gaa att gag att ctg gcc atg tta aac cac tgc tcc atc att   303
Pro Arg Glu Ile Glu Ile Leu Ala Met Leu Asn His Cys Ser Ile Ile
        60                  65                  70

aag acc tac gag atc ttt gag aca tca cat ggc aag gtc tac atc gtc   351
Lys Thr Tyr Glu Ile Phe Glu Thr Ser His Gly Lys Val Tyr Ile Val
    75                  80                  85

atg gag ctc gcg gtc cag ggc gac ctc ctc gag tta atc aaa acc cgg   399
Met Glu Leu Ala Val Gln Gly Asp Leu Leu Glu Leu Ile Lys Thr Arg
 90                  95                  100                 105

gga gcc ctg cat gag gac gaa gct cgc aag aag ttc cac cag ctt tcc   447
Gly Ala Leu His Glu Asp Glu Ala Arg Lys Lys Phe His Gln Leu Ser
                110                 115                 120

ttg gcc atc aag tac tgc cac gac ctg gac gtc gtc cac cgg gac ctc   495
Leu Ala Ile Lys Tyr Cys His Asp Leu Asp Val Val His Arg Asp Leu
            125                 130                 135

aag tgt gac aac ctt ctc ctt gac aag gac ttc aac atc aag ctg tcc   543
Lys Cys Asp Asn Leu Leu Leu Asp Lys Asp Phe Asn Ile Lys Leu Ser
```

```
       140                 145                 150

gac ttc agc ttc tcc aag cgc tgc ctg cgg gat gac agt ggt cga atg   591
Asp Phe Ser Phe Ser Lys Arg Cys Leu Arg Asp Asp Ser Gly Arg Met
    155                 160                 165

gcc tta agc aag acc ttc tgt ggg tca cca gcg tat gcg gcc cca gag   639
Ala Leu Ser Lys Thr Phe Cys Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Ala Pro Glu
170                 175                 180                 185

gtg ctg cag ggc att ccc tac cag ccc aag gtg tac gac atc tgg agc   687
Val Leu Gln Gly Ile Pro Tyr Gln Pro Lys Val Tyr Asp Ile Trp Ser
                190                 195                 200

cta ggc gtg atc ctc tac atc atg gtc tgc ggc tcc atg ccc tac gac   735
Leu Gly Val Ile Leu Tyr Ile Met Val Cys Gly Ser Met Pro Tyr Asp
            205                 210                 215

gac tcc aac atc aag aag atg ctg cgt atc cag aag gag cac cgc gtc   783
Asp Ser Asn Ile Lys Lys Met Leu Arg Ile Gln Lys Glu His Arg Val
        220                 225                 230

aac ttc cca cgc tcc aag cac ctg aca ggc gag tgc aag gac ctc atc   831
Asn Phe Pro Arg Ser Lys His Leu Thr Gly Glu Cys Lys Asp Leu Ile
    235                 240                 245

tac cac atg ctg cag ccc gac gtc aac cgg cgg ctc cac atc gac gag   879
Tyr His Met Leu Gln Pro Asp Val Asn Arg Arg Leu His Ile Asp Glu
250                 255                 260                 265

atc ctc agc cac tgc tgg atg cag ccc aag gca cgg gga tct ccc tct   927
Ile Leu Ser His Cys Trp Met Gln Pro Lys Ala Arg Gly Ser Pro Ser
                270                 275                 280

gtg gcc atc aac aag gag ggg gag agt tcc cgg gga act gaa ccc ttg   975
Val Ala Ile Asn Lys Glu Gly Glu Ser Ser Arg Gly Thr Glu Pro Leu
            285                 290                 295

tgg acc ccc gaa cct ggc tct gac aag aag tct gcc acc aag ctg gag  1023
Trp Thr Pro Glu Pro Gly Ser Asp Lys Lys Ser Ala Thr Lys Leu Glu
        300                 305                 310

cct gag gga gag gca cag ccc cag gca cag cct gag aca aaa ccc gag  1071
Pro Glu Gly Glu Ala Gln Pro Gln Ala Gln Pro Glu Thr Lys Pro Glu
    315                 320                 325

ggg aca gca atg caa atg tcc agg cag tcg gag atc ctg ggt ttc ccc  1119
Gly Thr Ala Met Gln Met Ser Arg Gln Ser Glu Ile Leu Gly Phe Pro
330                 335                 340                 345

agc aag ccg tcg act atg gag aca gag gaa ggg ccc ccc caa cag cct  1167
Ser Lys Pro Ser Thr Met Glu Thr Glu Glu Gly Pro Pro Gln Gln Pro
                350                 355                 360

cca gag acg cgg gcc cag tga gcttcttgcg gcccagggaa tgagatggag     1218
Pro Glu Thr Arg Ala Gln  *
            365

ctcacggctt aaagcccaag ctctgaagaa gtcaagggtg gagccagaga aggaaggcag 1278
tcccagatga gcctctattt tcatcagctt cttctctctc cccttgaact tggtaaccca 1338
catggttctc ccgtggcccc taggtggatg aggccaaagt caaatccaag gctgagacag 1398
tcgtgcgact cctactcccc cagagcgtga cccggagcag gtgctggaca cagagcctgt 1458
ctcagcagag ggtccccact ggccgcaacg gctcagtgac agcaagagca ggaagagcag 1518
caggaaggca ccgctgtcca ccttgggcac catttatcct c                     1559

<210> 8
<211> 367
<212> PRT
<213> Homo Sapiens
```

<400> 8
Met Asp Asp Ala Ala Val Leu Lys Arg Arg Gly Tyr Leu Leu Gly Ile
1 5 10 15
Asn Leu Gly Glu Gly Ser Tyr Ala Lys Val Lys Ser Ala Tyr Ser Glu
20 25 30
Arg Leu Lys Phe Asn Val Ala Ile Lys Ile Ile Asp Arg Lys Lys Ala
35 40 45
Pro Ala Asp Phe Leu Glu Lys Phe Leu Pro Arg Glu Ile Glu Ile Leu
50 55 60
Ala Met Leu Asn His Cys Ser Ile Ile Lys Thr Tyr Glu Ile Phe Glu
65 70 75 80
Thr Ser His Gly Lys Val Tyr Ile Val Met Glu Leu Ala Val Gln Gly
85 90 95
Asp Leu Leu Glu Leu Ile Lys Thr Arg Gly Ala Leu His Glu Asp Glu
100 105 110
Ala Arg Lys Lys Phe His Gln Leu Ser Leu Ala Ile Lys Tyr Cys His
115 120 125
Asp Leu Asp Val Val His Arg Asp Leu Lys Cys Asp Asn Leu Leu Leu
130 135 140
Asp Lys Asp Phe Asn Ile Lys Leu Ser Asp Phe Ser Phe Ser Lys Arg
145 150 155 160
Cys Leu Arg Asp Asp Ser Gly Arg Met Ala Leu Ser Lys Thr Phe Cys
165 170 175
Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Ala Pro Glu Val Leu Gln Gly Ile Pro Tyr
180 185 190
Gln Pro Lys Val Tyr Asp Ile Trp Ser Leu Gly Val Ile Leu Tyr Ile
195 200 205
Met Val Cys Gly Ser Met Pro Tyr Asp Asp Ser Asn Ile Lys Lys Met
210 215 220
Leu Arg Ile Gln Lys Glu His Arg Val Asn Phe Pro Arg Ser Lys His
225 230 235 240
Leu Thr Gly Glu Cys Lys Asp Leu Ile Tyr His Met Leu Gln Pro Asp
245 250 255
Val Asn Arg Arg Leu His Ile Asp Glu Ile Leu Ser His Cys Trp Met
260 265 270
Gln Pro Lys Ala Arg Gly Ser Pro Ser Val Ala Ile Asn Lys Glu Gly
275 280 285
Glu Ser Ser Arg Gly Thr Glu Pro Leu Trp Thr Pro Glu Pro Gly Ser
290 295 300
Asp Lys Lys Ser Ala Thr Lys Leu Glu Pro Glu Gly Glu Ala Gln Pro
305 310 315 320
Gln Ala Gln Pro Glu Thr Lys Pro Glu Gly Thr Ala Met Gln Met Ser
325 330 335
Arg Gln Ser Glu Ile Leu Gly Phe Pro Ser Lys Pro Ser Thr Met Glu
340 345 350
Thr Glu Glu Gly Pro Pro Gln Gln Pro Pro Glu Thr Arg Ala Gln
355 360 365

<210> 9
<211> 1104
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1104)

<400> 9
atg gat gac gct gct gtc ctc aag cga cga ggc tac ctc ctg ggg ata 48
Met Asp Asp Ala Ala Val Leu Lys Arg Arg Gly Tyr Leu Leu Gly Ile
1 5 10 15

aat tta gga gag ggc tcc tat gca aaa gta aaa tct gct tac tct gag 96
Asn Leu Gly Glu Gly Ser Tyr Ala Lys Val Lys Ser Ala Tyr Ser Glu
20 25 30

cgc ctg aag ttc aat gtg gcg atc aag atc atc gac cgc aag aag gcc 144

```
Arg Leu Lys Phe Asn Val Ala Ile Lys Ile Ile Asp Arg Lys Lys Ala
          35                  40                  45

ccc gca gac ttc ttg gag aaa ttc ctt ccc cgg gaa att gag att ctg   192
Pro Ala Asp Phe Leu Glu Lys Phe Leu Pro Arg Glu Ile Glu Ile Leu
     50                  55                  60

gcc atg tta aac cac tgc tcc atc att aag acc tac gag atc ttt gag   240
Ala Met Leu Asn His Cys Ser Ile Ile Lys Thr Tyr Glu Ile Phe Glu
 65                  70                  75                  80

aca tca cat ggc aag gtc tac atc gtc atg gag ctc gcg gtc cag ggc   288
Thr Ser His Gly Lys Val Tyr Ile Val Met Glu Leu Ala Val Gln Gly
                 85                  90                  95

gac ctc ctc gag tta atc aaa acc cgg gga gcc ctg cat gag gac gaa   336
Asp Leu Leu Glu Leu Ile Lys Thr Arg Gly Ala Leu His Glu Asp Glu
            100                 105                 110

gct cgc aag aag ttc cac cag ctt tcc ttg gcc atc aag tac tgc cac   384
Ala Arg Lys Lys Phe His Gln Leu Ser Leu Ala Ile Lys Tyr Cys His
        115                 120                 125

gac ctg gac gtc gtc cac cgg gac ctc aag tgt gac aac ctt ctc ctt   432
Asp Leu Asp Val Val His Arg Asp Leu Lys Cys Asp Asn Leu Leu Leu
    130                 135                 140

gac aag gac ttc aac atc aag ctg tcc gac ttc agc ttc tcc aag cgc   480
Asp Lys Asp Phe Asn Ile Lys Leu Ser Asp Phe Ser Phe Ser Lys Arg
145                 150                 155                 160

tgc ctg cgg gat gac agt ggt cga atg gcc tta agc aag acc ttc tgt   528
Cys Leu Arg Asp Asp Ser Gly Arg Met Ala Leu Ser Lys Thr Phe Cys
                165                 170                 175

ggg tca cca gcg tat gcg gcc cca gag gtg ctg cag ggc att ccc tac   576
Gly Ser Pro Ala Tyr Ala Ala Pro Glu Val Leu Gln Gly Ile Pro Tyr
            180                 185                 190

cag ccc aag gtg tac gac atc tgg agc cta ggc gtg atc ctc tac atc   624
Gln Pro Lys Val Tyr Asp Ile Trp Ser Leu Gly Val Ile Leu Tyr Ile
        195                 200                 205

atg gtc tgc ggc tcc atg ccc tac gac gac tcc aac atc aag aag atg   672
Met Val Cys Gly Ser Met Pro Tyr Asp Asp Ser Asn Ile Lys Lys Met
    210                 215                 220

ctg cgt atc cag aag gag cac cgc gtc aac ttc cca cgc tcc aag cac   720
Leu Arg Ile Gln Lys Glu His Arg Val Asn Phe Pro Arg Ser Lys His
225                 230                 235                 240

ctg aca ggc gag tgc aag gac ctc atc tac cac atg ctg cag ccc gac   768
Leu Thr Gly Glu Cys Lys Asp Leu Ile Tyr His Met Leu Gln Pro Asp
                245                 250                 255

gtc aac cgg cgg ctc cac atc gac gag atc ctc agc cac tgc tgg atg   816
Val Asn Arg Arg Leu His Ile Asp Glu Ile Leu Ser His Cys Trp Met
            260                 265                 270

cag ccc aag gca cgg gga tct ccc tct gtg gcc atc aac aag gag ggg   864
Gln Pro Lys Ala Arg Gly Ser Pro Ser Val Ala Ile Asn Lys Glu Gly
        275                 280                 285

gag agt tcc cgg gga act gaa ccc ttg tgg acc ccc gaa cct ggc tct   912
Glu Ser Ser Arg Gly Thr Glu Pro Leu Trp Thr Pro Glu Pro Gly Ser
    290                 295                 300

gac aag aag tct gcc acc aag ctg gag cct gag gga gag gca cag ccc   960
Asp Lys Lys Ser Ala Thr Lys Leu Glu Pro Glu Gly Glu Ala Gln Pro
```

```
305                 310                 315                 320

cag gca cag cct gag aca aaa ccc gag ggg aca gca atg caa atg tcc   1008
Gln Ala Gln Pro Glu Thr Lys Pro Glu Gly Thr Ala Met Gln Met Ser
                325                 330                 335

agg cag tcg gag atc ctg ggt ttc ccc agc aag ccg tcg act atg gag   1056
Arg Gln Ser Glu Ile Leu Gly Phe Pro Ser Lys Pro Ser Thr Met Glu
            340                 345                 350

aca gag gaa ggg ccc ccc caa cag cct cca gag acg cgg gcc cag tga   1104
Thr Glu Glu Gly Pro Pro Gln Gln Pro Pro Glu Thr Arg Ala Gln  *
        355                 360                 365
```

<210> 10
<211> 1389
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1380)

<400> 10

```
atg gtc cgg cgc ctg gcc cgg ggc tgc tgg tcc gcc ctc tgg gac tac    48
Met Val Arg Arg Leu Ala Arg Gly Cys Trp Ser Ala Leu Trp Asp Tyr
 1               5                  10                  15

gag acg ccc aag gtg atc gtg gtg agg aac cgg cgc ctg ggg gtc ctg    96
Glu Thr Pro Lys Val Ile Val Val Arg Asn Arg Arg Leu Gly Val Leu
            20                  25                  30

tac cgc gcc gtg cag ctg ctc atc ctg ctc tac ttc gtg tgg tac gta   144
Tyr Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Leu Tyr Phe Val Trp Tyr Val
        35                  40                  45

ttc atc gtg cag aaa agc tac cag gag agc gag acg ggc ccc gag agc   192
Phe Ile Val Gln Lys Ser Tyr Gln Glu Ser Glu Thr Gly Pro Glu Ser
    50                  55                  60

tcc atc atc acc aag gtc aag ggg atc acc acg tcc gag cac aaa gtg   240
Ser Ile Ile Thr Lys Val Lys Gly Ile Thr Thr Ser Glu His Lys Val
65                  70                  75                  80

tgg gac gtg gag gag tac gtg aag ccc ccc gag ggg ggc agc gtg ttc   288
Trp Asp Val Glu Glu Tyr Val Lys Pro Pro Glu Gly Gly Ser Val Phe
                85                  90                  95

agc atc atc acc agg gtc gag gcc acc cac tcc cag acc cag gga acc   336
Ser Ile Ile Thr Arg Val Glu Ala Thr His Ser Gln Thr Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tgc ccc gag agc ata agg gtc cac aac gcc acc tgc ctc tcc gac gcc   384
Cys Pro Glu Ser Ile Arg Val His Asn Ala Thr Cys Leu Ser Asp Ala
        115                 120                 125

gac tgc gtg gct ggg gag ctg gac atg ctg gga aac ggc ctg agg acc   432
Asp Cys Val Ala Gly Glu Leu Asp Met Leu Gly Asn Gly Leu Arg Thr
    130                 135                 140

ggg cgc tgt gtg ccc tat tac cag ggg ccc tcc aag acc tgc gag gtg   480
Gly Arg Cys Val Pro Tyr Tyr Gln Gly Pro Ser Lys Thr Cys Glu Val
145                 150                 155                 160

ttc ggc tgg tgc ccg gtg gaa gat ggg gcc tct gtc agc caa ttt ctg   528
Phe Gly Trp Cys Pro Val Glu Asp Gly Ala Ser Val Ser Gln Phe Leu
                165                 170                 175
```

```
ggt acg atg gcc cca aat ttc acc atc ctc atc aag aac agc atc cac   576
Gly Thr Met Ala Pro Asn Phe Thr Ile Leu Ile Lys Asn Ser Ile His
           180                 185                 190

tac ccc aaa ttc cac ttc tcc aag ggc aac atc gcc gac cgc aca gac   624
Tyr Pro Lys Phe His Phe Ser Lys Gly Asn Ile Ala Asp Arg Thr Asp
       195                 200                 205

ggg tac ctg aag cgc tgc acg ttc cac gag gcc tcc gac ctc tac tgc   672
Gly Tyr Leu Lys Arg Cys Thr Phe His Glu Ala Ser Asp Leu Tyr Cys
   210                 215                 220

ccc atc ttc aag ctg ggc ttt atc gtg gag aag gct ggg gag agc ttc   720
Pro Ile Phe Lys Leu Gly Phe Ile Val Glu Lys Ala Gly Glu Ser Phe
225                 230                 235                 240

aca gag ctc gca cac aag ggt ggt gtc atc ggg gtc att atc aac tgg   768
Thr Glu Leu Ala His Lys Gly Gly Val Ile Gly Val Ile Ile Asn Trp
                245                 250                 255

gac tgt gac ctg gac ctg cct gca tcg gag tgc aac ccc aag tac tcc   816
Asp Cys Asp Leu Asp Leu Pro Ala Ser Glu Cys Asn Pro Lys Tyr Ser
            260                 265                 270

ttc cgg agg ctt gac ccc aag cac gtg cct gcc tcg tca ggc tac aac   864
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Lys His Val Pro Ala Ser Ser Gly Tyr Asn
        275                 280                 285

ttc agg ttt gcc aaa tac tac aag atc aat ggc acc acc acc cgc acg   912
Phe Arg Phe Ala Lys Tyr Tyr Lys Ile Asn Gly Thr Thr Thr Arg Thr
    290                 295                 300

ctc atc aag gcc tac ggg atc cgc att gac gtc att gtg cat gga cag   960
Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Ile Asp Val Ile Val His Gly Gln
305                 310                 315                 320

gcc ggg aag ttc agc ctg att ccc acc att att aat ctg gcc aca gct  1008
Ala Gly Lys Phe Ser Leu Ile Pro Thr Ile Ile Asn Leu Ala Thr Ala
                325                 330                 335

ctg act tcc gtc ggg gtg ggc tcc ttc ctg tgc gac tgg atc ttg cta  1056
Leu Thr Ser Val Gly Val Gly Ser Phe Leu Cys Asp Trp Ile Leu Leu
            340                 345                 350

aca ttc atg aac aaa aac aag gtc tac agc cat aag aaa ttt gac aag  1104
Thr Phe Met Asn Lys Asn Lys Val Tyr Ser His Lys Lys Phe Asp Lys
        355                 360                 365

gtg tgt acg ccg agc cac ccc tca ggt agc tgg cct gtg acc ctt gcc  1152
Val Cys Thr Pro Ser His Pro Ser Gly Ser Trp Pro Val Thr Leu Ala
    370                 375                 380

cgt gta ttg ggc cag gcc cct ccc gaa ccc ggc cac cgc tcc gag gac  1200
Arg Val Leu Gly Gln Ala Pro Pro Glu Pro Gly His Arg Ser Glu Asp
385                 390                 395                 400

cag cac ccc agc cct cca tca ggc cag gag ggc caa caa ggg gca gaa  1248
Gln His Pro Ser Pro Pro Ser Gly Gln Glu Gly Gln Gln Gly Ala Glu
                405                 410                 415

tgt ggc cca gcc ttc ccg ccc ctg cgg cct tgc ccc atc tct gcc cct  1296
Cys Gly Pro Ala Phe Pro Pro Leu Arg Pro Cys Pro Ile Ser Ala Pro
            420                 425                 430

tct gag cag atg gtg gac act cct gcc tcc gag cct gcc caa gcc tcc  1344
Ser Glu Gln Met Val Asp Thr Pro Ala Ser Glu Pro Ala Gln Ala Ser
        435                 440                 445
```

```
aca ccc aca gac ccc aaa ggt ttg gct caa ctc tga gctccttaa          1389
Thr Pro Thr Asp Pro Lys Gly Leu Ala Gln Leu  *
    450                 455


<210> 11
<211> 459
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 11
Met Val Arg Arg Leu Ala Arg Gly Cys Trp Ser Ala Leu Trp Asp Tyr
 1               5                  10                  15
Glu Thr Pro Lys Val Ile Val Val Arg Asn Arg Arg Leu Gly Val Leu
            20                  25                  30
Tyr Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Leu Tyr Phe Val Trp Tyr Val
        35                  40                  45
Phe Ile Val Gln Lys Ser Tyr Gln Glu Ser Glu Thr Gly Pro Glu Ser
    50                  55                  60
Ser Ile Ile Thr Lys Val Lys Gly Ile Thr Thr Ser Glu His Lys Val
65                  70                  75                  80
Trp Asp Val Glu Glu Tyr Val Lys Pro Pro Glu Gly Gly Ser Val Phe
                85                  90                  95
Ser Ile Ile Thr Arg Val Glu Ala Thr His Ser Gln Thr Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Cys Pro Glu Ser Ile Arg Val His Asn Ala Thr Cys Leu Ser Asp Ala
        115                 120                 125
Asp Cys Val Ala Gly Glu Leu Asp Met Leu Gly Asn Gly Leu Arg Thr
    130                 135                 140
Gly Arg Cys Val Pro Tyr Tyr Gln Gly Pro Ser Lys Thr Cys Glu Val
145                 150                 155                 160
Phe Gly Trp Cys Pro Val Glu Asp Gly Ala Ser Val Ser Gln Phe Leu
                165                 170                 175
Gly Thr Met Ala Pro Asn Phe Thr Ile Leu Ile Lys Asn Ser Ile His
            180                 185                 190
Tyr Pro Lys Phe His Phe Ser Lys Gly Asn Ile Ala Asp Arg Thr Asp
        195                 200                 205
Gly Tyr Leu Lys Arg Cys Thr Phe His Glu Ala Ser Asp Leu Tyr Cys
    210                 215                 220
Pro Ile Phe Lys Leu Gly Phe Ile Val Glu Lys Ala Gly Glu Ser Phe
225                 230                 235                 240
Thr Glu Leu Ala His Lys Gly Gly Val Ile Gly Val Ile Ile Asn Trp
                245                 250                 255
Asp Cys Asp Leu Asp Leu Pro Ala Ser Glu Cys Asn Pro Lys Tyr Ser
            260                 265                 270
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Lys His Val Pro Ala Ser Ser Gly Tyr Asn
        275                 280                 285
Phe Arg Phe Ala Lys Tyr Tyr Lys Ile Asn Gly Thr Thr Thr Arg Thr
    290                 295                 300
Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Ile Asp Val Ile Val His Gly Gln
305                 310                 315                 320
Ala Gly Lys Phe Ser Leu Ile Pro Thr Ile Ile Asn Leu Ala Thr Ala
                325                 330                 335
Leu Thr Ser Val Gly Val Gly Ser Phe Leu Cys Asp Trp Ile Leu Leu
            340                 345                 350
Thr Phe Met Asn Lys Asn Lys Val Tyr Ser His Lys Lys Phe Asp Lys
        355                 360                 365
Val Cys Thr Pro Ser His Pro Ser Gly Ser Trp Pro Val Thr Leu Ala
    370                 375                 380
Arg Val Leu Gly Gln Ala Pro Pro Glu Pro Gly His Arg Ser Glu Asp
385                 390                 395                 400
Gln His Pro Ser Pro Pro Ser Gly Gln Glu Gly Gln Gln Gly Ala Glu
                405                 410                 415
Cys Gly Pro Ala Phe Pro Pro Leu Arg Pro Cys Pro Ile Ser Ala Pro
            420                 425                 430
Ser Glu Gln Met Val Asp Thr Pro Ala Ser Glu Pro Ala Gln Ala Ser
        435                 440                 445
Thr Pro Thr Asp Pro Lys Gly Leu Ala Gln Leu
    450                 455
```

<210> 12
<211> 1380
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1380)

<400> 12

```
atg gtc cgg cgc ctg gcc cgg ggc tgc tgg tcc gcc ctc tgg gac tac   48
Met Val Arg Arg Leu Ala Arg Gly Cys Trp Ser Ala Leu Trp Asp Tyr
 1               5                  10                  15

gag acg ccc aag gtg atc gtg gtg agg aac cgg cgc ctg ggg gtc ctg   96
Glu Thr Pro Lys Val Ile Val Val Arg Asn Arg Arg Leu Gly Val Leu
            20                  25                  30

tac cgc gcc gtg cag ctg ctc atc ctg ctc tac ttc gtg tgg tac gta  144
Tyr Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Leu Tyr Phe Val Trp Tyr Val
        35                  40                  45

ttc atc gtg cag aaa agc tac cag gag agc gag acg ggc ccc gag agc  192
Phe Ile Val Gln Lys Ser Tyr Gln Glu Ser Glu Thr Gly Pro Glu Ser
    50                  55                  60

tcc atc atc acc aag gtc aag ggg atc acc acg tcc gag cac aaa gtg  240
Ser Ile Ile Thr Lys Val Lys Gly Ile Thr Thr Ser Glu His Lys Val
65                  70                  75                  80

tgg gac gtg gag gag tac gtg aag ccc ccc gag ggg ggc agc gtg ttc  288
Trp Asp Val Glu Glu Tyr Val Lys Pro Pro Glu Gly Gly Ser Val Phe
                85                  90                  95

agc atc atc acc agg gtc gag gcc acc cac tcc cag acc cag gga acc  336
Ser Ile Ile Thr Arg Val Glu Ala Thr His Ser Gln Thr Gln Gly Thr
            100                 105                 110

tgc ccc gag agc ata agg gtc cac aac gcc acc tgc ctc tcc gac gcc  384
Cys Pro Glu Ser Ile Arg Val His Asn Ala Thr Cys Leu Ser Asp Ala
        115                 120                 125

gac tgc gtg gct ggg gag ctg gac atg ctg gga aac ggc ctg agg acc  432
Asp Cys Val Ala Gly Glu Leu Asp Met Leu Gly Asn Gly Leu Arg Thr
    130                 135                 140

ggg cgc tgt gtg ccc tat tac cag ggg ccc tcc aag acc tgc gag gtg  480
Gly Arg Cys Val Pro Tyr Tyr Gln Gly Pro Ser Lys Thr Cys Glu Val
145                 150                 155                 160

ttc ggc tgg tgc ccg gtg gaa gat ggg gcc tct gtc agc caa ttt ctg  528
Phe Gly Trp Cys Pro Val Glu Asp Gly Ala Ser Val Ser Gln Phe Leu
                165                 170                 175

ggt acg atg gcc cca aat ttc acc atc ctc atc aag aac agc atc cac  576
Gly Thr Met Ala Pro Asn Phe Thr Ile Leu Ile Lys Asn Ser Ile His
            180                 185                 190

tac ccc aaa ttc cac ttc tcc aag ggc aac atc gcc gac cgc aca gac  624
Tyr Pro Lys Phe His Phe Ser Lys Gly Asn Ile Ala Asp Arg Thr Asp
        195                 200                 205

ggg tac ctg aag cgc tgc acg ttc cac gag gcc tcc gac ctc tac tgc  672
Gly Tyr Leu Lys Arg Cys Thr Phe His Glu Ala Ser Asp Leu Tyr Cys
    210                 215                 220

ccc atc ttc aag ctg ggc ttt atc gtg gag aag gct ggg gag agc ttc  720
```

```
Pro Ile Phe Lys Leu Gly Phe Ile Val Glu Lys Ala Gly Glu Ser Phe
225                 230                 235                 240

aca gag ctc gca cac aag ggt ggt gtc atc ggg gtc att atc aac tgg   768
Thr Glu Leu Ala His Lys Gly Gly Val Ile Gly Val Ile Ile Asn Trp
                245                 250                 255

gac tgt gac ctg gac ctg cct gca tcg gag tgc aac ccc aag tac tcc   816
Asp Cys Asp Leu Asp Leu Pro Ala Ser Glu Cys Asn Pro Lys Tyr Ser
            260                 265                 270

ttc cgg agg ctt gac ccc aag cac gtg cct gcc tcg tca ggc tac aac   864
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Lys His Val Pro Ala Ser Ser Gly Tyr Asn
        275                 280                 285

ttc agg ttt gcc aaa tac tac aag atc aat ggc acc acc acc cgc acg   912
Phe Arg Phe Ala Lys Tyr Tyr Lys Ile Asn Gly Thr Thr Thr Arg Thr
    290                 295                 300

ctc atc aag gcc tac ggg atc cgc att gac gtc att gtg cat gga cag   960
Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Ile Asp Val Ile Val His Gly Gln
305                 310                 315                 320

gcc ggg aag ttc agc ctg att ccc acc att att aat ctg gcc aca gct  1008
Ala Gly Lys Phe Ser Leu Ile Pro Thr Ile Ile Asn Leu Ala Thr Ala
                325                 330                 335

ctg act tcc gtc ggg gtg ggc tcc ttc ctg tgc gac tgg atc ttg cta  1056
Leu Thr Ser Val Gly Val Gly Ser Phe Leu Cys Asp Trp Ile Leu Leu
            340                 345                 350

aca ttc atg aac aaa aac aag gtc tac agc cat aag aaa ttt gac aag  1104
Thr Phe Met Asn Lys Asn Lys Val Tyr Ser His Lys Lys Phe Asp Lys
        355                 360                 365

gtg tgt acg ccg agc cac ccc tca ggt agc tgg cct gtg acc ctt gcc  1152
Val Cys Thr Pro Ser His Pro Ser Gly Ser Trp Pro Val Thr Leu Ala
    370                 375                 380

cgt gta ttg ggc cag gcc cct ccc gaa ccc ggc cac cgc tcc gag gac  1200
Arg Val Leu Gly Gln Ala Pro Pro Glu Pro Gly His Arg Ser Glu Asp
385                 390                 395                 400

cag cac ccc agc cct cca tca ggc cag gag ggc caa caa ggg gca gaa  1248
Gln His Pro Ser Pro Pro Ser Gly Gln Glu Gly Gln Gln Gly Ala Glu
                405                 410                 415

tgt ggc cca gcc ttc ccg ccc ctg cgg cct tgc ccc atc tct gcc cct  1296
Cys Gly Pro Ala Phe Pro Pro Leu Arg Pro Cys Pro Ile Ser Ala Pro
            420                 425                 430

tct gag cag atg gtg gac act cct gcc tcc gag cct gcc caa gcc tcc  1344
Ser Glu Gln Met Val Asp Thr Pro Ala Ser Glu Pro Ala Gln Ala Ser
        435                 440                 445

aca ccc aca gac ccc aaa ggt ttg gct caa ctc tga                  1380
Thr Pro Thr Asp Pro Lys Gly Leu Ala Gln Leu  *
    450                 455
```

<210> 13
<211> 2940
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (334)...(2043)

<400> 13
ccacgcgtcc gcccacgcgt ccggctgcca cgccgcgtct caggctggcc gggctgagcc 60
ggggaagagg gagcaaaggc ggcgcagggc ctgcgcttag gcagcgggag gcagctcggc 120
gcgggcctga cctccccaga gcgccccgct gcggccgagc agatccggcc cagccgtccg 180
gcagccagtc ccggaccaga cactggaccg tccccggggg gcgctgaact ccctcgcagc 240
atccgagccg gcgggccggt ggtgcgccct gggcgcgcga ggtggtgagg ccccaggagc 300
ccggcgcgcc gggacacgcg ggccggcttg gcg atg cac acc ctc act ggc ttc 354
Met His Thr Leu Thr Gly Phe
1 5

tct ctg gtc agc ctg ctc agc ttc ggc tac ctg tcc tgg gac tgg gcc 402
Ser Leu Val Ser Leu Leu Ser Phe Gly Tyr Leu Ser Trp Asp Trp Ala
10 15 20

aag ccg agc ttc gtg gcc gac ggg ccc ggg gag gct ggc gag cag ccc 450
Lys Pro Ser Phe Val Ala Asp Gly Pro Gly Glu Ala Gly Glu Gln Pro
25 30 35

tcg gcc gct ccg ccc cag cct ccc cac atc atc ttc atc ctc acg gac 498
Ser Ala Ala Pro Pro Gln Pro Pro His Ile Ile Phe Ile Leu Thr Asp
40 45 50 55

gac caa ggc tac cac gac gtg ggc tac cat ggt tca gat atc gag acc 546
Asp Gln Gly Tyr His Asp Val Gly Tyr His Gly Ser Asp Ile Glu Thr
60 65 70

cct acg ctg gac agg ctg gcg gcc aag ggg gtc aag ttg gag aat tat 594
Pro Thr Leu Asp Arg Leu Ala Ala Lys Gly Val Lys Leu Glu Asn Tyr
75 80 85

tac atc cag ccc atc tgc acg cct tcg cgg agc cag ctc ctc act ggc 642
Tyr Ile Gln Pro Ile Cys Thr Pro Ser Arg Ser Gln Leu Leu Thr Gly
90 95 100

agg tac cag atc cac aca gga ctc cag cat tcc atc atc cgc cca cag 690
Arg Tyr Gln Ile His Thr Gly Leu Gln His Ser Ile Ile Arg Pro Gln
105 110 115

cag ccc aac tgc ctg ccc ctg gac cag gtg aca ctg cca cag aag ctg 738
Gln Pro Asn Cys Leu Pro Leu Asp Gln Val Thr Leu Pro Gln Lys Leu
120 125 130 135

cag gag gca ggt tat tcc acc cat atg gtg ggc aag tgg cac ctg ggc 786
Gln Glu Ala Gly Tyr Ser Thr His Met Val Gly Lys Trp His Leu Gly
140 145 150

ttc tac cgg aag gag tgt ctg ccc acc cgt cgg ggc ttc gac acc ttc 834
Phe Tyr Arg Lys Glu Cys Leu Pro Thr Arg Arg Gly Phe Asp Thr Phe
155 160 165

ctg ggc tcg ctc acg ggc aat gtg gac tat tac acc tat gac aac tgt 882
Leu Gly Ser Leu Thr Gly Asn Val Asp Tyr Tyr Thr Tyr Asp Asn Cys
170 175 180

gat ggc cca ggc gtg tgc ggc ttc gac ctg cac gag ggt gag aat gtg 930
Asp Gly Pro Gly Val Cys Gly Phe Asp Leu His Glu Gly Glu Asn Val
185 190 195

gcc tgg ggg ctc agc ggc cag tac tcc act atg ctt tac gcc cag cgc 978
Ala Trp Gly Leu Ser Gly Gln Tyr Ser Thr Met Leu Tyr Ala Gln Arg
200 205 210 215

gcc agc cat atc ctg gcc agc cac agc cct cag cgt ccc ctc ttc ctc 1026
Ala Ser His Ile Leu Ala Ser His Ser Pro Gln Arg Pro Leu Phe Leu
220 225 230

tat gtg gcc ttc cag gca gta cac aca ccc ctg cag tcc cct cgt gag 1074
Tyr Val Ala Phe Gln Ala Val His Thr Pro Leu Gln Ser Pro Arg Glu
235 240 245

```
tac ctg tac cgc tac cgc acc atg ggc aat gtg gcc cgg cgg aag tac   1122
Tyr Leu Tyr Arg Tyr Arg Thr Met Gly Asn Val Ala Arg Arg Lys Tyr
        250                 255                 260

gcg gcc atg gtg acc tgc atg gat gag gct gtg cgc aac atc acc tgg   1170
Ala Ala Met Val Thr Cys Met Asp Glu Ala Val Arg Asn Ile Thr Trp
    265                 270                 275

gcc ctc aag cgc tac ggt ttc tac aac aac agt gtc atc atc ttc tcc   1218
Ala Leu Lys Arg Tyr Gly Phe Tyr Asn Asn Ser Val Ile Ile Phe Ser
280                 285                 290                 295

agt gac aat ggt ggc cag act ttc tcg ggg ggc agc aac tgg ccg ctc   1266
Ser Asp Asn Gly Gly Gln Thr Phe Ser Gly Gly Ser Asn Trp Pro Leu
                300                 305                 310

cga gga cgc aag ggc act tat tgg gaa ggt ggc gtg cgg ggc cta ggc   1314
Arg Gly Arg Lys Gly Thr Tyr Trp Glu Gly Gly Val Arg Gly Leu Gly
            315                 320                 325

ttt gtc cac agt ccc ctg ctc aag cga aag caa cgg aca agc cgg gca   1362
Phe Val His Ser Pro Leu Leu Lys Arg Lys Gln Arg Thr Ser Arg Ala
        330                 335                 340

ctg atg cac atc act gac tgg tac ccg acc ctg gtg ggt ctg gca ggt   1410
Leu Met His Ile Thr Asp Trp Tyr Pro Thr Leu Val Gly Leu Ala Gly
    345                 350                 355

ggt acc acc tca gca gcc gat ggg cta gat ggc tac gac gtg tgg ccg   1458
Gly Thr Thr Ser Ala Ala Asp Gly Leu Asp Gly Tyr Asp Val Trp Pro
360                 365                 370                 375

gcc atc agc gag ggc cgg gcc tca cca cgc acg gag atc ctg cac aac   1506
Ala Ile Ser Glu Gly Arg Ala Ser Pro Arg Thr Glu Ile Leu His Asn
                380                 385                 390

att gac cca ctc tac aac cat gcc cag cat ggc tcc ctg gag ggc ggc   1554
Ile Asp Pro Leu Tyr Asn His Ala Gln His Gly Ser Leu Glu Gly Gly
            395                 400                 405

ttt ggc atc tgg aac acc gcc gtg cag gct gcc atc cgc gtg ggt gag   1602
Phe Gly Ile Trp Asn Thr Ala Val Gln Ala Ala Ile Arg Val Gly Glu
        410                 415                 420

tgg aag ctg ctg aca gga gac ccc ggc tat ggc gat tgg atc cca ccg   1650
Trp Lys Leu Leu Thr Gly Asp Pro Gly Tyr Gly Asp Trp Ile Pro Pro
    425                 430                 435

cag aca ctg gcc acc ttc ccg ggt agc tgg tgg aac ctg gaa cga atg   1698
Gln Thr Leu Ala Thr Phe Pro Gly Ser Trp Trp Asn Leu Glu Arg Met
440                 445                 450                 455

gcc agt gtc cgc cag gcc gtg tgg ctc ttc aac atc agt gct gac cct   1746
Ala Ser Val Arg Gln Ala Val Trp Leu Phe Asn Ile Ser Ala Asp Pro
                460                 465                 470

tat gaa cgg gag gac ctg gct ggc cag cgg cct gat gtg gtc cgc acc   1794
Tyr Glu Arg Glu Asp Leu Ala Gly Gln Arg Pro Asp Val Val Arg Thr
            475                 480                 485

ctg ctg gct cgc ctg gcc gaa tat aac cgc aca gcc atc ccg gta cgc   1842
Leu Leu Ala Arg Leu Ala Glu Tyr Asn Arg Thr Ala Ile Pro Val Arg
        490                 495                 500

tac cca gct gag aac ccc cgg gct cat cct gac ttt aat ggg ggt gct   1890
Tyr Pro Ala Glu Asn Pro Arg Ala His Pro Asp Phe Asn Gly Gly Ala
    505                 510                 515
```

```
tgg ggg ccc tgg gcc agt gat gag gaa gag gag gaa gag gaa ggg agg   1938
Trp Gly Pro Trp Ala Ser Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Gly Arg
520                 525                 530                 535

gct cga agc ttc tcc cgg ggt cgt cgc aag aaa aaa tgc aag att tgc   1986
Ala Arg Ser Phe Ser Arg Gly Arg Arg Lys Lys Lys Cys Lys Ile Cys
                540                 545                 550

aag ctt cga tcc ttt ttc cgt aaa ctc aac acc agg cta atg tcc caa   2034
Lys Leu Arg Ser Phe Phe Arg Lys Leu Asn Thr Arg Leu Met Ser Gln
            555                 560                 565

cgg atc tga tggtggggag ggagaaaact gtcctttaga ggatcttccc           2083
Arg Ile  *
```

```
cactccggct tggccctgct gtttctcagg gagaagcctg tcacatctcc atctacaggg 2143
agttggaggg tgtagagtcc cttggttgaa cagggtaggg agcctggata ggagtgggtg 2203
ggaataaacc agactgggat gcctgtgtct cagtcctgcc tcctcacgga cttgctctgt 2263
gacctcaggt gacccacatg agcttttagc ctcagtttcc tcatctgtaa aatgagctct 2323
aatgactttg tgactctttg gtgtggccct ggagcctggg gccacggtgg agttcctggc 2383
cggccttgcc acttgacaac tcctttaagg cttccccctt aacacgggat ccctgtggtg 2443
gtgtttggga gttgcctgga ggcaactcca agcctggccc ccagctgaag catggcaatc 2503
tggctgctct ctacagggac ccccaagcgc tgtgggtgga gggcaggggt cgggggggtt 2563
gaccttcttg ggtcttcaca tggcctaggc cagtcctccg gtcagactgg tgtcaggcac 2623
cgtggtgcaa aattcctctt ctggcccctc cagtacccag agaaactggc tgggccatta 2683
actgctgcag caccaagggt ggtagaaaga gctgtgaaga gcccccaaac cagtaccagg 2743
acacctgggt tctcctgtga cctggggcac agttcttgcc ctctaggcct tgatttcccc 2803
acctgcaagt ggggatgcca gccctggctc tgcctccttc atgaggctct ggaagactgg 2863
ccaaggttgt ggaggagctt gtgaacttga ttaaagtgtc gtaacatgga aaaaaaaaaa 2923
aaaaaaaaaa agggcgg                                               2940
```

<210> 14
<211> 569
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 14

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

```
                245                 250                 255
Asn Val Ala Arg Arg Lys Tyr Ala Ala Met Val Thr Cys Met Asp Glu
            260                 265                 270
Ala Val Arg Asn Ile Thr Trp Ala Leu Lys Arg Tyr Gly Phe Tyr Asn
        275                 280                 285
Asn Ser Val Ile Ile Phe Ser Ser Asp Asn Gly Gly Gln Thr Phe Ser
    290                 295                 300
Gly Gly Ser Asn Trp Pro Leu Arg Gly Arg Lys Gly Thr Tyr Trp Glu
305                 310                 315                 320
Gly Gly Val Arg Gly Leu Gly Phe Val His Ser Pro Leu Leu Lys Arg
                325                 330                 335
Lys Gln Arg Thr Ser Arg Ala Leu Met His Ile Thr Asp Trp Tyr Pro
            340                 345                 350
Thr Leu Val Gly Leu Ala Gly Gly Thr Thr Ser Ala Ala Asp Gly Leu
        355                 360                 365
Asp Gly Tyr Asp Val Trp Pro Ala Ile Ser Glu Gly Arg Ala Ser Pro
    370                 375                 380
Arg Thr Glu Ile Leu His Asn Ile Asp Pro Leu Tyr Asn His Ala Gln
385                 390                 395                 400
His Gly Ser Leu Glu Gly Gly Phe Gly Ile Trp Asn Thr Ala Val Gln
                405                 410                 415
Ala Ala Ile Arg Val Gly Glu Trp Lys Leu Leu Thr Gly Asp Pro Gly
            420                 425                 430
Tyr Gly Asp Trp Ile Pro Pro Gln Thr Leu Ala Thr Phe Pro Gly Ser
        435                 440                 445
Trp Trp Asn Leu Glu Arg Met Ala Ser Val Arg Gln Ala Val Trp Leu
    450                 455                 460
Phe Asn Ile Ser Ala Asp Pro Tyr Glu Arg Glu Asp Leu Ala Gly Gln
465                 470                 475                 480
Arg Pro Asp Val Val Arg Thr Leu Leu Ala Arg Leu Ala Glu Tyr Asn
                485                 490                 495
Arg Thr Ala Ile Pro Val Arg Tyr Pro Ala Glu Asn Pro Arg Ala His
            500                 505                 510
Pro Asp Phe Asn Gly Gly Ala Trp Gly Pro Trp Ala Ser Asp Glu Glu
        515                 520                 525
Glu Glu Glu Glu Glu Gly Arg Ala Arg Ser Phe Ser Arg Gly Arg Arg
    530                 535                 540
Lys Lys Lys Cys Lys Ile Cys Lys Leu Arg Ser Phe Phe Arg Lys Leu
545                 550                 555                 560
Asn Thr Arg Leu Met Ser Gln Arg Ile
                565
```

<210> 15
<211> 1710
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1710)

<400> 15

```
atg cac acc ctc act ggc ttc tct ctg gtc agc ctg ctc agc ttc ggc   48
Met His Thr Leu Thr Gly Phe Ser Leu Val Ser Leu Leu Ser Phe Gly
 1               5                  10                  15

tac ctg tcc tgg gac tgg gcc aag ccg agc ttc gtg gcc gac ggg ccc   96
Tyr Leu Ser Trp Asp Trp Ala Lys Pro Ser Phe Val Ala Asp Gly Pro
            20                  25                  30

ggg gag gct ggc gag cag ccc tcg gcc gct ccg ccc cag cct ccc cac  144
Gly Glu Ala Gly Glu Gln Pro Ser Ala Ala Pro Pro Gln Pro Pro His
        35                  40                  45

atc atc ttc atc ctc acg gac gac caa ggc tac cac gac gtg ggc tac  192
Ile Ile Phe Ile Leu Thr Asp Asp Gln Gly Tyr His Asp Val Gly Tyr
    50                  55                  60
```

```
cat ggt tca gat atc gag acc cct acg ctg gac agg ctg gcg gcc aag   240
His Gly Ser Asp Ile Glu Thr Pro Thr Leu Asp Arg Leu Ala Ala Lys
 65                  70                  75                  80

ggg gtc aag ttg gag aat tat tac atc cag ccc atc tgc acg cct tcg   288
Gly Val Lys Leu Glu Asn Tyr Tyr Ile Gln Pro Ile Cys Thr Pro Ser
                85                  90                  95

cgg agc cag ctc ctc act ggc agg tac cag atc cac aca gga ctc cag   336
Arg Ser Gln Leu Leu Thr Gly Arg Tyr Gln Ile His Thr Gly Leu Gln
            100                 105                 110

cat tcc atc atc cgc cca cag cag ccc aac tgc ctg ccc ctg gac cag   384
His Ser Ile Ile Arg Pro Gln Gln Pro Asn Cys Leu Pro Leu Asp Gln
        115                 120                 125

gtg aca ctg cca cag aag ctg cag gag gca ggt tat tcc acc cat atg   432
Val Thr Leu Pro Gln Lys Leu Gln Glu Ala Gly Tyr Ser Thr His Met
    130                 135                 140

gtg ggc aag tgg cac ctg ggc ttc tac cgg aag gag tgt ctg ccc acc   480
Val Gly Lys Trp His Leu Gly Phe Tyr Arg Lys Glu Cys Leu Pro Thr
145                 150                 155                 160

cgt cgg ggc ttc gac acc ttc ctg ggc tcg ctc acg ggc aat gtg gac   528
Arg Arg Gly Phe Asp Thr Phe Leu Gly Ser Leu Thr Gly Asn Val Asp
                165                 170                 175

tat tac acc tat gac aac tgt gat ggc cca ggc gtg tgc ggc ttc gac   576
Tyr Tyr Thr Tyr Asp Asn Cys Asp Gly Pro Gly Val Cys Gly Phe Asp
            180                 185                 190

ctg cac gag ggt gag aat gtg gcc tgg ggg ctc agc ggc cag tac tcc   624
Leu His Glu Gly Glu Asn Val Ala Trp Gly Leu Ser Gly Gln Tyr Ser
        195                 200                 205

act atg ctt tac gcc cag cgc gcc agc cat atc ctg gcc agc cac agc   672
Thr Met Leu Tyr Ala Gln Arg Ala Ser His Ile Leu Ala Ser His Ser
    210                 215                 220

cct cag cgt ccc ctc ttc ctc tat gtg gcc ttc cag gca gta cac aca   720
Pro Gln Arg Pro Leu Phe Leu Tyr Val Ala Phe Gln Ala Val His Thr
225                 230                 235                 240

ccc ctg cag tcc cct cgt gag tac ctg tac cgc tac cgc acc atg ggc   768
Pro Leu Gln Ser Pro Arg Glu Tyr Leu Tyr Arg Tyr Arg Thr Met Gly
                245                 250                 255

aat gtg gcc cgg cgg aag tac gcg gcc atg gtg acc tgc atg gat gag   816
Asn Val Ala Arg Arg Lys Tyr Ala Ala Met Val Thr Cys Met Asp Glu
            260                 265                 270

gct gtg cgc aac atc acc tgg gcc ctc aag cgc tac ggt ttc tac aac   864
Ala Val Arg Asn Ile Thr Trp Ala Leu Lys Arg Tyr Gly Phe Tyr Asn
        275                 280                 285

aac agt gtc atc atc ttc tcc agt gac aat ggt ggc cag act ttc tcg   912
Asn Ser Val Ile Ile Phe Ser Ser Asp Asn Gly Gly Gln Thr Phe Ser
    290                 295                 300

ggg ggc agc aac tgg ccg ctc cga gga cgc aag ggc act tat tgg gaa   960
Gly Gly Ser Asn Trp Pro Leu Arg Gly Arg Lys Gly Thr Tyr Trp Glu
305                 310                 315                 320

ggt ggc gtg cgg ggc cta ggc ttt gtc cac agt ccc ctg ctc aag cga   1008
Gly Gly Val Arg Gly Leu Gly Phe Val His Ser Pro Leu Leu Lys Arg
                325                 330                 335

aag caa cgg aca agc cgg gca ctg atg cac atc act gac tgg tac ccg   1056
```

```
Lys Gln Arg Thr Ser Arg Ala Leu Met His Ile Thr Asp Trp Tyr Pro
            340                 345                 350

acc ctg gtg ggt ctg gca ggt ggt acc acc tca gca gcc gat ggg cta   1104
Thr Leu Val Gly Leu Ala Gly Gly Thr Thr Ser Ala Ala Asp Gly Leu
        355                 360                 365

gat ggc tac gac gtg tgg ccg gcc atc agc gag ggc cgg gcc tca cca   1152
Asp Gly Tyr Asp Val Trp Pro Ala Ile Ser Glu Gly Arg Ala Ser Pro
    370                 375                 380

cgc acg gag atc ctg cac aac att gac cca ctc tac aac cat gcc cag   1200
Arg Thr Glu Ile Leu His Asn Ile Asp Pro Leu Tyr Asn His Ala Gln
385                 390                 395                 400

cat ggc tcc ctg gag ggc ggc ttt ggc atc tgg aac acc gcc gtg cag   1248
His Gly Ser Leu Glu Gly Gly Phe Gly Ile Trp Asn Thr Ala Val Gln
                405                 410                 415

gct gcc atc cgc gtg ggt gag tgg aag ctg ctg aca gga gac ccc ggc   1296
Ala Ala Ile Arg Val Gly Glu Trp Lys Leu Leu Thr Gly Asp Pro Gly
            420                 425                 430

tat ggc gat tgg atc cca ccg cag aca ctg gcc acc ttc ccg ggt agc   1344
Tyr Gly Asp Trp Ile Pro Pro Gln Thr Leu Ala Thr Phe Pro Gly Ser
        435                 440                 445

tgg tgg aac ctg gaa cga atg gcc agt gtc cgc cag gcc gtg tgg ctc   1392
Trp Trp Asn Leu Glu Arg Met Ala Ser Val Arg Gln Ala Val Trp Leu
    450                 455                 460

ttc aac atc agt gct gac cct tat gaa cgg gag gac ctg gct ggc cag   1440
Phe Asn Ile Ser Ala Asp Pro Tyr Glu Arg Glu Asp Leu Ala Gly Gln
465                 470                 475                 480

cgg cct gat gtg gtc cgc acc ctg ctg gct cgc ctg gcc gaa tat aac   1488
Arg Pro Asp Val Val Arg Thr Leu Leu Ala Arg Leu Ala Glu Tyr Asn
                485                 490                 495

cgc aca gcc atc ccg gta cgc tac cca gct gag aac ccc cgg gct cat   1536
Arg Thr Ala Ile Pro Val Arg Tyr Pro Ala Glu Asn Pro Arg Ala His
            500                 505                 510

cct gac ttt aat ggg ggt gct tgg ggg ccc tgg gcc agt gat gag gaa   1584
Pro Asp Phe Asn Gly Gly Ala Trp Gly Pro Trp Ala Ser Asp Glu Glu
        515                 520                 525

gag gag gaa gag gaa ggg agg gct cga agc ttc tcc cgg ggt cgt cgc   1632
Glu Glu Glu Glu Glu Gly Arg Ala Arg Ser Phe Ser Arg Gly Arg Arg
    530                 535                 540

aag aaa aaa tgc aag att tgc aag ctt cga tcc ttt ttc cgt aaa ctc   1680
Lys Lys Lys Cys Lys Ile Cys Lys Leu Arg Ser Phe Phe Arg Lys Leu
545                 550                 555                 560

aac acc agg cta atg tcc caa cgg atc tga                           1710
Asn Thr Arg Leu Met Ser Gln Arg Ile  *
                565
```

<210> 16
<211> 3232
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (128)...(2746)

<221> misc_feature
<222> (1)...(3232)
<223> n = A,T,C or G

<400> 16

```
gagtgcggaa ccgccgcctc ggccatgcgg ctcccggccg gggggcctgg gctggggccc 60
gcgccgcccc ccgcgctccg cccccgctga gcctgagccc gacccggggc gcctcccgcc 120
aggcacc atg gtg cag aag tcg cgc aac ggc ggc gta tac ccc ggc ccg   169
        Met Val Gln Lys Ser Arg Asn Gly Gly Val Tyr Pro Gly Pro
         1               5                  10

agc ggg gag aag aag ctg aag gtg ggc ttc gtg ggg ctg gac ccc ggc   217
Ser Gly Glu Lys Lys Leu Lys Val Gly Phe Val Gly Leu Asp Pro Gly
 15                  20                  25                  30

gcg ccc gac tcc acc cgg gac ggg gcg ctg ctg atc gcc ggc tcc gag   265
Ala Pro Asp Ser Thr Arg Asp Gly Ala Leu Leu Ile Ala Gly Ser Glu
                 35                  40                  45

gcc ccc aag cgc ggc agc atc ctc agc aaa cct cgc gcg ggc ggc gcg   313
Ala Pro Lys Arg Gly Ser Ile Leu Ser Lys Pro Arg Ala Gly Gly Ala
             50                  55                  60

ggc gcc ggg aag ccc ccc aag cgc aac gcc ttc tac cgc aag ctg cag   361
Gly Ala Gly Lys Pro Pro Lys Arg Asn Ala Phe Tyr Arg Lys Leu Gln
         65                  70                  75

aat ttc ctc tac aac gtg ctg gag cgg ccg cgc ggc tgg gcg ttc atc   409
Asn Phe Leu Tyr Asn Val Leu Glu Arg Pro Arg Gly Trp Ala Phe Ile
     80                  85                  90

tac cac gcc tac gtg ttc ctc ctg gtt ttc tcc tgc ctc gtg ctg tct   457
Tyr His Ala Tyr Val Phe Leu Leu Val Phe Ser Cys Leu Val Leu Ser
 95                 100                 105                 110

gtg ttt tcc acc atc aag gag tat gag aag agc tcg gag ggg gcc ctc   505
Val Phe Ser Thr Ile Lys Glu Tyr Glu Lys Ser Ser Glu Gly Ala Leu
                115                 120                 125

tac atc ctg gaa atc gtg act atc gtg gtg ttt ggc gtg gag tac ttc   553
Tyr Ile Leu Glu Ile Val Thr Ile Val Val Phe Gly Val Glu Tyr Phe
            130                 135                 140

gtg cgg atc tgg gcc gca ggc tgc tgc tgc cgg tac cgt ggc tgg agg   601
Val Arg Ile Trp Ala Ala Gly Cys Cys Cys Arg Tyr Arg Gly Trp Arg
        145                 150                 155

ggg cgg ctc aag ttt gcc cgg aaa ccg ttc tgt gtg att gac atc atg   649
Gly Arg Leu Lys Phe Ala Arg Lys Pro Phe Cys Val Ile Asp Ile Met
    160                 165                 170

gtg ctc atc gcc tcc att gcg gtg ctg gcc gcc ggc tcc cag ggc aac   697
Val Leu Ile Ala Ser Ile Ala Val Leu Ala Ala Gly Ser Gln Gly Asn
175                 180                 185                 190

gtc ttt gcc aca tct gcg ctc cgg agc ctg cgc ttc ctg cag att ctg   745
Val Phe Ala Thr Ser Ala Leu Arg Ser Leu Arg Phe Leu Gln Ile Leu
                195                 200                 205

cgg atg atc cgc atg gac cgg cgg gga ggc acc tgg aag ctg ctg ggc   793
Arg Met Ile Arg Met Asp Arg Arg Gly Gly Thr Trp Lys Leu Leu Gly
            210                 215                 220

tct gtg gtc tat gcc cac agc aag gag ctg gtc act gcc tgg tac atc   841
Ser Val Val Tyr Ala His Ser Lys Glu Leu Val Thr Ala Trp Tyr Ile
        225                 230                 235

ggc ttc ctt tgt ctc atc ctg gcc tcg ttc ctg gtg tac ttg gca gag   889
Gly Phe Leu Cys Leu Ile Leu Ala Ser Phe Leu Val Tyr Leu Ala Glu
```

```
    240                 245                 250

aag ggg gag aac gac cac ttt gac acc tac gcg gat gca ctc tgg tgg   937
Lys Gly Glu Asn Asp His Phe Asp Thr Tyr Ala Asp Ala Leu Trp Trp
255                 260                 265                 270

ggc ctg atc acg ctg acc acc att ggc tac ggg gac aag tac ccc cag   985
Gly Leu Ile Thr Leu Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asp Lys Tyr Pro Gln
                275                 280                 285

acc tgg aac ggc agg ctc ctt gcg gca acc ttc acc ctc atc ggt gtc   1033
Thr Trp Asn Gly Arg Leu Leu Ala Ala Thr Phe Thr Leu Ile Gly Val
            290                 295                 300

tcc ttc ttc gcg ctg cct gca ggc atc ttg ggg tct ggg ttt gcc ctg   1081
Ser Phe Phe Ala Leu Pro Ala Gly Ile Leu Gly Ser Gly Phe Ala Leu
        305                 310                 315

aag gtt cag gag cag cac agg cag aag cac ttt gag aag agg cgg aac   1129
Lys Val Gln Glu Gln His Arg Gln Lys His Phe Glu Lys Arg Arg Asn
    320                 325                 330

ccg gca gca ggc ctg atc cag tcg gcc tgg aga ttc tac gcc acc aac   1177
Pro Ala Ala Gly Leu Ile Gln Ser Ala Trp Arg Phe Tyr Ala Thr Asn
335                 340                 345                 350

ctc tcg cgc aca gac ctg cac tcc acg tgg cag tac tac gag cga acg   1225
Leu Ser Arg Thr Asp Leu His Ser Thr Trp Gln Tyr Tyr Glu Arg Thr
                355                 360                 365

gtc acc gtg ccc atg tac agt tcg caa act caa acc tac ggg gcc tcc   1273
Val Thr Val Pro Met Tyr Ser Ser Gln Thr Gln Thr Tyr Gly Ala Ser
            370                 375                 380

aga ctt atc ccc ccg ctg aac cag ctg gag ctg ctg agg aac ctc aag   1321
Arg Leu Ile Pro Pro Leu Asn Gln Leu Glu Leu Leu Arg Asn Leu Lys
        385                 390                 395

agt aaa tct gga ctc gct ttc agg aag gac ccc ccg ccg gag ccg tct   1369
Ser Lys Ser Gly Leu Ala Phe Arg Lys Asp Pro Pro Pro Glu Pro Ser
    400                 405                 410

cca agt aaa ggc agc ccg tgc aga ggg ccc ctg tgt gga tgc tgc ccc   1417
Pro Ser Lys Gly Ser Pro Cys Arg Gly Pro Leu Cys Gly Cys Cys Pro
415                 420                 425                 430

gga cgc tct agc cag aag gtc agt ttg aaa gat cgt gtc ttc tcc agc   1465
Gly Arg Ser Ser Gln Lys Val Ser Leu Lys Asp Arg Val Phe Ser Ser
                435                 440                 445

ccc cga ggc gtg gct gcc aag ggg aag ggg tcc ccg cag gcc cag act   1513
Pro Arg Gly Val Ala Ala Lys Gly Lys Gly Ser Pro Gln Ala Gln Thr
            450                 455                 460

gtg agg cgg tca ccc agc gcc gac cag agc ctc gag gac agc ccc agc   1561
Val Arg Arg Ser Pro Ser Ala Asp Gln Ser Leu Glu Asp Ser Pro Ser
        465                 470                 475

aag gtg ccc aag agc tgg agc ttc ggg gac cgc agc cgg gca cgc cag   1609
Lys Val Pro Lys Ser Trp Ser Phe Gly Asp Arg Ser Arg Ala Arg Gln
    480                 485                 490

gct ttc cgc atc aag ggt gcc gcg tca cgg cag aac tca gaa gaa gca   1657
Ala Phe Arg Ile Lys Gly Ala Ala Ser Arg Gln Asn Ser Glu Glu Ala
495                 500                 505                 510

agc ctc ccc gga gag gac att gtg gat gac aag agc tgc ccc tgc gag   1705
Ser Leu Pro Gly Glu Asp Ile Val Asp Asp Lys Ser Cys Pro Cys Glu
                515                 520                 525
```

```
ttt gtg acc gag gac ctg acc ccg ggc ctc aaa gtc agc atc aga gcc   1753
Phe Val Thr Glu Asp Leu Thr Pro Gly Leu Lys Val Ser Ile Arg Ala
            530                 535                 540

gtg tgt gtc atg cgg ttc ctg gtg tcc aag cgg aag ttc aag gag agc   1801
Val Cys Val Met Arg Phe Leu Val Ser Lys Arg Lys Phe Lys Glu Ser
        545                 550                 555

ctg cgg ccc tac gac gtg atg gac gtc atc gag cag tac tca gcc ggc   1849
Leu Arg Pro Tyr Asp Val Met Asp Val Ile Glu Gln Tyr Ser Ala Gly
    560                 565                 570

cac ctg gac atg ctg tcc cga att aag agc ctg cag tcc aga gtg gac   1897
His Leu Asp Met Leu Ser Arg Ile Lys Ser Leu Gln Ser Arg Val Asp
575                 580                 585                 590

cag atc gtg ggg cgg ggc cca gcg atc acg gac aag gac cgc acc aag   1945
Gln Ile Val Gly Arg Gly Pro Ala Ile Thr Asp Lys Asp Arg Thr Lys
                595                 600                 605

ggc ccg gcc gag gcg gag ctg ccc gag gac ccc agc atg atg gga cgg   1993
Gly Pro Ala Glu Ala Glu Leu Pro Glu Asp Pro Ser Met Met Gly Arg
            610                 615                 620

ctc ggg aag gtg gag aag cag gtc ttg tcc atg gag aag aag ctg gac   2041
Leu Gly Lys Val Glu Lys Gln Val Leu Ser Met Glu Lys Lys Leu Asp
        625                 630                 635

ttc ctg gtg aat atc tac atg cag cgg atg ggc atc ccc ccg aca gag   2089
Phe Leu Val Asn Ile Tyr Met Gln Arg Met Gly Ile Pro Pro Thr Glu
    640                 645                 650

acc gag gcc tac ttt ggg gcc aaa gag ccg gag ccg gcg ccg ccg tac   2137
Thr Glu Ala Tyr Phe Gly Ala Lys Glu Pro Glu Pro Ala Pro Pro Tyr
655                 660                 665                 670

cac agc ccg gaa gac agc cgg gag cat gtc gac agg cac ggc tgc att   2185
His Ser Pro Glu Asp Ser Arg Glu His Val Asp Arg His Gly Cys Ile
                675                 680                 685

gtc aag atc gtg cgc tcc agc agc tcc acg ggc cag aag aac ttc tcg   2233
Val Lys Ile Val Arg Ser Ser Ser Ser Thr Gly Gln Lys Asn Phe Ser
            690                 695                 700

gcg ccc ccg gcc gcg ccc cct gtc cag tgt ccg ccc tcc acc tcc tgg   2281
Ala Pro Pro Ala Ala Pro Pro Val Gln Cys Pro Pro Ser Thr Ser Trp
        705                 710                 715

cag cca cag agc cac ccg cgc cag ggc cac ggc acc tcc ccc gtg ggg   2329
Gln Pro Gln Ser His Pro Arg Gln Gly His Gly Thr Ser Pro Val Gly
    720                 725                 730

gac cac ggc tcc ctg gtg cgc atc ccg ccg ccg cct gcc cac gag cgg   2377
Asp His Gly Ser Leu Val Arg Ile Pro Pro Pro Pro Ala His Glu Arg
735                 740                 745                 750

tcg ctg tcc gcc tac ggc ggg ggc aac cgc gcc agc atg gag ttc ctg   2425
Ser Leu Ser Ala Tyr Gly Gly Gly Asn Arg Ala Ser Met Glu Phe Leu
                755                 760                 765

cgg cag gag gac acc ccg ggc tgc agg ccc ccc gag ggg aac ctg cgg   2473
Arg Gln Glu Asp Thr Pro Gly Cys Arg Pro Pro Glu Gly Asn Leu Arg
            770                 775                 780

gac agc gac acg tcc atc tcc atc ccg tcc gtg gac cac gag gag ctg   2521
Asp Ser Asp Thr Ser Ile Ser Ile Pro Ser Val Asp His Glu Glu Leu
        785                 790                 795
```

```
gag cgt tcc ttc agc ggc ttc agc atc tcc cag tcc aag gag aac ctg   2569
Glu Arg Ser Phe Ser Gly Phe Ser Ile Ser Gln Ser Lys Glu Asn Leu
    800                 805                 810

gat gct ctc aac agc tgc tac gcg gcc gtg gcg cct tgt gcc aaa gtc   2617
Asp Ala Leu Asn Ser Cys Tyr Ala Ala Val Ala Pro Cys Ala Lys Val
815                 820                 825                 830

agg ccc tac att gcg gag gga gag tca gac acc gac tcc gac ctc tgt   2665
Arg Pro Tyr Ile Ala Glu Gly Glu Ser Asp Thr Asp Ser Asp Leu Cys
                835                 840                 845

acc ccg tgc ggg ccc ccg cca cgc tcg gcc acc ggc gag ggt ccc ttt   2713
Thr Pro Cys Gly Pro Pro Pro Arg Ser Ala Thr Gly Glu Gly Pro Phe
            850                 855                 860

ggt gac gtg ggc tgg gcc ggg ccc agg aag tga ggcggcgctg ggccagtgga 2766
Gly Asp Val Gly Trp Ala Gly Pro Arg Lys  *
        865                 870

cccgcccgcg gccctcctca gcacggtgcc tccgaggttt tgaggcggga accctctggg 2826
gccctttttct tacagtaact gagtgtggcg ggaagggtgg gccctggagg ggcccatgtg 2886
ggctgaagga tgggggctcc tggcagtgac cttttacaaa agttattttc caacaggggc 2946
tggagggctg ggcagggcct gtggctccag gagcagcgtg caggagcaag gctgccctgt 3006
ccactctgct caaggccgcg gccgacatca gcccggtgtg aagaggggcg gagtgatgac 3066
gggtgttgca acctggcaac aagcnggggg ttgnccagcc ganccaaggg aagcacanaa 3126
ggaagctgtn ccctaagacc tncccnaaag gcggcctgtt tggtaagact gcgccttggt 3186
ccggtgggtt ccggcagcaa aagcgggttt tgccgccccc gtcgtg                 3232
```

<210> 17
<211> 872
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 17

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

Ile Thr Leu Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asp Lys Tyr Pro Gln Thr Trp
275 280 285
Asn Gly Arg Leu Leu Ala Ala Thr Phe Thr Leu Ile Gly Val Ser Phe
290 295 300
Phe Ala Leu Pro Ala Gly Ile Leu Gly Ser Gly Phe Ala Leu Lys Val
305 310 315 320
Gln Glu Gln His Arg Gln Lys His Phe Glu Lys Arg Arg Asn Pro Ala
325 330 335
Ala Gly Leu Ile Gln Ser Ala Trp Arg Phe Tyr Ala Thr Asn Leu Ser
340 345 350
Arg Thr Asp Leu His Ser Thr Trp Gln Tyr Tyr Glu Arg Thr Val Thr
355 360 365
Val Pro Met Tyr Ser Ser Gln Thr Gln Thr Tyr Gly Ala Ser Arg Leu
370 375 380
Ile Pro Pro Leu Asn Gln Leu Glu Leu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Lys
385 390 395 400
Ser Gly Leu Ala Phe Arg Lys Asp Pro Pro Pro Glu Pro Ser Pro Ser
405 410 415
Lys Gly Ser Pro Cys Arg Gly Pro Leu Cys Gly Cys Cys Pro Gly Arg
420 425 430
Ser Ser Gln Lys Val Ser Leu Lys Asp Arg Val Phe Ser Ser Pro Arg
435 440 445
Gly Val Ala Ala Lys Gly Lys Gly Ser Pro Gln Ala Gln Thr Val Arg
450 455 460
Arg Ser Pro Ser Ala Asp Gln Ser Leu Glu Asp Ser Pro Ser Lys Val
465 470 475 480
Pro Lys Ser Trp Ser Phe Gly Asp Arg Ser Arg Ala Arg Gln Ala Phe
485 490 495
Arg Ile Lys Gly Ala Ala Ser Arg Gln Asn Ser Glu Glu Ala Ser Leu
500 505 510
Pro Gly Glu Asp Ile Val Asp Asp Lys Ser Cys Pro Cys Glu Phe Val
515 520 525
Thr Glu Asp Leu Thr Pro Gly Leu Lys Val Ser Ile Arg Ala Val Cys
530 535 540
Val Met Arg Phe Leu Val Ser Lys Arg Lys Phe Lys Glu Ser Leu Arg
545 550 555 560
Pro Tyr Asp Val Met Asp Val Ile Glu Gln Tyr Ser Ala Gly His Leu
565 570 575
Asp Met Leu Ser Arg Ile Lys Ser Leu Gln Ser Arg Val Asp Gln Ile
580 585 590
Val Gly Arg Gly Pro Ala Ile Thr Asp Lys Asp Arg Thr Lys Gly Pro
595 600 605
Ala Glu Ala Glu Leu Pro Glu Asp Pro Ser Met Met Gly Arg Leu Gly
610 615 620
Lys Val Glu Lys Gln Val Leu Ser Met Glu Lys Lys Leu Asp Phe Leu
625 630 635 640
Val Asn Ile Tyr Met Gln Arg Met Gly Ile Pro Pro Thr Glu Thr Glu
645 650 655
Ala Tyr Phe Gly Ala Lys Glu Pro Glu Pro Ala Pro Pro Tyr His Ser
660 665 670
Pro Glu Asp Ser Arg Glu His Val Asp Arg His Gly Cys Ile Val Lys
675 680 685
Ile Val Arg Ser Ser Ser Ser Thr Gly Gln Lys Asn Phe Ser Ala Pro
690 695 700
Pro Ala Ala Pro Pro Val Gln Cys Pro Pro Ser Thr Ser Trp Gln Pro
705 710 715 720
Gln Ser His Pro Arg Gln Gly His Gly Thr Ser Pro Val Gly Asp His
725 730 735
Gly Ser Leu Val Arg Ile Pro Pro Pro Pro Ala His Glu Arg Ser Leu
740 745 750
Ser Ala Tyr Gly Gly Gly Asn Arg Ala Ser Met Glu Phe Leu Arg Gln
755 760 765
Glu Asp Thr Pro Gly Cys Arg Pro Pro Glu Gly Asn Leu Arg Asp Ser
770 775 780
Asp Thr Ser Ile Ser Ile Pro Ser Val Asp His Glu Glu Leu Glu Arg
785 790 795 800
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Ile Ser Gln Ser Lys Glu Asn Leu Asp Ala
805 810 815
Leu Asn Ser Cys Tyr Ala Ala Val Ala Pro Cys Ala Lys Val Arg Pro

```
            820                 825                 830
Tyr Ile Ala Glu Gly Glu Ser Asp Thr Asp Ser Asp Leu Cys Thr Pro
        835                 840                 845
Cys Gly Pro Pro Pro Arg Ser Ala Thr Gly Glu Gly Pro Phe Gly Asp
    850                 855                 860
Val Gly Trp Ala Gly Pro Arg Lys
865                 870
```

<210> 18
<211> 2619
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2619)

<400> 18

```
atg gtg cag aag tcg cgc aac ggc ggc gta tac ccc ggc ccg agc ggg   48
Met Val Gln Lys Ser Arg Asn Gly Gly Val Tyr Pro Gly Pro Ser Gly
 1               5                  10                  15

gag aag aag ctg aag gtg ggc ttc gtg ggg ctg gac ccc ggc gcg ccc   96
Glu Lys Lys Leu Lys Val Gly Phe Val Gly Leu Asp Pro Gly Ala Pro
            20                  25                  30

gac tcc acc cgg gac ggg gcg ctg ctg atc gcc ggc tcc gag gcc ccc   144
Asp Ser Thr Arg Asp Gly Ala Leu Leu Ile Ala Gly Ser Glu Ala Pro
        35                  40                  45

aag cgc ggc agc atc ctc agc aaa cct cgc gcg ggc ggc gcg ggc gcc   192
Lys Arg Gly Ser Ile Leu Ser Lys Pro Arg Ala Gly Gly Ala Gly Ala
    50                  55                  60

ggg aag ccc ccc aag cgc aac gcc ttc tac cgc aag ctg cag aat ttc   240
Gly Lys Pro Pro Lys Arg Asn Ala Phe Tyr Arg Lys Leu Gln Asn Phe
65                  70                  75                  80

ctc tac aac gtg ctg gag cgg ccg cgc ggc tgg gcg ttc atc tac cac   288
Leu Tyr Asn Val Leu Glu Arg Pro Arg Gly Trp Ala Phe Ile Tyr His
                85                  90                  95

gcc tac gtg ttc ctc ctg gtt ttc tcc tgc ctc gtg ctg tct gtg ttt   336
Ala Tyr Val Phe Leu Leu Val Phe Ser Cys Leu Val Leu Ser Val Phe
            100                 105                 110

tcc acc atc aag gag tat gag aag agc tcg gag ggg gcc ctc tac atc   384
Ser Thr Ile Lys Glu Tyr Glu Lys Ser Ser Glu Gly Ala Leu Tyr Ile
        115                 120                 125

ctg gaa atc gtg act atc gtg gtg ttt ggc gtg gag tac ttc gtg cgg   432
Leu Glu Ile Val Thr Ile Val Val Phe Gly Val Glu Tyr Phe Val Arg
    130                 135                 140

atc tgg gcc gca ggc tgc tgc tgc cgg tac cgt ggc tgg agg ggg cgg   480
Ile Trp Ala Ala Gly Cys Cys Cys Arg Tyr Arg Gly Trp Arg Gly Arg
145                 150                 155                 160

ctc aag ttt gcc cgg aaa ccg ttc tgt gtg att gac atc atg gtg ctc   528
Leu Lys Phe Ala Arg Lys Pro Phe Cys Val Ile Asp Ile Met Val Leu
                165                 170                 175

atc gcc tcc att gcg gtg ctg gcc gcc ggc tcc cag ggc aac gtc ttt   576
Ile Ala Ser Ile Ala Val Leu Ala Ala Gly Ser Gln Gly Asn Val Phe
            180                 185                 190

gcc aca tct gcg ctc cgg agc ctg cgc ttc ctg cag att ctg cgg atg   624
Ala Thr Ser Ala Leu Arg Ser Leu Arg Phe Leu Gln Ile Leu Arg Met
```

```
        195                 200                 205

atc cgc atg gac cgg cgg gga ggc acc tgg aag ctg ctg ggc tct gtg   672
Ile Arg Met Asp Arg Arg Gly Gly Thr Trp Lys Leu Leu Gly Ser Val
    210                 215                 220

gtc tat gcc cac agc aag gag ctg gtc act gcc tgg tac atc ggc ttc   720
Val Tyr Ala His Ser Lys Glu Leu Val Thr Ala Trp Tyr Ile Gly Phe
225                 230                 235                 240

ctt tgt ctc atc ctg gcc tcg ttc ctg gtg tac ttg gca gag aag ggg   768
Leu Cys Leu Ile Leu Ala Ser Phe Leu Val Tyr Leu Ala Glu Lys Gly
                245                 250                 255

gag aac gac cac ttt gac acc tac gcg gat gca ctc tgg tgg ggc ctg   816
Glu Asn Asp His Phe Asp Thr Tyr Ala Asp Ala Leu Trp Trp Gly Leu
            260                 265                 270

atc acg ctg acc acc att ggc tac ggg gac aag tac ccc cag acc tgg   864
Ile Thr Leu Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asp Lys Tyr Pro Gln Thr Trp
        275                 280                 285

aac ggc agg ctc ctt gcg gca acc ttc acc ctc atc ggt gtc tcc ttc   912
Asn Gly Arg Leu Leu Ala Ala Thr Phe Thr Leu Ile Gly Val Ser Phe
    290                 295                 300

ttc gcg ctg cct gca ggc atc ttg ggg tct ggg ttt gcc ctg aag gtt   960
Phe Ala Leu Pro Ala Gly Ile Leu Gly Ser Gly Phe Ala Leu Lys Val
305                 310                 315                 320

cag gag cag cac agg cag aag cac ttt gag aag agg cgg aac ccg gca  1008
Gln Glu Gln His Arg Gln Lys His Phe Glu Lys Arg Arg Asn Pro Ala
                325                 330                 335

gca ggc ctg atc cag tcg gcc tgg aga ttc tac gcc acc aac ctc tcg  1056
Ala Gly Leu Ile Gln Ser Ala Trp Arg Phe Tyr Ala Thr Asn Leu Ser
            340                 345                 350

cgc aca gac ctg cac tcc acg tgg cag tac tac gag cga acg gtc acc  1104
Arg Thr Asp Leu His Ser Thr Trp Gln Tyr Tyr Glu Arg Thr Val Thr
        355                 360                 365

gtg ccc atg tac agt tcg caa act caa acc tac ggg gcc tcc aga ctt  1152
Val Pro Met Tyr Ser Ser Gln Thr Gln Thr Tyr Gly Ala Ser Arg Leu
    370                 375                 380

atc ccc ccg ctg aac cag ctg gag ctg ctg agg aac ctc aag agt aaa  1200
Ile Pro Pro Leu Asn Gln Leu Glu Leu Leu Arg Asn Leu Lys Ser Lys
385                 390                 395                 400

tct gga ctc gct ttc agg aag gac ccc ccg ccg gag ccg tct cca agt  1248
Ser Gly Leu Ala Phe Arg Lys Asp Pro Pro Pro Glu Pro Ser Pro Ser
                405                 410                 415

aaa ggc agc ccg tgc aga ggg ccc ctg tgt gga tgc tgc ccc gga cgc  1296
Lys Gly Ser Pro Cys Arg Gly Pro Leu Cys Gly Cys Cys Pro Gly Arg
            420                 425                 430

tct agc cag aag gtc agt ttg aaa gat cgt gtc ttc tcc agc ccc cga  1344
Ser Ser Gln Lys Val Ser Leu Lys Asp Arg Val Phe Ser Ser Pro Arg
        435                 440                 445

ggc gtg gct gcc aag ggg aag ggg tcc ccg cag gcc cag act gtg agg  1392
Gly Val Ala Ala Lys Gly Lys Gly Ser Pro Gln Ala Gln Thr Val Arg
    450                 455                 460

cgg tca ccc agc gcc gac cag agc ctc gag gac agc ccc agc aag gtg  1440
Arg Ser Pro Ser Ala Asp Gln Ser Leu Glu Asp Ser Pro Ser Lys Val
465                 470                 475                 480
```

```
ccc aag agc tgg agc ttc ggg gac cgc agc cgg gca cgc cag gct ttc   1488
Pro Lys Ser Trp Ser Phe Gly Asp Arg Ser Arg Ala Arg Gln Ala Phe
                485                 490                 495

cgc atc aag ggt gcc gcg tca cgg cag aac tca gaa gaa gca agc ctc   1536
Arg Ile Lys Gly Ala Ala Ser Arg Gln Asn Ser Glu Glu Ala Ser Leu
            500                 505                 510

ccc gga gag gac att gtg gat gac aag agc tgc ccc tgc gag ttt gtg   1584
Pro Gly Glu Asp Ile Val Asp Asp Lys Ser Cys Pro Cys Glu Phe Val
        515                 520                 525

acc gag gac ctg acc ccg ggc ctc aaa gtc agc atc aga gcc gtg tgt   1632
Thr Glu Asp Leu Thr Pro Gly Leu Lys Val Ser Ile Arg Ala Val Cys
    530                 535                 540

gtc atg cgg ttc ctg gtg tcc aag cgg aag ttc aag gag agc ctg cgg   1680
Val Met Arg Phe Leu Val Ser Lys Arg Lys Phe Lys Glu Ser Leu Arg
545                 550                 555                 560

ccc tac gac gtg atg gac gtc atc gag cag tac tca gcc ggc cac ctg   1728
Pro Tyr Asp Val Met Asp Val Ile Glu Gln Tyr Ser Ala Gly His Leu
                565                 570                 575

gac atg ctg tcc cga att aag agc ctg cag tcc aga gtg gac cag atc   1776
Asp Met Leu Ser Arg Ile Lys Ser Leu Gln Ser Arg Val Asp Gln Ile
            580                 585                 590

gtg ggg cgg ggc cca gcg atc acg gac aag gac cgc acc aag ggc ccg   1824
Val Gly Arg Gly Pro Ala Ile Thr Asp Lys Asp Arg Thr Lys Gly Pro
        595                 600                 605

gcc gag gcg gag ctg ccc gag gac ccc agc atg atg gga cgg ctc ggg   1872
Ala Glu Ala Glu Leu Pro Glu Asp Pro Ser Met Met Gly Arg Leu Gly
    610                 615                 620

aag gtg gag aag cag gtc ttg tcc atg gag aag aag ctg gac ttc ctg   1920
Lys Val Glu Lys Gln Val Leu Ser Met Glu Lys Lys Leu Asp Phe Leu
625                 630                 635                 640

gtg aat atc tac atg cag cgg atg ggc atc ccc ccg aca gag acc gag   1968
Val Asn Ile Tyr Met Gln Arg Met Gly Ile Pro Pro Thr Glu Thr Glu
                645                 650                 655

gcc tac ttt ggg gcc aaa gag ccg gag ccg gcg ccg ccg tac cac agc   2016
Ala Tyr Phe Gly Ala Lys Glu Pro Glu Pro Ala Pro Pro Tyr His Ser
            660                 665                 670

ccg gaa gac agc cgg gag cat gtc gac agg cac ggc tgc att gtc aag   2064
Pro Glu Asp Ser Arg Glu His Val Asp Arg His Gly Cys Ile Val Lys
        675                 680                 685

atc gtg cgc tcc agc agc tcc acg ggc cag aag aac ttc tcg gcg ccc   2112
Ile Val Arg Ser Ser Ser Ser Thr Gly Gln Lys Asn Phe Ser Ala Pro
    690                 695                 700

ccg gcc gcg ccc cct gtc cag tgt ccg ccc tcc acc tcc tgg cag cca   2160
Pro Ala Ala Pro Pro Val Gln Cys Pro Pro Ser Thr Ser Trp Gln Pro
705                 710                 715                 720

cag agc cac ccg cgc cag ggc cac ggc acc tcc ccc gtg ggg gac cac   2208
Gln Ser His Pro Arg Gln Gly His Gly Thr Ser Pro Val Gly Asp His
                725                 730                 735

ggc tcc ctg gtg cgc atc ccg ccg ccg cct gcc cac gag cgg tcg ctg   2256
Gly Ser Leu Val Arg Ile Pro Pro Pro Pro Ala His Glu Arg Ser Leu
            740                 745                 750
```

```
tcc gcc tac ggc ggg ggc aac cgc gcc agc atg gag ttc ctg cgg cag   2304
Ser Ala Tyr Gly Gly Gly Asn Arg Ala Ser Met Glu Phe Leu Arg Gln
        755                 760                 765

gag gac acc ccg ggc tgc agg ccc ccc gag ggg aac ctg cgg gac agc   2352
Glu Asp Thr Pro Gly Cys Arg Pro Pro Glu Gly Asn Leu Arg Asp Ser
    770                 775                 780

gac acg tcc atc tcc atc ccg tcc gtg gac cac gag gag ctg gag cgt   2400
Asp Thr Ser Ile Ser Ile Pro Ser Val Asp His Glu Glu Leu Glu Arg
785                 790                 795                 800

tcc ttc agc ggc ttc agc atc tcc cag tcc aag gag aac ctg gat gct   2448
Ser Phe Ser Gly Phe Ser Ile Ser Gln Ser Lys Glu Asn Leu Asp Ala
                805                 810                 815

ctc aac agc tgc tac gcg gcc gtg gcg cct tgt gcc aaa gtc agg ccc   2496
Leu Asn Ser Cys Tyr Ala Ala Val Ala Pro Cys Ala Lys Val Arg Pro
            820                 825                 830

tac att gcg gag gga gag tca gac acc gac tcc gac ctc tgt acc ccg   2544
Tyr Ile Ala Glu Gly Glu Ser Asp Thr Asp Ser Asp Leu Cys Thr Pro
        835                 840                 845

tgc ggg ccc ccg cca cgc tcg gcc acc ggc gag ggt ccc ttt ggt gac   2592
Cys Gly Pro Pro Pro Arg Ser Ala Thr Gly Glu Gly Pro Phe Gly Asp
    850                 855                 860

gtg ggc tgg gcc ggg ccc agg aag tga                               2619
Val Gly Trp Ala Gly Pro Arg Lys  *
865                 870
```

<210> 19
<211> 1182
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (14)...(1156)

<400> 19

```
tgcagcactc acc atg gaa tcc ccg att cag atc ttc cgc ggg gag cct    49
               Met Glu Ser Pro Ile Gln Ile Phe Arg Gly Glu Pro
                1               5                  10

ggc cct acc tgc gcc ccg agc gcc tgc ctg ccc ccc aac agc agc gcc   97
Gly Pro Thr Cys Ala Pro Ser Ala Cys Leu Pro Pro Asn Ser Ser Ala
         15                  20                  25

tgg ttt ccc ggc tgg gcc gag ccc gac agc aac ggc agc gcc ggc tcg   145
Trp Phe Pro Gly Trp Ala Glu Pro Asp Ser Asn Gly Ser Ala Gly Ser
     30                  35                  40

gag gac gcg cag ctg gag ccc gcg cac atc tcc ccg gcc atc ccg gtc   193
Glu Asp Ala Gln Leu Glu Pro Ala His Ile Ser Pro Ala Ile Pro Val
 45                  50                  55                  60

atc atc acg gcg gtc tac tcc gta gtg ttc gtc gtg ggc ttg gtg ggc   241
Ile Ile Thr Ala Val Tyr Ser Val Val Phe Val Val Gly Leu Val Gly
                 65                  70                  75

aac tcg ctg gtc atg ttc gtg atc atc cga tac aca aag atg aag aca   289
Asn Ser Leu Val Met Phe Val Ile Ile Arg Tyr Thr Lys Met Lys Thr
             80                  85                  90

gca acc aac att tac ata ttt aac ctg gct ttg gca gat gct tta gtt   337
Ala Thr Asn Ile Tyr Ile Phe Asn Leu Ala Leu Ala Asp Ala Leu Val
```

```
         95                  100                 105

act aca acc atg ccc ttt cag agt acg gtc tac ttg atg aat tcc tgg   385
Thr Thr Thr Met Pro Phe Gln Ser Thr Val Tyr Leu Met Asn Ser Trp
    110                 115                 120

cct ttt ggg gat gtg ctg tgc aag ata gta att tcc att gat tac tac   433
Pro Phe Gly Asp Val Leu Cys Lys Ile Val Ile Ser Ile Asp Tyr Tyr
125                 130                 135                 140

aac atg ttc acc agc atc ttc acc ttg acc atg atg agc gtg gac cgc   481
Asn Met Phe Thr Ser Ile Phe Thr Leu Thr Met Met Ser Val Asp Arg
                145                 150                 155

tac att gcc gtg tgc cac ccc gtg aag gct ttg gac ttc cgc aca ccc   529
Tyr Ile Ala Val Cys His Pro Val Lys Ala Leu Asp Phe Arg Thr Pro
            160                 165                 170

ttg aag gca aag atc atc aat atc tgc atc tgg ctg ctg tcg tca tct   577
Leu Lys Ala Lys Ile Ile Asn Ile Cys Ile Trp Leu Leu Ser Ser Ser
        175                 180                 185

gtt ggc atc tct gca ata gtc ctt gga ggc acc aaa gtc agg gaa gac   625
Val Gly Ile Ser Ala Ile Val Leu Gly Gly Thr Lys Val Arg Glu Asp
    190                 195                 200

gtc gat gtc att gag tgc tcc ttg cag ttc cca gat gat gac tac tcc   673
Val Asp Val Ile Glu Cys Ser Leu Gln Phe Pro Asp Asp Asp Tyr Ser
205                 210                 215                 220

tgg tgg gac ctc ttc atg aag atc tgc gtc ttc atc ttt gcc ttc gtg   721
Trp Trp Asp Leu Phe Met Lys Ile Cys Val Phe Ile Phe Ala Phe Val
                225                 230                 235

atc cct gtc ctc atc atc atc gtc tgc tac acc ctg atg atc ctg cgt   769
Ile Pro Val Leu Ile Ile Ile Val Cys Tyr Thr Leu Met Ile Leu Arg
            240                 245                 250

ctc aag agc gtc cgg ctc ctt tct ggc tcc cga gag aaa gat cgc aac   817
Leu Lys Ser Val Arg Leu Leu Ser Gly Ser Arg Glu Lys Asp Arg Asn
        255                 260                 265

ctg cgt agg atc acc aga ctg gtc ctg gtg gtg gtg gcg gtt ttc gtc   865
Leu Arg Arg Ile Thr Arg Leu Val Leu Val Val Val Ala Val Phe Val
    270                 275                 280

gtc tgc tgg act ccc att cac ata ttc atc ctg gtg gag gct ctg ggg   913
Val Cys Trp Thr Pro Ile His Ile Phe Ile Leu Val Glu Ala Leu Gly
285                 290                 295                 300

agc acc tcc cac agc aca gct gct ctc tcc agc tat tac ttc tgc atc   961
Ser Thr Ser His Ser Thr Ala Ala Leu Ser Ser Tyr Tyr Phe Cys Ile
                305                 310                 315

gcc tta ggc tat acc aac agt agc ctg aat ccc att ctc tac gcc ttt   1009
Ala Leu Gly Tyr Thr Asn Ser Ser Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe
            320                 325                 330

ctt gat gaa aac ttc aag cgg tgt ttc cgg gac ttc tgc ttt cca ctg   1057
Leu Asp Glu Asn Phe Lys Arg Cys Phe Arg Asp Phe Cys Phe Pro Leu
        335                 340                 345

aag atg agg atg gag cgg cag agc act agc aga gtc cga aat aca gtt   1105
Lys Met Arg Met Glu Arg Gln Ser Thr Ser Arg Val Arg Asn Thr Val
    350                 355                 360

cag gat cct gct tac ctg agg gac atc gat ggg atg aat aaa cca gta   1153
Gln Asp Pro Ala Tyr Leu Arg Asp Ile Asp Gly Met Asn Lys Pro Val
365                 370                 375                 380
```

tga ctagtcgtgg agatgtcttc gtacag 1182
*

<210> 20
<211> 380
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

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

<210> 21
<211> 1143
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS

<222> (1)...(1143)

<400> 21

```
atg gaa tcc ccg att cag atc ttc cgc ggg gag cct ggc cct acc tgc   48
Met Glu Ser Pro Ile Gln Ile Phe Arg Gly Glu Pro Gly Pro Thr Cys
 1               5                  10                  15

gcc ccg agc gcc tgc ctg ccc ccc aac agc agc gcc tgg ttt ccc ggc   96
Ala Pro Ser Ala Cys Leu Pro Pro Asn Ser Ser Ala Trp Phe Pro Gly
            20                  25                  30

tgg gcc gag ccc gac agc aac ggc agc gcc ggc tcg gag gac gcg cag   144
Trp Ala Glu Pro Asp Ser Asn Gly Ser Ala Gly Ser Glu Asp Ala Gln
        35                  40                  45

ctg gag ccc gcg cac atc tcc ccg gcc atc ccg gtc atc atc acg gcg   192
Leu Glu Pro Ala His Ile Ser Pro Ala Ile Pro Val Ile Ile Thr Ala
    50                  55                  60

gtc tac tcc gta gtg ttc gtc gtg ggc ttg gtg ggc aac tcg ctg gtc   240
Val Tyr Ser Val Val Phe Val Val Gly Leu Val Gly Asn Ser Leu Val
65                  70                  75                  80

atg ttc gtg atc atc cga tac aca aag atg aag aca gca acc aac att   288
Met Phe Val Ile Ile Arg Tyr Thr Lys Met Lys Thr Ala Thr Asn Ile
                85                  90                  95

tac ata ttt aac ctg gct ttg gca gat gct tta gtt act aca acc atg   336
Tyr Ile Phe Asn Leu Ala Leu Ala Asp Ala Leu Val Thr Thr Thr Met
            100                 105                 110

ccc ttt cag agt acg gtc tac ttg atg aat tcc tgg cct ttt ggg gat   384
Pro Phe Gln Ser Thr Val Tyr Leu Met Asn Ser Trp Pro Phe Gly Asp
        115                 120                 125

gtg ctg tgc aag ata gta att tcc att gat tac tac aac atg ttc acc   432
Val Leu Cys Lys Ile Val Ile Ser Ile Asp Tyr Tyr Asn Met Phe Thr
    130                 135                 140

agc atc ttc acc ttg acc atg atg agc gtg gac cgc tac att gcc gtg   480
Ser Ile Phe Thr Leu Thr Met Met Ser Val Asp Arg Tyr Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

tgc cac ccc gtg aag gct ttg gac ttc cgc aca ccc ttg aag gca aag   528
Cys His Pro Val Lys Ala Leu Asp Phe Arg Thr Pro Leu Lys Ala Lys
                165                 170                 175

atc atc aat atc tgc atc tgg ctg ctg tcg tca tct gtt ggc atc tct   576
Ile Ile Asn Ile Cys Ile Trp Leu Leu Ser Ser Ser Val Gly Ile Ser
            180                 185                 190

gca ata gtc ctt gga ggc acc aaa gtc agg gaa gac gtc gat gtc att   624
Ala Ile Val Leu Gly Gly Thr Lys Val Arg Glu Asp Val Asp Val Ile
        195                 200                 205

gag tgc tcc ttg cag ttc cca gat gat gac tac tcc tgg tgg gac ctc   672
Glu Cys Ser Leu Gln Phe Pro Asp Asp Asp Tyr Ser Trp Trp Asp Leu
    210                 215                 220

ttc atg aag atc tgc gtc ttc atc ttt gcc ttc gtg atc cct gtc ctc   720
Phe Met Lys Ile Cys Val Phe Ile Phe Ala Phe Val Ile Pro Val Leu
225                 230                 235                 240

atc atc atc gtc tgc tac acc ctg atg atc ctg cgt ctc aag agc gtc   768
Ile Ile Ile Val Cys Tyr Thr Leu Met Ile Leu Arg Leu Lys Ser Val
                245                 250                 255

cgg ctc ctt tct ggc tcc cga gag aaa gat cgc aac ctg cgt agg atc   816
Arg Leu Leu Ser Gly Ser Arg Glu Lys Asp Arg Asn Leu Arg Arg Ile
```

```
            260                 265                 270

acc aga ctg gtc ctg gtg gtg gtg gcg gtt ttc gtc gtc tgc tgg act   864
Thr Arg Leu Val Leu Val Val Val Ala Val Phe Val Val Cys Trp Thr
        275                 280                 285

ccc att cac ata ttc atc ctg gtg gag gct ctg ggg agc acc tcc cac   912
Pro Ile His Ile Phe Ile Leu Val Glu Ala Leu Gly Ser Thr Ser His
    290                 295                 300

agc aca gct gct ctc tcc agc tat tac ttc tgc atc gcc tta ggc tat   960
Ser Thr Ala Ala Leu Ser Ser Tyr Tyr Phe Cys Ile Ala Leu Gly Tyr
305                 310                 315                 320

acc aac agt agc ctg aat ccc att ctc tac gcc ttt ctt gat gaa aac  1008
Thr Asn Ser Ser Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe Leu Asp Glu Asn
                325                 330                 335

ttc aag cgg tgt ttc cgg gac ttc tgc ttt cca ctg aag atg agg atg  1056
Phe Lys Arg Cys Phe Arg Asp Phe Cys Phe Pro Leu Lys Met Arg Met
            340                 345                 350

gag cgg cag agc act agc aga gtc cga aat aca gtt cag gat cct gct  1104
Glu Arg Gln Ser Thr Ser Arg Val Arg Asn Thr Val Gln Asp Pro Ala
        355                 360                 365

tac ctg agg gac atc gat ggg atg aat aaa cca gta tga              1143
Tyr Leu Arg Asp Ile Asp Gly Met Asn Lys Pro Val  *
    370                 375                 380
```

<210> 22
<211> 2270
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (93)...(728)

<400> 22

```
gcagcgtgaa gctggggcct gctccccgca gcctctggag cgcatctcag accttctgag 60
acctatgttg ctggcccccc agaacccgca ac atg gca gat ggg gca aag gcc   113
                                    Met Ala Asp Gly Ala Lys Ala
                                     1               5

aac ccc aaa ggg ttc aaa aag aag gtg ctg gat aga tgc ttc tct ggg   161
Asn Pro Lys Gly Phe Lys Lys Lys Val Leu Asp Arg Cys Phe Ser Gly
        10                  15                  20

tgg agg ggc cca cgc ttc ggg gcc tcc tgt cct tca aga acc tcc agg   209
Trp Arg Gly Pro Arg Phe Gly Ala Ser Cys Pro Ser Arg Thr Ser Arg
    25                  30                  35

tct agc ctg ggt atg aag aag ttc ttc acc gtg gcc atc ctt gct ggc   257
Ser Ser Leu Gly Met Lys Lys Phe Phe Thr Val Ala Ile Leu Ala Gly
40                  45                  50                  55

agc gtt ctg tcc aca gct cac ggc agc ctg ctc aac ctg aag gcc atg   305
Ser Val Leu Ser Thr Ala His Gly Ser Leu Leu Asn Leu Lys Ala Met
                60                  65                  70

gtg gag gcc gtc aca ggg agg agc gcc atc ctg tcc ttc gtg ggc tac   353
Val Glu Ala Val Thr Gly Arg Ser Ala Ile Leu Ser Phe Val Gly Tyr
            75                  80                  85

ggt tgc tac tgt ggg ctg ggg ggc cgt ggc cag ccc aag gat gag gtg   401
Gly Cys Tyr Cys Gly Leu Gly Gly Arg Gly Gln Pro Lys Asp Glu Val
        90                  95                  100
```

```
gac tgg tgc tgc cac gcc cac gac tgc tgc tac cag gaa ctc ttt gac   449
Asp Trp Cys Cys His Ala His Asp Cys Cys Tyr Gln Glu Leu Phe Asp
    105                 110                 115

caa ggc tgt cac ccc tat gtg gac cac tat gat cac acc atc gag aac   497
Gln Gly Cys His Pro Tyr Val Asp His Tyr Asp His Thr Ile Glu Asn
120                 125                 130                 135

aac act gag ata gtc tgc agt gac ctc aac aag aca gag tgt gac aag   545
Asn Thr Glu Ile Val Cys Ser Asp Leu Asn Lys Thr Glu Cys Asp Lys
                140                 145                 150

cag aca tgc atg tgt gac aag aac atg gtt ctg tgc ctc atg aac cag   593
Gln Thr Cys Met Cys Asp Lys Asn Met Val Leu Cys Leu Met Asn Gln
            155                 160                 165

acg tac cga gag gag tac cgt ggc ttc ctc aat gtc tac tgc cag ggc   641
Thr Tyr Arg Glu Glu Tyr Arg Gly Phe Leu Asn Val Tyr Cys Gln Gly
        170                 175                 180

ccc acg ccc aac tgc agc atc tat gaa ccg ccc cct gag gag gtc acc   689
Pro Thr Pro Asn Cys Ser Ile Tyr Glu Pro Pro Pro Glu Glu Val Thr
    185                 190                 195

tgc agt cac caa tcc cca gcg ccc ccc gcc cct ccc tag agcctctgag    738
Cys Ser His Gln Ser Pro Ala Pro Pro Ala Pro Pro  *
200                 205                 210
```

```
gtttgagaga gagagcggga ggagggtctg gcttggggac cagacgaggt gcagggaggg 798
taggagccag gccaggagcc tgagggttgc tggttgcctc ctccctggag ctctccagtg 858
agggctcagc tctcagagga ctcaggaagg cctgggtcct gactcccccа gcccagcccc 918
aggcatgggt gcctcctgct gctggttctg gactgggtgg gaggcacgga gcttataggg 978
gtctctcctg agggtggccg gggagacctg agagagagga ggaggggcct ctgagtgggg 1038
cctctgttgc tggcgccagt ttaactcccc ggagccttag aaagtctgag ccttagaaag 1098
tctgggcctg agcatccagg cccagagctg gatgcatcct cggcccaaga tcacaggaag 1158
gcagattgct ggtcacaaag catgggttcc gggagccccc cagctgatcc cacaggatgg 1218
cctggggtgg tggctacttt gggcttgaag ctctctagag ccccattcac agagcaggtg 1278
ccccacccca gccctcactg aggtggccat gagtccaggt tcagacccta ggggatgtgc 1338
agtgctgagt gtcccagccc tgaagtctag cctcagagca ggctcctggg cactgacaga 1398
gccacacacc caggtacacc ccccaggcta atatggggac acacaaaaat atggccttca 1458
acacctacaa gtcttctctg tgtcccccat cgacccatgc acatcacccc aaccctgctc 1518
tgccacacca cgtgggtctg aggagcactc ctaccccccg gctccgggtc cctgacagac 1578
actgccctcc tggcctgcac ctggaatggc agccagaaca ctggaggggg acccacaccc 1638
tctctccctg ggctgtggat gggtgttgca agtcccatcc ctcctggcct gcacctggaa 1698
cagcagccag aacaccggag ggggacccac accctctctc cctgggctgt gggcaggcgt 1758
cacaagtccc attggtgggg aagaggctga gggctgagac ccacctcagt gaagagggaa 1818
acgtaagcag ggagagcatc aaggcgggag gcagcctgga aacttctaga agagggtcaa 1878
ggtaggaggc tacatggaag cttctagaag gcagtaagga acagggtggt gaaggagagg 1938
ggagaagatg ggagcatgga gagacgaggt gagtgacagc caccagcagg gacgggcctc 1998
caggcaacac agaggagctg ggggccaggg ccttacgggg ctgggttcct gtgtgggggcg 2058
tggagctggg gctgaagtgg aggggacggc cctgcggccc ccagcactgt tgtttctcca 2118
ggtgcacctt accttcctcc ttacctgccc gagcctcaac tcagggtcag cagcctccac 2178
ggagccagcc ccacctgccc gaaaaccact gaagccaccc tccgcccgac gtcaacgggg 2238
atccactagt ttagagcgcg gccccccgcgt gc                              2270
```

<210> 23
<211> 211
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```
<400> 23
Met Ala Asp Gly Ala Lys Ala Asn Pro Lys Gly Phe Lys Lys Lys Val
 1               5                  10                  15
Leu Asp Arg Cys Phe Ser Gly Trp Arg Gly Pro Arg Phe Gly Ala Ser
            20                  25                  30
Cys Pro Ser Arg Thr Ser Arg Ser Ser Leu Gly Met Lys Lys Phe Phe
        35                  40                  45
Thr Val Ala Ile Leu Ala Gly Ser Val Leu Ser Thr Ala His Gly Ser
```

```
    50                  55                  60
Leu Leu Asn Leu Lys Ala Met Val Glu Ala Val Thr Gly Arg Ser Ala
65                  70                  75                  80
Ile Leu Ser Phe Val Gly Tyr Gly Cys Tyr Cys Gly Leu Gly Gly Arg
                85                  90                  95
Gly Gln Pro Lys Asp Glu Val Asp Trp Cys Cys His Ala His Asp Cys
            100                 105                 110
Cys Tyr Gln Glu Leu Phe Asp Gln Gly Cys His Pro Tyr Val Asp His
        115                 120                 125
Tyr Asp His Thr Ile Glu Asn Asn Thr Glu Ile Val Cys Ser Asp Leu
    130                 135                 140
Asn Lys Thr Glu Cys Asp Lys Gln Thr Cys Met Cys Asp Lys Asn Met
145                 150                 155                 160
Val Leu Cys Leu Met Asn Gln Thr Tyr Arg Glu Glu Tyr Arg Gly Phe
                165                 170                 175
Leu Asn Val Tyr Cys Gln Gly Pro Thr Pro Asn Cys Ser Ile Tyr Glu
            180                 185                 190
Pro Pro Pro Glu Glu Val Thr Cys Ser His Gln Ser Pro Ala Pro Pro
        195                 200                 205
Ala Pro Pro
    210
```

<210> 24
<211> 636
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(636)

<400> 24

```
atg gca gat ggg gca aag gcc aac ccc aaa ggg ttc aaa aag aag gtg   48
Met Ala Asp Gly Ala Lys Ala Asn Pro Lys Gly Phe Lys Lys Lys Val
 1               5                  10                  15

ctg gat aga tgc ttc tct ggg tgg agg ggc cca cgc ttc ggg gcc tcc   96
Leu Asp Arg Cys Phe Ser Gly Trp Arg Gly Pro Arg Phe Gly Ala Ser
            20                  25                  30

tgt cct tca aga acc tcc agg tct agc ctg ggt atg aag aag ttc ttc   144
Cys Pro Ser Arg Thr Ser Arg Ser Ser Leu Gly Met Lys Lys Phe Phe
        35                  40                  45

acc gtg gcc atc ctt gct ggc agc gtt ctg tcc aca gct cac ggc agc   192
Thr Val Ala Ile Leu Ala Gly Ser Val Leu Ser Thr Ala His Gly Ser
    50                  55                  60

ctg ctc aac ctg aag gcc atg gtg gag gcc gtc aca ggg agg agc gcc   240
Leu Leu Asn Leu Lys Ala Met Val Glu Ala Val Thr Gly Arg Ser Ala
65                  70                  75                  80

atc ctg tcc ttc gtg ggc tac ggt tgc tac tgt ggg ctg ggg ggc cgt   288
Ile Leu Ser Phe Val Gly Tyr Gly Cys Tyr Cys Gly Leu Gly Gly Arg
                85                  90                  95

ggc cag ccc aag gat gag gtg gac tgg tgc tgc cac gcc cac gac tgc   336
Gly Gln Pro Lys Asp Glu Val Asp Trp Cys Cys His Ala His Asp Cys
            100                 105                 110

tgc tac cag gaa ctc ttt gac caa ggc tgt cac ccc tat gtg gac cac   384
Cys Tyr Gln Glu Leu Phe Asp Gln Gly Cys His Pro Tyr Val Asp His
        115                 120                 125

tat gat cac acc atc gag aac aac act gag ata gtc tgc agt gac ctc   432
Tyr Asp His Thr Ile Glu Asn Asn Thr Glu Ile Val Cys Ser Asp Leu
    130                 135                 140
```

```
aac aag aca gag tgt gac aag cag aca tgc atg tgt gac aag aac atg   480
Asn Lys Thr Glu Cys Asp Lys Gln Thr Cys Met Cys Asp Lys Asn Met
145                 150                 155                 160

gtt ctg tgc ctc atg aac cag acg tac cga gag gag tac cgt ggc ttc   528
Val Leu Cys Leu Met Asn Gln Thr Tyr Arg Glu Glu Tyr Arg Gly Phe
                165                 170                 175

ctc aat gtc tac tgc cag ggc ccc acg ccc aac tgc agc atc tat gaa   576
Leu Asn Val Tyr Cys Gln Gly Pro Thr Pro Asn Cys Ser Ile Tyr Glu
            180                 185                 190

ccg ccc cct gag gag gtc acc tgc agt cac caa tcc cca gcg ccc ccc   624
Pro Pro Pro Glu Glu Val Thr Cys Ser His Gln Ser Pro Ala Pro Pro
        195                 200                 205

gcc cct ccc tag                                                  636
Ala Pro Pro  *
    210
```

<210> 25
<211> 3486
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (40)...(2124)

<400> 25

```
agcaatcatc tgggggggcta aatgtgacaa accgagaag atg gcc aag atc aac    54
                                          Met Ala Lys Ile Asn
                                           1               5

acc caa tac tcc cac ccc tcc agg acc cac ctc aag gta aag acc tca   102
Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu Lys Val Lys Thr Ser
                10                  15                  20

gac cga gat ctc aat cgc gct gaa aat ggc ctc agc aga gcc cac tcg   150
Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu Ser Arg Ala His Ser
            25                  30                  35

tca agt gag gag aca tcg tca gtg ctg cag ccg ggg atc gcc atg gag   198
Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro Gly Ile Ala Met Glu
        40                  45                  50

acc aga gga ctg gct gac tcc ggg cag ggc tcc ttc acc ggc cag ggg   246
Thr Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Gln Gly Ser Phe Thr Gly Gln Gly
    55                  60                  65

atc gcc agg ctg tcg cgc ctc atc ttc ttg ctg cgc agg tgg gct gcc   294
Ile Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ile Phe Leu Leu Arg Arg Trp Ala Ala
70                  75                  80                  85

agg cat gtg cac cac cag gac cag gga ccg gac tct ttt cct gat cgt   342
Arg His Val His His Gln Asp Gln Gly Pro Asp Ser Phe Pro Asp Arg
                90                  95                  100

ttc cgt gga gcc gag ctt aag gag gtg tcc agc caa gaa agc aat gcc   390
Phe Arg Gly Ala Glu Leu Lys Glu Val Ser Ser Gln Glu Ser Asn Ala
            105                 110                 115

cag gca aat gtg ggc agc cag gag cca gca gac aga ggg aga agc gcc   438
Gln Ala Asn Val Gly Ser Gln Glu Pro Ala Asp Arg Gly Arg Ser Ala
        120                 125                 130

tgg ccc ctg gcc aaa tgc aac act aac acc agc aac aac acg gag gag   486
Trp Pro Leu Ala Lys Cys Asn Thr Asn Thr Ser Asn Asn Thr Glu Glu
```

```
    135                 140                 145

gag aag aag acg aaa aag aag gat gcg atc gtg gtg gac ccg tcc agc   534
Glu Lys Lys Thr Lys Lys Lys Asp Ala Ile Val Val Asp Pro Ser Ser
150                 155                 160                 165

aac ctg tac tac cgc tgg ctg acc gcc atc gcc ctg cct gtc ttc tat   582
Asn Leu Tyr Tyr Arg Trp Leu Thr Ala Ile Ala Leu Pro Val Phe Tyr
                170                 175                 180

aac tgg tat ctg ctt att tgc agg gcc tgt ttc gat gag ctg cag tcc   630
Asn Trp Tyr Leu Leu Ile Cys Arg Ala Cys Phe Asp Glu Leu Gln Ser
            185                 190                 195

gag tac ctg atg ctg tgg ctg gtc ctg gac tac tcg gca gat gtc ctg   678
Glu Tyr Leu Met Leu Trp Leu Val Leu Asp Tyr Ser Ala Asp Val Leu
        200                 205                 210

tat gtc ttg gat gtg ctt gta cga gct cgg aca ggt ttt ctc gag caa   726
Tyr Val Leu Asp Val Leu Val Arg Ala Arg Thr Gly Phe Leu Glu Gln
    215                 220                 225

ggc tta atg gtc agt gat acc aac agg ctg tgg cag cat tac aag acg   774
Gly Leu Met Val Ser Asp Thr Asn Arg Leu Trp Gln His Tyr Lys Thr
230                 235                 240                 245

acc acg cag ttc aag ctg gat gtg ttg tcc ctg gtc ccc acc gac ctg   822
Thr Thr Gln Phe Lys Leu Asp Val Leu Ser Leu Val Pro Thr Asp Leu
                250                 255                 260

gct tac tta aag gtg ggc aca aac tac cca gaa gtg agg ttc aac cgc   870
Ala Tyr Leu Lys Val Gly Thr Asn Tyr Pro Glu Val Arg Phe Asn Arg
            265                 270                 275

cta ctg aag ttt tcc cgg ctc ttt gaa ttc ttt gac cgc aca gag aca   918
Leu Leu Lys Phe Ser Arg Leu Phe Glu Phe Phe Asp Arg Thr Glu Thr
        280                 285                 290

agg acc aac tac ccc aat atg ttc agg att ggg aac ttg gtc ttg tac   966
Arg Thr Asn Tyr Pro Asn Met Phe Arg Ile Gly Asn Leu Val Leu Tyr
    295                 300                 305

att ctc atc atc atc cac tgg aat gcc tgc atc tac ttt gcc att tcc  1014
Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile Tyr Phe Ala Ile Ser
310                 315                 320                 325

aag ttc att ggt ttt ggg aca gac tcc tgg gtc tac cca aac atc tca  1062
Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val Tyr Pro Asn Ile Ser
                330                 335                 340

atc cca gag cat ggg cgc ctc tcc agg aag tac att tac agt ctc tac  1110
Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr Ile Tyr Ser Leu Tyr
            345                 350                 355

tgg tcc acc ttg acc ctt acc acc att ggt gag acc cca ccc ccc gtg  1158
Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu Thr Pro Pro Pro Val
        360                 365                 370

aaa gat gag gag tat ctc ttt gtg gtc gta gac ttc ttg gtg ggt gtt  1206
Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp Phe Leu Val Gly Val
    375                 380                 385

ctg att ttt gcc acc att gtg ggc aat gtg ggc tcc atg atc tcg aat  1254
Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly Ser Met Ile Ser Asn
390                 395                 400                 405

atg aat gcc tca cgg gca gag ttc cag gcc aag att gat tcc atc aag  1302
Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys Ile Asp Ser Ile Lys
                410                 415                 420
```

```
cag tac atg cag ttc cgc aag gtc acc aag gac ttg gag acg cgg gtt   1350
Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp Leu Glu Thr Arg Val
            425                 430                 435

atc cgg tgg ttt gac tac ctg tgg gcc aac aag aag acg gtg gat gag   1398
Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys Lys Thr Val Asp Glu
        440                 445                 450

aag gag gtg ctc aag agc ctc cca gac aag ctg aag gct gag atc gcc   1446
Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu Lys Ala Glu Ile Ala
    455                 460                 465

atc aac gtg cac ctg gac acg ctg aag aag gtt cgc atc ttc cag gac   1494
Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val Arg Ile Phe Gln Asp
470                 475                 480                 485

tgt gag gca ggg ctg ctg gtg gag ctg gtg ctg aag ctg cga ccc act   1542
Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu Lys Leu Arg Pro Thr
                490                 495                 500

gtg ttc agc cct ggg gat tat atc tgc aag aag gga gat att ggg aag   1590
Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys Gly Asp Ile Gly Lys
            505                 510                 515

gag atg tac atc atc aac gag ggc aag ctg gcc gtg gtg gct gat gat   1638
Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala Val Val Ala Asp Asp
        520                 525                 530

ggg gtc acc cag ttc gtg gtc ctc agc gat ggc agc tac ttc ggg gag   1686
Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Gly Glu
    535                 540                 545

atc agc att ctg aac atc aag ggg agc aag tcg ggg aac cgc agg acg   1734
Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser Gly Asn Arg Arg Thr
550                 555                 560                 565

gcc aac atc cgc agc att ggc tac tca gac ctg ttc tgc ctc tca aag   1782
Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu Phe Cys Leu Ser Lys
                570                 575                 580

gac gat ctc atg gag gcc ctc acc gag tac ccc gaa gcc aag aag gcc   1830
Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro Glu Ala Lys Lys Ala
            585                 590                 595

ctg gag gag aaa gga cgg cag atc ctg atg aaa gac aac ctg atc gat   1878
Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys Asp Asn Leu Ile Asp
        600                 605                 610

gag gag ctg gcc agg gcg ggc gcg gac ccc aag gac ctt gag gag aaa   1926
Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys Asp Leu Glu Glu Lys
    615                 620                 625

gtg gag cag ctg ggg tcc tcc ctg gac acc ctg cag acc agg ttt gca   1974
Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu Gln Thr Arg Phe Ala
630                 635                 640                 645

cgc ctc ctg gct gag tac aac gcc acc cag atg aag atg aag cag cgt   2022
Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met Lys Met Lys Gln Arg
                650                 655                 660

ctc agc caa ctg gaa agc cag gtg aag ggt ggt ggg gac aag ccc ctg   2070
Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly Gly Asp Lys Pro Leu
            665                 670                 675

gct gat ggg gaa gtt ccc ggg gat gct aca aaa aca gag gac aaa caa   2118
Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys Thr Glu Asp Lys Gln
        680                 685                 690
```

```
cag tga aaatgcagca tctgtctcct gcttcacagg gtcgactgtc agggtgaccg    2174
Gln  *

tatgtggccg cagctgtgtg gcatggaact tggtcagggt tgaattccag ctctactcac 2234
cctttgaaag ctgtgtgact gcctgagaga acctgtttct tcacctaaaa aatgggactt 2294
tttgtctcag tcccagtgaa gtgccaggtt tgattgtgaa gtccgcatga aacactgcac 2354
caggcagggc tttgcaaagt gcaaggtatc cccagtccaa gtatatgaaa acgtgcacac 2414
aggactctca ttacttttt atggaatctg caaggtgttt ttaggctttt taatctgatt 2474
ttcttataaa tgaaagatta tttagtcacc tttctcctgt ccaacttcac caccacctga 2534
taatgggtat ataacaggaa gctgaaggta caacatagtg actaaaattc agacttacac 2594
aagacagttt gaggcatatt tcttaatctg gtatcacctc gtgtgttctt tggggcccta 2654
gaaaccctgg cttttgggag tgctatggca agtagaagtt ctgccggatg gaaagaggct 2714
gccccatttg aggtcattta aaatctgtga agcaaatcca gactccttgc cgttcagcca 2774
ctgtgaaacc agaatctgct tcacagaaaa aagcatctca gttaggagaa gagacatccc 2834
ctccttctca cttgccaaag agattcaaag acagccccta tcctccattc ttgagtcagg 2894
gccctaggtg acctattcta actcaaggag gagagctatg tacagggaga gcattttaga 2954
ttgaaggttg gaatggtgta ctaaaccaaa aaagctgaca actgagagtt ttagaagatt 3014
agaccattag gaacgtatct ttgcaaactg cccattcacc catgaagagg aagcctcaag 3074
atcccttgga attgcatccc aaggcaaagc ttttggctca ccgaaagctc acagattgca 3134
gaaattagct tttttaaaaa acaaacccca gtaaatataa tttcattaac attttataac 3194
agatttatat ttttgagttc cgtgattgca aattatgacc tcaaattcca tccttcactt 3254
atgtaacatg ttgcaaatta cccaaagatg agtctttctt ctttctttcc ttttttcttt 3314
cttcttcctt tccttttttc tttcttcttc cttctttctt ccttttttctc tctcctcttt 3374
tcctcctcaa aatgtatata ttttaaaagc cttaactgtt agttatgcct gcattcatat 3434
ttgcacagga aaaataaaga cctggattta aaaataaaaa aaaaaaaaaa aa          3486

<210> 26
<211> 694
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 26
Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu
 1               5                  10                  15
Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro
        35                  40                  45
Gly Ile Ala Met Glu Thr Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Gln Gly Ser
    50                  55                  60
Phe Thr Gly Gln Gly Ile Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ile Phe Leu Leu
65                  70                  75                  80
Arg Arg Trp Ala Ala Arg His Val His His Gln Asp Gln Gly Pro Asp
                85                  90                  95
Ser Phe Pro Asp Arg Phe Arg Gly Ala Glu Leu Lys Glu Val Ser Ser
            100                 105                 110
Gln Glu Ser Asn Ala Gln Ala Asn Val Gly Ser Gln Glu Pro Ala Asp
        115                 120                 125
Arg Gly Arg Ser Ala Trp Pro Leu Ala Lys Cys Asn Thr Asn Thr Ser
    130                 135                 140
Asn Asn Thr Glu Glu Glu Lys Lys Thr Lys Lys Lys Asp Ala Ile Val
145                 150                 155                 160
Val Asp Pro Ser Ser Asn Leu Tyr Tyr Arg Trp Leu Thr Ala Ile Ala
                165                 170                 175
Leu Pro Val Phe Tyr Asn Trp Tyr Leu Leu Ile Cys Arg Ala Cys Phe
            180                 185                 190
Asp Glu Leu Gln Ser Glu Tyr Leu Met Leu Trp Leu Val Leu Asp Tyr
        195                 200                 205
Ser Ala Asp Val Leu Tyr Val Leu Asp Val Leu Val Arg Ala Arg Thr
    210                 215                 220
Gly Phe Leu Glu Gln Gly Leu Met Val Ser Asp Thr Asn Arg Leu Trp
225                 230                 235                 240
Gln His Tyr Lys Thr Thr Thr Gln Phe Lys Leu Asp Val Leu Ser Leu
                245                 250                 255
Val Pro Thr Asp Leu Ala Tyr Leu Lys Val Gly Thr Asn Tyr Pro Glu
            260                 265                 270
Val Arg Phe Asn Arg Leu Leu Lys Phe Ser Arg Leu Phe Glu Phe Phe
        275                 280                 285
```

```
Asp Arg Thr Glu Thr Arg Thr Asn Tyr Pro Asn Met Phe Arg Ile Gly
    290                 295                 300
Asn Leu Val Leu Tyr Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile
305                 310                 315                 320
Tyr Phe Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val
                325                 330                 335
Tyr Pro Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr
            340                 345                 350
Ile Tyr Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu
        355                 360                 365
Thr Pro Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp
    370                 375                 380
Phe Leu Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly
385                 390                 395                 400
Ser Met Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys
                405                 410                 415
Ile Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp
            420                 425                 430
Leu Glu Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys
        435                 440                 445
Lys Thr Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu
    450                 455                 460
Lys Ala Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val
465                 470                 475                 480
Arg Ile Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu
                485                 490                 495
Lys Leu Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys
            500                 505                 510
Gly Asp Ile Gly Lys Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala
        515                 520                 525
Val Val Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly
    530                 535                 540
Ser Tyr Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser
545                 550                 555                 560
Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu
                565                 570                 575
Phe Cys Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro
            580                 585                 590
Glu Ala Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys
        595                 600                 605
Asp Asn Leu Ile Asp Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys
    610                 615                 620
Asp Leu Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu
625                 630                 635                 640
Gln Thr Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met
                645                 650                 655
Lys Met Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly
            660                 665                 670
Gly Asp Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys
        675                 680                 685
Thr Glu Asp Lys Gln Gln
    690
```

<210> 27
<211> 2085
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2085)

<400> 27

```
atg gcc aag atc aac acc caa tac tcc cac ccc tcc agg acc cac ctc   48
Met Ala Lys Ile Asn Thr Gln Tyr Ser His Pro Ser Arg Thr His Leu
 1               5                  10                  15

aag gta aag acc tca gac cga gat ctc aat cgc gct gaa aat ggc ctc   96
```

```
Lys Val Lys Thr Ser Asp Arg Asp Leu Asn Arg Ala Glu Asn Gly Leu
                20                  25                  30

agc aga gcc cac tcg tca agt gag gag aca tcg tca gtg ctg cag ccg   144
Ser Arg Ala His Ser Ser Ser Glu Glu Thr Ser Ser Val Leu Gln Pro
            35                  40                  45

ggg atc gcc atg gag acc aga gga ctg gct gac tcc ggg cag ggc tcc   192
Gly Ile Ala Met Glu Thr Arg Gly Leu Ala Asp Ser Gly Gln Gly Ser
    50                  55                  60

ttc acc ggc cag ggg atc gcc agg ctg tcg cgc ctc atc ttc ttg ctg   240
Phe Thr Gly Gln Gly Ile Ala Arg Leu Ser Arg Leu Ile Phe Leu Leu
65                  70                  75                  80

cgc agg tgg gct gcc agg cat gtg cac cac cag gac cag gga ccg gac   288
Arg Arg Trp Ala Ala Arg His Val His His Gln Asp Gln Gly Pro Asp
                85                  90                  95

tct ttt cct gat cgt ttc cgt gga gcc gag ctt aag gag gtg tcc agc   336
Ser Phe Pro Asp Arg Phe Arg Gly Ala Glu Leu Lys Glu Val Ser Ser
            100                 105                 110

caa gaa agc aat gcc cag gca aat gtg ggc agc cag gag cca gca gac   384
Gln Glu Ser Asn Ala Gln Ala Asn Val Gly Ser Gln Glu Pro Ala Asp
        115                 120                 125

aga ggg aga agc gcc tgg ccc ctg gcc aaa tgc aac act aac acc agc   432
Arg Gly Arg Ser Ala Trp Pro Leu Ala Lys Cys Asn Thr Asn Thr Ser
    130                 135                 140

aac aac acg gag gag gag aag aag acg aaa aag aag gat gcg atc gtg   480
Asn Asn Thr Glu Glu Glu Lys Lys Thr Lys Lys Lys Asp Ala Ile Val
145                 150                 155                 160

gtg gac ccg tcc agc aac ctg tac tac cgc tgg ctg acc gcc atc gcc   528
Val Asp Pro Ser Ser Asn Leu Tyr Tyr Arg Trp Leu Thr Ala Ile Ala
                165                 170                 175

ctg cct gtc ttc tat aac tgg tat ctg ctt att tgc agg gcc tgt ttc   576
Leu Pro Val Phe Tyr Asn Trp Tyr Leu Leu Ile Cys Arg Ala Cys Phe
            180                 185                 190

gat gag ctg cag tcc gag tac ctg atg ctg tgg ctg gtc ctg gac tac   624
Asp Glu Leu Gln Ser Glu Tyr Leu Met Leu Trp Leu Val Leu Asp Tyr
        195                 200                 205

tcg gca gat gtc ctg tat gtc ttg gat gtg ctt gta cga gct cgg aca   672
Ser Ala Asp Val Leu Tyr Val Leu Asp Val Leu Val Arg Ala Arg Thr
    210                 215                 220

ggt ttt ctc gag caa ggc tta atg gtc agt gat acc aac agg ctg tgg   720
Gly Phe Leu Glu Gln Gly Leu Met Val Ser Asp Thr Asn Arg Leu Trp
225                 230                 235                 240

cag cat tac aag acg acc acg cag ttc aag ctg gat gtg ttg tcc ctg   768
Gln His Tyr Lys Thr Thr Thr Gln Phe Lys Leu Asp Val Leu Ser Leu
                245                 250                 255

gtc ccc acc gac ctg gct tac tta aag gtg ggc aca aac tac cca gaa   816
Val Pro Thr Asp Leu Ala Tyr Leu Lys Val Gly Thr Asn Tyr Pro Glu
            260                 265                 270

gtg agg ttc aac cgc cta ctg aag ttt tcc cgg ctc ttt gaa ttc ttt   864
Val Arg Phe Asn Arg Leu Leu Lys Phe Ser Arg Leu Phe Glu Phe Phe
        275                 280                 285

gac cgc aca gag aca agg acc aac tac ccc aat atg ttc agg att ggg   912
Asp Arg Thr Glu Thr Arg Thr Asn Tyr Pro Asn Met Phe Arg Ile Gly
```

```
    290                 295                 300

aac ttg gtc ttg tac att ctc atc atc atc cac tgg aat gcc tgc atc   960
Asn Leu Val Leu Tyr Ile Leu Ile Ile Ile His Trp Asn Ala Cys Ile
305                 310                 315                 320

tac ttt gcc att tcc aag ttc att ggt ttt ggg aca gac tcc tgg gtc   1008
Tyr Phe Ala Ile Ser Lys Phe Ile Gly Phe Gly Thr Asp Ser Trp Val
                325                 330                 335

tac cca aac atc tca atc cca gag cat ggg cgc ctc tcc agg aag tac   1056
Tyr Pro Asn Ile Ser Ile Pro Glu His Gly Arg Leu Ser Arg Lys Tyr
            340                 345                 350

att tac agt ctc tac tgg tcc acc ttg acc ctt acc acc att ggt gag   1104
Ile Tyr Ser Leu Tyr Trp Ser Thr Leu Thr Leu Thr Thr Ile Gly Glu
        355                 360                 365

acc cca ccc ccc gtg aaa gat gag gag tat ctc ttt gtg gtc gta gac   1152
Thr Pro Pro Pro Val Lys Asp Glu Glu Tyr Leu Phe Val Val Val Asp
    370                 375                 380

ttc ttg gtg ggt gtt ctg att ttt gcc acc att gtg ggc aat gtg ggc   1200
Phe Leu Val Gly Val Leu Ile Phe Ala Thr Ile Val Gly Asn Val Gly
385                 390                 395                 400

tcc atg atc tcg aat atg aat gcc tca cgg gca gag ttc cag gcc aag   1248
Ser Met Ile Ser Asn Met Asn Ala Ser Arg Ala Glu Phe Gln Ala Lys
                405                 410                 415

att gat tcc atc aag cag tac atg cag ttc cgc aag gtc acc aag gac   1296
Ile Asp Ser Ile Lys Gln Tyr Met Gln Phe Arg Lys Val Thr Lys Asp
            420                 425                 430

ttg gag acg cgg gtt atc cgg tgg ttt gac tac ctg tgg gcc aac aag   1344
Leu Glu Thr Arg Val Ile Arg Trp Phe Asp Tyr Leu Trp Ala Asn Lys
        435                 440                 445

aag acg gtg gat gag aag gag gtg ctc aag agc ctc cca gac aag ctg   1392
Lys Thr Val Asp Glu Lys Glu Val Leu Lys Ser Leu Pro Asp Lys Leu
    450                 455                 460

aag gct gag atc gcc atc aac gtg cac ctg gac acg ctg aag aag gtt   1440
Lys Ala Glu Ile Ala Ile Asn Val His Leu Asp Thr Leu Lys Lys Val
465                 470                 475                 480

cgc atc ttc cag gac tgt gag gca ggg ctg ctg gtg gag ctg gtg ctg   1488
Arg Ile Phe Gln Asp Cys Glu Ala Gly Leu Leu Val Glu Leu Val Leu
                485                 490                 495

aag ctg cga ccc act gtg ttc agc cct ggg gat tat atc tgc aag aag   1536
Lys Leu Arg Pro Thr Val Phe Ser Pro Gly Asp Tyr Ile Cys Lys Lys
            500                 505                 510

gga gat att ggg aag gag atg tac atc atc aac gag ggc aag ctg gcc   1584
Gly Asp Ile Gly Lys Glu Met Tyr Ile Ile Asn Glu Gly Lys Leu Ala
        515                 520                 525

gtg gtg gct gat gat ggg gtc acc cag ttc gtg gtc ctc agc gat ggc   1632
Val Val Ala Asp Asp Gly Val Thr Gln Phe Val Val Leu Ser Asp Gly
    530                 535                 540

agc tac ttc ggg gag atc agc att ctg aac atc aag ggg agc aag tcg   1680
Ser Tyr Phe Gly Glu Ile Ser Ile Leu Asn Ile Lys Gly Ser Lys Ser
545                 550                 555                 560

ggg aac cgc agg acg gcc aac atc cgc agc att ggc tac tca gac ctg   1728
Gly Asn Arg Arg Thr Ala Asn Ile Arg Ser Ile Gly Tyr Ser Asp Leu
                565                 570                 575
```

```
ttc tgc ctc tca aag gac gat ctc atg gag gcc ctc acc gag tac ccc   1776
Phe Cys Leu Ser Lys Asp Asp Leu Met Glu Ala Leu Thr Glu Tyr Pro
            580                 585                 590

gaa gcc aag aag gcc ctg gag gag aaa gga cgg cag atc ctg atg aaa   1824
Glu Ala Lys Lys Ala Leu Glu Glu Lys Gly Arg Gln Ile Leu Met Lys
        595                 600                 605

gac aac ctg atc gat gag gag ctg gcc agg gcg ggc gcg gac ccc aag   1872
Asp Asn Leu Ile Asp Glu Glu Leu Ala Arg Ala Gly Ala Asp Pro Lys
    610                 615                 620

gac ctt gag gag aaa gtg gag cag ctg ggg tcc tcc ctg gac acc ctg   1920
Asp Leu Glu Glu Lys Val Glu Gln Leu Gly Ser Ser Leu Asp Thr Leu
625                 630                 635                 640

cag acc agg ttt gca cgc ctc ctg gct gag tac aac gcc acc cag atg   1968
Gln Thr Arg Phe Ala Arg Leu Leu Ala Glu Tyr Asn Ala Thr Gln Met
                645                 650                 655

aag atg aag cag cgt ctc agc caa ctg gaa agc cag gtg aag ggt ggt   2016
Lys Met Lys Gln Arg Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln Val Lys Gly Gly
            660                 665                 670

ggg gac aag ccc ctg gct gat ggg gaa gtt ccc ggg gat gct aca aaa   2064
Gly Asp Lys Pro Leu Ala Asp Gly Glu Val Pro Gly Asp Ala Thr Lys
        675                 680                 685

aca gag gac aaa caa cag tga                                      2085
Thr Glu Asp Lys Gln Gln  *
    690
```

<210> 28
<211> 2970
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (109)...(2940)

<400> 28

```
acctaaaacc ttgcaagttc aggaagaaac catctgcatc catattgaaa acctgacaca 60
atgtatgcag caggctcagt gtgagtgaac tggaggcttc tctacaac atg acc caa  117
                                                 Met Thr Gln
                                                   1

agg agc att gca ggt cct att tgc aac ctg aag ttt gtg act ctc ctg   165
Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val Thr Leu Leu
  5                  10                  15

gtt gcc tta agt tca gaa ctc cca ttc ctg gga gct gga gta cag ctt   213
Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly Val Gln Leu
 20                  25                  30                  35

caa gac aat ggg tat aat gga ttg ctc att gca att aat cct cag gta   261
Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn Pro Gln Val
                40                  45                  50

cct gag aat cag aac ctc atc tca aac att aag gaa atg ata act gaa   309
Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met Ile Thr Glu
            55                  60                  65

gct tca ttt tac cta ttt aat gct acc aag aga aga gta ttt ttc aga   357
Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val Phe Phe Arg
        70                  75                  80
```

```
aat ata aag att tta ata cct gcc aca tgg aaa gct aat aat aac agc   405
Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn Asn Asn Ser
     85                  90                  95

aaa ata aaa caa gaa tca tat gaa aag gca aat gtc ata gtg act gac   453
Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile Val Thr Asp
100                 105                 110                 115

tgg tat ggg gca cat gga gat gat cca tac acc cta caa tac aga ggg   501
Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln Tyr Arg Gly
                120                 125                 130

tgt gga aaa gag gga aaa tac att cat ttc aca cct aat ttc cta ctg   549
Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn Phe Leu Leu
            135                 140                 145

aat gat aac tta aca gct ggc tac gga tca cga ggc cga gtg ttt gtc   597
Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg Val Phe Val
        150                 155                 160

cat gaa tgg gcc cac ctc cgt tgg ggt gtg ttc gat gag tat aac aat   645
His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu Tyr Asn Asn
    165                 170                 175

gac aaa cct ttc tac ata aat ggg caa aat caa att aaa gtg aca agg   693
Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys Val Thr Arg
180                 185                 190                 195

tgt tca tct gac atc aca ggc att ttt gtg tgt gaa aaa ggt cct tgc   741
Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys Gly Pro Cys
                200                 205                 210

ccc caa gaa aac tgt att att agt aag ctt ttt aaa gaa gga tgc acc   789
Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu Gly Cys Thr
            215                 220                 225

ttt atc tac aat agc acc caa aat gca act gca tca ata atg ttc atg   837
Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile Met Phe Met
        230                 235                 240

caa agt tta tct tct gtg gtt gaa ttt tgt aat gca agt acc cac aac   885
Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser Thr His Asn
    245                 250                 255

caa gaa gca cca aac cta cag aac cag atg tgc agc ctc aga agt gca   933
Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu Arg Ser Ala
260                 265                 270                 275

tgg gat gta atc aca gac tct gct gac ttt cac cac agc ttt ccc atg   981
Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser Phe Pro Met
                280                 285                 290

aat ggg act gag ctt cca cct cct ccc aca ttc tcg ctt gta cag gct  1029
Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu Val Gln Ala
            295                 300                 305

ggt gac aaa gtg gtc tgt tta gtg ctg gat gtg tcc agc aag atg gca  1077
Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser Lys Met Ala
        310                 315                 320

gag gct gac aga ctc ctt caa cta caa caa gcc gca gaa ttt tat ttg  1125
Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu Phe Tyr Leu
    325                 330                 335

atg cag att gtt gaa att cat acc ttc gtg ggc att gcc agt ttc gac  1173
Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala Ser Phe Asp
340                 345                 350                 355

agc aaa gga gag atc aga gcc cag cta cac caa att aac agc aat gat  1221
```

```
Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn Ser Asn Asp
                360                 365                 370

gat cga aag ttg ctg gtt tca tat ctg ccc acc act gta tca gct aaa   1269
Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val Ser Ala Lys
            375                 380                 385

aca gac atc agc att tgt tca ggg ctt aag aaa gga ttt gag gtg gtt   1317
Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe Glu Val Val
        390                 395                 400

gaa aaa ctg aat gga aaa gct tat ggc tct gtg atg ata tta gtg acc   1365
Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile Leu Val Thr
    405                 410                 415

agc gga gat gat aag ctt ctt ggc aat tgc tta ccc act gtg ctc agc   1413
Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr Val Leu Ser
420                 425                 430                 435

agt ggt tca aca att cac tcc att gcc ctg ggt tca tct gca gcc cca   1461
Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser Ala Ala Pro
                440                 445                 450

aat ctg gag gaa tta tca cgt ctt aca gga ggt tta aag ttc ttt gtt   1509
Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys Phe Phe Val
            455                 460                 465

cca gat ata tca aac tcc aat agc atg att gat gct ttc agt aga att   1557
Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe Ser Arg Ile
        470                 475                 480

tcc tct gga act gga gac att ttc cag caa cat att cag ctt gaa agt   1605
Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln Leu Glu Ser
    485                 490                 495

aca ggt gaa aat gtc aaa cct cac cat caa ttg aaa aac aca gtg act   1653
Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn Thr Val Thr
500                 505                 510                 515

gtg gat aat act gtg ggc aac gac act atg ttt cta gtt acg tgg cag   1701
Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val Thr Trp Gln
                520                 525                 530

gcc agt ggt cct cct gag att ata tta ttt gat cct gat gga cga aaa   1749
Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp Gly Arg Lys
            535                 540                 545

tac tac aca aat aat ttt atc acc aat cta act ttt cgg aca gct agt   1797
Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg Thr Ala Ser
        550                 555                 560

ctt tgg att cca gga aca gct aag cct ggg cac tgg act tac acc ctg   1845
Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr Tyr Thr Leu
    565                 570                 575

aac aat acc cat cat tct ctg caa gcc ctg aaa gtg aca gtg acc tct   1893
Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr Val Thr Ser
580                 585                 590                 595

cgc gcc tcc aac tca gct gtg ccc cca gcc act gtg gaa gcc ttt gtg   1941
Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu Ala Phe Val
                600                 605                 610

gaa aga gac agc ctc cat ttt cct cat cct gtg atg att tat gcc aat   1989
Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile Tyr Ala Asn
            615                 620                 625

gtg aaa cag gga ttt tat ccc att ctt aat gcc act gtc act gcc aca   2037
Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val Thr Ala Thr
```

```
        630                 635                 640

gtt gag cca gag act gga gat cct gtt acg ctg aga ctc ctt gat gat   2085
Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu Leu Asp Asp
    645                 650                 655

gga gca ggt gct gat gtt ata aaa aat gat gga att tac tcg agg tat   2133
Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr Ser Arg Tyr
660                 665                 670                 675

ttt ttc tcc ttt gct gca aat ggt aga tat agc ttg aaa gtg cat gtc   2181
Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys Val His Val
                680                 685                 690

aat cac tct ccc agc ata agc acc cca gcc cac tct att cca ggg agt   2229
Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile Pro Gly Ser
            695                 700                 705

cat gct atg tat gta cca ggt tac aca gca aac ggt aat att cag atg   2277
His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn Ile Gln Met
        710                 715                 720

aat gct cca agg aaa tca gta ggc aga aat gag gag gag gag cga aag tgg   2325
Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu Arg Lys Trp
    725                 730                 735

ggc ttt agc cga gtc agc tca gga ggc tcc ttt tca gtg ctg gga gtt   2373
Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val Leu Gly Val
740                 745                 750                 755

cca gct ggc ccc cac cct gat gtg ttt cca cca tgc aaa att att gac   2421
Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys Ile Ile Asp
                760                 765                 770

ctg gaa gct gta aaa gta gaa gag gaa ttg acc cta tct tgg aca gca   2469
Leu Glu Ala Val Lys Val Glu Glu Glu Leu Thr Leu Ser Trp Thr Ala
            775                 780                 785

cct gga gaa gac ttt gat cag ggc cag gct aca agc tat gaa ata aga   2517
Pro Gly Glu Asp Phe Asp Gln Gly Gln Ala Thr Ser Tyr Glu Ile Arg
        790                 795                 800

atg agt aaa agt cta cag aat atc caa gat gac ttt aac aat gct att   2565
Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn Ile Gln Asp Asp Phe Asn Asn Ala Ile
    805                 810                 815

tta gta aat aca tca aag cga aat cct cag caa gct ggc atc agg gag   2613
Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly Ile Arg Glu
820                 825                 830                 835

ata ttt acg ttc tca ccc cag att tcc acg aat gga cct gaa cat cag   2661
Ile Phe Thr Phe Ser Pro Gln Ile Ser Thr Asn Gly Pro Glu His Gln
                840                 845                 850

cca aat gga gaa aca cat gaa agc cac aga att tat gtt gca ata cga   2709
Pro Asn Gly Glu Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val Ala Ile Arg
            855                 860                 865

gca atg gat agg aac tcc tta cag tct gct gta tct aac att gcc cag   2757
Ala Met Asp Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn Ile Ala Gln
        870                 875                 880

gcg cct ctg ttt att ccc ccc aat tct gat cct gta cct gcc aga gat   2805
Ala Pro Leu Phe Ile Pro Pro Asn Ser Asp Pro Val Pro Ala Arg Asp
    885                 890                 895

tat ctt ata ttg aaa gga gtt tta aca gca atg ggt ttg ata gga atc   2853
Tyr Leu Ile Leu Lys Gly Val Leu Thr Ala Met Gly Leu Ile Gly Ile
900                 905                 910                 915
```

```
att tgc ctt att ata gtt gtg aca cat cat act tta agc agg aaa aag   2901
Ile Cys Leu Ile Ile Val Val Thr His His Thr Leu Ser Arg Lys Lys
                920                 925                 930

aga gca gac aag aaa gag aat gga aca aaa tta tta taa ataaatatcc    2950
Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu  *
            935                 940

aaagtgtctt ccttctcaaa                                            2970

<210> 29
<211> 943
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 29
Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val
 1               5                  10                  15
Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly
            20                  25                  30
Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn
        35                  40                  45
Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met
    50                  55                  60
Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val
65                  70                  75                  80
Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn
                85                  90                  95
Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile
            100                 105                 110
Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln
        115                 120                 125
Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn
    130                 135                 140
Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg
145                 150                 155                 160
Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu
                165                 170                 175
Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys
            180                 185                 190
Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys
        195                 200                 205
Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu
    210                 215                 220
Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile
225                 230                 235                 240
Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser
                245                 250                 255
Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu
            260                 265                 270
Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser
        275                 280                 285
Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu
    290                 295                 300
Val Gln Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser
305                 310                 315                 320
Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu
                325                 330                 335
Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala
            340                 345                 350
Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn
        355                 360                 365
Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val
    370                 375                 380
Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400
Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile
                405                 410                 415
```

```
Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr
            420                 425                 430
Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser
        435                 440                 445
Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys
    450                 455                 460
Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe
465                 470                 475                 480
Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln
                485                 490                 495
Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn
            500                 505                 510
Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val
        515                 520                 525
Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp
    530                 535                 540
Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg
545                 550                 555                 560
Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr
                565                 570                 575
Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr
            580                 585                 590
Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu
        595                 600                 605
Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile
    610                 615                 620
Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val
625                 630                 635                 640
Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu
                645                 650                 655
Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr
            660                 665                 670
Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys
        675                 680                 685
Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile
    690                 695                 700
Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn
705                 710                 715                 720
Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu
                725                 730                 735
Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val
            740                 745                 750
Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
        755                 760                 765
Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Lys Val Glu Glu Glu Leu Thr Leu Ser
    770                 775                 780
Trp Thr Ala Pro Gly Glu Asp Phe Asp Gln Gly Gln Ala Thr Ser Tyr
785                 790                 795                 800
Glu Ile Arg Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn Ile Gln Asp Asp Phe Asn
                805                 810                 815
Asn Ala Ile Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly
            820                 825                 830
Ile Arg Glu Ile Phe Thr Phe Ser Pro Gln Ile Ser Thr Asn Gly Pro
        835                 840                 845
Glu His Gln Pro Asn Gly Glu Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val
    850                 855                 860
Ala Ile Arg Ala Met Asp Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn
865                 870                 875                 880
Ile Ala Gln Ala Pro Leu Phe Ile Pro Pro Asn Ser Asp Pro Val Pro
                885                 890                 895
Ala Arg Asp Tyr Leu Ile Leu Lys Gly Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
            900                 905                 910
Ile Gly Ile Ile Cys Leu Ile Ile Val Val Thr His His Thr Leu Ser
        915                 920                 925
Arg Lys Lys Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu
    930                 935                 940
```

<210> 30

<211> 2832
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2832)

<400> 30

```
atg acc caa agg agc att gca ggt cct att tgc aac ctg aag ttt gtg   48
Met Thr Gln Arg Ser Ile Ala Gly Pro Ile Cys Asn Leu Lys Phe Val
 1               5                  10                  15

act ctc ctg gtt gcc tta agt tca gaa ctc cca ttc ctg gga gct gga   96
Thr Leu Leu Val Ala Leu Ser Ser Glu Leu Pro Phe Leu Gly Ala Gly
            20                  25                  30

gta cag ctt caa gac aat ggg tat aat gga ttg ctc att gca att aat  144
Val Gln Leu Gln Asp Asn Gly Tyr Asn Gly Leu Leu Ile Ala Ile Asn
        35                  40                  45

cct cag gta cct gag aat cag aac ctc atc tca aac att aag gaa atg  192
Pro Gln Val Pro Glu Asn Gln Asn Leu Ile Ser Asn Ile Lys Glu Met
    50                  55                  60

ata act gaa gct tca ttt tac cta ttt aat gct acc aag aga aga gta  240
Ile Thr Glu Ala Ser Phe Tyr Leu Phe Asn Ala Thr Lys Arg Arg Val
65                  70                  75                  80

ttt ttc aga aat ata aag att tta ata cct gcc aca tgg aaa gct aat  288
Phe Phe Arg Asn Ile Lys Ile Leu Ile Pro Ala Thr Trp Lys Ala Asn
                85                  90                  95

aat aac agc aaa ata aaa caa gaa tca tat gaa aag gca aat gtc ata  336
Asn Asn Ser Lys Ile Lys Gln Glu Ser Tyr Glu Lys Ala Asn Val Ile
            100                 105                 110

gtg act gac tgg tat ggg gca cat gga gat gat cca tac acc cta caa  384
Val Thr Asp Trp Tyr Gly Ala His Gly Asp Asp Pro Tyr Thr Leu Gln
        115                 120                 125

tac aga ggg tgt gga aaa gag gga aaa tac att cat ttc aca cct aat  432
Tyr Arg Gly Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn
    130                 135                 140

ttc cta ctg aat gat aac tta aca gct ggc tac gga tca cga ggc cga  480
Phe Leu Leu Asn Asp Asn Leu Thr Ala Gly Tyr Gly Ser Arg Gly Arg
145                 150                 155                 160

gtg ttt gtc cat gaa tgg gcc cac ctc cgt tgg ggt gtg ttc gat gag  528
Val Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu
                165                 170                 175

tat aac aat gac aaa cct ttc tac ata aat ggg caa aat caa att aaa  576
Tyr Asn Asn Asp Lys Pro Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Asn Gln Ile Lys
            180                 185                 190

gtg aca agg tgt tca tct gac atc aca ggc att ttt gtg tgt gaa aaa  624
Val Thr Arg Cys Ser Ser Asp Ile Thr Gly Ile Phe Val Cys Glu Lys
        195                 200                 205

ggt cct tgc ccc caa gaa aac tgt att att agt aag ctt ttt aaa gaa  672
Gly Pro Cys Pro Gln Glu Asn Cys Ile Ile Ser Lys Leu Phe Lys Glu
    210                 215                 220

gga tgc acc ttt atc tac aat agc acc caa aat gca act gca tca ata  720
Gly Cys Thr Phe Ile Tyr Asn Ser Thr Gln Asn Ala Thr Ala Ser Ile
225                 230                 235                 240
```

```
atg ttc atg caa agt tta tct tct gtg gtt gaa ttt tgt aat gca agt   768
Met Phe Met Gln Ser Leu Ser Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Ala Ser
                245                 250                 255

acc cac aac caa gaa gca cca aac cta cag aac cag atg tgc agc ctc   816
Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Met Cys Ser Leu
            260                 265                 270

aga agt gca tgg gat gta atc aca gac tct gct gac ttt cac cac agc   864
Arg Ser Ala Trp Asp Val Ile Thr Asp Ser Ala Asp Phe His His Ser
        275                 280                 285

ttt ccc atg aat ggg act gag ctt cca cct cct ccc aca ttc tcg ctt   912
Phe Pro Met Asn Gly Thr Glu Leu Pro Pro Pro Pro Thr Phe Ser Leu
    290                 295                 300

gta cag gct ggt gac aaa gtg gtc tgt tta gtg ctg gat gtg tcc agc   960
Val Gln Ala Gly Asp Lys Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ser Ser
305                 310                 315                 320

aag atg gca gag gct gac aga ctc ctt caa cta caa caa gcc gca gaa  1008
Lys Met Ala Glu Ala Asp Arg Leu Leu Gln Leu Gln Gln Ala Ala Glu
                325                 330                 335

ttt tat ttg atg cag att gtt gaa att cat acc ttc gtg ggc att gcc  1056
Phe Tyr Leu Met Gln Ile Val Glu Ile His Thr Phe Val Gly Ile Ala
            340                 345                 350

agt ttc gac agc aaa gga gag atc aga gcc cag cta cac caa att aac  1104
Ser Phe Asp Ser Lys Gly Glu Ile Arg Ala Gln Leu His Gln Ile Asn
        355                 360                 365

agc aat gat gat cga aag ttg ctg gtt tca tat ctg ccc acc act gta  1152
Ser Asn Asp Asp Arg Lys Leu Leu Val Ser Tyr Leu Pro Thr Thr Val
    370                 375                 380

tca gct aaa aca gac atc agc att tgt tca ggg ctt aag aaa gga ttt  1200
Ser Ala Lys Thr Asp Ile Ser Ile Cys Ser Gly Leu Lys Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

gag gtg gtt gaa aaa ctg aat gga aaa gct tat ggc tct gtg atg ata  1248
Glu Val Val Glu Lys Leu Asn Gly Lys Ala Tyr Gly Ser Val Met Ile
                405                 410                 415

tta gtg acc agc gga gat gat aag ctt ctt ggc aat tgc tta ccc act  1296
Leu Val Thr Ser Gly Asp Asp Lys Leu Leu Gly Asn Cys Leu Pro Thr
            420                 425                 430

gtg ctc agc agt ggt tca aca att cac tcc att gcc ctg ggt tca tct  1344
Val Leu Ser Ser Gly Ser Thr Ile His Ser Ile Ala Leu Gly Ser Ser
        435                 440                 445

gca gcc cca aat ctg gag gaa tta tca cgt ctt aca gga ggt tta aag  1392
Ala Ala Pro Asn Leu Glu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Gly Gly Leu Lys
    450                 455                 460

ttc ttt gtt cca gat ata tca aac tcc aat agc atg att gat gct ttc  1440
Phe Phe Val Pro Asp Ile Ser Asn Ser Asn Ser Met Ile Asp Ala Phe
465                 470                 475                 480

agt aga att tcc tct gga act gga gac att ttc cag caa cat att cag  1488
Ser Arg Ile Ser Ser Gly Thr Gly Asp Ile Phe Gln Gln His Ile Gln
                485                 490                 495

ctt gaa agt aca ggt gaa aat gtc aaa cct cac cat caa ttg aaa aac  1536
Leu Glu Ser Thr Gly Glu Asn Val Lys Pro His His Gln Leu Lys Asn
            500                 505                 510

aca gtg act gtg gat aat act gtg ggc aac gac act atg ttt cta gtt  1584
```

```
Thr Val Thr Val Asp Asn Thr Val Gly Asn Asp Thr Met Phe Leu Val
        515                 520                 525

acg tgg cag gcc agt ggt cct cct gag att ata tta ttt gat cct gat   1632
Thr Trp Gln Ala Ser Gly Pro Pro Glu Ile Ile Leu Phe Asp Pro Asp
    530                 535                 540

gga cga aaa tac tac aca aat aat ttt atc acc aat cta act ttt cgg   1680
Gly Arg Lys Tyr Tyr Thr Asn Asn Phe Ile Thr Asn Leu Thr Phe Arg
545                 550                 555                 560

aca gct agt ctt tgg att cca gga aca gct aag cct ggg cac tgg act   1728
Thr Ala Ser Leu Trp Ile Pro Gly Thr Ala Lys Pro Gly His Trp Thr
                565                 570                 575

tac acc ctg aac aat acc cat cat tct ctg caa gcc ctg aaa gtg aca   1776
Tyr Thr Leu Asn Asn Thr His His Ser Leu Gln Ala Leu Lys Val Thr
            580                 585                 590

gtg acc tct cgc gcc tcc aac tca gct gtg ccc cca gcc act gtg gaa   1824
Val Thr Ser Arg Ala Ser Asn Ser Ala Val Pro Pro Ala Thr Val Glu
        595                 600                 605

gcc ttt gtg gaa aga gac agc ctc cat ttt cct cat cct gtg atg att   1872
Ala Phe Val Glu Arg Asp Ser Leu His Phe Pro His Pro Val Met Ile
    610                 615                 620

tat gcc aat gtg aaa cag gga ttt tat ccc att ctt aat gcc act gtc   1920
Tyr Ala Asn Val Lys Gln Gly Phe Tyr Pro Ile Leu Asn Ala Thr Val
625                 630                 635                 640

act gcc aca gtt gag cca gag act gga gat cct gtt acg ctg aga ctc   1968
Thr Ala Thr Val Glu Pro Glu Thr Gly Asp Pro Val Thr Leu Arg Leu
                645                 650                 655

ctt gat gat gga gca ggt gct gat gtt ata aaa aat gat gga att tac   2016
Leu Asp Asp Gly Ala Gly Ala Asp Val Ile Lys Asn Asp Gly Ile Tyr
            660                 665                 670

tcg agg tat ttt ttc tcc ttt gct gca aat ggt aga tat agc ttg aaa   2064
Ser Arg Tyr Phe Phe Ser Phe Ala Ala Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys
        675                 680                 685

gtg cat gtc aat cac tct ccc agc ata agc acc cca gcc cac tct att   2112
Val His Val Asn His Ser Pro Ser Ile Ser Thr Pro Ala His Ser Ile
    690                 695                 700

cca ggg agt cat gct atg tat gta cca ggt tac aca gca aac ggt aat   2160
Pro Gly Ser His Ala Met Tyr Val Pro Gly Tyr Thr Ala Asn Gly Asn
705                 710                 715                 720

att cag atg aat gct cca agg aaa tca gta ggc aga aat gag gag gag   2208
Ile Gln Met Asn Ala Pro Arg Lys Ser Val Gly Arg Asn Glu Glu Glu
                725                 730                 735

cga aag tgg ggc ttt agc cga gtc agc tca gga ggc tcc ttt tca gtg   2256
Arg Lys Trp Gly Phe Ser Arg Val Ser Ser Gly Gly Ser Phe Ser Val
            740                 745                 750

ctg gga gtt cca gct ggc ccc cac cct gat gtg ttt cca cca tgc aaa   2304
Leu Gly Val Pro Ala Gly Pro His Pro Asp Val Phe Pro Pro Cys Lys
        755                 760                 765

att att gac ctg gaa gct gta aaa gta gaa gag gaa ttg acc cta tct   2352
Ile Ile Asp Leu Glu Ala Val Lys Val Glu Glu Glu Leu Thr Leu Ser
    770                 775                 780

tgg aca gca cct gga gaa gac ttt gat cag ggc cag gct aca agc tat   2400
Trp Thr Ala Pro Gly Glu Asp Phe Asp Gln Gly Gln Ala Thr Ser Tyr
```

```
785                 790                 795                 800

gaa ata aga atg agt aaa agt cta cag aat atc caa gat gac ttt aac   2448
Glu Ile Arg Met Ser Lys Ser Leu Gln Asn Ile Gln Asp Asp Phe Asn
                805                 810                 815

aat gct att tta gta aat aca tca aag cga aat cct cag caa gct ggc   2496
Asn Ala Ile Leu Val Asn Thr Ser Lys Arg Asn Pro Gln Gln Ala Gly
            820                 825                 830

atc agg gag ata ttt acg ttc tca ccc cag att tcc acg aat gga cct   2544
Ile Arg Glu Ile Phe Thr Phe Ser Pro Gln Ile Ser Thr Asn Gly Pro
        835                 840                 845

gaa cat cag cca aat gga gaa aca cat gaa agc cac aga att tat gtt   2592
Glu His Gln Pro Asn Gly Glu Thr His Glu Ser His Arg Ile Tyr Val
    850                 855                 860

gca ata cga gca atg gat agg aac tcc tta cag tct gct gta tct aac   2640
Ala Ile Arg Ala Met Asp Arg Asn Ser Leu Gln Ser Ala Val Ser Asn
865                 870                 875                 880

att gcc cag gcg cct ctg ttt att ccc ccc aat tct gat cct gta cct   2688
Ile Ala Gln Ala Pro Leu Phe Ile Pro Pro Asn Ser Asp Pro Val Pro
                885                 890                 895

gcc aga gat tat ctt ata ttg aaa gga gtt tta aca gca atg ggt ttg   2736
Ala Arg Asp Tyr Leu Ile Leu Lys Gly Val Leu Thr Ala Met Gly Leu
            900                 905                 910

ata gga atc att tgc ctt att ata gtt gtg aca cat cat act tta agc   2784
Ile Gly Ile Ile Cys Leu Ile Ile Val Val Thr His His Thr Leu Ser
        915                 920                 925

agg aaa aag aga gca gac aag aaa gag aat gga aca aaa tta tta taa   2832
Arg Lys Lys Arg Ala Asp Lys Lys Glu Asn Gly Thr Lys Leu Leu  *
    930                 935                 940
```

<210> 31
<211> 3204
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (29)...(2782)

<400> 31

```
ttgagccagg aataactaga gaggaaca atg ggg tta ttc aga ggt ttt gtt    52
                                Met Gly Leu Phe Arg Gly Phe Val
                                1               5

ttc ctc tta gtt ctg tgc ctg ctg cac cag tca aat act tcc ttc att   100
Phe Leu Leu Val Leu Cys Leu Leu His Gln Ser Asn Thr Ser Phe Ile
     10                  15                  20

aag ctg aat aat aat ggc ttt gaa gat att gtc att gtt ata gat cct   148
Lys Leu Asn Asn Asn Gly Phe Glu Asp Ile Val Ile Val Ile Asp Pro
 25                  30                  35                  40

agt gtg cca gaa gat gaa aaa ata att gaa caa ata gag gat atg gtg   196
Ser Val Pro Glu Asp Glu Lys Ile Ile Glu Gln Ile Glu Asp Met Val
                45                  50                  55

act aca gct tct acg tac ctg ttt gaa gcc aca gaa aaa aga ttt ttt   244
Thr Thr Ala Ser Thr Tyr Leu Phe Glu Ala Thr Glu Lys Arg Phe Phe
            60                  65                  70
```

```
ttc aaa aat gta tct ata tta att cct gag aat tgg aag gaa aat cct   292
Phe Lys Asn Val Ser Ile Leu Ile Pro Glu Asn Trp Lys Glu Asn Pro
         75                  80                  85

cag tac aaa agg cca aaa cat gaa aac cat aaa cat gct gat gtt ata   340
Gln Tyr Lys Arg Pro Lys His Glu Asn His Lys His Ala Asp Val Ile
     90                  95                 100

gtt gca cca cct aca ctc cca ggt aga gat gaa cca tac acc aag cag   388
Val Ala Pro Pro Thr Leu Pro Gly Arg Asp Glu Pro Tyr Thr Lys Gln
105                 110                 115                 120

ttc aca gaa tgt gga gag aaa ggc gaa tac att cac ttc acc cct gac   436
Phe Thr Glu Cys Gly Glu Lys Gly Glu Tyr Ile His Phe Thr Pro Asp
                125                 130                 135

ctt cta ctt gga aaa aaa caa aat gaa tat gga cca cca ggc aaa ctg   484
Leu Leu Leu Gly Lys Lys Gln Asn Glu Tyr Gly Pro Pro Gly Lys Leu
            140                 145                 150

ttt gtc cat gag tgg gct cac ctc cgg tgg gga gtg ttt gat gag tac   532
Phe Val His Glu Trp Ala His Leu Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu Tyr
        155                 160                 165

aat gaa gat cag cct ttc tac cgt gct aag tca aaa aaa atc gaa gca   580
Asn Glu Asp Gln Pro Phe Tyr Arg Ala Lys Ser Lys Lys Ile Glu Ala
    170                 175                 180

aca agg tgt tcc gca ggt atc tct ggt aga aat aga gtt tat aag tgt   628
Thr Arg Cys Ser Ala Gly Ile Ser Gly Arg Asn Arg Val Tyr Lys Cys
185                 190                 195                 200

caa gga ggc agc tgt ctt agt aga gca tgc aga att gat tct aca aca   676
Gln Gly Gly Ser Cys Leu Ser Arg Ala Cys Arg Ile Asp Ser Thr Thr
                205                 210                 215

aaa ctg tat gga aaa gat tgt caa ttc ttt cct gat aaa gta caa aca   724
Lys Leu Tyr Gly Lys Asp Cys Gln Phe Phe Pro Asp Lys Val Gln Thr
            220                 225                 230

gaa aaa gca tcc ata atg ttt atg caa agt att gat tct gtt gtt gaa   772
Glu Lys Ala Ser Ile Met Phe Met Gln Ser Ile Asp Ser Val Val Glu
        235                 240                 245

ttt tgt aac gaa aaa acc cat aat caa gaa gct cca agc cta caa aac   820
Phe Cys Asn Glu Lys Thr His Asn Gln Glu Ala Pro Ser Leu Gln Asn
    250                 255                 260

ata aag tgc aat ttt aga agt aca tgg gag gtg att agc aat tct gag   868
Ile Lys Cys Asn Phe Arg Ser Thr Trp Glu Val Ile Ser Asn Ser Glu
265                 270                 275                 280

gat ttt aaa aac acc ata ccc atg gtg aca cca cct cct cca cct gtc   916
Asp Phe Lys Asn Thr Ile Pro Met Val Thr Pro Pro Pro Pro Pro Val
                285                 290                 295

ttc tca ttg ctg aag atc cgt caa aga att gtg tgc tta gtt ctt gat   964
Phe Ser Leu Leu Lys Ile Arg Gln Arg Ile Val Cys Leu Val Leu Asp
            300                 305                 310

aag tct gga agc atg ggg ggt aag gac cgc cta aat cga atg aat caa  1012
Lys Ser Gly Ser Met Gly Gly Lys Asp Arg Leu Asn Arg Met Asn Gln
        315                 320                 325

gca gca aaa cat ttc ctg ctg cag act gtt gaa aat gga tcc tgg gtg  1060
Ala Ala Lys His Phe Leu Leu Gln Thr Val Glu Asn Gly Ser Trp Val
    330                 335                 340
```

```
ggg atg gtt cac ttt gat agt act gcc act att gta aat aag cta atc   1108
Gly Met Val His Phe Asp Ser Thr Ala Thr Ile Val Asn Lys Leu Ile
345                 350                 355                 360

caa ata aaa agc agt gat gaa aga aac aca ctc atg gca gga tta cct   1156
Gln Ile Lys Ser Ser Asp Glu Arg Asn Thr Leu Met Ala Gly Leu Pro
                365                 370                 375

aca tat cct ctg gga gga act tcc atc tgc tct gga att aaa tat gca   1204
Thr Tyr Pro Leu Gly Gly Thr Ser Ile Cys Ser Gly Ile Lys Tyr Ala
            380                 385                 390

ttt cag gtg att gga gag cta cat tcc caa ctc gat gga tcc gaa gta   1252
Phe Gln Val Ile Gly Glu Leu His Ser Gln Leu Asp Gly Ser Glu Val
        395                 400                 405

ctg ctg ctg act gat ggg gag gat aac act gca agt tct tgt att gat   1300
Leu Leu Leu Thr Asp Gly Glu Asp Asn Thr Ala Ser Ser Cys Ile Asp
    410                 415                 420

gaa gtg aaa caa agt ggg gcc att gtt cat ttt att gct ttg gga aga   1348
Glu Val Lys Gln Ser Gly Ala Ile Val His Phe Ile Ala Leu Gly Arg
425                 430                 435                 440

gct gct gat gaa gca gta ata gag atg agc aag ata aca gga gga agt   1396
Ala Ala Asp Glu Ala Val Ile Glu Met Ser Lys Ile Thr Gly Gly Ser
                445                 450                 455

cat ttt tat gtt tca gat gaa gct cag aac aat ggc ctc att gat gct   1444
His Phe Tyr Val Ser Asp Glu Ala Gln Asn Asn Gly Leu Ile Asp Ala
            460                 465                 470

ttt ggg gct ctt aca tca gga aat act gat ctc tcc cag aag tcc ctt   1492
Phe Gly Ala Leu Thr Ser Gly Asn Thr Asp Leu Ser Gln Lys Ser Leu
        475                 480                 485

cag ctc gaa agt aag gga tta aca ctg aat agt aat gcc tgg atg aac   1540
Gln Leu Glu Ser Lys Gly Leu Thr Leu Asn Ser Asn Ala Trp Met Asn
    490                 495                 500

gac act gtc ata att gat agt aca gtg gga aag gac acg ttc ttt ctc   1588
Asp Thr Val Ile Ile Asp Ser Thr Val Gly Lys Asp Thr Phe Phe Leu
505                 510                 515                 520

atc aca tgg aac agt ctg cct ccc agt att tct ctc tgg gat ccc agt   1636
Ile Thr Trp Asn Ser Leu Pro Pro Ser Ile Ser Leu Trp Asp Pro Ser
                525                 530                 535

gga aca ata atg gaa aat ttc aca gtg gat gca act tcc aaa atg gcc   1684
Gly Thr Ile Met Glu Asn Phe Thr Val Asp Ala Thr Ser Lys Met Ala
            540                 545                 550

tat ctc agt att cca gga act gca aag gtg ggc act tgg gca tac aat   1732
Tyr Leu Ser Ile Pro Gly Thr Ala Lys Val Gly Thr Trp Ala Tyr Asn
        555                 560                 565

ctt caa gcc aaa gcg aac cca gaa aca tta act att aca gta act tct   1780
Leu Gln Ala Lys Ala Asn Pro Glu Thr Leu Thr Ile Thr Val Thr Ser
    570                 575                 580

cga gca gca aat tct tct gtg cct cca atc aca gtg aat gct aaa atg   1828
Arg Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro Pro Ile Thr Val Asn Ala Lys Met
585                 590                 595                 600

aat aag gac gta aac agt ttc ccc agc cca atg att gtt tac gca gaa   1876
Asn Lys Asp Val Asn Ser Phe Pro Ser Pro Met Ile Val Tyr Ala Glu
                605                 610                 615

att cta caa gga tat gta cct gtt ctt gga gcc aat gtg act gct ttc   1924
```

```
Ile Leu Gln Gly Tyr Val Pro Val Leu Gly Ala Asn Val Thr Ala Phe
            620                 625                 630

att gaa tca cag aat gga cat aca gaa gtt ttg gaa ctt ttg gat aat   1972
Ile Glu Ser Gln Asn Gly His Thr Glu Val Leu Glu Leu Leu Asp Asn
        635                 640                 645

ggt gca ggc gct gat tct ttc aag aat gat gga gtc tac tcc agg tat   2020
Gly Ala Gly Ala Asp Ser Phe Lys Asn Asp Gly Val Tyr Ser Arg Tyr
    650                 655                 660

ttt aca gca tat aca gaa aat ggc aga tat agc tta aaa gtt cgg gct   2068
Phe Thr Ala Tyr Thr Glu Asn Gly Arg Tyr Ser Leu Lys Val Arg Ala
665                 670                 675                 680

cat gga gga gca aac act gcc agg cta aaa tta cgg cct cca ctg aat   2116
His Gly Gly Ala Asn Thr Ala Arg Leu Lys Leu Arg Pro Pro Leu Asn
                685                 690                 695

aga gcc gcg tac ata cca ggc tgg gta gtg aac ggg gaa att gaa gca   2164
Arg Ala Ala Tyr Ile Pro Gly Trp Val Val Asn Gly Glu Ile Glu Ala
            700                 705                 710

aac ccg cca aga cct gaa att gat gag gat act cag acc acc ttg gag   2212
Asn Pro Pro Arg Pro Glu Ile Asp Glu Asp Thr Gln Thr Thr Leu Glu
        715                 720                 725

gat ttc agc cga aca gca tcc gga ggt gca ttt gtg gta tca caa gtc   2260
Asp Phe Ser Arg Thr Ala Ser Gly Gly Ala Phe Val Val Ser Gln Val
    730                 735                 740

cca agc ctt ccc ttg cct gac caa tac cca cca agt caa atc aca gac   2308
Pro Ser Leu Pro Leu Pro Asp Gln Tyr Pro Pro Ser Gln Ile Thr Asp
745                 750                 755                 760

ctt gat gcc aca gtt cat gag gat aag att att ctt aca tgg aca gca   2356
Leu Asp Ala Thr Val His Glu Asp Lys Ile Ile Leu Thr Trp Thr Ala
                765                 770                 775

cca gga gat aat ttt gat gtt gga aaa gtt caa cgt tat atc ata aga   2404
Pro Gly Asp Asn Phe Asp Val Gly Lys Val Gln Arg Tyr Ile Ile Arg
            780                 785                 790

ata agt gca agt att ctt gat cta aga gac agt ttt gat gat gct ctt   2452
Ile Ser Ala Ser Ile Leu Asp Leu Arg Asp Ser Phe Asp Asp Ala Leu
        795                 800                 805

caa gta aat act act gat ctg tca cca aag gag gcc aac tcc aag gaa   2500
Gln Val Asn Thr Thr Asp Leu Ser Pro Lys Glu Ala Asn Ser Lys Glu
    810                 815                 820

agc ttt gca ttt aaa cca gaa aat atc tca gaa gaa aat gca acc cac   2548
Ser Phe Ala Phe Lys Pro Glu Asn Ile Ser Glu Glu Asn Ala Thr His
825                 830                 835                 840

ata ttt att gcc att aaa agt ata gat aaa agc aat ttg aca tca aaa   2596
Ile Phe Ile Ala Ile Lys Ser Ile Asp Lys Ser Asn Leu Thr Ser Lys
                845                 850                 855

gta tcc aac att gca caa gta act ttg ttt atc cct caa gca aat cct   2644
Val Ser Asn Ile Ala Gln Val Thr Leu Phe Ile Pro Gln Ala Asn Pro
            860                 865                 870

gat gac att gat cct act cct act cct act cct act cct act cct gat aaa agt   2692
Asp Asp Ile Asp Pro Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Pro Thr Pro Asp Lys Ser
        875                 880                 885

cat aat tct gga gtt aat att tct acg ctg gta ttg tct gtg att ggg   2740
His Asn Ser Gly Val Asn Ile Ser Thr Leu Val Leu Ser Val Ile Gly
```

```
    890                 895                 900

tct gtt gta att gtt aac ttt att tta agt acc acc att tga          2782
Ser Val Val Ile Val Asn Phe Ile Leu Ser Thr Thr Ile  *
905                 910                 915

accttaacga agaaaaaaat cttcaagtag acctagaaga gagttttaaa aaacaaaaca 2842
atgtaagtaa aggatatttc tgaatcttaa aattcatccc atgtgtgatc ataaactcat 2902
aaaaataatt ttaagatgtc ggaaaaggat actttgatta aataaaaaca ctcatggata 2962
tgtaaaaact gtcaagatta aaatttaata gtttcattta tttgttattt tatttgtaag 3022
aaatagtgat gaacaaagat ccttttcat actgatacct ggttgtatat tatttgatgc 3082
aacagttttc tgaaatgata tttcaaattg catcaagaaa ttaaaatcat ctatctgagt 3142
agtcaaaata caagtaaagg agagcaaata aacaacattt ggaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3202
aa                                                               3204

<210> 32
<211> 917
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 32
Met Gly Leu Phe Arg Gly Phe Val Phe Leu Leu Val Leu Cys Leu Leu
 1               5                  10                  15
His Gln Ser Asn Thr Ser Phe Ile Lys Leu Asn Asn Asn Gly Phe Glu
            20                  25                  30
Asp Ile Val Ile Val Ile Asp Pro Ser Val Pro Glu Asp Glu Lys Ile
        35                  40                  45
Ile Glu Gln Ile Glu Asp Met Val Thr Thr Ala Ser Thr Tyr Leu Phe
    50                  55                  60
Glu Ala Thr Glu Lys Arg Phe Phe Phe Lys Asn Val Ser Ile Leu Ile
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asn Trp Lys Glu Asn Pro Gln Tyr Lys Arg Pro Lys His Glu
                85                  90                  95
Asn His Lys His Ala Asp Val Ile Val Ala Pro Pro Thr Leu Pro Gly
            100                 105                 110
Arg Asp Glu Pro Tyr Thr Lys Gln Phe Thr Glu Cys Gly Glu Lys Gly
        115                 120                 125
Glu Tyr Ile His Phe Thr Pro Asp Leu Leu Leu Gly Lys Lys Gln Asn
    130                 135                 140
Glu Tyr Gly Pro Pro Gly Lys Leu Phe Val His Glu Trp Ala His Leu
145                 150                 155                 160
Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu Tyr Asn Glu Asp Gln Pro Phe Tyr Arg
                165                 170                 175
Ala Lys Ser Lys Lys Ile Glu Ala Thr Arg Cys Ser Ala Gly Ile Ser
            180                 185                 190
Gly Arg Asn Arg Val Tyr Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Leu Ser Arg
        195                 200                 205
Ala Cys Arg Ile Asp Ser Thr Thr Lys Leu Tyr Gly Lys Asp Cys Gln
    210                 215                 220
Phe Phe Pro Asp Lys Val Gln Thr Glu Lys Ala Ser Ile Met Phe Met
225                 230                 235                 240
Gln Ser Ile Asp Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Glu Lys Thr His Asn
                245                 250                 255
Gln Glu Ala Pro Ser Leu Gln Asn Ile Lys Cys Asn Phe Arg Ser Thr
            260                 265                 270
Trp Glu Val Ile Ser Asn Ser Glu Asp Phe Lys Asn Thr Ile Pro Met
        275                 280                 285
Val Thr Pro Pro Pro Pro Pro Val Phe Ser Leu Leu Lys Ile Arg Gln
    290                 295                 300
Arg Ile Val Cys Leu Val Leu Asp Lys Ser Gly Ser Met Gly Gly Lys
305                 310                 315                 320
Asp Arg Leu Asn Arg Met Asn Gln Ala Ala Lys His Phe Leu Leu Gln
                325                 330                 335
Thr Val Glu Asn Gly Ser Trp Val Gly Met Val His Phe Asp Ser Thr
            340                 345                 350
Ala Thr Ile Val Asn Lys Leu Ile Gln Ile Lys Ser Ser Asp Glu Arg
        355                 360                 365
Asn Thr Leu Met Ala Gly Leu Pro Thr Tyr Pro Leu Gly Gly Thr Ser
    370                 375                 380
```

Ile Cys Ser Gly Ile Lys Tyr Ala Phe Gln Val Ile Gly Glu Leu His
385 390 395 400
Ser Gln Leu Asp Gly Ser Glu Val Leu Leu Leu Thr Asp Gly Glu Asp
405 410 415
Asn Thr Ala Ser Ser Cys Ile Asp Glu Val Lys Gln Ser Gly Ala Ile
420 425 430
Val His Phe Ile Ala Leu Gly Arg Ala Ala Asp Glu Ala Val Ile Glu
435 440 445
Met Ser Lys Ile Thr Gly Gly Ser His Phe Tyr Val Ser Asp Glu Ala
450 455 460
Gln Asn Asn Gly Leu Ile Asp Ala Phe Gly Ala Leu Thr Ser Gly Asn
465 470 475 480
Thr Asp Leu Ser Gln Lys Ser Leu Gln Leu Glu Ser Lys Gly Leu Thr
485 490 495
Leu Asn Ser Asn Ala Trp Met Asn Asp Thr Val Ile Ile Asp Ser Thr
500 505 510
Val Gly Lys Asp Thr Phe Phe Leu Ile Thr Trp Asn Ser Leu Pro Pro
515 520 525
Ser Ile Ser Leu Trp Asp Pro Ser Gly Thr Ile Met Glu Asn Phe Thr
530 535 540
Val Asp Ala Thr Ser Lys Met Ala Tyr Leu Ser Ile Pro Gly Thr Ala
545 550 555 560
Lys Val Gly Thr Trp Ala Tyr Asn Leu Gln Ala Lys Ala Asn Pro Glu
565 570 575
Thr Leu Thr Ile Thr Val Thr Ser Arg Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro
580 585 590
Pro Ile Thr Val Asn Ala Lys Met Asn Lys Asp Val Asn Ser Phe Pro
595 600 605
Ser Pro Met Ile Val Tyr Ala Glu Ile Leu Gln Gly Tyr Val Pro Val
610 615 620
Leu Gly Ala Asn Val Thr Ala Phe Ile Glu Ser Gln Asn Gly His Thr
625 630 635 640
Glu Val Leu Glu Leu Leu Asp Asn Gly Ala Gly Ala Asp Ser Phe Lys
645 650 655
Asn Asp Gly Val Tyr Ser Arg Tyr Phe Thr Ala Tyr Thr Glu Asn Gly
660 665 670
Arg Tyr Ser Leu Lys Val Arg Ala His Gly Gly Ala Asn Thr Ala Arg
675 680 685
Leu Lys Leu Arg Pro Pro Leu Asn Arg Ala Ala Tyr Ile Pro Gly Trp
690 695 700
Val Val Asn Gly Glu Ile Glu Ala Asn Pro Pro Arg Pro Glu Ile Asp
705 710 715 720
Glu Asp Thr Gln Thr Thr Leu Glu Asp Phe Ser Arg Thr Ala Ser Gly
725 730 735
Gly Ala Phe Val Val Ser Gln Val Pro Ser Leu Pro Leu Pro Asp Gln
740 745 750
Tyr Pro Pro Ser Gln Ile Thr Asp Leu Asp Ala Thr Val His Glu Asp
755 760 765
Lys Ile Ile Leu Thr Trp Thr Ala Pro Gly Asp Asn Phe Asp Val Gly
770 775 780
Lys Val Gln Arg Tyr Ile Ile Arg Ile Ser Ala Ser Ile Leu Asp Leu
785 790 795 800
Arg Asp Ser Phe Asp Asp Ala Leu Gln Val Asn Thr Thr Asp Leu Ser
805 810 815
Pro Lys Glu Ala Asn Ser Lys Glu Ser Phe Ala Phe Lys Pro Glu Asn
820 825 830
Ile Ser Glu Glu Asn Ala Thr His Ile Phe Ile Ala Ile Lys Ser Ile
835 840 845
Asp Lys Ser Asn Leu Thr Ser Lys Val Ser Asn Ile Ala Gln Val Thr
850 855 860
Leu Phe Ile Pro Gln Ala Asn Pro Asp Asp Ile Asp Pro Thr Pro Thr
865 870 875 880
Pro Thr Pro Thr Pro Asp Lys Ser His Asn Ser Gly Val Asn Ile Ser
885 890 895
Thr Leu Val Leu Ser Val Ile Gly Ser Val Val Ile Val Asn Phe Ile
900 905 910
Leu Ser Thr Thr Ile
915

<210> 33
<211> 2754
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2754)

<400> 33

```
atg ggg tta ttc aga ggt ttt gtt ttc ctc tta gtt ctg tgc ctg ctg   48
Met Gly Leu Phe Arg Gly Phe Val Phe Leu Leu Val Leu Cys Leu Leu
 1               5                  10                  15

cac cag tca aat act tcc ttc att aag ctg aat aat aat ggc ttt gaa   96
His Gln Ser Asn Thr Ser Phe Ile Lys Leu Asn Asn Asn Gly Phe Glu
            20                  25                  30

gat att gtc att gtt ata gat cct agt gtg cca gaa gat gaa aaa ata  144
Asp Ile Val Ile Val Ile Asp Pro Ser Val Pro Glu Asp Glu Lys Ile
        35                  40                  45

att gaa caa ata gag gat atg gtg act aca gct tct acg tac ctg ttt  192
Ile Glu Gln Ile Glu Asp Met Val Thr Thr Ala Ser Thr Tyr Leu Phe
    50                  55                  60

gaa gcc aca gaa aaa aga ttt ttt ttc aaa aat gta tct ata tta att  240
Glu Ala Thr Glu Lys Arg Phe Phe Phe Lys Asn Val Ser Ile Leu Ile
65                  70                  75                  80

cct gag aat tgg aag gaa aat cct cag tac aaa agg cca aaa cat gaa  288
Pro Glu Asn Trp Lys Glu Asn Pro Gln Tyr Lys Arg Pro Lys His Glu
                85                  90                  95

aac cat aaa cat gct gat gtt ata gtt gca cca cct aca ctc cca ggt  336
Asn His Lys His Ala Asp Val Ile Val Ala Pro Pro Thr Leu Pro Gly
            100                 105                 110

aga gat gaa cca tac acc aag cag ttc aca gaa tgt gga gag aaa ggc  384
Arg Asp Glu Pro Tyr Thr Lys Gln Phe Thr Glu Cys Gly Glu Lys Gly
        115                 120                 125

gaa tac att cac ttc acc cct gac ctt cta ctt gga aaa aaa caa aat  432
Glu Tyr Ile His Phe Thr Pro Asp Leu Leu Leu Gly Lys Lys Gln Asn
    130                 135                 140

gaa tat gga cca cca ggc aaa ctg ttt gtc cat gag tgg gct cac ctc  480
Glu Tyr Gly Pro Pro Gly Lys Leu Phe Val His Glu Trp Ala His Leu
145                 150                 155                 160

cgg tgg gga gtg ttt gat gag tac aat gaa gat cag cct ttc tac cgt  528
Arg Trp Gly Val Phe Asp Glu Tyr Asn Glu Asp Gln Pro Phe Tyr Arg
                165                 170                 175

gct aag tca aaa aaa atc gaa gca aca agg tgt tcc gca ggt atc tct  576
Ala Lys Ser Lys Lys Ile Glu Ala Thr Arg Cys Ser Ala Gly Ile Ser
            180                 185                 190

ggt aga aat aga gtt tat aag tgt caa gga ggc agc tgt ctt agt aga  624
Gly Arg Asn Arg Val Tyr Lys Cys Gln Gly Gly Ser Cys Leu Ser Arg
        195                 200                 205

gca tgc aga att gat tct aca aca aaa ctg tat gga aaa gat tgt caa  672
Ala Cys Arg Ile Asp Ser Thr Thr Lys Leu Tyr Gly Lys Asp Cys Gln
    210                 215                 220

ttc ttt cct gat aaa gta caa aca gaa aaa gca tcc ata atg ttt atg  720
Phe Phe Pro Asp Lys Val Gln Thr Glu Lys Ala Ser Ile Met Phe Met
```

```
225                 230                 235                 240

caa agt att gat tct gtt gtt gaa ttt tgt aac gaa aaa acc cat aat   768
Gln Ser Ile Asp Ser Val Val Glu Phe Cys Asn Glu Lys Thr His Asn
                245                 250                 255

caa gaa gct cca agc cta caa aac ata aag tgc aat ttt aga agt aca   816
Gln Glu Ala Pro Ser Leu Gln Asn Ile Lys Cys Asn Phe Arg Ser Thr
            260                 265                 270

tgg gag gtg att agc aat tct gag gat ttt aaa aac acc ata ccc atg   864
Trp Glu Val Ile Ser Asn Ser Glu Asp Phe Lys Asn Thr Ile Pro Met
        275                 280                 285

gtg aca cca cct cct cca cct gtc ttc tca ttg ctg aag atc cgt caa   912
Val Thr Pro Pro Pro Pro Pro Val Phe Ser Leu Leu Lys Ile Arg Gln
    290                 295                 300

aga att gtg tgc tta gtt ctt gat aag tct gga agc atg ggg ggt aag   960
Arg Ile Val Cys Leu Val Leu Asp Lys Ser Gly Ser Met Gly Gly Lys
305                 310                 315                 320

gac cgc cta aat cga atg aat caa gca gca aaa cat ttc ctg ctg cag  1008
Asp Arg Leu Asn Arg Met Asn Gln Ala Ala Lys His Phe Leu Leu Gln
                325                 330                 335

act gtt gaa aat gga tcc tgg gtg ggg atg gtt cac ttt gat agt act  1056
Thr Val Glu Asn Gly Ser Trp Val Gly Met Val His Phe Asp Ser Thr
            340                 345                 350

gcc act att gta aat aag cta atc caa ata aaa agc agt gat gaa aga  1104
Ala Thr Ile Val Asn Lys Leu Ile Gln Ile Lys Ser Ser Asp Glu Arg
        355                 360                 365

aac aca ctc atg gca gga tta cct aca tat cct ctg gga gga act tcc  1152
Asn Thr Leu Met Ala Gly Leu Pro Thr Tyr Pro Leu Gly Gly Thr Ser
    370                 375                 380

atc tgc tct gga att aaa tat gca ttt cag gtg att gga gag cta cat  1200
Ile Cys Ser Gly Ile Lys Tyr Ala Phe Gln Val Ile Gly Glu Leu His
385                 390                 395                 400

tcc caa ctc gat gga tcc gaa gta ctg ctg ctg act gat ggg gag gat  1248
Ser Gln Leu Asp Gly Ser Glu Val Leu Leu Leu Thr Asp Gly Glu Asp
                405                 410                 415

aac act gca agt tct tgt att gat gaa gtg aaa caa agt ggg gcc att  1296
Asn Thr Ala Ser Ser Cys Ile Asp Glu Val Lys Gln Ser Gly Ala Ile
            420                 425                 430

gtt cat ttt att gct ttg gga aga gct gct gat gaa gca gta ata gag  1344
Val His Phe Ile Ala Leu Gly Arg Ala Ala Asp Glu Ala Val Ile Glu
        435                 440                 445

atg agc aag ata aca gga gga agt cat ttt tat gtt tca gat gaa gct  1392
Met Ser Lys Ile Thr Gly Gly Ser His Phe Tyr Val Ser Asp Glu Ala
    450                 455                 460

cag aac aat ggc ctc att gat gct ttt ggg gct ctt aca tca gga aat  1440
Gln Asn Asn Gly Leu Ile Asp Ala Phe Gly Ala Leu Thr Ser Gly Asn
465                 470                 475                 480

act gat ctc tcc cag aag tcc ctt cag ctc gaa agt aag gga tta aca  1488
Thr Asp Leu Ser Gln Lys Ser Leu Gln Leu Glu Ser Lys Gly Leu Thr
                485                 490                 495

ctg aat agt aat gcc tgg atg aac gac act gtc ata att gat agt aca  1536
Leu Asn Ser Asn Ala Trp Met Asn Asp Thr Val Ile Ile Asp Ser Thr
            500                 505                 510
```

```
gtg gga aag gac acg ttc ttt ctc atc aca tgg aac agt ctg cct ccc   1584
Val Gly Lys Asp Thr Phe Phe Leu Ile Thr Trp Asn Ser Leu Pro Pro
        515                 520                 525

agt att tct ctc tgg gat ccc agt gga aca ata atg gaa aat ttc aca   1632
Ser Ile Ser Leu Trp Asp Pro Ser Gly Thr Ile Met Glu Asn Phe Thr
    530                 535                 540

gtg gat gca act tcc aaa atg gcc tat ctc agt att cca gga act gca   1680
Val Asp Ala Thr Ser Lys Met Ala Tyr Leu Ser Ile Pro Gly Thr Ala
545                 550                 555                 560

aag gtg ggc act tgg gca tac aat ctt caa gcc aaa gcg aac cca gaa   1728
Lys Val Gly Thr Trp Ala Tyr Asn Leu Gln Ala Lys Ala Asn Pro Glu
                565                 570                 575

aca tta act att aca gta act tct cga gca gca aat tct tct gtg cct   1776
Thr Leu Thr Ile Thr Val Thr Ser Arg Ala Ala Asn Ser Ser Val Pro
            580                 585                 590

cca atc aca gtg aat gct aaa atg aat aag gac gta aac agt ttc ccc   1824
Pro Ile Thr Val Asn Ala Lys Met Asn Lys Asp Val Asn Ser Phe Pro
        595                 600                 605

agc cca atg att gtt tac gca gaa att cta caa gga tat gta cct gtt   1872
Ser Pro Met Ile Val Tyr Ala Glu Ile Leu Gln Gly Tyr Val Pro Val
    610                 615                 620

ctt gga gcc aat gtg act gct ttc att gaa tca cag aat gga cat aca   1920
Leu Gly Ala Asn Val Thr Ala Phe Ile Glu Ser Gln Asn Gly His Thr
625                 630                 635                 640

gaa gtt ttg gaa ctt ttg gat aat ggt gca ggc gct gat tct ttc aag   1968
Glu Val Leu Glu Leu Leu Asp Asn Gly Ala Gly Ala Asp Ser Phe Lys
                645                 650                 655

aat gat gga gtc tac tcc agg tat ttt aca gca tat aca gaa aat ggc   2016
Asn Asp Gly Val Tyr Ser Arg Tyr Phe Thr Ala Tyr Thr Glu Asn Gly
            660                 665                 670

aga tat agc tta aaa gtt cgg gct cat gga gga gca aac act gcc agg   2064
Arg Tyr Ser Leu Lys Val Arg Ala His Gly Gly Ala Asn Thr Ala Arg
        675                 680                 685

cta aaa tta cgg cct cca ctg aat aga gcc gcg tac ata cca ggc tgg   2112
Leu Lys Leu Arg Pro Pro Leu Asn Arg Ala Ala Tyr Ile Pro Gly Trp
    690                 695                 700

gta gtg aac ggg gaa att gaa gca aac ccg cca aga cct gaa att gat   2160
Val Val Asn Gly Glu Ile Glu Ala Asn Pro Pro Arg Pro Glu Ile Asp
705                 710                 715                 720

gag gat act cag acc acc ttg gag gat ttc agc cga aca gca tcc gga   2208
Glu Asp Thr Gln Thr Thr Leu Glu Asp Phe Ser Arg Thr Ala Ser Gly
                725                 730                 735

ggt gca ttt gtg gta tca caa gtc cca agc ctt ccc ttg cct gac caa   2256
Gly Ala Phe Val Val Ser Gln Val Pro Ser Leu Pro Leu Pro Asp Gln
            740                 745                 750

tac cca cca agt caa atc aca gac ctt gat gcc aca gtt cat gag gat   2304
Tyr Pro Pro Ser Gln Ile Thr Asp Leu Asp Ala Thr Val His Glu Asp
        755                 760                 765

aag att att ctt aca tgg aca gca cca gga gat aat ttt gat gtt gga   2352
Lys Ile Ile Leu Thr Trp Thr Ala Pro Gly Asp Asn Phe Asp Val Gly
    770                 775                 780
```

```
aaa gtt caa cgt tat atc ata aga ata agt gca agt att ctt gat cta   2400
Lys Val Gln Arg Tyr Ile Ile Arg Ile Ser Ala Ser Ile Leu Asp Leu
785                 790                 795                 800

aga gac agt ttt gat gat gct ctt caa gta aat act act gat ctg tca   2448
Arg Asp Ser Phe Asp Asp Ala Leu Gln Val Asn Thr Thr Asp Leu Ser
                805                 810                 815

cca aag gag gcc aac tcc aag gaa agc ttt gca ttt aaa cca gaa aat   2496
Pro Lys Glu Ala Asn Ser Lys Glu Ser Phe Ala Phe Lys Pro Glu Asn
            820                 825                 830

atc tca gaa gaa aat gca acc cac ata ttt att gcc att aaa agt ata   2544
Ile Ser Glu Glu Asn Ala Thr His Ile Phe Ile Ala Ile Lys Ser Ile
        835                 840                 845

gat aaa agc aat ttg aca tca aaa gta tcc aac att gca caa gta act   2592
Asp Lys Ser Asn Leu Thr Ser Lys Val Ser Asn Ile Ala Gln Val Thr
    850                 855                 860

ttg ttt atc cct caa gca aat cct gat gac att gat cct act cct act   2640
Leu Phe Ile Pro Gln Ala Asn Pro Asp Asp Ile Asp Pro Thr Pro Thr
865                 870                 875                 880

cct act cct act cct gat aaa agt cat aat tct gga gtt aat att tct   2688
Pro Thr Pro Thr Pro Asp Lys Ser His Asn Ser Gly Val Asn Ile Ser
                885                 890                 895

acg ctg gta ttg tct gtg att ggg tct gtt gta att gtt aac ttt att   2736
Thr Leu Val Leu Ser Val Ile Gly Ser Val Val Ile Val Asn Phe Ile
            900                 905                 910

tta agt acc acc att tga                                          2754
Leu Ser Thr Thr Ile  *
        915
```

<210> 34
<211> 1170
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1170)

```
<400> 34
atg ggg ttc atg gat gac aat gcc acc aac act tcc acc agc ttc ctt   48
Met Gly Phe Met Asp Asp Asn Ala Thr Asn Thr Ser Thr Ser Phe Leu
 1               5                  10                  15

tct gtg ctc aac cct cat gga gcc cat gcc act tcc ttc cca ttc aac   96
Ser Val Leu Asn Pro His Gly Ala His Ala Thr Ser Phe Pro Phe Asn
            20                  25                  30

ttc agc tac agc gac tat gat atg cct ttg gat gaa gat gag gat gtg   144
Phe Ser Tyr Ser Asp Tyr Asp Met Pro Leu Asp Glu Asp Glu Asp Val
        35                  40                  45

acc aat tcc agg acg ttc ttt gct gcc aag att gtc att ggg atg gcc   192
Thr Asn Ser Arg Thr Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val Ile Gly Met Ala
    50                  55                  60

ctg gtg ggc atc atg ctg gtc tgc ggc att gga aac ttc atc ttt atc   240
Leu Val Gly Ile Met Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn Phe Ile Phe Ile
65                  70                  75                  80

gct gcc ctg gtc cgc tac aag aaa ctg cgc aac ctc acc aac ctg ctc   288
Ala Ala Leu Val Arg Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu
```

```
                85                  90                  95
atc gcc aac ctg gcc atc tct gac ttc ctg gtg gcc att gtc tgc tgc  336
Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala Ile Val Cys Cys
            100                 105                 110

ccc ttt gag atg gac tac tat gtg gtg cgc cag ctc tcc tgg gag cac  384
Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu Ser Trp Glu His
        115                 120                 125

ggc cac gtc ctg tgc acc tct gtc aac tac ctg cgc act gtc tct ctc  432
Gly His Val Leu Cys Thr Ser Val Asn Tyr Leu Arg Thr Val Ser Leu
    130                 135                 140

tat gtc tcc acc aat gcc ctg ctg gcc atc gcc att gac agg tat ctg  480
Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile Asp Arg Tyr Leu
145                 150                 155                 160

gct att gtc cat ccg ctg aga cca cgg atg aag tgc caa aca gcc act  528
Ala Ile Val His Pro Leu Arg Pro Arg Met Lys Cys Gln Thr Ala Thr
                165                 170                 175

ggc ctg att gcc ttg gtg tgg acg gtg tcc atc ctg atc gcc atc cct  576
Gly Leu Ile Ala Leu Val Trp Thr Val Ser Ile Leu Ile Ala Ile Pro
            180                 185                 190

tcc gcc tac ttc acc acc gag acg gtc ctc gtc att gtc aag agc cag  624
Ser Ala Tyr Phe Thr Thr Glu Thr Val Leu Val Ile Val Lys Ser Gln
        195                 200                 205

gaa aag atc ttc tgc ggc cag atc tgg cct gtg gac cag cag ctc tac  672
Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp Gln Gln Leu Tyr
    210                 215                 220

tac aag tcc tac ttc ctc ttt atc ttt ggc ata gaa ttc gtg ggc ccc  720
Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe Gly Ile Glu Phe Val Gly Pro
225                 230                 235                 240

gtg gtc acc atg acc ctg tgc tat gcc agg atc tcc cgg gag ctc tgg  768
Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser Arg Glu Leu Trp
                245                 250                 255

ttc aag gcg gtc cct gga ttc cag aca gag cag atc cgc aag agg ctg  816
Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile Arg Lys Arg Leu
            260                 265                 270

cgc tgc cgc agg aag acg gtc ctg gtg ctc atg tgc atc ctc acc gcc  864
Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val Leu Met Cys Ile Leu Thr Ala
        275                 280                 285

tac gtg cta tgc tgg gcg ccc ttc tac ggc ttc acc atc gtg cgc gac  912
Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr Ile Val Arg Asp
    290                 295                 300

ttc ttc ccc acc gtg ttt gtg aag gag aag cac tac ctc act gcc ttc  960
Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu Lys His Tyr Leu Thr Ala Phe
305                 310                 315                 320

tac atc gtc gag tgc atc gcc atg agc aac agc atg atc aac act ctg 1008
Tyr Ile Val Glu Cys Ile Ala Met Ser Asn Ser Met Ile Asn Thr Leu
                325                 330                 335

tgc ttc gtg acc gtc aag aac gac acc gtc aag tac ttc aaa aag atc 1056
Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asp Thr Val Lys Tyr Phe Lys Lys Ile
            340                 345                 350

atg ttg ctc cac tgg aac gct tct tac aat ggc ggt aag tcc agt gca 1104
Met Leu Leu His Trp Asn Ala Ser Tyr Asn Gly Gly Lys Ser Ser Ala
        355                 360                 365
```

```
gac ctg gac ctc aag aca att ggg atg cct gcc acc gaa gag gtg gac   1152
Asp Leu Asp Leu Lys Thr Ile Gly Met Pro Ala Thr Glu Glu Val Asp
    370                 375                 380

tgc atc aga cta aaa taa                                       1170
Cys Ile Arg Leu Lys  *
385
```

<210> 35
<211> 389
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 35

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

<210> 36

<211> 1170
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1170)

<400> 36

```
atg ggg ttc atg gat gac aat gcc acc aac act tcc acc agc ttc ctt   48
Met Gly Phe Met Asp Asp Asn Ala Thr Asn Thr Ser Thr Ser Phe Leu
 1               5                  10                  15

tct gtg ctc aac cct cat gga gcc cat gcc act tcc ttc cca ttc aac   96
Ser Val Leu Asn Pro His Gly Ala His Ala Thr Ser Phe Pro Phe Asn
            20                  25                  30

ttc agc tac agc gac tat gat atg cct ttg gat gaa gat gag gat gtg   144
Phe Ser Tyr Ser Asp Tyr Asp Met Pro Leu Asp Glu Asp Glu Asp Val
        35                  40                  45

acc aat tcc agg acg ttc ttt gct gcc aag att gtc att ggg atg gcc   192
Thr Asn Ser Arg Thr Phe Phe Ala Ala Lys Ile Val Ile Gly Met Ala
    50                  55                  60

ctg gtg ggc atc atg ctg gtc tgc ggc att gga aac ttc atc ttt atc   240
Leu Val Gly Ile Met Leu Val Cys Gly Ile Gly Asn Phe Ile Phe Ile
65                  70                  75                  80

gct gcc ctg gtc cgc tac aag aaa ctg cgc aac ctc acc aac ctg ctc   288
Ala Ala Leu Val Arg Tyr Lys Lys Leu Arg Asn Leu Thr Asn Leu Leu
                85                  90                  95

atc gcc aac ctg gcc atc tct gac ttc ctg gtg gcc att gtc tgc tgc   336
Ile Ala Asn Leu Ala Ile Ser Asp Phe Leu Val Ala Ile Val Cys Cys
            100                 105                 110

ccc ttt gag atg gac tac tat gtg gtg cgc cag ctc tcc tgg gag cac   384
Pro Phe Glu Met Asp Tyr Tyr Val Val Arg Gln Leu Ser Trp Glu His
        115                 120                 125

ggc cac gtc ctg tgc acc tct gtc aac tac ctg cgc act gtc tct ctc   432
Gly His Val Leu Cys Thr Ser Val Asn Tyr Leu Arg Thr Val Ser Leu
    130                 135                 140

tat gtc tcc acc aat gcc ctg ctg gcc atc gcc att gac agg tat ctg   480
Tyr Val Ser Thr Asn Ala Leu Leu Ala Ile Ala Ile Asp Arg Tyr Leu
145                 150                 155                 160

gct att gtc cat ccg ctg aga cca cgg atg aag tgc caa aca gcc act   528
Ala Ile Val His Pro Leu Arg Pro Arg Met Lys Cys Gln Thr Ala Thr
                165                 170                 175

ggc ctg att gcc ttg gtg tgg acg gtg tcc atc ctg atc gcc atc cct   576
Gly Leu Ile Ala Leu Val Trp Thr Val Ser Ile Leu Ile Ala Ile Pro
            180                 185                 190

tcc gcc tac ttc acc acc gag acg gtc ctc gtc att gtc aag agc cag   624
Ser Ala Tyr Phe Thr Thr Glu Thr Val Leu Val Ile Val Lys Ser Gln
        195                 200                 205

gaa aag atc ttc tgc ggc cag atc tgg cct gtg gac cag cag ctc tac   672
Glu Lys Ile Phe Cys Gly Gln Ile Trp Pro Val Asp Gln Gln Leu Tyr
    210                 215                 220

tac aag tcc tac ttc ctc ttt atc ttt ggc ata gaa ttc gtg ggc ccc   720
Tyr Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Ile Phe Gly Ile Glu Phe Val Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

```
gtg gtc acc atg acc ctg tgc tat gcc agg atc tcc cgg gag ctc tgg   768
Val Val Thr Met Thr Leu Cys Tyr Ala Arg Ile Ser Arg Glu Leu Trp
                245                 250                 255

ttc aag gcg gtc cct gga ttc cag aca gag cag atc cgc aag agg ctg   816
Phe Lys Ala Val Pro Gly Phe Gln Thr Glu Gln Ile Arg Lys Arg Leu
            260                 265                 270

cgc tgc cgc agg aag acg gtc ctg gtg ctc atg tgc atc ctc acc gcc   864
Arg Cys Arg Arg Lys Thr Val Leu Val Leu Met Cys Ile Leu Thr Ala
        275                 280                 285

tac gtg cta tgc tgg gcg ccc ttc tac ggc ttc acc atc gtg cgc gac   912
Tyr Val Leu Cys Trp Ala Pro Phe Tyr Gly Phe Thr Ile Val Arg Asp
    290                 295                 300

ttc ttc ccc acc gtg ttt gtg aag gag aag cac tac ctc act gcc ttc   960
Phe Phe Pro Thr Val Phe Val Lys Glu Lys His Tyr Leu Thr Ala Phe
305                 310                 315                 320

tac atc gtc gag tgc atc gcc atg agc aac agc atg atc aac act ctg   1008
Tyr Ile Val Glu Cys Ile Ala Met Ser Asn Ser Met Ile Asn Thr Leu
                325                 330                 335

tgc ttc gtg acc gtc aag aac gac acc gtc aag tac ttc aaa aag atc   1056
Cys Phe Val Thr Val Lys Asn Asp Thr Val Lys Tyr Phe Lys Lys Ile
            340                 345                 350

atg ttg ctc cac tgg aac gct tct tac aat ggc ggt aag tcc agt gca   1104
Met Leu Leu His Trp Asn Ala Ser Tyr Asn Gly Gly Lys Ser Ser Ala
        355                 360                 365

gac ctg gac ctc aag aca att ggg atg cct gcc acc gaa gag gtg gac   1152
Asp Leu Asp Leu Lys Thr Ile Gly Met Pro Ala Thr Glu Glu Val Asp
    370                 375                 380

tgc atc aga cta aaa taa                                          1170
Cys Ile Arg Leu Lys  *
385
```

<210> 37
<211> 1159
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (64)...(1137)

```
<400> 37
ccccttaag tcctcttgaa caccccttct gcaagtaccc cagggcggtc tcctgaccca 60
gag atg gat tta cca gtg aac cta acc tcc ttt tcc ctc tcc acc ccc   108
    Met Asp Leu Pro Val Asn Leu Thr Ser Phe Ser Leu Ser Thr Pro
     1               5                  10                  15

tcc cct ttg gag acc aac cac agc ctc ggc aaa gac gac ctg cgc ccc   156
Ser Pro Leu Glu Thr Asn His Ser Leu Gly Lys Asp Asp Leu Arg Pro
                20                  25                  30

agc tcg ccc ctg ctc tcg gtc ttc gga gtg ctt att ctc acc ttg ctg   204
Ser Ser Pro Leu Leu Ser Val Phe Gly Val Leu Ile Leu Thr Leu Leu
            35                  40                  45

ggc ttt ctg gtg gcg gcg acg ttc gcc tgg aac ctg ctg gtg ctg gcg   252
Gly Phe Leu Val Ala Ala Thr Phe Ala Trp Asn Leu Leu Val Leu Ala
        50                  55                  60

acc atc ctc cgt gta cgc acc ttc cac cgc gtg ccc cac aac ctg gtg   300
```

```
Thr Ile Leu Arg Val Arg Thr Phe His Arg Val Pro His Asn Leu Val
 65                  70                  75

gca tcc atg gcc gtc tcg gat gtc ctg gtg gcc gcg ctg gtc atg ccg   348
Ala Ser Met Ala Val Ser Asp Val Leu Val Ala Ala Leu Val Met Pro
 80                  85                  90                  95

ctg agc ctg gtg cat gag ctg tcc ggg cgc cgc tgg cag cta ggt cgg   396
Leu Ser Leu Val His Glu Leu Ser Gly Arg Arg Trp Gln Leu Gly Arg
            100                 105                 110

agg ctg tgc cag ctt tgg atc gcg tgc gac gtg ctt tgc tgc acg gcc   444
Arg Leu Cys Gln Leu Trp Ile Ala Cys Asp Val Leu Cys Cys Thr Ala
        115                 120                 125

agc atc tgg aac gtg acg gcc ata gcc ctg gac cgc tac tgg tcc atc   492
Ser Ile Trp Asn Val Thr Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Trp Ser Ile
    130                 135                 140

acg cgc cac atg gaa tac acg ctc cgc acc cgc aag tgc gtc tcc aac   540
Thr Arg His Met Glu Tyr Thr Leu Arg Thr Arg Lys Cys Val Ser Asn
145                 150                 155

gtc atg atc gcg ctc acc tgg gca ctc tcc gct gtc atc tct ctg gcc   588
Val Met Ile Ala Leu Thr Trp Ala Leu Ser Ala Val Ile Ser Leu Ala
160                 165                 170                 175

ccg ctg ctt ttt ggc tgg gga gag acg tac tct gag ggc agc gag gag   636
Pro Leu Leu Phe Gly Trp Gly Glu Thr Tyr Ser Glu Gly Ser Glu Glu
            180                 185                 190

tgc cag gta agc cgc gag cct tcc tac gcc gtg ttc tcc acc gta ggc   684
Cys Gln Val Ser Arg Glu Pro Ser Tyr Ala Val Phe Ser Thr Val Gly
        195                 200                 205

gcc ttc tac ctg ccg ctc tgt gtg gtg ctc ttc gtg tac tgg aag atc   732
Ala Phe Tyr Leu Pro Leu Cys Val Val Leu Phe Val Tyr Trp Lys Ile
    210                 215                 220

tac aag gct gcc aag ttc cgc gtg ggc tcc agg aag acc aat agc gtc   780
Tyr Lys Ala Ala Lys Phe Arg Val Gly Ser Arg Lys Thr Asn Ser Val
225                 230                 235

tca ccc ata tcc gaa gct gtg gag gtg aag gac tct gcc aaa cag ccc   828
Ser Pro Ile Ser Glu Ala Val Glu Val Lys Asp Ser Ala Lys Gln Pro
240                 245                 250                 255

cag atg gtg ttc acg gtc cgc cac gcc acc gtc acc ttc cag cca gaa   876
Gln Met Val Phe Thr Val Arg His Ala Thr Val Thr Phe Gln Pro Glu
            260                 265                 270

ggg gac acg tgg cgg gag cag aag gag cag cgg gcc gcc ctc atg gtg   924
Gly Asp Thr Trp Arg Glu Gln Lys Glu Gln Arg Ala Ala Leu Met Val
        275                 280                 285

ggc atc ctc att ggc gtg ttc gtg ctc tgc tgg atc ccc ttc ttt ctc   972
Gly Ile Leu Ile Gly Val Phe Val Leu Cys Trp Ile Pro Phe Phe Leu
    290                 295                 300

acc gag ctc atc agt ccc ctc tgc tcc tgt gac atc ccc gcc atc tgg   1020
Thr Glu Leu Ile Ser Pro Leu Cys Ser Cys Asp Ile Pro Ala Ile Trp
305                 310                 315

aaa agc atc ttc ctg tgg ctt ggc tac tcc aac tcc ttc ttt aac ccc   1068
Lys Ser Ile Phe Leu Trp Leu Gly Tyr Ser Asn Ser Phe Phe Asn Pro
320                 325                 330                 335

ctg atc tat acg gct ttc aac aag aac tac aac agc gcc ttc aag aac   1116
Leu Ile Tyr Thr Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Lys Asn
```

```
                340                 345                 350

ttc ttt tct agg caa cac tga gggagaggga ttgatggaat tc              1159
Phe Phe Ser Arg Gln His  *
            355


<210> 38
<211> 357
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 38
Met Asp Leu Pro Val Asn Leu Thr Ser Phe Ser Leu Ser Thr Pro Ser
 1               5                  10                  15
Pro Leu Glu Thr Asn His Ser Leu Gly Lys Asp Asp Leu Arg Pro Ser
            20                  25                  30
Ser Pro Leu Leu Ser Val Phe Gly Val Leu Ile Leu Thr Leu Leu Gly
        35                  40                  45
Phe Leu Val Ala Ala Thr Phe Ala Trp Asn Leu Leu Val Leu Ala Thr
    50                  55                  60
Ile Leu Arg Val Arg Thr Phe His Arg Val Pro His Asn Leu Val Ala
65                  70                  75                  80
Ser Met Ala Val Ser Asp Val Leu Val Ala Ala Leu Val Met Pro Leu
                85                  90                  95
Ser Leu Val His Glu Leu Ser Gly Arg Arg Trp Gln Leu Gly Arg Arg
            100                 105                 110
Leu Cys Gln Leu Trp Ile Ala Cys Asp Val Leu Cys Cys Thr Ala Ser
        115                 120                 125
Ile Trp Asn Val Thr Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Trp Ser Ile Thr
    130                 135                 140
Arg His Met Glu Tyr Thr Leu Arg Thr Arg Lys Cys Val Ser Asn Val
145                 150                 155                 160
Met Ile Ala Leu Thr Trp Ala Leu Ser Ala Val Ile Ser Leu Ala Pro
                165                 170                 175
Leu Leu Phe Gly Trp Gly Glu Thr Tyr Ser Glu Gly Ser Glu Glu Cys
            180                 185                 190
Gln Val Ser Arg Glu Pro Ser Tyr Ala Val Phe Ser Thr Val Gly Ala
        195                 200                 205
Phe Tyr Leu Pro Leu Cys Val Val Leu Phe Val Tyr Trp Lys Ile Tyr
    210                 215                 220
Lys Ala Ala Lys Phe Arg Val Gly Ser Arg Lys Thr Asn Ser Val Ser
225                 230                 235                 240
Pro Ile Ser Glu Ala Val Glu Val Lys Asp Ser Ala Lys Gln Pro Gln
                245                 250                 255
Met Val Phe Thr Val Arg His Ala Thr Val Thr Phe Gln Pro Glu Gly
            260                 265                 270
Asp Thr Trp Arg Glu Gln Lys Glu Gln Arg Ala Ala Leu Met Val Gly
        275                 280                 285
Ile Leu Ile Gly Val Phe Val Leu Cys Trp Ile Pro Phe Phe Leu Thr
    290                 295                 300
Glu Leu Ile Ser Pro Leu Cys Ser Cys Asp Ile Pro Ala Ile Trp Lys
305                 310                 315                 320
Ser Ile Phe Leu Trp Leu Gly Tyr Ser Asn Ser Phe Phe Asn Pro Leu
                325                 330                 335
Ile Tyr Thr Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Lys Asn Phe
            340                 345                 350
Phe Ser Arg Gln His
        355


<210> 39
<211> 1074
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1074)
```

<400> 39

```
atg gat tta cca gtg aac cta acc tcc ttt tcc ctc tcc acc ccc tcc   48
Met Asp Leu Pro Val Asn Leu Thr Ser Phe Ser Leu Ser Thr Pro Ser
 1               5                  10                  15

cct ttg gag acc aac cac agc ctc ggc aaa gac gac ctg cgc ccc agc   96
Pro Leu Glu Thr Asn His Ser Leu Gly Lys Asp Asp Leu Arg Pro Ser
            20                  25                  30

tcg ccc ctg ctc tcg gtc ttc gga gtg ctt att ctc acc ttg ctg ggc  144
Ser Pro Leu Leu Ser Val Phe Gly Val Leu Ile Leu Thr Leu Leu Gly
        35                  40                  45

ttt ctg gtg gcg gcg acg ttc gcc tgg aac ctg ctg gtg ctg gcg acc  192
Phe Leu Val Ala Ala Thr Phe Ala Trp Asn Leu Leu Val Leu Ala Thr
    50                  55                  60

atc ctc cgt gta cgc acc ttc cac cgc gtg ccc cac aac ctg gtg gca  240
Ile Leu Arg Val Arg Thr Phe His Arg Val Pro His Asn Leu Val Ala
65                  70                  75                  80

tcc atg gcc gtc tcg gat gtc ctg gtg gcc gcg ctg gtc atg ccg ctg  288
Ser Met Ala Val Ser Asp Val Leu Val Ala Ala Leu Val Met Pro Leu
                85                  90                  95

agc ctg gtg cat gag ctg tcc ggg cgc cgc tgg cag cta ggt cgg agg  336
Ser Leu Val His Glu Leu Ser Gly Arg Arg Trp Gln Leu Gly Arg Arg
            100                 105                 110

ctg tgc cag ctt tgg atc gcg tgc gac gtg ctt tgc tgc acg gcc agc  384
Leu Cys Gln Leu Trp Ile Ala Cys Asp Val Leu Cys Cys Thr Ala Ser
        115                 120                 125

atc tgg aac gtg acg gcc ata gcc ctg gac cgc tac tgg tcc atc acg  432
Ile Trp Asn Val Thr Ala Ile Ala Leu Asp Arg Tyr Trp Ser Ile Thr
    130                 135                 140

cgc cac atg gaa tac acg ctc cgc acc cgc aag tgc gtc tcc aac gtc  480
Arg His Met Glu Tyr Thr Leu Arg Thr Arg Lys Cys Val Ser Asn Val
145                 150                 155                 160

atg atc gcg ctc acc tgg gca ctc tcc gct gtc atc tct ctg gcc ccg  528
Met Ile Ala Leu Thr Trp Ala Leu Ser Ala Val Ile Ser Leu Ala Pro
                165                 170                 175

ctg ctt ttt ggc tgg gga gag acg tac tct gag ggc agc gag gag tgc  576
Leu Leu Phe Gly Trp Gly Glu Thr Tyr Ser Glu Gly Ser Glu Glu Cys
            180                 185                 190

cag gta agc cgc gag cct tcc tac gcc gtg ttc tcc acc gta ggc gcc  624
Gln Val Ser Arg Glu Pro Ser Tyr Ala Val Phe Ser Thr Val Gly Ala
        195                 200                 205

ttc tac ctg ccg ctc tgt gtg gtg ctc ttc gtg tac tgg aag atc tac  672
Phe Tyr Leu Pro Leu Cys Val Val Leu Phe Val Tyr Trp Lys Ile Tyr
    210                 215                 220

aag gct gcc aag ttc cgc gtg ggc tcc agg aag acc aat agc gtc tca  720
Lys Ala Ala Lys Phe Arg Val Gly Ser Arg Lys Thr Asn Ser Val Ser
225                 230                 235                 240

ccc ata tcc gaa gct gtg gag gtg aag gac tct gcc aaa cag ccc cag  768
Pro Ile Ser Glu Ala Val Glu Val Lys Asp Ser Ala Lys Gln Pro Gln
                245                 250                 255

atg gtg ttc acg gtc cgc cac gcc acc gtc acc ttc cag cca gaa ggg  816
Met Val Phe Thr Val Arg His Ala Thr Val Thr Phe Gln Pro Glu Gly
            260                 265                 270
```

```
gac acg tgg cgg gag cag aag gag cag cgg gcc gcc ctc atg gtg ggc   864
Asp Thr Trp Arg Glu Gln Lys Glu Gln Arg Ala Ala Leu Met Val Gly
        275                 280                 285

atc ctc att ggc gtg ttc gtg ctc tgc tgg atc ccc ttc ttt ctc acc   912
Ile Leu Ile Gly Val Phe Val Leu Cys Trp Ile Pro Phe Phe Leu Thr
    290                 295                 300

gag ctc atc agt ccc ctc tgc tcc tgt gac atc ccc gcc atc tgg aaa   960
Glu Leu Ile Ser Pro Leu Cys Ser Cys Asp Ile Pro Ala Ile Trp Lys
305                 310                 315                 320

agc atc ttc ctg tgg ctt ggc tac tcc aac tcc ttc ttt aac ccc ctg   1008
Ser Ile Phe Leu Trp Leu Gly Tyr Ser Asn Ser Phe Phe Asn Pro Leu
                325                 330                 335

atc tat acg gct ttc aac aag aac tac aac agc gcc ttc aag aac ttc   1056
Ile Tyr Thr Ala Phe Asn Lys Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Lys Asn Phe
            340                 345                 350

ttt tct agg caa cac tga                                          1074
Phe Ser Arg Gln His  *
        355
```

<210> 40
<211> 1984
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (468)...(1790)

<400> 40

```
cccgagagcg cccattcacc cccctcaccc acctccccgc gttcccactt ccccgcactc 60
tgacccggcc ggacgccccc cccctatctt gccgcccgcc ccctccaggg ggctctgctc 120
ccaccccagg gagcccatcc gacctctgct tgacttcccg ccgcttcctt caggggcctc 180
ggctcatcgg gtgcccctcc ccaaacttcc aacccgtttg ctccaggagt tcctgcccca 240
tccccgaggg cgcccaaata gccacactgt gtcctcctgt agtcgccgcc ccctgaccta 300
gcgcgaccca gcgccccccgc ccatgtcccc ccactcacct ccccccgggg gcgtggtgag 360
tcgcggtctg ttctcacgga cggtccccgt ccagcctgcg cttcgccggg gccctcatct 420
gctttcccgc caccctatca ctcccttgcc gtccaccctc ggtcctc atg gtc cca   476
                                                  Met Val Pro
                                                   1

gag ccg ggc cca acc gcc aat agc acc ccg gcc tgg ggg gca ggg ccg   524
Glu Pro Gly Pro Thr Ala Asn Ser Thr Pro Ala Trp Gly Ala Gly Pro
     5                  10                  15

ccg tcg gcc ccg ggg ggc agc ggc tgg gtg gcg gcc gcg ctg tgc gtg   572
Pro Ser Ala Pro Gly Gly Ser Gly Trp Val Ala Ala Ala Leu Cys Val
 20                  25                  30                  35

gtc atc gcg ctg acg gcg gcg gcc aac tcg ctg ctg atc gcg ctc atc   620
Val Ile Ala Leu Thr Ala Ala Ala Asn Ser Leu Leu Ile Ala Leu Ile
                40                  45                  50

tgc act cag ccc gcg ctg cgc aac acg tcc aac ttc ttc ctg gtg tcg   668
Cys Thr Gln Pro Ala Leu Arg Asn Thr Ser Asn Phe Phe Leu Val Ser
            55                  60                  65

ctc ttc acg tct gac ctg atg gtg ggg ctg gtg gtg atg ccg ccg gcc   716
Leu Phe Thr Ser Asp Leu Met Val Gly Leu Val Val Met Pro Pro Ala
        70                  75                  80

atg ctg aac gcg ctg tac ggg cgc tgg gtg ctg gcg cgc ggc ctc tgc   764
Met Leu Asn Ala Leu Tyr Gly Arg Trp Val Leu Ala Arg Gly Leu Cys
```

```
     85                  90                  95

ctg ctc tgg acc gcc ttc gac gtg atg tgc tgc agc gcc tcc atc ctc   812
Leu Leu Trp Thr Ala Phe Asp Val Met Cys Cys Ser Ala Ser Ile Leu
100                 105                 110                 115

aac ctc tgc ctc atc agc ctg gac cgc tac ctg ctc atc ctc tcg ccg   860
Asn Leu Cys Leu Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Leu Ile Leu Ser Pro
                120                 125                 130

ctg cgc tac aag ctg cgc atg acg ccc ctg cgt gcc ctg gcc cta gtc   908
Leu Arg Tyr Lys Leu Arg Met Thr Pro Leu Arg Ala Leu Ala Leu Val
            135                 140                 145

ctg ggc gcc tgg agc ctc gcc gct ctc gcc tcc ttc ctg ccc ctg ctg   956
Leu Gly Ala Trp Ser Leu Ala Ala Leu Ala Ser Phe Leu Pro Leu Leu
        150                 155                 160

ctg ggc tgg cac gag ctg ggc cac gca cgg cca ccc gtc cct ggc cag   1004
Leu Gly Trp His Glu Leu Gly His Ala Arg Pro Pro Val Pro Gly Gln
    165                 170                 175

tgc cgc ctg ctg gcc agc ctg cct ttt gtc ctt gtg gcg tcg ggc ctc   1052
Cys Arg Leu Leu Ala Ser Leu Pro Phe Val Leu Val Ala Ser Gly Leu
180                 185                 190                 195

acc ttc ttc ctg ccc tcg ggt gcc ata tgc ttc acc tac tgc agg atc   1100
Thr Phe Phe Leu Pro Ser Gly Ala Ile Cys Phe Thr Tyr Cys Arg Ile
                200                 205                 210

ctg cta gct gcc cgc aag cag gcc gtg cag gtg gcc tcc ctc acc acc   1148
Leu Leu Ala Ala Arg Lys Gln Ala Val Gln Val Ala Ser Leu Thr Thr
            215                 220                 225

ggc atg gcc agt cag gcc tcg gag acg ctg cag gtg ccc agg acc cca   1196
Gly Met Ala Ser Gln Ala Ser Glu Thr Leu Gln Val Pro Arg Thr Pro
        230                 235                 240

cgc cca ggg gtg gag tct gct gac agc agg cgt cta gcc acg aag cac   1244
Arg Pro Gly Val Glu Ser Ala Asp Ser Arg Arg Leu Ala Thr Lys His
    245                 250                 255

agc agg aag gcc ctg aag gcc agc ctg acg ctg ggc atc ctg ctg ggc   1292
Ser Arg Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ile Leu Leu Gly
260                 265                 270                 275

atg ttc ttt gtg acc tgg ttg ccc ttc ttt gtg gcc aac ata gtc cag   1340
Met Phe Phe Val Thr Trp Leu Pro Phe Phe Val Ala Asn Ile Val Gln
                280                 285                 290

gcc gtg tgc gac tgc atc tcc cca ggc ctc ttc gat gtc ctc aca tgg   1388
Ala Val Cys Asp Cys Ile Ser Pro Gly Leu Phe Asp Val Leu Thr Trp
            295                 300                 305

ctg ggt tac tgt aac agc acc atg aac ccc atc atc tac cca ctc ttc   1436
Leu Gly Tyr Cys Asn Ser Thr Met Asn Pro Ile Ile Tyr Pro Leu Phe
        310                 315                 320

atg cgg gac ttc aag cgg gcg ctg ggc agg ttc ctg cca tgt cca cgc   1484
Met Arg Asp Phe Lys Arg Ala Leu Gly Arg Phe Leu Pro Cys Pro Arg
    325                 330                 335

tgt ccc cgg gag cgc cag gcc agc ctg gcc tcg cca tca ctg cgc acc   1532
Cys Pro Arg Glu Arg Gln Ala Ser Leu Ala Ser Pro Ser Leu Arg Thr
340                 345                 350                 355

tct cac agc ggc ccc cgg ccc ggc ctt agc cta cag cag gtg ctg ccg   1580
Ser His Ser Gly Pro Arg Pro Gly Leu Ser Leu Gln Gln Val Leu Pro
                360                 365                 370
```

```
ctg ccc ctg ccg ccg gac tca gat tcg gac tca gac gca ggc tca ggc   1628
Leu Pro Leu Pro Pro Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ala Gly Ser Gly
            375                 380                 385

ggc tcc tcg ggc ctg cgg ctc acg gcc cag ctg ctg ctt cct ggc gag   1676
Gly Ser Ser Gly Leu Arg Leu Thr Ala Gln Leu Leu Leu Pro Gly Glu
        390                 395                 400

gcc acc cag gac ccc ccg ctg ccc acc agg gcc gct gcc gcc gtc aat   1724
Ala Thr Gln Asp Pro Pro Leu Pro Thr Arg Ala Ala Ala Ala Val Asn
    405                 410                 415

ttc ttc aac atc gac ccc gcg gag ccc gag ctg cgg ccg cat cca ctt   1772
Phe Phe Asn Ile Asp Pro Ala Glu Pro Glu Leu Arg Pro His Pro Leu
420                 425                 430                 435

ggc atc ccc acg aac tga cccgggcttg gggctggcca atggggagct          1820
Gly Ile Pro Thr Asn  *
                440

ggattgagca gaacccagac cctgagtcct tgggccagct cttggctaag accaggaggc 1880
tgcaagtctc ctagaagccc tctgagctcc agaggggtgc gcagagctga ccccctgctg 1940
ccatctccag gccccttacc tgcagggatc atagctgact caga                  1984

<210> 41
<211> 440
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 41
Met Val Pro Glu Pro Gly Pro Thr Ala Asn Ser Thr Pro Ala Trp Gly
 1               5                  10                  15
Ala Gly Pro Pro Ser Ala Pro Gly Gly Ser Gly Trp Val Ala Ala Ala
            20                  25                  30
Leu Cys Val Val Ile Ala Leu Thr Ala Ala Ala Asn Ser Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Ala Leu Ile Cys Thr Gln Pro Ala Leu Arg Asn Thr Ser Asn Phe Phe
    50                  55                  60
Leu Val Ser Leu Phe Thr Ser Asp Leu Met Val Gly Leu Val Val Met
65                  70                  75                  80
Pro Pro Ala Met Leu Asn Ala Leu Tyr Gly Arg Trp Val Leu Ala Arg
                85                  90                  95
Gly Leu Cys Leu Leu Trp Thr Ala Phe Asp Val Met Cys Cys Ser Ala
            100                 105                 110
Ser Ile Leu Asn Leu Cys Leu Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Leu Ile
        115                 120                 125
Leu Ser Pro Leu Arg Tyr Lys Leu Arg Met Thr Pro Leu Arg Ala Leu
    130                 135                 140
Ala Leu Val Leu Gly Ala Trp Ser Leu Ala Ala Leu Ala Ser Phe Leu
145                 150                 155                 160
Pro Leu Leu Leu Gly Trp His Glu Leu Gly His Ala Arg Pro Pro Val
                165                 170                 175
Pro Gly Gln Cys Arg Leu Leu Ala Ser Leu Pro Phe Val Leu Val Ala
            180                 185                 190
Ser Gly Leu Thr Phe Phe Leu Pro Ser Gly Ala Ile Cys Phe Thr Tyr
        195                 200                 205
Cys Arg Ile Leu Leu Ala Ala Arg Lys Gln Ala Val Gln Val Ala Ser
    210                 215                 220
Leu Thr Thr Gly Met Ala Ser Gln Ala Ser Glu Thr Leu Gln Val Pro
225                 230                 235                 240
Arg Thr Pro Arg Pro Gly Val Glu Ser Ala Asp Ser Arg Arg Leu Ala
                245                 250                 255
Thr Lys His Ser Arg Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ile
            260                 265                 270
Leu Leu Gly Met Phe Phe Val Thr Trp Leu Pro Phe Phe Val Ala Asn
        275                 280                 285
Ile Val Gln Ala Val Cys Asp Cys Ile Ser Pro Gly Leu Phe Asp Val
    290                 295                 300
```

```
Leu Thr Trp Leu Gly Tyr Cys Asn Ser Thr Met Asn Pro Ile Ile Tyr
305                 310                 315                 320
Pro Leu Phe Met Arg Asp Phe Lys Arg Ala Leu Gly Arg Phe Leu Pro
                325                 330                 335
Cys Pro Arg Cys Pro Arg Glu Arg Gln Ala Ser Leu Ala Ser Pro Ser
            340                 345                 350
Leu Arg Thr Ser His Ser Gly Pro Arg Pro Gly Leu Ser Leu Gln Gln
        355                 360                 365
Val Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ala
    370                 375                 380
Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Leu Arg Leu Thr Ala Gln Leu Leu Leu
385                 390                 395                 400
Pro Gly Glu Ala Thr Gln Asp Pro Pro Leu Pro Thr Arg Ala Ala Ala
                405                 410                 415
Ala Val Asn Phe Phe Asn Ile Asp Pro Ala Glu Pro Glu Leu Arg Pro
            420                 425                 430
His Pro Leu Gly Ile Pro Thr Asn
        435                 440
```

<210> 42
<211> 1323
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1323)

<400> 42

```
atg gtc cca gag ccg ggc cca acc gcc aat agc acc ccg gcc tgg ggg   48
Met Val Pro Glu Pro Gly Pro Thr Ala Asn Ser Thr Pro Ala Trp Gly
 1               5                  10                  15

gca ggg ccg ccg tcg gcc ccg ggg ggc agc ggc tgg gtg gcg gcc gcg   96
Ala Gly Pro Pro Ser Ala Pro Gly Gly Ser Gly Trp Val Ala Ala Ala
            20                  25                  30

ctg tgc gtg gtc atc gcg ctg acg gcg gcg gcc aac tcg ctg ctg atc  144
Leu Cys Val Val Ile Ala Leu Thr Ala Ala Ala Asn Ser Leu Leu Ile
        35                  40                  45

gcg ctc atc tgc act cag ccc gcg ctg cgc aac acg tcc aac ttc ttc  192
Ala Leu Ile Cys Thr Gln Pro Ala Leu Arg Asn Thr Ser Asn Phe Phe
    50                  55                  60

ctg gtg tcg ctc ttc acg tct gac ctg atg gtg ggg ctg gtg gtg atg  240
Leu Val Ser Leu Phe Thr Ser Asp Leu Met Val Gly Leu Val Val Met
65                  70                  75                  80

ccg ccg gcc atg ctg aac gcg ctg tac ggg cgc tgg gtg ctg gcg cgc  288
Pro Pro Ala Met Leu Asn Ala Leu Tyr Gly Arg Trp Val Leu Ala Arg
                85                  90                  95

ggc ctc tgc ctg ctc tgg acc gcc ttc gac gtg atg tgc tgc agc gcc  336
Gly Leu Cys Leu Leu Trp Thr Ala Phe Asp Val Met Cys Cys Ser Ala
            100                 105                 110

tcc atc ctc aac ctc tgc ctc atc agc ctg gac cgc tac ctg ctc atc  384
Ser Ile Leu Asn Leu Cys Leu Ile Ser Leu Asp Arg Tyr Leu Leu Ile
        115                 120                 125

ctc tcg ccg ctg cgc tac aag ctg cgc atg acg ccc ctg cgt gcc ctg  432
Leu Ser Pro Leu Arg Tyr Lys Leu Arg Met Thr Pro Leu Arg Ala Leu
    130                 135                 140

gcc cta gtc ctg ggc gcc tgg agc ctc gcc gct ctc gcc tcc ttc ctg  480
Ala Leu Val Leu Gly Ala Trp Ser Leu Ala Ala Leu Ala Ser Phe Leu
145                 150                 155                 160
```

```
ccc ctg ctg ctg ggc tgg cac gag ctg ggc cac gca cgg cca ccc gtc   528
Pro Leu Leu Leu Gly Trp His Glu Leu Gly His Ala Arg Pro Pro Val
                165                 170                 175

cct ggc cag tgc cgc ctg ctg gcc agc ctg cct ttt gtc ctt gtg gcg   576
Pro Gly Gln Cys Arg Leu Leu Ala Ser Leu Pro Phe Val Leu Val Ala
            180                 185                 190

tcg ggc ctc acc ttc ttc ctg ccc tcg ggt gcc ata tgc ttc acc tac   624
Ser Gly Leu Thr Phe Phe Leu Pro Ser Gly Ala Ile Cys Phe Thr Tyr
        195                 200                 205

tgc agg atc ctg cta gct gcc cgc aag cag gcc gtg cag gtg gcc tcc   672
Cys Arg Ile Leu Leu Ala Ala Arg Lys Gln Ala Val Gln Val Ala Ser
    210                 215                 220

ctc acc acc ggc atg gcc agt cag gcc tcg gag acg ctg cag gtg ccc   720
Leu Thr Thr Gly Met Ala Ser Gln Ala Ser Glu Thr Leu Gln Val Pro
225                 230                 235                 240

agg acc cca cgc cca ggg gtg gag tct gct gac agc agg cgt cta gcc   768
Arg Thr Pro Arg Pro Gly Val Glu Ser Ala Asp Ser Arg Arg Leu Ala
                245                 250                 255

acg aag cac agc agg aag gcc ctg aag gcc agc ctg acg ctg ggc atc   816
Thr Lys His Ser Arg Lys Ala Leu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ile
            260                 265                 270

ctg ctg ggc atg ttc ttt gtg acc tgg ttg ccc ttc ttt gtg gcc aac   864
Leu Leu Gly Met Phe Phe Val Thr Trp Leu Pro Phe Phe Val Ala Asn
        275                 280                 285

ata gtc cag gcc gtg tgc gac tgc atc tcc cca ggc ctc ttc gat gtc   912
Ile Val Gln Ala Val Cys Asp Cys Ile Ser Pro Gly Leu Phe Asp Val
    290                 295                 300

ctc aca tgg ctg ggt tac tgt aac agc acc atg aac ccc atc atc tac   960
Leu Thr Trp Leu Gly Tyr Cys Asn Ser Thr Met Asn Pro Ile Ile Tyr
305                 310                 315                 320

cca ctc ttc atg cgg gac ttc aag cgg gcg ctg ggc agg ttc ctg cca  1008
Pro Leu Phe Met Arg Asp Phe Lys Arg Ala Leu Gly Arg Phe Leu Pro
                325                 330                 335

tgt cca cgc tgt ccc cgg gag cgc cag gcc agc ctg gcc tcg cca tca  1056
Cys Pro Arg Cys Pro Arg Glu Arg Gln Ala Ser Leu Ala Ser Pro Ser
            340                 345                 350

ctg cgc acc tct cac agc ggc ccc cgg ccc ggc ctt agc cta cag cag  1104
Leu Arg Thr Ser His Ser Gly Pro Arg Pro Gly Leu Ser Leu Gln Gln
        355                 360                 365

gtg ctg ccg ctg ccc ctg ccg ccg gac tca gat tcg gac tca gac gca  1152
Val Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Asp Ser Asp Ser Asp Ser Asp Ala
    370                 375                 380

ggc tca ggc ggc tcc tcg ggc ctg cgg ctc acg gcc cag ctg ctg ctt  1200
Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Leu Arg Leu Thr Ala Gln Leu Leu Leu
385                 390                 395                 400

cct ggc gag gcc acc cag gac ccc ccg ctg ccc acc agg gcc gct gcc  1248
Pro Gly Glu Ala Thr Gln Asp Pro Pro Leu Pro Thr Arg Ala Ala Ala
                405                 410                 415

gcc gtc aat ttc ttc aac atc gac ccc gcg gag ccc gag ctg cgg ccg  1296
Ala Val Asn Phe Phe Asn Ile Asp Pro Ala Glu Pro Glu Leu Arg Pro
            420                 425                 430
```

```
cat cca ctt ggc atc ccc acg aac tga                                    1323
His Pro Leu Gly Ile Pro Thr Asn  *
        435                 440


<210> 43
<211> 2772
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (64)...(1323)

<400> 43
cagtcggcac cggcgaggcc gtgctggaac ccgggcctca gccgcagccg cagcggggcc 60
gac atg acg aca gct ccc cag gag ccc ccc gcc cgg ccc ctc cag gcg   108
    Met Thr Thr Ala Pro Gln Glu Pro Pro Ala Arg Pro Leu Gln Ala
     1               5                  10                  15

ggc agt gga gct ggc ccg gcg cct ggg cgc gcc atg cgc agc acc acg   156
Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Ala Met Arg Ser Thr Thr
                20                  25                  30

ctc ctg gcc ctg ctg gcg ctg gtc ttg ctt tac ttg gtg tct ggt gcc   204
Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Leu Leu Tyr Leu Val Ser Gly Ala
            35                  40                  45

ctg gtg ttc cgg gcc ctg gag cag ccc cac gag cag cag gcc cag agg   252
Leu Val Phe Arg Ala Leu Glu Gln Pro His Glu Gln Gln Ala Gln Arg
        50                  55                  60

gag ctg ggg gag gtc cga gag aag ttc ctg agg gcc cat ccg tgt gtg   300
Glu Leu Gly Glu Val Arg Glu Lys Phe Leu Arg Ala His Pro Cys Val
    65                  70                  75

agc gac cag gag ctg ggc ctc ctc atc aag gag gtg gct gat gcc ctg   348
Ser Asp Gln Glu Leu Gly Leu Leu Ile Lys Glu Val Ala Asp Ala Leu
80                  85                  90                  95

gga ggg ggt gcg gac cca gaa acc aac tcg acc agc aac agc agc cac   396
Gly Gly Gly Ala Asp Pro Glu Thr Asn Ser Thr Ser Asn Ser Ser His
                100                 105                 110

tca gcc tgg gac ctg ggc agc gcc ttc ttt ttc tca ggg acc atc atc   444
Ser Ala Trp Asp Leu Gly Ser Ala Phe Phe Phe Ser Gly Thr Ile Ile
            115                 120                 125

acc acc atc ggc tat ggc aat gtg gcc ctg cgc aca gat gcc ggg cgc   492
Thr Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Val Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Arg
        130                 135                 140

ctc ttc tgc atc ttc tat gcg ctg gtg ggg att ccg ctg ttt ggg atc   540
Leu Phe Cys Ile Phe Tyr Ala Leu Val Gly Ile Pro Leu Phe Gly Ile
    145                 150                 155

cta ctg gca ggg gtc ggg gac cgg ctg ggc tcc tcc ctg cgc cat ggc   588
Leu Leu Ala Gly Val Gly Asp Arg Leu Gly Ser Ser Leu Arg His Gly
160                 165                 170                 175

atc ggt cac att gaa gcc atc ttc ttg aag tgg cac gtg cca ccg gag   636
Ile Gly His Ile Glu Ala Ile Phe Leu Lys Trp His Val Pro Pro Glu
                180                 185                 190

cta gta aga gtg ctg tcg gcg atg ctt ttc ctg ctg atc ggc tgc ctg   684
Leu Val Arg Val Leu Ser Ala Met Leu Phe Leu Leu Ile Gly Cys Leu
            195                 200                 205

ctc ttt gtc ctc acg ccc acg ttc gtg ttc tgc tat atg gag gac tgg   732
```

```
Leu Phe Val Leu Thr Pro Thr Phe Val Phe Cys Tyr Met Glu Asp Trp
        210                 215                 220

agc aag ctg gag gcc atc tac ttt gtc ata gtg acg ctt acc acc gtg   780
Ser Lys Leu Glu Ala Ile Tyr Phe Val Ile Val Thr Leu Thr Thr Val
    225                 230                 235

ggc ttt ggc gac tat gtg gcc ggc gcg gac ccc agg cag gac tcc ccg   828
Gly Phe Gly Asp Tyr Val Ala Gly Ala Asp Pro Arg Gln Asp Ser Pro
240                 245                 250                 255

gcc tat cag ccg ctg gtg tgg ttc tgg atc ctg ctc ggc ctg gct tac   876
Ala Tyr Gln Pro Leu Val Trp Phe Trp Ile Leu Leu Gly Leu Ala Tyr
                260                 265                 270

ttc gcc tca gtg ctc acc acc atc ggg aac tgg ctg cga gta gtg tcc   924
Phe Ala Ser Val Leu Thr Thr Ile Gly Asn Trp Leu Arg Val Val Ser
            275                 280                 285

cgc cgc act cgg gca gag atg ggc ggc ctc acg gct cag gct gcc agc   972
Arg Arg Thr Arg Ala Glu Met Gly Gly Leu Thr Ala Gln Ala Ala Ser
        290                 295                 300

tgg act ggc aca gtg aca gcg cgc gtg acc cag cga gcc ggg ccc gcc   1020
Trp Thr Gly Thr Val Thr Ala Arg Val Thr Gln Arg Ala Gly Pro Ala
    305                 310                 315

gcc ccg ccg ccg gag aag gag cag cca ctg ctg cct cca ccg ccc tgt   1068
Ala Pro Pro Pro Glu Lys Glu Gln Pro Leu Leu Pro Pro Pro Pro Cys
320                 325                 330                 335

cca gcg cag ccg ctg ggc agg ccc cga tcc cct tcg ccc ccc gag aag   1116
Pro Ala Gln Pro Leu Gly Arg Pro Arg Ser Pro Ser Pro Pro Glu Lys
                340                 345                 350

gct cag ctg cct tcc ccg ccc acg gcc tcg gcc ctg gat tat ccc agc   1164
Ala Gln Leu Pro Ser Pro Pro Thr Ala Ser Ala Leu Asp Tyr Pro Ser
            355                 360                 365

gag aac ctg gcc ttc atc gac gag tcc tcg gat acg cag agc gag cgc   1212
Glu Asn Leu Ala Phe Ile Asp Glu Ser Ser Asp Thr Gln Ser Glu Arg
        370                 375                 380

ggc tgc ccg ctg ccc cgc gcg ccg aga ggt cgc cgc cgc cca aat ccc   1260
Gly Cys Pro Leu Pro Arg Ala Pro Arg Gly Arg Arg Arg Pro Asn Pro
    385                 390                 395

ccc agg aag ccc gtg cgg ccc cgc ggc ccc ggg cgt ccc cga gac aaa   1308
Pro Arg Lys Pro Val Arg Pro Arg Gly Pro Gly Arg Pro Arg Asp Lys
400                 405                 410                 415

ggc gtg ccg gtg tag gggcaggatc cctggccggg cctctcaagg gcttcgtttc   1363
Gly Val Pro Val  *

tgctctcccc ggcatgcctg gcttgtttga ccaaagagcc ctctttccac gagactgaag 1423
tctggggagg aggctacagt tgcctctccg cctcctccct ggccccggcc cttccctcac 1483
ttccatccat ctctagaccc ccccaaggct ttctgtgtcg ctgccccggg cgggtgtatc 1543
cctcacagca cctcacgact gtgcctcaaa gcctgcatca ataaatgaaa acggtctgca 1603
ccgctgcggg cgtgacgctc ccggacgcga gtgggtgtgg aattgctttc ctcgggccac 1663
cgtgggggca cctctggcct cccgtgaccc ccaggccgag ggtccccggg cacccaggtc 1723
ggtcaagtct cggccctctc aggcccgcgt ctctgcctgg aggagactgt gtagggtccg 1783
gcgtggggat cagccgggat gggctgcgcg tctccagcct ctgcacacac attggcgggt 1843
ggggtgcagg gagggagagg cagggggagag agaatggcat ctcgcgtgga gggctgtcgt 1903
ttgaactctc ccagcgcgag agaccctgcc ccgcccccct cctggagcgt tgactccctt 1963
ctcgtctcga ggcctgtggc gtctgggtcc gttgggggcag aaccatggag gaaaagcctt 2023
cgaaagtgtc gctcaagtct tccgaccgcc aaggctcgga cgaggagagc gtgcatagcg 2083
acactcggga cctgtggacc acgaccacgc tgtcccaggc acagctgaac atgccgctgt 2143
ccgaggtctg cgagggcttc gacgaggagg gccgcaacat tagcaagacc cgcgggtggc 2203
```

```
acagcccggg gcggggctcg ttggacgagg ggtacaaggc cagccacaag ccggaggaac 2263
tggacgagca cgcgctggtg gagctggagt tgcaccgcgg cagctccatg gaaatcaatc 2323
tgggggagaa ggacactgca tcccagatcg aggccgaaaa gtcttcctca atgtcatcac 2383
tcaatattgc gaagcacatg ccccatcgag cctactgggc agagcagcag agcaggctgc 2443
cactgccccc gatggaactc atggagaatg aagctctgga aatcctcacc aaagccctcc 2503
ggagctacca gttagggatc ggcagggacc acttcctgac taaggagctg cagcgataca 2563
tcgaagggct caagaagcgc cggagcaaga ggctgtacgt gaattaaaaa cgccaccttg 2623
ggctcgagca gcgacccgaa ccagccccgt gccagcccgg tccccagacc caagcctgac 2683
cccatccgag tggaatttga gtcctaaaga aataaaagag tcgatgcatg aaaaaaaaaa 2743
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa                                    2772

<210> 44
<211> 419
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 44
Met Thr Thr Ala Pro Gln Glu Pro Pro Ala Arg Pro Leu Gln Ala Gly
 1               5                  10                  15
Ser Gly Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Ala Met Arg Ser Thr Thr Leu
            20                  25                  30
Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Leu Leu Tyr Leu Val Ser Gly Ala Leu
        35                  40                  45
Val Phe Arg Ala Leu Glu Gln Pro His Glu Gln Gln Ala Gln Arg Glu
    50                  55                  60
Leu Gly Glu Val Arg Glu Lys Phe Leu Arg Ala His Pro Cys Val Ser
65                  70                  75                  80
Asp Gln Glu Leu Gly Leu Leu Ile Lys Glu Val Ala Asp Ala Leu Gly
                85                  90                  95
Gly Gly Ala Asp Pro Glu Thr Asn Ser Thr Ser Asn Ser Ser His Ser
            100                 105                 110
Ala Trp Asp Leu Gly Ser Ala Phe Phe Phe Ser Gly Thr Ile Ile Thr
        115                 120                 125
Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Val Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Arg Leu
    130                 135                 140
Phe Cys Ile Phe Tyr Ala Leu Val Gly Ile Pro Leu Phe Gly Ile Leu
145                 150                 155                 160
Leu Ala Gly Val Gly Asp Arg Leu Gly Ser Ser Leu Arg His Gly Ile
                165                 170                 175
Gly His Ile Glu Ala Ile Phe Leu Lys Trp His Val Pro Pro Glu Leu
            180                 185                 190
Val Arg Val Leu Ser Ala Met Leu Phe Leu Leu Ile Gly Cys Leu Leu
        195                 200                 205
Phe Val Leu Thr Pro Thr Phe Val Phe Cys Tyr Met Glu Asp Trp Ser
    210                 215                 220
Lys Leu Glu Ala Ile Tyr Phe Val Ile Val Thr Leu Thr Thr Val Gly
225                 230                 235                 240
Phe Gly Asp Tyr Val Ala Gly Ala Asp Pro Arg Gln Asp Ser Pro Ala
                245                 250                 255
Tyr Gln Pro Leu Val Trp Phe Trp Ile Leu Leu Gly Leu Ala Tyr Phe
            260                 265                 270
Ala Ser Val Leu Thr Thr Ile Gly Asn Trp Leu Arg Val Val Ser Arg
        275                 280                 285
Arg Thr Arg Ala Glu Met Gly Gly Leu Thr Ala Gln Ala Ala Ser Trp
    290                 295                 300
Thr Gly Thr Val Thr Ala Arg Val Thr Gln Arg Ala Gly Pro Ala Ala
305                 310                 315                 320
Pro Pro Pro Glu Lys Glu Gln Pro Leu Leu Pro Pro Pro Pro Cys Pro
                325                 330                 335
Ala Gln Pro Leu Gly Arg Pro Arg Ser Pro Ser Pro Pro Glu Lys Ala
            340                 345                 350
Gln Leu Pro Ser Pro Pro Thr Ala Ser Ala Leu Asp Tyr Pro Ser Glu
        355                 360                 365
Asn Leu Ala Phe Ile Asp Glu Ser Ser Asp Thr Gln Ser Glu Arg Gly
    370                 375                 380
Cys Pro Leu Pro Arg Ala Pro Arg Gly Arg Arg Arg Pro Asn Pro Pro
385                 390                 395                 400
Arg Lys Pro Val Arg Pro Arg Gly Pro Gly Arg Pro Arg Asp Lys Gly
                405                 410                 415
```

Val Pro Val

<210> 45
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1260)

<400> 45

```
atg acg aca gct ccc cag gag ccc ccc gcc cgg ccc ctc cag gcg ggc   48
Met Thr Thr Ala Pro Gln Glu Pro Pro Ala Arg Pro Leu Gln Ala Gly
 1               5                  10                  15

agt gga gct ggc ccg gcg cct ggg cgc gcc atg cgc agc acc acg ctc   96
Ser Gly Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Ala Met Arg Ser Thr Thr Leu
            20                  25                  30

ctg gcc ctg ctg gcg ctg gtc ttg ctt tac ttg gtg tct ggt gcc ctg  144
Leu Ala Leu Leu Ala Leu Val Leu Leu Tyr Leu Val Ser Gly Ala Leu
        35                  40                  45

gtg ttc cgg gcc ctg gag cag ccc cac gag cag cag gcc cag agg gag  192
Val Phe Arg Ala Leu Glu Gln Pro His Glu Gln Gln Ala Gln Arg Glu
    50                  55                  60

ctg ggg gag gtc cga gag aag ttc ctg agg gcc cat ccg tgt gtg agc  240
Leu Gly Glu Val Arg Glu Lys Phe Leu Arg Ala His Pro Cys Val Ser
65                  70                  75                  80

gac cag gag ctg ggc ctc ctc atc aag gag gtg gct gat gcc ctg gga  288
Asp Gln Glu Leu Gly Leu Leu Ile Lys Glu Val Ala Asp Ala Leu Gly
                85                  90                  95

ggg ggt gcg gac cca gaa acc aac tcg acc agc aac agc agc cac tca  336
Gly Gly Ala Asp Pro Glu Thr Asn Ser Thr Ser Asn Ser Ser His Ser
            100                 105                 110

gcc tgg gac ctg ggc agc gcc ttc ttt ttc tca ggg acc atc atc acc  384
Ala Trp Asp Leu Gly Ser Ala Phe Phe Phe Ser Gly Thr Ile Ile Thr
        115                 120                 125

acc atc ggc tat ggc aat gtg gcc ctg cgc aca gat gcc ggg cgc ctc  432
Thr Ile Gly Tyr Gly Asn Val Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Arg Leu
    130                 135                 140

ttc tgc atc ttc tat gcg ctg gtg ggg att ccg ctg ttt ggg atc cta  480
Phe Cys Ile Phe Tyr Ala Leu Val Gly Ile Pro Leu Phe Gly Ile Leu
145                 150                 155                 160

ctg gca ggg gtc ggg gac cgg ctg ggc tcc tcc ctg cgc cat ggc atc  528
Leu Ala Gly Val Gly Asp Arg Leu Gly Ser Ser Leu Arg His Gly Ile
                165                 170                 175

ggt cac att gaa gcc atc ttc ttg aag tgg cac gtg cca ccg gag cta  576
Gly His Ile Glu Ala Ile Phe Leu Lys Trp His Val Pro Pro Glu Leu
            180                 185                 190

gta aga gtg ctg tcg gcg atg ctt ttc ctg ctg atc ggc tgc ctg ctc  624
Val Arg Val Leu Ser Ala Met Leu Phe Leu Leu Ile Gly Cys Leu Leu
        195                 200                 205

ttt gtc ctc acg ccc acg ttc gtg ttc tgc tat atg gag gac tgg agc  672
Phe Val Leu Thr Pro Thr Phe Val Phe Cys Tyr Met Glu Asp Trp Ser
    210                 215                 220
```

```
aag ctg gag gcc atc tac ttt gtc ata gtg acg ctt acc acc gtg ggc   720
Lys Leu Glu Ala Ile Tyr Phe Val Ile Val Thr Leu Thr Thr Val Gly
225                 230                 235                 240

ttt ggc gac tat gtg gcc ggc gcg gac ccc agg cag gac tcc ccg gcc   768
Phe Gly Asp Tyr Val Ala Gly Ala Asp Pro Arg Gln Asp Ser Pro Ala
                245                 250                 255

tat cag ccg ctg gtg tgg ttc tgg atc ctg ctc ggc ctg gct tac ttc   816
Tyr Gln Pro Leu Val Trp Phe Trp Ile Leu Leu Gly Leu Ala Tyr Phe
            260                 265                 270

gcc tca gtg ctc acc acc atc ggg aac tgg ctg cga gta gtg tcc cgc   864
Ala Ser Val Leu Thr Thr Ile Gly Asn Trp Leu Arg Val Val Ser Arg
        275                 280                 285

cgc act cgg gca gag atg ggc ggc ctc acg gct cag gct gcc agc tgg   912
Arg Thr Arg Ala Glu Met Gly Gly Leu Thr Ala Gln Ala Ala Ser Trp
    290                 295                 300

act ggc aca gtg aca gcg cgc gtg acc cag cga gcc ggg ccc gcc gcc   960
Thr Gly Thr Val Thr Ala Arg Val Thr Gln Arg Ala Gly Pro Ala Ala
305                 310                 315                 320

ccg ccg ccg gag aag gag cag cca ctg ctg cct cca ccg ccc tgt cca  1008
Pro Pro Pro Glu Lys Glu Gln Pro Leu Leu Pro Pro Pro Cys Pro
                325                 330                 335

gcg cag ccg ctg ggc agg ccc cga tcc cct tcg ccc ccc gag aag gct  1056
Ala Gln Pro Leu Gly Arg Pro Arg Ser Pro Ser Pro Pro Glu Lys Ala
            340                 345                 350

cag ctg cct tcc ccg ccc acg gcc tcg gcc ctg gat tat ccc agc gag  1104
Gln Leu Pro Ser Pro Pro Thr Ala Ser Ala Leu Asp Tyr Pro Ser Glu
        355                 360                 365

aac ctg gcc ttc atc gac gag tcc tcg gat acg cag agc gag cgc ggc  1152
Asn Leu Ala Phe Ile Asp Glu Ser Ser Asp Thr Gln Ser Glu Arg Gly
    370                 375                 380

tgc ccg ctg ccc cgc gcg ccg aga ggt cgc cgc cgc cca aat ccc ccc  1200
Cys Pro Leu Pro Arg Ala Pro Arg Gly Arg Arg Arg Pro Asn Pro Pro
385                 390                 395                 400

agg aag ccc gtg cgg ccc cgc ggc ccc ggg cgt ccc cga gac aaa ggc  1248
Arg Lys Pro Val Arg Pro Arg Gly Pro Gly Arg Pro Arg Asp Lys Gly
                405                 410                 415

gtg ccg gtg tag                                                 1260
Val Pro Val  *
```

<210> 46
<211> 2223
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (88)...(2004)

```
<400> 46
ggaattcttt atttgcaccc tccctccgag tcccctgctc cgccagcctg cgcgcctcct 60
agcaccactt ttcactccca aagaagg atg aag ggt ggt tgt gtc tcc cag tgg 114
                              Met Lys Gly Gly Cys Val Ser Gln Trp
                               1               5
```

```
aag gcg gcc gcc ggg ttc ctc ttc tgt gtc atg gtt ttt gca tct gct   162
Lys Ala Ala Ala Gly Phe Leu Phe Cys Val Met Val Phe Ala Ser Ala
 10                  15                  20                  25

gag cga ccg gtc ttc acg aat cat ttt ctt gtg gag ttg cat aaa ggg   210
Glu Arg Pro Val Phe Thr Asn His Phe Leu Val Glu Leu His Lys Gly
                 30                  35                  40

gga gag gac aaa gct cgc caa gtt gca gca gaa cac ggc ttt gga gtc   258
Gly Glu Asp Lys Ala Arg Gln Val Ala Ala Glu His Gly Phe Gly Val
             45                  50                  55

cga aag ctt ccc ttt gct gaa ggt ctg tac cac ttt tat cac aat ggc   306
Arg Lys Leu Pro Phe Ala Glu Gly Leu Tyr His Phe Tyr His Asn Gly
         60                  65                  70

ctt gca aag gcc aag aga aga cgc agc cta cac cac aag cag cag ctg   354
Leu Ala Lys Ala Lys Arg Arg Arg Ser Leu His His Lys Gln Gln Leu
     75                  80                  85

gag aga gac ccc agg gta aag atg gct ttg cag cag gaa gga ttt gac   402
Glu Arg Asp Pro Arg Val Lys Met Ala Leu Gln Gln Glu Gly Phe Asp
 90                  95                 100                 105

cga aaa aag cga ggt tac aga gac atc aat gag atc gac atc aac atg   450
Arg Lys Lys Arg Gly Tyr Arg Asp Ile Asn Glu Ile Asp Ile Asn Met
                110                 115                 120

aac gat cct ctt ttt aca aag cag tgg tat ctg atc aat act ggg caa   498
Asn Asp Pro Leu Phe Thr Lys Gln Trp Tyr Leu Ile Asn Thr Gly Gln
            125                 130                 135

gct gat ggc act cct ggc ctt gat ttg aat gtg gct gaa gcc tgg gag   546
Ala Asp Gly Thr Pro Gly Leu Asp Leu Asn Val Ala Glu Ala Trp Glu
        140                 145                 150

ctg gga tac aca ggg aaa ggt gtt acc att gga att atg gat gat ggg   594
Leu Gly Tyr Thr Gly Lys Gly Val Thr Ile Gly Ile Met Asp Asp Gly
    155                 160                 165

att gac tat ctc cac ccg gac ctg gcc tcc aac tat aat gcc gaa gca   642
Ile Asp Tyr Leu His Pro Asp Leu Ala Ser Asn Tyr Asn Ala Glu Ala
170                 175                 180                 185

agt tac gac ttc agc agc aac gac ccc tat cct tac cct cgg tac aca   690
Ser Tyr Asp Phe Ser Ser Asn Asp Pro Tyr Pro Tyr Pro Arg Tyr Thr
                190                 195                 200

gat gac tgg ttt aac agc cac ggg acc cga tgt gca gga gaa gtt tct   738
Asp Asp Trp Phe Asn Ser His Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Val Ser
            205                 210                 215

gct gcc gcc aac aac aat atc tgt gga gtt gga gta gca tac aac tcc   786
Ala Ala Ala Asn Asn Asn Ile Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser
        220                 225                 230

aag gtt gca ggc atc cgg atg ctg gac cag cca ttc atg aca gac atc   834
Lys Val Ala Gly Ile Arg Met Leu Asp Gln Pro Phe Met Thr Asp Ile
    235                 240                 245

atc gag gcc tcc tcc atc agt cat atg cca cag ctg att gac atc tac   882
Ile Glu Ala Ser Ser Ile Ser His Met Pro Gln Leu Ile Asp Ile Tyr
250                 255                 260                 265

agc gcc agc tgg ggc ccc aca gac aac ggc aag aca gtg gat ggg ccc   930
Ser Ala Ser Trp Gly Pro Thr Asp Asn Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro
                270                 275                 280

cgg gac gtc acg ctg cag gcc atg gcc gat ggc gtg aac aag ggc cgc   978
```

```
Arg Asp Val Thr Leu Gln Ala Met Ala Asp Gly Val Asn Lys Gly Arg
            285                 290                 295

ggc ggc aaa ggc agc atc tac gtg tgg gcc tcc ggg gac ggc ggc agc   1026
Gly Gly Lys Gly Ser Ile Tyr Val Trp Ala Ser Gly Asp Gly Gly Ser
        300                 305                 310

tat gac gac tgc aac tgc gac ggc tac gcc tcc agc atg tgg acc atc   1074
Tyr Asp Asp Cys Asn Cys Asp Gly Tyr Ala Ser Ser Met Trp Thr Ile
    315                 320                 325

tcc atc aac tca gcc atc aac gac ggc agg act gcc ctg tac gac gag   1122
Ser Ile Asn Ser Ala Ile Asn Asp Gly Arg Thr Ala Leu Tyr Asp Glu
330                 335                 340                 345

agc tgc tct tcc acc ttg gct tcc acc ttc agc aac ggg agg aaa agg   1170
Ser Cys Ser Ser Thr Leu Ala Ser Thr Phe Ser Asn Gly Arg Lys Arg
                350                 355                 360

aac ccc gag gcc ggt gtg gca acc aca gat ttg tac ggc aac tgc act   1218
Asn Pro Glu Ala Gly Val Ala Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Asn Cys Thr
            365                 370                 375

ctg agg cat tct ggg aca tct gca gct gcc ccc gag gca gct ggt gtg   1266
Leu Arg His Ser Gly Thr Ser Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Gly Val
        380                 385                 390

ttt gca ctg gct ctg gag gct aac ctg ggt ctg acc tgg cgg gac atg   1314
Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Leu Gly Leu Thr Trp Arg Asp Met
    395                 400                 405

cag cat ctg act gtg ctc acc tcc aaa cgg aac cag ctt cac gac gag   1362
Gln His Leu Thr Val Leu Thr Ser Lys Arg Asn Gln Leu His Asp Glu
410                 415                 420                 425

gtc cat cag tgg cgg cgc aat ggg gtc ggc ctg gaa ttt aat cac ctc   1410
Val His Gln Trp Arg Arg Asn Gly Val Gly Leu Glu Phe Asn His Leu
                430                 435                 440

ttt ggc tac ggg gtc ctt gat gca ggt gcc atg gtg aaa atg gct aaa   1458
Phe Gly Tyr Gly Val Leu Asp Ala Gly Ala Met Val Lys Met Ala Lys
            445                 450                 455

gac tgg aaa acc gtg cct gag aga ttc cac tgt gtg gga ggc tcc gtg   1506
Asp Trp Lys Thr Val Pro Glu Arg Phe His Cys Val Gly Gly Ser Val
        460                 465                 470

cag gac cct gag aaa ata cca tcc act ggc aag ttg gtg ctg aca ctc   1554
Gln Asp Pro Glu Lys Ile Pro Ser Thr Gly Lys Leu Val Leu Thr Leu
    475                 480                 485

aca acc gac gcc tgt gag ggg aag gaa aat ttt gtc cgc tac ctg gag   1602
Thr Thr Asp Ala Cys Glu Gly Lys Glu Asn Phe Val Arg Tyr Leu Glu
490                 495                 500                 505

cat gtc cag gct gtc atc acg gtc aac gca acc aga aga gga gac ctg   1650
His Val Gln Ala Val Ile Thr Val Asn Ala Thr Arg Arg Gly Asp Leu
                510                 515                 520

aac atc aac atg act tcc cct atg ggc acc aag tcc att ttg ctg agc   1698
Asn Ile Asn Met Thr Ser Pro Met Gly Thr Lys Ser Ile Leu Leu Ser
            525                 530                 535

cgg cgt cca agg gat gac gac tcc aag gtg ggc ttt gac aag tgg cct   1746
Arg Arg Pro Arg Asp Asp Asp Ser Lys Val Gly Phe Asp Lys Trp Pro
        540                 545                 550

ttc atg acc act cac acg tgg ggg gaa gac gcc cga ggc acc tgg acc   1794
Phe Met Thr Thr His Thr Trp Gly Glu Asp Ala Arg Gly Thr Trp Thr
```

```
    555                 560                 565

ctg gag ctg gga ttt gtc ggc agc gcc ccg cag aag ggg gtg ctg aag   1842
Leu Glu Leu Gly Phe Val Gly Ser Ala Pro Gln Lys Gly Val Leu Lys
570                 575                 580                 585

gag tgg acc ctg atg ctg cat ggc act cag agt gcc ccg tac atc gac   1890
Glu Trp Thr Leu Met Leu His Gly Thr Gln Ser Ala Pro Tyr Ile Asp
                590                 595                 600

cag gtg gtg cgg gat tac cag tcc aag ttg gcc atg tcc aag aaa gag   1938
Gln Val Val Arg Asp Tyr Gln Ser Lys Leu Ala Met Ser Lys Lys Glu
            605                 610                 615

gag ctg gag gaa gag ctg gac gaa gcc gtg gag aga agc ctg aaa agc   1986
Glu Leu Glu Glu Glu Leu Asp Glu Ala Val Glu Arg Ser Leu Lys Ser
        620                 625                 630

atc ctt aac aag aac tag cgctgcacat ccgcctttcc caccgccctc          2034
Ile Leu Asn Lys Asn  *
    635

cctccccagc tccgcctctg tcctcgctcc acgtttcagg caggcaccta gcaattccat 2094
cacccgtaca ggcaattccg tcttcttaat ctgaagcttc actcactgtc aatgattatt 2154
ttcattacaa tggaaacaat ctttttttact ctatgcccca aatatagcgt tcccaacaac 2214
ccggaattc                                                         2223

<210> 47
<211> 638
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 47
Met Lys Gly Gly Cys Val Ser Gln Trp Lys Ala Ala Ala Gly Phe Leu
 1               5                  10                  15
Phe Cys Val Met Val Phe Ala Ser Ala Glu Arg Pro Val Phe Thr Asn
            20                  25                  30
His Phe Leu Val Glu Leu His Lys Gly Gly Glu Asp Lys Ala Arg Gln
        35                  40                  45
Val Ala Ala Glu His Gly Phe Gly Val Arg Lys Leu Pro Phe Ala Glu
    50                  55                  60
Gly Leu Tyr His Phe Tyr His Asn Gly Leu Ala Lys Ala Lys Arg Arg
65                  70                  75                  80
Arg Ser Leu His His Lys Gln Gln Leu Glu Arg Asp Pro Arg Val Lys
                85                  90                  95
Met Ala Leu Gln Gln Glu Gly Phe Asp Arg Lys Lys Arg Gly Tyr Arg
            100                 105                 110
Asp Ile Asn Glu Ile Asp Ile Asn Met Asn Asp Pro Leu Phe Thr Lys
        115                 120                 125
Gln Trp Tyr Leu Ile Asn Thr Gly Gln Ala Asp Gly Thr Pro Gly Leu
    130                 135                 140
Asp Leu Asn Val Ala Glu Ala Trp Glu Leu Gly Tyr Thr Gly Lys Gly
145                 150                 155                 160
Val Thr Ile Gly Ile Met Asp Asp Gly Ile Asp Tyr Leu His Pro Asp
                165                 170                 175
Leu Ala Ser Asn Tyr Asn Ala Glu Ala Ser Tyr Asp Phe Ser Ser Asn
            180                 185                 190
Asp Pro Tyr Pro Tyr Pro Arg Tyr Thr Asp Asp Trp Phe Asn Ser His
        195                 200                 205
Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Val Ser Ala Ala Ala Asn Asn Asn Ile
    210                 215                 220
Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Ala Gly Ile Arg Met
225                 230                 235                 240
Leu Asp Gln Pro Phe Met Thr Asp Ile Ile Glu Ala Ser Ser Ile Ser
                245                 250                 255
His Met Pro Gln Leu Ile Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Thr
            260                 265                 270
Asp Asn Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro Arg Asp Val Thr Leu Gln Ala
        275                 280                 285
```

```
Met Ala Asp Gly Val Asn Lys Gly Arg Gly Gly Lys Gly Ser Ile Tyr
    290                 295                 300
Val Trp Ala Ser Gly Asp Gly Gly Ser Tyr Asp Asp Cys Asn Cys Asp
305                 310                 315                 320
Gly Tyr Ala Ser Ser Met Trp Thr Ile Ser Ile Asn Ser Ala Ile Asn
                325                 330                 335
Asp Gly Arg Thr Ala Leu Tyr Asp Glu Ser Cys Ser Ser Thr Leu Ala
            340                 345                 350
Ser Thr Phe Ser Asn Gly Arg Lys Arg Asn Pro Glu Ala Gly Val Ala
        355                 360                 365
Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Asn Cys Thr Leu Arg His Ser Gly Thr Ser
    370                 375                 380
Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Gly Val Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala
385                 390                 395                 400
Asn Leu Gly Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Thr Val Leu Thr
                405                 410                 415
Ser Lys Arg Asn Gln Leu His Asp Glu Val His Gln Trp Arg Arg Asn
            420                 425                 430
Gly Val Gly Leu Glu Phe Asn His Leu Phe Gly Tyr Gly Val Leu Asp
        435                 440                 445
Ala Gly Ala Met Val Lys Met Ala Lys Asp Trp Lys Thr Val Pro Glu
    450                 455                 460
Arg Phe His Cys Val Gly Gly Ser Val Gln Asp Pro Glu Lys Ile Pro
465                 470                 475                 480
Ser Thr Gly Lys Leu Val Leu Thr Leu Thr Thr Asp Ala Cys Glu Gly
                485                 490                 495
Lys Glu Asn Phe Val Arg Tyr Leu Glu His Val Gln Ala Val Ile Thr
            500                 505                 510
Val Asn Ala Thr Arg Arg Gly Asp Leu Asn Ile Asn Met Thr Ser Pro
        515                 520                 525
Met Gly Thr Lys Ser Ile Leu Leu Ser Arg Arg Pro Arg Asp Asp Asp
    530                 535                 540
Ser Lys Val Gly Phe Asp Lys Trp Pro Phe Met Thr Thr His Thr Trp
545                 550                 555                 560
Gly Glu Asp Ala Arg Gly Thr Trp Thr Leu Glu Leu Gly Phe Val Gly
                565                 570                 575
Ser Ala Pro Gln Lys Gly Val Leu Lys Glu Trp Thr Leu Met Leu His
            580                 585                 590
Gly Thr Gln Ser Ala Pro Tyr Ile Asp Gln Val Val Arg Asp Tyr Gln
        595                 600                 605
Ser Lys Leu Ala Met Ser Lys Lys Glu Glu Leu Glu Glu Glu Leu Asp
    610                 615                 620
Glu Ala Val Glu Arg Ser Leu Lys Ser Ile Leu Asn Lys Asn
625                 630                 635
```

<210> 48
<211> 1917
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1917)

<400> 48

```
atg aag ggt ggt tgt gtc tcc cag tgg aag gcg gcc gcc ggg ttc ctc   48
Met Lys Gly Gly Cys Val Ser Gln Trp Lys Ala Ala Ala Gly Phe Leu
 1               5                  10                  15

ttc tgt gtc atg gtt ttt gca tct gct gag cga ccg gtc ttc acg aat   96
Phe Cys Val Met Val Phe Ala Ser Ala Glu Arg Pro Val Phe Thr Asn
            20                  25                  30

cat ttt ctt gtg gag ttg cat aaa ggg gga gag gac aaa gct cgc caa   144
His Phe Leu Val Glu Leu His Lys Gly Gly Glu Asp Lys Ala Arg Gln
        35                  40                  45

gtt gca gca gaa cac ggc ttt gga gtc cga aag ctt ccc ttt gct gaa   192
```

```
Val Ala Ala Glu His Gly Phe Gly Val Arg Lys Leu Pro Phe Ala Glu
 50                  55                  60

ggt ctg tac cac ttt tat cac aat ggc ctt gca aag gcc aag aga aga   240
Gly Leu Tyr His Phe Tyr His Asn Gly Leu Ala Lys Ala Lys Arg Arg
 65                  70                  75                  80

cgc agc cta cac cac aag cag cag ctg gag aga gac ccc agg gta aag   288
Arg Ser Leu His His Lys Gln Gln Leu Glu Arg Asp Pro Arg Val Lys
                 85                  90                  95

atg gct ttg cag cag gaa gga ttt gac cga aaa aag cga ggt tac aga   336
Met Ala Leu Gln Gln Glu Gly Phe Asp Arg Lys Lys Arg Gly Tyr Arg
            100                 105                 110

gac atc aat gag atc gac atc aac atg aac gat cct ctt ttt aca aag   384
Asp Ile Asn Glu Ile Asp Ile Asn Met Asn Asp Pro Leu Phe Thr Lys
        115                 120                 125

cag tgg tat ctg atc aat act ggg caa gct gat ggc act cct ggc ctt   432
Gln Trp Tyr Leu Ile Asn Thr Gly Gln Ala Asp Gly Thr Pro Gly Leu
    130                 135                 140

gat ttg aat gtg gct gaa gcc tgg gag ctg gga tac aca ggg aaa ggt   480
Asp Leu Asn Val Ala Glu Ala Trp Glu Leu Gly Tyr Thr Gly Lys Gly
145                 150                 155                 160

gtt acc att gga att atg gat gat ggg att gac tat ctc cac ccg gac   528
Val Thr Ile Gly Ile Met Asp Asp Gly Ile Asp Tyr Leu His Pro Asp
                165                 170                 175

ctg gcc tcc aac tat aat gcc gaa gca agt tac gac ttc agc agc aac   576
Leu Ala Ser Asn Tyr Asn Ala Glu Ala Ser Tyr Asp Phe Ser Ser Asn
            180                 185                 190

gac ccc tat cct tac cct cgg tac aca gat gac tgg ttt aac agc cac   624
Asp Pro Tyr Pro Tyr Pro Arg Tyr Thr Asp Asp Trp Phe Asn Ser His
        195                 200                 205

ggg acc cga tgt gca gga gaa gtt tct gct gcc gcc aac aac aat atc   672
Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Val Ser Ala Ala Ala Asn Asn Asn Ile
    210                 215                 220

tgt gga gtt gga gta gca tac aac tcc aag gtt gca ggc atc cgg atg   720
Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Ala Gly Ile Arg Met
225                 230                 235                 240

ctg gac cag cca ttc atg aca gac atc atc gag gcc tcc tcc atc agt   768
Leu Asp Gln Pro Phe Met Thr Asp Ile Ile Glu Ala Ser Ser Ile Ser
                245                 250                 255

cat atg cca cag ctg att gac atc tac agc gcc agc tgg ggc ccc aca   816
His Met Pro Gln Leu Ile Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Thr
            260                 265                 270

gac aac ggc aag aca gtg gat ggg ccc cgg gac gtc acg ctg cag gcc   864
Asp Asn Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro Arg Asp Val Thr Leu Gln Ala
        275                 280                 285

atg gcc gat ggc gtg aac aag ggc cgc ggc ggc aaa ggc agc atc tac   912
Met Ala Asp Gly Val Asn Lys Gly Arg Gly Gly Lys Gly Ser Ile Tyr
    290                 295                 300

gtg tgg gcc tcc ggg gac ggc ggc agc tat gac gac tgc aac tgc gac   960
Val Trp Ala Ser Gly Asp Gly Gly Ser Tyr Asp Asp Cys Asn Cys Asp
305                 310                 315                 320

ggc tac gcc tcc agc atg tgg acc atc tcc atc aac tca gcc atc aac  1008
Gly Tyr Ala Ser Ser Met Trp Thr Ile Ser Ile Asn Ser Ala Ile Asn
```

```
                325                 330                 335

gac ggc agg act gcc ctg tac gac gag agc tgc tct tcc acc ttg gct   1056
Asp Gly Arg Thr Ala Leu Tyr Asp Glu Ser Cys Ser Ser Thr Leu Ala
            340                 345                 350

tcc acc ttc agc aac ggg agg aaa agg aac ccc gag gcc ggt gtg gca   1104
Ser Thr Phe Ser Asn Gly Arg Lys Arg Asn Pro Glu Ala Gly Val Ala
        355                 360                 365

acc aca gat ttg tac ggc aac tgc act ctg agg cat tct ggg aca tct   1152
Thr Thr Asp Leu Tyr Gly Asn Cys Thr Leu Arg His Ser Gly Thr Ser
    370                 375                 380

gca gct gcc ccc gag gca gct ggt gtg ttt gca ctg gct ctg gag gct   1200
Ala Ala Ala Pro Glu Ala Ala Gly Val Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala
385                 390                 395                 400

aac ctg ggt ctg acc tgg cgg gac atg cag cat ctg act gtg ctc acc   1248
Asn Leu Gly Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Thr Val Leu Thr
                405                 410                 415

tcc aaa cgg aac cag ctt cac gac gag gtc cat cag tgg cgg cgc aat   1296
Ser Lys Arg Asn Gln Leu His Asp Glu Val His Gln Trp Arg Arg Asn
            420                 425                 430

ggg gtc ggc ctg gaa ttt aat cac ctc ttt ggc tac ggg gtc ctt gat   1344
Gly Val Gly Leu Glu Phe Asn His Leu Phe Gly Tyr Gly Val Leu Asp
        435                 440                 445

gca ggt gcc atg gtg aaa atg gct aaa gac tgg aaa acc gtg cct gag   1392
Ala Gly Ala Met Val Lys Met Ala Lys Asp Trp Lys Thr Val Pro Glu
    450                 455                 460

aga ttc cac tgt gtg gga ggc tcc gtg cag gac cct gag aaa ata cca   1440
Arg Phe His Cys Val Gly Gly Ser Val Gln Asp Pro Glu Lys Ile Pro
465                 470                 475                 480

tcc act ggc aag ttg gtg ctg aca ctc aca acc gac gcc tgt gag ggg   1488
Ser Thr Gly Lys Leu Val Leu Thr Leu Thr Thr Asp Ala Cys Glu Gly
                485                 490                 495

aag gaa aat ttt gtc cgc tac ctg gag cat gtc cag gct gtc atc acg   1536
Lys Glu Asn Phe Val Arg Tyr Leu Glu His Val Gln Ala Val Ile Thr
            500                 505                 510

gtc aac gca acc aga aga gga gac ctg aac atc aac atg act tcc cct   1584
Val Asn Ala Thr Arg Arg Gly Asp Leu Asn Ile Asn Met Thr Ser Pro
        515                 520                 525

atg ggc acc aag tcc att ttg ctg agc cgg cgt cca agg gat gac gac   1632
Met Gly Thr Lys Ser Ile Leu Leu Ser Arg Arg Pro Arg Asp Asp Asp
    530                 535                 540

tcc aag gtg ggc ttt gac aag tgg cct ttc atg acc act cac acg tgg   1680
Ser Lys Val Gly Phe Asp Lys Trp Pro Phe Met Thr Thr His Thr Trp
545                 550                 555                 560

ggg gaa gac gcc cga ggc acc tgg acc ctg gag ctg gga ttt gtc ggc   1728
Gly Glu Asp Ala Arg Gly Thr Trp Thr Leu Glu Leu Gly Phe Val Gly
                565                 570                 575

agc gcc ccg cag aag ggg gtg ctg aag gag tgg acc ctg atg ctg cat   1776
Ser Ala Pro Gln Lys Gly Val Leu Lys Glu Trp Thr Leu Met Leu His
            580                 585                 590

ggc act cag agt gcc ccg tac atc gac cag gtg gtg cgg gat tac cag   1824
Gly Thr Gln Ser Ala Pro Tyr Ile Asp Gln Val Val Arg Asp Tyr Gln
        595                 600                 605
```

```
tcc aag ttg gcc atg tcc aag aaa gag gag ctg gag gaa gag ctg gac   1872
Ser Lys Leu Ala Met Ser Lys Lys Glu Glu Leu Glu Glu Glu Leu Asp
    610                 615                 620

gaa gcc gtg gag aga agc ctg aaa agc atc ctt aac aag aac tag       1917
Glu Ala Val Glu Arg Ser Leu Lys Ser Ile Leu Asn Lys Asn  *
625                 630                 635
```

<210> 49
<211> 3637
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (77)...(3277)

<221> misc_feature
<222> (1)...(3637)
<223> n = A,T,C or G

<400> 49

```
gaacctggac cgcggcggcg ccgggtttcc ctcatgatcc cgggcgggcg gcggcggcgg 60
cagaggcggc gggagg atg acc tct tac cgg gag cgg agt gcc gac ctg gcc 112
                 Met Thr Ser Tyr Arg Glu Arg Ser Ala Asp Leu Ala
                  1               5                  10

cgt ttc tac act gtc acc gag ccc cag cga cac ccg agg ggc tac aca   160
Arg Phe Tyr Thr Val Thr Glu Pro Gln Arg His Pro Arg Gly Tyr Thr
         15                  20                  25

gta tat aag gtc acc gcc cgg gtt gtt tca cga aga aat cca gag gat   208
Val Tyr Lys Val Thr Ala Arg Val Val Ser Arg Arg Asn Pro Glu Asp
     30                  35                  40

gtc cag gag ata att gta tgg aag aga tac agt gat ttt aag aaa cta   256
Val Gln Glu Ile Ile Val Trp Lys Arg Tyr Ser Asp Phe Lys Lys Leu
 45                  50                  55                  60

cac aaa gaa cta tgg caa att cac aaa aac tta ttc cga cat tca gag   304
His Lys Glu Leu Trp Gln Ile His Lys Asn Leu Phe Arg His Ser Glu
                 65                  70                  75

ttg ttt cct cca ttt gct aaa gga ata gtg ttt ggg cga ttt gat gaa   352
Leu Phe Pro Pro Phe Ala Lys Gly Ile Val Phe Gly Arg Phe Asp Glu
             80                  85                  90

act gtt atc gaa gag aga aga caa tgt gct gaa gac ctg cta cag ttc   400
Thr Val Ile Glu Glu Arg Arg Gln Cys Ala Glu Asp Leu Leu Gln Phe
         95                  100                 105

tct gcc aat att cct gct ctt tac aat agt aaa cag ctt gaa gac ttt   448
Ser Ala Asn Ile Pro Ala Leu Tyr Asn Ser Lys Gln Leu Glu Asp Phe
    110                 115                 120

ttc aag ggt gga ata att aat gat agt tct gaa tta att ggt cct gct   496
Phe Lys Gly Gly Ile Ile Asn Asp Ser Ser Glu Leu Ile Gly Pro Ala
125                 130                 135                 140

gaa gct cac tca gat tcc ctc att gat acc ttt cct gag tgt agt acg   544
Glu Ala His Ser Asp Ser Leu Ile Asp Thr Phe Pro Glu Cys Ser Thr
                145                 150                 155

gaa ggc ttc tcc agt gac agt gat ctg gta tct ctt act gtt gat gtg   592
Glu Gly Phe Ser Ser Asp Ser Asp Leu Val Ser Leu Thr Val Asp Val
            160                 165                 170
```

```
gat tct ctt gct gag tta gat gat gga atg gct tcc aat caa aat tct   640
Asp Ser Leu Ala Glu Leu Asp Asp Gly Met Ala Ser Asn Gln Asn Ser
        175                 180                 185

ccc att aga act ttt ggt ctc aat ctt tct tcg gat tct tca gca cta   688
Pro Ile Arg Thr Phe Gly Leu Asn Leu Ser Ser Asp Ser Ser Ala Leu
    190                 195                 200

ggg gct gtt gct tct gac agt gaa cag agc aaa aca gaa gaa gaa cgg   736
Gly Ala Val Ala Ser Asp Ser Glu Gln Ser Lys Thr Glu Glu Glu Arg
205                 210                 215                 220

gaa agt cgt agc ctc ttt cct ggc agt tta aag ccg aag ctt ggc aag   784
Glu Ser Arg Ser Leu Phe Pro Gly Ser Leu Lys Pro Lys Leu Gly Lys
                225                 230                 235

aga gat tat ttg gag aaa gca gga gaa tta ata aag ctg gct tta aaa   832
Arg Asp Tyr Leu Glu Lys Ala Gly Glu Leu Ile Lys Leu Ala Leu Lys
            240                 245                 250

aag gaa gaa gaa gac gac tat gaa gct gct tct gat ttt tat agg aag   880
Lys Glu Glu Glu Asp Asp Tyr Glu Ala Ala Ser Asp Phe Tyr Arg Lys
        255                 260                 265

gga gtt gat tta ctc cta gaa ggt gtt caa gga gag tca agc cct acc   928
Gly Val Asp Leu Leu Leu Glu Gly Val Gln Gly Glu Ser Ser Pro Thr
    270                 275                 280

cgt cga gaa gct gtg aag aga aga aca gcc gag tac ctc atg cgg gca   976
Arg Arg Glu Ala Val Lys Arg Arg Thr Ala Glu Tyr Leu Met Arg Ala
285                 290                 295                 300

gaa agt atc tct agt ctt tat ggg aaa cct cag ctt gat gat gaa tct  1024
Glu Ser Ile Ser Ser Leu Tyr Gly Lys Pro Gln Leu Asp Asp Glu Ser
                305                 310                 315

cag cct cca gga tca cta agt tca agg ccc ctt tgg aac cta agg agc  1072
Gln Pro Pro Gly Ser Leu Ser Ser Arg Pro Leu Trp Asn Leu Arg Ser
            320                 325                 330

cct gcc gag gag ctg aag gcc ttc aga gtc ctt ggg gtg att gac aag  1120
Pro Ala Glu Glu Leu Lys Ala Phe Arg Val Leu Gly Val Ile Asp Lys
        335                 340                 345

gtt tta ctt gta atg gac aca agg aca gaa cag act ttc att tta aaa  1168
Val Leu Leu Val Met Asp Thr Arg Thr Glu Gln Thr Phe Ile Leu Lys
    350                 355                 360

ggt cta agg aaa agc agt gaa tac agc agg aac aga aag acc atc atc  1216
Gly Leu Arg Lys Ser Ser Glu Tyr Ser Arg Asn Arg Lys Thr Ile Ile
365                 370                 375                 380

ccc cgc tgt gtg ccc aac atg gtg tgt ctg cat aag tac atc atc tct  1264
Pro Arg Cys Val Pro Asn Met Val Cys Leu His Lys Tyr Ile Ile Ser
                385                 390                 395

gag gag tca gta ttt ctt gtg ctg cag cat gcg gaa ggt ggc aaa ctg  1312
Glu Glu Ser Val Phe Leu Val Leu Gln His Ala Glu Gly Gly Lys Leu
            400                 405                 410

tgg tca tat atc agt aaa ttt cta aac aga agt cct gaa gaa agc ttt  1360
Trp Ser Tyr Ile Ser Lys Phe Leu Asn Arg Ser Pro Glu Glu Ser Phe
        415                 420                 425

gac atc aag gaa gtg aaa aaa cct aca ctt gca aaa gtt cac ctg cag  1408
Asp Ile Lys Glu Val Lys Lys Pro Thr Leu Ala Lys Val His Leu Gln
    430                 435                 440
```

```
cag cca act tct agt cct cag gac agc agt agc ttt gaa tcc aga gga   1456
Gln Pro Thr Ser Ser Pro Gln Asp Ser Ser Ser Phe Glu Ser Arg Gly
445                 450                 455                 460

agt gat ggt gga agc atg ctt aaa gct ctg cct ttg aag agt agt ctt   1504
Ser Asp Gly Gly Ser Met Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Ser Ser Leu
                465                 470                 475

act cca agt tct caa gat gac agc aac cag gaa gat gat ggc caa gat   1552
Thr Pro Ser Ser Gln Asp Asp Ser Asn Gln Glu Asp Asp Gly Gln Asp
            480                 485                 490

agc tct cca aag tgg cca gat tct ggt tca agt tca gaa gaa gaa tgt   1600
Ser Ser Pro Lys Trp Pro Asp Ser Gly Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys
        495                 500                 505

act act agt tat tta aca tta tgc aat gaa tat ggg caa gaa aag att   1648
Thr Thr Ser Tyr Leu Thr Leu Cys Asn Glu Tyr Gly Gln Glu Lys Ile
    510                 515                 520

gaa cca ggg tct ttg aat gag gag ccc ttc atg aag act gaa ggg aat   1696
Glu Pro Gly Ser Leu Asn Glu Glu Pro Phe Met Lys Thr Glu Gly Asn
525                 530                 535                 540

ggt gtt gat aca aaa gct att aaa agc ttc cca gca cac ctt gct gct   1744
Gly Val Asp Thr Lys Ala Ile Lys Ser Phe Pro Ala His Leu Ala Ala
                545                 550                 555

gac agt gac agc ccc agc aca cag ctg aga gct cac gag ctg aag ttc   1792
Asp Ser Asp Ser Pro Ser Thr Gln Leu Arg Ala His Glu Leu Lys Phe
            560                 565                 570

ttc ccc aac gat gac cca gaa gca gtt agt tct cca aga aca tca gat   1840
Phe Pro Asn Asp Asp Pro Glu Ala Val Ser Ser Pro Arg Thr Ser Asp
        575                 580                 585

tcc ctc agt aga tca aaa aat agc ccc atg gaa ttc ttt agg ata gac   1888
Ser Leu Ser Arg Ser Lys Asn Ser Pro Met Glu Phe Phe Arg Ile Asp
    590                 595                 600

agt aag gat agc gca agt gaa ctc ctg gga ctt gac ttt gga gaa aaa   1936
Ser Lys Asp Ser Ala Ser Glu Leu Leu Gly Leu Asp Phe Gly Glu Lys
605                 610                 615                 620

ttg tat agt cta aaa tca gaa cct ttg aaa cca ttc ttt act ctt cca   1984
Leu Tyr Ser Leu Lys Ser Glu Pro Leu Lys Pro Phe Phe Thr Leu Pro
                625                 630                 635

gat gga gac agt gct tct agg agt ttt aat act agt gaa agc aag gta   2032
Asp Gly Asp Ser Ala Ser Arg Ser Phe Asn Thr Ser Glu Ser Lys Val
            640                 645                 650

gag ttt aaa gct cag gac acc att agc agg ggc tca gat gac tca gtg   2080
Glu Phe Lys Ala Gln Asp Thr Ile Ser Arg Gly Ser Asp Asp Ser Val
        655                 660                 665

cca gtt att tca ttt aaa gat gct gct ttt gat gat gtc agt ggt act   2128
Pro Val Ile Ser Phe Lys Asp Ala Ala Phe Asp Asp Val Ser Gly Thr
    670                 675                 680

gat gaa gga aga cct gat ctt ctt gta aat tta cct ggt gaa ttg gag   2176
Asp Glu Gly Arg Pro Asp Leu Leu Val Asn Leu Pro Gly Glu Leu Glu
685                 690                 695                 700

tca aca aga gaa gct gca gca ttg gga cct act aag ttt aca caa act   2224
Ser Thr Arg Glu Ala Ala Ala Leu Gly Pro Thr Lys Phe Thr Gln Thr
                705                 710                 715

aat ata ggg ata ata gaa aat aaa ctc ttg gaa gcc cct gat gtt tta   2272
```

```
Asn Ile Gly Ile Ile Glu Asn Lys Leu Leu Glu Ala Pro Asp Val Leu
            720                 725                 730

tgc ctc agg ctt agt act gaa caa tgc caa gca cat gag gag aaa ggc   2320
Cys Leu Arg Leu Ser Thr Glu Gln Cys Gln Ala His Glu Glu Lys Gly
        735                 740                 745

ata gag gaa ctg agt gat ccc tct ggg ccc aaa tcc tat agt ata aca   2368
Ile Glu Glu Leu Ser Asp Pro Ser Gly Pro Lys Ser Tyr Ser Ile Thr
    750                 755                 760

gag aaa cac tat gca cag gag gat ccc agg atg tta ttt gta gca gct   2416
Glu Lys His Tyr Ala Gln Glu Asp Pro Arg Met Leu Phe Val Ala Ala
765                 770                 775                 780

gtt gat cat agt agt tca gga gat atg tct ttg tta ccc agc tca gat   2464
Val Asp His Ser Ser Ser Gly Asp Met Ser Leu Leu Pro Ser Ser Asp
                785                 790                 795

cct aag ttt caa gga ctt gga gtg gtt gag tca gca gta act gca aac   2512
Pro Lys Phe Gln Gly Leu Gly Val Val Glu Ser Ala Val Thr Ala Asn
            800                 805                 810

aac aca gaa gaa agc tta ttc cgt att tgt agt cca ctc tca ggt gct   2560
Asn Thr Glu Glu Ser Leu Phe Arg Ile Cys Ser Pro Leu Ser Gly Ala
        815                 820                 825

aat gaa tat att gca agc aca gac act tta aaa aca gaa gaa gta ttg   2608
Asn Glu Tyr Ile Ala Ser Thr Asp Thr Leu Lys Thr Glu Glu Val Leu
    830                 835                 840

ctg ttt aca gat cag act gat gat ttg gct aaa gag gaa cca act tct   2656
Leu Phe Thr Asp Gln Thr Asp Asp Leu Ala Lys Glu Glu Pro Thr Ser
845                 850                 855                 860

tta ttc cag aga gac tct gag act aag ggt gaa agt ggt tta gtg cta   2704
Leu Phe Gln Arg Asp Ser Glu Thr Lys Gly Glu Ser Gly Leu Val Leu
                865                 870                 875

gaa gga gac aag gaa ata cat cag att ttt gag gac ctt gat aaa aaa   2752
Glu Gly Asp Lys Glu Ile His Gln Ile Phe Glu Asp Leu Asp Lys Lys
            880                 885                 890

tta gca cta gcc tcc agg ttt tac atc cca gag ggc tgc att caa aga   2800
Leu Ala Leu Ala Ser Arg Phe Tyr Ile Pro Glu Gly Cys Ile Gln Arg
        895                 900                 905

tgg gca gct gaa atg gtg gta gcc ctt gat gct tta cat aga gag gga   2848
Trp Ala Ala Glu Met Val Val Ala Leu Asp Ala Leu His Arg Glu Gly
    910                 915                 920

att gtg tgc cgc gat ttg aac cca aac aac atc tta ttg aat gat aga   2896
Ile Val Cys Arg Asp Leu Asn Pro Asn Asn Ile Leu Leu Asn Asp Arg
925                 930                 935                 940

gga cac att cag cta acg tat ttt agc agg tgg agt gag gtt gaa gat   2944
Gly His Ile Gln Leu Thr Tyr Phe Ser Arg Trp Ser Glu Val Glu Asp
                945                 950                 955

tcc tgt gac agc gat gcc ata gag aga atg tac tgt gcc cca gag gtt   2992
Ser Cys Asp Ser Asp Ala Ile Glu Arg Met Tyr Cys Ala Pro Glu Val
            960                 965                 970

gga gca atc act gaa gaa act gaa gcc tgt gat tgg tgg agt ttg ggt   3040
Gly Ala Ile Thr Glu Glu Thr Glu Ala Cys Asp Trp Trp Ser Leu Gly
        975                 980                 985

gct gtc ctc ttt gaa ctt ctc act ggc aag act ctg gtt gaa tgc cat   3088
Ala Val Leu Phe Glu Leu Leu Thr Gly Lys Thr Leu Val Glu Cys His
```

```
     990                 995                1000

cca gca gga ata aat act cac act act ttg aac atg cca gaa tgt gtc   3136
Pro Ala Gly Ile Asn Thr His Thr Thr Leu Asn Met Pro Glu Cys Val
1005                1010                1015                1020

tct gaa gag gct cgc tca ctc att caa cag ctc ttg cag ttc aat cct   3184
Ser Glu Glu Ala Arg Ser Leu Ile Gln Gln Leu Leu Gln Phe Asn Pro
                1025                1030                1035

ctg gaa cga ctt ggt gct gga gtt gct ggt gtt gaa gat atc aaa tct   3232
Leu Glu Arg Leu Gly Ala Gly Val Ala Gly Val Glu Asp Ile Lys Ser
            1040                1045                1050

cat cca ttt ttt acc cct gtg gat tgg gca gaa ctg atg aga tga       3277
His Pro Phe Phe Thr Pro Val Asp Trp Ala Glu Leu Met Arg  *
        1055                1060                1065

acgtaatgca gggttatctt cacacattct gatcttctct gtgacaggca tctccagcac 3337
tgaggcacct ctgactcaca gttacttatg gagcaccaaa gcatttggat aaagaccgtt 3397
ataggaaatg ggggggaaat ggctaaaaga gaacaattcg tttacaatta caagatatta 3457
gctaattgtg ccaggggctg ttatatacat atatacacaa ccaaggtgtg atctgaattt 3517
aatccacatt tggtgttgca gatgagttgt aaagccaact gaaagagttc cttcaagaag 3577
ttnctctgat aggaagctag aagtgtagaa tgaagtttta cttgacagaa ggacctttac 3637
```

<210> 50
<211> 1066
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 50

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

```
    290                 295                 300
Ser Leu Tyr Gly Lys Pro Gln Leu Asp Asp Glu Ser Gln Pro Pro Gly
305                 310                 315                 320
Ser Leu Ser Ser Arg Pro Leu Trp Asn Leu Arg Ser Pro Ala Glu Glu
                325                 330                 335
Leu Lys Ala Phe Arg Val Leu Gly Val Ile Asp Lys Val Leu Leu Val
            340                 345                 350
Met Asp Thr Arg Thr Glu Gln Thr Phe Ile Leu Lys Gly Leu Arg Lys
        355                 360                 365
Ser Ser Glu Tyr Ser Arg Asn Arg Lys Thr Ile Ile Pro Arg Cys Val
    370                 375                 380
Pro Asn Met Val Cys Leu His Lys Tyr Ile Ile Ser Glu Glu Ser Val
385                 390                 395                 400
Phe Leu Val Leu Gln His Ala Glu Gly Gly Lys Leu Trp Ser Tyr Ile
                405                 410                 415
Ser Lys Phe Leu Asn Arg Ser Pro Glu Glu Ser Phe Asp Ile Lys Glu
            420                 425                 430
Val Lys Lys Pro Thr Leu Ala Lys Val His Leu Gln Gln Pro Thr Ser
        435                 440                 445
Ser Pro Gln Asp Ser Ser Ser Phe Glu Ser Arg Gly Ser Asp Gly Gly
    450                 455                 460
Ser Met Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Ser Ser Leu Thr Pro Ser Ser
465                 470                 475                 480
Gln Asp Asp Ser Asn Gln Glu Asp Asp Gly Gln Asp Ser Ser Pro Lys
                485                 490                 495
Trp Pro Asp Ser Gly Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Thr Thr Ser Tyr
            500                 505                 510
Leu Thr Leu Cys Asn Glu Tyr Gly Gln Glu Lys Ile Glu Pro Gly Ser
        515                 520                 525
Leu Asn Glu Glu Pro Phe Met Lys Thr Glu Gly Asn Gly Val Asp Thr
    530                 535                 540
Lys Ala Ile Lys Ser Phe Pro Ala His Leu Ala Ala Asp Ser Asp Ser
545                 550                 555                 560
Pro Ser Thr Gln Leu Arg Ala His Glu Leu Lys Phe Phe Pro Asn Asp
                565                 570                 575
Asp Pro Glu Ala Val Ser Ser Pro Arg Thr Ser Asp Ser Leu Ser Arg
            580                 585                 590
Ser Lys Asn Ser Pro Met Glu Phe Phe Arg Ile Asp Ser Lys Asp Ser
        595                 600                 605
Ala Ser Glu Leu Leu Gly Leu Asp Phe Gly Glu Lys Leu Tyr Ser Leu
    610                 615                 620
Lys Ser Glu Pro Leu Lys Pro Phe Phe Thr Leu Pro Asp Gly Asp Ser
625                 630                 635                 640
Ala Ser Arg Ser Phe Asn Thr Ser Glu Ser Lys Val Glu Phe Lys Ala
                645                 650                 655
Gln Asp Thr Ile Ser Arg Gly Ser Asp Asp Ser Val Pro Val Ile Ser
            660                 665                 670
Phe Lys Asp Ala Ala Phe Asp Asp Val Ser Gly Thr Asp Glu Gly Arg
        675                 680                 685
Pro Asp Leu Leu Val Asn Leu Pro Gly Glu Leu Glu Ser Thr Arg Glu
    690                 695                 700
Ala Ala Ala Leu Gly Pro Thr Lys Phe Thr Gln Thr Asn Ile Gly Ile
705                 710                 715                 720
Ile Glu Asn Lys Leu Leu Glu Ala Pro Asp Val Leu Cys Leu Arg Leu
                725                 730                 735
Ser Thr Glu Gln Cys Gln Ala His Glu Glu Lys Gly Ile Glu Glu Leu
            740                 745                 750
Ser Asp Pro Ser Gly Pro Lys Ser Tyr Ser Ile Thr Glu Lys His Tyr
        755                 760                 765
Ala Gln Glu Asp Pro Arg Met Leu Phe Val Ala Ala Val Asp His Ser
    770                 775                 780
Ser Ser Gly Asp Met Ser Leu Leu Pro Ser Ser Asp Pro Lys Phe Gln
785                 790                 795                 800
Gly Leu Gly Val Val Glu Ser Ala Val Thr Ala Asn Asn Thr Glu Glu
                805                 810                 815
Ser Leu Phe Arg Ile Cys Ser Pro Leu Ser Gly Ala Asn Glu Tyr Ile
            820                 825                 830
Ala Ser Thr Asp Thr Leu Lys Thr Glu Glu Val Leu Leu Phe Thr Asp
        835                 840                 845
```

```
Gln Thr Asp Asp Leu Ala Lys Glu Glu Pro Thr Ser Leu Phe Gln Arg
    850                 855                 860
Asp Ser Glu Thr Lys Gly Glu Ser Gly Leu Val Leu Glu Gly Asp Lys
865                 870                 875                 880
Glu Ile His Gln Ile Phe Glu Asp Leu Asp Lys Lys Leu Ala Leu Ala
                885                 890                 895
Ser Arg Phe Tyr Ile Pro Glu Gly Cys Ile Gln Arg Trp Ala Ala Glu
            900                 905                 910
Met Val Val Ala Leu Asp Ala Leu His Arg Glu Gly Ile Val Cys Arg
        915                 920                 925
Asp Leu Asn Pro Asn Asn Ile Leu Leu Asn Asp Arg Gly His Ile Gln
    930                 935                 940
Leu Thr Tyr Phe Ser Arg Trp Ser Glu Val Glu Asp Ser Cys Asp Ser
945                 950                 955                 960
Asp Ala Ile Glu Arg Met Tyr Cys Ala Pro Glu Val Gly Ala Ile Thr
                965                 970                 975
Glu Glu Thr Glu Ala Cys Asp Trp Trp Ser Leu Gly Ala Val Leu Phe
            980                 985                 990
Glu Leu Leu Thr Gly Lys Thr Leu Val Glu Cys His Pro Ala Gly Ile
        995                 1000                1005
Asn Thr His Thr Thr Leu Asn Met Pro Glu Cys Val Ser Glu Glu Ala
    1010                1015                1020
Arg Ser Leu Ile Gln Gln Leu Leu Gln Phe Asn Pro Leu Glu Arg Leu
1025                1030                1035                1040
Gly Ala Gly Val Ala Gly Val Glu Asp Ile Lys Ser His Pro Phe Phe
                1045                1050                1055
Thr Pro Val Asp Trp Ala Glu Leu Met Arg
            1060                1065
```

<210> 51
<211> 3201
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(3201)

<400> 51

```
atg acc tct tac cgg gag cgg agt gcc gac ctg gcc cgt ttc tac act   48
Met Thr Ser Tyr Arg Glu Arg Ser Ala Asp Leu Ala Arg Phe Tyr Thr
 1               5                  10                  15

gtc acc gag ccc cag cga cac ccg agg ggc tac aca gta tat aag gtc   96
Val Thr Glu Pro Gln Arg His Pro Arg Gly Tyr Thr Val Tyr Lys Val
            20                  25                  30

acc gcc cgg gtt gtt tca cga aga aat cca gag gat gtc cag gag ata   144
Thr Ala Arg Val Val Ser Arg Arg Asn Pro Glu Asp Val Gln Glu Ile
        35                  40                  45

att gta tgg aag aga tac agt gat ttt aag aaa cta cac aaa gaa cta   192
Ile Val Trp Lys Arg Tyr Ser Asp Phe Lys Lys Leu His Lys Glu Leu
    50                  55                  60

tgg caa att cac aaa aac tta ttc cga cat tca gag ttg ttt cct cca   240
Trp Gln Ile His Lys Asn Leu Phe Arg His Ser Glu Leu Phe Pro Pro
65                  70                  75                  80

ttt gct aaa gga ata gtg ttt ggg cga ttt gat gaa act gtt atc gaa   288
Phe Ala Lys Gly Ile Val Phe Gly Arg Phe Asp Glu Thr Val Ile Glu
                85                  90                  95

gag aga aga caa tgt gct gaa gac ctg cta cag ttc tct gcc aat att   336
Glu Arg Arg Gln Cys Ala Glu Asp Leu Leu Gln Phe Ser Ala Asn Ile
            100                 105                 110

cct gct ctt tac aat agt aaa cag ctt gaa gac ttt ttc aag ggt gga   384
```

```
Pro Ala Leu Tyr Asn Ser Lys Gln Leu Glu Asp Phe Phe Lys Gly Gly
        115                 120                 125

ata att aat gat agt tct gaa tta att ggt cct gct gaa gct cac tca   432
Ile Ile Asn Asp Ser Ser Glu Leu Ile Gly Pro Ala Glu Ala His Ser
    130                 135                 140

gat tcc ctc att gat acc ttt cct gag tgt agt acg gaa ggc ttc tcc   480
Asp Ser Leu Ile Asp Thr Phe Pro Glu Cys Ser Thr Glu Gly Phe Ser
145                 150                 155                 160

agt gac agt gat ctg gta tct ctt act gtt gat gtg gat tct ctt gct   528
Ser Asp Ser Asp Leu Val Ser Leu Thr Val Asp Val Asp Ser Leu Ala
                165                 170                 175

gag tta gat gat gga atg gct tcc aat caa aat tct ccc att aga act   576
Glu Leu Asp Asp Gly Met Ala Ser Asn Gln Asn Ser Pro Ile Arg Thr
            180                 185                 190

ttt ggt ctc aat ctt tct tcg gat tct tca gca cta ggg gct gtt gct   624
Phe Gly Leu Asn Leu Ser Ser Asp Ser Ser Ala Leu Gly Ala Val Ala
        195                 200                 205

tct gac agt gaa cag agc aaa aca gaa gaa gaa cgg gaa agt cgt agc   672
Ser Asp Ser Glu Gln Ser Lys Thr Glu Glu Glu Arg Glu Ser Arg Ser
    210                 215                 220

ctc ttt cct ggc agt tta aag ccg aag ctt ggc aag aga gat tat ttg   720
Leu Phe Pro Gly Ser Leu Lys Pro Lys Leu Gly Lys Arg Asp Tyr Leu
225                 230                 235                 240

gag aaa gca gga gaa tta ata aag ctg gct tta aaa aag gaa gaa gaa   768
Glu Lys Ala Gly Glu Leu Ile Lys Leu Ala Leu Lys Lys Glu Glu Glu
                245                 250                 255

gac gac tat gaa gct gct tct gat ttt tat agg aag gga gtt gat tta   816
Asp Asp Tyr Glu Ala Ala Ser Asp Phe Tyr Arg Lys Gly Val Asp Leu
            260                 265                 270

ctc cta gaa ggt gtt caa gga gag tca agc cct acc cgt cga gaa gct   864
Leu Leu Glu Gly Val Gln Gly Glu Ser Ser Pro Thr Arg Arg Glu Ala
        275                 280                 285

gtg aag aga aga aca gcc gag tac ctc atg cgg gca gaa agt atc tct   912
Val Lys Arg Arg Thr Ala Glu Tyr Leu Met Arg Ala Glu Ser Ile Ser
    290                 295                 300

agt ctt tat ggg aaa cct cag ctt gat gat gaa tct cag cct cca gga   960
Ser Leu Tyr Gly Lys Pro Gln Leu Asp Asp Glu Ser Gln Pro Pro Gly
305                 310                 315                 320

tca cta agt tca agg ccc ctt tgg aac cta agg agc cct gcc gag gag  1008
Ser Leu Ser Ser Arg Pro Leu Trp Asn Leu Arg Ser Pro Ala Glu Glu
                325                 330                 335

ctg aag gcc ttc aga gtc ctt ggg gtg att gac aag gtt tta ctt gta  1056
Leu Lys Ala Phe Arg Val Leu Gly Val Ile Asp Lys Val Leu Leu Val
            340                 345                 350

atg gac aca agg aca gaa cag act ttc att tta aaa ggt cta agg aaa  1104
Met Asp Thr Arg Thr Glu Gln Thr Phe Ile Leu Lys Gly Leu Arg Lys
        355                 360                 365

agc agt gaa tac agc agg aac aga aag acc atc atc ccc cgc tgt gtg  1152
Ser Ser Glu Tyr Ser Arg Asn Arg Lys Thr Ile Ile Pro Arg Cys Val
    370                 375                 380

ccc aac atg gtg tgt ctg cat aag tac atc atc tct gag gag tca gta  1200
Pro Asn Met Val Cys Leu His Lys Tyr Ile Ile Ser Glu Glu Ser Val
```

```
385                 390                 395                 400

ttt ctt gtg ctg cag cat gcg gaa ggt ggc aaa ctg tgg tca tat atc   1248
Phe Leu Val Leu Gln His Ala Glu Gly Gly Lys Leu Trp Ser Tyr Ile
                405                 410                 415

agt aaa ttt cta aac aga agt cct gaa gaa agc ttt gac atc aag gaa   1296
Ser Lys Phe Leu Asn Arg Ser Pro Glu Glu Ser Phe Asp Ile Lys Glu
            420                 425                 430

gtg aaa aaa cct aca ctt gca aaa gtt cac ctg cag cag cca act tct   1344
Val Lys Lys Pro Thr Leu Ala Lys Val His Leu Gln Gln Pro Thr Ser
        435                 440                 445

agt cct cag gac agc agt agc ttt gaa tcc aga gga agt gat ggt gga   1392
Ser Pro Gln Asp Ser Ser Ser Phe Glu Ser Arg Gly Ser Asp Gly Gly
    450                 455                 460

agc atg ctt aaa gct ctg cct ttg aag agt agt ctt act cca agt tct   1440
Ser Met Leu Lys Ala Leu Pro Leu Lys Ser Ser Leu Thr Pro Ser Ser
465                 470                 475                 480

caa gat gac agc aac cag gaa gat gat ggc caa gat agc tct cca aag   1488
Gln Asp Asp Ser Asn Gln Glu Asp Asp Gly Gln Asp Ser Ser Pro Lys
                485                 490                 495

tgg cca gat tct ggt tca agt tca gaa gaa gaa tgt act act agt tat   1536
Trp Pro Asp Ser Gly Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Thr Thr Ser Tyr
            500                 505                 510

tta aca tta tgc aat gaa tat ggg caa gaa aag att gaa cca ggg tct   1584
Leu Thr Leu Cys Asn Glu Tyr Gly Gln Glu Lys Ile Glu Pro Gly Ser
        515                 520                 525

ttg aat gag gag ccc ttc atg aag act gaa ggg aat ggt gtt gat aca   1632
Leu Asn Glu Glu Pro Phe Met Lys Thr Glu Gly Asn Gly Val Asp Thr
    530                 535                 540

aaa gct att aaa agc ttc cca gca cac ctt gct gct gac agt gac agc   1680
Lys Ala Ile Lys Ser Phe Pro Ala His Leu Ala Ala Asp Ser Asp Ser
545                 550                 555                 560

ccc agc aca cag ctg aga gct cac gag ctg aag ttc ttc ccc aac gat   1728
Pro Ser Thr Gln Leu Arg Ala His Glu Leu Lys Phe Phe Pro Asn Asp
                565                 570                 575

gac cca gaa gca gtt agt tct cca aga aca tca gat tcc ctc agt aga   1776
Asp Pro Glu Ala Val Ser Ser Pro Arg Thr Ser Asp Ser Leu Ser Arg
            580                 585                 590

tca aaa aat agc ccc atg gaa ttc ttt agg ata gac agt aag gat agc   1824
Ser Lys Asn Ser Pro Met Glu Phe Phe Arg Ile Asp Ser Lys Asp Ser
        595                 600                 605

gca agt gaa ctc ctg gga ctt gac ttt gga gaa aaa ttg tat agt cta   1872
Ala Ser Glu Leu Leu Gly Leu Asp Phe Gly Glu Lys Leu Tyr Ser Leu
    610                 615                 620

aaa tca gaa cct ttg aaa cca ttc ttt act ctt cca gat gga gac agt   1920
Lys Ser Glu Pro Leu Lys Pro Phe Phe Thr Leu Pro Asp Gly Asp Ser
625                 630                 635                 640

gct tct agg agt ttt aat act agt gaa agc aag gta gag ttt aaa gct   1968
Ala Ser Arg Ser Phe Asn Thr Ser Glu Ser Lys Val Glu Phe Lys Ala
                645                 650                 655

cag gac acc att agc agg ggc tca gat gac tca gtg cca gtt att tca   2016
Gln Asp Thr Ile Ser Arg Gly Ser Asp Asp Ser Val Pro Val Ile Ser
            660                 665                 670
```

```
ttt aaa gat gct gct ttt gat gat gtc agt ggt act gat gaa gga aga   2064
Phe Lys Asp Ala Ala Phe Asp Asp Val Ser Gly Thr Asp Glu Gly Arg
        675                 680                 685

cct gat ctt ctt gta aat tta cct ggt gaa ttg gag tca aca aga gaa   2112
Pro Asp Leu Leu Val Asn Leu Pro Gly Glu Leu Glu Ser Thr Arg Glu
    690                 695                 700

gct gca gca ttg gga cct act aag ttt aca caa act aat ata ggg ata   2160
Ala Ala Ala Leu Gly Pro Thr Lys Phe Thr Gln Thr Asn Ile Gly Ile
705                 710                 715                 720

ata gaa aat aaa ctc ttg gaa gcc cct gat gtt tta tgc ctc agg ctt   2208
Ile Glu Asn Lys Leu Leu Glu Ala Pro Asp Val Leu Cys Leu Arg Leu
                725                 730                 735

agt act gaa caa tgc caa gca cat gag gag aaa ggc ata gag gaa ctg   2256
Ser Thr Glu Gln Cys Gln Ala His Glu Glu Lys Gly Ile Glu Glu Leu
            740                 745                 750

agt gat ccc tct ggg ccc aaa tcc tat agt ata aca gag aaa cac tat   2304
Ser Asp Pro Ser Gly Pro Lys Ser Tyr Ser Ile Thr Glu Lys His Tyr
        755                 760                 765

gca cag gag gat ccc agg atg tta ttt gta gca gct gtt gat cat agt   2352
Ala Gln Glu Asp Pro Arg Met Leu Phe Val Ala Ala Val Asp His Ser
    770                 775                 780

agt tca gga gat atg tct ttg tta ccc agc tca gat cct aag ttt caa   2400
Ser Ser Gly Asp Met Ser Leu Leu Pro Ser Ser Asp Pro Lys Phe Gln
785                 790                 795                 800

gga ctt gga gtg gtt gag tca gca gta act gca aac aac aca gaa gaa   2448
Gly Leu Gly Val Val Glu Ser Ala Val Thr Ala Asn Asn Thr Glu Glu
                805                 810                 815

agc tta ttc cgt att tgt agt cca ctc tca ggt gct aat gaa tat att   2496
Ser Leu Phe Arg Ile Cys Ser Pro Leu Ser Gly Ala Asn Glu Tyr Ile
            820                 825                 830

gca agc aca gac act tta aaa aca gaa gaa gta ttg ctg ttt aca gat   2544
Ala Ser Thr Asp Thr Leu Lys Thr Glu Glu Val Leu Leu Phe Thr Asp
        835                 840                 845

cag act gat gat ttg gct aaa gag gaa cca act tct tta ttc cag aga   2592
Gln Thr Asp Asp Leu Ala Lys Glu Glu Pro Thr Ser Leu Phe Gln Arg
    850                 855                 860

gac tct gag act aag ggt gaa agt ggt tta gtg cta gaa gga gac aag   2640
Asp Ser Glu Thr Lys Gly Glu Ser Gly Leu Val Leu Glu Gly Asp Lys
865                 870                 875                 880

gaa ata cat cag att ttt gag gac ctt gat aaa aaa tta gca cta gcc   2688
Glu Ile His Gln Ile Phe Glu Asp Leu Asp Lys Lys Leu Ala Leu Ala
                885                 890                 895

tcc agg ttt tac atc cca gag ggc tgc att caa aga tgg gca gct gaa   2736
Ser Arg Phe Tyr Ile Pro Glu Gly Cys Ile Gln Arg Trp Ala Ala Glu
            900                 905                 910

atg gtg gta gcc ctt gat gct tta cat aga gag gga att gtg tgc cgc   2784
Met Val Val Ala Leu Asp Ala Leu His Arg Glu Gly Ile Val Cys Arg
        915                 920                 925

gat ttg aac cca aac aac atc tta ttg aat gat aga gga cac att cag   2832
Asp Leu Asn Pro Asn Asn Ile Leu Leu Asn Asp Arg Gly His Ile Gln
    930                 935                 940
```

```
cta acg tat ttt agc agg tgg agt gag gtt gaa gat tcc tgt gac agc   2880
Leu Thr Tyr Phe Ser Arg Trp Ser Glu Val Glu Asp Ser Cys Asp Ser
945                 950                 955                 960

gat gcc ata gag aga atg tac tgt gcc cca gag gtt gga gca atc act   2928
Asp Ala Ile Glu Arg Met Tyr Cys Ala Pro Glu Val Gly Ala Ile Thr
                965                 970                 975

gaa gaa act gaa gcc tgt gat tgg tgg agt ttg ggt gct gtc ctc ttt   2976
Glu Glu Thr Glu Ala Cys Asp Trp Trp Ser Leu Gly Ala Val Leu Phe
            980                 985                 990

gaa ctt ctc act ggc aag act ctg gtt gaa tgc cat cca gca gga ata   3024
Glu Leu Leu Thr Gly Lys Thr Leu Val Glu Cys His Pro Ala Gly Ile
        995                 1000                1005

aat act cac act act ttg aac atg cca gaa tgt gtc tct gaa gag gct   3072
Asn Thr His Thr Thr Leu Asn Met Pro Glu Cys Val Ser Glu Glu Ala
    1010                1015                1020

cgc tca ctc att caa cag ctc ttg cag ttc aat cct ctg gaa cga ctt   3120
Arg Ser Leu Ile Gln Gln Leu Leu Gln Phe Asn Pro Leu Glu Arg Leu
1025                1030                1035                1040

ggt gct gga gtt gct ggt gtt gaa gat atc aaa tct cat cca ttt ttt   3168
Gly Ala Gly Val Ala Gly Val Glu Asp Ile Lys Ser His Pro Phe Phe
                1045                1050                1055

acc cct gtg gat tgg gca gaa ctg atg aga tga                      3201
Thr Pro Val Asp Trp Ala Glu Leu Met Arg  *
            1060                1065
```

<210> 52
<211> 1557
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1290)

```
<400> 52
atg gcc ggc tct ggc gcg tgg aag cgc ctc aaa tct atg cta agg aag   48
Met Ala Gly Ser Gly Ala Trp Lys Arg Leu Lys Ser Met Leu Arg Lys
 1               5                  10                  15

gat gat gcg ccg ctg ttt tta aat gac acc agc gcc ttt gag ttc tcg   96
Asp Asp Ala Pro Leu Phe Leu Asn Asp Thr Ser Ala Phe Glu Phe Ser
            20                  25                  30

gat gag gcg ggg gac gag ggg ctt tct cgg ttc aac aaa ctt cga gtt   144
Asp Glu Ala Gly Asp Glu Gly Leu Ser Arg Phe Asn Lys Leu Arg Val
        35                  40                  45

gtg gtg gcc gat gac ggt tcc gaa gcc ccg gaa agg cct gtt aac ggg   192
Val Val Ala Asp Asp Gly Ser Glu Ala Pro Glu Arg Pro Val Asn Gly
    50                  55                  60

gcg cac ccg acc ctc cag gcc gac gat gat tcc tta ctg gac caa gac   240
Ala His Pro Thr Leu Gln Ala Asp Asp Asp Ser Leu Leu Asp Gln Asp
65                  70                  75                  80

tta cct ttg acc aac agt cag ctg agt ttg aag gtg gac tcc tgt gac   288
Leu Pro Leu Thr Asn Ser Gln Leu Ser Leu Lys Val Asp Ser Cys Asp
                85                  90                  95

aac tgc agc aaa cag aga gag ata ctg aag cag aga aag gtg aaa gcc   336
Asn Cys Ser Lys Gln Arg Glu Ile Leu Lys Gln Arg Lys Val Lys Ala
```

```
            100                 105                 110

agg ttg acc att gct gcc gtt ctg tac ttg ctt ttc atg att gga gaa   384
Arg Leu Thr Ile Ala Ala Val Leu Tyr Leu Leu Phe Met Ile Gly Glu
        115                 120                 125

ctt gta ggt gga tac att gca aat agc cta gca atc atg aca gat gca   432
Leu Val Gly Gly Tyr Ile Ala Asn Ser Leu Ala Ile Met Thr Asp Ala
    130                 135                 140

ctt cat atg tta act gac cta agc gcc atc ata ctc acc ctg ctt gct   480
Leu His Met Leu Thr Asp Leu Ser Ala Ile Ile Leu Thr Leu Leu Ala
145                 150                 155                 160

ttg tgg cta tca tca aaa tca cca acc aaa aga ttc acc ttt gga ttt   528
Leu Trp Leu Ser Ser Lys Ser Pro Thr Lys Arg Phe Thr Phe Gly Phe
                165                 170                 175

cat cgc tta gag gtt ttg tca gct atg att agt gtg ctg ttg gtg tat   576
His Arg Leu Glu Val Leu Ser Ala Met Ile Ser Val Leu Leu Val Tyr
            180                 185                 190

ata ctt atg gga ttc ctc tta tat gaa gct gtg caa aga act atc cat   624
Ile Leu Met Gly Phe Leu Leu Tyr Glu Ala Val Gln Arg Thr Ile His
        195                 200                 205

atg aac tat gaa ata aat gga gat ata atg ctc atc acc gca gct gtt   672
Met Asn Tyr Glu Ile Asn Gly Asp Ile Met Leu Ile Thr Ala Ala Val
    210                 215                 220

gga gtt gca gtt aat gta ata atg ggg ttt ctg ttg aac cag tct ggt   720
Gly Val Ala Val Asn Val Ile Met Gly Phe Leu Leu Asn Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

cac cgt cac tcc cat tcc cac tcc ctg cct tca aat tcc cct acc aga   768
His Arg His Ser His Ser His Ser Leu Pro Ser Asn Ser Pro Thr Arg
                245                 250                 255

ggt tct ggg tgt gaa cgt aac cat ggg cag gat agc ctg gca gtg aga   816
Gly Ser Gly Cys Glu Arg Asn His Gly Gln Asp Ser Leu Ala Val Arg
            260                 265                 270

gct gca ttt gta cat gct ttg gga gat ctg gta cag agt gtt ggt gtg   864
Ala Ala Phe Val His Ala Leu Gly Asp Leu Val Gln Ser Val Gly Val
        275                 280                 285

cta ata gct gca tac atc ata cga ttc aag cca gaa tac aag att gct   912
Leu Ile Ala Ala Tyr Ile Ile Arg Phe Lys Pro Glu Tyr Lys Ile Ala
    290                 295                 300

gac ccc atc tgt aca tac gta ttt tca tta ctt gtg gct ttt aca aca   960
Asp Pro Ile Cys Thr Tyr Val Phe Ser Leu Leu Val Ala Phe Thr Thr
305                 310                 315                 320

ttt cga atc ata tgg gat aca gta gtt ata ata cta gaa ggt gtg cca  1008
Phe Arg Ile Ile Trp Asp Thr Val Val Ile Ile Leu Glu Gly Val Pro
                325                 330                 335

agc cat ttg aat gta gac tat atc aaa gaa gcc ttg atg aaa ata gaa  1056
Ser His Leu Asn Val Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Leu Met Lys Ile Glu
            340                 345                 350

gat gta tat tca gtc gaa gat tta aat atc tgg tct ctc act tca gga  1104
Asp Val Tyr Ser Val Glu Asp Leu Asn Ile Trp Ser Leu Thr Ser Gly
        355                 360                 365

aaa tct act gcc ata gtt cac ata cag cta att cct gga agt tca tct  1152
Lys Ser Thr Ala Ile Val His Ile Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ser Ser
    370                 375                 380
```

```
aaa tgg gag gaa gta cag tcc aaa gca aac cat tta tta ttg aac aca   1200
Lys Trp Glu Glu Val Gln Ser Lys Ala Asn His Leu Leu Leu Asn Thr
385                 390                 395                 400

ttt ggc atg tat aga tgt act att cag ctt cag agt tac agg caa gaa   1248
Phe Gly Met Tyr Arg Cys Thr Ile Gln Leu Gln Ser Tyr Arg Gln Glu
                405                 410                 415

gtg gac aga act tgt gca aat tgt cag agt tct agt ccc taa           1290
Val Asp Arg Thr Cys Ala Asn Cys Gln Ser Ser Ser Pro  *
            420                 425

ttttatgtat tgttttagca ttgctgaatt cactttattt atcctgcagt cacagacttg 1350
agagcaataa atgcaaacct aaatgagaaa atggaatccc tgacagctgt gtccgtatca 1410
agcatcagtc tctcaaacag ttgccccagc ctgacagtgc tagtctctgt ttaatggtaa 1470
aaggagactt tgccataatt ttcagatgaa gatgtttccc aaacactgtt tacagaatga 1530
gatgtgactc ctacagatac ctcatag                                     1557

<210> 53
<211> 429
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 53
Met Ala Gly Ser Gly Ala Trp Lys Arg Leu Lys Ser Met Leu Arg Lys
 1               5                  10                  15
Asp Asp Ala Pro Leu Phe Leu Asn Asp Thr Ser Ala Phe Glu Phe Ser
            20                  25                  30
Asp Glu Ala Gly Asp Glu Gly Leu Ser Arg Phe Asn Lys Leu Arg Val
        35                  40                  45
Val Val Ala Asp Asp Gly Ser Glu Ala Pro Glu Arg Pro Val Asn Gly
    50                  55                  60
Ala His Pro Thr Leu Gln Ala Asp Asp Asp Ser Leu Leu Asp Gln Asp
65                  70                  75                  80
Leu Pro Leu Thr Asn Ser Gln Leu Ser Leu Lys Val Asp Ser Cys Asp
                85                  90                  95
Asn Cys Ser Lys Gln Arg Glu Ile Leu Lys Gln Arg Lys Val Lys Ala
            100                 105                 110
Arg Leu Thr Ile Ala Ala Val Leu Tyr Leu Leu Phe Met Ile Gly Glu
        115                 120                 125
Leu Val Gly Gly Tyr Ile Ala Asn Ser Leu Ala Ile Met Thr Asp Ala
    130                 135                 140
Leu His Met Leu Thr Asp Leu Ser Ala Ile Ile Leu Thr Leu Leu Ala
145                 150                 155                 160
Leu Trp Leu Ser Ser Lys Ser Pro Thr Lys Arg Phe Thr Phe Gly Phe
                165                 170                 175
His Arg Leu Glu Val Leu Ser Ala Met Ile Ser Val Leu Leu Val Tyr
            180                 185                 190
Ile Leu Met Gly Phe Leu Leu Tyr Glu Ala Val Gln Arg Thr Ile His
        195                 200                 205
Met Asn Tyr Glu Ile Asn Gly Asp Ile Met Leu Ile Thr Ala Ala Val
    210                 215                 220
Gly Val Ala Val Asn Val Ile Met Gly Phe Leu Leu Asn Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240
His Arg His Ser His Ser His Ser Leu Pro Ser Asn Ser Pro Thr Arg
                245                 250                 255
Gly Ser Gly Cys Glu Arg Asn His Gly Gln Asp Ser Leu Ala Val Arg
            260                 265                 270
Ala Ala Phe Val His Ala Leu Gly Asp Leu Val Gln Ser Val Gly Val
        275                 280                 285
Leu Ile Ala Ala Tyr Ile Ile Arg Phe Lys Pro Glu Tyr Lys Ile Ala
    290                 295                 300
Asp Pro Ile Cys Thr Tyr Val Phe Ser Leu Leu Val Ala Phe Thr Thr
305                 310                 315                 320
Phe Arg Ile Ile Trp Asp Thr Val Val Ile Ile Leu Glu Gly Val Pro
                325                 330                 335
Ser His Leu Asn Val Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Leu Met Lys Ile Glu
            340                 345                 350
```

```
Asp Val Tyr Ser Val Glu Asp Leu Asn Ile Trp Ser Leu Thr Ser Gly
        355                 360                 365
Lys Ser Thr Ala Ile Val His Ile Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ser Ser
    370                 375                 380
Lys Trp Glu Glu Val Gln Ser Lys Ala Asn His Leu Leu Leu Asn Thr
385                 390                 395                 400
Phe Gly Met Tyr Arg Cys Thr Ile Gln Leu Gln Ser Tyr Arg Gln Glu
                405                 410                 415
Val Asp Arg Thr Cys Ala Asn Cys Gln Ser Ser Ser Pro
            420                 425
```

<210> 54
<211> 1290
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1290)

<400> 54

```
atg gcc ggc tct ggc gcg tgg aag cgc ctc aaa tct atg cta agg aag   48
Met Ala Gly Ser Gly Ala Trp Lys Arg Leu Lys Ser Met Leu Arg Lys
 1               5                  10                  15

gat gat gcg ccg ctg ttt tta aat gac acc agc gcc ttt gag ttc tcg   96
Asp Asp Ala Pro Leu Phe Leu Asn Asp Thr Ser Ala Phe Glu Phe Ser
            20                  25                  30

gat gag gcg ggg gac gag ggg ctt tct cgg ttc aac aaa ctt cga gtt   144
Asp Glu Ala Gly Asp Glu Gly Leu Ser Arg Phe Asn Lys Leu Arg Val
        35                  40                  45

gtg gtg gcc gat gac ggt tcc gaa gcc ccg gaa agg cct gtt aac ggg   192
Val Val Ala Asp Asp Gly Ser Glu Ala Pro Glu Arg Pro Val Asn Gly
    50                  55                  60

gcg cac ccg acc ctc cag gcc gac gat gat tcc tta ctg gac caa gac   240
Ala His Pro Thr Leu Gln Ala Asp Asp Asp Ser Leu Leu Asp Gln Asp
65                  70                  75                  80

tta cct ttg acc aac agt cag ctg agt ttg aag gtg gac tcc tgt gac   288
Leu Pro Leu Thr Asn Ser Gln Leu Ser Leu Lys Val Asp Ser Cys Asp
                85                  90                  95

aac tgc agc aaa cag aga gag ata ctg aag cag aga aag gtg aaa gcc   336
Asn Cys Ser Lys Gln Arg Glu Ile Leu Lys Gln Arg Lys Val Lys Ala
            100                 105                 110

agg ttg acc att gct gcc gtt ctg tac ttg ctt ttc atg att gga gaa   384
Arg Leu Thr Ile Ala Ala Val Leu Tyr Leu Leu Phe Met Ile Gly Glu
        115                 120                 125

ctt gta ggt gga tac att gca aat agc cta gca atc atg aca gat gca   432
Leu Val Gly Gly Tyr Ile Ala Asn Ser Leu Ala Ile Met Thr Asp Ala
    130                 135                 140

ctt cat atg tta act gac cta agc gcc atc ata ctc acc ctg ctt gct   480
Leu His Met Leu Thr Asp Leu Ser Ala Ile Ile Leu Thr Leu Leu Ala
145                 150                 155                 160

ttg tgg cta tca tca aaa tca cca acc aaa aga ttc acc ttt gga ttt   528
Leu Trp Leu Ser Ser Lys Ser Pro Thr Lys Arg Phe Thr Phe Gly Phe
                165                 170                 175

cat cgc tta gag gtt ttg tca gct atg att agt gtg ctg ttg gtg tat   576
His Arg Leu Glu Val Leu Ser Ala Met Ile Ser Val Leu Leu Val Tyr
            180                 185                 190
```

```
ata ctt atg gga ttc ctc tta tat gaa gct gtg caa aga act atc cat   624
Ile Leu Met Gly Phe Leu Leu Tyr Glu Ala Val Gln Arg Thr Ile His
        195                 200                 205

atg aac tat gaa ata aat gga gat ata atg ctc atc acc gca gct gtt   672
Met Asn Tyr Glu Ile Asn Gly Asp Ile Met Leu Ile Thr Ala Ala Val
    210                 215                 220

gga gtt gca gtt aat gta ata atg ggg ttt ctg ttg aac cag tct ggt   720
Gly Val Ala Val Asn Val Ile Met Gly Phe Leu Leu Asn Gln Ser Gly
225                 230                 235                 240

cac cgt cac tcc cat tcc cac tcc ctg cct tca aat tcc cct acc aga   768
His Arg His Ser His Ser His Ser Leu Pro Ser Asn Ser Pro Thr Arg
                245                 250                 255

ggt tct ggg tgt gaa cgt aac cat ggg cag gat agc ctg gca gtg aga   816
Gly Ser Gly Cys Glu Arg Asn His Gly Gln Asp Ser Leu Ala Val Arg
            260                 265                 270

gct gca ttt gta cat gct ttg gga gat ctg gta cag agt gtt ggt gtg   864
Ala Ala Phe Val His Ala Leu Gly Asp Leu Val Gln Ser Val Gly Val
        275                 280                 285

cta ata gct gca tac atc ata cga ttc aag cca gaa tac aag att gct   912
Leu Ile Ala Ala Tyr Ile Ile Arg Phe Lys Pro Glu Tyr Lys Ile Ala
    290                 295                 300

gac ccc atc tgt aca tac gta ttt tca tta ctt gtg gct ttt aca aca   960
Asp Pro Ile Cys Thr Tyr Val Phe Ser Leu Leu Val Ala Phe Thr Thr
305                 310                 315                 320

ttt cga atc ata tgg gat aca gta gtt ata ata cta gaa ggt gtg cca  1008
Phe Arg Ile Ile Trp Asp Thr Val Val Ile Ile Leu Glu Gly Val Pro
                325                 330                 335

agc cat ttg aat gta gac tat atc aaa gaa gcc ttg atg aaa ata gaa  1056
Ser His Leu Asn Val Asp Tyr Ile Lys Glu Ala Leu Met Lys Ile Glu
            340                 345                 350

gat gta tat tca gtc gaa gat tta aat atc tgg tct ctc act tca gga  1104
Asp Val Tyr Ser Val Glu Asp Leu Asn Ile Trp Ser Leu Thr Ser Gly
        355                 360                 365

aaa tct act gcc ata gtt cac ata cag cta att cct gga agt tca tct  1152
Lys Ser Thr Ala Ile Val His Ile Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ser Ser
    370                 375                 380

aaa tgg gag gaa gta cag tcc aaa gca aac cat tta tta ttg aac aca  1200
Lys Trp Glu Glu Val Gln Ser Lys Ala Asn His Leu Leu Leu Asn Thr
385                 390                 395                 400

ttt ggc atg tat aga tgt act att cag ctt cag agt tac agg caa gaa  1248
Phe Gly Met Tyr Arg Cys Thr Ile Gln Leu Gln Ser Tyr Arg Gln Glu
                405                 410                 415

gtg gac aga act tgt gca aat tgt cag agt tct agt ccc taa          1290
Val Asp Arg Thr Cys Ala Asn Cys Gln Ser Ser Ser Pro  *
            420                 425
```

<210> 55
<211> 1746
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>

<221> CDS
<222> (28)...(1623)

<400> 55

```
agaattcggc acgacggggt tctggcc atg aag ccc acc tca ggc cca gag gag 54
                              Met Lys Pro Thr Ser Gly Pro Glu Glu
                               1               5

gcc cgg cgg cca gcc tcg gac atc cgc gtg ttc gcc agc aac tgc tcg   102
Ala Arg Arg Pro Ala Ser Asp Ile Arg Val Phe Ala Ser Asn Cys Ser
 10                  15                  20                  25

atg cac ggg ctg ggc cac gtc ttc ggg cca ggc agc ctg agc ctg cgc   150
Met His Gly Leu Gly His Val Phe Gly Pro Gly Ser Leu Ser Leu Arg
                 30                  35                  40

cgg ggg atg tgg gca gcg gcc gtg gtc ctg tca gtg gcc acc ttc ctc   198
Arg Gly Met Trp Ala Ala Ala Val Val Leu Ser Val Ala Thr Phe Leu
             45                  50                  55

tac cag gtg gct gag agg gtg cgc tac tac agg gag ttc cac cac cag   246
Tyr Gln Val Ala Glu Arg Val Arg Tyr Tyr Arg Glu Phe His His Gln
         60                  65                  70

act gcc ctg gat gag cga gaa agc cac cgg ctc atc ttc ccg gct gtc   294
Thr Ala Leu Asp Glu Arg Glu Ser His Arg Leu Ile Phe Pro Ala Val
     75                  80                  85

acc ctg tgc aac atc aac cca ctg cgc cgc tcg cgc cta acg ccc aac   342
Thr Leu Cys Asn Ile Asn Pro Leu Arg Arg Ser Arg Leu Thr Pro Asn
 90                  95                 100                 105

gac ctg cac tgg gct ggg tct gcg ctg ctg ggc ctg gat ccc gca gag   390
Asp Leu His Trp Ala Gly Ser Ala Leu Leu Gly Leu Asp Pro Ala Glu
                110                 115                 120

cac gcc gcc ttc ctg cgc gcc ctg ggc cgg ccc cct gca ccg ccc ggc   438
His Ala Ala Phe Leu Arg Ala Leu Gly Arg Pro Pro Ala Pro Pro Gly
            125                 130                 135

ttc atg ccc agt ccc acc ttt gac atg gcg caa ctc tat gcc cgt gct   486
Phe Met Pro Ser Pro Thr Phe Asp Met Ala Gln Leu Tyr Ala Arg Ala
        140                 145                 150

ggg cac tcc ctg gat gac atg ctg ctg gac tgt cgc ttc cgt ggc caa   534
Gly His Ser Leu Asp Asp Met Leu Leu Asp Cys Arg Phe Arg Gly Gln
    155                 160                 165

cct tgt ggg cct gag aac ttc acc acg atc ttc acc cgg atg gga aag   582
Pro Cys Gly Pro Glu Asn Phe Thr Thr Ile Phe Thr Arg Met Gly Lys
170                 175                 180                 185

tgc tac aca ttt aac tct ggc gct gat ggg gca gag ctg ctc acc act   630
Cys Tyr Thr Phe Asn Ser Gly Ala Asp Gly Ala Glu Leu Leu Thr Thr
                190                 195                 200

act agg ggt ggc atg ggc aat ggg ctg gac atc atg ctg gac gtg cag   678
Thr Arg Gly Gly Met Gly Asn Gly Leu Asp Ile Met Leu Asp Val Gln
            205                 210                 215

cag gag gaa tat cta cct gtg tgg agg gac aat gag gag acc ccg ttt   726
Gln Glu Glu Tyr Leu Pro Val Trp Arg Asp Asn Glu Glu Thr Pro Phe
        220                 225                 230

gag gtg ggg atc cga gtg cag atc cac agc cag gag gag ccg ccc atc   774
Glu Val Gly Ile Arg Val Gln Ile His Ser Gln Glu Glu Pro Pro Ile
    235                 240                 245

atc gat cag ctg ggc ttg ggg gtg tcc ccg ggc tac cag acc ttt gtt   822
```

```
Ile Asp Gln Leu Gly Leu Gly Val Ser Pro Gly Tyr Gln Thr Phe Val
250                 255                 260                 265

tct tgc cag cag cag cag ctg agc ttc ctg cca ccg ccc tgg ggc gat   870
Ser Cys Gln Gln Gln Gln Leu Ser Phe Leu Pro Pro Pro Trp Gly Asp
                270                 275                 280

tgc agt tca gca tct ctg aac ccc aac tat gag cca gag ccc tct gat   918
Cys Ser Ser Ala Ser Leu Asn Pro Asn Tyr Glu Pro Glu Pro Ser Asp
            285                 290                 295

ccc cta ggc tcc ccc agc ccc agc ccc agc cct ccc tat acc ctt atg   966
Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Ser Pro Ser Pro Pro Tyr Thr Leu Met
        300                 305                 310

ggg tgt cgc ctg gcc tgc gaa acc cgc tac gtg gct cgg aag tgc ggc   1014
Gly Cys Arg Leu Ala Cys Glu Thr Arg Tyr Val Ala Arg Lys Cys Gly
    315                 320                 325

tgc cga atg gtg tac atg cca ggc gac gtg cca gtg tgc agc ccc cag   1062
Cys Arg Met Val Tyr Met Pro Gly Asp Val Pro Val Cys Ser Pro Gln
330                 335                 340                 345

cag tac aag aac tgt gcc cac ccg gcc ata gat gcc atg ctt cgc aag   1110
Gln Tyr Lys Asn Cys Ala His Pro Ala Ile Asp Ala Met Leu Arg Lys
                350                 355                 360

gac tcg tgc gcc tgc ccc aac ccg tgc gcc agc acg cgc tac gcc aag   1158
Asp Ser Cys Ala Cys Pro Asn Pro Cys Ala Ser Thr Arg Tyr Ala Lys
            365                 370                 375

gag ctc tcc atg gtg cgg atc ccg agc cgc gcc gcc gcg cgc ttc ctg   1206
Glu Leu Ser Met Val Arg Ile Pro Ser Arg Ala Ala Ala Arg Phe Leu
        380                 385                 390

gcc cgg aag ctc aac cgc agc gag gcc tac atc gcg gag aac gtg ctg   1254
Ala Arg Lys Leu Asn Arg Ser Glu Ala Tyr Ile Ala Glu Asn Val Leu
    395                 400                 405

gcc ctg gac atc ttc ttt gag gcc ctc aac tat gag acc gtg gag cag   1302
Ala Leu Asp Ile Phe Phe Glu Ala Leu Asn Tyr Glu Thr Val Glu Gln
410                 415                 420                 425

aag aag gcc tat gag atg tca gag ctg ctt ggt gac att ggg ggc cag   1350
Lys Lys Ala Tyr Glu Met Ser Glu Leu Leu Gly Asp Ile Gly Gly Gln
                430                 435                 440

atg ggg ctg ttc atc ggg gcc agc ctg ctc acc atc ctc gag atc cta   1398
Met Gly Leu Phe Ile Gly Ala Ser Leu Leu Thr Ile Leu Glu Ile Leu
            445                 450                 455

gac tac ctc tgt gag gtg ttc cga gac aag gtc ctg gga tat ttc tgg   1446
Asp Tyr Leu Cys Glu Val Phe Arg Asp Lys Val Leu Gly Tyr Phe Trp
        460                 465                 470

aac cga cag cac tcc caa agg cac tcc agc acc aat ctg ctt cag gaa   1494
Asn Arg Gln His Ser Gln Arg His Ser Ser Thr Asn Leu Leu Gln Glu
    475                 480                 485

ggg ctg ggc agc cat cga acc caa gtt ccc cac ctc agc ctg ggc ccc   1542
Gly Leu Gly Ser His Arg Thr Gln Val Pro His Leu Ser Leu Gly Pro
490                 495                 500                 505

aga cct ccc acc cct ccc tgt gcc gtc acc aag act ctc tcc gcc tcc   1590
Arg Pro Pro Thr Pro Pro Cys Ala Val Thr Lys Thr Leu Ser Ala Ser
                510                 515                 520

cac cgc acc tgc tac ctt gtc aca cag ctc tag acctgctgtc tgtgtcctcg 1643
His Arg Thr Cys Tyr Leu Val Thr Gln Leu  *
```

525 530

gagccccgcc ctgacatcct ggacatgcct agcctgcacg tagcttttcc gtcttcaccc 1703
caaataaagt cctaatgcat caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa 1746

<210> 56
<211> 531
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 56

```
Met Lys Pro Thr Ser Gly Pro Glu Glu Ala Arg Arg Pro Ala Ser Asp
 1               5                  10                  15
Ile Arg Val Phe Ala Ser Asn Cys Ser Met His Gly Leu Gly His Val
            20                  25                  30
Phe Gly Pro Gly Ser Leu Ser Leu Arg Arg Gly Met Trp Ala Ala Ala
        35                  40                  45
Val Val Leu Ser Val Ala Thr Phe Leu Tyr Gln Val Ala Glu Arg Val
    50                  55                  60
Arg Tyr Tyr Arg Glu Phe His His Gln Thr Ala Leu Asp Glu Arg Glu
65                  70                  75                  80
Ser His Arg Leu Ile Phe Pro Ala Val Thr Leu Cys Asn Ile Asn Pro
                85                  90                  95
Leu Arg Arg Ser Arg Leu Thr Pro Asn Asp Leu His Trp Ala Gly Ser
            100                 105                 110
Ala Leu Leu Gly Leu Asp Pro Ala Glu His Ala Ala Phe Leu Arg Ala
        115                 120                 125
Leu Gly Arg Pro Pro Ala Pro Pro Gly Phe Met Pro Ser Pro Thr Phe
    130                 135                 140
Asp Met Ala Gln Leu Tyr Ala Arg Ala Gly His Ser Leu Asp Asp Met
145                 150                 155                 160
Leu Leu Asp Cys Arg Phe Arg Gly Gln Pro Cys Gly Pro Glu Asn Phe
                165                 170                 175
Thr Thr Ile Phe Thr Arg Met Gly Lys Cys Tyr Thr Phe Asn Ser Gly
            180                 185                 190
Ala Asp Gly Ala Glu Leu Leu Thr Thr Thr Arg Gly Gly Met Gly Asn
        195                 200                 205
Gly Leu Asp Ile Met Leu Asp Val Gln Gln Glu Glu Tyr Leu Pro Val
    210                 215                 220
Trp Arg Asp Asn Glu Glu Thr Pro Phe Glu Val Gly Ile Arg Val Gln
225                 230                 235                 240
Ile His Ser Gln Glu Glu Pro Pro Ile Ile Asp Gln Leu Gly Leu Gly
                245                 250                 255
Val Ser Pro Gly Tyr Gln Thr Phe Val Ser Cys Gln Gln Gln Gln Leu
            260                 265                 270
Ser Phe Leu Pro Pro Pro Trp Gly Asp Cys Ser Ser Ala Ser Leu Asn
        275                 280                 285
Pro Asn Tyr Glu Pro Glu Pro Ser Asp Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro
    290                 295                 300
Ser Pro Ser Pro Pro Tyr Thr Leu Met Gly Cys Arg Leu Ala Cys Glu
305                 310                 315                 320
Thr Arg Tyr Val Ala Arg Lys Cys Gly Cys Arg Met Val Tyr Met Pro
                325                 330                 335
Gly Asp Val Pro Val Cys Ser Pro Gln Gln Tyr Lys Asn Cys Ala His
            340                 345                 350
Pro Ala Ile Asp Ala Met Leu Arg Lys Asp Ser Cys Ala Cys Pro Asn
        355                 360                 365
Pro Cys Ala Ser Thr Arg Tyr Ala Lys Glu Leu Ser Met Val Arg Ile
    370                 375                 380
Pro Ser Arg Ala Ala Ala Arg Phe Leu Ala Arg Lys Leu Asn Arg Ser
385                 390                 395                 400
Glu Ala Tyr Ile Ala Glu Asn Val Leu Ala Leu Asp Ile Phe Phe Glu
                405                 410                 415
Ala Leu Asn Tyr Glu Thr Val Glu Gln Lys Lys Ala Tyr Glu Met Ser
            420                 425                 430
Glu Leu Leu Gly Asp Ile Gly Gly Gln Met Gly Leu Phe Ile Gly Ala
        435                 440                 445
Ser Leu Leu Thr Ile Leu Glu Ile Leu Asp Tyr Leu Cys Glu Val Phe
    450                 455                 460
```

```
Arg Asp Lys Val Leu Gly Tyr Phe Trp Asn Arg Gln His Ser Gln Arg
465                 470                 475                 480
His Ser Ser Thr Asn Leu Leu Gln Glu Gly Leu Gly Ser His Arg Thr
                485                 490                 495
Gln Val Pro His Leu Ser Leu Gly Pro Arg Pro Pro Thr Pro Pro Cys
            500                 505                 510
Ala Val Thr Lys Thr Leu Ser Ala Ser His Arg Thr Cys Tyr Leu Val
        515                 520                 525
Thr Gln Leu
    530
```

<210> 57
<211> 1596
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1596)

<400> 57

```
atg aag ccc acc tca ggc cca gag gag gcc cgg cgg cca gcc tcg gac   48
Met Lys Pro Thr Ser Gly Pro Glu Glu Ala Arg Arg Pro Ala Ser Asp
 1               5                  10                  15

atc cgc gtg ttc gcc agc aac tgc tcg atg cac ggg ctg ggc cac gtc   96
Ile Arg Val Phe Ala Ser Asn Cys Ser Met His Gly Leu Gly His Val
            20                  25                  30

ttc ggg cca ggc agc ctg agc ctg cgc cgg ggg atg tgg gca gcg gcc   144
Phe Gly Pro Gly Ser Leu Ser Leu Arg Arg Gly Met Trp Ala Ala Ala
        35                  40                  45

gtg gtc ctg tca gtg gcc acc ttc ctc tac cag gtg gct gag agg gtg   192
Val Val Leu Ser Val Ala Thr Phe Leu Tyr Gln Val Ala Glu Arg Val
    50                  55                  60

cgc tac tac agg gag ttc cac cac cag act gcc ctg gat gag cga gaa   240
Arg Tyr Tyr Arg Glu Phe His His Gln Thr Ala Leu Asp Glu Arg Glu
65                  70                  75                  80

agc cac cgg ctc atc ttc ccg gct gtc acc ctg tgc aac atc aac cca   288
Ser His Arg Leu Ile Phe Pro Ala Val Thr Leu Cys Asn Ile Asn Pro
                85                  90                  95

ctg cgc cgc tcg cgc cta acg ccc aac gac ctg cac tgg gct ggg tct   336
Leu Arg Arg Ser Arg Leu Thr Pro Asn Asp Leu His Trp Ala Gly Ser
            100                 105                 110

gcg ctg ctg ggc ctg gat ccc gca gag cac gcc gcc ttc ctg cgc gcc   384
Ala Leu Leu Gly Leu Asp Pro Ala Glu His Ala Ala Phe Leu Arg Ala
        115                 120                 125

ctg ggc cgg ccc cct gca ccg ccc ggc ttc atg ccc agt ccc acc ttt   432
Leu Gly Arg Pro Pro Ala Pro Pro Gly Phe Met Pro Ser Pro Thr Phe
    130                 135                 140

gac atg gcg caa ctc tat gcc cgt gct ggg cac tcc ctg gat gac atg   480
Asp Met Ala Gln Leu Tyr Ala Arg Ala Gly His Ser Leu Asp Asp Met
145                 150                 155                 160

ctg ctg gac tgt cgc ttc cgt ggc caa cct tgt ggg cct gag aac ttc   528
Leu Leu Asp Cys Arg Phe Arg Gly Gln Pro Cys Gly Pro Glu Asn Phe
                165                 170                 175

acc acg atc ttc acc cgg atg gga aag tgc tac aca ttt aac tct ggc   576
Thr Thr Ile Phe Thr Arg Met Gly Lys Cys Tyr Thr Phe Asn Ser Gly
            180                 185                 190
```

```
gct gat ggg gca gag ctg ctc acc act act agg ggt ggc atg ggc aat   624
Ala Asp Gly Ala Glu Leu Leu Thr Thr Thr Arg Gly Gly Met Gly Asn
        195                 200                 205

ggg ctg gac atc atg ctg gac gtg cag cag gag gaa tat cta cct gtg   672
Gly Leu Asp Ile Met Leu Asp Val Gln Gln Glu Glu Tyr Leu Pro Val
    210                 215                 220

tgg agg gac aat gag gag acc ccg ttt gag gtg ggg atc cga gtg cag   720
Trp Arg Asp Asn Glu Glu Thr Pro Phe Glu Val Gly Ile Arg Val Gln
225                 230                 235                 240

atc cac agc cag gag gag ccg ccc atc atc gat cag ctg ggc ttg ggg   768
Ile His Ser Gln Glu Glu Pro Pro Ile Ile Asp Gln Leu Gly Leu Gly
                245                 250                 255

gtg tcc ccg ggc tac cag acc ttt gtt tct tgc cag cag cag cag ctg   816
Val Ser Pro Gly Tyr Gln Thr Phe Val Ser Cys Gln Gln Gln Gln Leu
            260                 265                 270

agc ttc ctg cca ccg ccc tgg ggc gat tgc agt tca gca tct ctg aac   864
Ser Phe Leu Pro Pro Pro Trp Gly Asp Cys Ser Ser Ala Ser Leu Asn
        275                 280                 285

ccc aac tat gag cca gag ccc tct gat ccc cta ggc tcc ccc agc ccc   912
Pro Asn Tyr Glu Pro Glu Pro Ser Asp Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro
    290                 295                 300

agc ccc agc cct ccc tat acc ctt atg ggg tgt cgc ctg gcc tgc gaa   960
Ser Pro Ser Pro Pro Tyr Thr Leu Met Gly Cys Arg Leu Ala Cys Glu
305                 310                 315                 320

acc cgc tac gtg gct cgg aag tgc ggc tgc cga atg gtg tac atg cca  1008
Thr Arg Tyr Val Ala Arg Lys Cys Gly Cys Arg Met Val Tyr Met Pro
                325                 330                 335

ggc gac gtg cca gtg tgc agc ccc cag cag tac aag aac tgt gcc cac  1056
Gly Asp Val Pro Val Cys Ser Pro Gln Gln Tyr Lys Asn Cys Ala His
            340                 345                 350

ccg gcc ata gat gcc atg ctt cgc aag gac tcg tgc gcc tgc ccc aac  1104
Pro Ala Ile Asp Ala Met Leu Arg Lys Asp Ser Cys Ala Cys Pro Asn
        355                 360                 365

ccg tgc gcc agc acg cgc tac gcc aag gag ctc tcc atg gtg cgg atc  1152
Pro Cys Ala Ser Thr Arg Tyr Ala Lys Glu Leu Ser Met Val Arg Ile
    370                 375                 380

ccg agc cgc gcc gcc gcg cgc ttc ctg gcc cgg aag ctc aac cgc agc  1200
Pro Ser Arg Ala Ala Ala Arg Phe Leu Ala Arg Lys Leu Asn Arg Ser
385                 390                 395                 400

gag gcc tac atc gcg gag aac gtg ctg gcc ctg gac atc ttc ttt gag  1248
Glu Ala Tyr Ile Ala Glu Asn Val Leu Ala Leu Asp Ile Phe Phe Glu
                405                 410                 415

gcc ctc aac tat gag acc gtg gag cag aag aag gcc tat gag atg tca  1296
Ala Leu Asn Tyr Glu Thr Val Glu Gln Lys Lys Ala Tyr Glu Met Ser
            420                 425                 430

gag ctg ctt ggt gac att ggg ggc cag atg ggg ctg ttc atc ggg gcc  1344
Glu Leu Leu Gly Asp Ile Gly Gly Gln Met Gly Leu Phe Ile Gly Ala
        435                 440                 445

agc ctg ctc acc atc ctc gag atc cta gac tac ctc tgt gag gtg ttc  1392
Ser Leu Leu Thr Ile Leu Glu Ile Leu Asp Tyr Leu Cys Glu Val Phe
    450                 455                 460
```

```
cga gac aag gtc ctg gga tat ttc tgg aac cga cag cac tcc caa agg   1440
Arg Asp Lys Val Leu Gly Tyr Phe Trp Asn Arg Gln His Ser Gln Arg
465                 470                 475                 480

cac tcc agc acc aat ctg ctt cag gaa ggg ctg ggc agc cat cga acc   1488
His Ser Ser Thr Asn Leu Leu Gln Glu Gly Leu Gly Ser His Arg Thr
                485                 490                 495

caa gtt ccc cac ctc agc ctg ggc ccc aga cct ccc acc cct ccc tgt   1536
Gln Val Pro His Leu Ser Leu Gly Pro Arg Pro Pro Thr Pro Pro Cys
            500                 505                 510

gcc gtc acc aag act ctc tcc gcc tcc cac cgc acc tgc tac ctt gtc   1584
Ala Val Thr Lys Thr Leu Ser Ala Ser His Arg Thr Cys Tyr Leu Val
        515                 520                 525

aca cag ctc tag                                                   1596
Thr Gln Leu  *
    530


<210> 58
<211> 1670
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (69)...(1175)

<400> 58
ccaaccacaa gcaccaaagc agaggggcag gcagcacacc acccagcagc cagagcacca 60
gcccagcc atg gtc ctt gag gtg agt gac cac caa gtg cta aat gac gcc  110
         Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala
          1               5                  10

gag gtt gcc gcc ctc ctg gag aac ttc agc tct tcc tat gac tat gga   158
Glu Val Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly
 15                  20                  25                  30

gaa aac gag agt gac tcg tgc tgt acc tcc ccg ccc tgc cca cag gac   206
Glu Asn Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp
                35                  40                  45

ttc agc ctg aac ttc gac cgg gcc ttc ctg cca gcc ctc tac agc ctc   254
Phe Ser Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu
            50                  55                  60

ctc ttt ctg ctg ggg ctg ctg ggc aac ggc gcg gtg gca gcc gtg ctg   302
Leu Phe Leu Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu
        65                  70                  75

ctg agc cgg cgg aca gcc ctg agc agc acc gac acc ttc ctg ctc cac   350
Leu Ser Arg Arg Thr Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His
    80                  85                  90

cta gct gta gca gac acg ctg ctg gtg ctg aca ctg ccg ctc tgg gca   398
Leu Ala Val Ala Asp Thr Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala
 95                  100                 105                 110

gtg gac gct gcc gtc cag tgg gtc ttt ggc tct ggc ctc tgc aaa gtg   446
Val Asp Ala Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Ser Gly Leu Cys Lys Val
                115                 120                 125

gca ggt gcc ctc ttc aac atc aac ttc tac gca gga gcc ctc ctg ctg   494
Ala Gly Ala Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Leu Leu Leu
            130                 135                 140

gcc tgc atc agc ttt gac cgc tac ctg aac ata gtt cat gcc acc cag   542
```

```
Ala Cys Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Asn Ile Val His Ala Thr Gln
        145                 150                 155

ctc tac cgc cgg ggg ccc ccg gcc cgc gtg acc ctc acc tgc ctg gct   590
Leu Tyr Arg Arg Gly Pro Pro Ala Arg Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala
    160                 165                 170

gtc tgg ggg ctc tgc ctg ctt ttc gcc ctc cca gac ttc atc ttc ctg   638
Val Trp Gly Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Phe Leu
175                 180                 185                 190

tcg gcc cac cac gac gag cgc ctc aac gcc acc cac tgc caa tac aac   686
Ser Ala His His Asp Glu Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn
                195                 200                 205

ttc cca cag gtg ggc cgc acg gct ctg cgg gtg ctg cag ctg gtg gct   734
Phe Pro Gln Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala
            210                 215                 220

ggc ttt ctg ctg ccc ctg ctg gtc atg gcc tac tgc tat gcc cac atc   782
Gly Phe Leu Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile
        225                 230                 235

ctg gcc gtg ctg ctg gtt tcc agg ggc cag cgg cgc ctg cgg gcc atg   830
Leu Ala Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met
    240                 245                 250

cgg ctg gtg gtg gtg gtc gtg gtg gcc ttt gcc ctc tgc tgg acc ccc   878
Arg Leu Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro
255                 260                 265                 270

tat cac ctg gtg gtg ctg gtg gac atc ctc atg gac ctg ggc gct ttg   926
Tyr His Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu
                275                 280                 285

gcc cgc aac tgt ggc cga gaa agc agg gta gac gtg gcc aag tcg gtc   974
Ala Arg Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val
            290                 295                 300

acc tca ggc ctg ggc tac atg cac tgc tgc ctc aac ccg ctg ctc tat   1022
Thr Ser Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr
        305                 310                 315

gcc ttt gta ggg gtc aag ttc cgg gag cgg atg tgg atg ctg ctc ttg   1070
Ala Phe Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu
    320                 325                 330

cgc ctg ggc tgc ccc aac cag aga ggg ctc cag agg cag cca tcg tct   1118
Arg Leu Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser
335                 340                 345                 350

tcc cgc cgg gat tca tcc tgg tct gag acc tca gag gcc tcc tac tcg   1166
Ser Arg Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser
                355                 360                 365

ggc ttg tga ggccggaatc cgggctcccc tttcgcccac agtctgactt           1215
Gly Leu  *


ccccgcattc caggctcctc cctccctctg ccggctctgg ctctccccaa tatcctcgct 1275
cccgggactc actggcagcc ccagcaccac caggtctccc gggaagccac cctcccagct 1335
ctgaggactg caccattgct gctccttagc tgccaagccc catcctgccg cccgaggtgg 1395
ctgcctggag ccccactgcc cttctcattt ggaaactaaa acttcatctt ccccaagtgc 1455
ggggagtaca aggcatggcg tagagggtgc tgccccatga agccacagcc caggcctcca 1515
gctcagcagt gactgtggcc atggtccccа agacctctat atttgctctt ttatttttat 1575
gtctaaaatc ctgcttaaaa cttttcaata aacaagatcg tcaggaccaa aaaaaaaaaa 1635
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa                           1670

<210> 59
```

<211> 368
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 59
Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15
Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn
20 25 30
Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser
35 40 45
Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu Leu Phe
50 55 60
Leu Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu Leu Ser
65 70 75 80
Arg Arg Thr Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His Leu Ala
85 90 95
Val Ala Asp Thr Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala Val Asp
100 105 110
Ala Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Ser Gly Leu Cys Lys Val Ala Gly
115 120 125
Ala Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Leu Leu Leu Ala Cys
130 135 140
Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Asn Ile Val His Ala Thr Gln Leu Tyr
145 150 155 160
Arg Arg Gly Pro Pro Ala Arg Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Val Trp
165 170 175
Gly Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Phe Leu Ser Ala
180 185 190
His His Asp Glu Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn Phe Pro
195 200 205
Gln Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala Gly Phe
210 215 220
Leu Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile Leu Ala
225 230 235 240
Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met Arg Leu
245 250 255
Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro Tyr His
260 265 270
Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu Ala Arg
275 280 285
Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser
290 295 300
Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe
305 310 315 320
Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu Arg Leu
325 330 335
Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg
340 345 350
Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser Gly Leu
355 360 365

<210> 60
<211> 1107
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1107)

<400> 60
atg gtc ctt gag gtg agt gac cac caa gtg cta aat gac gcc gag gtt 48
Met Val Leu Glu Val Ser Asp His Gln Val Leu Asn Asp Ala Glu Val
1 5 10 15

gcc gcc ctc ctg gag aac ttc agc tct tcc tat gac tat gga gaa aac 96
Ala Ala Leu Leu Glu Asn Phe Ser Ser Ser Tyr Asp Tyr Gly Glu Asn

```
                20                  25                  30

gag agt gac tcg tgc tgt acc tcc ccg ccc tgc cca cag gac ttc agc   144
Glu Ser Asp Ser Cys Cys Thr Ser Pro Pro Cys Pro Gln Asp Phe Ser
        35                  40                  45

ctg aac ttc gac cgg gcc ttc ctg cca gcc ctc tac agc ctc ctc ttt   192
Leu Asn Phe Asp Arg Ala Phe Leu Pro Ala Leu Tyr Ser Leu Leu Phe
    50                  55                  60

ctg ctg ggg ctg ctg ggc aac ggc gcg gtg gca gcc gtg ctg ctg agc   240
Leu Leu Gly Leu Leu Gly Asn Gly Ala Val Ala Ala Val Leu Leu Ser
65                  70                  75                  80

cgg cgg aca gcc ctg agc agc acc gac acc ttc ctg ctc cac cta gct   288
Arg Arg Thr Ala Leu Ser Ser Thr Asp Thr Phe Leu Leu His Leu Ala
                85                  90                  95

gta gca gac acg ctg ctg gtg ctg aca ctg ccg ctc tgg gca gtg gac   336
Val Ala Asp Thr Leu Leu Val Leu Thr Leu Pro Leu Trp Ala Val Asp
            100                 105                 110

gct gcc gtc cag tgg gtc ttt ggc tct ggc ctc tgc aaa gtg gca ggt   384
Ala Ala Val Gln Trp Val Phe Gly Ser Gly Leu Cys Lys Val Ala Gly
        115                 120                 125

gcc ctc ttc aac atc aac ttc tac gca gga gcc ctc ctg ctg gcc tgc   432
Ala Leu Phe Asn Ile Asn Phe Tyr Ala Gly Ala Leu Leu Leu Ala Cys
    130                 135                 140

atc agc ttt gac cgc tac ctg aac ata gtt cat gcc acc cag ctc tac   480
Ile Ser Phe Asp Arg Tyr Leu Asn Ile Val His Ala Thr Gln Leu Tyr
145                 150                 155                 160

cgc cgg ggg ccc ccg gcc cgc gtg acc ctc acc tgc ctg gct gtc tgg   528
Arg Arg Gly Pro Pro Ala Arg Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Val Trp
                165                 170                 175

ggg ctc tgc ctg ctt ttc gcc ctc cca gac ttc atc ttc ctg tcg gcc   576
Gly Leu Cys Leu Leu Phe Ala Leu Pro Asp Phe Ile Phe Leu Ser Ala
            180                 185                 190

cac cac gac gag cgc ctc aac gcc acc cac tgc caa tac aac ttc cca   624
His His Asp Glu Arg Leu Asn Ala Thr His Cys Gln Tyr Asn Phe Pro
        195                 200                 205

cag gtg ggc cgc acg gct ctg cgg gtg ctg cag ctg gtg gct ggc ttt   672
Gln Val Gly Arg Thr Ala Leu Arg Val Leu Gln Leu Val Ala Gly Phe
    210                 215                 220

ctg ctg ccc ctg ctg gtc atg gcc tac tgc tat gcc cac atc ctg gcc   720
Leu Leu Pro Leu Leu Val Met Ala Tyr Cys Tyr Ala His Ile Leu Ala
225                 230                 235                 240

gtg ctg ctg gtt tcc agg ggc cag cgg cgc ctg cgg gcc atg cgg ctg   768
Val Leu Leu Val Ser Arg Gly Gln Arg Arg Leu Arg Ala Met Arg Leu
                245                 250                 255

gtg gtg gtg gtc gtg gtg gcc ttt gcc ctc tgc tgg acc ccc tat cac   816
Val Val Val Val Val Val Ala Phe Ala Leu Cys Trp Thr Pro Tyr His
            260                 265                 270

ctg gtg gtg ctg gtg gac atc ctc atg gac ctg ggc gct ttg gcc cgc   864
Leu Val Val Leu Val Asp Ile Leu Met Asp Leu Gly Ala Leu Ala Arg
        275                 280                 285

aac tgt ggc cga gaa agc agg gta gac gtg gcc aag tcg gtc acc tca   912
Asn Cys Gly Arg Glu Ser Arg Val Asp Val Ala Lys Ser Val Thr Ser
    290                 295                 300
```

```
ggc ctg ggc tac atg cac tgc tgc ctc aac ccg ctg ctc tat gcc ttt   960
Gly Leu Gly Tyr Met His Cys Cys Leu Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Phe
305                 310                 315                 320

gta ggg gtc aag ttc cgg gag cgg atg tgg atg ctg ctc ttg cgc ctg   1008
Val Gly Val Lys Phe Arg Glu Arg Met Trp Met Leu Leu Leu Arg Leu
                325                 330                 335

ggc tgc ccc aac cag aga ggg ctc cag agg cag cca tcg tct tcc cgc   1056
Gly Cys Pro Asn Gln Arg Gly Leu Gln Arg Gln Pro Ser Ser Ser Arg
            340                 345                 350

cgg gat tca tcc tgg tct gag acc tca gag gcc tcc tac tcg ggc ttg   1104
Arg Asp Ser Ser Trp Ser Glu Thr Ser Glu Ala Ser Tyr Ser Gly Leu
        355                 360                 365

tga                                                               1107
 *
```

<210> 61
<211> 3614
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (19)...(2778)

```
<400> 61
cctcggcggc gcccaacg atg acc gct ccc tgg cgg cgc ctc cgg agt ctg   51
                      Met Thr Ala Pro Trp Arg Arg Leu Arg Ser Leu
                       1               5                  10

gtt tgg gaa tac tgg gcc ggg ctc ctc gtg tgc gcc ttc tgg atc ccg   99
Val Trp Glu Tyr Trp Ala Gly Leu Leu Val Cys Ala Phe Trp Ile Pro
            15                  20                  25

gac tcg cgc ggg atg ccc cac gtc atc cgg atc gga gga atc ttc gag   147
Asp Ser Arg Gly Met Pro His Val Ile Arg Ile Gly Gly Ile Phe Glu
        30                  35                  40

tat gcg gac ggc ccc aac gcc cag gtc atg aat gcc gag gag cat gcc   195
Tyr Ala Asp Gly Pro Asn Ala Gln Val Met Asn Ala Glu Glu His Ala
    45                  50                  55

ttt cga ttt tct gcc aac atc atc aac agg aac agg act ctg ctg ccc   243
Phe Arg Phe Ser Ala Asn Ile Ile Asn Arg Asn Arg Thr Leu Leu Pro
60                  65                  70                  75

aac aca acc ttg acc tat gac ata cag agg att cac ttc cat gac agc   291
Asn Thr Thr Leu Thr Tyr Asp Ile Gln Arg Ile His Phe His Asp Ser
                80                  85                  90

ttc gag gcg acc aaa aag gcc tgt gac cag ctg gca ctg ggc gtg gtg   339
Phe Glu Ala Thr Lys Lys Ala Cys Asp Gln Leu Ala Leu Gly Val Val
            95                  100                 105

gcg atc ttc ggc cca tca cag ggc tcc tgc acc aat gcc gtc cag tcc   387
Ala Ile Phe Gly Pro Ser Gln Gly Ser Cys Thr Asn Ala Val Gln Ser
        110                 115                 120

atc tgc aat gcc ctg gag gtg ccc cac atc cag ctg cgt tgg aag cac   435
Ile Cys Asn Ala Leu Glu Val Pro His Ile Gln Leu Arg Trp Lys His
    125                 130                 135

cac ccg ctg gac aac aag gac acc ttc tac gtg aac ctc tac ccc gac   483
```

```
His Pro Leu Asp Asn Lys Asp Thr Phe Tyr Val Asn Leu Tyr Pro Asp
140                 145                 150                 155

tac gcc tcg ctc agc cat gcc atc ctc gac ctg gtc cag tac ctc aag   531
Tyr Ala Ser Leu Ser His Ala Ile Leu Asp Leu Val Gln Tyr Leu Lys
                160                 165                 170

tgg cgg tca gcc acc gtg gtc tat gac gac agt aca ggg ctc atc cga   579
Trp Arg Ser Ala Thr Val Val Tyr Asp Asp Ser Thr Gly Leu Ile Arg
            175                 180                 185

ctg cag gag ctc atc atg gcc cca tca aga tac aac atc cgc ctg aag   627
Leu Gln Glu Leu Ile Met Ala Pro Ser Arg Tyr Asn Ile Arg Leu Lys
        190                 195                 200

atc cgt cag ctc ccc atc gac tct gac gac tcg cgc ccc ttg ctc aag   675
Ile Arg Gln Leu Pro Ile Asp Ser Asp Asp Ser Arg Pro Leu Leu Lys
    205                 210                 215

gag atg aag cga ggc cgg gaa ttc cgc att atc ttc gac tgc agc cac   723
Glu Met Lys Arg Gly Arg Glu Phe Arg Ile Ile Phe Asp Cys Ser His
220                 225                 230                 235

act atg gcg gcc cag atc ctc aag cag gcc atg gcc atg ggc atg atg   771
Thr Met Ala Ala Gln Ile Leu Lys Gln Ala Met Ala Met Gly Met Met
                240                 245                 250

act gag tac tac cac ttc atc ttc acc act ctg gat ctc tac gct tta   819
Thr Glu Tyr Tyr His Phe Ile Phe Thr Thr Leu Asp Leu Tyr Ala Leu
            255                 260                 265

gac ctg gag ccc tac cgc tac tca ggc gtg aac ctg aca gga ttc cgg   867
Asp Leu Glu Pro Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Asn Leu Thr Gly Phe Arg
        270                 275                 280

att ctc aat gtg gac aac cca cac gtc tcg gcc att gtg gag aag tgg   915
Ile Leu Asn Val Asp Asn Pro His Val Ser Ala Ile Val Glu Lys Trp
    285                 290                 295

tcc atg gag cgg ctg cag gca gct ccc cgg gcc gag tct ggc ctg ctg   963
Ser Met Glu Arg Leu Gln Ala Ala Pro Arg Ala Glu Ser Gly Leu Leu
300                 305                 310                 315

gat gga gtg atg atg act gat gca gcc tta ctg tac gac gcc gtc cat   1011
Asp Gly Val Met Met Thr Asp Ala Ala Leu Leu Tyr Asp Ala Val His
                320                 325                 330

atc gtg tcc gtg tgc tac cag cgg gca cca cag atg acc gtg aac tcc   1059
Ile Val Ser Val Cys Tyr Gln Arg Ala Pro Gln Met Thr Val Asn Ser
            335                 340                 345

ctg cag tgc cat cgg cac aag gcc tgg cgc ttt ggc ggc cgc ttc atg   1107
Leu Gln Cys His Arg His Lys Ala Trp Arg Phe Gly Gly Arg Phe Met
        350                 355                 360

aac ttc atc aag gag gct caa tgg gaa gga tta act gga cga att gtt   1155
Asn Phe Ile Lys Glu Ala Gln Trp Glu Gly Leu Thr Gly Arg Ile Val
    365                 370                 375

ttc aac aaa act agt ggc ttg cgg acg gat ttt gat ctg gac atc atc   1203
Phe Asn Lys Thr Ser Gly Leu Arg Thr Asp Phe Asp Leu Asp Ile Ile
380                 385                 390                 395

agc ctg aaa gag gat ggc ctg gag aag gtt ggg gtg tgg agt cct gcc   1251
Ser Leu Lys Glu Asp Gly Leu Glu Lys Val Gly Val Trp Ser Pro Ala
                400                 405                 410

gac ggg ctc aac atc act gag gtt gcc aaa ggc cga ggc cct aat gtc   1299
Asp Gly Leu Asn Ile Thr Glu Val Ala Lys Gly Arg Gly Pro Asn Val
```

```
                415                 420                 425

acc gac tct ctg aca aac aga tca ctc att gtc acc aca gtg ctg gag   1347
Thr Asp Ser Leu Thr Asn Arg Ser Leu Ile Val Thr Thr Val Leu Glu
        430                 435                 440

gag ccc ttc gtc atg ttt cgg aaa tca gac agg acg cta tat ggg aat   1395
Glu Pro Phe Val Met Phe Arg Lys Ser Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Asn
    445                 450                 455

gac cgg ttc gag ggc tac tgc atc gac ctg cta aag gag ctg gcc cac   1443
Asp Arg Phe Glu Gly Tyr Cys Ile Asp Leu Leu Lys Glu Leu Ala His
460                 465                 470                 475

atc ctt ggt ttc tcc tat gag atc cgg ctg gtg gag gac ggc aag tac   1491
Ile Leu Gly Phe Ser Tyr Glu Ile Arg Leu Val Glu Asp Gly Lys Tyr
                480                 485                 490

ggg gca cag gat gac aag ggc cag tgg aac ggc atg gtc aag gag ctc   1539
Gly Ala Gln Asp Asp Lys Gly Gln Trp Asn Gly Met Val Lys Glu Leu
            495                 500                 505

atc gac cac aag gca gat ctg gcc gtg gcc ccc ctg acc atc acc cat   1587
Ile Asp His Lys Ala Asp Leu Ala Val Ala Pro Leu Thr Ile Thr His
        510                 515                 520

gtt cga gag aag gcc atc gac ttc tcc aag ccc ttc atg aca ctt ggt   1635
Val Arg Glu Lys Ala Ile Asp Phe Ser Lys Pro Phe Met Thr Leu Gly
    525                 530                 535

gtg agc atc ctg tat cga aag ccc aat ggc acc aac ccc agc gtc ttc   1683
Val Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Pro Asn Gly Thr Asn Pro Ser Val Phe
540                 545                 550                 555

tcc ttc ctc aat ccc ctg tcc cca gac atc tgg atg tat gtt ctc ctc   1731
Ser Phe Leu Asn Pro Leu Ser Pro Asp Ile Trp Met Tyr Val Leu Leu
                560                 565                 570

gcc tac ctg ggg gtc agc tgt gtc ctc ttc gtc atc gcc agg ttc agc   1779
Ala Tyr Leu Gly Val Ser Cys Val Leu Phe Val Ile Ala Arg Phe Ser
            575                 580                 585

cct tat gag tgg tac gat gct cac ccc tgc aac cct ggc tcc gag gtg   1827
Pro Tyr Glu Trp Tyr Asp Ala His Pro Cys Asn Pro Gly Ser Glu Val
        590                 595                 600

gtg gaa aat aac ttc act ctg ctt aac agc ttc tgg ttt gga atg gga   1875
Val Glu Asn Asn Phe Thr Leu Leu Asn Ser Phe Trp Phe Gly Met Gly
    605                 610                 615

tcc ctg atg cag caa ggg tct gtg ctg atg ccc aaa gcc ctg tcc aca   1923
Ser Leu Met Gln Gln Gly Ser Val Leu Met Pro Lys Ala Leu Ser Thr
620                 625                 630                 635

cgc atc att ggt ggc atc tgg tgg ttc ttt acg ctc atc atc atc tct   1971
Arg Ile Ile Gly Gly Ile Trp Trp Phe Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser
                640                 645                 650

tcc tac acg gcc aac ctg gct gcc ttt ctg acc gtg gag cgc atg gaa   2019
Ser Tyr Thr Ala Asn Leu Ala Ala Phe Leu Thr Val Glu Arg Met Glu
            655                 660                 665

tca ccc att gac tct gct gat gac ctg gcc aag caa acc aaa atc gag   2067
Ser Pro Ile Asp Ser Ala Asp Asp Leu Ala Lys Gln Thr Lys Ile Glu
        670                 675                 680

tat ggg gct gtc aag gat ggg gcc acc atg acc ttc ttc aag aaa tcc   2115
Tyr Gly Ala Val Lys Asp Gly Ala Thr Met Thr Phe Phe Lys Lys Ser
    685                 690                 695
```

```
aag atc tcc acc ttc gag aag atg tgg gcc ttc atg agc agg aag cca   2163
Lys Ile Ser Thr Phe Glu Lys Met Trp Ala Phe Met Ser Arg Lys Pro
700                 705                 710                 715

tcg gcg ctg gtg aag aac aac gag gag ggc atc cag agg gcc ctg acg   2211
Ser Ala Leu Val Lys Asn Asn Glu Glu Gly Ile Gln Arg Ala Leu Thr
                720                 725                 730

gcc gac tac gcg ctg ctc atg gag tcc acc acc atc gag tac gtc acg   2259
Ala Asp Tyr Ala Leu Leu Met Glu Ser Thr Thr Ile Glu Tyr Val Thr
            735                 740                 745

cag agg aac tgc aac ctc acc cag atc ggg ggc ctc att gac tcc aag   2307
Gln Arg Asn Cys Asn Leu Thr Gln Ile Gly Gly Leu Ile Asp Ser Lys
        750                 755                 760

ggc tac ggc atc ggc acg ccc atg ggc tcc cca tac cgg gac aag atc   2355
Gly Tyr Gly Ile Gly Thr Pro Met Gly Ser Pro Tyr Arg Asp Lys Ile
    765                 770                 775

acc atc gcc atc ctg cag ctt cag gag gag gac aag ctg cat atc atg   2403
Thr Ile Ala Ile Leu Gln Leu Gln Glu Glu Asp Lys Leu His Ile Met
780                 785                 790                 795

aag gag aag tgg tgg cgg ggc agc ggg tgt cct gag gag gaa aac aaa   2451
Lys Glu Lys Trp Trp Arg Gly Ser Gly Cys Pro Glu Glu Glu Asn Lys
                800                 805                 810

gag gcc agt gcc ctg ggg atc cag aag atc ggg ggc atc ttc att gtc   2499
Glu Ala Ser Ala Leu Gly Ile Gln Lys Ile Gly Gly Ile Phe Ile Val
            815                 820                 825

ctg gcc gcc ggg ctg gtc ctc tct gtg ctg gtg gcc gtg ggc gag ttt   2547
Leu Ala Ala Gly Leu Val Leu Ser Val Leu Val Ala Val Gly Glu Phe
        830                 835                 840

gtg tac aag ctc cgc aaa aca gca gag aga gag cag cgt tcc ttc tgc   2595
Val Tyr Lys Leu Arg Lys Thr Ala Glu Arg Glu Gln Arg Ser Phe Cys
    845                 850                 855

agc acc gtg gcc gat gag atc cgt ttc tcc ctt acc tgc cag cgt cga   2643
Ser Thr Val Ala Asp Glu Ile Arg Phe Ser Leu Thr Cys Gln Arg Arg
860                 865                 870                 875

gtc aag cac aag cct cag cct ccc atg atg gtc aag act gac gcc gtc   2691
Val Lys His Lys Pro Gln Pro Pro Met Met Val Lys Thr Asp Ala Val
                880                 885                 890

atc aac atg cac aca ttc aat gac cgc cgg ctt ccc ggc aag gac agc   2739
Ile Asn Met His Thr Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys Asp Ser
            895                 900                 905

atg gcc tgc agc aca tcc tta gcc cct gtg ttc ccc tag gcacaactgg    2788
Met Ala Cys Ser Thr Ser Leu Ala Pro Val Phe Pro  *
        910                 915

ggtggggacc tcaggcctgg gggctgggca gaggaaagca aaggagattg gaaggaacgt 2848
cccctgtacc cgcactgggc ttggggacca gagctgccac ctgcctgttg ggccaggagc 2908
ctcctgccct tacctgccag gaagccagca ggctctcagg ccagctgctt gggcttcatc 2968
ctcctcagat cttctgtggg tttctaaagc tgccagccga gatagccaag gccaaaggaa 3028
gcacatgcct ctctcaggcc aaactcacct gcccctcaac tctcctccag agtcagaagt 3088
ttctgccgca gccctgcaga gggcacagaa aatggaagac agctcttata ttgccatttc 3148
ttccacaaga gcccaggcct cctacagctt gaccgtgagg ccagagacac aacttcggcg 3208
ccttaaggat gttctagcat ggctgccaat gggagctcat ggtgagggat acccatccca 3268
tatgcctggg cagaaggaag acttcatccc tctggggctg ttcacgtggt cctaatcttc 3328
tgaacttggc gctgcccctg gcagcccctg ttctggcaga gttgaagaca gagctacaca 3388
ggggaaaaga ggagtttggg gtatgggaga gaagagaatg cacaaacaga ggccgccatt 3448
ttggattctt atggacaatg acccagtggt tcctaatcct ctaggaggtc tctaagaata 3508
```

taagtggggg agtggccaca gaaaattctt ctccactttc tagccagagg agagaggacc 3568
ccctgaattt ctcacaaagg atgcccaaag atgcagccgg tatttg 3614

<210> 62
<211> 919
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 62

Met	Thr	Ala	Pro	Trp	Arg	Arg	Leu	Arg	Ser	Leu	Val	Trp	Glu	Tyr	Trp
1				5				10					15		
Ala	Gly	Leu	Leu	Val	Cys	Ala	Phe	Trp	Ile	Pro	Asp	Ser	Arg	Gly	Met
			20					25					30		
Pro	His	Val	Ile	Arg	Ile	Gly	Gly	Ile	Phe	Glu	Tyr	Ala	Asp	Gly	Pro
		35					40					45			
Asn	Ala	Gln	Val	Met	Asn	Ala	Glu	Glu	His	Ala	Phe	Arg	Phe	Ser	Ala
	50					55					60				
Asn	Ile	Ile	Asn	Arg	Asn	Arg	Thr	Leu	Leu	Pro	Asn	Thr	Thr	Leu	Thr
65					70					75					80
Tyr	Asp	Ile	Gln	Arg	Ile	His	Phe	His	Asp	Ser	Phe	Glu	Ala	Thr	Lys
				85					90					95	
Lys	Ala	Cys	Asp	Gln	Leu	Ala	Leu	Gly	Val	Val	Ala	Ile	Phe	Gly	Pro
			100					105					110		
Ser	Gln	Gly	Ser	Cys	Thr	Asn	Ala	Val	Gln	Ser	Ile	Cys	Asn	Ala	Leu
		115					120					125			
Glu	Val	Pro	His	Ile	Gln	Leu	Arg	Trp	Lys	His	His	Pro	Leu	Asp	Asn
	130					135					140				
Lys	Asp	Thr	Phe	Tyr	Val	Asn	Leu	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Ser
145					150					155					160
His	Ala	Ile	Leu	Asp	Leu	Val	Gln	Tyr	Leu	Lys	Trp	Arg	Ser	Ala	Thr
				165					170					175	
Val	Val	Tyr	Asp	Asp	Ser	Thr	Gly	Leu	Ile	Arg	Leu	Gln	Glu	Leu	Ile
			180					185					190		
Met	Ala	Pro	Ser	Arg	Tyr	Asn	Ile	Arg	Leu	Lys	Ile	Arg	Gln	Leu	Pro
		195					200					205			
Ile	Asp	Ser	Asp	Asp	Ser	Arg	Pro	Leu	Leu	Lys	Glu	Met	Lys	Arg	Gly
	210					215					220				
Arg	Glu	Phe	Arg	Ile	Ile	Phe	Asp	Cys	Ser	His	Thr	Met	Ala	Ala	Gln
225					230					235					240
Ile	Leu	Lys	Gln	Ala	Met	Ala	Met	Gly	Met	Met	Thr	Glu	Tyr	Tyr	His
				245					250					255	
Phe	Ile	Phe	Thr	Thr	Leu	Asp	Leu	Tyr	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	Pro	Tyr
			260					265					270		
Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Asn	Leu	Thr	Gly	Phe	Arg	Ile	Leu	Asn	Val	Asp
		275					280					285			
Asn	Pro	His	Val	Ser	Ala	Ile	Val	Glu	Lys	Trp	Ser	Met	Glu	Arg	Leu
	290					295					300				
Gln	Ala	Ala	Pro	Arg	Ala	Glu	Ser	Gly	Leu	Leu	Asp	Gly	Val	Met	Met
305					310					315					320
Thr	Asp	Ala	Ala	Leu	Leu	Tyr	Asp	Ala	Val	His	Ile	Val	Ser	Val	Cys
				325					330					335	
Tyr	Gln	Arg	Ala	Pro	Gln	Met	Thr	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Cys	His	Arg
			340					345					350		
His	Lys	Ala	Trp	Arg	Phe	Gly	Gly	Arg	Phe	Met	Asn	Phe	Ile	Lys	Glu
		355					360					365			
Ala	Gln	Trp	Glu	Gly	Leu	Thr	Gly	Arg	Ile	Val	Phe	Asn	Lys	Thr	Ser
	370					375					380				
Gly	Leu	Arg	Thr	Asp	Phe	Asp	Leu	Asp	Ile	Ile	Ser	Leu	Lys	Glu	Asp
385					390					395					400
Gly	Leu	Glu	Lys	Val	Gly	Val	Trp	Ser	Pro	Ala	Asp	Gly	Leu	Asn	Ile
				405					410					415	
Thr	Glu	Val	Ala	Lys	Gly	Arg	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Asp	Ser	Leu	Thr
			420					425					430		
Asn	Arg	Ser	Leu	Ile	Val	Thr	Thr	Val	Leu	Glu	Glu	Pro	Phe	Val	Met
		435					440					445			
Phe	Arg	Lys	Ser	Asp	Arg	Thr	Leu	Tyr	Gly	Asn	Asp	Arg	Phe	Glu	Gly
	450					455					460				
Tyr	Cys	Ile	Asp	Leu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	His	Ile	Leu	Gly	Phe	Ser
465					470					475					480

```
Tyr Glu Ile Arg Leu Val Glu Asp Gly Lys Tyr Gly Ala Gln Asp Asp
                485                 490                 495
Lys Gly Gln Trp Asn Gly Met Val Lys Glu Leu Ile Asp His Lys Ala
            500                 505                 510
Asp Leu Ala Val Ala Pro Leu Thr Ile Thr His Val Arg Glu Lys Ala
        515                 520                 525
Ile Asp Phe Ser Lys Pro Phe Met Thr Leu Gly Val Ser Ile Leu Tyr
    530                 535                 540
Arg Lys Pro Asn Gly Thr Asn Pro Ser Val Phe Ser Phe Leu Asn Pro
545                 550                 555                 560
Leu Ser Pro Asp Ile Trp Met Tyr Val Leu Leu Ala Tyr Leu Gly Val
                565                 570                 575
Ser Cys Val Leu Phe Val Ile Ala Arg Phe Ser Pro Tyr Glu Trp Tyr
            580                 585                 590
Asp Ala His Pro Cys Asn Pro Gly Ser Glu Val Val Glu Asn Asn Phe
        595                 600                 605
Thr Leu Leu Asn Ser Phe Trp Phe Gly Met Gly Ser Leu Met Gln Gln
    610                 615                 620
Gly Ser Val Leu Met Pro Lys Ala Leu Ser Thr Arg Ile Ile Gly Gly
625                 630                 635                 640
Ile Trp Trp Phe Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala Asn
                645                 650                 655
Leu Ala Ala Phe Leu Thr Val Glu Arg Met Glu Ser Pro Ile Asp Ser
            660                 665                 670
Ala Asp Asp Leu Ala Lys Gln Thr Lys Ile Glu Tyr Gly Ala Val Lys
        675                 680                 685
Asp Gly Ala Thr Met Thr Phe Phe Lys Lys Ser Lys Ile Ser Thr Phe
    690                 695                 700
Glu Lys Met Trp Ala Phe Met Ser Arg Lys Pro Ser Ala Leu Val Lys
705                 710                 715                 720
Asn Asn Glu Glu Gly Ile Gln Arg Ala Leu Thr Ala Asp Tyr Ala Leu
                725                 730                 735
Leu Met Glu Ser Thr Thr Ile Glu Tyr Val Thr Gln Arg Asn Cys Asn
            740                 745                 750
Leu Thr Gln Ile Gly Gly Leu Ile Asp Ser Lys Gly Tyr Gly Ile Gly
        755                 760                 765
Thr Pro Met Gly Ser Pro Tyr Arg Asp Lys Ile Thr Ile Ala Ile Leu
    770                 775                 780
Gln Leu Gln Glu Glu Asp Lys Leu His Ile Met Lys Glu Lys Trp Trp
785                 790                 795                 800
Arg Gly Ser Gly Cys Pro Glu Glu Glu Asn Lys Glu Ala Ser Ala Leu
                805                 810                 815
Gly Ile Gln Lys Ile Gly Gly Ile Phe Ile Val Leu Ala Ala Gly Leu
            820                 825                 830
Val Leu Ser Val Leu Val Ala Val Gly Glu Phe Val Tyr Lys Leu Arg
        835                 840                 845
Lys Thr Ala Glu Arg Glu Gln Arg Ser Phe Cys Ser Thr Val Ala Asp
    850                 855                 860
Glu Ile Arg Phe Ser Leu Thr Cys Gln Arg Arg Val Lys His Lys Pro
865                 870                 875                 880
Gln Pro Pro Met Met Val Lys Thr Asp Ala Val Ile Asn Met His Thr
                885                 890                 895
Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys Asp Ser Met Ala Cys Ser Thr
            900                 905                 910
Ser Leu Ala Pro Val Phe Pro
        915
```

<210> 63
<211> 2760
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(2760)

<400> 63
atg acc gct ccc tgg cgg cgc ctc cgg agt ctg gtt tgg gaa tac tgg 48

```
Met Thr Ala Pro Trp Arg Arg Leu Arg Ser Leu Val Trp Glu Tyr Trp
 1               5                  10                  15

gcc ggg ctc ctc gtg tgc gcc ttc tgg atc ccg gac tcg cgc ggg atg   96
Ala Gly Leu Leu Val Cys Ala Phe Trp Ile Pro Asp Ser Arg Gly Met
            20                  25                  30

ccc cac gtc atc cgg atc gga gga atc ttc gag tat gcg gac ggc ccc  144
Pro His Val Ile Arg Ile Gly Gly Ile Phe Glu Tyr Ala Asp Gly Pro
        35                  40                  45

aac gcc cag gtc atg aat gcc gag gag cat gcc ttt cga ttt tct gcc  192
Asn Ala Gln Val Met Asn Ala Glu Glu His Ala Phe Arg Phe Ser Ala
    50                  55                  60

aac atc atc aac agg aac agg act ctg ctg ccc aac aca acc ttg acc  240
Asn Ile Ile Asn Arg Asn Arg Thr Leu Leu Pro Asn Thr Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80

tat gac ata cag agg att cac ttc cat gac agc ttc gag gcg acc aaa  288
Tyr Asp Ile Gln Arg Ile His Phe His Asp Ser Phe Glu Ala Thr Lys
                85                  90                  95

aag gcc tgt gac cag ctg gca ctg ggc gtg gtg gcg atc ttc ggc cca  336
Lys Ala Cys Asp Gln Leu Ala Leu Gly Val Val Ala Ile Phe Gly Pro
            100                 105                 110

tca cag ggc tcc tgc acc aat gcc gtc cag tcc atc tgc aat gcc ctg  384
Ser Gln Gly Ser Cys Thr Asn Ala Val Gln Ser Ile Cys Asn Ala Leu
        115                 120                 125

gag gtg ccc cac atc cag ctg cgt tgg aag cac cac ccg ctg gac aac  432
Glu Val Pro His Ile Gln Leu Arg Trp Lys His His Pro Leu Asp Asn
    130                 135                 140

aag gac acc ttc tac gtg aac ctc tac ccc gac tac gcc tcg ctc agc  480
Lys Asp Thr Phe Tyr Val Asn Leu Tyr Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Ser
145                 150                 155                 160

cat gcc atc ctc gac ctg gtc cag tac ctc aag tgg cgg tca gcc acc  528
His Ala Ile Leu Asp Leu Val Gln Tyr Leu Lys Trp Arg Ser Ala Thr
                165                 170                 175

gtg gtc tat gac gac agt aca ggg ctc atc cga ctg cag gag ctc atc  576
Val Val Tyr Asp Asp Ser Thr Gly Leu Ile Arg Leu Gln Glu Leu Ile
            180                 185                 190

atg gcc cca tca aga tac aac atc cgc ctg aag atc cgt cag ctc ccc  624
Met Ala Pro Ser Arg Tyr Asn Ile Arg Leu Lys Ile Arg Gln Leu Pro
        195                 200                 205

atc gac tct gac gac tcg cgc ccc ttg ctc aag gag atg aag cga ggc  672
Ile Asp Ser Asp Asp Ser Arg Pro Leu Leu Lys Glu Met Lys Arg Gly
    210                 215                 220

cgg gaa ttc cgc att atc ttc gac tgc agc cac act atg gcg gcc cag  720
Arg Glu Phe Arg Ile Ile Phe Asp Cys Ser His Thr Met Ala Ala Gln
225                 230                 235                 240

atc ctc aag cag gcc atg gcc atg ggc atg atg act gag tac tac cac  768
Ile Leu Lys Gln Ala Met Ala Met Gly Met Met Thr Glu Tyr Tyr His
                245                 250                 255

ttc atc ttc acc act ctg gat ctc tac gct tta gac ctg gag ccc tac  816
Phe Ile Phe Thr Thr Leu Asp Leu Tyr Ala Leu Asp Leu Glu Pro Tyr
            260                 265                 270

cgc tac tca ggc gtg aac ctg aca gga ttc cgg att ctc aat gtg gac  864
Arg Tyr Ser Gly Val Asn Leu Thr Gly Phe Arg Ile Leu Asn Val Asp
```

```
        275                 280                 285

aac cca cac gtc tcg gcc att gtg gag aag tgg tcc atg gag cgg ctg   912
Asn Pro His Val Ser Ala Ile Val Glu Lys Trp Ser Met Glu Arg Leu
    290                 295                 300

cag gca gct ccc cgg gcc gag tct ggc ctg ctg gat gga gtg atg atg   960
Gln Ala Ala Pro Arg Ala Glu Ser Gly Leu Leu Asp Gly Val Met Met
305                 310                 315                 320

act gat gca gcc tta ctg tac gac gcc gtc cat atc gtg tcc gtg tgc  1008
Thr Asp Ala Ala Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val Ser Val Cys
                325                 330                 335

tac cag cgg gca cca cag atg acc gtg aac tcc ctg cag tgc cat cgg  1056
Tyr Gln Arg Ala Pro Gln Met Thr Val Asn Ser Leu Gln Cys His Arg
            340                 345                 350

cac aag gcc tgg cgc ttt ggc ggc cgc ttc atg aac ttc atc aag gag  1104
His Lys Ala Trp Arg Phe Gly Gly Arg Phe Met Asn Phe Ile Lys Glu
        355                 360                 365

gct caa tgg gaa gga tta act gga cga att gtt ttc aac aaa act agt  1152
Ala Gln Trp Glu Gly Leu Thr Gly Arg Ile Val Phe Asn Lys Thr Ser
    370                 375                 380

ggc ttg cgg acg gat ttt gat ctg gac atc atc agc ctg aaa gag gat  1200
Gly Leu Arg Thr Asp Phe Asp Leu Asp Ile Ile Ser Leu Lys Glu Asp
385                 390                 395                 400

ggc ctg gag aag gtt ggg gtg tgg agt cct gcc gac ggg ctc aac atc  1248
Gly Leu Glu Lys Val Gly Val Trp Ser Pro Ala Asp Gly Leu Asn Ile
                405                 410                 415

act gag gtt gcc aaa ggc cga ggc cct aat gtc acc gac tct ctg aca  1296
Thr Glu Val Ala Lys Gly Arg Gly Pro Asn Val Thr Asp Ser Leu Thr
            420                 425                 430

aac aga tca ctc att gtc acc aca gtg ctg gag gag ccc ttc gtc atg  1344
Asn Arg Ser Leu Ile Val Thr Thr Val Leu Glu Glu Pro Phe Val Met
        435                 440                 445

ttt cgg aaa tca gac agg acg cta tat ggg aat gac cgg ttc gag ggc  1392
Phe Arg Lys Ser Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Asn Asp Arg Phe Glu Gly
    450                 455                 460

tac tgc atc gac ctg cta aag gag ctg gcc cac atc ctt ggt ttc tcc  1440
Tyr Cys Ile Asp Leu Leu Lys Glu Leu Ala His Ile Leu Gly Phe Ser
465                 470                 475                 480

tat gag atc cgg ctg gtg gag gac ggc aag tac ggg gca cag gat gac  1488
Tyr Glu Ile Arg Leu Val Glu Asp Gly Lys Tyr Gly Ala Gln Asp Asp
                485                 490                 495

aag ggc cag tgg aac ggc atg gtc aag gag ctc atc gac cac aag gca  1536
Lys Gly Gln Trp Asn Gly Met Val Lys Glu Leu Ile Asp His Lys Ala
            500                 505                 510

gat ctg gcc gtg gcc ccc ctg acc atc acc cat gtt cga gag aag gcc  1584
Asp Leu Ala Val Ala Pro Leu Thr Ile Thr His Val Arg Glu Lys Ala
        515                 520                 525

atc gac ttc tcc aag ccc ttc atg aca ctt ggt gtg agc atc ctg tat  1632
Ile Asp Phe Ser Lys Pro Phe Met Thr Leu Gly Val Ser Ile Leu Tyr
    530                 535                 540

cga aag ccc aat ggc acc aac ccc agc gtc ttc tcc ttc ctc aat ccc  1680
Arg Lys Pro Asn Gly Thr Asn Pro Ser Val Phe Ser Phe Leu Asn Pro
545                 550                 555                 560
```

```
ctg tcc cca gac atc tgg atg tat gtt ctc ctc gcc tac ctg ggg gtc   1728
Leu Ser Pro Asp Ile Trp Met Tyr Val Leu Leu Ala Tyr Leu Gly Val
                565                 570                 575

agc tgt gtc ctc ttc gtc atc gcc agg ttc agc cct tat gag tgg tac   1776
Ser Cys Val Leu Phe Val Ile Ala Arg Phe Ser Pro Tyr Glu Trp Tyr
            580                 585                 590

gat gct cac ccc tgc aac cct ggc tcc gag gtg gtg gaa aat aac ttc   1824
Asp Ala His Pro Cys Asn Pro Gly Ser Glu Val Val Glu Asn Asn Phe
        595                 600                 605

act ctg ctt aac agc ttc tgg ttt gga atg gga tcc ctg atg cag caa   1872
Thr Leu Leu Asn Ser Phe Trp Phe Gly Met Gly Ser Leu Met Gln Gln
    610                 615                 620

ggg tct gtg ctg atg ccc aaa gcc ctg tcc aca cgc atc att ggt ggc   1920
Gly Ser Val Leu Met Pro Lys Ala Leu Ser Thr Arg Ile Ile Gly Gly
625                 630                 635                 640

atc tgg tgg ttc ttt acg ctc atc atc atc tct tcc tac acg gcc aac   1968
Ile Trp Trp Phe Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala Asn
                645                 650                 655

ctg gct gcc ttt ctg acc gtg gag cgc atg gaa tca ccc att gac tct   2016
Leu Ala Ala Phe Leu Thr Val Glu Arg Met Glu Ser Pro Ile Asp Ser
            660                 665                 670

gct gat gac ctg gcc aag caa acc aaa atc gag tat ggg gct gtc aag   2064
Ala Asp Asp Leu Ala Lys Gln Thr Lys Ile Glu Tyr Gly Ala Val Lys
        675                 680                 685

gat ggg gcc acc atg acc ttc ttc aag aaa tcc aag atc tcc acc ttc   2112
Asp Gly Ala Thr Met Thr Phe Phe Lys Lys Ser Lys Ile Ser Thr Phe
    690                 695                 700

gag aag atg tgg gcc ttc atg agc agg aag cca tcg gcg ctg gtg aag   2160
Glu Lys Met Trp Ala Phe Met Ser Arg Lys Pro Ser Ala Leu Val Lys
705                 710                 715                 720

aac aac gag gag ggc atc cag agg gcc ctg acg gcc gac tac gcg ctg   2208
Asn Asn Glu Glu Gly Ile Gln Arg Ala Leu Thr Ala Asp Tyr Ala Leu
                725                 730                 735

ctc atg gag tcc acc acc atc gag tac gtc acg cag agg aac tgc aac   2256
Leu Met Glu Ser Thr Thr Ile Glu Tyr Val Thr Gln Arg Asn Cys Asn
            740                 745                 750

ctc acc cag atc ggg ggc ctc att gac tcc aag ggc tac ggc atc ggc   2304
Leu Thr Gln Ile Gly Gly Leu Ile Asp Ser Lys Gly Tyr Gly Ile Gly
        755                 760                 765

acg ccc atg ggc tcc cca tac cgg gac aag atc acc atc gcc atc ctg   2352
Thr Pro Met Gly Ser Pro Tyr Arg Asp Lys Ile Thr Ile Ala Ile Leu
    770                 775                 780

cag ctt cag gag gag gac aag ctg cat atc atg aag gag aag tgg tgg   2400
Gln Leu Gln Glu Glu Asp Lys Leu His Ile Met Lys Glu Lys Trp Trp
785                 790                 795                 800

cgg ggc agc ggg tgt cct gag gag gaa aac aaa gag gcc agt gcc ctg   2448
Arg Gly Ser Gly Cys Pro Glu Glu Glu Asn Lys Glu Ala Ser Ala Leu
                805                 810                 815

ggg atc cag aag atc ggg ggc atc ttc att gtc ctg gcc gcc ggg ctg   2496
Gly Ile Gln Lys Ile Gly Gly Ile Phe Ile Val Leu Ala Ala Gly Leu
            820                 825                 830
```

```
gtc ctc tct gtg ctg gtg gcc gtg ggc gag ttt gtg tac aag ctc cgc   2544
Val Leu Ser Val Leu Val Ala Val Gly Glu Phe Val Tyr Lys Leu Arg
        835                 840                 845

aaa aca gca gag aga gag cag cgt tcc ttc tgc agc acc gtg gcc gat   2592
Lys Thr Ala Glu Arg Glu Gln Arg Ser Phe Cys Ser Thr Val Ala Asp
    850                 855                 860

gag atc cgt ttc tcc ctt acc tgc cag cgt cga gtc aag cac aag cct   2640
Glu Ile Arg Phe Ser Leu Thr Cys Gln Arg Arg Val Lys His Lys Pro
865                 870                 875                 880

cag cct ccc atg atg gtc aag act gac gcc gtc atc aac atg cac aca   2688
Gln Pro Pro Met Met Val Lys Thr Asp Ala Val Ile Asn Met His Thr
                885                 890                 895

ttc aat gac cgc cgg ctt ccc ggc aag gac agc atg gcc tgc agc aca   2736
Phe Asn Asp Arg Arg Leu Pro Gly Lys Asp Ser Met Ala Cys Ser Thr
            900                 905                 910

tcc tta gcc cct gtg ttc ccc tag                                  2760
Ser Leu Ala Pro Val Phe Pro  *
        915
```

<210> 64
<211> 1380
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (8)...(1267)

<400> 64

```
cagcagc atg cgg ggg ttg ctg gtg ttg agt gtc ctg ttg ggg gct gtc   49
       Met Arg Gly Leu Leu Val Leu Ser Val Leu Leu Gly Ala Val
        1               5                  10

ttt ggc aag gag gac ttt gtg ggg cat cag gtg ctc cga atc tct gta   97
Phe Gly Lys Glu Asp Phe Val Gly His Gln Val Leu Arg Ile Ser Val
 15                  20                  25                  30

gcc gat gag gcc cag gta cag aag gtg aag gag ctg gag gac ctg gag   145
Ala Asp Glu Ala Gln Val Gln Lys Val Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu
                35                  40                  45

cac ctg cag ctg gac ttc tgg cgg ggg cct gcc cac cct ggc tcc ccc   193
His Leu Gln Leu Asp Phe Trp Arg Gly Pro Ala His Pro Gly Ser Pro
            50                  55                  60

atc gac gtc cga gtg ccc ttc ccc agc atc cag gcg gtc aag atc ttt   241
Ile Asp Val Arg Val Pro Phe Pro Ser Ile Gln Ala Val Lys Ile Phe
        65                  70                  75

ctg gag tcc cac ggc atc agc tat gag acc atg atc gag gac gtg cag   289
Leu Glu Ser His Gly Ile Ser Tyr Glu Thr Met Ile Glu Asp Val Gln
    80                  85                  90

tcg ctg ctg gac gag gag cag gag cag atg ttc gcc ttc cgg tcc cgg   337
Ser Leu Leu Asp Glu Glu Gln Glu Gln Met Phe Ala Phe Arg Ser Arg
 95                  100                 105                 110

gcg cgc tcc acc gac act ttt aac tac gcc acc tac cac acc ctg gag   385
Ala Arg Ser Thr Asp Thr Phe Asn Tyr Ala Thr Tyr His Thr Leu Glu
                115                 120                 125

gag atc tat gac ttc ctg gac ctg ctg gtg gcg gag aac ccg cac ctt   433
Glu Ile Tyr Asp Phe Leu Asp Leu Leu Val Ala Glu Asn Pro His Leu
```

```
            130                 135                 140

gtc agc aag atc cag att ggc aac acc tat gaa ggg cgt ccc att tat   481
Val Ser Lys Ile Gln Ile Gly Asn Thr Tyr Glu Gly Arg Pro Ile Tyr
        145                 150                 155

gtg ctg aag ttc agc acg ggg ggc agt aag cgt cca gcc atc tgg atc   529
Val Leu Lys Phe Ser Thr Gly Gly Ser Lys Arg Pro Ala Ile Trp Ile
    160                 165                 170

gac acg ggc atc cat tcc cgg gag tgg gtc acc cag gcc agt ggg gtc   577
Asp Thr Gly Ile His Ser Arg Glu Trp Val Thr Gln Ala Ser Gly Val
175                 180                 185                 190

tgg ttt gca aag aag atc act caa gac tat ggg cag gat gca gct ttc   625
Trp Phe Ala Lys Lys Ile Thr Gln Asp Tyr Gly Gln Asp Ala Ala Phe
                195                 200                 205

acc gcc att ctc gac acc ttg gac atc ttc ctg gag atc gtc acc aac   673
Thr Ala Ile Leu Asp Thr Leu Asp Ile Phe Leu Glu Ile Val Thr Asn
            210                 215                 220

cct gat ggc ttt gcc ttc acg cac agc acg aat cgc atg tgg cgc aag   721
Pro Asp Gly Phe Ala Phe Thr His Ser Thr Asn Arg Met Trp Arg Lys
        225                 230                 235

act cgg tcc cac aca gca ggc tcc ctc tgt att ggc gtg gac ccc aac   769
Thr Arg Ser His Thr Ala Gly Ser Leu Cys Ile Gly Val Asp Pro Asn
    240                 245                 250

agg aac tgg gac gct ggc ttt ggg ttg tcc gga gcc agc agt aac ccc   817
Arg Asn Trp Asp Ala Gly Phe Gly Leu Ser Gly Ala Ser Ser Asn Pro
255                 260                 265                 270

tgc tcg gag act tac cac ggc aag ttt gcc aat tcc gaa gtg gag gtc   865
Cys Ser Glu Thr Tyr His Gly Lys Phe Ala Asn Ser Glu Val Glu Val
                275                 280                 285

aag tcc att gta gac ttt gtg aag gac cat ggg aac atc aag gcc ttc   913
Lys Ser Ile Val Asp Phe Val Lys Asp His Gly Asn Ile Lys Ala Phe
            290                 295                 300

atc tcc atc cac agc tac tcc cag ctc ctc atg tat ccc tat ggc tac   961
Ile Ser Ile His Ser Tyr Ser Gln Leu Leu Met Tyr Pro Tyr Gly Tyr
        305                 310                 315

aaa aca gaa cca gtc cct gac cag gat gag ctg gat cag ctt tcc aag   1009
Lys Thr Glu Pro Val Pro Asp Gln Asp Glu Leu Asp Gln Leu Ser Lys
    320                 325                 330

gct gct gtg aca gcc ctg gcc tct ctc tac ggg acc aag ttc aac tat   1057
Ala Ala Val Thr Ala Leu Ala Ser Leu Tyr Gly Thr Lys Phe Asn Tyr
335                 340                 345                 350

ggc agc atc atc aag gca att tat caa gcc agt gga agc act att gac   1105
Gly Ser Ile Ile Lys Ala Ile Tyr Gln Ala Ser Gly Ser Thr Ile Asp
                355                 360                 365

tgg acc tac agc cag ggc atc aag tac tcc ttc acc ttc gag ctc cgg   1153
Trp Thr Tyr Ser Gln Gly Ile Lys Tyr Ser Phe Thr Phe Glu Leu Arg
            370                 375                 380

gac act ggg cgc tat ggc ttc ctg ctg cca gcc tcc cag atc atc ccc   1201
Asp Thr Gly Arg Tyr Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser Gln Ile Ile Pro
        385                 390                 395

aca gcc aag gag acg tgg ctg gcg ctt ctg acc atc atg gag cac acc   1249
Thr Ala Lys Glu Thr Trp Leu Ala Leu Leu Thr Ile Met Glu His Thr
    400                 405                 410
```

```
ctg aat cac ccc tac tga gctgaccctt tgacaccctt cttgtcctcc          1297
Leu Asn His Pro Tyr  *
415

tctctggccc catccaggca accaaataaa gtttgagtgt accaggaaca gaatcctggg 1357
gcttgcaaaa aaaaaaaaaa aaa                                          1380

<210> 65
<211> 419
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

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

<210> 66
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (1)...(1260)

<400> 66

```
atg cgg ggg ttg ctg gtg ttg agt gtc ctg ttg ggg gct gtc ttt ggc   48
Met Arg Gly Leu Leu Val Leu Ser Val Leu Leu Gly Ala Val Phe Gly
 1               5                  10                  15

aag gag gac ttt gtg ggg cat cag gtg ctc cga atc tct gta gcc gat   96
Lys Glu Asp Phe Val Gly His Gln Val Leu Arg Ile Ser Val Ala Asp
            20                  25                  30

gag gcc cag gta cag aag gtg aag gag ctg gag gac ctg gag cac ctg  144
Glu Ala Gln Val Gln Lys Val Lys Glu Leu Glu Asp Leu Glu His Leu
        35                  40                  45

cag ctg gac ttc tgg cgg ggg cct gcc cac cct ggc tcc ccc atc gac  192
Gln Leu Asp Phe Trp Arg Gly Pro Ala His Pro Gly Ser Pro Ile Asp
    50                  55                  60

gtc cga gtg ccc ttc ccc agc atc cag gcg gtc aag atc ttt ctg gag  240
Val Arg Val Pro Phe Pro Ser Ile Gln Ala Val Lys Ile Phe Leu Glu
65                  70                  75                  80

tcc cac ggc atc agc tat gag acc atg atc gag gac gtg cag tcg ctg  288
Ser His Gly Ile Ser Tyr Glu Thr Met Ile Glu Asp Val Gln Ser Leu
                85                  90                  95

ctg gac gag gag cag gag cag atg ttc gcc ttc cgg tcc cgg gcg cgc  336
Leu Asp Glu Glu Gln Glu Gln Met Phe Ala Phe Arg Ser Arg Ala Arg
            100                 105                 110

tcc acc gac act ttt aac tac gcc acc tac cac acc ctg gag gag atc  384
Ser Thr Asp Thr Phe Asn Tyr Ala Thr Tyr His Thr Leu Glu Glu Ile
        115                 120                 125

tat gac ttc ctg gac ctg ctg gtg gcg gag aac ccg cac ctt gtc agc  432
Tyr Asp Phe Leu Asp Leu Leu Val Ala Glu Asn Pro His Leu Val Ser
    130                 135                 140

aag atc cag att ggc aac acc tat gaa ggg cgt ccc att tat gtg ctg  480
Lys Ile Gln Ile Gly Asn Thr Tyr Glu Gly Arg Pro Ile Tyr Val Leu
145                 150                 155                 160

aag ttc agc acg ggg ggc agt aag cgt cca gcc atc tgg atc gac acg  528
Lys Phe Ser Thr Gly Gly Ser Lys Arg Pro Ala Ile Trp Ile Asp Thr
                165                 170                 175

ggc atc cat tcc cgg gag tgg gtc acc cag gcc agt ggg gtc tgg ttt  576
Gly Ile His Ser Arg Glu Trp Val Thr Gln Ala Ser Gly Val Trp Phe
            180                 185                 190

gca aag aag atc act caa gac tat ggg cag gat gca gct ttc acc gcc  624
Ala Lys Lys Ile Thr Gln Asp Tyr Gly Gln Asp Ala Ala Phe Thr Ala
        195                 200                 205

att ctc gac acc ttg gac atc ttc ctg gag atc gtc acc aac cct gat  672
Ile Leu Asp Thr Leu Asp Ile Phe Leu Glu Ile Val Thr Asn Pro Asp
    210                 215                 220

ggc ttt gcc ttc acg cac agc acg aat cgc atg tgg cgc aag act cgg  720
Gly Phe Ala Phe Thr His Ser Thr Asn Arg Met Trp Arg Lys Thr Arg
```

```
225                 230                 235                 240

tcc cac aca gca ggc tcc ctc tgt att ggc gtg gac ccc aac agg aac   768
Ser His Thr Ala Gly Ser Leu Cys Ile Gly Val Asp Pro Asn Arg Asn
                245                 250                 255

tgg gac gct ggc ttt ggg ttg tcc gga gcc agc agt aac ccc tgc tcg   816
Trp Asp Ala Gly Phe Gly Leu Ser Gly Ala Ser Ser Asn Pro Cys Ser
            260                 265                 270

gag act tac cac ggc aag ttt gcc aat tcc gaa gtg gag gtc aag tcc   864
Glu Thr Tyr His Gly Lys Phe Ala Asn Ser Glu Val Glu Val Lys Ser
        275                 280                 285

att gta gac ttt gtg aag gac cat ggg aac atc aag gcc ttc atc tcc   912
Ile Val Asp Phe Val Lys Asp His Gly Asn Ile Lys Ala Phe Ile Ser
    290                 295                 300

atc cac agc tac tcc cag ctc ctc atg tat ccc tat ggc tac aaa aca   960
Ile His Ser Tyr Ser Gln Leu Leu Met Tyr Pro Tyr Gly Tyr Lys Thr
305                 310                 315                 320

gaa cca gtc cct gac cag gat gag ctg gat cag ctt tcc aag gct gct  1008
Glu Pro Val Pro Asp Gln Asp Glu Leu Asp Gln Leu Ser Lys Ala Ala
                325                 330                 335

gtg aca gcc ctg gcc tct ctc tac ggg acc aag ttc aac tat ggc agc  1056
Val Thr Ala Leu Ala Ser Leu Tyr Gly Thr Lys Phe Asn Tyr Gly Ser
            340                 345                 350

atc atc aag gca att tat caa gcc agt gga agc act att gac tgg acc  1104
Ile Ile Lys Ala Ile Tyr Gln Ala Ser Gly Ser Thr Ile Asp Trp Thr
        355                 360                 365

tac agc cag ggc atc aag tac tcc ttc acc ttc gag ctc cgg gac act  1152
Tyr Ser Gln Gly Ile Lys Tyr Ser Phe Thr Phe Glu Leu Arg Asp Thr
    370                 375                 380

ggg cgc tat ggc ttc ctg ctg cca gcc tcc cag atc atc ccc aca gcc  1200
Gly Arg Tyr Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser Gln Ile Ile Pro Thr Ala
385                 390                 395                 400

aag gag acg tgg ctg gcg ctt ctg acc atc atg gag cac acc ctg aat  1248
Lys Glu Thr Trp Leu Ala Leu Leu Thr Ile Met Glu His Thr Leu Asn
                405                 410                 415

cac ccc tac tga                                                 1260
His Pro Tyr  *
```

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C12Q 1/68
US CL : 435/6
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

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	WO 00/50589 (LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 31 August 2000 (31.08.2000); see entire document, especially SEQ ID NO: 2.	1
A	US 5,674,691 A (BOYD et al.) 7 October 1997 (07.10.1997); see entire document, especially SEQ ID NO: 9.	1
A	WICKS et al. Molecular cloning of HEK, the gene encoding a receptor tyrosine kinase expressed by human lymphoid tumor cell lines. March 1992. Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A., Vol. 89, pages 1611-1615; see entire document, especially the Abstract and Figure 1.	1

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 April 2003 (26.04.2003)	16 SEP 2003
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer David A. Lambertson FOR: Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/01450

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 as it reads on the nucleic acid for 1435.

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/US03/01450

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 examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups 1-22, claim(s) 1, drawn to a method for identifying a compound capable of treating a urological disorder comprising assaying the ability of a compound to modulate the expression of a nucleic acid. For each individual group, a different nucleic acid sequence selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 is modulated (i.e., Group 1 modulates the expression of the 1435 nucleic acid, group 2 modulates the expression of the 559 nucleic acid).

Groups 23-45, claim(s) 1, drawn to a method for identifying a compound capable of treating a urological disorder comprising assaying the ability of a compound to modulate the activity of a polypeptide. For each individual group, a different polypeptide selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 is modulated (i.e., Group 1 modulates the activity of the 1435 polypeptide, group 2 modulates the activity of the 559 polypeptide).

Groups 46-68, claim(s) 2-8, drawn to a method for identifying a compound capable of modulating a hyperplasia comprising assaying the ability of a compound to modulate the expression of a nucleic acid. For each individual group, a different nucleic acid sequence selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 is modulated (i.e., Group 1 modulates the expression of the 1435 nucleic acid, group 2 modulates the expression of the 559 nucleic acid).

Group 69-91, claim(s) 2-8, drawn to a method for identifying a compound capable of modulating a hyperplasia comprising assaying the ability of a compound to modulate the activity of a polypeptide. For each individual group, a different polypeptide selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 is modulated (i.e., Group 1 modulates the activity of the 1435 polypeptide, group 2 modulates the activity of the 559 polypeptide).

Group 92-114, claim(s) 9-13, drawn to a method of treating a subject with a urological disorder comprising administering a compound that modulates a polypeptide selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 (i.e., Group 1 modulates the activity of the 1435 polypeptide, group 2 modulates the activity of the 559 polypeptide).

Group 115-137, claim(s) 9-13, drawn to a method of treating a subject with a urological disorder comprising administering a compound that modulates the expression of a nucleic acid selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 (i.e., Group 1 modulates the expression of the 1435 nucleic acid, group 2 modulates the expression of the 559 nucleic acid).

The inventions listed as Groups 1-137 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:

First, as it concerns the individual nucleic acid and polypeptide sequences, each individual sequence selected from 1435, 559, 34021, 44099, 25278, 641, 260, 55089, 21407, 42032, 46656, 62553, 302, 323, 12303, 985, 13237, 18926, 318, 2058 or 6351 has a special technical feature corresponding to its sequence. Therefore any method in which a different sequence is modulated has a special technical feature associated with each individual sequence, thus a method of modulating one sequence has a special technical feature that is different from modulating a different, second sequence. In the interest of brevity, the remaining discussion will concern the differences in the special technical features of the larger "groups" in which each individual sequence is included (e.g., Groups 1-22 versus Groups 23-45, etc.).

The special technical feature of Groups 1-22 is a method of modulating a urological disorder by modulating the expression of a nucleic acid.

The special technical feature of Groups 23-45 is a method of modulating a urological disorder by modulating the activity of a polypeptide. This special technical feature is different from that of Groups 1-22 because a method of modulating the activity of a polypeptide does not require modulating the expression of a nucleic acid.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/01450

The special technical feature of Groups 46-68 is a method of modulating a hyperplasia by modulating the expression of a nucleic acid. This special technical feature is different from that of Groups 1-22 because a method in which a hyperplasia is modulated does not require modulating a urological disease.

The special technical feature of Groups 69-91 is a method of modulating a hyperplasia by modulating the activity of a polypeptide. This special technical feature is different from that of Groups 1-22 because a method in which a hyperplasia is modulated does not require modulating a urological disease, and because a method of modulating the activity of a polypeptide does not require modulating the expression of a nucleic acid.

The special technical activity of Groups 92-114 is a method of treating a patient by modulating the expression of a nucleic acid. This special technical feature is different from that of Groups 1-22 because a method of treating a patient has a different result than a method of identifying compounds.

The special technical activity of Groups 115-137 is a method of treating a patient by modulating the activity of a polypeptide. This special technical feature is different from that of Groups 1-22 because a method of treating a patient has a different result than a method of identifying compounds, and because a method of treating a patient by modulating the activity of a polypeptide does not require modulating the expression of a nucleic acid.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
SEQ DATABASES, WEST, PALM, MEDLINE
Search Terms: 1435, Inventor's names, HEK, receptor tyrosine kinase, urological disorder.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 48/00	Ａ６１Ｋ 48/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ 5/00	Ａ６１Ｐ 5/00		
Ａ６１Ｐ 5/26	Ａ６１Ｐ 5/26		
Ａ６１Ｐ 5/28	Ａ６１Ｐ 5/28		
Ａ６１Ｐ 5/38	Ａ６１Ｐ 5/38		
Ａ６１Ｐ 5/44	Ａ６１Ｐ 5/44		
Ａ６１Ｐ 13/00	Ａ６１Ｐ 13/00		
Ａ６１Ｐ 13/02	Ａ６１Ｐ 13/02		
Ａ６１Ｐ 13/08	Ａ６１Ｐ 13/08		
Ａ６１Ｐ 13/10	Ａ６１Ｐ 13/10		
Ａ６１Ｐ 13/12	Ａ６１Ｐ 13/12		
Ａ６１Ｐ 25/00	Ａ６１Ｐ 25/00		
Ａ６１Ｐ 25/02	Ａ６１Ｐ 25/02		
Ａ６１Ｐ 35/00	Ａ６１Ｐ 35/00		
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ｃ１２Ｎ 15/09	Ｃ１２Ｑ 1/02		
Ｃ１２Ｑ 1/02	Ｇ０１Ｎ 33/15	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ 33/15	Ｇ０１Ｎ 33/50	Ｚ	
Ｇ０１Ｎ 33/50	Ｃ１２Ｎ 15/00	Ａ	
	Ａ６１Ｋ 37/02		

(31)優先権主張番号 60/374,063
(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 60/403,468
(32)優先日 平成14年8月14日(2002.8.14)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/414,262
(32)優先日 平成14年9月27日(2002.9.27)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/419,986
(32)優先日 平成14年10月21日(2002.10.21)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/423,809
(32)優先日 平成14年11月5日(2002.11.5)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 60/429,797
(32)優先日 平成14年11月26日(2002.11.26)
(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,MX,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 シロスーサンチアゴ, 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
(72)発明者 カリチェティ, ベンカテスワール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１, ウォルサム, ステアーンズ ヒル ロード ８０２

Ｆターム(参考) 2G045 AA34 AA35 DA13 DA36 FB02 FB03
4B024 AA01 AA11 BA07 BA10 BA11 BA63 CA04 DA02 EA04 GA11
HA11 HA14 HA17
4B063 QA01 QA18 QQ21 QQ27 QQ32 QQ53 QQ79 QR08 QR32 QR56
QR62 QR80 QS24 QS25 QS34 QS36 QS38 QX01
4C084 AA02 AA13 AA17 BA04 DB63 DB70 DC02 DC12 DC32 DC50
NA14 ZA02 ZA20 ZA81 ZB26 ZC03 ZC08 ZC10 ZC19 ZC20
ZC41 ZC42
4C085 AA13 AA14 BB07 BB11 BB22 CC02 CC07 CC08 CC21 CC31
DD23 DD62 DD63 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA20 ZA81
ZB26 ZC03 ZC08 ZC10 ZC19 ZC20 ZC41 ZC42

(54)【発明の名称】１４３５分子、５５９分子、３４０２１分子、４４０９９分子、２５２７８分子、６４１分子、２６０分子、５５０８９分子、２１４０７分子、４２０３２分子、４６６５６分子、６２５５３分子、３０２分子、３２３分子、１２３０３分子、９８５分子、１３２３７分子、１３６０１分子、１８９２６分子、３１８分子、２０５８分子または６３５１分子を用いる泌尿器疾患を処置するための方法および組成物